

Уважаемые читатели!

Интенсивное изучение патогенеза ревматических заболеваний позволяет выявить все новые и новые мишени для таргетного терапевтического воздействия, соответственно, появляются новые высокоэффективные лекарственные препараты. Однако практически одновременно с внедрением в терапевтическую тактику нового лекарства у врачей возникает закономерный вопрос: а лучше ли он уже имеющихся, где его терапевтическая ниша?

Ответы на эти вопросы врачи обычно получали разными путями: либо из личного клинического опыта, либо из данных систематических обзоров или метаанализов. Но собственный опыт обычно был довольно скудным, а систематические обзоры и метаанализы порой оказывались ангажированными и не вполне объективно отражали действительность. Конечно, наиболее объективным было бы прямое сравнение препаратов в одном исследовании, по единому дизайну и конечным точкам. Однако, увы, таковых при спондилоартритах до настоящего времени не проводилось.

В последние годы для этих целей в ситуациях, когда отсутствуют данные, полученные в ходе прямых сравнительных исследований, для сравнения эффективности разных лекарств стали использовать метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (*Matching-Adjusted Indirect Comparison – MAIC*). Суть метода описана в двух статьях, которые мы представляем в данной рубрике, на примере сравнения эффективности хорошо зарекомендовавшего себя в клинической практике ингибитора фактора некроза опухоли α (адалимумаба) и нового таргетного препарата анти-интерлейкин-17А моноклональных антител (секукинумаба) – его высокая эффективность недавно показана в клинических испытаниях у больных с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом.

И хотя данный метод, как это становится ясно при анализе представленного материала, тоже имеет определенные ограничения, однако сделанные на его основе выводы о сравнительной эффективности лекарственных средств могут быть использованы для выбора терапевтической тактики в повседневной клинической практике.

Д.м.н. Ш.Ф. Эрдес

Результаты оценки сравнительной эффективности применения секукинумаба и адалимумаба в лечении псориатического артрита с использованием метода согласованного скорректированного непрямого сравнения

Корогаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

До настоящего времени отсутствуют результаты прямого сравнения эффективности применения при псориатическом артрите (ПсА) препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), в частности секукинумаба (СКМ) и адалимумаба (АДА). Это свидетельствует о необходимости использования метода согласованного скорректированного непрямого сравнения (*Matching-Adjusted Indirect Comparison – MAIC*), что позволит осуществлять выбор вариантов терапии ПсА.

Цель исследования – сравнение эффективности СКМ и АДА с помощью метода MAIC у пациентов с активным ПсА.

Пациенты и методы. Выполнено сравнение результатов применения АДА, полученных в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ADEPT, а также СКМ, полученных в РКИ FUTURE 2, по критериям ACR и PASI. В анализ по принципам MAIC включены агрегированные данные о 151 пациенте с активным ПсА из РКИ ADEPT и 189 пациентах из РКИ FUTURE 2.

Результаты. Установлено, что на 16-й неделе ответ по критериям ACR20/50/70 наблюдался соответственно у 74,4/50,1/18,5% больных на фоне терапии СКМ 150 мг, у 65,5/50,1/50,1% – на фоне терапии СКМ 300 мг и у 55,6/32,5/20,5% – на фоне терапии АДА. Показано значимое преимущество обеих доз СКМ по сравнению с АДА по критериям ответа ACR20 и ACR50. Ответ по PASI75 для АДА и СКМ 150/300 мг отмечался у 60,9 и 59,5/64,1%, а PASI 90 – у 39,1 и 47,7/40,8% пациентов соответственно.

На 24-й неделе лечения ответ по ACR20, ACR50 и HAQ-DI в группе пациентов, получавших СКМ в дозах 150 и 300 мг, был значимо выше, чем у больных ПсА, в лечении которых был использован АДА. По показателю ACR70 статистически значимых различий не выявлено.

Аналогичным было соотношение показателей через 48 нед после начала лечения по критериям ACR20 и ACR50.

Сходные результаты получены и при оценке динамики псориаза.

Выводы. У пациентов с активным ПсА продемонстрировано преимущество терапии СКМ в дозах 150 и 300 мг по сравнению с АДА. У больных ПсА, в лечении которых был использован СКМ, отмечено более выраженное улучшение качества жизни.

Ключевые слова: псориатический артрит; клиническая эффективность; секукинумаб; адалимумаб; метод согласованного скорректированного непрямого сравнения

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ. Результаты оценки сравнительной эффективности применения секукинумаба и адалимумаба в лечении псориатического артрита с использованием метода согласованного скорректированного непрямого сравнения. Современная ревматология. 2016;10(4):57–63.

