

Возможности и результаты непрямого сравнения генно-инженерных биологических препаратов при анкилозирующем спондилите

Эрдес Ш.Ф.

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

Представлен анализ двух исследований, основанных на методе согласованного скорректированного непрямого сравнения эффективности адалимумаба (АДА) и секукинумаба (СКМ) при активном анкилозирующем спондилите, которые были доложены на последнем конгрессе EULAR (Лондон, 2016). Одно исследование выполнено при финансовой поддержке компании «ЭббВи» и направлено на выявление краткосрочной (до 16 нед) сравнительной клинической и экономической эффективности изученных препаратов, а второе — компании «Новартис» и проведено с целью выявления долгосрочной, до 52 нед, только клинической эффективности. В обоих исследованиях было показано, что краткосрочная эффективность у АДА и СКМ практически сходная, однако длительная клиническая эффективность лучше у СКМ. Фармакоэкономический анализ первых 12 нед использования обоих препаратов показал некоторое преимущество АДА.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; метод согласованного скорректированного непрямого сравнения; адалимумаб; секукинумаб.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; erdes@irramn.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ. Возможности и результаты непрямого сравнения генно-инженерных биологических препаратов при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2016;10(4):64–68.

The possibilities and results of indirect comparison of biological agents in ankylosing spondylitis

Erdes Sh.F.

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

The paper analyzes two matching-adjusted indirect comparison-based investigations of the efficacy of adalimumab (ADA) and secukinumab (SCM) in active ankylosing spondylitis, which have been recently reported at the EULAR Congress (London, 2016). One study sponsored by AbbVie was conducted to determine the short-term (16-week) comparative clinical and economic efficacy of the test drugs and the other was supported by Novartis to reveal long-term (52-week), only clinical efficacy. Both studies have shown that the short-term efficacy of ADA and SCM is practically similar; however, the latter has a better long-term clinical efficacy. A pharmacoeconomic analysis of both drugs used during the first 12 weeks has demonstrated some advantage of ADA.

Keywords: ankylosing spondylitis; matching-adjusted indirect comparison method; adalimumab; secukinumab.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; erdes@irramn.ru

For reference: Erdes ShF. The possibilities and results of indirect comparison of biological agents in ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(4):64–68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-64-68>

Лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), у которых неэффективна длительная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, является уже стандартной практикой не только за рубежом, но и в нашей стране [1].

В настоящее время для лечения АС используется пять иФНО α (адалимумаб — АДА, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт), и каждый раз перед врачом встает вопрос: какой из этих препаратов назначить? Вопрос этот возникает вследствие отсутствия достоверных

данных об их сравнительной эффективности и экономической целесообразности в определенных клинических ситуациях. А в последний год к этому перечню добавился новый препарат — анти-интерлейкин17А-моноклональные антитела (аИЛ17). И дилемма вновь возникла, но уже на новом уровне: что клинически и экономически эффективнее — хорошо зарекомендовавшие себя за последнее десятилетие иФНО α или новый препарат из группы аИЛ17?

В июне 2016 г. в двух устных докладах на Конгрессе EULAR в Лондоне (Великобритания) были представлены результаты двух анализов согласованного скорректированного

непрямого сравнения, направленные на решение этих вопросов. В них рассматривалась относительная эффективность секукинаума (СКМ) и АДА у пациентов с активным АС:

— один анализ финансировала компания «ЭббВи» (производитель АДА) и его результаты были представлены независимым поставщиком, третьей стороной для «ЭббВи», который выполнил анализ [2] — в дальнейшем «анализ «ЭббВи»;

— финансирование другого анализа обеспечивала компания «Новартис» (производитель СКМ). Этот анализ провели эксперты в области изучения АС, а его результаты представлял известный специалист W. Maksymowycz [3] — в дальнейшем «анализ «Новартис».

Исследование в обоих случаях проводилось методом согласованного скорректированного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison — MAIC), который представляет собой валидный и разрешенный метод для оценки сравнительной эффективности [4] двух клинически разнородных групп. Эти сравнения широко используются для определения сравнительной эффективности, особенно в ситуациях, когда отсутствуют данные, полученные в ходе прямых сравнительных исследований. Этот метод все чаще применяется для поддержки подачи документов с целью оценки медицинских технологий [5].

