



---

## Модуль програми ISPOR із дистанційної освіти: “Систематичні Огляди та Мета-Аналізи: Застосування”

---

**Викладач: Сьюзан Д. Росс,  
Др., FRCPC  
Директор, SD Ross Consulting  
Бостон, USA**

---

### **Систематичні Огляди та Мета-аналізи: Застосування (СЛАЙД 1)**

Доброго дня. Мене звуть Сьюзан Росс. Ласкаво запрошую прослухати дистанційний навчальний модуль ISPOR щодо застосування систематичних оглядів та мета-аналізів. Це другий із двох модулів цієї серії. Перший був вступом. Я сподіваюсь, що ви мали час попередньо оглянути той модуль до того як починати модуль із застосування. Але, я також скажу, що це не є обов'язковим. Якщо ви не проходили перший модуль, я думаю, що ви все рівно одержите багато корисної інформації, якщо приділите свій час та увагу цьому модулю. Отож, без подальшого вступу, давайте рушимо далі та почнемо обговорювати Застосування Систематичних Оглядів та Мета-Аналізів. Ці застосування, що я збираюсь оглядати, включають прийняття політичних рішень, а також клінічну розробку лікарських засобів та їх комерційне застосування.

### **Цілі навчального модулю (СЛАЙД 2)**

Цілі цього навчального модулю полягають у тому, щоб допомогти вам оцінити плюси та мінуси використання систематичних оглядів та мета-аналізів для інформування рішень у політиці охорони здоров'я та практики застосування щодо визначення ефективності серед піддослідних пацієнтів чи у популяції, та безпечності медичної інтервенції. Я сподіваюсь, що ви також вивчите, як систематичні огляди та мета-аналізи є та будуть використовуватись для розробки лікарських засобів та комерційних дій, які проводить індустрія.

### **Хто використовує систематичні огляди? (СЛАЙД 3)**

Отож, хто використовує систематичні огляди? Звичайно, політичні установи. Як в цій країні, так і глобально таких установ, що створюють політику, існує багато. Дві головні з них, тим не менш, це CMS та NICE. CMS – це Центр для Послуг Medicare та Medicaid (Centers for Medicare and Medicaid Services англійською), що знаходиться тут у США. Це агенція, що управляє страховими програмами Medicare, Medicaid та Державною

програмою із страхування дитячого здоров'я. NICE це Національний інститут Клінічної Досконалості в Великобританії (National Institute for Clinical Excellence англійською). Це організація, що несе відповідальність за надання національних керівництв щодо промоції гарного здоров'я та попередження та лікування поганого здоров'я.

#### **CMS Слідує Основним Принципам Доказової Медицини (СЛАЙД 4)**

Давайте визначимо як CMS та NICE використовують докази, для інформування своїх рішень. CMS слідує загальним принципам доказової медицини. CMS оцінює докази відповідно до того, наскільки "раціональною та необхідною" допомога може бути. "Раціональна та необхідна" – те визначення статусу, що управляє їх рішеннями. Вони вважають за докази як опубліковані, так і не опубліковані дослідження, думку експертів, оцінку технологій, оцінку від професійних суспільств та рекомендації Радницького Комітету із Покриття послугами Medicare (Medicare Coverage Advisory Committee англійською). CMS має кілька специфічних напрямків фокусу і вони включають методологічні розміркування. Мається на увазі, що вони дивляться на дизайн дослідження, як добре реалізуються та аналізуються дослідження, відповідність вибраних результатів, переваги до результатів лікування, що звітуються пацієнтом, і вони також дивляться на узагальненість щодо популяції Medicare. Вони будуть також дивитись на якісну оцінку чистих ризиків та користі, що основана на індивідуальних дослідженнях.

#### **CMS Приклад: Баріатрична хірургія (СЛАЙД 5)**

Давайте подивимось на конкретний приклад дії CMS. Із Серпня 2004р та кінця осені Група із аналізу покриття підготовлювала огляди доказів та їх підсумки для представлення Радницькому Комітету із Медичного Покриття із баріатричної хірургії. Наступної весни CMS відкриває Визначення Національного Покриття (National Coverage Determination - NCD) на запит кількох зовнішніх груп, що тут наведені. Всі ці групи мали вплив на прийняття політичного рішення щодо баріатричної хірургії. У Січні 2006р. CMS вирішив, що докази, які вони розглянули, були достатні для того, щоб прийти до висновку, що певні відкриті та лапароскопічні процедури для баріатричної хірургії були, пам'ятаємо цей термін, "раціональними та необхідними". Для кого? Для бенефіціарів Medicare – за їх власний рахунок, та за рахунок страхування лише для певних бенефіціарів, що мають індекс маси тіла що найменше 35 із принаймі одним супутнім захворюванням що пов'язано із ожирінням, та мали попередньо невдалий досвід медичного лікування. Це дуже певна та добре визначена популяція пацієнтів, для яких CMS визначає, що баріатрична хірургія є раціональною та необхідною та тому витрати на неї мають відшкодовуватись. Це приклад як із часом послідовність розміркувань призводить до прийняття рішення.

