

КАЧЕСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗА / РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

А.П. Переверзев, А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян, В.К. Лепахин, Б.К. Романов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме: В статье представлено описание некоторых современных методов оценки потенциальной пользы и возможных рисков фармакотерапии.

Ключевые слова: отношение польза/риск, фармакотерапия.

QUALITATIVE METHODS OF BENEFIT / RISK ASSESSMENT

A.P. Pereverzev, A.N. Mironov, N.D. Bunyatyan, V.K. Lepakhin, B.K. Romanov

The Scientific Center on Expertise of Medical Application Products of The
Ministry of Health of The Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract: in this article authors describe some existing methods of benefit / risk assessment.

Key Words: benefit/risk, assessment, pharmacotherapy.

Регуляторные решения в отношении обращения лекарственных средств (ЛС), принимаются на основании этической экспертизы и постоянного анализа качества и отношения польза/риск фармакотерапии на всех этапах жизненного цикла продукта от разработки до пострегистрационного обращения.

Отношение польза/риск – это сопоставление положительных терапевтических эффектов и всех возможных рисков, связанных с использованием ЛС [7].

Под положительными терапевтическими эффектами подразумеваются ожидаемые положительные изменения состояния пациента или предот-

ращение негативных последствий, вызванных использованием ЛС (напр. излечение от туберкулеза, профилактика приступов стенокардии, повышение пятилетней выживаемости у онкологических больных, и др.).

Негативные эффекты, ассоциированные с фармакотерапией – это нежелательные реакции (НР) и другие негативные последствия, ассоциированные с проводимой фармакотерапией (напр. ulcerогенное действие НПВС; прямое токсическое действие, вызванное передозировкой препарата, и др.) [2].

На сегодняшний день разработано порядка 20 методов оценки потенциальной пользы и возможных рисков ле-

карственной терапии, которые можно классифицировать на количественные, полуколичественные и качественные методы, однако, ввиду их несовершенства, а также сложности и многофакторности данного вида анализа «экспертное мнение по-прежнему остается основой оценки «польза/риск» при применении ЛС и кажется маловероятным, что количественные методы могут полностью заменить качественные» [6].

Одним из первых таких методов является «Метод троек» («Principle of three»), предложенный Ральфом Эдвардсом (Ralph Edwards) и соавт. в 1996 году [9].

Данный метод носит описательный (качественный) характер, и заключается в анализе данных, полученных после заполнения специальной таблицы (табл. 1).

При расчете «шкалы риска» учитывают частоту возникновения трех

наиболее часто развивающихся НР и трех наиболее тяжело протекающих НР, в связи с этим данный метод и получил название «Метод троек».

По причине множественности интерпретаций, низкой информативности и субъективизма оценки, применение «Метода троек» на практике ограничено.

Для повышения качества и «прозрачности» проводимой экспертизы, а также с целью создания универсального алгоритма анализа, Ассоциацией разработчиков и производителей фармацевтической отрасли США (US industry association, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhARMA) была разработана и предложена модель оценки отношения польза/риск, получившая название «BRAT Framework», что является акронимом от «the Benefit-Risk Action team Framework».

Таблица 1. «Метод троек» (Edwards R, et al. 1996)

Факторы и степень их выраженности	Высокая	Умеренная	Низкая
1. Симптоматика, при которой применяется лекарственный препарат			
Выраженность	30	20	10
Длительность	30	20	10
Частота возникновения	30	20	10
2. Польза: положительные эффекты при применении препарата			
Выраженность эффекта	30	20	10
Длительность эффекта	30	20	10
Частота достижения пользы	30	20	10
3. Риск: симптомы нежелательных реакций при применении препарата			
Выраженность	30	20	10
Длительность	30	20	10
Частота возникновения	30	20	10

Для понимания целей и методов, используемых в данном методе необходимо пояснить значение слова «framework», используемого в его названии.

«Framework» в контексте PhARMA BRAT – это совокупность принципов, руководств и инструментов, используемых в процессе отбора, структу-

ризации, понимания (интерпретации) и обобщения информации, необходимой для проведения анализа.

Подчеркивается, что это не математическая (числовая) модель [3-5,12].

BRAT Framework представляет собой алгоритм из 6 последовательных шагов, начинающихся со сбора и анализа информации об оцениваемом ЛС, групп пациентов у которых планируется его применять, медицинских технологий, используемых для сравнительной оценки, временных интервалов, а также мнения заинтересованных сторон (регуляторы, спонсоры, пациенты, врачи).

Основным этапом BRAT является построение «древа ценностей» (value tree) (рис. 1). «Древо ценностей» яв-

ляется инструментом, представляющим собой подробную визуальную карту характеристик (особенностей) или критериев, значимых (критичных) для принятия решения.

Необходимо отметить, что «древа ценностей» отличаются от «древа решений».

