

ГБОУ ВПО

Волгоградский государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии

ФУВ, клинической аллергологии ФУВ

**НЕПРЯМЫЕ СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТОФАЦИТИНИБА И ТОЦИЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.**

Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Герасименко А.С.

Актуальность: заболеваемость.

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов.

1.

Страдает РА по данным разных стран до 1 % населения.

2.

В РФ в 2014 г. было зарегистрировано - 299 837 больных РА.

3.

Ежегодно количество больных РА возрастает на 3–4%.

4.

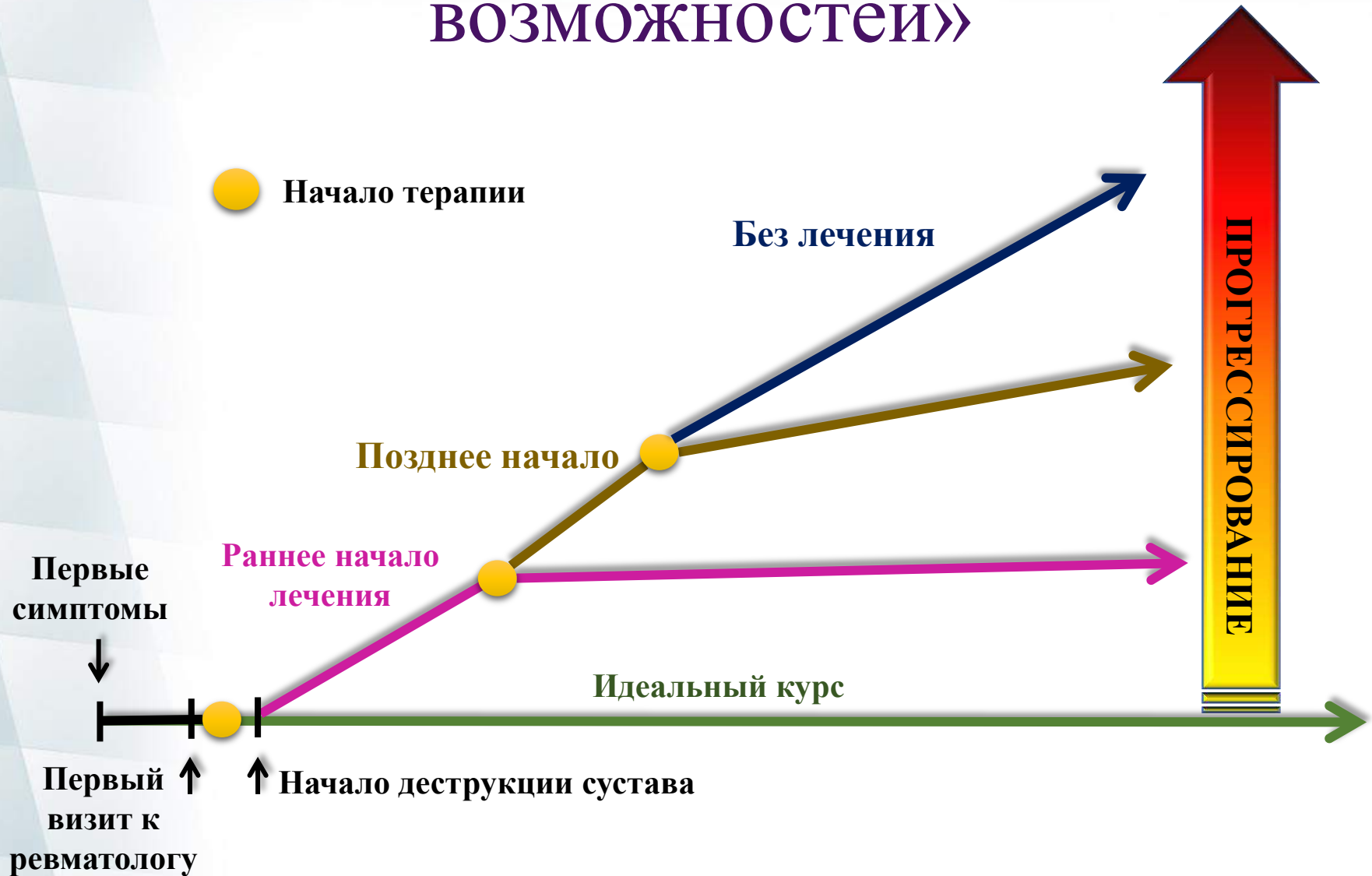
До 50% больных становятся инвалидами в течение первых 5 лет от начала болезни.

Стандартная терапия

Согласно современным международным и национальным рекомендациям, стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat to target – T2T) предусматривает достижение ремиссии, если это возможно, или низкой активности заболевания.