#### **Але..Часто залишаються без відповіді питання у прийнятті рішень CMS (СЛАЙД 6)**

Є багато питань, що залишаються без відповіді у прийнятті рішень CMS. Зазвичай ці питання мають відношення щодо доказів витрато-ефективності, побічних ефектів, використання за незареєстрованими показаннями, результати на підгрупах, результати для тих пацієнтів та надавачів послуг, які не приймали участь у клінічному дослідженні, порівняльна ефективність інтервенції у питаннях, схожих до чогось іншого, питаннях щодо результатів, що є важливими, але не вимірювались у клінічному дослідженні, та у питаннях клінічної користі різних діагностичних тестів, хірургії, приладів та інших технологій, що мають обмежений регуляторний огляд. Отже, поки CMS зазвичай приймає до уваги велику купу доказів у прийнятті політичного рішення - докази, що в ідеалі збираються у систематичному вигляді та синтезуються використовуючи мета-

аналіз, часто не призводять до надання всіх відповідей на всі питання, які різні політичні установи світу чи навіть різні громади у Сполучених Штатах можуть досі мати щодо певної інтервенції.

## **NICE (СЛАЙД 7)**

Давайте перейдемо на іншу тему, та подивимось, як NICE виконує свої обов'язки щодо збереження фунту у Великобританії. Ви маєте розуміти, що там ситуація не така сама, як у США. Нові лікарські засоби одержують реєстрацію у Регуляторних Агенціях із лікарських засобів та медичних продуктів (Medicines and Healthcare products Regulatory Agencies), Європейській Агенції із оцінки лікарських засобів (The European Medicines Evaluation Agency – EMEA). Як тільки вони одержують ліцензію, NICE заключає контракти із незалежними академічними установами для проведення оглядів опублікованих доказів для вибору нових та існуючих ліків та інтервенцій для дослідження. NICE буде видавати керівництва щодо витрато-ефективності, а також клінічної ефективності різних інтервенцій для реалізації Національною службою охорони здоров'я у Англії та Уельсі. Звідси Фонд Первинної Медичної Допомоги, що є місцевим локальним органом охорони здоров'я, реалізує керівництво, шляхом фінансування лікування пацієнтам, коли клініцисти його призначають. Зараз, навіщо я вам все це розповідаю? Тому що NICE використовує систематичні огляди для прийняття своїх рішень.

## **NICE Приклад: Герцептин (СЛАЙД 8)**

В реальних умовах, тим не менш, система NICE призводить, в деяких випадках, до нормування чи затримки доступу до нових лікарських засобів лікування онкологічних захворювань. Наведемо приклад герцептину, що був ухвалений у 1998 році у США для лікування прогресуючого раку молочної залози, та ухвалений EMEA кількома роками пізніше, у 2000 році. Але, тільки два роки по тому було опубліковане керівництво NICE щодо використання HER2+ у терапії прогресуючого раку молочної залози. Та, навіть тоді, доступ пацієнтів до герцептину був перемінний через відмінність у рішеннях щодо фінансування Фондів Первинної Медичної Допомоги Великобританії. Отож я навела це для підтвердження застереження, що навіть коли використовується найкращі доступні докази, що піддаються систематичному огляду та мета-аналізу, політичні рішення не часто швидко та прямо переводяться у зміни в наданні медичної допомоги, які відчуває пацієнт. Вони не завжди відповідають на всі питання щодо нової технології чи інтервенції.

## **Хто використовує/потребує систематичні огляди? (СЛАЙД 9)**

Давайте рушимо уперед CMS та NICE та розглянемо як платники можуть використовувати систематичні огляди, та, під платниками я маю на увазі уряди, чи групи, такі як Blue Cross Blue Shield, or Kaiser Permanente, чи стосовно формування формулярів АМСР.

## **Штати використовують систематичні огляди (СЛАЙД 10)**

Як уряди використовують систематичні огляди? Добре, ось гарний приклад із Орегону, де Університет Послуг у Охороні Здоров'я, Центри Політики, що базується на доказах, видає, що зараз називається Проект Огляду Ефективності Лікарського Засобу ( або англійською DERPs- Drug Effectiveness Review Project).

## **Проект Огляду Ефективності Лікарського Засобу Орегону (СЛАЙД 11)**

Проект Огляду Ефективності Лікарського Засобу Орегону порівнює ефективність лікарських засобів. Тепер майте на увазі, що це суттєво відрізняється від того, що робить CMS та NICE. Ці організації зазвичай не

проводять формального порівняння ефекту. Вони зазвичай просто дивляться на інтервенцію в ізоляції. На відміну, Проект Огляду Ефективності Лікарського Засобу Орегону ставить за мету порівняння ефективності ЛЗ та початково вони ставили завданням огляд 25 найбільш витратних класів ліків. На ці 25 класів припадало більше половини всіх фармацевтичних державних витрат. Та, як я вже казала, початково це було партнерство між урядом Орегон та Університетом Орегон із Послуг у Охороні Здоров'я, Центром Політики, що базується на доказах. Але тепер є декілька Центрів Політики, що базуються на доказах, що продовжують розвивати та оновлювати початкові 25 систематичних огляди, які провів Орегон. Із цитат цього проекту "зробити доступним для уряду, бізнесу, не-прибуткових організацій та громадян найкращий доступний синтез глобальних досліджень із порівняльної ефективності подібних лікарських засобів. Це дослідження дозволить цим структурам визначати самостійно як краще одержувати найбільшу цінність із їх фармацевтичних витрат". Це важливо знати та розуміти типи синтезу доказів, які такі групи, як Проект Огляду Ефективності Лікарського Засобу Орегону, використовують для вироблення цього типу порівнянь ЛЗ.

