Сеченовский Университет
наук о жизни

Институт лидерства и управления здравоохранением

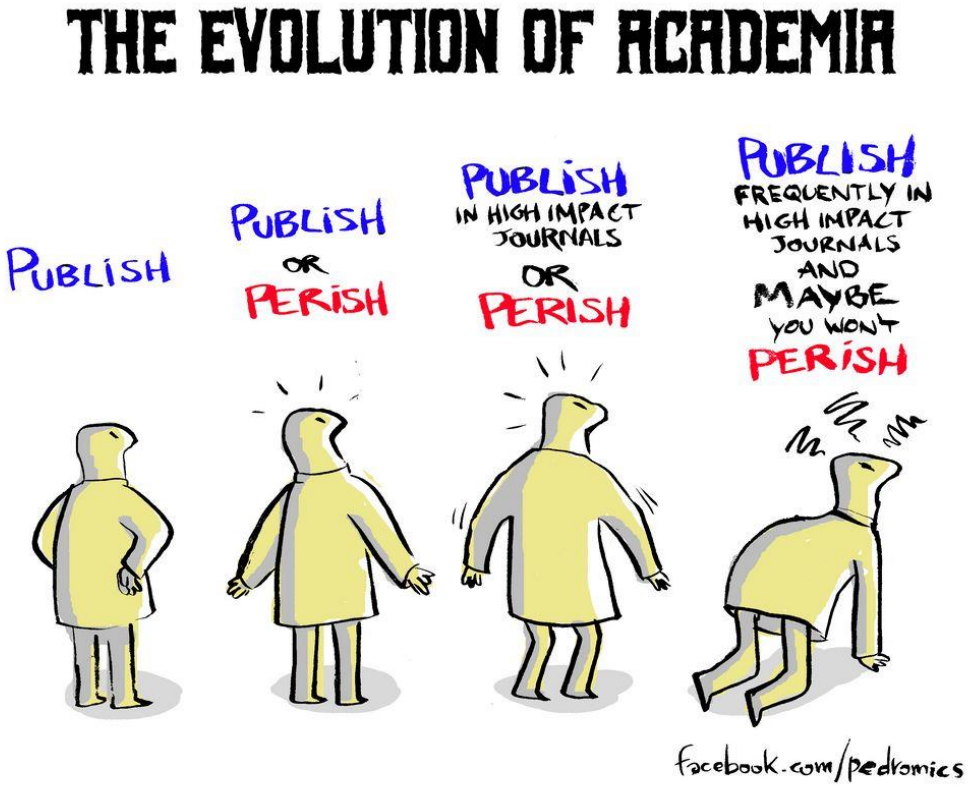
Современные подходы и требования к организации и проведению НИР, основанных на принципах доказательной медицины

Игнатьева Виктория Игоревна, к.м.н.
Высшая школа управления здравоохранением
Института лидерства и управления здравоохранением
Сеченовского Университета

20.10.2022

Опубликуйся или погибни…

- Индекс Хирша
- Годовые отчеты
- Нужны публикации
- Нужны публикации в журналах с высоким-импакт фактором
- Нужно много публикаций в журналах с высоким импакт-фактором…



Клинические рекомендации в современном российском здравоохранении

Разработка клинических рекомендаций

- КР должны разрабатываться на основе принципов доказательной медицины
- Принятие решений о применении тех или иных медицинских технологий должно быть основано на комплексном анализе всех имеющихся научных доказательств их эффективности и безопасности, а не на мнении экспертов и личном клиническом опыте врачей

УУД – уровень убедительности доказательств
УУР – уровень убедительности рекомендаций

ПОНЯТИЕ «ДОКАЗАТЕЛЬСТВА»

Эффективность клинического вмешательства можно считать доказанной, если:

- ЕСТЬ разница в эффекте у пациентов, получавших и не получавших вмешательство
- Эта разница достаточно велика (превышает некую пороговую величину, ниже которой различия можно считать случайными)

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО = ХОРОШИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ОДНОЗНАЧНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ

ДОКАЗАТЕЛЬСТВОМ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ:

