

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России)**

Утверждено приказом
ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России

от «29» декабря 2017 г. № 181-од

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ
НЕПРЯМЫХ СРАВНЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Москва 2017 г.

Авторский коллектив:

Генеральный директор ФГБУ «ЦЭККМП» Омеляновский В.В.
Минздрава России

Советник руководителя ФГБУ «ЦЭККМП» Авксентьева М.В.
Минздрава России

Начальник отдела методологического Сура М.В.
обеспечения проведения комплексной
оценки технологий в здравоохранении
ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

Заместитель начальника отдела Хачатрян Г.Р.
методологического обеспечения
проведения комплексной оценки
технологий в здравоохранении ФГБУ
«ЦЭККМП» Минздрава России

Главный специалист отдела Федяева В.К.
методологического обеспечения
проведения комплексной оценки
технологий в здравоохранении ФГБУ
«ЦЭККМП» Минздрава России

Содержание

1. Введение	4
2. Основные термины и определения, используемые в данных методических рекомендациях	5
3. Рекомендации по выполнению непрямого сравнения.....	10
4. Рекомендации по представлению результатов непрямого сравнения	20
5. Рекомендации по интерпретации результатов непрямого сравнения	20
Список литературы.....	23
Приложение	26

1. Введение

В качестве правовой нормы в Российской Федерации введено определение **«комплексная оценка лекарственного препарата»**, в рамках которой проводится оценка зарегистрированного лекарственного препарата (ЛП), включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий его применения в целях принятия решений о возможности включения препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [1].

С момента принятия Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 г. «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [2], оценка клинической эффективности и безопасности является одним из основных видов анализа (наряду с клинико-экономическим анализом), результаты которого представляются в Минздрав России в качестве обоснования включения препарата в Перечень ЖНВЛП.

При оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности медицинских технологий выполняется анализ и синтез информации. Одним из способов синтеза доказательств является выполнение непрямого сравнения в рамках систематического обзора доказательств. Непрямое сравнение позволяет получить доказательства сравнительной клинической эффективности и безопасности двух или более альтернативных медицинских технологий (в том числе, ЛП) в тех случаях, когда отсутствуют прямые сравнительные исследования таких технологий [3].

В методических рекомендациях по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ [4] в иерархии исследований в зависимости от их дизайна не прямое сравнение занимает промежуточное положение между рандомизированными контролируруемыми испытаниями (РКИ) и нерандомизированными сравнительными исследованиями, что соответствует уровню доказательности III. Необходимо отметить, что в настоящее время не прямое сравнение не учитывается в иерархии дизайнов исследований в интегральных шкалах оценки сравнительной клинической эффективности ЛП Постановления Правительства РФ № 871 [2].

Непрямые сравнения целесообразно выполнять в случаях, когда по итогам выполненного систематического поиска отсутствуют опубликованные результаты прямых сравнительных исследований ЛП и сравниваемых альтернатив [4]. Непрямое сравнение (наряду со смешанным сравнением) является одним из вариантов сетевого мета-анализа,

являющегося еще одним методом синтеза доказательств в случае отсутствия прямых сравнительных исследований между двумя или более ЛП [3] – рекомендации по выполнению сетевого мета-анализа, а также смешанного сравнения являются темой отдельных методических рекомендаций в будущем.

Целью настоящих методических рекомендаций является формирование единой методологии выполнения непрямого сравнения, единых рекомендаций по представлению и интерпретации результатов выполненного непрямого сравнения.

Настоящие методические рекомендации предназначены для всех заинтересованных сторон, в том числе участвующих в процедурах формирования Перечня ЖНВЛП.

2. Основные термины и определения, используемые в данных методических рекомендациях

Анализ времени до наступления события – статистические процедуры для анализа времени между точкой включения участника в исследование и определенным изучаемым исходом [5].

Бинарные данные – данные, выраженные только двумя допустимыми альтернативными значениями [5].

Безопасность лекарственного средства – характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью [1].

Дизайн исследования – структура исследования, конкретные детали исследуемой популяции, временные рамки, метод и процедуры, включая рассмотрение этических вопросов [7].

Доверительный интервал (ДИ) – интервал значений признака, рассчитанный для какого-либо параметра распределения (например, среднего) по выборке и с определенной вероятностью (например, 95% – для 95% ДИ) включающий истинное значение этого параметра во всей популяции [5].

Исход – любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [7].

Клиническая гетерогенность – вариабельность популяции, в оцениваемых вмешательствах и исходах в исследованиях [6].

Клиническое исследование (КИ) – любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или

фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами [8].

Комплексная оценка лекарственного препарата – оценка зарегистрированного лекарственного препарата, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий применения лекарственного препарата в целях принятия решений о возможности включения лекарственного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов [1].

Лекарственные препараты (ЛП) – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [1].

Мета-анализ – статистический анализ, обобщающий результаты нескольких сопоставимых (по характеристикам включенных пациентов, изучаемых вмешательств и др.) исследований, исследующих одну и ту же проблему (обычно эффективность методов лечения, профилактики, диагностики). Объединение исследований обеспечивает большую выборку для анализа и большую статистическую мощность; используется для повышения доказательности и уверенности в заключении об эффективности исследуемого метода [7].

Методологическая гетерогенность – вариабельность дизайна и методологического качества исследований [6].

Методологическое качество исследования – степень, с которой дизайн исследования, методы его проведения и анализа данных предупреждают возникновение и минимизируют влияние систематических и случайных ошибок, способных привести к искажению истинного размера эффекта и, соответственно, снизить достоверность результатов [9].

Нормальное распределение (гауссово распределение) – симметричное, колоколообразное распределение, у которого среднее, мода и медиана совпадают. Пологость кривой (т.е. вариация данных) может быть различной [5].

Непрерывные данные – количественные данные, принимающие значения на непрерывной шкале значений [5].

Непрямое сравнение – научно-обоснованная методика сравнения эффективности/безопасности двух лекарственных препаратов относительно общего для

них контроля (например, плацебо, стандартная терапия, любой другой лекарственный препарат) по результатам РКИ в случае отсутствия прямых сопоставительных РКИ [10].