### **Приклади із Проекту Огляду Ефективності Лікарського Засобу Орегону (СЛАЙД 12)**

Ось декілька прикладів із Проекту Огляду Ефективності Лікарського Засобу Орегону. Кілька років тому вони зробили огляди статинів. Провівши систематичний огляд всіх доступних доказів ефективності статинів вони зробили висновок, що вимірювання всіх 5 статинів були подібні відносно до рівня зниження Холестеролу, але тільки один із цих ЛЗ був генеричним. Деякі із них призводили до клінічних результатів. Генеричний ЛЗ було обрано до переліку ЛЗ, яким надається перевага у Орегоні. У 2005р. було розглянути Триплани та у цьому випадку два штати, Орегон та Вашингтон, використали цей систематичний огляд Трипланів та прийшли до різних, на здивування, висновків. Орегон врахував пріоритет результату для пацієнтів бути позбавленими болю через 2 години, на ґрунтуючись на цьому, політики вибрали ризатриптан для покриття. Вашингтон, тим не менш, обрав як ризатриптан, так і суматриптан після розгляду більш широкого переліку показників клінічного результату. У 2007, 17 штатів та 2 не-прибуткові установи використовували результати Проекту Огляду Ефективності Лікарського Засобу для визначення політичного покриття ЛЗ у своїх програмах Medicaid. Отож, головним висновком із досвіду Проекту Огляду Ефективності Лікарського Засобу є те, що все більше політичні установи базуються на оцінках Проекту Огляду Ефективності Лікарського Засобу (ПОЕЛЗ) для прийняття рішень фінансування щодо покриття ЛЗ. Пам'ятайте, що зазвичай оцінки ПОЕЛЗ включають систематичні огляди та мета-аналізи існуючих найкращих доказів. Але, навіть це не гарантує, що кожен із штатів буде мати незмінне та послідовне політичне рішення. В залежності від своїх власних відносних цінностей та переваг, не згадуючи про ресурси, ЛЗ, що одержують позитивні рішення щодо покриття, будуть відрізнятись, не дивлячись на те, що самі рішення будуть обґрунтовані тими самими доказами.

### **BC/BS використовує (та виробляє) систематичні огляди (СЛАЙД 13)**

Давайте перейдемо на іншу тему та поглянемо як Blue Cross/Blue Shields використовує та виробляє систематичні огляди. Я вставила цей приклад тому, що вони мають Центр із Оцінки Технологій у групі Чікаго, який у свою чергу є Центром Практики, що базується на доказах, AHRQ та який сумісно управляється із Kaiser Permanente. У будь-якому випадку вони використовують систематичні огляди прикладаючи 5 критеріїв для

оцінки чи технологія покращує результати лікування: Номер 1) технологія, що розглядається, має мати кінцеве ухвалення від відповідних державних регуляторних органів (наприклад, FDA в США); 2) Наукові докази мають дозволяти зробити висновок щодо ефекту лікування на показники здоров'я, тобто не результати лабораторних аналізів, а кінцеві показники здоров'я, такі як якість життя чи тривалість життя; 3) Технологія має покращувати показники здоров'я, призводити до більшої користі ніж шкоди пацієнту; 4) Технологія має бути принаймі настільки ж корисна, як і інша встановлена альтернатива. Іншими словами, вона не може бути гіршою, ніж існуючий сучасний стандарт лікування. Вона має бути щонайменше настільки ж хорошою; 5) На кінець, має бути можливість досягнути покращення поза межами умов дослідження, тобто коли в рутинній клінічній практиці досягається ефективність рівна ефективності клінічного дослідження, вона називається ефективністю у популяції.

### **Kaiser Permanente використовує систематичні огляди... (СЛАЙД 14)**

Kaiser використовує систематичні огляди також. Kaiser -це найбільша національна організація із менеджменту у охороні здоров'я. Вона існує вже десятиріччя. І вже десятиріччя Kaiser розробляє міжрегіональні керівництва використовуючи методи, що засновані на доказах та команди, що є експертами у оцінці літератури використовуючи методи систематичних оглядів. Ви маєте знати, що Kaiser щорічно інвестує велику кількість коштів для синтезу знань щодо найкращих підходів у охороні здоров'я. Все це я кажу ще раз для того, щоб наголосити, що ви маєте розуміти, що систематичні огляди та мета-аналізи є детермінантами вироблення політичних рішень у охороні здоров'я в цій країні та глобально.

### **AMCP використовує систематичні огляди... (СЛАЙД 15)**

Відносно прийняття рішення формування формуляру, розглянемо Академію із Управління Фармацевтичною Допомогою, що є дуже впливовою групою, що розробила формат подання заяв до формуляру більше декади тому. Цей формат вимагає виробників ліків надавати для будь-якого продукту, який вони бажають включити до формуляру: детальний опис продукту та розгляд проблеми, обговорення дійсних чи передбачуваних використань за незареєстрованими показаннями; данні, що порівнюють ЛЗ із іншими ліками; огляди (в т.ч. систематичні огляди) та підсумки основних опублікованих даних, а також не опублікованих даних; інформацію щодо витрат. На відміну від деяких інших організацій, що проводять огляди порівняльної ефективності чи тільки систематичні оцінки безпечності чи ефективності, формат AMCP вимагає інформацію щодо витрат також. А також електронну табличну модель для передбачення результатів, специфічних до плану.