Results of evaluating the efficacy of secukinumab versus adalimumab in treating psoriatic arthritis by using the matching-adjusted indirect comparison method

Korotaeva T.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

To date there have been no results of a direct comparison of the efficiency of using tumor necrosis factor- α inhibitors, secukinumab (SCM) and adalimumab (ADA) in particular, to treat psoriatic arthritis (PsA). This suggests that there is a need to apply the Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) method that will be able to choose a treatment option for PsA.

Objective: to compare the efficacy of SCM and ADA by using the MAIC method in patients with active PsA.

Patients and methods. The results of using ADA in the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Trial (ADEPT), a randomized clinical trial (RCT), and SCM in the FUTURE 2 RCT were compared according to the American College of Rheumatology (ACR) and Psoriatic Area and Severity Index (PASI) criteria. The analysis based on the MAIC principles included aggregated data on 151 patients with active PsA from the ADEPT RCT and 189 patients from the FUTURE 2 RCT.

Results. At 16 weeks, ACR20/50/70 responses were observed in 74.4/50.1/18.5% of the patients treated with SCM 150 mg, in 65.5/50.1/50.1% of those treated with SCM 300 mg, and in 55.6/32.5/20.5% of those receiving ADA, respectively. Both doses of SCM had a significant advantage over the dose of ADA according to ACR20 and ACR50 responses. A PASI75 response for ADA and SCM 150/300 mg was observed in 60.9 and 59.5/64.1% of the patients; and a PASI90 response was seen in 39.1 and 47.7/40.8% of the patients, respectively.

At 24 weeks of treatment, ACR20, ACR50, and HAQ-DI responses in patients receiving SCM 150 and 300 mg were significantly higher than in PsA patients taking ADA. No statistically significant differences were observed in ACR70 response rates.

The ratio of ACR20 and ACR50 indicators was similar after 48 weeks of treatment initiation.

Assessment of the dynamics of psoriasis yielded similar results.

Conclusion. Patients with active PsA demonstrated the advantage of therapy with SCM 150 and 300 mg over that with ADA. There was a greater improvement in quality of life in patients with PSA treated with SCM.

Keywords: psoriatic arthritis; clinical efficacy; secukinumab; adalimumab; matching-adjusted indirect comparison method.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

For reference: Korotaeva TV. Results of evaluating the efficacy of secukinumab versus adalimumab in treating psoriatic arthritis by using the matching-adjusted indirect comparison method. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):57–63.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-57-63>

В последние годы наблюдаются серьезные изменения в парадигме терапии псориатического артрита (ПсА), обусловленные разработкой и внедрением в клиническую практику новых высокоэффективных таргетных лекарственных средств (ЛС) на основе моноклональных антител к различным цитокинам, в первую очередь к фактору некроза опухоли α (ФНО α) [1, 2]. Ингибиторы ФНО α на сегодняшний день являются стандартом для оценки эффективности новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при ПсА. Среди ингибиторов ФНО α для лечения ПсА в клинической практике наиболее часто используется адалимумаб (АДА). При этом альтернативных ЛС для таргетной терапии ПсА, в отличие от ревматоидного артрита (РА), разработано немного.

Расширение и уточнение представлений об иммунопатогенезе ПсА заключается, в частности, в получении новой информации об особенностях экспрессии различных цитокинов при этом заболевании, что способствовало созданию новых ГИБП. Так, было установлено, что при ПсА воспалительный процесс характеризуется повышенной экспрессией интерлейкина 17А (ИЛ17А) в синовии, а количество ИЛ17 в синовиальной жидкости у пациентов с ПсА коррелирует с активностью заболевания [3]. Считают,

что ИЛ17А-сигнальный путь имеет большое значение не только в хронизации синовиального воспаления, но и в развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтезитов при ПсА [4, 5]. В связи с этим в качестве новой мишени терапии ПсА рассматривается ИЛ17, продуцируемый иммунными клетками – Т-хелперами 17-го типа, индуцируемыми ИЛ23. Разработан новый препарат, ингибирующий ИЛ17А, – секукинумаб (СКМ). К настоящему времени в ряде исследований показана его высокая эффективность в лечении псориаза и ПсА.

Несомненно, прогресс в создании инновационных ЛС на основе ингибирования отдельных цитокинов значительно расширяет возможности терапии ПсА, однако в повседневной клинической практике нередко возникают вопросы персонифицированного выбора и сравнительной эффективности различных ГИБП. К тому же до настоящего времени при ПсА отсутствуют результаты прямого сравнения эффективности и безопасности как внутри класса ингибиторов ФНО α , так и с ГИБП с другим механизмом действия, в частности с СКМ. Отсутствие таких данных при ПсА и явно растущая потребность в них свидетельствуют о необходимости использовать для получения данной информации иные методические подходы, в частности статистический

метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison – MAIC). На современном этапе метод находит все большее применение в различных областях медицинских исследований, однако в ревматологии, в частности при ПсА, до последнего времени практически не использовался. Однако можно ожидать, что скорректированные не прямые сравнения в отсутствие прямых сравнений тех или иных ЛС позволят получить информацию о вариантах выбора терапии при ПсА.

