

Клиническая эффективность биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите: не прямое сравнение

С. В. Горяйнов, М. В. Авксентьева, В. В. Омеляновский

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики (НИИ КЭЭФ) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва, Россия

Введение. Наличие нескольких методов лечения, которые могут использоваться в одной и той же клинической ситуации, определяет необходимость их сравнения для выявления преимуществ одних методов перед другими. В отсутствие прямых сравнительных исследований альтернативой может служить методика непрямого сравнения.

Цель исследования. Сравнить эффективность трех биологических препаратов для лечения ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА).

Материалы и методы. В базе данных Medline и регистрах клинических испытаний был проведен поиск рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), в которых изучалась клиническая эффективность этанерцепта (ЭТА), абатацепта (АБА) и адалимумаба (АДЛ) при ЮРА. Была проведена оценка достоверности результатов найденных РКИ, которая, в свою очередь, базировалась на результатах оценки вероятности в них систематической ошибки. Результаты найденных РКИ были использованы для непрямого сравнения.

Результаты. Всего было обнаружено 3 РКИ, в которых изучалась клиническая эффективность ЭТА, АБА и АДЛ при ЮРА. Результаты этих РКИ показали, что применение всех трех препаратов уменьшает риск обострения ЮРА. Однако достоверность этих результатов различается. Вероятность систематической ошибки наиболее низкая в клиническом испытании АБА. В клиническом испытании ЭТА имеется высокая вероятность систематической ошибки. В клиническом испытании АДЛ систематическая ошибка возможна. Непрямое сравнение препаратов с использованием результатов найденных РКИ показало отсутствие статистически значимой разницы между ними по риску обострения ЮРА. Различия в достоверности результатов РКИ могли, в свою очередь, оказать влияние на результаты проведенного непрямого сравнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: не прямое сравнение, ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), абатацепт, адалимумаб, этанерцепт.

ВВЕДЕНИЕ

Принятие решений в современной медицине — это в первую очередь выбор в пользу того или иного конкретного лекарственного препарата. Достижения фундаментальных медицинских наук, а также успехи фармацевтической промышленности привели к тому, что для лечения наиболее распространенных заболеваний в равных условиях могут применяться несколько групп препаратов, при этом внутри каждой из них зачастую имеется несколько представителей. Именно выбор между представителями одной группы является наиболее сложным, поскольку от препаратов со сходным механизмом действия вполне логично ожидать сходного клинического эффекта. Однако это лишь теоретическая сторона вопроса, и, согласно действующим в современной медицине принципам доказательности, принятие решения (в данном случае выбор препарата) должно основываться только на имеющихся доказательствах, полученных в ходе исследований, проведенных по строго определенной методике, результаты которых можно считать достоверными. Для изучения эффективности лекарствен-

ных препаратов такими исследованиями, безусловно, являются рандомизированные контролируемые испытания (РКИ). Поэтому, несмотря на формальное сходство нескольких препаратов, всегда нужно оценивать достоверность имеющихся доказательств клинической эффективности каждого из них.

К сожалению, при равной степени достоверности большинство имеющихся доказательств, как правило, не позволяют сделать выбор в пользу того или иного препарата. Это связано с тем, что в клинических испытаниях препарат чаще всего сравнивают с плацебо, а не с каким-либо другим, уже доказавшим свою клиническую эффективность препаратом. Очевидно, что это не соответствует интересам врача. Кроме того, в отдельно взятом РКИ сложно провести несколько сравнений, что связано со многими причинами — финансовыми, этическими и др. В этом случае возможно использование метода непрямого сравнения, заключающегося в сопоставлении размеров эффекта нескольких препаратов, полученных в разных клинических испытаниях, но относительно одного общего для всех контроля [1]. На данный момент при отсутствии прямых сравнительных РКИ это единственный

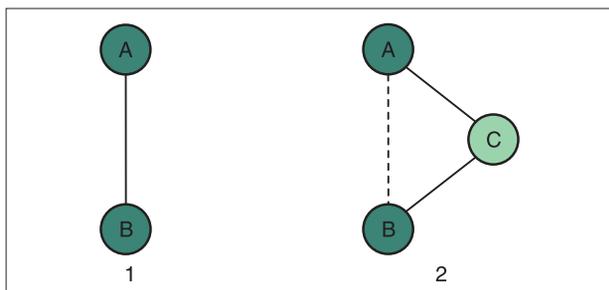


Рис. 1. Возможные способы сравнения препаратов: 1 — прямое сравнение; 2 — не прямое сравнение. Закрашенные круги обозначают препараты, которые требуется сравнить, прозрачный — общий контроль. Сплошные линии обозначают наличие прямых сравнительных исследований препаратов, прерывистая — возможность непрямого сравнения.