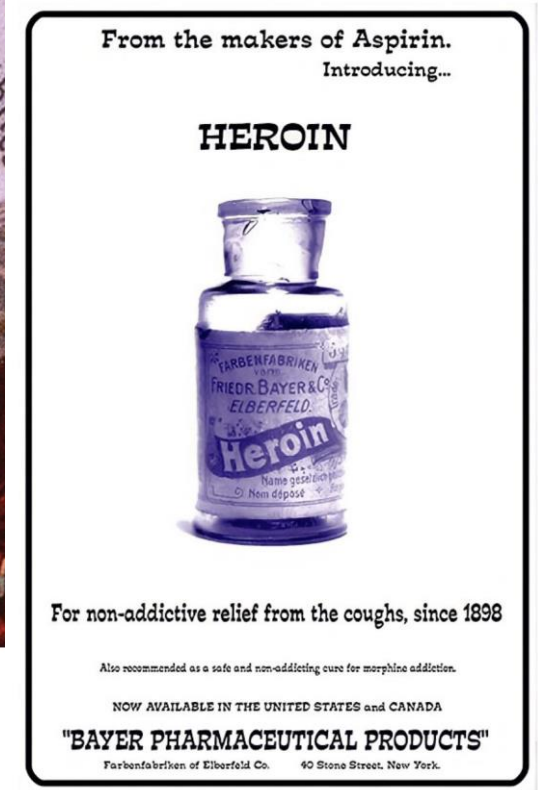
- Личный неформализованный (не подтвержденный качественным исследованием) опыт
- Неформализованный опыт уважаемых коллег
- Слова академика…
- Рекламный проспект фирмы…

Доказательством также не являются

- ОПИСАННЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ,
- ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO и IN VIVO,
- УТВЕРЖДЕНИЯ ВРОДЕ:
  - … обладает выраженным антиоксидантным эффектом,
  - …защищает мембраны клеток от повреждающего действия свободных радикалов,
  - …улучшает работу капилляров,
  - …восстанавливает микроциркуляцию крови во всем организме,
  - …нормализует обмен веществ на клеточном уровне,
  - … способствует индукции выработки интерферона в культуре клеток …, в сыворотке крови мышей,

И Т.Д, И Т. П.

MRS. WINSLOW'S
SOOTHING
SYRUP
SOOTHING SYRUP FOR CHILDREN TEETHING
FOR CHILDREN TEETH


From the makers of Aspirin.
Introducing...
HEROIN
FARBENFABRIKEN vorm. FRIEDR. BAYER & Co. ELBERFELD.
Heroin
Name gesetzlich geschützt
Nom déposé
For non-addictive relief from the coughs, since 1898
Also recommended as a safe and non-addicting cure for morphine addiction.
NOW AVAILABLE IN THE UNITED STATES and CANADA
"BAYER PHARMACEUTICAL PRODUCTS"
Farbenfabriken of Elberfeld Co. 40 Stone Street, New York.

Исследование становится доказательством…

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

In vitro, in vivo… In silico

- Нужно ли исследовать то, что можно смоделировать?
- Лекарственные препараты для лечения КОВИД
  - Ремдесивир в ЕС

- FDA с 2018 г. поддерживает программу **Model-Informed Drug Development Pilot Program**
  - Повысить эффективность клинических исследований
  - Увеличить вероятность регистрации
  - Оптимизировать дозирование/ индивидуальную адаптацию лекарственных препаратов

  БЕЗ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ценность научных доказательств в зависимости от дизайна исследования

НАИБОЛЕЕ УБЕДИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

- **Систематический обзор**
- **Рандомизированные сравнительные клинические исследования (РКИ)**
- Нерандомизированные сравнительные исследования
  - Проспективные сравнительные исследования-наблюдения
  - Ретроспективные сравнительные исследования-наблюдения
  - Несравнительные исследования
  - Формализованное мнение экспертов

НАИМЕНЕЕ УБЕДИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Достоинства и недостатки различных дизайнов

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
РКИ	
Высокая достоверность результатов	• Искусственно созданные условия • Низкая обобщаемость результатов • Недостаточное число наблюдений
Проспективные исследования	
Демонстрируют эффективность и затраты в реальной медицинской практике	При правильном дизайне, который позволяет ограничить неконтролируемые факторы, - длительное, масштабное и дорогостоящее исследование
Ретроспективные исследования	
• Демонстрирует эффективность и затраты в реальной медицинской практике • Ресурсосберегающий дизайн	• При работе с первичными документами существенная часть документации исключается из-за плохого качества заполнения (нарушается случайность формирования выборки) • Требует наличия качественных регистров, содержащих необходимые данные • Требует адекватной статистической обработки, но полностью исключить воздействие неконтролируемых факторов невозможно

Пример: ретроспективное исследование высокого методологического качества

- Сравнение влияния различных сахароснижающих препаратов на заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и обусловленную ими смертность среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (иНГЛТ-2 по сравнению с другими препаратами)
- Источники информации: сведения на уровне пациентов из регистра выписанных лекарственных препаратов, регистра причин смерти и национальных регистров пациентов Дании, Норвегии и Швеции за период с 2012 по 2015 г.
- Для каждого пациента, которому был выписан иНГЛТ-2 на основании коэффициента склонности (или предрасположенности, propensity score) подбиралось 3 контроля, которым были назначены другие сахароснижающие препараты
- Для полученных групп сравнения рассчитывались отношения рисков (HR) развития изучаемых исходов
- НО! Нельзя исключить систематическую ошибку отбора: иНГЛТ-2 исходно могли назначаться пациентам с каким-то признаком, неучтенным в регистрах, но влияющим на исход…