Суть метода состоит в следующем. Хорошо известно, что напрямую сравнивать результаты двух исследований невозможно, так как обычно они отличаются по дизайну, критериям включения/исключения, клиническим характеристикам больных и т. д. Поэтому, чтобы провести согласованное скорректированное не прямое сравнение, используют две группы данных. Первая — это опубликованные результаты одного из исследований, в котором известны основные исходные параметры изученной группы больных (средний возраст, соотношение мужчин и женщин, другие средние величины клинических показателей и основные результаты), а вторая — полная база данных с характеристикой каждого пациента — от первоначальных значений изучаемых показателей до конечных точек. В дальнейшем из базы данных второй группы отбирают больных, которые соответствуют усредненным исходным параметрам пациентов первой группы, известным из опубликованных данных. Таким образом, получается скорректированная группа пациентов, средние значения исходов у которых в дальнейшем можно сравнивать с опубликованными результатами у пациентов первой группы. При этом по основным базовым параметрам обе группы уже не различаются.

Соответственно, важную роль в анализе играют параметры, на основании которых формируется вторая группа сравнения. Следует отметить, что в анализе «Новартис» сопоставление проводилось по таким исходным параметрам, как возраст, пол, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), уровень СРБ и предшествующее применение биологических препаратов. В свою очередь в

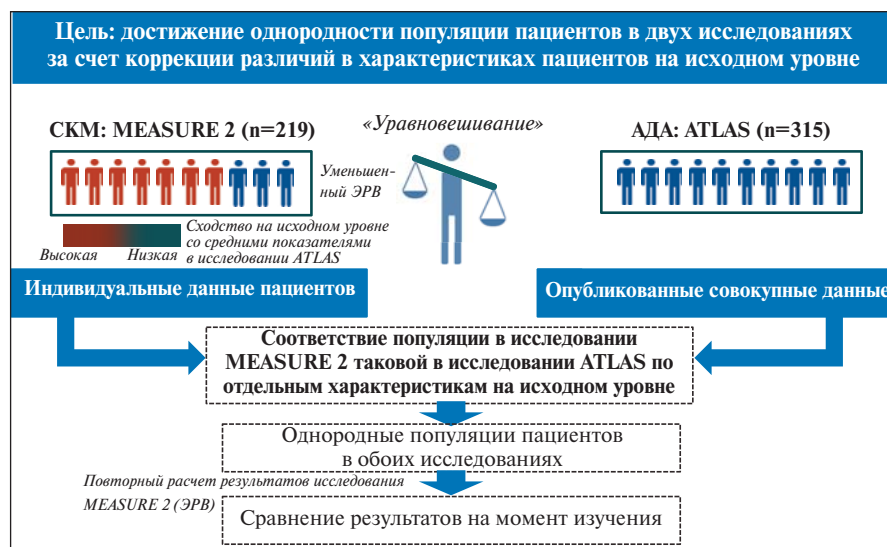


Рис. 1. Как работает MAIC. Здесь и на рис. 2, 3: ЭРВ — эффективный размер выборки

анализе «ЭббВи» при проведении сопоставления исходных характеристик учитывали следующие показатели: возраст, массу тела, пол, длительность АС, применение метотрексата и сульфасалазина на исходном этапе, положительный статус по HLA-B27, BASDAI и общую оценку боли в спине.

Схематично это представлено на рис. 1: за основу взяты опубликованные результаты длительного исследования АДА при АС — ATLAS (Adalimumab Trial Evaluating Long-Term Efficacy and Safety in Ankylosing Spondylitis — «Исследование по оценке эффективности и безопасности адалимумаба в долгосрочном периоде при анкилозирующем спондилоартрите») [6] и под них формировалась группа больных из исследования MEASURE 2 [7], в котором изучалась эффективность СКМ.

Как видим, особенностью данного метода сравнительного анализа является и то, что пока в первой группе в анализ включаются усредненные данные всех пациентов, во второй группе — значительно меньшее число больных, которые соответствуют тем признакам, которые отобраны для стандартизации выборок.

В анализе «Новартис» были использованы данные двух исследований III фазы: база пациентов из исследования MEASURE 2 по оценке эффективности СКМ и опубликованные данные исследования ATLAS по оценке эффективности АДА, поскольку в этих исследованиях изучались одобренные дозы исследуемых препаратов (АДА 40 мг, СКМ 150 мг). Кроме того, АДА был выбран для сравнения с СКМ, поскольку он представляет собой современный стандартный вариант лечения АС, признанный многими международными медицинскими экспертами.