метод, позволяющий сравнивать препараты между собой и получать достоверные результаты. Важность вопросов сравнительной эффективности препаратов сделала этот метод чрезвычайно востребованным, и фактически он превратился в самостоятельный тип исследования [2].

Описанные проблемы актуальны и в отношении ювенильного (идиопатического) ревматоидного артрита (ЮРА), для лечения которого сейчас на выбор предлагается несколько генно-инженерных биологических препаратов, доступных, в том числе, и в России. К ним относятся: этанерцепт (Энбрел [ЭТА]), абатацепт (Оренсия [АБА]) и адалимумаб (Хумира [АДЛ])¹.

Цель исследования: провести оценку сравнительной эффективности биопрепаратов для лечения ЮРА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Анализ литературы на подготовительном этапе показал, что в данный момент отсутствуют опубликованные результаты прямых сравнительных РКИ перечисленных препаратов при ЮРА. По этой причине нами было проведено не прямое сравнение (рис. 1) с использованием имеющихся доказательств клинической эффективности препаратов, которыми, как уже говорилось ранее, можно считать только результаты РКИ. Поскольку точность и достоверность результатов непрямого сравнения зависит от использованных в нем данных, проводилась оценка достоверности и обобщаемости результатов каждого отдельно взятого использованного РКИ.

Поиск РКИ

Был произведен поиск публикаций результатов РКИ в базе данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Запрос для поиска был сформулирован

при помощи ключевых слов, операторов булевой логики и параметра поиска [PT], отбирившего работы с заданным типом публикации: (etanercept OR abatacept OR adalimumab) AND (juvenile idiopathic arthritis OR JIA) AND (clinical trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trial[pt]).

Также с целью идентификации исследований был осуществлен поиск в регистрах клинических испытаний ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>) и EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>).

Критериями отбора публикаций результатов исследований являлись:

- наличие у исследования дизайна РКИ;
- участие в исследовании только пациентов с ЮРА;
- наличие экспериментальной группы, получавшей лечение одним из перечисленных препаратов.

Для всех отобранных исследований были получены полнотекстовые варианты публикаций их результатов.

Оценка методологического качества исследований

Оценка методологического качества исследований и, соответственно, достоверности их результатов основывалась на анализе вероятности систематических ошибок². При этом нужно помнить, что при оценке методологического качества исследований действует «презумпция вины», иначе говоря, систематическая ошибка подозревается, пока не доказано обратное [3]. Оценка обобщаемости осуществлялась на основании анализа критериев включения/исключения пациентов.

Основными видами систематических ошибок в РКИ являются:

- систематическая ошибка отбора — обусловлена значительными различиями между характеристиками групп (например, тяжесть заболевания), которые могут оказать дополнительное влияние на результат, следовательно, помешать оценке «чистого» эффекта от лечения;
- систематическая ошибка выявления — связана с осведомленностью участников исследования о виде получаемого пациентом лечения, что подсознательно или осознанно может вести к искажению результатов, например, врачи склонны верить, что активное лечение лучше, чем плацебо или отсутствия лечения вовсе;
- систематическая ошибка выбывания — аналогична систематической ошибке отбора, но возникает в ходе исследования из-за выбывания пациентов в группах, которое может быть связано с лечением

¹ Перечислены только препараты, разрешенные к применению при ЮРА.

² Систематическая ошибка (смещение) — неслучайное одностороннее отклонение наблюдаемых результатов от истинных.

и обуславливать разницу между ними по вероятности изучаемого исхода;

- систематическая ошибка из-за неполноты данных об исходе — тесно связана с систематической ошибкой выбывания, после которого пациенты в подавляющем большинстве перестают отслеживаться и результаты лечения у них остаются неизвестными; как отсутствие данных об исходе у этих пациентов, так и замещение их методами, основанными на спорных допущениях, может искажать результаты.

Оценивалось применение следующих основных способов устранения систематических ошибок:

- распределение пациентов в группы случайным (рандомизация) или динамическим методом³ с описанием конкретного способа и сокрытия результатов распределения от участников исследования (также оценивалось качество результатов примененного метода посредством сравнения изначальных характеристик групп);
- маскирование вида получаемого лечения от участников исследования (ослепление), включая пациентов и лиц, проводивших оценку результатов, с описанием способа маскирования;
- использование анализа «по намерению лечить» (англ. intention-to-treat), когда при оценке результатов лечения учитываются все изначально рандомизированные пациенты, а принадлежность к конкретной группе определяется согласно исходному распределению в начале исследования;
- использование дальнейшего наблюдения или анализа чувствительности для восполнения недостающих данных.

За основу способа представления результатов оценки взят метод, предложенный Кокрановским сотрудничеством⁴ (табл. 1).

Необходимо отметить, что отсутствие информации о методах устранения систематической ошибки фактически равносильно применению неадекватных методов.

