

Шоста науково-практична конференція з міжнародною участю
«Клінічні випробування в Україні: нові виклики та відповіді на них»

9 жовтня 2020 рік



Показники клінічної ефективності в аналізі ефективності витрат для оцінки медичних технологій

Доповідач:

Машейко Альона Миколаївна,

к.фарм.н., начальник відділу оцінки економічної ефективності лікарських засобів

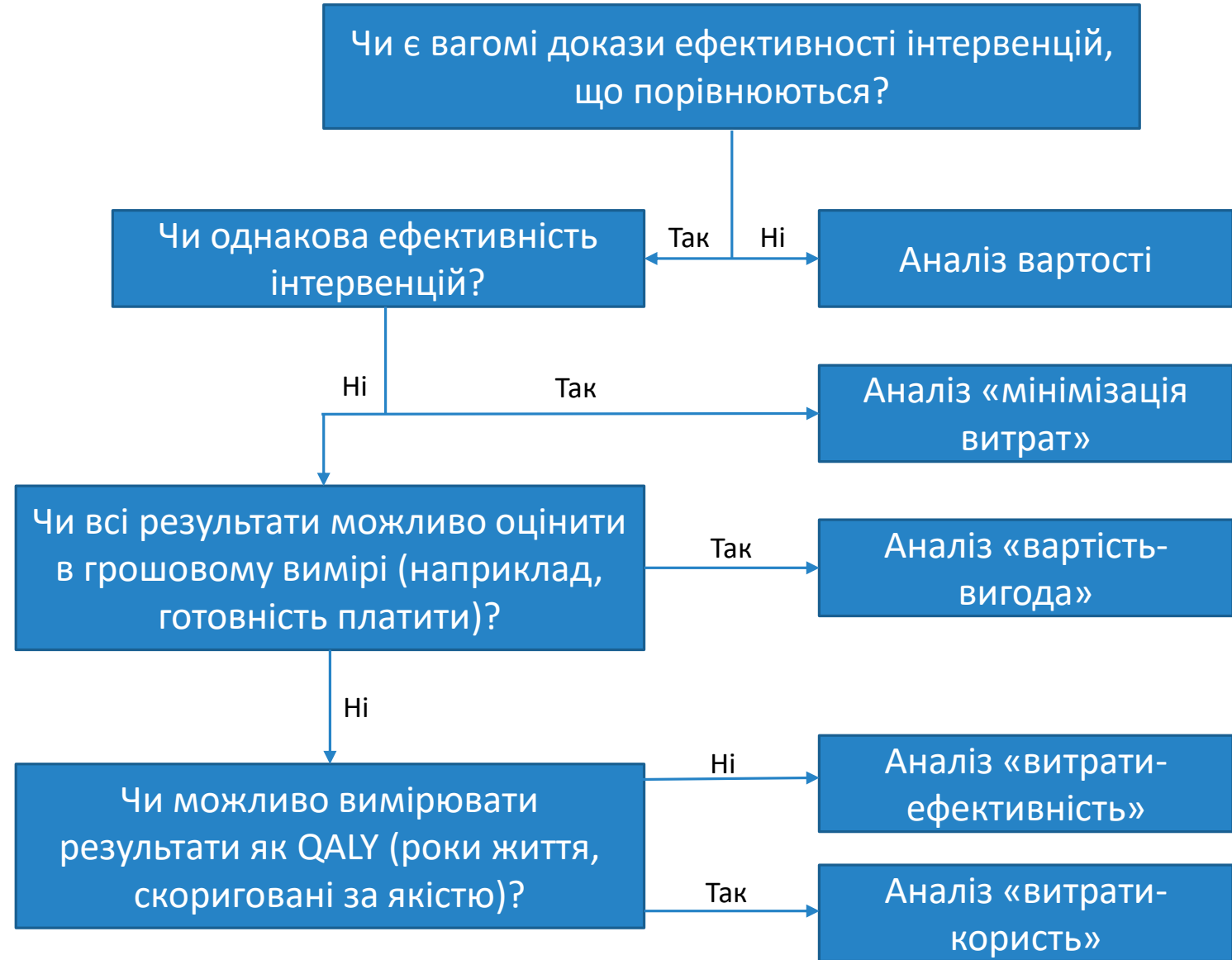
Департаменту оцінки медичних технологій




Економіка - мистецтво задовольняти
безмежні потреби
за допомогою обмежених ресурсів.

