

УДК 615:519.076

В. Є. ДОРОВА

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***НАУКОВО-МЕТОДИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

*Оцінка ефективності лікарських засобів є першочерговим завданням при проведенні II та III фаз клінічних випробувань. Відповідно до цілей КВ обґрунтовується тип ефективності ЛЗ (непоступлива, переважна або еквівалентна), що буде оцінюватися, та вибираються належні статистичні методи обробки.*

*З метою розробки науково-обґрунтованих методик оцінки ефективності в роботі проведено аналіз змінних для відображення ефективності досліджуваних ЛЗ. Запропоновано використовувати узагальнений алгоритм оцінки ефективності досліджуваних ЛЗ при КВ. Розроблено алгоритм комплексної оцінки ефективності за кількісними показниками КВ з використанням GST-тесту, що дозволяє об'єднати декілька показників ефективності ЛЗ у один узагальнений. За допомогою методики оцінки глобальної змінної доказово доведено, що включення препарату «Альтабор» у терапію захворювань грипу і ГРВІ позитивно впливає на динаміку усіх показників ІАК, в той час як для пацієнтів, що знаходилися лише на базовій терапії, різниця між цими показниками до та після лікування є статистично не значущою.*

**Ключові слова:** клінічне випробування, оцінка ефективності лікарського засобу, доказовість досліджень, глобальний статистичний тест.

**ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ**

Будь-яке клінічне випробування (КВ) досліджуваного лікарського засобу (ЛЗ) в остаточному підсумку має дати відповідь на питання його ефективності у порівнянні з базовим ЛЗ, іншими видами терапії, схемами лікування тощо. Для цього вже на етапі планування КВ необхідно чітко обґрунтувати мету випробування, критерії ефективності та у відповідності до них змінну ефективності, яка є цільовою функцією для КВ II – IV фаз [1, 2].

**АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ**

У загальному випадку рекомендують визначати змінну ефективності за одним показником, який найбільш вагомо, адекватно та всебічно характеризує очікуваний ефект від дії ЛЗ [2, 5, 8]. Однак кількість таких випробувань, коли оцінку ефективності можна зробити за одним відгуком, невелика. Найчастіше для визначення ефективності впливу досліджуваного ЛЗ проводиться контроль ряду кількісних показників, а також суб'єктивна багатобічна оцінка стану пацієнта фахівцем та самооцінка за певним переліком

якісних показників. Усі ці показники необхідно оцінити за допомогою належних статистичних методів, що спричиняє проблему множинних порівнянь і потребує обґрунтованих підходів до її вирішення [6, 7, 9].

**ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ**

Існує достатня кількість рекомендацій стосовно вибору змінної ефективності, але всі вони носять описовий декларативний характер, що призводить до ускладнень при виборі адекватних моделей оцінки [2, 3, 5, 8].

**ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ**

Мета даного дослідження – провести аналіз змінних для відображення ефективності нових ЛЗ та методик їх оцінки, на базі якого розробити алгоритм комплексної оцінки ефективності нового ЛЗ за кількісно оцінюваними відгуками.

**ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**Матеріали та методи.** До основних методів, які використовувалися в роботі, належать: логічні методи наукового дослідження (систем-

©Дорова В. Є., 2014

ний аналіз, синтез, абстрагування, ідеалізація, узагальнення, аналогія, екстраполяція, моделювання процесів і експериментів, в тому числі математичне), методи формалізації, положення теорії наукового планування експериментів і теорії побудови алгоритмів.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Далі пропонуємо узагальнений системний підхід до вибору методик оцінки ефективності ЛЗ (рис. 1).

Перш за все, при плануванні КВ необхідно визначити головну змінну оцінки ефективності