Относительный риск (ОР) – отношение риска возникновения события (исхода) в одной группе к риску этого события (исхода) в другой группе. Используется в проспективных и наблюдательных исследованиях, когда группы формируются заранее, а возникновение исследуемого состояния еще не произошло. Риск – вероятность того, что событие или исход наступит [5].

Отношение угроз (ОУ) – отношение величины угрозы в одной группе пациентов к величине угрозы в другой группе пациентов. Принимается постоянным в течение всего периода наблюдения. Как правило, данная мера исхода применяется при анализе времени до наступления события [11].

Отношение шансов (ОШ) – отношение шанса события в одной группе к шансу события в другой группе. Используется в ретроспективных исследованиях «случай-контроль» в качестве оценки относительного риска, когда группы формируются на основе исхода и целью является определение факторов риска. Шанс – отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что оно не произойдет [5].

Отрицательный исход – исход, приводящий к ухудшению здоровья (например, смерть, инвалидизация и т.п.) [12, 13].

Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Перечень ЖНВЛП) – ежегодно утверждаемый Правительством Российской Федерации перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечивающих приоритетные потребности здравоохранения в целях профилактики и лечения заболеваний, в том числе преобладающих в структуре заболеваемости в Российской Федерации [1].

Положительный исход – исход, приводящий к улучшению здоровья (например, выживаемость, улучшение функционального состояния и т.д.) [12, 13].

Популяция – группа субъектов, из которых набрана выборка и на которую следует распространять результаты исследования [5]. Популяция – термин, не обязательно применяемый к людям; объектами выборки могут быть учреждения, регистрационные записи или события [7].

Рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) – эксперимент, в котором субъекты рандомизируются в группы, обычно называемыми группами (исследуемого) вмешательства и контроля, для того чтобы им проводились либо не проводились экспериментальные профилактические или терапевтические вмешательства [7].

Сетевой мета-анализ – является развитием метода непрямого сравнения, позволяющим в выстроенной сети доказательств выполнить одно и то же не прямое сравнение несколькими

путями. Сетевой мета-анализ возможен в том случае, если сеть доказательств включает более двух сравнений. Полученные разными способами непрямые сравнения одной и той же пары препаратов также можно объединить с помощью сетевого мета-анализа для получения одной более точной оценки [10].

Систематический обзор – применение стратегий, которые ограничивают систематическую ошибку при сборе, критической оценке и синтезе исследований по конкретной теме. Систематический обзор может включать количественный синтез результатов отдельных однородных исследований с помощью мета-анализа [7].

Смешанное сравнение – мета-анализ, объединяющий результаты прямого и непрямого сравнения. Смешанное сравнение возможно в том случае, если сеть доказательств включает непрямые сравнения более двух препаратов, а также как минимум одну пару препаратов, сравниваемых с помощью как непрямого сравнения, так и прямых сравнительных исследований [10, 14].

Среднее значение – описательная статистика (параметр), являющийся мерой центральной тенденции для приближенно нормального распределения. Если распределение не соответствует закону нормального распределения, то для характеристики центральной тенденции следует использовать медиану [5].

Среднеквадратическое отклонение (СКО) – описательная статистика (параметр), являющаяся мерой рассеяния (мерой вариабельности) для приближенно нормально распределенных данных. Если распределение не соответствует закону нормального распределения, то для характеристики рассеяния следует использовать какой-либо интерпроцентильный интервал, например, интерквартильный размах [5].

Стандартная ошибка среднего – мера точности оценки среднего значения в генеральной совокупности на основании данных исследуемой выборки. В отличие от СКО не является характеристикой, описывающей рассеяние наблюдений (мерой вариабельности) [5].

Статистическая гетерогенность – вариабельность размера эффекта оцениваемого вмешательства в разных исследованиях. Статистическая гетерогенность является последствием клинических и/или методологических различий в исследованиях и проявляется в том, что наблюдаемый эффект вмешательства в разных исследованиях, отличается друг от друга в большей степени, нежели того можно ожидать в силу только случайных причин [6].

Статистическая значимость – максимально допускаемая исследователем вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы (об отсутствии различия между группами, об отсутствии взаимосвязи признаков и т.п.) статистического теста [5].

Эффективность лекарственного препарата – характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности [1].

3. Рекомендации по выполнению непрямого сравнения

Для получения научно-обоснованных оценок сравнительной эффективности и/или безопасности медицинской технологии (включая ЛП) при отсутствии прямых сопоставительных клинических исследований (КИ) со сравниваемыми альтернативами в 1997 г. предложена методика их непрямого сравнения относительно общего для них контроля [15]. Таким общим контролем может быть как плацебо, так и стандартная (базисная) терапия, либо другая медицинская технология. На рис. 1 приведена схема непрямого сравнения: ситуация, когда имеются сведения о результатах сравнительных исследований вмешательств А и С, а также В и С, в то время как исследователя интересует сравнение эффектов А и В. Сравнение А-С или В-С могут представлять собой либо результаты отдельных РКИ, либо результаты мета-анализа РКИ.

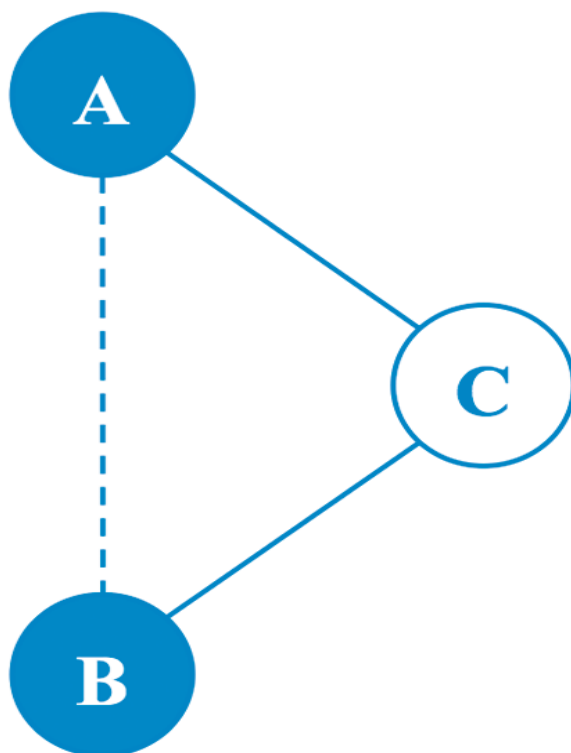


Рисунок 1. Схема непрямого сравнения

Примечание. Темными кружками обозначены препараты, которые требуется сравнить, светлый кружок – общий контроль. Сплошные линии означают наличие прямых сравнительных исследований препаратов, прерывистая линия – не прямое сравнение.