Способ оценки общей вероятности смещения результатов в исследовании представлен в табл. 2.

Низкая вероятность систематической ошибки означает, что она вряд ли повлияла на результаты исследования, которые, соответственно, можно воспринимать как достоверные. Возможность систематической ошибки означает, что есть серьезные основания подозревать ее влияние на полученные результаты. Высокая вероятность систематической ошибки озна-

чает, что нет уверенности в достоверности полученных результатов.

Клиническая эффективность

Показателем эффективности, по которому проводилась оценка и сравнение препаратов, являлся риск обострения ЮРА. Во всех найденных нами РКИ препаратов критериями обострения являлись: ухудшение на $\geq 30\%$ не менее чем по 3 из 6 основных параметров оценки Американской коллегии ревматологов для педиатрии (ACRpedi) при улучшении на $\geq 30\%$ не более чем по одному из этих параметров. Именно этот показатель был выбран основным исходом в найденных нами исследованиях.

Извлечение данных и непрямоe сравнение

Использованный критерий эффективности — частота обострений — был классифицирован как дихотомический тип переменной. Поэтому результаты исследований представлены в виде относительного риска (ОР) и 95 % доверительного интервала (ДИ) для него. Расчет ОР производился на основании указанных в отобранных публикациях сведений о размерах экспериментальной и контрольной групп и количества пациентов с обострением ЮРА в них. Рассчитанные показатели использовались для непрямого сравнения, результаты которого также представлены в виде ОР и 95 % ДИ. Непосредственно для непрямого сравнения использовался метод, предложенный Н. С. Vucher с соавт. [5].

Таблица 1. Метод оценки вероятности систематической ошибки в РКИ [4]

Вероятность систематической ошибки	Критерии
Низкая	Описаны адекватные методы устранения конкретного вида систематической ошибки
Возможная	Не приведено достаточное количество сведений, чтобы сделать вывод о низком или высоком риске конкретной систематической ошибки
Высокая	Описаны неадекватные методы устранения систематической ошибки или указано, что они не применялись

Таблица 2. Оценка общей вероятности смещения результатов в РКИ

Вероятность смещения	Критерии
Низкая	Низкая вероятность всех основных видов систематических ошибок, определяющих методологическое качество РКИ
Возможная	Возможность одной или более основной систематической ошибки, определяющей методологическое качество исследования
Высокая	Высокая вероятность одной или более основной систематической ошибки, определяющей методологическое качество исследования

³ Распределение каждого следующего пациента таким образом, чтобы это минимизировало имеющийся между группами дисбаланс по их характеристикам.

⁴ Организация, являющаяся основоположником и главным идеологом систематического подхода при оценке качества доказательств, в частности, РКИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты поиска

Всего было найдено 3 публикации результатов РКИ, соответствующих критериям отбора: эффективность ЭТА оценивалась в работе D. J. Lovell с соавт. (2000), эффективность АБА — в работе N. Ruperto с соавт. (2008), эффективность АДЛ — в работе D. J. Lovell с соавт. (2008) [6—8]. Во всех работах препараты сравнивались с плацебо. Выстроенная по результатам поиска схема непрямого сравнения изображена на рис. 2. Общая характеристика дизайна отобранных РКИ приведена в табл. 3.

Как видно из таблицы, все РКИ выполнены по единой схеме и состояли из двух частей — вводного периода и основной фазы исследования. В ходе вводного периода абсолютно все пациенты, соответствующие критериям включения/исключения и согласившиеся принимать участие в РКИ, получали исследуемый препарат. После вводного периода начиналась рандомизированная фаза с двойным ослеплением, в которой препарат сравнивался с плацебо. Участие в основной фазе принимали лишь те пациенты, у которых во время вводного периода был отмечен минимальный положительный ответ на лечение исследуемым препаратом (останавливаться на трудностях и ограничениях, связанных с использованием вводного периода мы не будем). Наиболее значительные отличия в дизайне исследований связаны с терапией метотрексатом (МТ). В клиническом испытании ЭТА пациентам МТ заранее отменялся, тогда как в клинических испытаниях АБА и АДЛ терапия МТ продолжалась. Таким образом, результаты, полученные в исследованиях АБА и АДЛ, отражают их эффектив-

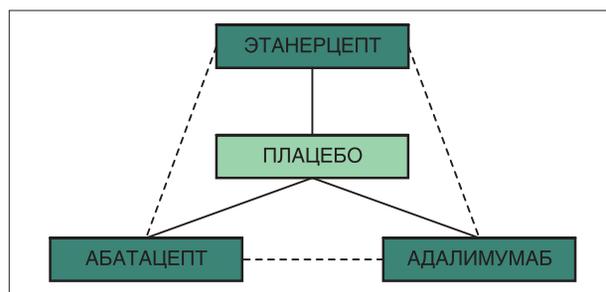


Рис. 2. Схема непрямого сравнения препаратов. Закрашенные блоки обозначают препараты, которые требуется сравнить, прозрачный — общий контроль. Сплошные линии обозначают наличие прямых сравнительных исследований препаратов, прерывистые — возможность непрямого сравнения.