MAIC представляет собой относительно новый статистический метод непрямого сравнения с использованием в первую очередь индивидуальных данных пациентов, полученных в рамках рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РКИ); метод позволяет проводить сравнение за пределами временного промежутка такого наблюдения. В качестве сравнения могут быть использованы и так называемые агрегированные данные РКИ препаратов сравнения, при этом выборки больных максимально «приближают» по основным характеристикам (приводят в соответствие). Одно из преимуществ применения MAIC для сравнительной оценки эффективности двух ЛС – снижение потенциальных затрат на проведение РКИ в связи с тем, что отсутствует необходимость формирования дополнительной контрольной группы.

Для проведения непрямого сравнения эффективности АДА и СКМ в лечении ПсА было выдвинуто предположение о том, что у больных, преимущественно ранее не получавших лечение ингибиторами ФНО, СКМ обеспечивает значимо более выраженное снижение активности заболевания, а также улучшение качества жизни, чем АДА.

При поддержке компании «Новартис» было проведено исследование, целью которого явилось сравнение эффективности СКМ и АДА с помощью метода непрямого сравнения MAIC у пациентов с активным ПсА.

Пациенты и методы. Выполнено сравнение результатов применения АДА, полученных в РКИ ADEPT (агрегированные данные пациентов), и СКМ, полученных в РКИ FUTURE 2 (индивидуальные данные больных), по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), а также индексу тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index – PASI). FUTURE 2 было выбрано для непрямого сравнения потому, что режим введения СКМ, применявшийся в данном исследовании (подкожная нагрузочная фаза и последующее ежемесячное введение), соответствует инструкции по применению препарата, в том числе, и в России (Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс ЛП-003715).

В исследовании ADEPT (Adalimumab for the Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis – «Адалимуаб для лечения пациентов с умеренным и активным ПсА») рандомизировано 313 человек с предшествующей неэффективностью нестероидных противовоспалительных препаратов. АДА или плацебо (ПЛ) вводили подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед сначала в течение 24 нед, а затем в открытой фазе еще столько же. Оценка эффективности проводилась на 12, 24, 48-й неделях по критериям ответа ACR20/50/70, PsARC, динамике индекса активности псориаза PASI50/75/90, качества жизни HAQ-DI, SF-36, усталости (FACIT-Fatigue) и модифицированного счета Шарпа для определения рентгенологического прогрессирования. К 12-й неделе в группе АДА/ПЛ по критериям ACR20 ответили

58/14%, к 24-й неделе – 57/15% пациентов соответственно. К этому сроку в основной лечебной группе изменение PASI50/75/90 наблюдали у 72/49/30%, в группе ПЛ – только у 15/4/0% больных. К 24-й неделе PASI50/75/90 достигли 75/59/42% и 12/1/0% соответственно на фоне АДА и ПЛ. Всем пациентам «слепой» фазы продолжали лечение АДА в той же дозе до 48-й недели. На 48-й неделе (n=151) по критериям ACR20/50/70 ответили 56/44/30%, а по индексу PASI50/75/90/100 – 67/58/46/33% больных соответственно [6].

В анализ по принципам MAIC включены агрегированные данные о 151 пациенте с активным ПсА (без группы ПЛ) из РКИ ADEPT, половина из которых принимали метотрексат (МТ), 100% пациентов были без предшествующего опыта применения ингибиторов ФНО («биологически наивными»). У 46,4% больных отмечалось умеренное псориатическое поражение кожи, PASI в среднем составил 7,4 балла, дактилит имелся у 37,4%, энтезит – у 37,7% (рассчитывали от всех 313 пациентов), длительность ПсА составила в среднем 9,8 года, число припухших суставов (ЧПС) – 14,3, а уровень СРБ – 1,4 мг/дл, функциональный индекс качества жизни HAQ-DI – I.