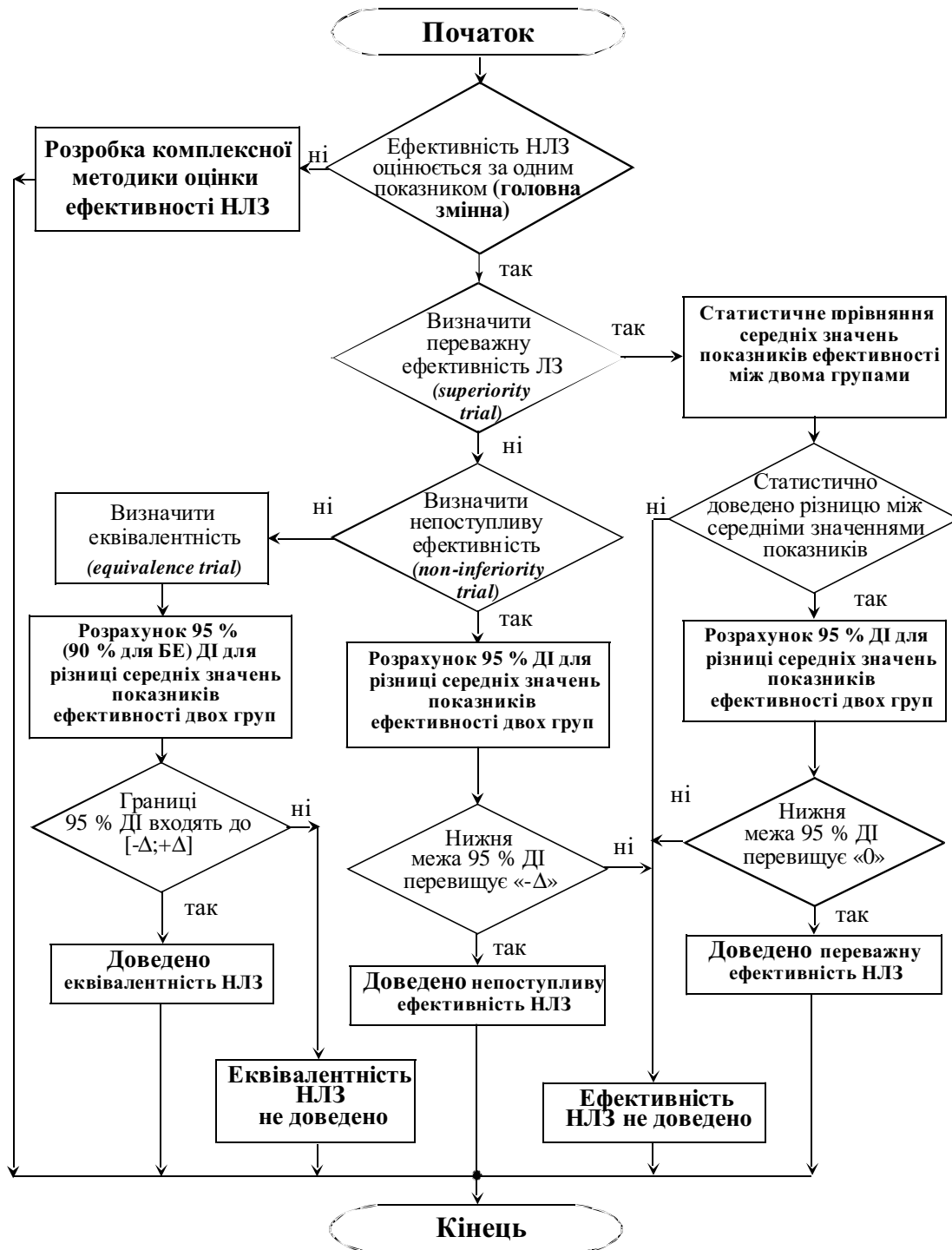


Рис. 1. Узагальнений алгоритм до оцінки ефективності лікарського засобу при проведенні клінічних випробувань

ЛЗ та показник, за яким вона буде оцінюватися, усі інші показники входять до оцінки другорядної змінної.

Відповідно до цілей КВ обґрунтовується тип ефективності ЛЗ (непоступлива, переважна або еквівалентна), що буде оцінюватися, та вибираються належні статистичні методи обробки. Така методологія є досить зручною, коли дослідники при плануванні КВ можуть чітко визначити єдиний відгук КВ для оцінки ефективності ЛЗ, який можна виміряти напряму.

Проте у багатьох КВ оцінку ефективності ЛЗ як головної змінної досить важко або навіть неможливо зробити за одним відгуком. Крім того, визначення однієї головної змінної не завжди може вирішити проблеми множинних порівнянь та забезпечити однозначність висновків. У цих випадках виникає необхідність розробки комплексної методики оцінки ефективності ЛЗ.