### **AMCP використовує систематичні огляди... (СЛАЙД 16)**

Основною інформацією, що AMCP розглядає є, тим не менш, систематичні огляди. До 2008р. системи охорони здоров'я, що покривають приблизно 150 мільйонів американців прийняли цей формат AMCP чи подібний процес прийняття рішення, включаючи національні та регіональні системи управління охороною здоров'я, Управління Користю Фармації, Відділ Захисту, лікарні та агенції Medicaid. Цей формат досьє зараз

розглядається як стандарт індустрії. Отож пам'ятайте, систематичні огляди є головним компонентом досьє АМСР.

### **Пацієнти використовують систематичні огляди (СЛАЙД 17)**

Наразі не тільки політичні установи та платники є єдиними, хто використовує систематичні огляди. Систематичні огляди є також засобом інформування пацієнтів. Якщо ви про це не знали, подивіться на Звіт Споживачів. Той, що стосується лікарських засобів називається "Ліки, які краще купувати) (або англійською Best Buy Drugs).

### **Постачальники послуг використовують систематичні огляди... (СЛАЙД 18)**

Я рада відмітити, що постачальники послуг також використовують систематичні огляди. Довіра до цього типу синтезу доказів серед постачальників медичної допомоги зростає із поширенням персональних цифрових помічників та електронних медичних карток. Практичні керівництва в ідеалі пов'язані у систематичних оглядах та все більше ці керівництва також реалізуються із електронними медичними картками. Більше того, клініцисти знають, що вони можуть мати доступ до джерел систематичних оглядів, таких як веб-версія Cochrane, та ці джерела все більше читаються та аналізуються для прийняття рішення щодо клінічної практики.

### **Постачальники послуг використовують систематичні огляди... (СЛАЙД 19)**

Тим не менш у використанні систематичних оглядів постачальниками послуг є багато простору для росту. Ми знаємо це тому, що все ще залишається важлива географічна відмінність у послугах і витратах та результатах клінічної допомоги. Також зараз все ще залишається достатньо низький рівень слідування керівництвам, що засновані на доказах. Отож, переведення доказів у практику є зараз найбільш складним завданням доказової медицини.

### **Як щодо використання систематичних оглядів Фармою? (СЛАЙД 20)**

Отож, давайте знову змінимо тему та присвятимо іншу частину цього модулю тому, як фармацевтична індустрія використовує систематичні огляди. Ви можете розглядати це через категорії використання оглядів. Так, існує використання у клінічних дослідженнях та розробці, у управлінні ризиками, комерційному використанні продукту, та управління життєвим циклом продуктів. Я хотіла представити Вам декілька прикладів для кожної із цих категорій використання.

### **Приклад 1. Здійсненість клінічних досліджень: (СЛАЙД 21)**

В діючій клінічній практиці було б добре мати можливість визначити здійсненість клінічного дослідження до його проведення. Я хотіла показати вам приклад випадку, коли моїй групі було поставлене завдання допомогти фармацевтичній компанії зрозуміти чи заплановане багаторівневе дослідження 4 фази зможе успішно підтвердити, що їх ЛЗ, Р є в будь-якому випадку кращим за препарат Z, що з'явився раніше на ринку. Інструмент який ми використали – мета-аналіз всіх досліджень спонсора щодо ЛЗ Р проти всіх результатів клінічних досліджень ЛЗ Z, підсумки яких є у вільному інформаційному доступі у FDA. Підводячи рису,

відповідь на питання, яке було попередньо поставлене нашій групі спонсором була "Ні". У тому дослідженні 4ї фази ЛЗ Р не має шансів "виграти" у прямому порівнянні із ЛЗ Z.

### **ЛЗ Р чи Z проти плацебо: всі результати (СЛАЙД 22)**

Ось ці данні, представлені нами для того, щоб довести свої твердження. Ці результати основані на мета-аналізі, що ми виконали на згаданих раніше даних. Пам'ятайте, я сказала, що ЛЗ Р та Z є агентами, що використовуються у астмі та для тих із вас, хто знайом саме із цією клінічною галуззю, ви знаєте, що звичайні результати клінічних досліджень на пацієнтах із астмою є ті, що я представила вам у лівій частині цієї ілюстрації. Ними є функція зовнішнього видиху (FEV1s), ранкова та вечірня пікова об'ємна швидкості видиху, та вивільнення бета-агоністів. Те, що ми зробили називається статистичним синтезом розміру ефекту лікування проти плацебо, що були наведені у дослідженнях для кожного із ЛЗ. Потім ми винесли розміри цих ефектів із інтервалом достовірності навколо них на єдиний графік для візуалізації, щоби спонсор зміг побачити наскільки близькі насправді розміри цих ефектів ЛЗ Р та Z в незалежності від того який вимір результату ми використовували. Більше того, у зв'язку з тим, що інтервали достовірності достатньо сильно перетинаються кожному із випадків, ви мали змогу впевнено сказати спонсору, що це буде майже неможливо в жодному із досліджень будь-якої величини відрізнити ці оцінки так, щоб їх інтервали достовірності не перетинались. Тому, не буде можливим розробити клінічне дослідження, в якому ЛЗ Р та Z мали б статистично значиму різницю для будь-якого із показників ефективності.