ность в комбинации с МТ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГКС) и анальгетиков было разрешено, но не являлось обязательным.

В действительности, в клиническом испытании АДЛ одновременно имелось две субпопуляции пациентов. В первую входили пациенты, которые до начала исследования уже получали лечение МТ, и оно было неэффективным, тогда как во вторую входили пациенты, которые МТ ранее не получали. Мы использовали данные, полученные только в первой субпопуляции. Сделано это было для того, чтобы сохранить равную степень обобщаемости выборок в исследованиях в отношении линии терапии. Более подробно критерии включения/исключения пациентов в исследования описаны в табл. 4.

Основываясь на критериях включения/исключения, можно сделать вывод, что отобранные РКИ вы-

Таблица 3. Характеристика дизайна РКИ биопрепаратов для лечения ЮРА

Характеристика	ЭТА (D. J. Lovell с соавт., 2000)	АБА (N. Ruperto с соавт., 2008)	АДЛ (D. J. Lovell с соавт., 2008)
Схема исследования	Открытый вводный период, длившийся 3 месяца: все пациенты получали ЭТА в дозе 0,4 мг/кг (не более 25 мг/кг) п/к дважды в неделю; ↓ Отбор только тех пациентов, у которых к концу вводного периода имелся положительный ответ по критериям ACR 30; ↓ Рандомизация; ↓ Основной период исследования с двойным ослеплением, длившийся 4 месяца: пациенты получали ЭТА в дозе 0,4 мг/кг п/к дважды в неделю (n = 25) или плацебо (n = 26)	Открытый вводный период, длившийся 4 месяца: все пациенты получали АБА в дозе 10 мг/кг в/в в 1-, 15-, 29-, 57- и 85-й дни; ↓ Отбор только тех пациентов, у которых к концу вводного периода имелся положительный ответ по критериям ACR 30; ↓ Рандомизация; ↓ Основной период исследования с двойным ослеплением, длившийся 6 месяцев: пациенты получали АБА в дозе 10 мг/кг один раз в 28 дней (n = 60) или плацебо (n = 62)	Открытый вводный период, длившийся 4 месяца: все пациенты получали АДЛ в дозе 24 мг/м ² (не более 40 мг/м ²) п/к один раз в неделю; ↓ Отбор только тех пациентов, у которых к концу вводного периода имелся положительный ответ по критериям ACR 30; ↓ Рандомизация; ↓ Основной период исследования с двойным ослеплением, длившийся 8 месяцев: пациенты получали АДЛ в дозе 24 мг/м ² п/к один раз в неделю (n = 38) или плацебо (n = 37)
Сопутствующая терапия	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП; • Системные ГКС в дозе ≤0,2 мг/кг преднизолона в сутки (не более 10 мг/сут.); • Анальгетики 	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП; • Системные ГКС в дозе ≤0,2 мг/кг (не более 10 мг/сут.) в преднизолоновом эквиваленте; • Анальгетики; • Метотрексат (МТ); • Фолиевая кислота 	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП; • Системные ГКС в дозе ≤0,2 мг/кг (не более 10 мг/сут.) в преднизолоновом эквиваленте; • Анальгетики; • Метотрексат (МТ)

Таблица 4. Критерии включения/исключения пациентов в РКИ биопрепаратов для лечения ЮРА

Критерии	ЭТА (D. J. Lovell с соавт., 2000)	АБА (N. Ruperto с соавт., 2008)	АДЛ (D. J. Lovell с соавт., 2008)
Включения	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст: 4—17 лет; • Характеристики ЮРА: ≥ 5 суставов с припухлостью, ≥ 3 суставов с ограничением подвижности, а также болью и/или болезненностью при пальпации; • Линия терапии: резистентность к терапии НПВП и МТ в дозе не менее 10 мг/м² в нед. 	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст: 6—17 лет; • Характеристики ЮРА: ≥ 5 суставов с припухлостью (при ее отсутствии — ограничение подвижности с болью/болезненностью при пальпации), ≥ 2 суставов с ограничением подвижности; • Линия терапии: резистентность/непереносимость предшествующей терапии, включая ЭТА, АДЛ и инфликсимаб 	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст: 4—17 лет; • Характеристики ЮРА: ≥ 5 суставов с припухлостью, ≥ 3 суставов с ограничением подвижности; • Линия терапии: резистентность/непереносимость НПВП и МТ в дозе не 10 мг/м² в нед.
Исключения	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность и лактация; • Тяжелые сопутствующие заболевания; • Тромбоцито- и лейкопения; • Нарушение функции печени/почек 	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность и лактация; • Тяжелые сопутствующие заболевания; • Увеит 	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность; • Тяжелая сопутствующая или недавно перенесенная инфекция; • Отклонения в гематологических показателях; • Нарушение функции печени/почек; • Лечение другими биопрепаратами, иммуноглобулинами (ИГ), базисными препаратами кроме МТ; • Недавнее лечение живой или аттенуированной вакциной