Laurence Johnston Peter

Дерево рішень проведення економічної оцінки





GUIDELINE

Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment:

Clinical Endpoints

Adapted version (2015)
based on

"Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment of pharmaceuticals:
Clinical Endpoints" - February 2013

<https://www.eunetha.eu/methodology-guidelines/>

VALUE IN HEALTH 18 (2015) 741-752

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

ELSEVIER journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval

Value
in
Health

CrossMark

ISPOR TASK FORCE REPORT

Clinical Outcome Assessments: Conceptual Foundation—Report of the ISPOR Clinical Outcomes Assessment – Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force

Marc K. Walton, MD, PhD^{1,*}, John H. Powers III, MD, FACP, FIDSA², Jeremy Hobart, PhD, FRCP³, Donald Patrick, PhD, MSPH⁴, Patrick Marquis, MD, MBA⁵, Spiros Vamvakas, MD⁶, Maria Isaac, MASC, MD, PhD⁷, Elizabeth Molsen, RN⁸, Stefan Cano, PhD, CPsychol, AFBPs⁹, Laurie B. Burke, RPh, MPH^{10,11}

¹Jarosan Research and Development, Titusville, NJ, USA; ²Leidos Biomedical Research in support of the Division of Clinical Research, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA; ³Plymouth University Peninsula Schools of Medicine and Dentistry, Devon, UK; ⁴Seattle Quality of Life Group, Department of Health Services, University of Washington, Seattle, WA, USA; ⁵Modus Outcomes, Newton, MA, USA; ⁶European Medicines Agency, London, UK; ⁷International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Laurenceville, NJ, USA; ⁸Modus Outcomes, Stamford, UK; ⁹LORA Group, LLC, Royal Oak, MD, USA; ¹⁰Department of Health Services Research, University of Maryland School of Pharmacy, Baltimore, MD, USA

ABSTRACT

An outcome assessment, the patient assessment used in an endpoint, is the measuring instrument that provides a rating or score (categorical or continuous) that is intended to represent some aspect of the patient's health status. Outcome assessments are used to define efficacy endpoints when developing a therapy for a disease or condition. Most efficacy endpoints are based on specified clinical assessments of patients. When clinical assessments are used as clinical trial outcomes, they are called clinical outcome assessments (COAs). COAs include any assessment that may be influenced by human choices, judgment, or motivation. COAs must be well-defined and possess adequate measurement properties to demonstrate (directly or indirectly) the benefits of a treatment. In contrast, a biomarker assessment is one that is subject to little, if any, patient motivational or rater judgmental influence. This is the first of two reports by the ISPOR Clinical Outcomes Assessment – Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force. This report provides foundational definitions important for an understanding of COA measurement principles. The foundation provided in this report includes what it means to demonstrate a beneficial effect, how assessments of patients relate to the objective of showing a treatment's benefit, and how these assessments are used in clinical trial endpoints. In addition, this report describes intrinsic attributes of patient assessments and clinical trial factors that can affect the properties of the measurements. These factors should be considered when developing or refining assessments. These considerations will aid investigators designing trials in their choice of using an existing assessment or developing a new outcome assessment. Although the focus of this report is on the development of a new COA to define endpoints in a clinical trial, these principles may be applied more generally. A critical element in appraising or developing a COA is to describe the treatment's intended benefit as an effect on a clearly identified aspect of the patient's feelings or functions. This aspect must have importance to the patient and be part of the patient's typical life. This meaningful health aspect can be measured directly or measured indirectly when it is impractical to evaluate it directly or when it is difficult to measure. For indirect measurement, a concept of interest (COI) can be identified. The COI must be related to how a patient feels or functions. Procedures are then developed to measure the COI. The relationship of these measurements with how a patient feels or functions in the intended setting and manner of use of the COA (the context of use) could then be defined. A COA has identifiable attributes or characteristics that affect the measurement properties of the COA when used in endpoints. One of these features is whether judgment can influence the measurement, and if so, whose judgment. This attribute defines four categories of COAs: patient reported outcomes, clinician reported outcomes, observer reported outcomes, and performance outcomes. A full description as well as explanation of other important COA features is included in this report. The information in this report should aid in the development, refinement, and standardization of COAs, and, ultimately, improve their measurement properties.

Keywords: clinical outcome assessment, concept of interest, context of use, treatment benefit.

Copyright © 2015, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Published by Elsevier Inc.