Двойное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование третьей фазы FUTURE 2 было проведено с целью оценки эффективности и безопасности СКМ у больных активным ПсА. Все пациенты были рандомизированы в 4 группы, где подкожно вводили ПЛ или СКМ в дозе 300, 150 или 75 мг на 0, 1, 2, 3-й неделях, а затем, начиная с 4-й недели, – каждые 4 нед. На 16-й неделе пациентов из группы ПЛ классифицировали как ответивших (при уменьшении числа болезненных суставов – ЧБС – и ЧПС на 20% и более по сравнению с исходным уровнем) или не ответивших на терапию. Первые продолжали участие в исследовании до 24-й недели, другие были переключены на терапию СКМ после повторной рандомизации [7]. Из РКИ FUTURE 2 в MAIC были включены индивидуальные данные пациентов, получавших СКМ в дозе 150 или 300 мг, а также объединенные данные по всей выборке (все дозы). До «уравновешивания» в первую группу вошли 99 больных, во вторую – 100, а в третью – 299. Однако после строгого отбора пациентов для анализа их осталось существенно меньше: для общего анализа в первой группе – 36, во второй – 38, в третьей – 115 человек, а для оценки чувствительности – 15, 25 и 67 пациентов соответственно. Наиважнейшим критерием, по которому два исследования были приведены в соответствие, был статус предшествующего применения ингибиторов ФНОα, который, как известно, мог оказать существенное влияние на показатели эффективности. В исследовании ADEPT все пациенты были «биологически наивными», в исследовании FUTURE 2 таких пациентов было около 67%, а около 30% пациентов ранее имели опыт применения ингибиторов ФНОα (16–26% – одного, 11–17% – двух или трех) поэтому они были исключены из непрямого анализа. Это в итоге привело к существенному уменьшению эффективного размера выборки исследования FUTURE 2 для проведения MAIC. Для оценки чувствительности «уравновешивание» проводилось по более строгим критериям, которые, как ожидалось, могли повлиять на результаты терапии: длительность ПсА, ЧПС и уровень СРБ. До окончательного анализа у больных из FUTURE 2 групп СКМ 150/300 мг и объединенной PASI был несколько выше, чем в исследовании ADEPT, и составил 16,2/11,9 и 13,6

балла соответственно. Доля больных с энтезитом также была больше – 64/56 и 62,9%, а дактилит отмечался у 32/46 и 37,1% пациентов соответственно. Длительность ПсА составила в среднем 6,5/7,4 и 7,3 года, ЧПС – 11,9/11,2 и 11,3, уровень СРБ – 1,4/1,1 и 1,1 мг/дл, функциональный индекс качества жизни HAQ-DI – 1,2/1,3 и 1,2 соответственно.

Влияние СКМ и АДА на активность периферического артрита оценивали стандартно по ACR20/50/70. В связи с некоторыми различиями в дизайне обоих РКИ влияние ЛС на тяжесть псориаза сравнивали по критериям PASI75 и PASI90 для FUTURE 2 на 16, 24, 52-й неделях, а для ADEPT – на 16, 24, 48-й неделях. Влияние СКМ и АДА на качество жизни определяли по динамике HAQ-DI в начале и в конце исследований. В окончательный анализ включали только данные сопоставимых пациентов из двух РКИ.

Анализ данных осуществляли с помощью программно-обеспечения SAS 9.2 и R 3.2.1. Для уравнивания данных о пациентах в исследовании FUTURE 2 был использован метод логистической регрессии, рассчитывали отношение шансов и 95% доверительный интервал. Для подтверждения надежности примененного метода проводили также анализ чувствительности.

Общие сведения о применении метода непрямого сравнения. В клинической практике специалисту приходится ежедневно решать вопрос о назначении больному того или иного метода лечения, делать выбор между видами лечения, показанными к применению различными методами терапии в одной и той же популяции пациентов. При этом все большую значимость приобретают и результаты использования различных видов сравнительного анализа для оценки эффективности и безопасности медицинских технологий, в том числе для принятия решений о включении ЛС в различные перечни, а также при решении вопросов о внедрении новых технологий.

Общепризнанными источниками доказательств при оценке медицинских технологий являются РКИ, позволяющие получить наиболее объективные данные, пригодные для применения в клинической практике. В ходе различных РКИ изучаются одни и те же ЛС у одних и тех же больных, при этом нередко отмечаются противоречивые результаты в отношении величины эффекта. Применение метода метаанализа позволяет объединять (синтезировать с помощью статистического анализа) результаты нескольких клинических исследований и таким образом получать интегральную оценку эффективности препаратов. Однако нередко результаты РКИ или их метаанализов оказываются недостаточными для решения клинических задач, поскольку в большинстве случаев в РКИ сравниваются лишь два препарата, тогда как в реальной практике ЛС для ведения больных со сходной нозологией может быть более двух. В этом случае может быть использован такой подход, который не осуществляется в рамках проведения прямых (head-to-head) клинических исследований. Часто новое ЛС в РКИ сравнивают с ПЛ или со стандартной терапией, в то время как сопоставление его эффективности с соответствующими показателями иных препаратов не проводится, что вполне объяснимо коммерческими интересами: производители, как правило, не заинтересованы в проведении сравнения своих ЛС с продуктами из той же фармакотерапевтической группы, являющимися потенциальными конкурентами [8].