### **ЛЗ Р чи Z проти плацебо: всі результати, дорослі пацієнти (СЛАЙД 23)**

Нам зробили запит обмежити наш пошук тільки до тих досліджень, що проводились на дорослих пацієнтах, сподіваючись, що це може призвести до інших висновків. Як ви можете бачити із слайду, цього не трапилось.

### **ЛЗ Р чи Z проти плацебо: для показника FEV-1 за дозою (СЛАЙД 24)**

Нас попросили тоді подивитись лише на показник FEV1, але за дозою. Можливо, були різні дози препаратів Z та Р, при яких спостерігалась різниця ефекту. Та знову без успіху.

### **Випадок 2. Замінити 2ге РКД для sNDA (СЛАЙД 25)**

Добре. Я показала вам приклад використання мета-аналізу для оцінки здійсненності клінічного дослідження. Тепер давайте розглянемо інший сценарій в клінічній індустрії розробки та розвитку (R and D). Цей приклад групується на випадку, коли нашу групу попросили оцінити клінічну ефективність лансопрозолу, що є інгібітором протонної помпи для лікування виразки шлунку. Лансопрозол був ухвалений FDA для використання у лікуванні адено виразки, але не виразки шлунку, і тому спонсор хотів проширити показання до застосування та так трапилось, що вони вже багато неопублікованих рандомізованих досліджень, але в більшості випадків вони проводились поза межами країни і тому через рід різних причин не були корисними для подання до FDA як індивідуальних даних пацієнта. Лише одне рандомізоване дослідження, проведене на території країни, могло бути оцінене як адекватне добре сплановане контрольоване клінічне дослідження, але інших підтверджувальних адекватних контрольованих досліджень, що могли б надати дані для оцінки, не було. Сподівання полягали у тому, що виконуючи мета-аналіз всіх інших досліджень може замінити потребу у другому рандомізованому дослідженні за додатковими показаннями. Підсумовуючи, відповідь була "так", ми були в змозі одержати сукупні данні всіх клінічних досліджень, які проводились із вилікуванням виразки шлунку, як результату, коли порівнювались Лансопрозол та антагоніст рецептору H2. Зробивши це, ми мали змогу надати критичну частину доказів для доповнення NDA, що наприкінці були ухвалені FDA.

## **Інгібітори протонової помпи у виразці шлунку (СЛАЙД 26)**

Дивовижністю цього проекту було те, що у мета-аналізі клінічних досліджень інгібіторів протонової помпи (ІПП) проти антагоністів гістамінових H<sub>2</sub> рецепторів для лікування виразки шлунку ми виразили наші результати використовуючи всі три параметри: співвідношення ризиків, а також різницю ризиків, а також співвідношення шансів.

Зараз можливо ви зможете згадати, що у модулі 1, я описувала різницю у цих вираженнях результату, так само як і різницю у мета-аналітичних моделях, що можуть застосовуватись: підхід Байезіан, модель випадкового ефекту, модель фіксованого ефекту. У цьому аналізі ми виконали все це. І ви можете побачити у цій таблиці результати як для за живлення протягом 4х, так і протягом 8и тижнів. Які висновки треба винести із цього – що результати дуже мало відрізняються незалежно від того чи ви виражаєте їх у співвідношенні ризиків, різниці ризиків, чи співвідношення шансів та в незалежності від того яку мета-аналітичну модель ви використовуєте для виконання аналізу.

## **Інгібітори протонової помпи (ІПП) проти антагоністів H<sub>2</sub> рецепторів За живлення протягом 4 тижнів (СЛАЙД 27)**

Це графічне представлення досліджень, що були нам доступні. Нам було доступні порівняння ІПП проти антагоністів H<sub>2</sub> рецепторів використовуючи бажання лікувати як знаменник та рівень заживлення. Ви можете побачити, що індивідуальні дослідження показують чудову однорідність переваг ІПП проти антагоністів H<sub>2</sub> рецепторів, - мається на увазі, що напрямок ефекту є переважно однаковим в усіх дослідженнях. Але величина ефекту була різна. У деяких дослідженнях вона не досягла рівня статистичної значимості, але у інших досягла.

## **Співвідношення ризиків: ІПП проти антагоністів H<sub>2</sub> рецепторів За живлення протягом 4 тижнів (СЛАЙД 28)**

Коли ми розробили діаграму лісу, що представила ці результати у вигляді співвідношення ризиків, ви можете бачити, що деякі із цих результатів досягли статистичної значимості, і ними є ті, у яких рівень оцінки та інтервал достовірності не торкаються лінії єдності. Але у багатьох випадках інтервал достовірності дійсно перетинає лінію єдності, suggesting, що ефект лікування як такий не досягає статистичної значимості. Тим не менш, коли результати всіх цих досліджень об'єднуються у мета-аналізі, результати чітко вказують перевагу лансоперазолу.