полнены в однородной популяции: пациенты с полиарткулярным ЮРА, резистентным к стандартной терапии НПВП и МТ, без выраженной сопутствующей патологии. Немного выделяется клиническое испытание АБА, поскольку в нем допускалось участие пациентов, резистентных также к терапии ЭТА, АДЛ и инфликсимабом (около 30 % пациентов).

Результаты всех отобранных РКИ показали, что в сравнении с плацебо применение препаратов ведет к статистически значимому уменьшению риска обострения ЮРА. Так, применение ЭТА сопровождалось уменьшением риска на 65 % (ОР = 0,35; 95 % ДИ 0,21—0,61). Сходные результаты были получены в случае АБА, назначение которого вместе с МТ уменьшало риск обострения ЮРА на 62 % (ОР = 0,38; 95 % ДИ 0,22—0,63). Назначение АДЛ совместно с МТ уменьшало риск обострения на 43% (ОР = 0,57; 95 % ДИ 0,36—0,90).

Результаты оценки методологического качества исследований

Результаты оценки ключевых моментов, определяющих методологическое качество исследований и, соответственно, достоверность, приведены в табл. 5.

Среди всех отобранных исследований достаточное количество информации о методе распределения и сокрытии его результатов имеется только в работе, изучавшей клиническую эффективность АБА: применялась центральная рандомизация с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной компьютером. В клиническом испытании ЭТА указано лишь то, что использовалась блоковая стратифицированная рандомизация, непосредственный же метод не описан, равно как и сокрытие результатов распределения. В клиническом испытании АДЛ рандомизация лишь заявлена.

Анализ исходных характеристик групп также показал, что наиболее сопоставимыми они являются в исследовании АБА (Приложение 1). Также можно

считать их сопоставимыми и в исследовании АДЛ (Приложение 2). В противоположность этому в исследовании ЭТА изначальные характеристики групп значительно различаются (Приложение 3). В частности: в группе ЭТА средний возраст составлял 8,9 лет, а в группе плацебо — 12,2 года; в первом случае доля пациентов женского пола составляла 76 %, во втором — 58%. Различались также расовый состав — в группе ЭТА 56 % пациентов были европеоидной расы, тогда как в группе плацебо — 88 %, длительность заболевания (ЭТА — 5,3 года, плацебо — 6,4 года) и варианты его течения (ЭТА — полиарткулярный у 56 % пациентов, плацебо — у 65 %). Исходя из этого, в исследовании ЭТА вероятно высокая систематическая ошибка отбора, тогда как в исследованиях АБА и АДЛ она маловероятна.

Таблица 5. Результаты оценки методологического качества и вероятности систематической ошибки в РКИ биопрепаратов для лечения ЮРА

Параметр	ЭТА (D. J. Lovell et al., 2000)	АБА (N. Ruperto et al., 2008)	АДЛ (D. J. Lovell et al., 2008)
Адекватность метода распределения пациентов в группы	Не ясно	Да	Не ясно
Адекватность сокрытия результатов распределения	Не ясно	Да	Не ясно
Сопоставимость исходных характеристик групп	Нет	Да	Да
Ослепление участников исследования	Не ясно	Да	Не ясно
Ослепление при оценке результатов	Не ясно	Да	Не ясно
Использование анализа «по намерению лечить»	Да	Да	Да
Адекватность метода восполнения недостающих данных	Нет	Нет	Нет
Общая вероятность систематической ошибки в исследовании	Высокая	Низкая	Возможна

Достаточное количество сведений о способе маскирования получаемого лечения приведено лишь в исследовании АБА: активный препарат и плацебо были идентичными по виду, их приготовление осуществлялось персоналом, не принимающим участия в исследовании, а режим введения был идентичным, при этом результаты лечения оценивались независимым комитетом, ослепленным относительно получаемого пациентами лечения. В исследовании ЭТА указано только, что приготовление препаратов для введения осуществлялось сотрудниками, непосредственно не участвующими в исследовании, а в исследовании АДЛ — что участники исследования не были осведомлены о получаемом лечении. Как достигалось ослепление и имелось ли оно при оценке результатов, в этих двух работах не указано и фактически лишь было заявлено. По этой причине в исследованиях ЭТА и АДЛ вероятна систематическая ошибка выявления, в то время как в исследовании АБА ее вероятность низкая.