При этом важнейшей проблемой оказывается то, что имеющиеся на момент сопоставления результаты РКИ могут быть получены на популяции пациентов, характеристики которых существенно отличаются от таковых в популяции, представляющей интерес при оценке эффективности новых ЛС (например, по возрасту, клинической форме, активности заболевания, наличию сопутствующих заболеваний и т. п.).

В настоящее время при отсутствии результатов прямых сравнительных клинических исследований ЛС на практике нередко применяется простое сопоставление абсолютных значений выраженности эффекта препаратов, полученных в рамках выполнения РКИ. В то же время известно, что результат любого РКИ всегда является величиной относительной (по отношению к результату групп контроля, в частности, получающих стандартную терапию или ПЛ), представляющей собой сумму специфического (эффект лечения) и неспецифических (например, плацебо-эффект) эффектов.

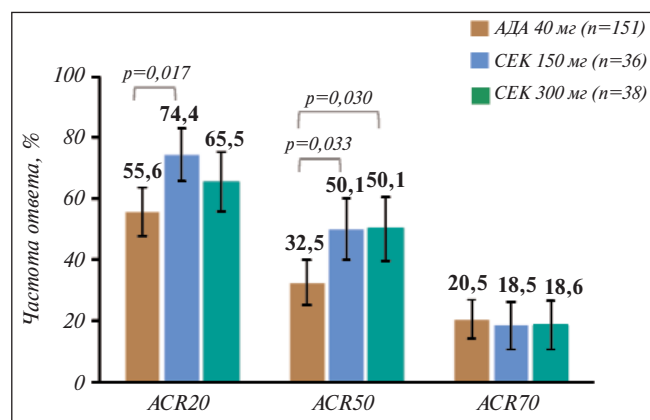


Рис. 1. Сравнительная оценка эффективности СКМ и АДА по ответам ACR20, ACR50 и ACR70 через 16 нед лечения

Для проведения научно обоснованной оценки сравнительной эффективности ЛС при отсутствии данных прямых сопоставительных клинических исследований предложен метод их непрямого сравнения относительно общего для них контроля – согласованное скорректированное не прямое сравнение (МАИС) [9]. Общим контролем могут быть как группа ПЛ, так и пациенты, получающие стандартную (базисную) терапию. При этом, когда имеются сведения о результатах сравнительных исследований методов лечения А и С, а также В и С, может быть выполнено сравнение эффектов методов А и В. Сравнения А–С либо В–С, как правило, являются результатом выполнения отдельных РКИ либо представляют собой данные метаанализа, синтезирующего результаты ряда клинических исследований [8].

Следует учитывать, что этот подход позволяет получать надежные результаты при четком соблюдении методологии его применения [10].

Как и в случае метаанализа, при непрямом сравнении требуется, чтобы используемые для непрямого сравнения клинические испытания обладали равной достоверностью и обобщаемостью.