Источник: Birkeland K. I., Jorgensen M. E., Carstensen B., Persson F., Gulseth H. L., Thuresson M., Fenici P., Nathanson D., Nystrom T., Eriksson J. W., Bodegard J., Norhammar A. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2017. – Т. 5, № 9. – С. 709-717

Эффект Хотторна

- В условиях эксперимента люди склонны действовать лучше, чем в обычной жизни
- В исследовании измерялась частота выполнения процедур по соблюдению гигиены рук медицинскими работниками. Во время прямого наблюдения (48 измерений по 2 часа из 8 часовой смены) было зарегистрировано 2 029 случаев выполнения гигиенических процедур. В оставшееся время (6 часов от смены) гигиенические процедуры регистрировались электронно диспенсерами дезинфицирующих составов, всего было зарегистрировано 2 151 случаев
- Таким образом, медицинские работники при прямом наблюдении выполняли гигиенические процедуры для рук 21 раз в час, при отсутствии такого – 8 раз в час

Источник: Hagel S. et al. Quantifying the Hawthorne Effect in Hand Hygiene Compliance Through Comparing Direct Observation With Automated Hand Hygiene Monitoring. // Infect. Control Hosp. Epidemiol. United States, 2015. Vol. 36, № 8. P. 957–962

Исследования реальной практики (РКП, RWE, RWD…)

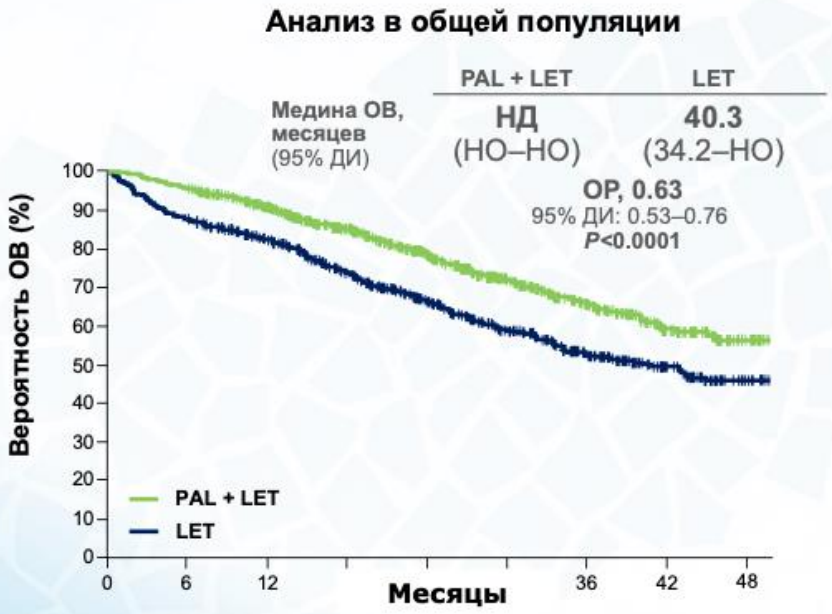
РКИ: Может ли препарат работать?

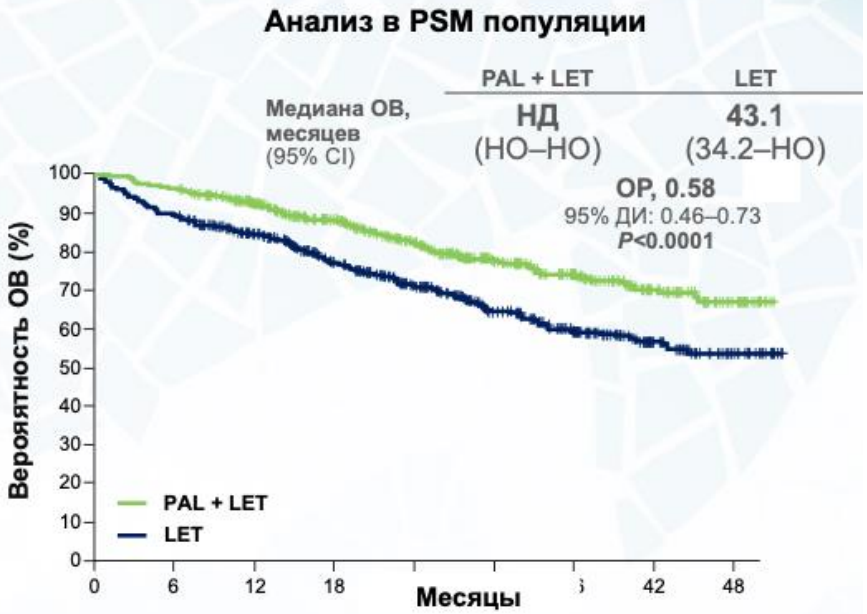
- Отобранная популяция пациентов согласно строгим критериям включения и невключения
- Лечение по протоколу в «идеальных условиях» в соответствии с требованиями регуляторных органов
- Препарат сравнения и/или плацебо могут не соответствовать принятой реальной практике
- Строгий контроль и стандартизация лечения

РКП: Действует ли препарат?