Підготовчий процес до комплексної оцінки ефективності необхідно розпочинати на етапі планування КВ, коли представники розробника (спонсора), дослідники та біоаналітики мають вирішити, за набором яких відгуків може бути доказово визначена ефективність, а також які з цих показників КВ можна вважати головними для такої оцінки конкретного НЛЗ, а які взяти як другорядні для оцінки цієї змінної.

В залежності від цього пропонуємо виділити три методики комплексної оцінки ефективності КВ ЛЗ на базі:

- вимірюваних при дослідженнях кількісних показників,
- оцінюваних якісних показників (оцінка може проводитися як лікарями, так і пацієнтами, а також і лікарями, і пацієнтами),
- урахування кількісних і якісних показників у комплексі.

При плануванні КВ дослідники визначають перелік кількісних відгуків, які на їх погляд можуть доказово обґрунтувати ефективність дії нового ЛЗ на даній фазі КВ; час та валідні методи їх вимірювання; можливість місця проведення дослідження належно забезпечити ці дослідження з огляду на метрологічні вимоги або необхідність використання централізованої лабораторії для виконання необхідних вимірювань. За цими обраними кількісними відгуками в подальшому буде проводитись визначення головної змінної оцінки ефективності (ГЗ ОЕ) для досліджуваного ЛЗ.

Усі інші як кількісні, так і суб'єктивні відгуки, що не увійшли до ГЗ ОЕ, але можуть бути корисними для визначення особливостей перебігу лікування або дії досліджуваного ЛЗ на

різні складові механізму захворювання, вважатимуться другорядними. Результати їх дослідження можуть бути використані у подальшому при проведенні наступних фаз КВ або постмаркетинговому дослідженні.

Враховуючи вищезазначене, ми запропонуємо таку методику оцінки ефективності НЛЗ за кількісними відгуками (рис. 2).

На першому етапі для кожного з показників, що входять до головної змінної, визначаються статистичні оцінки (обсяг вибірки ( $n_j$ ), середнє значення, медіана, СКВ, ДІ тощо).

Проводиться статистичне порівняння цих відгуків між групами добровольців, які приймали експериментальний і контрольний ЛЗ: для кожного з них необхідно розрахувати значення відповідного критерію ( $z_j$ , де  $j$  – номер відгуку); порівняти його ( $z_j$ ) з критичним значенням  $z_{кр}(\alpha, n_j)$  і зробити відповідний висновок щодо наявності або відсутності статистично значущих відмінностей між групами. При цьому, незважаючи на множинні порівняння, рівень значущості  $\alpha$  не зменшують і він дорівнює заданому (традиційно для КВ  $\alpha=0,05$ ).

З метою об'єднання цих кількісних відгуків в один пропонуємо використовувати глобальний статистичний тест (global statistical test (GST)), у відповідності з яким розраховані на попередньому етапі статистичні критерії  $z_j$  ( $j=1;k$ ) входять до загальної оцінки [4, 10]:

$$Z_{GST} = \frac{J' \cdot \Theta^{-1} \cdot z}{(J' \cdot \Theta^{-1} \cdot J)^{0,5}}, \quad (1)$$

де:  $z = (z_1, \dots, z_k)'$ ,  $J' = (1, 1, \dots, 1)$ ,  $J$  – одиничний вектор-стовпець;

$\Theta$  – кореляційна матриця статистичних оцінок.

Розподіл критерію  $Z_{GST}$  вважається таким, що відповідає стандартному нормальному розподілу  $N(0,1)$ , у відповідності до якого за показником  $Z_{GST}$  визначається розраховане значення імовірності  $p_{level}$  і проводиться його порівняння з рівнем значущості  $\alpha$ . Якщо  $p_{level} > \alpha$ , тоді робиться висновок про відсутність статистично доказової різниці між групами за ГЗ ОЕ і вважається, що статистично ефективність досліджуваного ЛЗ не доведено. Якщо  $p_{level} < \alpha$ , тоді можна визначити статистично доказову різницю між групами за ГЗ ОЕ, а далі, відповідно до цілей дослідження, визначити статистичну еквівалентність, переважну або непоступливу ефективність (рис. 2). Така оцінка за глобальним статистичним тестом, з одного боку, дозволяє довести ефективність впливу досліджуваного ЛЗ за різними показниками та аспектами перебігу захворювання,