Основные этапы непрямого сравнения

I. Поиск публикаций об исследованиях с использованием заранее сформулированных параметров поиска.

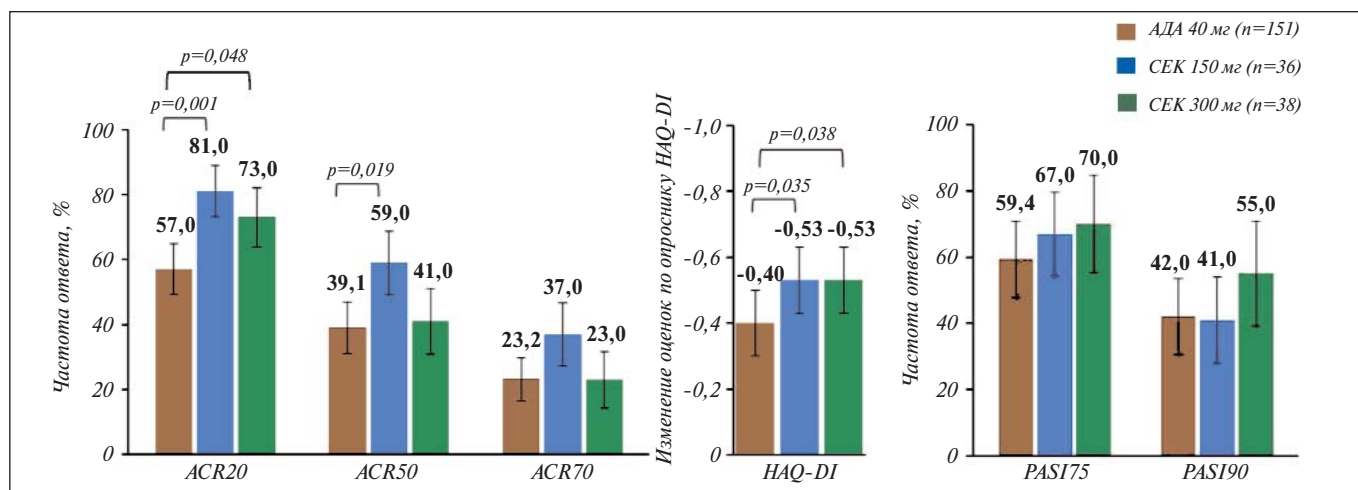


Рис. 2. Сравнительная оценка эффективности СКМ и АДА через 24 нед лечения

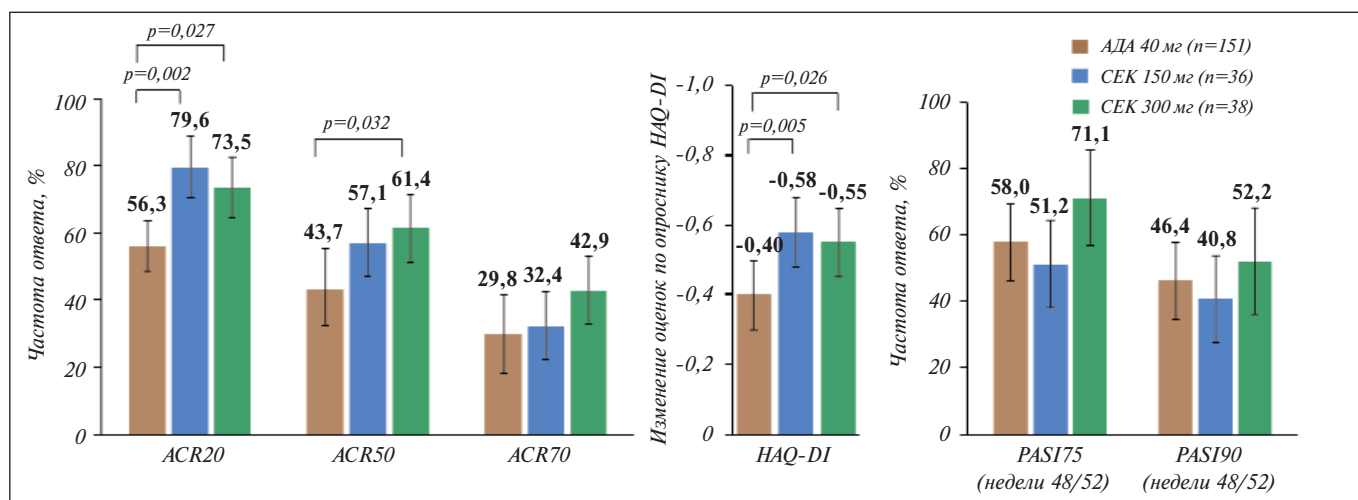


Рис. 3. Сравнительная оценка эффективности СКМ и АДА через 48 нед лечения

II. Формирование совокупности исследований, подлежащих дальнейшему анализу, в результате применения критериев включения и исключения исследований.

III. Анализ гетерогенности включенных исследований. При этом определяется, соответствуют ли исследуемые популяции друг другу по полу, возрасту, тяжести и стадиям заболевания и другим параметрам (если не вполне соответствуют, то оценивается, могут ли влиять различия в популяциях на абсолютную или относительную величину эффекта), одинаковы ли в анализируемых исследованиях дозы, режимы введения ЛС. Строгих критериев для определения гетерогенности исследования в настоящее время не разработано, дискуссия на эту тему продолжается [11].

IV. Определение относительных эффектов dAC и dBC в прямых исследованиях А–С и В–С соответственно (точечные и интервальные оценки эффектов); обычно изучаемыми эффектами являются отношение шансов, относительный риск, разность величин непрерывных эффектов, отношение угроз (в анализе выживаемости).

V. Вычисление непрямого относительного эффекта $dAB = dAC - dBC$ (точечная и интервальная оценки). Заметим, что рандомизация при этом не нарушается, так как от-

носительные эффекты в прямых сравнениях вычисляются до синтеза эффектов. Может использоваться как вероятностный, так и байесовский подход.

VI. Анализ чувствительности результатов к исследованиям, включенным в анализ, но относительно более слабым методологически.

VII. Описание непрямого сравнения. Может проводиться в соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, Guide to the methods of technology appraisal, 2008), разделы 5.3.13–5.3.22 [8, 11].