Во всех отобранных исследованиях при анализе результатов использовался анализ «по намерению лечить». Исходя из этого, систематическая ошибка выбывания в них маловероятна.

В клиническом испытании АДЛ при восполнении недостающих данных об исходе считалось, что у всех подобных пациентов наступило обострение, а в исследованиях ЭТА и АБА использовался метод переноса данных с последнего визита. Ни один из перечисленных методов нельзя считать адекватным из-за весьма серьезных допущений, на которых они базируются. Однако по причине того, что суммарное количество пациентов с недостающими данными в отобранных РКИ было небольшим (исходя из представленных в публикациях данных), систематическая ошибка по этой причине в них маловероятна.

Таким образом, среди отобранных исследований в полной мере достоверными можно считать лишь результаты клинического испытания АБА, в котором маловероятно наличие систематической ошибки. Обратная ситуация обстоит с клиническим испытанием ЭТА, имеющим самое низкое методологическое качество и, следовательно, недостаточную достоверность. Связано это, прежде всего, с высокой вероятностью систематической ошибки отбора. Несмотря на то, что согласно использованному методу оценки в случае отсутствия достаточных сведений о методе распределения и сокрытии его результатов вероятность систематической ошибки должна классифицироваться как «возможная», а не «высокая», в действительности, в исследовании ЭТА имеется именно последняя ситуация. Такое заключение сделано исходя из значительного неравенства характеристик групп, которое нельзя объяснить только элементом случайности. Одновременно с этим имеется возможная вероятность другой систематической ошибки из-за неясно-

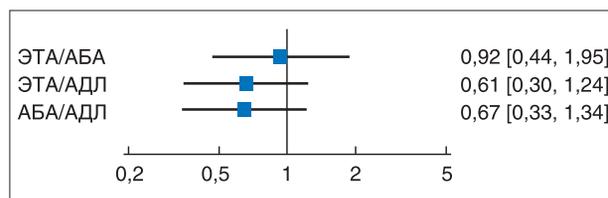


Рис. 3. Результаты сравнения эффективности биологических препаратов для лечения ЮРА (ОР обострения [95% ДИ])

сти ситуации с маскированием получаемого лечения. Неясность с маскированием лечения и соответствующая вероятность систематической ошибки в клиническом испытании АДЛ также требует того, чтобы к его результатам относились с настороженностью.

Результаты непрямого сравнения

Результаты непрямого сравнения эффективности препаратов приведены на рис. 3.

Не было получено статистически значимой разницы по риску обострения ЮРА при сравнении ЭТА с АБА (ОР = 0,92; 95 % ДИ 0,44—1,95), а также при сравнении ЭТА с АДЛ (ОР = 0,61; 95 % ДИ 0,30—1,24) и сравнении АБА с АДЛ (ОР = 0,67; 95 % ДИ 0,33—1,34).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты отобранных нами РКИ показали, что применение всех трех препаратов — ЭТА, АБА и АДЛ — по сравнению с плацебо ведет к уменьшению частоты обострений у пациентов с резистентным к предшествующей терапией ЮРА. Однако степень их достоверности различается. При этом нужно понимать, что, подвергая сомнению достоверность результатов РКИ, речь идет скорее о выраженности эффекта, нежели об отсутствии разницы между препаратом и плацебо.

Результаты сравнения препаратов между собой свидетельствуют о том, что между ЭТА, АБА и АДЛ нет различий по риску обострения ЮРА на фоне их применения. При этом также необходимо учитывать различия в достоверности результатов отдельно взятых РКИ, использованных для непрямого сравнения, которые могли оказать влияние и на его результаты. Тем не менее, пока это единственные из имеющихся доказательств, которые можно использовать для оценки сравнительной эффективности перечисленных препаратов.

Наши данные не совпадают с результатами работы [9]. В ней также сравнивали два биопрепарата для лечения ЮРА — ЭТА и АБА — с последующим фармакоэкономическим анализом, при проведении которого авторы исходили из заключения о большей эффективности ЭТА по критериям ACR 30/50/70 для педиатрии. Для каждого из препаратов сведения о показателях эффективности извлекались из разных исследований: одно из них — когортное исследование, являвшееся продолжением РКИ, а другое — когортное исследование в условиях реальной практики