## **Випадок 3. Кумулятивний мета-аналіз для моніторингу безпеки (СЛАЙД 29)**

Добре, давайте розглянемо інший тип систематичних оглядів та мета-аналізів у індустрії. Крім того, це є випадок, що демонструє використання кумулятивного мета-аналізу в особливості для моніторингу безпеки.

Це є приклад інгібіторів циклооксигенази -2 (ЦОГ-2, COX-II) та ризику інфаркту міокарду. Я впевнена, що ви знаєте про нещодавно встановлений зв'язок між цим класом ЛЗ та ризиком інфаркту міокарду, що призвело до вилучення із ринку декількох ЦОГ 2-го типу.

Питання, яке задавали деякі автори щодо журнальної статті, яку я вам процитую, звучало так "чи могли проблеми безпеки із ЦОГ-2 бути виявленими раніше, ніж вони були?" Інструмент, який було використано для відповіді на це питання був кумулятивний мета-аналіз, що мав собою виокремлення результатів всіх опублікованих та неопублікованих досліджень після їх закінчення. Відповідь була "так". Проблеми безпеки цілком можливо було визначити раніше, якщо б до цього було проведено кумулятивний мета-аналіз.



## **Кумулятивний мета-аналіз (порівняння post hoc): Віокс (Vioxx) проти RR у інфаркті міокарда (СЛАЙД 30)**

Стаття із Ланцет вийшла вже кілька років потому, та їх висновок із мета-аналізу був, що рофекоксиб мав бути відізнаний із ринку кількома роками раніше. Навіщо вони це сказали? Тому що вони розглянули всі дослідження Віокс та подивились на ризик ІМ у кожному індивідуальному дослідженні повертаючись до 1997 року, та ви можете побачити, що дійсно не було виявлено статистично значимого ризику до 19.., до 2000 року, коли у той час вже трапилось 44 випадки на більш ніж 14000 пацієнтів. На той час, якщо ви накопичуєте результати всіх попередніх досліджень кожного разу, як вони закінчуються, стає зрозумілим, що щось відбувається там зі сторони ризиків. Та я запрошую вас прочитати статтю, щоб краще зрозуміти її зміст. Тепер, є обоснована критика цієї статті також, і хтось із вас може відслідити просто оглядаючи ці дані, що у 2000 році ми кількість акумульованих пацієнтів підскочила від 5000 до 13000. Отож це, разом із цим несподіваним стрибком, та дуже високою ймовірністю доручення одного чи декількох досліджень, із невідомої причини, яка має бути досліджена далі, спричинило різку зміну у напрямку та розмірі ефекту відносно інфаркту міокарду. Це має стимулювати вас подивитись більш детально на те, що відбувалось у проведених клінічних дослідженнях.

## **Кумулятивний мета-аналіз (РКД у хронологічному порядку) (СЛАЙД 31)**

Нехай воно буде як буде, я хотіла вам дати зрозуміти, що кумулятивний мета-аналіз відіграє критичну роль у клінічних дослідженнях та розробці. Ми підняли тему кумулятивних мета-аналізів у моєму першому модулі, Вступ до Систематичних Модулів та Мета Аналізів. Але, я хочу нагадати, що це таке, у випадку якщо ви забули, чи якщо ви не слухали перший модуль. Отож, кумулятивний мета-аналіз дозволяє вам проводити статистичну вибірку даних кожного разу, коли нове клінічне дослідження стає доступним. Вплив кожного дослідження на оцінку всієї вибірки аналізується та вказує на тимчасову тенденцію. Чесно кажучи, тимчасова тенденція і є основним кроком до визначення переваги, гіршої ефективності, чи відсутності різниці. Вона виконується ретроспективно; при цьому визначається рік, коли було встановлено, що лікування є ефективним. Це є прикладом, що я тільки що вам навела. Тим не менш, якщо ви виконуєте це ретроспективно у дійсному часі, ефективне лікування може бути визначене в найбільш ранній із можливих моментів. Я думаю, що це є величезним сподіванням кумулятивного мета-аналізу у клінічних дослідженнях та розробці.

## **Основний метод кумулятивного мета-аналізу (СЛАЙД 32)**

Ось виразна діаграма, про яку я вам казала. Коли дослідження із лівої сторони закінчуються, вони також включаються у вибірку, так щоб ви мали дійсну оцінку розміру ефекту.

## **Внутрішньовенна терапія стрептокіназою для гострого інфаркту міокарду (ІМ) (СЛАЙД 33)**

Цей приклад можливо є вам знайомим. Цей приклад із статті Тома Чамлера та Джо Лау у Журналі Медицини Нової Англії (New England Journal of Medicine) щодо використання стрептокінази у терапії гострого ІМ. Цей аналіз було проведено використовуючи техніки кумулятивного мета-аналізу та у ньому дуже давно ви можете

побачити значення оцінок та інтервали достовірності заходили значно далеко за лінію єдності. Ми говоримо про ранні 1970і коли було зрозумілим, що терапія стрептокіназою попереджує гострий ІМ у статистично значимому вигляді, Тим не менш цей ЛЗ не був ухвалений до використання за цими показаннями до 1980р. Це могло стати відомим та одержати відповідну реакцію раніше. Та ця реакція би була не тільки від фармацевтичної компанії, що витратили гроші на дослідження та розробку ЛЗ, Але також і від пацієнтів, надавачів послуг, політиків, платників. Такі докази можуть бути дуже запевняючими, для будь-якої із цих сторін.