Результаты сравнения эффективности СКМ и АДА с помощью метода непрямого сравнения у больных ПСА.

В рамках проведенного исследования было установлено, что на 16-й неделе ответ по критериям ACR20/50/70 наблюдался у 74,4/50,1/18,5% больных на фоне терапии СКМ 150 мг, у 65,5/50,1/50,1% – на фоне терапии СКМ 300 мг и у 55,6/32,5/20,5% – на фоне терапии АДА соответственно. Показано значимое преимущество обеих доз СКМ по сравнению с АДА по критериям ответа ACR20 и ACR50 ($p < 0,030$). Ответ по критериям ACR70 между группами значимо не различался (рис. 1).

Динамика HAQ-DI на 16-й неделе терапии существенно не различалась для СКМ 150 и 300 мг и составила -0,48 и -0,50; в группе АДА данный параметр не определялся. Различий по влиянию на тяжесть псориаза на фоне терапии СКМ в обеих дозах и АДА не отмечено. Так, ответ по PASI75 для АДА и СКМ 150/300 мг отмечался у 60,9 и 59,5/64,1%, а по PASI90 — у 39,1 и 47,7/40,8% пациентов соответственно.

Оценка результатов лечения к 24-й неделе показала, что ответ по таким критериям, как ACR20, ACR50 и HAQ-DI, в группах пациентов, получавших СКМ 150 и 300 мг, был значимо выше, чем у больных ПсА, в лечении которых был использован АДА (рис. 2). Ответ по ACR70 на фоне лечения СКМ 150/300 мг и АДА зарегистрирован у 32,4/42,9 и 29,8% пациентов соответственно; несмотря на числовое преимущество СКМ 300 мг по сравнению с АДА, статистически значимых различий не выявлено.

Аналогичным было соотношение изучаемых показателей в сравниваемых группах больных и через 48 нед после начала лечения (рис. 3). Таким образом, в этот срок наблюдения СКМ статистически значимо превосходил АДА по критериям ACR20 и ACR50, в то время как ответ по ACR70 наблюдался у сопоставимого числа больных, получающих терапию АДА и СКМ 150/300 мг — 29,8 и 32,4/42,9% соответственно (статистически значимых различий не выявлено). Похожие результаты получены и при оценке динамики псориаза. Индекс PASI оценивали на 48-й неделе для АДА в исследовании ADEPT и на 52-й неделе для СКМ в исследовании FUTURE 2.

На фоне терапии АДА и СКМ 150/300 мг ответ по PASI75 отмечался у 58 и 51,2/71,1%, по PASI90 — у 46,4 и 40,8/52,2% больных соответственно. Интересно, что большее влияние на псориаз оказывал СКМ в дозе 300 мг, однако статистической значимости достигнуто не было.

В то же время динамика HAQ-DI была значимо выше для СКМ 150/300 мг по сравнению с АДА. Интересно, что во все сроки лечения ответ по основным критериям не зависел от дозы СКМ.

Обсуждение. В доступной литературе имеется не так много данных о применении метода непрямого сравнения для оценки эффективности различных ЛС в лечении ПсА. Так, P. Ungprasert и соавт. [12] было выполнено сравнение результатов РКИ, в которых изучалась эффективность ГИБП, не являющихся ингибиторами ФНО, у больных ПсА с неадекватным ответом или непереносимостью ингибиторов ФНО. Было проведено сравнение абатацепта, СКМ, устекинумаба и апремиласта. Всего в исследование были включены данные 675 пациентов. Было показано отсутствие значимых различий по показателю достижения ответа на лечение ACR20. При этом авторы отмечают, что интерпретация результатов этого анализа ограничена малыми размерами выборки.

В исследовании S. Felix-Caballero и соавт. [13] на основании данных литературы было выполнено не прямое сравнение результатов применения ряда препаратов в рамках фазы III клинических исследований (инфликсимаба, АДА, этанерцепта и голимумаба) у больных ПсА. При этом инфликсимаб авторы рассматривали в качестве эталонного препарата. По результатам исследования через 24 нед не было выявлено никаких существенных различий клинической

эффективности использованных подходов к лечению ПсА по показателю ACR50. Необходимо подчеркнуть, что в представленных анализах использовались не индивидуальные данные больных, а величины суммарных ответов эффективности по определенным критериям. Метод использования индивидуальных данных больных, который несомненно является более предпочтительным для получения точной информации о сравнительной эффективности ЛС, применен при ПсА впервые.

Сравнение клинической эффективности АДА и СКМ было проведено в при другом заболевании — активном анкилозирующем спондилите (АС) [14, 15]. При этом с помощью аналогичного подхода была продемонстрирована сопоставимая краткосрочная и долгосрочная эффективность СКМ и АДА у пациентов с АС, которые ранее не получали терапию биологическими препаратами, по критерию объективного ответа ASAS 20/40 и динамике индекса качества жизни ASQoL на 12-й и 52-й неделях лечения.