Цель выполнения непрямого сравнения – получение доказательств сравнительной клинической эффективности и/или безопасности двух альтернативных медицинских технологий в тех случаях, когда отсутствуют прямые сравнительные исследования этих технологий [3]. Непрямое сравнение также может использоваться для проверки устойчивости результатов, полученных в ранее выполненных прямых сравнительных

исследований (РКИ или мета-анализов РКИ) оцениваемых альтернативных медицинских технологий – например в случае, если прямое сравнительное исследование обладает методологическими недостатками или в данное исследование включено небольшое количество пациентов, и при этом доступны исследования, сравнивающие каждую из оцениваемых медицинских технологий с общим контролем (т.е. существует возможность выполнения непрямого сравнения), обладающие лучшим методологическим качеством, нежели прямое сравнительное исследование.

Необходимо отметить, что не прямое сравнение должно выполняться только в рамках систематического обзора литературы, при этом последний может быть выполнен и без использования различных методов синтеза доказательств, включая не прямое сравнение.

Исследования показали, что контролируемое не прямое сравнение позволяет получить результаты, которые согласуются с результатами прямых сравнительных РКИ [16]. При этом методика непрямого сравнения позволяет получить надежные результаты, но только в том случае, если соблюден правильный методологический подход к её применению [10].

Существуют два способа выполнения непрямого сравнения. Первый способ, называемый контролируемым непрямым сравнением (англ. *adjusted indirect treatment comparison* или методика *Bucher*) [15], является основным, и, соответственно, наиболее распространенным – он заключается в использовании результатов опубликованных исследований, когда известны результаты относительных эффектов и их ДИ в прямых сравнительных исследованиях А-С и В-С (рис. 1), что позволяет рассчитать точечную величину относительного эффекта и доверительный интервал (ДИ) для сравнения А-В. При выполнении контролируемого непрямого сравнения могут использоваться как вероятностный (англ. *frequentist*), так и Байесовский подход.

Для реализации второго способа – скорректированного непрямого сравнения (англ. *matching adjusted indirect comparison*) – используются первичные индивидуальные данные пациентов для одного из РКИ, включенных в сеть доказательств непрямого сравнения, для приведения их в соответствие с характеристиками пациентов, включенных в другое РКИ [17] и затем с помощью процедуры взвешивания сравнивается ответ между двумя РКИ, составившими сеть доказательств непрямого сравнения, но уже в идеально сбалансированных популяциях [17, 18]. Необходимо отметить, что применение данной методики позволяет уменьшить гетерогенность характеристик популяций и общего контроля в РКИ, включенных в не прямое сравнение, однако скорректированное не прямое сравнение менее распространено т.к. первичные индивидуальные данные пациентов редко бывают доступны исследователям, выполняющим не прямое сравнение.

Скорректированное не прямое сравнение применяется, в основном, по отношению к новым медицинским технологиям, изучение эффективности и безопасности которых проводилось в небольшом количестве РКИ [18].

Далее рассмотрим подробно процесс выполнения контролируемого непрямого сравнения. Для выполнения такого непрямого сравнения рекомендуется использование сертифицированного бесплатного программного обеспечения (ПО), например, Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения (англ. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) Indirect treatment comparison (ITC), доступного для скачивания в сети Интернет по ссылке: <https://www.cadth.ca/resources/itc-user-guide/download-software-win-xp>.

Контролируемое не прямое сравнение выполняется в несколько этапов, важнейшими из которых являются:

- 1) Выработка критериев включения/исключения оригинальных РКИ или мета-анализов РКИ в не прямое сравнение;
- 2) Систематический поиск и отбор оригинальных РКИ или мета-анализов РКИ в соответствии с определенными ранее критериями включения/исключения;
- 3) Проверка возможности построения сети доказательств непрямого сравнения, в том числе анализ допущений, необходимых для проведения непрямого сравнения;
- 4) Оценка методологического качества каждого из включенных в сеть доказательств непрямого сравнения исследований;
- 5) Описание гетерогенности включенных в сеть доказательств непрямого сравнения РКИ или мета-анализов РКИ;
- 6) При наличии двух или более РКИ, оценивающих один из ЛП, включенных в сеть доказательств непрямого сравнения с общим контролем – проведение мета-анализа таких РКИ;
- 7) Проведение собственно непрямого сравнения – расчет точечной величины относительного эффекта и ее ДИ;
- 8) Формирование выводов по результатам выполненного непрямого сравнения.

Далее рассмотрим подробно каждый из этапов выполнения контролируемого непрямого сравнения.

На первом этапе необходимо выработать критерии включения и исключения оригинальных РКИ или мета-анализов РКИ в не прямое сравнение. Данные критерии должны включать в себя информацию о популяции пациентов, сведения об исследуемой медицинской технологии, сведения об альтернативной медицинской технологии (медицинской технологии сравнения), а также сведения об изучаемых исходах.

Информация о популяции пациентов может включать в себя название патологии/клинического состояния, стадию или тип течения заболевания, наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний, пол, возраст и другие важные характеристики изучаемых пациентов.

Сведения об исследуемой медицинской технологии и медицинской технологии сравнения могут включать в себя информацию о наименовании медицинской технологии (в том числе международном непатентованном наименовании или торговом наименовании ЛП), лекарственной форме (таблетки, капсулы и т.д.), способе введения (перорально, внутривенно, внутримышечно), дозировке (или диапазоне дозировок), специфических условиях применения медицинской технологии (например, использование ЛП только в комбинации с другими ЛП).

Сведения об исходах могут включать информацию о том, является ли изучаемый исход критерием эффективности или безопасности, и о том, каким образом и в какие сроки оценивается (определяется) исход.

На втором этапе проводится систематический поиск и отбор оригинальных РКИ или мета-анализов РКИ в соответствии с определенными ранее критериями включения/исключения. Правила выполнения систематического поиска литературы подробно описаны в Методических рекомендациях по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ [4].