На рис. 2 показана схема отбора пациентов, включенных в анализ «Новартис». Изначально в группу, получавшую СКМ, входило 145 пациентов с активным АС, которые значительно отличались по исходным параметрам (уровень СРБ, индекс BASFI и др.). После стандартизации по этим показателям в группе остался 71 пациент, который по исходным параметрам четко соответствовал пациентам группы ATLAS.

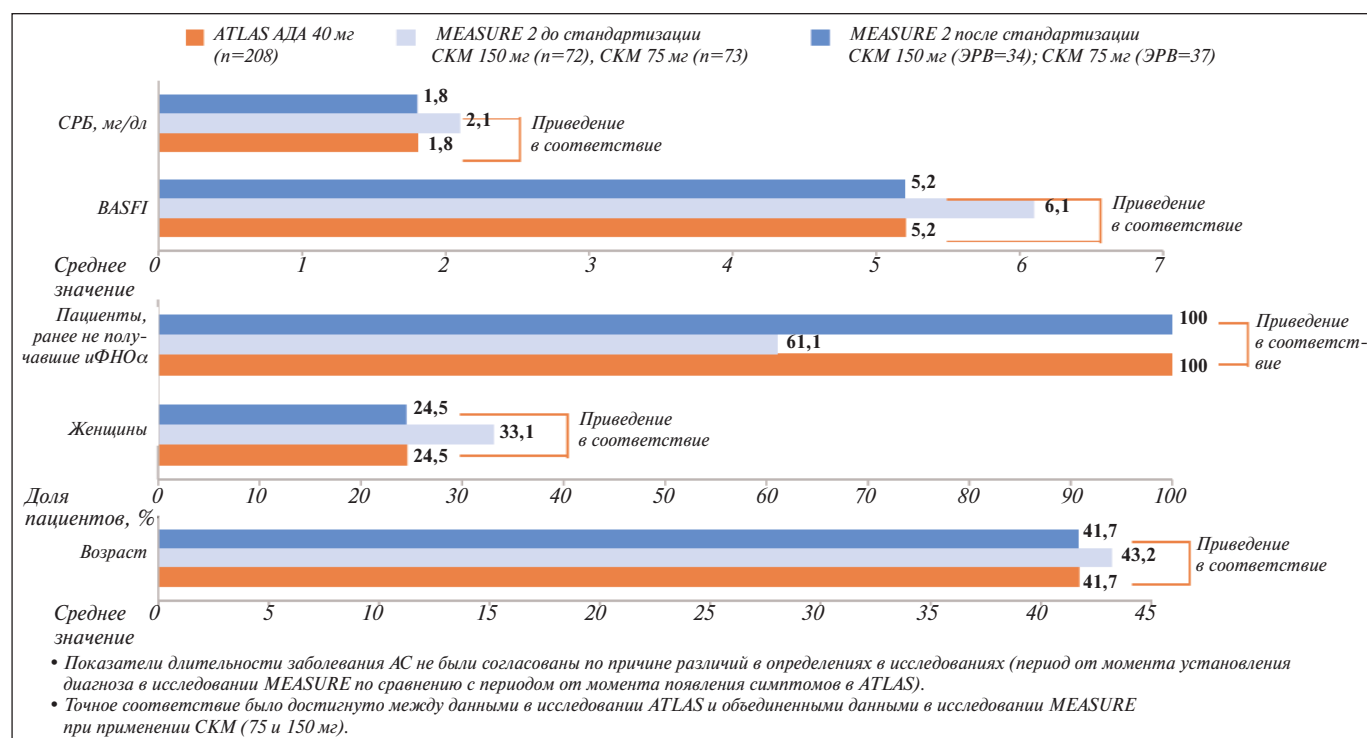


Рис. 2. Исходные характеристики пациентов в исследованиях ATLAS и MEASURE 2 до и после стандартизации

В анализе «ЭббВи» были использованы индивидуальные данные пациентов, получавших АДА в исследовании

ATLAS. Эти данные сравнивали с опубликованными данными пациентов в исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2, посвященных оценке эффективности СКМ. Однако для проведения сравнения оба этих исследования были объединены и из них вычленили результаты эффективности СКМ в дозе 150 мг (исключены пациенты, получавшие СКМ 75 мг). Затем выполнено сравнение стандартизированной группы пациентов из исследования ATLAS с выделенными и объединенными данными об эффективности СКМ у пациентов в исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2. Следует отметить, что такое объединение не совсем корректно, поскольку методика предназначена для сравнения индивидуальных данных пациентов из одного исследования с опубликованными данными пациентов из другого исследования, а не с объединенными совокупными данными разных исследований.