- Разнообразные и неселективные популяции с немногочисленными критериями несоответствия
- Условия рутинной клинической практики
- Препараты сравнения отражают принятую реальную клиническую практику
- Лечение проводится по решению лечащего врача

Исследование реальной практики – FLATIRON US



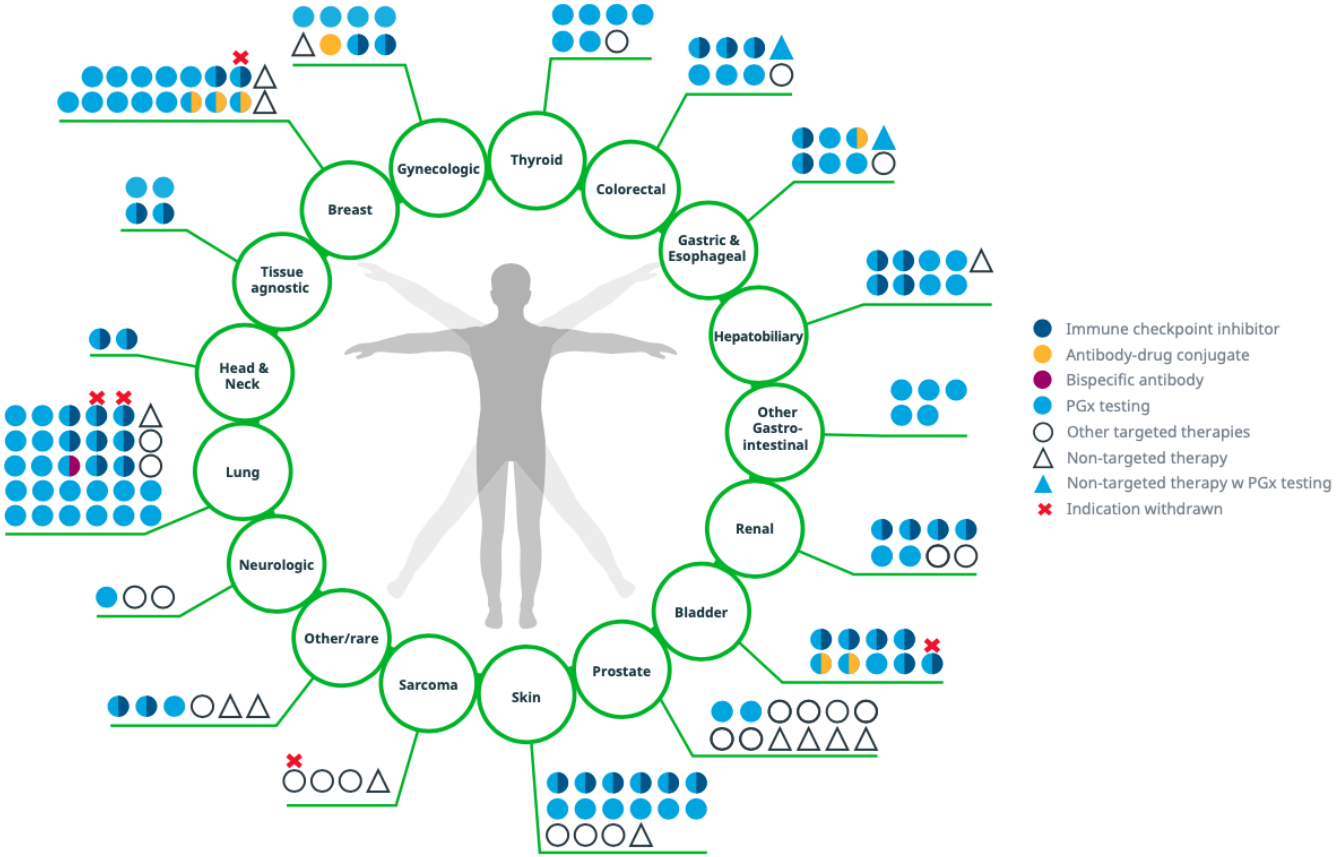


Сбор данных для анализа 31.12.2018

PSM (Propensity Score Matching) = популяции, скорректированные по критериям, для достижения идентичности