Introduction

Establishing the value of medical interventions from the perspective of multiple parties—patients, health care providers, regulators, and payers—is essential to the availability and adoption of therapies. An important element of the information establishing a therapy's value is the evidence provided from clinical trials evaluating the intervention's effect. (The term "therapy" is used

* Address correspondence to: Marc K. Walton, 125 Crystal Spring Drive, Ashton, MD 20861.
E-mail: mwalton9@ts.nj.com
1098-3015/\$36.00 – see front matter Copyright © 2015, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).
Published by Elsevier Inc.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.08.006>

<https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices-for-outcomes-research/article/clinical-outcome-assessments>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Експертний комітет
з відбору та використання основних лікарських засобів
МОЗ України

КЕРІВНА НАСТАНОВА ІЗ
ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
Версія 1.1.

Київ 2018

<https://eml-ukraine.org.ua/korysni-materialy/>

Класифікація результатів клінічної ефективності за EUnetHTA

Клінічні кінцеві точки (clinical endpoints)

Сурогатні кінцеві точки (surrogate endpoints)

Композитні кінцеві точки (composite endpoints)

Результати, що повідомляються пацієнтами
(patient-reported outcomes)

Клінічна кінцева точка (*a clinical endpoint, final endpoint*)

- клінічно значуща оцінка самопочуття, функціонального стану або виживаності пацієнта;
- відображає тривалість та якість життя пацієнта;
- прикладами клінічних кінцевих точок є смертність, загальна виживаність.

Смертність (mortality) та загальна виживаність (overall survival) є золотим стандартом для демонстрації клінічної вигоди і тому ці кінцеві точки повинні використовуватися завжди, коли це можливо.

Композитна кінцева точка (*a composite endpoint*):

- поєднує кілька ревалентних окремих результатів клінічного втручання в одну кінцеву точку, що показує узагальнений ефект лікування;
- основне обмеження полягає в тому, що їх важко інтерпретувати та їх неправильне тлумачення може призвести до завищення результатів втручання;
- використовується у випадках, коли:
 - статистична потужність є недостатньою для отримання релевантної частоти подій (наприклад, повільно прогресуючі та рідкісні захворювання);
 - жоден окремий результат не є ревалентною первинною кінцевою точкою (деякі події при даному захворюванні мають рівну клінічну важливість). Прикладом такого композитного результату є кінцева точка “серйозні серцево-судинні події”, що включає ішемічний інсульт, інфаркт міокарда, інші великі ішемічні події, інтрацеребральні крововиливи, великі екстрацеребральні крововиливи) протягом запланованого періоду спостереження.

Композитні кінцеві точки не слід використовувати, якщо доступні результати окремих клінічних кінцевих точок.

Сурогатна кінцева точка (*a surrogate endpoint*):

- легко вимірюваний параметр, що прогнозує результат медичного втручання (пізні або рідкісні клінічні події).
- Не є прямим показником клінічної користі або шкоди.
- є заміником клінічних кінцевих точок у випадках, коли:
 - отримання клінічних кінцевих точок неможливе або неетичне (дуже повільно прогресуючі та/або рідкісні захворювання),
 - цільова популяція занадто мала, щоб отримати значущі результати щодо відповідних клінічних кінцевих точок (наприклад, смертність на легких стадіях легеневої артеріальної гіпертензії).

Сурогатні кінцеві точки



Біомаркери (*biomarkers*)

- індикатори нормального та патологічного біологічного процесу та/або відповіді на медичне втручання.

Вплив на біомаркери не приносить користі пацієнту.

Приклад:

рівень глікозильованого гемоглобіну

Проміжні кінцеві точки

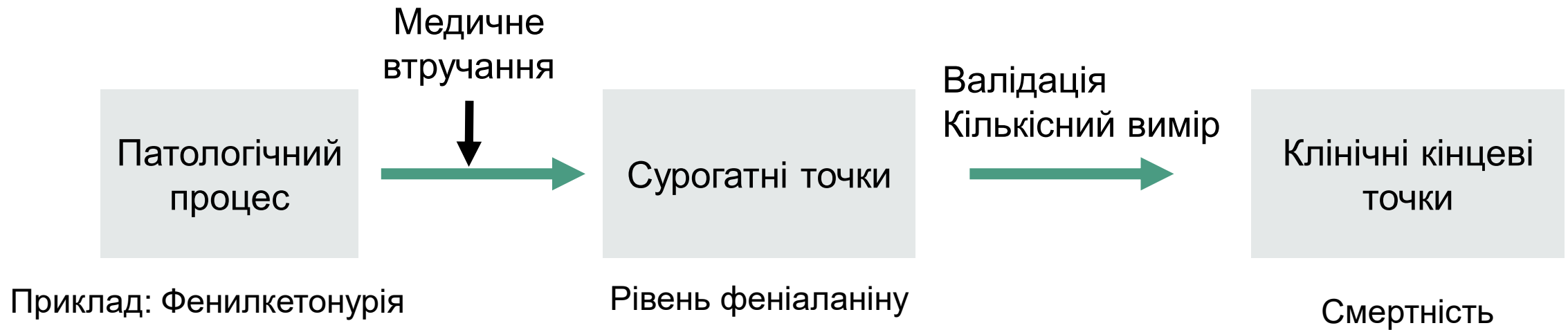
(*intermediate endpoints*)