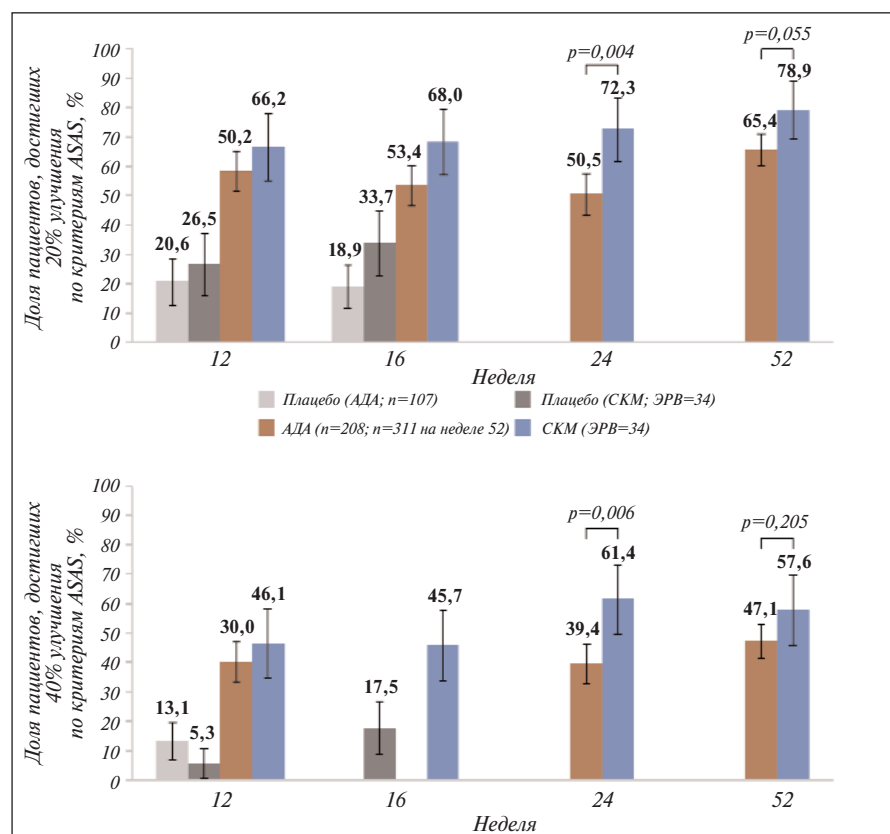


Рис. 3. Прогнозируемые ответы ASAS20 и ASAS40, полученные в результате сравнения исследований MEASURE 2 и ATLAS методом MAIC

И в анализе «ЭббВи», и в анализе «Новартис», хотя и использована одинаковая методология, но постановка целей значительно различалась. Анализ «ЭббВи» был направлен на выявление краткосрочной (до 16 нед) сравнительной клинической и экономической эффективности изученных препаратов, а анализ «Новартис» — на выявление долгосрочной, до 52 нед, только клинической эффективности.

Несмотря на некоторые методологические ограничения анализа «Эббви» (в частности, отсутствие корректировки с учетом случаев предыдущего использования биологических препаратов для основного анализа) и анализа «Новартис» (отсутствие данных о длительности заболевания), оба анализа позволили сделать сходные выводы о краткосрочной эффективности СКМ и АДА у пациентов с АС, которые ранее не получали терапию биологическими препаратами: частота объективного ответа ASAS20/40 на неделе 12 была сопоставима для СКМ и АДА. Среднее различие (95% доверительный интервал) между АДА и СКМ по показателям частоты объективного ответа в виде оценок по ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6 составило 2,3% (-12,8, 17,5%), -0,4% (-14,1, 13,4%) и -3,1% (-17,3, 11,2%) соответственно.

По данным анализа «Новартис», лечение СКМ привело к статистически значимо более высоким ответам ASAS на неделе 24 по сравнению с лечением АДА, в ходе которого были достигнуты результаты ASAS20 (72,3% [62–83]; относительный риск — ОР — 1,43 [1,12–1,84], $p=0,004$) и ASAS40 (61,4% [50–73]; ОР 1,56 [1,14–2,14], $p=0,006$). Показатели достижения критериев ASAS20 и ASAS40 при применении АДА составили 50,5% (44–57) и 39,4% (33–46) соответственно. На неделе 52 терапия СКМ привела к более высоким ответам по ASAS по сравнению с лечением АДА. Частота объективного ответа в виде ASAS20 и ASAS 40 (рис. 3) при применении СКМ составила 78,9% (69–89) и 57,6% (46–69) соответственно; АДА — 65,4% (60–71) и 47,1% (42–53). При сравнении обоих препаратов по показателю ASAS20 достигнут уровень значимости (ОР 1,21 [0,996–1,461], $p=0,055$).