### **Тромболітична терапія гострого інфаркту міокарду (СЛАЙД 34)**

Ось інший спосіб використання результатів кумулятивного мета-аналізу для того, щоб зробити наголос, що те, що рекомендувалось у традиційних нарративних оглядах та книжках часто запізнюється на роки від того, що кажуть докази. Отож, подивіться на кумулятивні результати середини 70х у діаграмі зліва від вас, ви можете чітко побачити, що стрептокіназа попереджує ІМ. Тим не менш, якщо ми поглянемо на право, ми бачимо результати, які експерти рекомендували у той же час. Фактично, вони або казали, що стрептокіназа є експериментальною, або не згадували про неї взагалі. Це було у 70х. Тільки з середини до кінця 80х, а потім у 90х почали експерти нарешті здогадуватись про те, про що дані говорили їм раніше на багато років. Якщо ви хочете прочитати більше саме про цей випадок, подивіться статтю Чамлера та Лау до супутньої роботи у Журналі Нової Англії (the New England Journal), яку я згадувала, що була у опублікована у JAMA у 1992 році. Ці дві статті правильно були названі зародковими публікаціями століття.

### **Випадок 4: Не прямі порівняння (СЛАЙД 35)**

Добре, давайте продовжимо розглядати приклади як фармацевтична індустрія використовує систематичні огляди та мета-аналізи. Часто в індустрії виникає потреба, так само як і в інших, порівняти препарати А та В коли прямих порівнянь до цього ще не проводилось. Чи можливо зробити це? Відповідь "так", використовуючи мета-аналізи. Це спосіб встановлення взаємозв'язку між А та В у цьому випадку, коли все, що ми маємо, це встановлений зв'язок між А та С та В та С. Це як давновідоме рівняння у алгебрі. Якщо ви викинете С з обох сторін рівняння, то те, що ви одержите – буде відношення між А та В.

### **Не прямі порівняння (СЛАЙД 36)**

Давайте подивимось на деякі приклади. Перший приклад, який я маю, одержано із мета-аналізу опублікованих рандомізованих досліджень інгібіторів ГРІВ/ ІІа у пацієнтів, що проходять РСІ, який виконала наша група. В цьому проекті ми оцінювали багато речей, але один із результатів, що ми аналізували, було виражено крізь захворюваність на смертельні чи не смертельні випадки ІМ для кожного із двох інгібіторів, що аналізувались у нашому дослідженні, в період 30-и днів.

### **Результати: Смертність протягом 30-и днів ІМ = Співвідношення шансів 1.4 (перевага абаксіцімабу) (СЛАЙД 37)**

Ось те, що ми побачили. Смертність протягом 30 днів чи ІМ у 60 таб проти досліджень плацебо, у порівнянні з дослідженнями тірофібан проти плацебо видавав співвідношення шансів близько 1.4 передбачаючи перевагу у

60 маб у порівнянні до тірофібану. Ми можете поглянути на ці данні та побачити, що ефект лікування розміру 60 маб є дещо більшим ніж для тірофібану.

### **Валідація прямого порівняння (СЛАЙД 38)**

Послідовно це непряме мета-аналітичне порівняння було валідоване рандомізованим контрольованим дослідженням цих двох агентів у прямому порівнянні, в якому співвідношення шансів для смертності протягом 30и днів чи ІМ становило 1.3. Наші результати були достатньо близькими. Перевага знов таки була 60 маб.

### **Більш ніж парний метод непрямих порівнянь... (СЛАЙД 39)**

Крім непрямих порівнянь за парним методом, є також можливим порівняти декілька методів лікувань один з іншим в той же самий час. Зараз це називають мережевий мета-аналіз, його ще також називають порівняння змішаного лікування чи парасолькові огляди, в особливості групою Кохран. Отож, запитуючи, чи можливо це зробити? Відповіддю є так, використовуючи мережевий мета-аналіз.

### **Мережевий мета-аналіз: Антигіпертензивні ліки Rx першої лінії (СЛАЙД 40)**

Як це виглядає представлено на прикладі, що взято із статті Брюсса Псатті у журналі JAMA кілька років тому. Цей приклад розглядає багато антигіпертензивних ЛЗ першої лінії, що використовуються у охороні здоров'я в США. Ви можете побачити, що ми створили віртуально кожен категорію ЛЗ та лінії, що поєднують ці ячейки категорій показують кількість досліджень, що були доступні для того певного порівняння. Наприклад, для низьких доз діуретиків, які порівнюють із бета-блокаторами було тільки одне дослідження та зноска на нього представлена. Для низьких доз діуретиків, які порівнюються із блокаторами каналу кальцію, було доступно 8 досліджень із прямим порівнянням. Ці автори мали змогу продемонструвати, що є ієрархія ефекту серед цих класів агентів. Та я запрошую вас більш детально розглянути статтю щоб оглянути результат.