На третьем этапе выполняется проверка возможности построения сети доказательств непрямого сравнения, в том числе анализ допущений, необходимых для проведения непрямого сравнения т.к. данная методика синтеза доказательств позволяет получать достоверные результаты только при обоснованности принятых допущений [10].

При проверке возможности построения сети доказательств непрямого сравнения необходимо учитывать обоснованность допущения транзитивности – в связи с этим, фактически единственным типом исследований, которые можно использовать для проведения не прямых сравнений, являются РКИ (или мета-анализы РКИ) [10]. В нерандомизированных сравнительных исследованиях (например, когортных исследованиях или исследованиях «случай-контроль») всегда имеется систематическая ошибка отбора (распределения) пациентов – т.е. риск несопоставимости сравниваемых групп всегда остается высоким. Избежать ее можно только в РКИ, поэтому не прямое сравнение с использованием других типов исследований некорректно, так как допущение транзитивности в них никогда не сможет быть обосновано [10].

Допущение транзитивности означает, что группы, имеющиеся в одних РКИ, используемых для построения сети доказательств, и отсутствующие в других, могли бы в них быть, а их отсутствие является случайным [10]. В случае, если по результатам рассмотрения РКИ данное допущение не может быть обосновано, проведение непрямого сравнения не является возможным.

Таким образом, при анализе допущений потенциального непрямого сравнения необходимо оценить возможность того, что все группы (включая группы контроля) могли бы существовать в рамках одного РКИ, иначе говоря, они транзитивны, т.е. могут быть перенесены из одного исследования в другое [10]. При этом следует подчеркнуть, что степень сходства характеристик популяций или общего контроля, в исследованиях, рассматриваемых для включения в сеть доказательств непрямого сравнения, может не иметь значения, если признаки, по которым они различаются, не влияют на величину изучаемого эффекта, т.е. не являются модификаторами эффекта [10].

Главными аспектами, в отношении которых необходимо оценить возможность соблюдения допущения транзитивности, являются общий контроль и характеристики пациентов в исследованиях (РКИ или мета-анализах РКИ), рассматриваемых для включения в сеть доказательств непрямого сравнения [14].

Общий контроль должен быть идентичным во всех исследованиях, включенных в сеть доказательств. Это, в первую очередь, означает, что эффект от применения общего контроля (т.е. препарата сравнения в прямых сравнительных исследованиях) должен быть одинаковым (допускается лишь случайная вариабельность). При этом недостаточно ограничиваться лишь идентичностью наименований назначаемых контрольных препаратов – следует оценивать режимы применения общего контроля (схема применения, кратность введения, путь введения, условия применения, длительность применения и т.д.) и их возможное влияние на производимый эффект [10, 14].

Сравниваемые медицинские технологии (включая ЛП) должны иметь одинаковые показания к применению. Например, включение в сеть доказательств непрямого сравнения прямого сравнительного РКИ А-С (рис. 1), в котором изучались пациенты, ранее не получавшие терапии, и прямого сравнительного РКИ В-С (рис. 1), в котором оценивались пациенты резистентные к предшествующей терапии, является некорректным, поскольку вероятность успешной терапии у пациентов в таких РКИ изначально разная, что приведет к возникновению систематической ошибки отбора при дальнейшем выполнении непрямого сравнения, основанного на результатах таких РКИ. Другим примером различия в показаниях к применению медицинских технологий может служить ситуация, когда одна из медицинских технологий может назначаться как для пациентов с тяжелым состоянием,

так и для пациентов с состоянием средней тяжести (при этом в РКИ включены пациенты с обоими состояниями), в то время как другая медицинская технология может назначаться пациентам только с состоянием средней тяжести.

Однако даже если исследования проведены в одной и той же популяции (по одному и тому же показанию), вполне вероятно, что характеристики пациентов всё же будут различаться. Допущение транзитивности подразумевает, что все известные или потенциальные модификаторы эффекта имеют одинаковое распределение в группах сравнения и при этом оказывают одинаковое влияние на величину эффекта [10, 14]. Для подобной оценки транзитивности необходимо иметь результаты анализа влияния модификаторов эффекта [19] – к сожалению, далеко не всегда эти сведения приводятся авторами в публикациях результатов исследований или изучаются в отдельных КИ.

Необходимо также учитывать возможность исторического смещения, в случае если существует большой разрыв во времени проведенных исследований, которые рассматриваются для включения в сеть доказательств непрямого сравнения (например, в непрямом сравнении оцениваются новый и старый препараты), поскольку многие модификаторы эффекта с течением времени меняются [10].

Проверка допущения транзитивности является сложным и трудоемким процессом, тем не менее, РКИ или мета-анализы РКИ, найденные в результате систематического поиска, должны быть включены в сеть доказательств непрямого сравнения только при условии доказанного отсутствия влияния модификаторов эффекта в характеристиках популяций пациентов и общего контроля в прямых сравнительных исследованиях.

Все допущения выполняемого непрямого сравнения должны быть описаны и объяснены исследователями, выполняющими не прямое сравнение [19]. Следует отметить, что оценка допущений непрямого сравнения должна проводиться при участии эксперта (или нескольких экспертов), обладающего высшим профильным образованием (медицинским, фармацевтическим, биологическим), а также специалиста в области доказательной медицины.

На четвертом этапе проводится оценка методологического качества каждого из включенных в сеть доказательств непрямого сравнения исследований. Методологическое качество исследования необходимо оценивать в зависимости от его дизайна. Методологическое качество РКИ рекомендуется оценивать по методике [20], в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сообщества [21], методологическое качество мета-анализов рекомендуется оценивать по методике [22], являющейся русскоязычной версией вопросника AMSTAR [23].

На пятом этапе выполняется описание гетерогенности включенных в сеть доказательств непрямого сравнения РКИ или мета-анализов РКИ. При описании включенных в сеть доказательств непрямого сравнения исследований должны учитываться следующие виды гетерогенности:

- Методологическая гетерогенность: дизайн исследований, методологическое качество исследований;
- Клиническая гетерогенность: сопоставимость характеристик популяций в исследованиях, сопоставимость характеристик вмешательств в исследованиях, сопоставимость характеристик общего контроля в исследованиях;
- Статистическая гетерогенность: статистический анализ в прямых сравнительных исследованиях, составивших сеть доказательств непрямого сравнения.