- слугують мірою функції або симптому. Не є клінічними кінцевими точками захворювання, такими як виживаність, смертність або частота незворотних патологічних подій (інсульт, інфаркт).

Поліпшення проміжної кінцевої точки завдяки лікуванню може бути корисним для пацієнта, навіть якщо це не призводить до покращення показників виживаності або смертності.

Приклад:

обсяг форсованого видиху,
ранковий пік експіраторного потоку



Для використання сурогатних точок в якості критерію ефективності треба провести процедуру їх **валідації** – довести зв'язок як між сурогатною і клінічною кінцевою точкою, так і між їх зміною в результаті медичного втручання.

Один раз валідована сурогатна кінцева точка може використовуватися для подальших досліджень лікарських засобів, особливо тих, що мають такий самий механізм дії.

Перелік сурогатних кінцевих точок, валідованих FDA (фрагмент)



Adult Surrogate Endpoint Table (106 points)
 Pediatric Surrogate Endpoint Table (61 points)

Disease or Use	Patient Population	Surrogate endpoint	Type of approval appropriate for	Drug mechanism of action
Hypertension	Patients with hypertension	Blood pressure	Traditional	Angiotensin II receptor blocker; Dihydropyridine calcium channel blocker; Renin inhibitor; Aldosterone antagonist; Vasodilator; Dihydropyridine calcium channel blocker
Type 1 diabetes mellitus	Patients with type 1 diabetes mellitus	Serum hemoglobin A1C	Traditional	Glucose-lowering
Asthma	Patients with asthma	Forced expiratory volume in 1 second (FEV1)	Traditional	Corticosteroid; Beta-2 adrenergic agonist

Повний перелік доступний за посиланням:

<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

Ієрархія показників клінічної ефективності залежно від рівня доказовості

Істинні клінічні кінцеві точки
(рівень 1)

Валідовані сурогатні кінцеві
точки (рівень 2)

Невалідовані сурогатні кінцеві точки,
які «з достатньою ймовірністю
прогнозують клінічну користь» (рівень 3)

Корельований показники
біологічної активності (рівень 4)

Результати, що повідомляються пацієнтами (*patient-reported outcomes, PRO*)

- Результат, оцінений безпосередньо пацієнтами, що базується на їх сприйнятті захворювання та його лікування;
- До PRO належить показник якість життя, пов'язана зі здоров'ям (*health-related quality of life, HRQoL*), що слугує мірою корисності медичної технології (*utility*);
- Дані PRO отримують за допомогою опитувальників (EQ-5D, SF-36), що заповнюється самим пацієнтом або шляхом інтерв'ю;
- PRO є клінічною кінцевою точкою, що покладена в основу розрахунку показника QALY (*quality-adjusted life-year*).

Джерела даних щодо результатів клінічної ефективності

- Результати систематичних оглядів, мета-аналізів, рандомізованих контрольованих клінічних досліджень.
- У випадках, коли клінічне дослідження провести неможливо або неетично (дуже повільно прогресуючі та/або рідкісні захворювання), джерелом даних можуть бути результати обсерваційних досліджень отримані на підставі реальної клінічної практики (*real world data*).