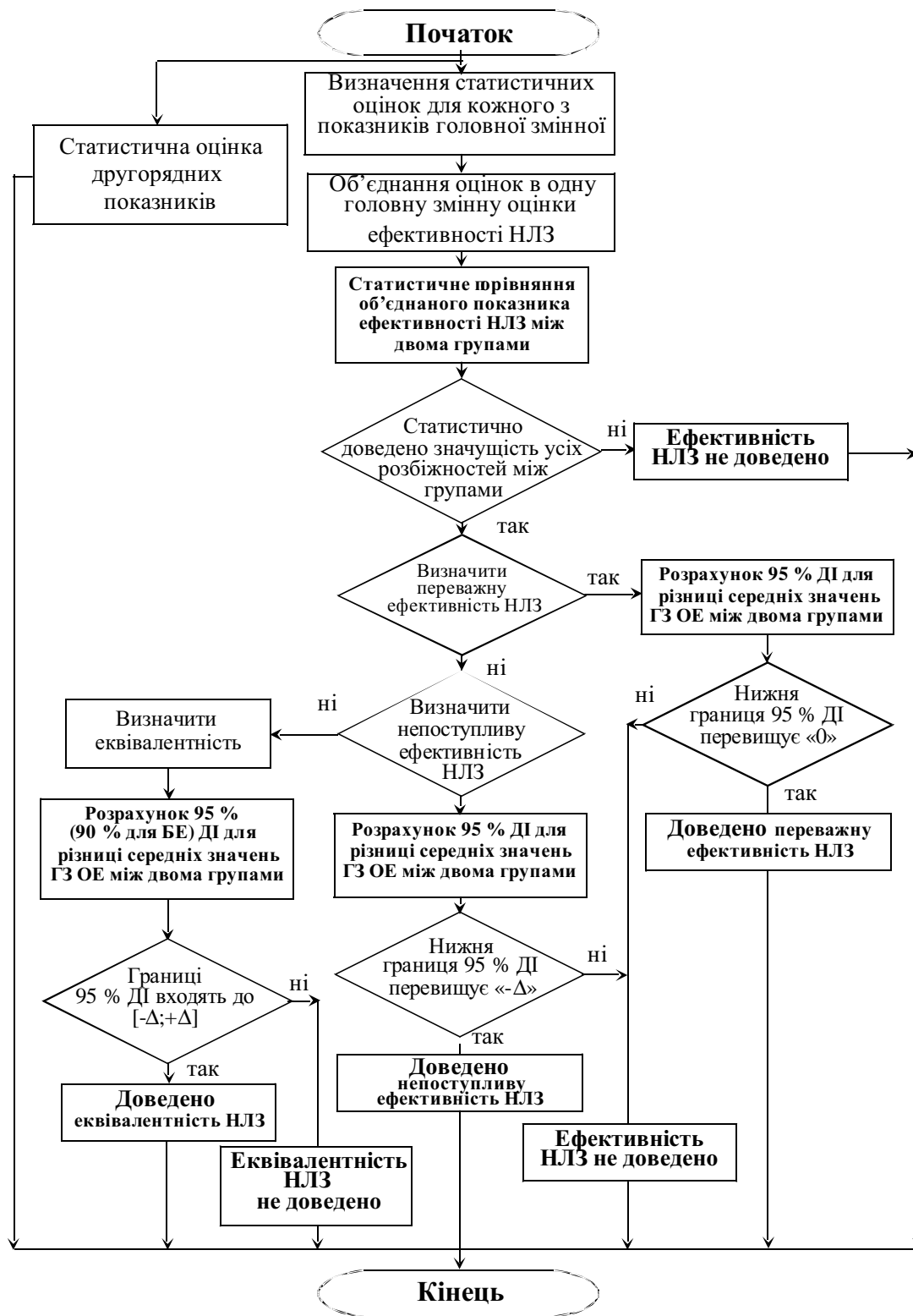


Рис. 2. Алгоритм оцінки ефективності клінічних випробувань за кількісними показниками

а з іншого, – ефективно підсумувати позитивні якості лікування у комплексі, не знижуючи рівня значущості  $\alpha$ .