На шестом этапе в случае наличия двух или более РКИ, оценивающих один из ЛП, включенных в сеть доказательств непрямого сравнения с общим контролем, проводится мета-анализ таких РКИ. Правила выполнения мета-анализа подробно описаны в Методических рекомендациях по проведению мета-анализа ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ.

На седьмом этапе проводится собственно не прямое сравнение: расчет точечной величины относительного эффекта и ее ДИ.

Контролируемое не прямое сравнение по исходам, основанным на бинарных данных

Контролируемое не прямое сравнение по исходам, основанным на бинарных данных (например, частота достижения ответа на терапию, частота возникновения нежелательного явления и проч.), выполняется с использованием информации о точечной величине меры эффекта и ее ДИ в прямых сравнительных исследованиях А-С и В-С (рис. 1), что затем позволяет рассчитать относительный эффект и доверительный интервал (ДИ) для сравнения А-В – т.е. выполнить не прямое сравнение. Такими относительными эффектами могут быть относительный риск (ОР), отношение шансов (ОШ) – в зависимости от оцениваемого исхода (критерия эффективности или безопасности).

Результаты контролируемого непрямого сравнения для бинарных исходов рассчитываются по следующей формуле с использованием меры исхода ОШ в качестве примера (см. рис. 1):

$$\text{ОШ}_{\text{А:С}} = \text{ОШ}_{\text{А:В}} / \text{ОШ}_{\text{В:С}}$$

В случае отсутствия данных о точечной мере эффекта и ее ДИ в прямых сравнительных РКИ или мета-анализе РКИ, включенном в сеть доказательств непрямого сравнения, такие данные можно рассчитать, если в публикациях по результатам прямых сравнительных исследований доступна информация о количестве пациентов с

альтернативными значениями оцениваемого исхода в каждой из групп сравнения (n_1 , n_2 и т.д.) и общем количестве пациентов в каждой группе сравнения (N_1 и N_2 и т.д.).

В Приложении П1 представлена реализация в ИТС контролируемого непрямого сравнения РКИ по исходам, основанным на бинарных данных.

Контролируемое не прямое сравнение по исходам, основанным на непрерывных данных

Следует отметить, что контролируемое не прямое сравнение по исходам, основанным на непрерывных данных, возможно только при условии нормального распределения изучаемого признака в каждой из групп сравнения во всех включенных исследованиях, поскольку расчет средних применяется только для признаков с нормальным распределением [5]. Таким образом, в случае, если не прямое сравнение выполняется по исходу, основанному на непрерывных данных, рекомендуется перед выполнением непрямого сравнения убедиться, что в каждом из исследований, включенных в сеть доказательств непрямого сравнения, признаки соответствуют закону нормального распределения (данное обстоятельство должно быть обосновано (доказано) в каждом из исследований на основании проверки соответствующих статистических гипотез).

Для выполнения непрямого сравнения по исходам, основанным на непрерывных данных, необходимо использовать меру исхода разность средних (РС) и ее ДИ. Выполнение непрямого сравнения по исходам, основанным на непрерывных данных, может потребовать дополнительных расчетов, если в публикации о КИ не приведен ДИ для РС (при наличии в тексте публикации об исследовании необходимых для проведения непрямого сравнения данных).

Дополнительные расчеты выполняются при необходимости отдельно для каждого исследования, включенного в не прямое сравнение, т.е. РС и ее ДИ вычисляется для каждого из прямых сравнений отдельно.

В случае, если в публикации об исследовании не приведен 95% ДИ для РС, необходимо выполнить расчет ДИ для РС согласно следующей формуле:

$$\text{ДИ} = [\Delta\text{MD} - 1,96\Delta\text{m}; \Delta\text{MD} + 1,96\Delta\text{m}]$$

ΔMD – разность средних (англ. mean difference);

Δm – стандартная ошибка среднего для РС.

В случае, если в тексте публикации для одного РКИ не приведена мера исхода РС, однако приведены средние (M), РС вычисляется как разность средних значений.

В случае, если в тексте публикации об исследовании не приведена информация о стандартной ошибке среднего для РС, для выполнения непрямого сравнения необходимо выполнить дополнительные расчеты стандартной ошибки среднего для РС [5]:

- 1) В случае, если группы сравнения в отдельном исследовании включают одинаковое количество пациентов, стандартная ошибка РС рассчитывается на основании следующей формулы:

$$\Delta m = \sqrt{m_1^2 + m_2^2}$$

- 2) В случае, если группы сравнения в отдельном исследовании включают различное количество пациентов, стандартная ошибка РС рассчитывается на основании последовательного применения двух формул:

$$\Delta \text{СКО} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) * \text{СКО}_1 + (n_2 - 1) * \text{СКО}_2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$\Delta m = \Delta \text{СКО} * \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

Δm – стандартная ошибка среднего для РС;

$\Delta \text{СКО}$ – среднеквадратическое отклонение РС;

СКО_1 и СКО_2 – среднеквадратическое отклонение в группах сравнения;

m_1 и m_2 – стандартная ошибка среднего в группах сравнения;

n_1 и n_2 – количество пациентов в группах сравнения.

В случае, если в тексте публикации об исследовании не доступна информация ни о СКО, ни о стандартной ошибке среднего отдельно для каждой из групп сравнения, выполнение непрямого сравнения с использованием данного исследования не будет являться возможным.

После выполнения дополнительных расчетов для каждого из исследований, включенного в сеть доказательств непрямого сравнения (при необходимости), возможно выполнение непосредственно непрямого сравнения изучаемых медицинских вмешательств. Результаты контролируемого непрямого сравнения для исходов, основанных на непрерывных данных, рассчитываются по следующей формуле [24]:

$$\text{РС}_{\text{AC}} = \text{РС}_{\text{AB}} - \text{РС}_{\text{BC}}$$

Следует отметить, что в случае, если в одном РКИ, включенном в сеть доказательств, РС рассчитывается как разность средних медицинской технологии А и общего компаратора В, а в другом РКИ, включенном в сеть доказательств, РС рассчитывается как разность средних для медицинской технологии С и общего компаратора В, следует выполнить дополнительные расчеты, при которых во втором РКИ РС будет рассчитываться как

разность средних для медицинской технологии В и медицинской технологии С (рис. 1). Такие расчеты являются возможными только в случае, если в тексте публикации о РКИ приведены средние значения (М) показателей по исходам, основанным на непрерывных данных.