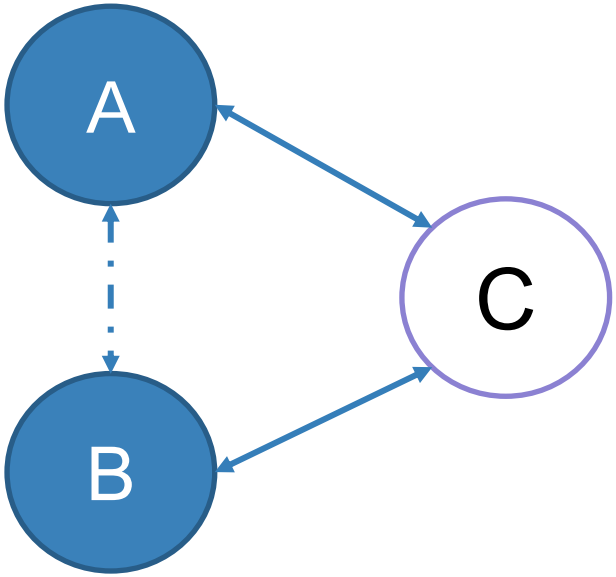
1. Brufsky A, et al. ESMO BC 2020 Poster 176P.

Новые активные субстанции для лечения солидных опухолей с 2011 г.



Source: IQVIA Institute, May 2022.

Контролируемое непрямое сравнение

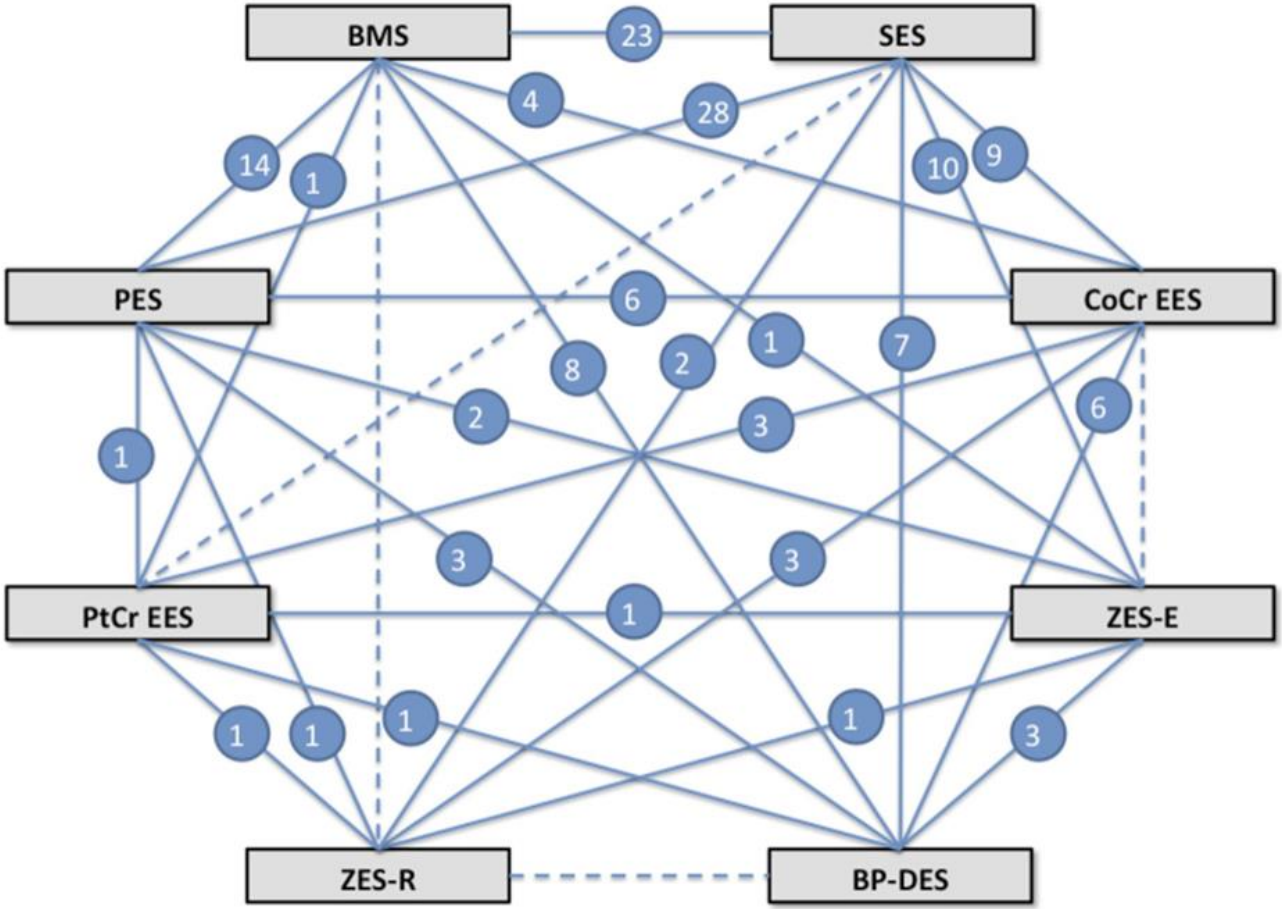


Обязательные условия:

- Выполняется по результатам систематического поиска
- Только на основе РКИ (или мета-анализов РКИ)
- Одинаковый препарат сравнения и режим его назначения
- Отсутствие различий в характеристиках популяций, которые могут повлиять на результаты исследования

«МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НЕПРЯМЫХ СРАВНЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ», утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России №181-од от 29.12.2017г.