### **Випадок 5. Ефективне управління портфоліо (СЛАЙД 41)**

Нарешті, використання систематичних оглядів та мета-аналізів у фармацевтичній індустрії я думаю, дуже добре підходить для управління портфоліо. Питання, які фармацевтичний спонсор в особливості має задавати наступні: "чи можу я відслідковувати у реальному часі результати всіх відповідних досліджень, як рандомізованих, так і не рандомізованих, як тільки вони стають доступними та чи можу я зробити корекцію курсу якщо в цьому є необхідність, що обґрунтована кількісним об'єктивним синтезом кумулятивних результатів?". Використовуючи проспективний кумулятивний мета-аналіз, відповідь є "так", ви маєте змогу це робити

### **Планування проспективного кумулятивного мета-аналізу (СЛАЙД 42)**

Є спосіб як це зробити. І він був опублікований. Я направляю вас до цієї цитати, як приклад, як це відбувається в академічних умовах. Проспективні кумулятивні меті-аналізи трапляються. І якщо ви хочете зробити такий аналіз, ось ті складові плану, які вам варто прописати наперед. Ми маєте визначити ваші цілі, встановити критерії включення досліджень та пацієнтів у цих дослідженнях, прописати визначення результатів, будь-який аналіз підгруп, що ви плануєте провести, і так далі.

### **Кумулятивний мета-аналіз (СЛАЙД 43)**

Приклади кумулятивних проспективно планованих мета-аналізів, відносяться до вже опублікованих досліджень щодо зменшення рівня холестеролу, як Проект Проспективного Групування Правастатину (Prospective Pravastatin Pooling Project) чи проект Проект переліку досліджень із лікування холестеролу (Cholesterol Treatment Trialists' project)t. Щодо напрямку попередження травм подивіться на аналіз FICSIT. Це був проспективний кумулятивний мета-аналіз відповідних досліджень щодо медичних технік втручань, що застосовуються для зменшення падінь та frailty у людей похилого віку. Чи взгляніть на проекти SPORTIF III та V, в яких стратегії профілактики антитромботичної фібриляції артерій було досліджено. Кількість подібних прикладів мета-аналізів, що публікується переважно академічними дослідниками постійно зростає, але я вважаю, що чим скоріше фармацевтичні компанії наздоженуть із використанням цього підходу, тим буде краще для всіх.

### **Підсумок: Використання систематичних оглядів у прийнятті рішень (СЛАЙД 44)**

Отож, на завершення, давайте підсумуємо – використання систематичних оглядів у прийнятті рішень – в цьому є багато переваг. Систематичні огляди та мета-аналізи дійсно надають найкращі із можливих докази, що ви можете одержати. Мається на увазі надання доказової бази, що є прозорою, вичерпною, та сучасною. Вони дійсно покращують процес прийняття рішення. Вони можуть покращити рішення. І я думаю, що досі не виноситься на розгляд журі чи дійсно покращуються результати лікування пацієнтів при одержанні певної терапії. Але, тим не менш створюється консенсус із досліджень, що демонструють, що результати лікування покращились.

### **Підсумок: Використання систематичних оглядів у прийнятті рішень (СЛАЙД 45)**

Є також і деякі недоліки використання систематичних оглядів у прийнятті рішень. Прийміть до уваги, що прикладне застосування та інтерпретація результатів може бути не однаковою серед зацікавлених осіб чи може бути не прозорою. Чому? Тому що локальні ресурси, цінності, та переваги відрізняються. Є передумови для не коректної інтерпретації результатів для того щоб підтримати стратегії економії витрат. Це легко використати такі типи аналізів, для того щоб ввести в оману не обізнану аудиторію, ховаючись за ширмою доказової медицини. Отож, якщо у когось є не завжди позитивні наміри, є достатньо легким перекрутити результати систематичних оглядів. Отож, систематичні огляди є тільки гарним базовим матеріалом. Та нажаль, більшість медичної практики досі не підтримується опублікованою літературою, отже є застарілою. Безпечність та інформація, одержана із літератури є досі обмеженою. Змінною є і літературна інформація щодо використання ЛЗ за незареєстрованими показами. Рідкими також є дослідження щодо порівняльної ефективності. Хоча, у зв'язку з тим, що зараз у нас є мета-аналітичні методи для непрямих порівнянь, можливо цю проблему можна обійти. Вони дійсно є дуже праце-витратними для проведення та оновлення. Часто їх варто застосовувати лише для "термінових" ефектів, іншими словами, якщо ви працюєте із агрегованими даними, дуже важко прийти до будь-яких висновків щодо підгруп, наприклад, чи часу до відбування феноменальної події, що є дуже важливо

вивчити використовуючи індивідуальні дані пацієнтів. Та часто не має доступної інформації щодо витрат чи використання ресурсів. Та тим не менш, не зважаючи на те, що є, систематичні огляди та мета-аналізи досі надають нам найкращі з можливих доказів.

### **Систематичні огляди та мета-аналізи: Застосування (СЛАЙД 46)**

Отож, на цій ноті я закінчую. Дякую за Вашу увагу. Якщо у вас є певні коментарії щодо того, що я казала, чи певні питання, будь ласка не вважайтеся та звертайтеся до мене. Наступними до цього останнього слайду є серія слайдів із інформацією щодо літератури, яка може бути вам цікавою. Я прокручу ці слайди до закінчення цього модулю.