Паралельно з визначенням ГЗ ОЕ при необхідності можна також зробити оцінку як кількісних, так і суб'єктивних відгуків, що не увійшли до ГЗ ОЕ, за відповідними статистичними методиками та отримати оцінку щодо можливого позитивного/негативного впливу на добровольців досліджуваного ЛЗ.

Запропоновані вище алгоритми оцінки ефективності, а також методика глобального статистичного тесту були апробовані при проведенні II фази клінічного випробування препарату «Альтабор», таблетки 20 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

В процесі статистичної обробки результатів дослідження порівняльна оцінка статистичної значущості впливу виду терапії на динаміку показників ІАК показала, що прийом препарату «Альтабор» достовірно значимо впливає на зміну усіх показників ІАК після завершення лікування [2]. В той час, як розрахунки статистичної достовірності впливу базової терапії на динаміку показників ІАК показали, що для «IgA» та «IgG» не встановлено статистичної значущості (IgA:  $p_{\text{level}}=0,78 > \alpha=0,025$ ; IgG:  $p_{\text{level}}=0,37 > \alpha=0,025$ ), а для усіх інших показників ІАК визначена залежність зміни показника від впливу БТ. Для узагальнення цих результатів було вирішено оцінити статистичну значущість впливу базової терапії на показники ІАК за допомогою методики змінної глобального оцінювання.

Розраховані на попередньому етапі статистичного аналізу для кожного показника ІАК статистичні критерії оцінки рівності середніх до та після базової терапії складають вектор  $z=(0,15; 2,6; -1,74; 5,49; -1,8; -5,57; -0,27)$ . Крім того було розраховано кореляційну матрицю статистичних оцінок  $\Theta$ , а також змінну глобального оцінювання, яка дорівнює:  $Z_{GST} = -1,839$ .

Відповідно до стандартного нормального розподілу  $N(0,1)$  розрахована для  $Z_{GST} = -1,839$  імовірність дорівнює  $p_{\text{level}}=0,066$ , порівнюючи яку з рівнем значимості  $\alpha=0,025$ , можна зробити висновок про відсутність статистично доказової різниці між показниками ІАК до та після впливу базової терапії.

Таким чином за допомогою розроблених науково-обґрунтованих методик оцінки ефективності та алгоритму комплексної оцінки ефективності за кількісними показниками КВ з використанням GST-тесту, доказово доведено,

що включення препарату «Альтабор» у терапію захворювань грипу і ГРВІ позитивно впливає на динаміку усіх показників ІАК, в той час як для пацієнтів, що знаходилися лише на базовій терапії, різниця між цими показниками до та після лікування є статистично не значущою.

## ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

З метою розробки науково-обґрунтованих методик оцінки ефективності проведено аналіз змінних для відображення ефективності досліджуваних ЛЗ.

Запропоновано використовувати узагальнений алгоритм оцінки ефективності досліджуваних ЛЗ при КВ.

Розроблено алгоритм комплексної оцінки ефективності за кількісними показниками КВ з використанням GST-тесту, що дозволяє об'єднати декілька показників ефективності ЛЗ у один узагальнений.

За допомогою методики оцінки глобальної змінної доказово доведено, що включення препарату «Альтабор» у терапію захворювань грипу і ГРВІ позитивно впливає на динаміку усіх показників ІАК, в той час як для пацієнтів, що знаходилися лише на базовій терапії, різниця між цими показниками до та після лікування є статистично не значущою.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Добрава В. Є. Методичні засади управління даними та обробки результатів клінічних випробувань у відповідності з сучасними вимогами / В. Є. Добрава, І. А. Зупанець // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевтиці. – 2011. – Вип. 3(17). – С. 17-22.
2. Добрава В. Є. Дослідження протівірусної ефективності препарату «Альтабор» за допомогою методики композитної змінної / В. Є. Добрава, Т. В. Саєнко, А. С. Шаламай // Укр. мед. альманах. — 2012. — Т. 15, № 5. — С. 76–79.
3. Клинические испытания лекарств / под ред. В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой, Ю. Б. Белоусова, В. Н. Коваленко и др. — 2-е изд., перераб. и дополн. — К. : МОРИОН, 2006. — 456 с.
4. Чубенко А. В. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств : метод. рек. / А. В. Чубенко. — К.: Изд. дом «Авиценна», 2003. — 60 с.
5. Comparison of the global statistical test and composite outcome for secondary analyses of multi-

ple coronary heart disease outcomes / S. Baraniuka, R. Seaya, Ar. K. Sinhaa, L. B. Piller // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2012. – Vol. 54. – P. 357–361.