Сетевой метаанализ



Современные условия

Инновационные препараты часто предназначены для лечения пациентов с редким заболеванием или поздней стадией :

Малочисленная популяция

Массивное предшествующее лечение

Отсутствие единого стандарта лечения

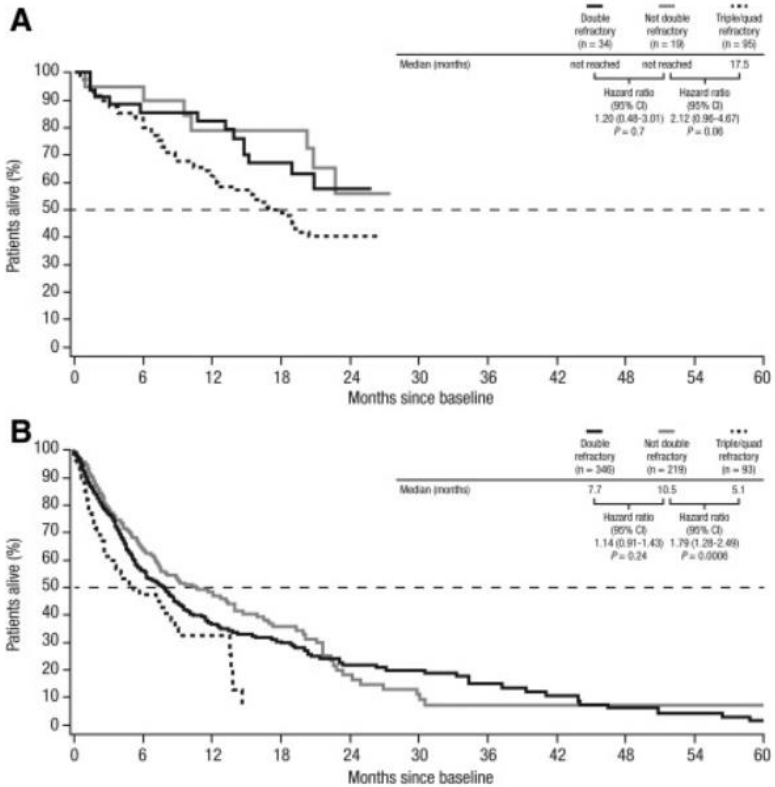
Ускоренная процедура регистрации

Популяции различаются по значительному числу характеристик.

Нет единого компаратора.

Разный дизайн исследований, в том числе отсутствие компаратора.

Пример непрямого сравнения: множественное регрессионное моделирование (multiple regression modelling)



На рисунке:

А – Даратумумаб,

В – исторический контроль.

Данные приведены в зависимости от уровня рефрактерности.

Для сравнения популяции при помощи регрессионного моделирования были уравновешены по возрасту, полу, уровню альбумина и гемоглобина, предшествующей терапии и рефрактерному статусу:

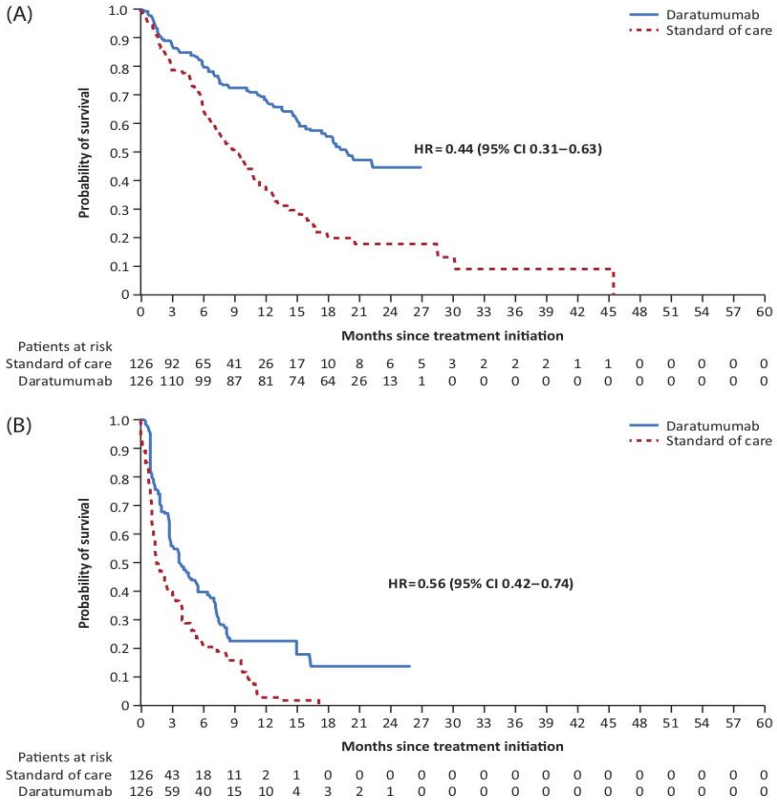
«Каковы были бы исходы в исторической когорте, если бы они получали лечение новым препаратом?»