Следует также отметить, что в случае, если в публикации об исследованиях для оценки исхода на основании непрерывных данных используется мера исхода, отличная от средних (М) или РС, а также не приведен хотя бы один из параметров – ДИ, СКО, стандартная ошибка среднего (для РС или для каждого из средних значений (М) в каждой из групп сравнения), количество пациентов в каждой из групп сравнения – выполнение контролируемого непрямого сравнения по методологии [15] с использованием данного исследования не представляется возможным.

В Приложении П2 представлена реализация в ИТС контролируемого непрямого сравнения по исходам, основанным на непрерывных данных.

Контролируемое не прямое сравнение по исходам, основанным на времени до наступления события

Контролируемое не прямое сравнение по исходам, основанным на времени до наступления события (например, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования) выполняется с использованием информации о точечной величине меры эффекта и ее ДИ в прямых сравнительных исследованиях А-С и В-С (рис. 1), что затем позволяет рассчитать относительный эффект и доверительный интервал (ДИ) для сравнения А-В – т.е. выполнить не прямое сравнение. Таким относительным эффектом будет являться отношение угроз (ОУ).

Результаты контролируемого непрямого сравнения для исходов, основанных на времени до наступления события, рассчитываются по следующей формуле (см. рис. 1):

$$ОУ_{А:С} = ОУ_{А:В} / ОУ_{В:С}$$

Следует отметить, что в случае, если в публикации об исследовании или дополнительных материалах к данной публикации не представлены точечные значения ОУ и его ДИ, использование данного исследования для проведения непрямого сравнения не является возможным, поскольку для расчета ОУ и его ДИ необходимы первичные данные исследования (продолжительность наблюдения и индикатор цензурирования для каждого пациента).

В Приложении П3 представлена реализация в ИТС контролируемого непрямого сравнения по исходам, основанным на времени до наступления события.

На восьмом этапе осуществляется формирование выводов по результатам выполненного непрямого сравнения. Выводы формируются с учетом определенных ранее

критериев включения/исключения исследований в не прямое сравнение. Также выводы необходимо формировать отдельно для каждого исхода, по которому проводилась оценка сравнительной клинической эффективности или безопасности ЛП с помощью непрямого сравнения.

При необходимости проводится анализ чувствительности результатов/выводов непрямого сравнения. Примером параметров, которые могут быть изменены при проведении анализа чувствительности могут быть характеристики популяции, исследуемых вмешательств, оцениваемых исходов и прочие параметры – в зависимости, например, от детальности анализа подгрупп в исследованиях, включенных в сеть доказательств непрямого сравнения, или от количества прямых сравнительных исследований, включенных в сеть доказательств непрямого сравнения.

4. Рекомендации по представлению результатов непрямого сравнения

Ниже представлены рекомендации по представлению результатов выполненного непрямого сравнения:

- 1) Рекомендуется представление схемы непрямого сравнения с указанием прямых сравнительных РКИ или мета-анализов РКИ, включенных в сеть доказательств непрямого сравнения, собственно непрямого сравнения, а также исхода по которому выполняется не прямое сравнение;
- 2) Рекомендуется отдельное представление результатов всех прямых сравнительных РКИ или мета-анализов РКИ (включая собственный мета-анализ, если таковой был выполнен), вошедших в сеть доказательств непрямого сравнения с указанием меры исхода, ее точечной оценки и ДИ, а также дизайна исследования, в котором получен результат;
- 3) Рекомендуется представление результатов непрямого сравнения в виде меры исхода, ее точечной оценки и ДИ.

5. Рекомендации по интерпретации результатов непрямого сравнения

При интерпретации результатов непрямого сравнения рекомендуется учитывать меру эффекта, оцениваемую на основании точечной оценки эффекта и его ДИ (т.е. направление эффекта) в зависимости от типа данных и того является ли оцениваемый исход положительным или отрицательным для пациента.

Таким образом, интерпретация результатов непрямого сравнения зависит от того, является ли изучаемый исход положительным или отрицательным для пациента, и выбранной меры эффекта:

- Положительные исходы:
 - Меры эффекта ОР, ОШ: например, частота достижения ремиссии, частота достижения ответа на терапию;
 - Мера эффекта РС: – например, продолжительность ремиссии.
- Отрицательные исходы:
 - Меры эффекта ОР, ОШ: например, частота возникновения нежелательных явлений, частота возникновения рецидивов;
 - Мера эффекта РС: например, продолжительность симптомов, продолжительность госпитализации.

Рекомендуемый алгоритм интерпретации результатов непрямого сравнения в зависимости от типа анализируемых данных представлен на рис. 2.

Результаты анализа времени до события не подлежат предложенной классификации смысла исходов, поскольку при анализе времени до события изучаются отрицательные для пациента исходы (например, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и проч.), т.е. событиями являются смерть и/или прогрессирование заболевания и проч. Таким образом, интерпретация данных исходов осуществляется следующим образом:

- $OU < 1$ при условии отсутствия в ДИ единицы свидетельствует о том, что изучаемая медицинская технология статистически значимо увеличивает время до наступления события по сравнению с альтернативой (угроза наступления события в группе изучаемой медицинской технологии меньше по сравнению с группой, в которой оценивалась альтернатива), т.е. изучаемая медицинская технология статистически значимо эффективнее в сравнении с альтернативой;
- $OU > 1$ при условии отсутствия в ДИ единицы свидетельствует о том, что альтернативная медицинская технология увеличивает время до наступления события по сравнению с изучаемой медицинской технологией (угроза наступления события в группе изучаемой медицинской технологии больше по сравнению с группой, в которой оценивалась альтернатива), т.е. альтернативная медицинская технология статистически значимо эффективнее изучаемой медицинской технологии;
- Наличие единицы в ДИ свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между сравниваемыми медицинскими технологиями.