6. Development of targeted agents and companion diagnostic / B. Gerard, M-Ch. Betard, B. Smith, M. Denyer // *Drug Information Journal*. – 2012. – Vol. 46, № 4. – P. 405–419.

7. Hung H. M. J. Some controversial multiple testing problems in regulatory applications / H. M. J. Hung, S.-J. Wang // *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 1–11.

8. Lui K.-J. Interval estimation of the proportion ratio in repeated binary measurements under a stratified randomized clinical trial with noncompliance / K.-J. Lui and K.-Ch. Chang //

*Journal of Biopharmaceutical Statistics*. – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 190–132.

9. Note for guidance on statistical principles for clinical trials: (CPMP/ICH/363/96) / European Medicines Agency Inspections. – London : EMEA, 1998. – 37 p.

10. Teixeira-Pinto Arm. Statistical methodology for classifying units on the basis of multiple related measures / Arm. Teixeira-Pinto, Sh.-L. T. Normand // *Stat. Med.* – 2008. – Vol. 27, № 9. – P. 1329–1350.

11. Using global statistical tests in long-term parkinson's disease clinical trials / P. Huang, Chr. G. Goetz, R. F. Woolson et al // *Stat. Med.* – 2009. – Vol. 24, № 12. – P. 1732–1747.

**УДК 615:519.076**

В. Е. Добрава

**НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОЦЕНКИ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Оценка эффективности лекарственных средств является первоочередной задачей при проведении II и III фаз клинических испытаний. В соответствии с целями КВ обосновывается тип эффективности ЛС (неуступчивая, подавляющее или эквивалентная), что будет оцениваться, и выбираются надлежащие статистические методы обработки.

С целью разработки научно-обоснованных методик оценки эффективности в работе проведен анализ переменных для отображения эффективности исследуемых ЛС. Предложено использовать обобщенный алгоритм оценки эффективности исследуемых ЛС при КВ. Разработан алгоритм комплексной оценки эффективности по количественным показателям КВ с использованием GST-теста, что позволяет объединить несколько показателей эффективности ЛС в один обобщенный. С помощью методики оценки глобальной переменной доказательно доказано, что включение препарата «Альтабор» в терапию заболеваний гриппа и ОРВИ положительно влияет на динамику всех показателей ИАК, в то время как для пациентов, находившихся только на базовой терапии, разница между этими показателями до и после лечения статистически не значимой.

**Ключевые слова:** клиническое исследование, оценка эффективности лекарственного средства, доказательность исследований, глобальный статистический тест.

**UDK 615:519.076**

V. E. Dobrova

**METHODOLOGICAL GROUNDS OF THE EFFECTIVENESS EVALUATION OF NEW DRUGS**

The assessment of medicine efficiency is primary endpoint for II – IV phase of clinical trials. According to the clinical trials goals efficiency is justified (superiority, non-inferiority or equivalence) which will be evaluated and appropriate statistical processing methods are selected.

In order to develop evidence-based methods for efficiency assessment the analyse of a variables for mapping of the investigational medicinal product efficiency was done. Generalized algorithm for efficiency estimation of the investigational medicinal product was proposed for using. The algorithm of complex efficiency assessment by quantity parameters with using GST-test was developed. This enabled to cluster a few rates of efficiency into generalized one. By the method global variable assessment it was evidence-based shown that including of the drug “Altabor” in the therapy of influenza and SARS positive impact on the dynamics of all the indicators of immune-enzyme analysis. While for the patients who were only on the base treatment the difference between these indicators to and after treatment was not statistically significant.

**Key words:** clinical trial, medicinal agent efficiency estimation, trial evidential standard, global statistical test.

*Адреса для листування:*

61057 Харьков, ул. Пушкинская, 27

Кафедра клінічної фармакології

та клінічної фармації НФаУ

Тел. 706-30-72

E-mail: dobrova\_vika@mail.ru

Надійшла до редакції:

29.05.2014