Большой интерес представляют недавно опубликованные первые результаты РКИ III фазы по оценке эффективности и безопасности другого антицитокинового препарата сходного механизма действия — иксекизумаба — у больных активным ПсА без предшествующего опыта применения любых ГИБП. В данном РКИ впервые сравнивали эффективность иксекизумаба и АДА с ПЛ в сходной популяции пациентов. Показано не только преимущество данных ЛС по сравнению с ПЛ, но и сходный ответ на терапию иксекизумабом и АДА по критериям ACR20/50/70, хотя уменьшенные активности псориаза по PASI75/90/100 на фоне терапии АДА было ниже [16].

Полученные к настоящему времени результаты МАИС при спондилоартритах свидетельствуют о возможности применения СКМ в качестве ГИБП первой линии у пациентов с ПсА и АС, подтверждая, что этот препарат может способствовать снижению активности заболеваний и улучшению качества жизни пациентов в соответствии с необходимыми стандартами ответа на ГИБП

Полученные данные подтверждают, что использование метода непрямого сравнения при правильном методологическом подходе позволяет получить достоверные результаты, которые могут быть применены в процессе принятия решений специалистами как в клинической практике, так при проведении клинико-экономического анализа.

Заключение. Впервые проведено не прямое сравнение клинической эффективности двух ГИБП с различными механизмами действия с помощью нового статистического метода МАИС. У пациентов с активным ПсА, в том числе и у больных с неэффективностью ингибиторов ФНО, продемонстрировано преимущество терапии СКМ в дозах 150 и 300 мг, по сравнению с АДА: наблюдался статистически значимо более высокий ответ на терапию по ACR20 и ACR50 на 16, 24, 48-й неделях лечения. При ПсА уровень ответа по ACR70 на фоне терапии СКМ не зависел от дозы.

У больных ПсА, в лечении которых был использован СКМ, отмечена статистически значимо более выраженная степень улучшения функционального индекса качества жизни HAQ-DI. Для получения более детальных данных необходимы прямые сравнения ГИБП в рамках как РКИ, так и когортных наблюдательных исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):976-86. doi: 10.1002/art.24403.
2. McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
3. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheum.* 2014;66(5):1272-81. doi: 10.1002/art.38376.
4. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(10):763-76. doi: 10.1038/nrd3794.
5. Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):1019-23. doi: 10.1007/s10067-015-2961-7.
6. Mease P, Ory P, Sharp J, et al. Adalimumab for long-term treatment psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in psoriatic arthritis trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):702-9. doi: 10.1136/ard.2008.092767.
7. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Efficacy of subcutaneous secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior tumor necrosis factor inhibitor use: results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1713-7. doi: 10.3899/jrheum.160275. Epub 2016 Jun 15.
8. Горяинов СВ, Реброва ОЮ. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011;(3): 9-12 [Goryajnov SV, Rebrova OYu. Indirect comparisons in health technology assessment. *Medicinskie Tekhnologii. Ocenka i Vybor.* 2011;(3):9-12 (In Russ.)].
9. Bucher HC, Gordon HG, Lauren EG, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91. doi: 10.1016/S0895-4356(97)00049-8.
10. Song F, Altman DG, Glenny AM, et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta analyses. *BMJ.* 2003;326(7387):472. doi: 10.1136/bmj.326.7387.472.
11. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. *Value in health.* 2011;14:429-37. doi: 10.1016/j.jval.2011.01.011.
12. Ungrasert P, Thongprayoon C, Davis J. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1795-803. doi: 10.1007/s10067-016-3204-2.
13. Fenix-Caballero S, Alegre-del Rey E, Castaño-Lara D, Puigvent-os-Latorre F. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38:286-93. doi: 10.1111/jcpt.12045.
14. Betts KA, Mittal M, Song J, et al. Relative efficacy of adalimumab versus secukinumab in active ankylosing spondylitis: a matching-adjusted indirect comparison. Abstract OP115 presented at the 25th European League Against Rheumatism Congress. 2016, June 8-11. London; 2016.
15. Maksymowych W, Strand V, Baeten D, et al. Secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis: comparative effectiveness results versus adalimumab using a matching-adjusted indirect comparison. Abstract OP114 presented at the 25th European League Against Rheumatism Congress. 2016, June 8-11. London; 2016.
16. Mease P, van der Heijde D, Ritchlin Ch, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2016;0:1-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709.

Поступила 12.10.2016

Исследование проведено при поддержке компании ООО «Новартис Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.