В свою очередь в анализе «ЭббВи» при сравнении АДА ($n=204$) с СКМ ($n=197$) выявлена сходная эффективность по критериям ASAS20/40 и ASAS5/6 в первые недели исследования. Популяции пациентов, которым необходимо лечение для выявления 1 дополнительного пациента с результатами терапии (number needed to treat, NNT), также были сравнимы в анализах АДА и СКМ: соответственно 2,9 и 3,1 по критерию ASAS20; 3,7 и 3,7 по критерию ASAS40 и 3,1 и 2,8 по критерию ASAS5/6. Дополнительные издержки на 1 пациента с результатом лечения (CPR) при применении плацебо были более низкими, чем при использовании АДА по сравнению с СКМ, в отношении всех показателей эффективности (рис. 4).

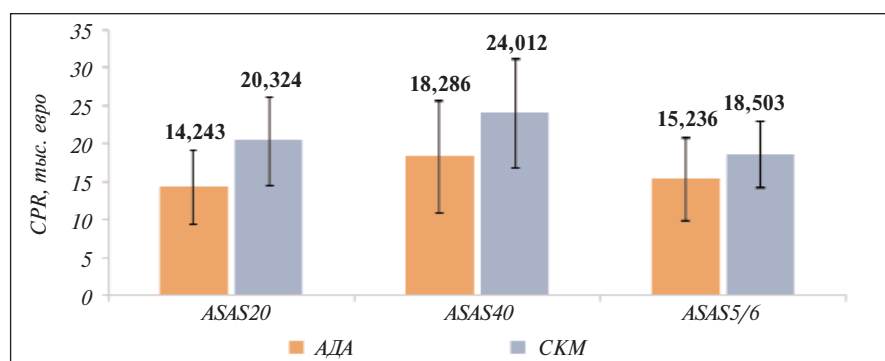


Рис. 4. CPR по оценкам ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6 относительно плацебо: АДА (12 нед) по сравнению с СКМ (16 нед)

Выводы. В связи с тем, что не было прямых сравнительных исследований АДА и СКМ, проведенные не прямые сравнения позволяют уменьшить различия между перекрестными исследованиями и получить своевременные и достоверные доказательства для врачей и лиц, отвечающих за бюджет. После коррекции различий между исследованиями в отношении показателей на исходном уровне было установлено, что АДА обладает сходной с СКМ эффективностью по критериям ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6 в первые месяцы применения, однако в дальнейшем, на неделях 24 и 52, использование СКМ продемонстрировало более значимое улучшение симптомов по критериям ASAS20 и ASAS40 по сравнению с АДА при активном АС. Различия в дизайне исследований, такие как критерии раннего выбывания и длительность заболевания, наряду с невысоким показателем ЭРВ могут приводить к возможным ограничениям, которые служат основанием для проведения дальнейшего анализа МАИС при АС.

Кроме того, установлено, что АДА обладает сопоставимой эффективностью с СКМ по критериям ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6 и его применение сопровождается более низкими показателями CPR по сравнению с СКМ в течение короткого периода исследования (12 нед) у пациентов с активным течением АС. Хотя этот результат следует скорректировать на год, так как, по современным рекомендациям, у СКМ имеется загрузочный период в начале лечения, которого нет у АДА. Поэтому при пересчете фармакоэкономических показателей на 52 нед лечения могут быть получены несколько отличные результаты.

Кроме того, результаты двух представленных анализов, финансово поддержанные компаниями-производителями, показали, что, даже используя сходную методологию, можно получить несколько различные результаты, которые в большой степени зависят от первоначально поставленных целей и формирования групп сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. Научно-практическая ревматология. 2016;54 (Прил 1):75-9. [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (S1):75-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79
2. Betts KA, 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. London; 2016.
3. Maksymowych W, 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. London; 2016.
4. Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol*. 2008 May;61(5):455-63. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.06.006. Epub 2007 Nov 28.
5. Thom H, et al. Matching Adjusted Indirect Comparisons to assess comparative effectiveness of therapies: Usage in scientific literature and health technology appraisals. *PRM167*. Value in Health. 2016; A100(19).
6. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136-46.
7. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoA1505066.

Поступила 10.10.2016

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