Последние представляют собой инструмент для отбора и «взвешивания» различных вариантов. При построении древа ценностей используются только ключевые показатели, необходимые для оценки рисков и пользы.

Преимуществом данного метода является наглядность, значительно облегчающая коммуникации между субъектами обращения ЛС (рис. 2, табл. 2) [1, 8, 10, 12].



Рисунок 1. Пример построения древа ценностей для гипотетического ЛС из группы статинов

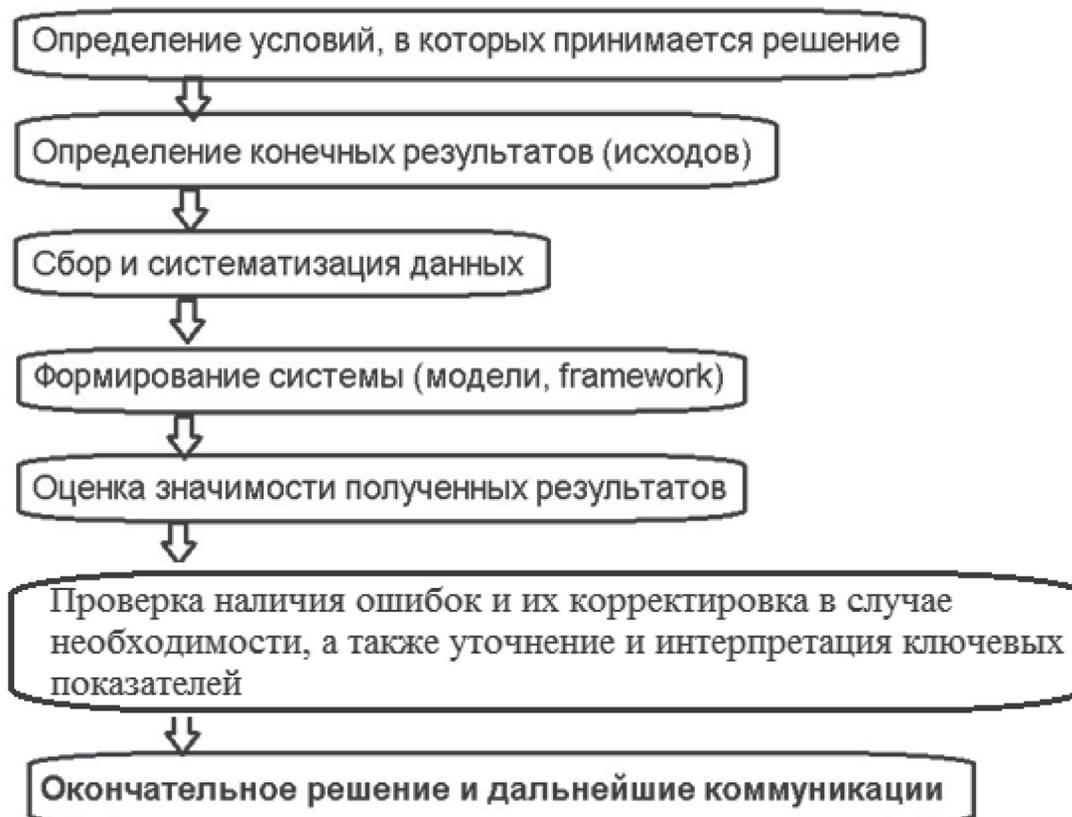


Рисунок 2. Алгоритм работы с PhaRMA BRAT Framework

Метод PhaRMA BRAT позволяет также на основании использованных допущений и критериев включения добавлять или исключать те или иные результаты (исходы), тем самым уменьшая или увеличивая поле анализа (напр. у отдельных групп пациентов или для отдельных показаний).

По результатам анализа заполняется таблица, представляющая собой резюме ключевых (определенных на этапе построения древа ценностей) критериев (Key Benefit-Risk Summary Table), с числовым отражением значений рисков в группе исследуемого препарата и в группе плацебо, с оценкой разницы рисков и доверительного интервала, и с «форест-диаграммой» для разницы рисков.

Для облегчения трактовки полученных результатов и коммуника-

ций авторами предлагается использовать такие показатели как разница рисков (risk difference) и относительный риск (relative risk или risk ratio).

С точки зрения предлагаемой авторами статистики риск рассчитывается, как отношение количества интересующих событий к общему количеству наблюдений. Относительный риск (RR) рассчитывается, как отношение риска в группе препарата к риску в группе контроля.

Таким образом, если исследуемое вмешательство не отличается от показателей, наблюдаемых в контрольной группе, относительный риск равен 1. Если исследуемое вмешательство снижает риск развития события относительно контрольной группы, то $RR < 1$; если повышает, то $RR > 1$. Наименьшее теоретически воз-

возможное значение $RR = 0$, что означает - в экспериментальной группе событий не наблюдалось.