Рисунок 2. Алгоритм интерпретации результатов непрямого сравнения в зависимости от меры исхода и смысла исхода для пациента

Примечание. МТ – медицинская технология

Список литературы

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств».
2. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
3. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки достоверности сетевого мета-анализа (в том числе непрямых и смешанных сравнений). Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2016, №2, стр. 9-15.
4. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. et al. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России [Электронный источник]. Режим доступа: <http://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-E%60B-23.12.2016.pdf>
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica-M., Медисфера, 2006.-312 с.
6. Cochrane handbook [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://handbook.cochrane.org/>
7. Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под редакцией Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. Москва, 2009, 316 стр.
8. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТР 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
9. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. №4, 2012, стр. 10-24.
10. Реброва О.Ю., Горяинов С.В. Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой мета-анализ. Медицинские технологии. Оценка и выбор. №4, 2013, стр. 8-14.
11. Реброва О. Ю. Клинические исследования: показатели эффективности медицинских технологий, влияющих на время до изучаемого события. Медицинские технологии. Оценка и выбор. – №. 2, 2012, стр. 10-15.

12. Parrish RG. Measuring population health outcomes. *Prev Chronic Dis* 2010;7(4):A71. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2010/jul/10_0005.htm
13. World Health Organization. Health Impact Assessment: glossary of terms used [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/hia/about/glos/en/index1.html>
14. Jansen J.P., Fleurence R., Devine B. et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):417-28. doi: 10.1016/j.jval.2011.04.002.
15. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G., Walter S.D. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jun;50(6):683-91.
16. Song F., Altman D.G., Glenny A.M., et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003 Mar 1;326(7387):472.
17. Signorovitch J.E., Wu E.Q., Yu A.P. et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics* 2010;28:935–45.
18. Signorovitch J.E., Sikirica V., Erder M.H. et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012 Sep-Oct;15(6):940-7. doi: 10.1016/j.jval.2012.05.004.
19. Donegan S., Williamson P., Gamble C., Tudur-Smith C. Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. *PLoS One*. 2010 Nov 10;5(11):e11054. doi: 10.1371/journal.pone.0011054.
20. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015 – 1 (19), стр. 9-17.
21. Cochrane handbook, Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://handbook.cochrane.org/>
22. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Мета-анализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. №1, 2016 стр. 10-16.
23. Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Feb 15;7:10.

24. Wells G. Sultan S., Chen L. et al. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf

Приложение

Приложение П1. Реализация в ИТС непрямого сравнения по исходам, основанным на бинарных данных

Представленная ниже пошаговая реализация контролируемого непрямого сравнения является достаточной для его выполнения в соответствии с настоящими методическими рекомендациями, однако необходимо отметить наличие более широких функциональных возможностей в ПО ИТС по выполнению непрямого сравнения, которые описаны во внутреннем руководстве пользователя данного ПО.

- 1) Выбрать меру исхода: ОР (англ. relative risk) или ОШ (англ. odds ratio) для бинарных исходов;
- 2) Выбрать количество оцениваемых вмешательств (англ. number of treatments) – для непрямого сравнения необходимо всегда указывать число 3;
- 3) Указать точечную величину меры эффекта (англ. estimate), нижний ДИ (англ. LCL) и верхний ДИ (англ. UCL) для прямого сравнительного РКИ или мета-анализа РКИ, оценивающего исследуемую медицинскую технологию 1 с медицинской технологией 2 (общим контролем);
- 4) Указать точечное значение меры эффекта (англ. estimate), нижний ДИ (англ. LCL) и верхний ДИ (англ. UCL) для прямого сравнительного РКИ или мета-анализа РКИ, оценивающего альтернативную медицинскую технологию 2 (общим контролем) с медицинской технологией 3;
- 5) При необходимости использовать функцию «обратное направление эффекта». Такая необходимость возникнет, если доступные (или самостоятельно синтезированные) результаты по прямым сравнительным РКИ или мета-анализам РКИ, включенным в сеть доказательств непрямого сравнения, представлены как:
 - Сравнение медицинской технологии 1 с медицинской технологией 2 и сравнение медицинской технологии 3 с медицинской технологией 2 – в таком случае необходимо использовать функцию «обратное направление эффекта» (англ. reverse) для прямого сравнения медицинской технологии 3 с медицинской технологией 2 (рис. П1);
 - Сравнение медицинской технологии 2 с медицинской технологией 1 и сравнение медицинской технологии 3 с медицинской технологией 2 – в таком случае необходимо использовать функцию «обратное направление эффекта» (англ. reverse) для обоих прямых сравнений (рис. П2);
 - Сравнение медицинской технологии 2 с медицинской технологией 1 и сравнение медицинской технологии 2 с медицинской технологией 3 – в таком

случае необходимо использовать функцию «обратное направление эффекта» (англ. reverse) для прямого сравнения медицинской технологии 2 с медицинской технологией 1 (рис. П3);

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	0.83	0.65	1.06	<input type="checkbox"/> ▶
(2,3)	0.76	0.54	1.05	<input checked="" type="checkbox"/> ▶

Рисунок П1. Использование функции «обратное направление эффекта» (англ. reverse) для прямого сравнения медицинской технологии 3 с медицинской технологией 2

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	1.22	1.02	1.44	<input checked="" type="checkbox"/> ▶
(2,3)	2.56	1.87	3.29	<input checked="" type="checkbox"/> ▶

Рисунок П2. Использование функции «обратное направление эффекта» (англ. reverse) для прямого сравнения медицинской технологии 2 с медицинской технологией 1 и прямого сравнения медицинской технологии 3 с медицинской технологией 2

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	0.74	0.59	0.94	<input checked="" type="checkbox"/> ▶
(2,3)	0.36	0.25	0.50	<input type="checkbox"/> ▶

Рисунок П3. Использование функции «обратное направление эффекта» (англ. reverse) для прямого сравнения медицинской технологии 2 с медицинской технологией 1

Таким образом, функцию «обратное направление эффекта» (англ. reverse) необходимо использовать во всех случаях, когда направление эффекта результатов доступных (или самостоятельно синтезированных) прямых сравнительных исследований, включенных в сеть доказательств непрямого сравнения, необходимо привести в соответствие требуемому для выполнения расчета непрямого сравнения направлению эффекта в ПО ИТС (см. п. 4);

- б) Кликнуть иконку «рассчитать» (англ. calculate) **Calculate**, после чего будут автоматически рассчитаны результаты непрямого сравнения медицинской технологии 1 с медицинской технологией 3 с указанием выбранной меры исхода (англ. effect measure), точечной оценки величины эффекта (англ. estimate), нижнего ДИ (англ. LCL) и верхнего ДИ (англ. UCL).