РИСК СМЕРТИ ↓ на 67%

(Медиана ОВ 26,8 мес)

Источник: Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy compared with historical control data in heavily pretreated and highly refractory patients with multiple myeloma: An adjusted treatment comparison. Am J Hematol. 2017 Aug;92(8):E146-E152.

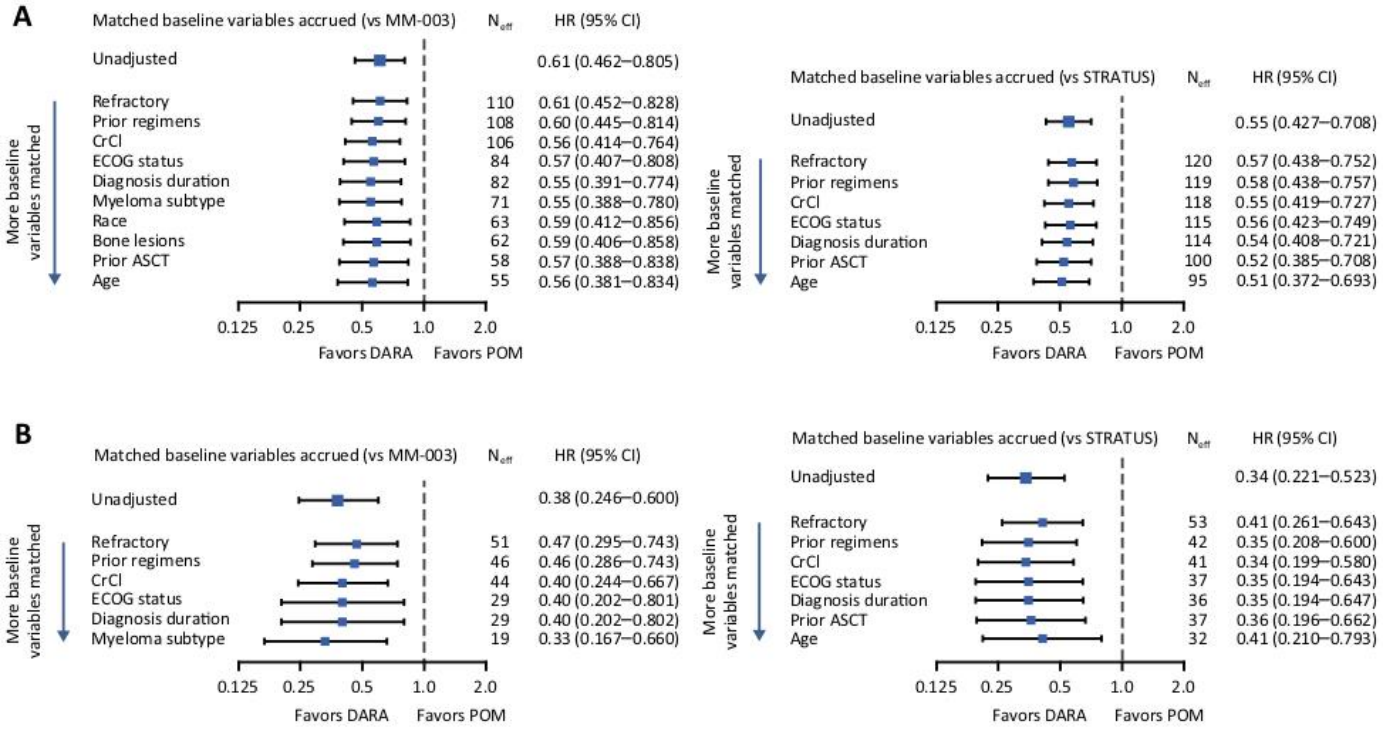
Сравнение с исторической когортой



- Для сравнения когорта IMWG была сформирована после повторного анализа, чтобы увеличить долю резистентных к помалидомиду
- Использован метод подбора контрольной группы на основании коэффициента склонности (propensity score) «Насколько пациент контроля отличается от пациента в исследовании?»
- Корректировались расхождения по возрасту, полу, уровню альбумина, числу линий предшествующей терапии и рефрактерности