(регистр пациентов). При этом номинальные различия в значениях были восприняты как имеющие место в действительности. Подобный подход не рекомендуется применять по многим причинам. Прежде всего, из-за того, что он создает систематическую ошибку, поскольку группы, из которых брались данные об эффективности, были созданы не в результате рандомизации, следовательно, являлись несопоставимыми. Кроме того, выборки в данных исследованиях могли различаться по своим характеристикам, соответственно, может различаться и обобщаемость полученных в исследованиях результатов, что делает невозможным их сравнение. Также следует понимать, что схема лечения в исследованиях может варьировать, в частности, лечение в условиях реальной практики и в условиях исследования всегда различаются. Кроме того, подобное сравнение не дает представления о том, является ли наблюдаемая разница статистически значимой, иначе говоря, не дает ответа на вопрос, связана ли она с получаемым лечением или нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных в ходе непрямого сравнения доказательств, в настоящее время нет оснований предполагать различия в эффективности ЭТА, АБА в комбинации с МТ и АДЛ в комбинации с МТ при лечении ЮРА у пациентов, резистентных к базисной терапии. Единственной альтернативой представленным доказательствам является проведение прямого сравнительного РКИ указанных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Sutton A., Ades A. E., Cooper N., Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26 (9): 753—767.
- Горайнов С. В., Реброва О. Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011; № 3: 9—12.
- Jüni P., Altman D. G., Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001; 323 (7303): 42—46.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [электронный ресурс]. URL: <http://www.cochrane.org/handbook/85-cochrane-collaboration's-tool-assessing-risk-bias>.
- Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E., Walter S. D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50 (6): 683—691.
- Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A., et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl. J. Med.* 2000; 342 (11): 763—769.
- Ruperto N., Lovell D. J., Quartier P., et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008; 372 (9636): 383—391.
- Lovell D. J., Ruperto N., Goodman S., et al.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl. J. Med.* 2008; 359 (8): 810—820.
- Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю., Куликов А. Ю. Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите. *Фармакоэкономика*. 2011; № 1: 18—23.

Приложение 1. Исходные характеристики групп в клиническом испытании АБА

Характеристика	Плацибо (n = 62)	АБА (n = 60)
Средний возраст, лет	12,0 ± 3	12,6 ± 3
Женский пол, абс. число больных (%)	45 (73,0)	43 (72,0)
Этническая группа, абс. число больных (%):		
европейцы	49 (79,0)	46 (77,0)
афро-американцы	4 (7,0)	5 (8,0)
другая	9 (15,0)	9 (15,0)
Длительность ЮРА, лет	3,9 ± 3,5	3,8 ± 3,7
Количество активных суставов	14,7 ± 12,8	18,2 ± 11,5
Число больных с числом активных суставов, абс. (%)		
< 5	8 (13,0)	4 (7,0)
≥ 5	54 (87,0)	56 (93,0)
Количество суставов с ограничением подвижности	14,3 ± 13,7	17,3 ± 13,2
Индекс недееспособности CHAQ*	1,2 ± 0,8	1,3 ± 0,7
Общая родительская оценка**	39,9 ± 24,7	41,8 ± 22,5
Общая врачебная оценка***	52,7 ± 21,1	53,5 ± 17,8
Тип ЮРА, абс. число больных (%):		
персистирующий олигоартрит	2 (3,0)	0
распространенный олигоартрит	7 (11,0)	9 (15,0)
полиартрит (положительный ревматоидный фактор)	12 (19,0)	14 (23,0)
полиартрит (отрицательный ревматоидный фактор)	28 (45,0)	26 (43,0)
системный	12 (19,0)	11 (18,0)
СОЭ, мм/ч	31,4 ± 27,7	30,8 ± 26,9
С-реактивный белок, мг/л	0,27 ± 0,34****	0,29 ± 0,46
Ревматоидный фактор, абс. число больных (%):		
отрицательный	50 (81,0)	41 (68,0)
положительный	12 (19,0)	19 (32,0)
Антиядерные антитела, абс. число больных		
пропущены	2 (3,0)	3 (5,0)
отрицательные	39 (63,0)	40 (67,0)
положительные	21 (34,0)	17 (28,0)
АТ к двухспиральной ДНК, абс. число больных (%):		
пропущены	1 (2,0)	3 (5,0)
отрицательные	50 (81,0)	50 (83,0)
положительные	11 (18,0)	7 (12,0)
Доза МТ, мг/м ² в неделю	12,9 ± 4,0*****	13,5 ± 4,5*****
Прекращена предшествующая терапия биопрепаратами, абс. число больных (%):		
из-за неэффективности	11 (18,0)	7 (12,0)
по финансовым причинам	2 (3,0)	1 (2,0)
из-за семейного анамнеза	0	0
по туберкулезу	0	0
неизвестная причина	0	0

* CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire;

** Шкала от 1 до 3;

*** Визуально-аналоговая шкала от 0 до 100;

**** N = 61;

***** N = 46;

***** N = 48.

Примечание. Здесь и в приложениях 2, 3 данные представлены в виде средней ± стандартное отклонение, если не указано другое.