Разница рисков рассчитывается как разница между риском в группе препарата и риском в группе контроля. Разница рисков описывает абсолютное изменение риска, связанного с исследуемым вмешательством. Если риск, связанный с экспериментальным вмешательством не отличается от риска в группе контроля, то разница рисков будет равна 0.

Если исследуемое вмешательство снижает риск, то разница рисков будет меньше 0, если повышает, то больше 0, при этом она может изменяться только в пределах значений от -1 до 1.

Для визуализации результатов анализа рекомендуется строить форест-диаграммы – отображение относительного параметра эффекта какого-либо вмешательства, например, относительного риска и его доверительного интервала.

Таблица 2. Этапы работы по системе (модели) BRAT

Название этапа	Описание этапа
1. Определение условий, в которых принимается решение	<ul style="list-style-type: none"> Описание фармакологических свойств препарата, его дозировки, лекарственной формы, показаний и противопоказаний к назначению, групп пациентов, медицинских технологий сравнения, временных интервалов, точек зрения заинтересованных сторон (регуляторы, спонсоры, пациенты, врачи)
2. Определение конечных результатов (исходов)	<ul style="list-style-type: none"> Выбор всех важных (значимых) результатов (исходов) и создание первичного дерева ценностей (value tree); Определение предварительных показателей / конечных точек для каждого из результатов; Подготовка критериев для включения/исключения конечных точек
3. Сбор и систематизация данных	<ul style="list-style-type: none"> Выявление и анализ всех источников информации (напр. КИ, наблюдательные исследования и т.д.); Формирование таблицы, содержащей все значимые данные, ссылки, а также необходимые пояснения и дополнения
4. Формирование системы (модели, framework)	<ul style="list-style-type: none"> Изменение дерева ценностей в соответствии с полученными дополнительными данными (tuning, «настройка»); «Обновление» (оптимизация) исходов/конечных точек (напр. исключение некоторых конечных точек, не важных для заинтересованных сторон)
5. Оценка значимости («взвешивание») полученных результатов	<ul style="list-style-type: none"> В случае необходимости - присвоение исходам/конечным точкам коэффициентов значимости («взвешивание») и ранжирование
6. Работа над ошибками, уточнение интерпретация ключевых показателей	<ul style="list-style-type: none"> Построение графических изображений и таблиц для визуализации и облегчения интерпретации данных; Анализ полученных результатов, проверка и, в случае необходимости, исправление ошибок, коррекция имеющихся информационных «пробелов»; Формирование итогового отчета (Key Benefit-Risk Summary Table)

PhARMA BRAT является универсальным, структурированным методом, не лишенным, однако, определенного субъективизма. В основе анализа отношения польза/риск по модели BRAT лежат данные клинических исследований, литературных источников, специализированных баз данных и др.

В заключении следует сказать, что отношение потенциальной пользы к возможным рискам являет-

ся исключительно важным параметром, определяющим «ценность» лекарственного препарата для пациентов и мощным рычагом государственного регулирования обращения ЛС.

Для эффективного функционирования данного инструмента необходимо создавать новые, и совершенствовать уже имеющиеся методы анализа отношения польза/риск, а также совершенствовать нормативно – правовую базу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belton, V. & Stewart, T. J. Multiple Criteria Decision Analysis: An Integrated Approach (Kluwer, Boston, MA, 2001).
2. Benefit-risk methodology project: Work package 2 report EMA/549682/2010.
3. Bennett Levitan, Filip Mussen. Evaluating benefit-risk during and beyond drug development: an industry view. Regulatory Rapporteur – Vol 9, No 6, June 2012.
4. Bennett Levitan, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 16th Annual Meeting, May 24, 2011.
5. BS Levitan et al. 'Application of the BRAT Framework to Case Studies: Observations and Insights', Clin Pharmacol Ther, 89, 217-224, 2011.
6. CHMP working group on benefit – risk assessment methods, 2008.
7. DIR 2001/83/EC Art 1(28a); DIR 2001/83/EC Art 1(28).
8. Dodgson, J.S., Spackman, M., Pearman, A., & Phillips, L.D. Multi-Criteria Analysis: A Manual (Department for Communities and Local Government, London, 2009).
9. Edwards R, Wiholm BE, Martinez C. Concepts in risk-benefit assessment. A simple merit analysis of a medicine? Drug Saf. 1996 Jul;15(1):1-7.
10. Keeney, R.L. & Raiffa, H. Decisions with Multiple Objectives: Preferences and Value Tradeoffs (Cambridge University Press, NY, 1993).
11. Leviatan, B. A concise display of multiple end points for benefit-risk assessment. Clin. Pharmacol. Ther. (2010); e-pub ahead of print 24 November 2010.
12. PM Coplan, RA Noel, BS Levitan, J Ferguson and F Mussen, Development of a Framework for Enhancing the Transparency, Reproducibility and Communication of the Benefit-Risk Balance of Medicines. Clin Pharmacol Ther, 89, 312-315, 2011.