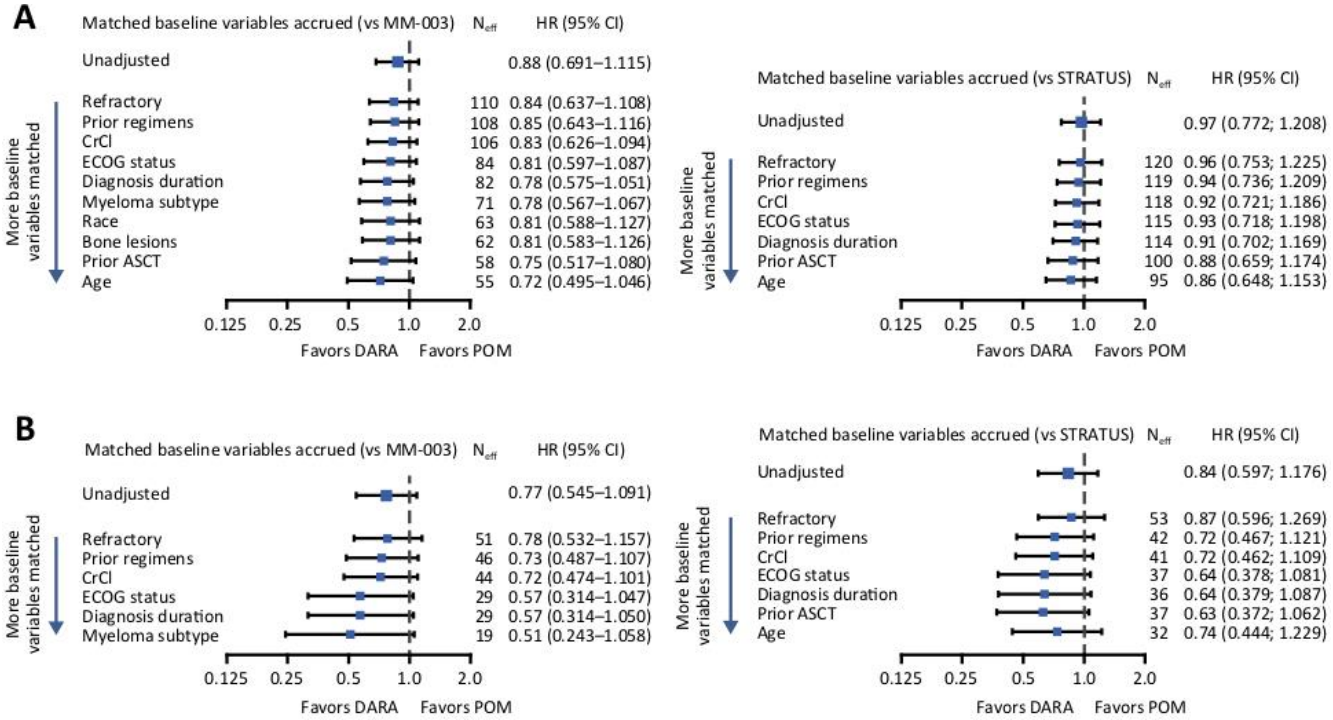
Источник: Kumar S. et al. Propensity score matching analysis to evaluate the comparative effectiveness of daratumumab versus real-world standard of care therapies for patients with heavily pretreated and refractory multiple myeloma // Leuk Lymphoma. – 2018.10.1080/10428194.2018.1459609. – С. 1-9

Скорректированное непрямое сравнение (MAIC) – даратумумаб и помалидомид (общая выживаемость)



Источник: Van Sanden S. et al. Comparative Efficacy of Daratumumab Monotherapy and Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in the Treatment of Multiple Myeloma: A Matching Adjusted Indirect Comparison // Oncologist. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 279-287.

Скорректированное непрямое сравнение (MAIC) – даратумумаб и помалидомид (ВБП)



**Источник: Van Sanden S. et al. Comparative Efficacy of Daratumumab Monotherapy and Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in the Treatment of Multiple Myeloma: A Matching Adjusted Indirect Comparison // Oncologist. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 279-287.*

Основные положения концепции доказательной медицины

- Имеющиеся в медицине данные научных исследований **РАЗЛИЧНЫ ПО СВОЕЙ ДОСТОВЕРНОСТИ** – необходимо проводить их критический анализ

- Клинические и управленческие решения должны приниматься на основе учета множества факторов: знания основ патологии, личного опыта, **предпочтений больного (общества) И ДАННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

- **ПРИ РАСХОЖДЕНИИ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И МНЕНИЯ ПРАКТИКОВ ПРЕДПОЧТЕНИЕ СЛЕДУЕТ ОТДАВАТЬ ИССЛЕДОВАНИЯМ**

Сеченовский Университет
наук о жизни

Институт
лидерства и
управления
здравоохранением

Спасибо за внимание!

hsha.ru