Взаємозв'язок клінічних даних з аналізом ефективності витрат (1)

Дані з клінічного дослідження	Параметр моделі
<ul style="list-style-type: none">→ Характеристики пацієнта→ Клінічна ефективність→ Частота та тривалість побічних ефектів→ Результати, про які повідомляє пацієнт→ Сурогатні клінічні точки→ Використання ресурсів→ Хронометраж відповідних клінічних подій	<ul style="list-style-type: none">→ Аналіз підгрупи→ Результат лікування→ Зменшення корисності→ Розрахунок QALY→ Екстраполяція (аналіз на більш тривалий часовий горизонт)→ Визначення витрат→ Вибір тривалості циклу

Взаємозв'язок клінічних даних з аналізом ефективності витрат (2)

Вхідні дані (inputs)

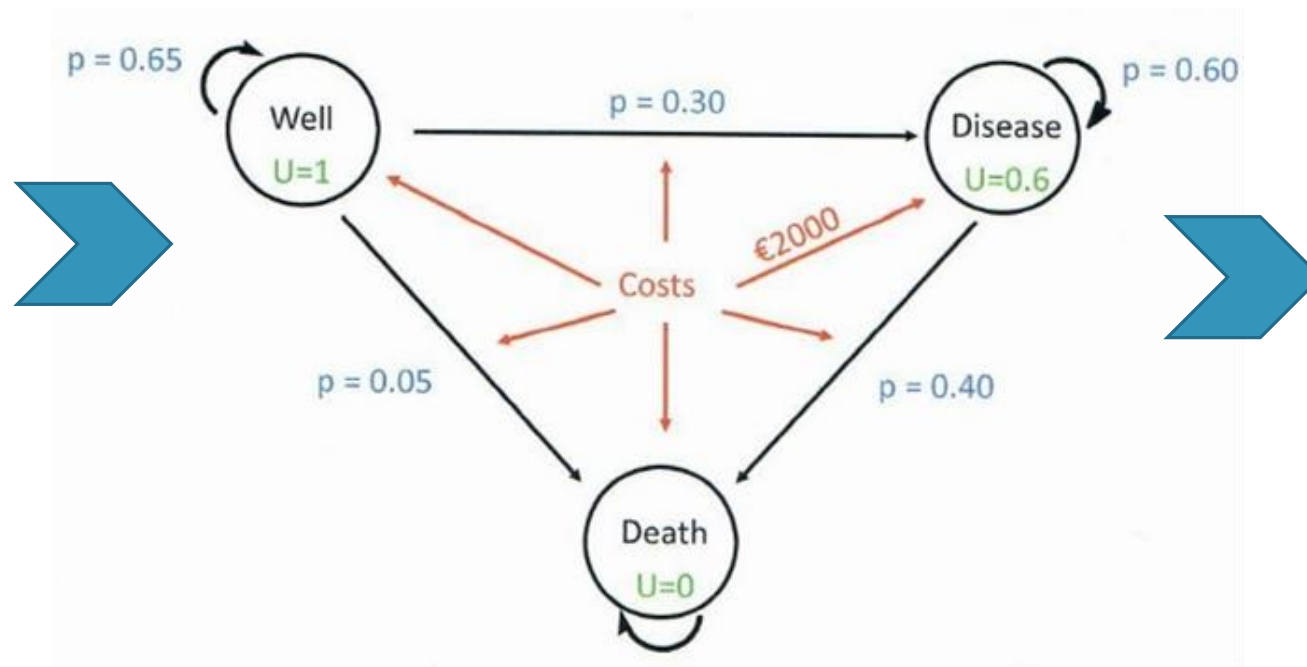
Докази клінічної ефективності:

- Клінічні кінцеві точки
- Результати, що повідомляються пацієнтами

+

Використані ресурси

Побудова моделі



Вихідні дані (outputs)

Інкрементальний показник «витрати-ефективність» (**ICER**)

Ключові елементи моделі:

- Релевантні стани та вірогідності переходу між ними;
- Тривалість циклу, часовий горизонт;
- Витрати на медичну технології;
- Змодельовані показники ефективності - роки життя (Life Years) та роки життя скориговані на якість (QALY).

Ключові рекомендації

- Смертність (*mortality*) та загальна виживаність (*overall survival*) є золотим стандартом для демонстрації клінічної вигоди і тому ці кінцеві точки повинні використовуватися завжди, коли це можливо.
- У випадках, коли отримання клінічних кінцевих точок з об'єктивних причин неможливе, для оцінки клінічної ефективності можуть бути використані валідовані сурогатні точки.
- Композитні кінцеві точки не слід використовувати, якщо доступні результати окремих клінічних кінцевих точок.
- В фармакоекономічному аналізі застосовується показник ефективності лікування QALY (*quality-adjusted life year*) який об'єднує в єдину одиницю виміру як тривалість так і якість життя пацієнта.