Приложение 2. Исходные характеристики в клиническом испытании АДЛ

Характеристика	Плацебо (n = 37)	АДЛ (n = 38)
Средний возраст, лет	10,8 ± 3,4	11,7 ± 3,3
Распределение по возрасту, абс. число больных (%):		
4—8 лет	12 (32,0)	6 (16,0)
9—12 лет	10 (27,0)	17 (45,0)
13—17 лет	15 (41,0)	15 (40,0)
Женский пол, абс. число больных (%)	30 (81,0)	30 (79,0)
Этническая группа, абс. число больных (%):*		
европейцы	36 (97,0)	36 (95,0)
афро-американцы	0	0
другая	1 (3,0)	2 (5,0)
Вес, кг	44,3 ± 18,9	42,1 ± 17,9
Отрицательный ревматоидный фактор, абс. число больных (%)	30 (83,0)	27 (73,0)
Длительность ЮРА, лет	4,0 ± 3,5	4,3 ± 4,1
Предшествующая терапия, абс. число больных (%):		
МТ	37 (100,0)	38 (100,0)
другие	7 (19,0)	1 (3,0)
метилпреднизолон	2 (5,0)	2 (5,0)
* Определялась самостоятельно пациентом или его родителями.		

Приложение 3. Исходные характеристики в клиническом испытании ЭТА

Характеристика	Плацебо (n = 26)	ЭТА (n = 25)
Средний возраст, лет	12,2	8,9
Распределение по возрасту, абс. число больных (%):		
4—8 лет	5 (19,0)	13 (52,0)
9—12 лет	4 (15,0)	5 (20,0)
13—17 лет	17 (65,0)	7 (28,0)
Пол, абс. число больных (%)		
женский	15 (58,0)	19 (76,0)
мужской	11 (42,0)	6 (24,0)
Раса или этническая группа, абс. число больных (%)		
европейцы	23 (88,0)	14 (56,0)
афро-американцы	1 (4,0)	3 (12,0)
латино-американцы	2 (8,0)	6 (24,0)
другая	0	2 (8,0)
Тип ЮРА, абс. число больных (%)		
пауциарткулярный	1 (4,0)	2 (8,0)
полиарткулярный	17 (65,0)	14 (56,0)
системный	8 (31,0)	9 (36,0)
Средняя длительность ЮРА, лет	6,4	5,3
Положительный ревматоидный фактор, абс. число больных (%)	8 (31,0)	4 (16,0)
Предшествующая терапия МТ, чел.	26 (100,0)	25 (100,0)
Модификаторы течения заболевания на момент отмены, абс. число больных (%)		
МТ	19 (73,0)	16 (64,0)
гидроксихлорохин	18 (69,0)	16 (64,0)
гидроксихлорохин	7 (27,0)	2 (8,0)
Сопутствующая терапия на момент отмены, абс. число больных (%)		
ГКС	13 (50,0)	6 (24,0)
НПВП	24 (92,0)	25 (100,0)
Средняя доза ГКС, мг/сут.	5,5	6,5

Сведения об авторах:**Горяйнов Сергей Вадимович**

младший научный сотрудник лаборатории методов доказательной медицины и валидации клинических исследований НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия

Авксентьева Мария Владимировна

зам. директора НИИ КЭЭФ РНИМУ им. им. Н. И. Пирогова, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Факультета управления и экономики здравоохранения Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Россия, д-р мед. наук

Омельяновский Виталий Владимирович

директор НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14

Телефон: +7 (499) 245-38-07

E-mail: niikeef@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE**Evidence-Based Medicine****Efficacy of Biological Drugs for Juvenile Rheumatoid Arthritis Treatment: Indirect Comparison**

S. V. Goryaynov, M. V. Avxentyeva, V. V. Omelyanovsky

Introduction. Availability of several treatment options that can be used in the same clinical situation requires comparison of their effectiveness aiming to identify the advantages of one method over others. In the absence of direct comparative studies the indirect comparison approach can be an alternative.

Research objective. To compare the efficacy of the three biological drugs for juvenile rheumatoid arthritis (JRA) treatment.

Material and Methods. MEDLINE database and clinical trials registries were searched for randomized clinical trials (RCT) which addressed efficacy of etanercept, abatacept and adalimumab for JRA treatment. Methodological quality of the found RCTs was evaluated based on the risk of bias assessment. The results of the found RCTs were used in indirect comparison.

Results. The search resulted in 3 RCTs investigating clinical efficacy of etanercept, abatacept and adalimumab for JRA treatment. The results of all RCTs demonstrated that each of the three drugs reduced the risk of JRA exacerbations. However results of the found trials have different degree of confidence. Abatacept clinical trial has the lowest risk of bias. Etanercept clinical trial has the highest risk of bias. Indirect comparison didn't reveal statistically significant difference between the drugs for the rate of JRA exacerbations. The difference in the methodological quality of the trials could have an impact on the results of the conducted indirect comparison analysis.

KEYWORDS: indirect comparison, juvenile rheumatoid arthritis, abatacept, adalimumab, etanercept.