Непрямое сравнение по бинарному исходу: пример

Дано:

- Медицинская технология 1 в сравнении с медицинской технологией 2 (общий контроль): ОР 0,83, 95% ДИ (0,65; 1,06);
- Медицинская технология 3 в сравнении с медицинской технологией 2 (общий контроль): ОР 0,76, 95% ДИ (0,54; 1,05).

Пример окна ввода данных и выполненного непрямого сравнения медицинской технологии 1 и медицинской технологии 3 (мера эффекта ОР) приведен на рис. П4.

Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) Odds Ratio (OR) Risk Difference (RD) Mean Difference (MD) Hazard Ratio (HR)

Number of Treatments: 3

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	0.83	0.65	1.06	<input type="checkbox"/>
(2,3)	0.76	0.54	1.05	<input checked="" type="checkbox"/>

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,3)

Effect measure: **Relative Risk**

Estimate: 1.092

95% confidence interval: LCL .723, UCL 1.65

Test of association:

Clear Save Open Exit

Рисунок П4. Пример выполненного непрямого сравнения медицинской технологии 1 и медицинской технологии 3 (мера эффекта ОР)

Приложение П2. Реализация в ИТС непрямого сравнения по исходам, основанным на непрерывных данных

- 1) Выбрать меру исхода: РС (англ. mean difference) для исходов, основанных на непрерывных данных;
- 2) См. Приложение П1;
- 3) См. Приложение П1;
- 4) См. Приложение П1;
- 5) См. Приложение П1;
- 6) См. Приложение П1.

Непрямое сравнение по исходу, основанному на непрерывных данных: пример

Дано:

- Медицинская технология 1 в сравнении с медицинской технологией 2 (общий контроль): РС 0,07, 95% ДИ (-0,26; 0,41);
- Медицинская технология 2 (общий контроль) в сравнении с медицинской технологией 3: РС 0,17, 95% ДИ (-0,12; 0,46).

Пример окна ввода данных и выполненного непрямого сравнения медицинской технологии 1 и медицинской технологии 3 (мера эффекта РС) приведен на рис. П5.

Indirect Treatment Comparisons

Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) Odds Ratio (OR) Risk Difference (RD) Mean Difference (MD) Hazard Ratio (HR)

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	0.07	-0.26	0.41	<input type="checkbox"/> ▶
(2,3)	0.17	-0.12	0.46	<input type="checkbox"/> ▶

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,3)

Effect measure:

Estimate:

95% confidence interval: LCL UCL

Test of association:

Clear Save Open Exit

Рисунок П5. Пример выполненного непрямого сравнения медицинской технологии 1 и медицинской технологии 3 (мера эффекта PC)

Пример выполнения дополнительных расчетов для выполнения непрямого сравнения для меры исхода PC:

Для РКИ №1 дано:

$n_1=48$ $M_1=2,95$, $m_1=0,24$ в группе оцениваемой медицинской технологии.

$n_2=44$, $M_2=4,07$, $m_2=0,28$ в группе альтернативной медицинской технологии.

$$PC=M_1-M_2=2,95-4,07=-1,12$$

Поскольку количество пациентов в группах сравнения различается, рассчитываем 95% ДИ согласно варианту №2 выполнения дополнительных расчетов для исходов,

основанных на непрерывных данных. Применив соответственные формулы, получаем $СКО_1=1,66$, $СКО_2=1,86$.

$$\Delta СКО = \sqrt{\frac{(48 - 1) * 1,66 + (44 - 1) * 1,86}{48 + 44 - 2}} = 1,33$$

$$\Delta m = 1,33 * \sqrt{\frac{1}{48} + \frac{1}{44}} = 0,28$$

$$ДИ = [-1,12-1,96*0,28; -1,12+1,96*0,28]=[-1,67; -0,57]$$

Для РКИ №2 дано:

$n_2=30$, $M_2=1,54$, $m_2=0,13$ в группе оцениваемой медицинской технологии.

$n_3=30$, $M_3=3,35$, $m_3=0,21$ в группе альтернативной медицинской технологии.

$$РС=M_2-M_3=1,54-3,35=-1,81$$

Поскольку количество пациентов в обеих группах сравнения равны, рассчитываем стандартную ошибку среднего для РС, а затем 95% ДИ для РС согласно варианту №1 выполнения дополнительных расчетов для исходов, основанных на непрерывных данных:

$$\Delta m = \sqrt{0,13^2 + 0,21^2} = 0,25$$

$$ДИ = [-1,81-1,96*0,25; -1,81+1,96*0,25]=[-2,3; -1,32]$$

Дальнейшие расчеты соответствуют приведенной в настоящем Приложении реализации непрямого сравнения для исходов, основанных на непрерывных данных.

Приложение ПЗ. Реализация в ИТС непрямого сравнения по исходам, основанным на времени до наступления события

- 1) Выбрать меру исхода: ОУ (англ. hazard ratio) для исходов, основанных на времени до наступления события;
- 2) См. Приложение П1;
- 3) См. Приложение П1;
- 4) См. Приложение П1;
- 5) См. Приложение П1;
- 6) См. Приложение П1.

Непрямое сравнение по исходу, основанному на времени до наступления события:

пример

Дано:

- Медицинская технология 2 (общий контроль) в сравнении с медицинской технологией 1: ОУ 0,74, 95% ДИ (0,59; 0,94);

- Медицинская технология 2 (общий контроль) в сравнении с медицинской технологией 3: ОУ 0,36, 95% ДИ (0,25; 0,50).

Пример окна ввода данных и выполненного непрямого сравнения медицинской технологии 1 и медицинской технологии 3 (мера эффекта ОУ) приведен на рис. П6.

Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) Odds Ratio (OR) Risk Difference (RD) Mean Difference (MD) Hazard Ratio (HR)

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	0.74	0.59	0.94	<input checked="" type="checkbox"/>
(2,3)	0.36	0.25	0.50	<input type="checkbox"/>

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,3)

Effect measure:

Estimate:

95% confidence interval: LCL UCL

Test of association:

Clear Save Open Exit

Рисунок П6. Пример выполненного непрямого сравнения медицинской технологии 1 и медицинской технологии 3 (мера эффекта ОУ)