Ведущую роль в данной стратегии начала терапии РА является метотрексат, который уже много лет считается «Золотым стандартом». При неэффективности монотерапии метотрексатом, применяется комбинированная терапия МТ и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или МТ и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

«Окно терапевтических возможностей»

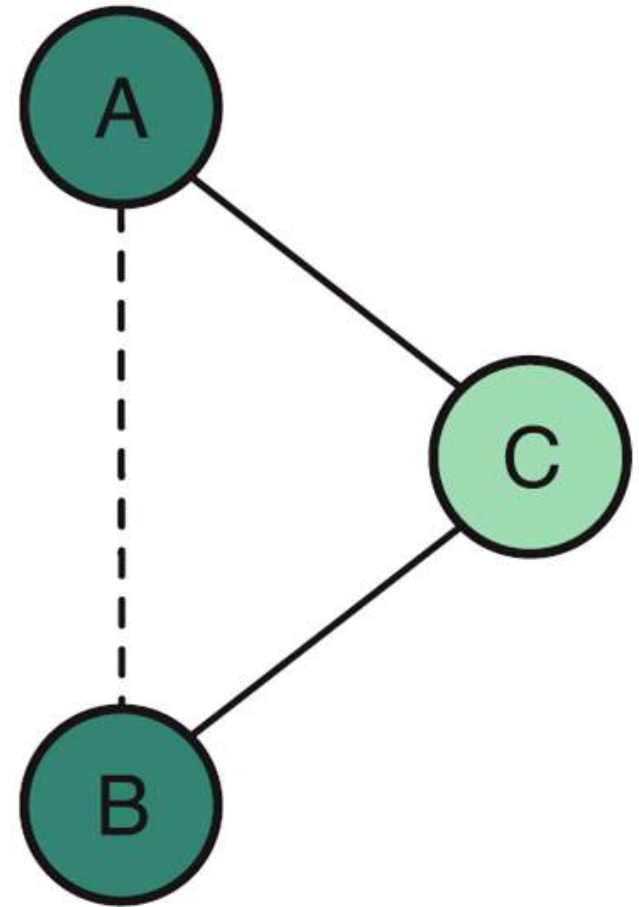


Цель исследования

Получить данные о сравнительной эффективности ТЦЗ и ТОФА у пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА, которые ранее не получали МТ.

Значение непрямых сравнений

Непрямое сравнение двух медицинских технологий (А и В) – это оценка их относительной эффективности и безопасности по результатам их сопоставительных исследований с общим контролем С (А–С и В–С).



Этапы проведения непрямого сравнения.

I этап

Поиск публикаций.

II этап

Анализ гетерогенности и методологического качества включенных исследований:

- а) Соответствуют ли исследуемые популяции друг другу по полу, возрасту, тяжести и стадиям заболевания
- б) одинаковые ли в анализируемых исследованиях дозы, режим введения в группе контроля.

III этап

Оценка методологического качества РКИ.

IV этап

Проведение непрямого сравнения.

Результаты систематического поиска и отбора публикаций

1302 потенциально релевантных публикаций из базы данных Medline и 347 из Кокрановской библиотеки.

1647 исключены, так как:

- 107 - публикация на языке, отличном от английского;
- 318 - публикации об исследованиях, которые проводились не на людях;
- 334 – дублирующиеся ссылки;
- 389 – публикации, посвященные обзорам, повторному анализу данных РКИ;
- 381 – публикации, не относящиеся к проблеме эффективности ТЦЗ и ТОФА;
- 14 – нерелевантная нозология
- 9 – Нерелевантная конечная точка
- 63 – нерелевантный дизайн
- 33 – нерелевантная популяция
- 1 – предыдущая версия РКИ

2 РКИ включены в не прямое сравнение.

Исходные характеристики пациентов в отобранных к сравнению РКИ

Параметр	Burmester G.R.		Fleischmann R.M.		
	ТОЦА	МТ	ТОФА 5 мг	ТОФА 10 мг	МТ
Женский пол, %	75	80	73,1	78,3	81,3
Средний возраст, лет	49,9	49,6	48,1	48,1	47,9
Длительность заболевания, лет	0,5	0,4	0,32	0,31	0,35
Ревматоидный фактор, %	90	89	82,6	80,2	83,2
Антицитруллиновые антитела, %	86	86	85,1	82,6	79,4
СРБ, мг/дл	24,8	23,1	22,7	21,0	24,9

Оценка уровней риска систематической ошибки в сравниваемых РКИ, (0 – низкий риск, 1- неопределенный риск, 2 – высокий риск), итоговые оценки риска (А, В, С) в соответствии с Кокрановскими критериями.

Вопросы	Тоцилизумаб (Burmester G.R.)	Тофацитиниб (Fleischmann R.M.)
Метод рандомизации	0	0
Соккрытие рандомизации	0	0
Ослепление пациентов и медицинского персонала	0	0
Ослепление лиц, оценивающих эффект вмешательства	0	0
Пропуск данных в исходах	0	0
Представления результатов исследования	0	0
Конфликт интересов	2	2
Общая оценка	С	С

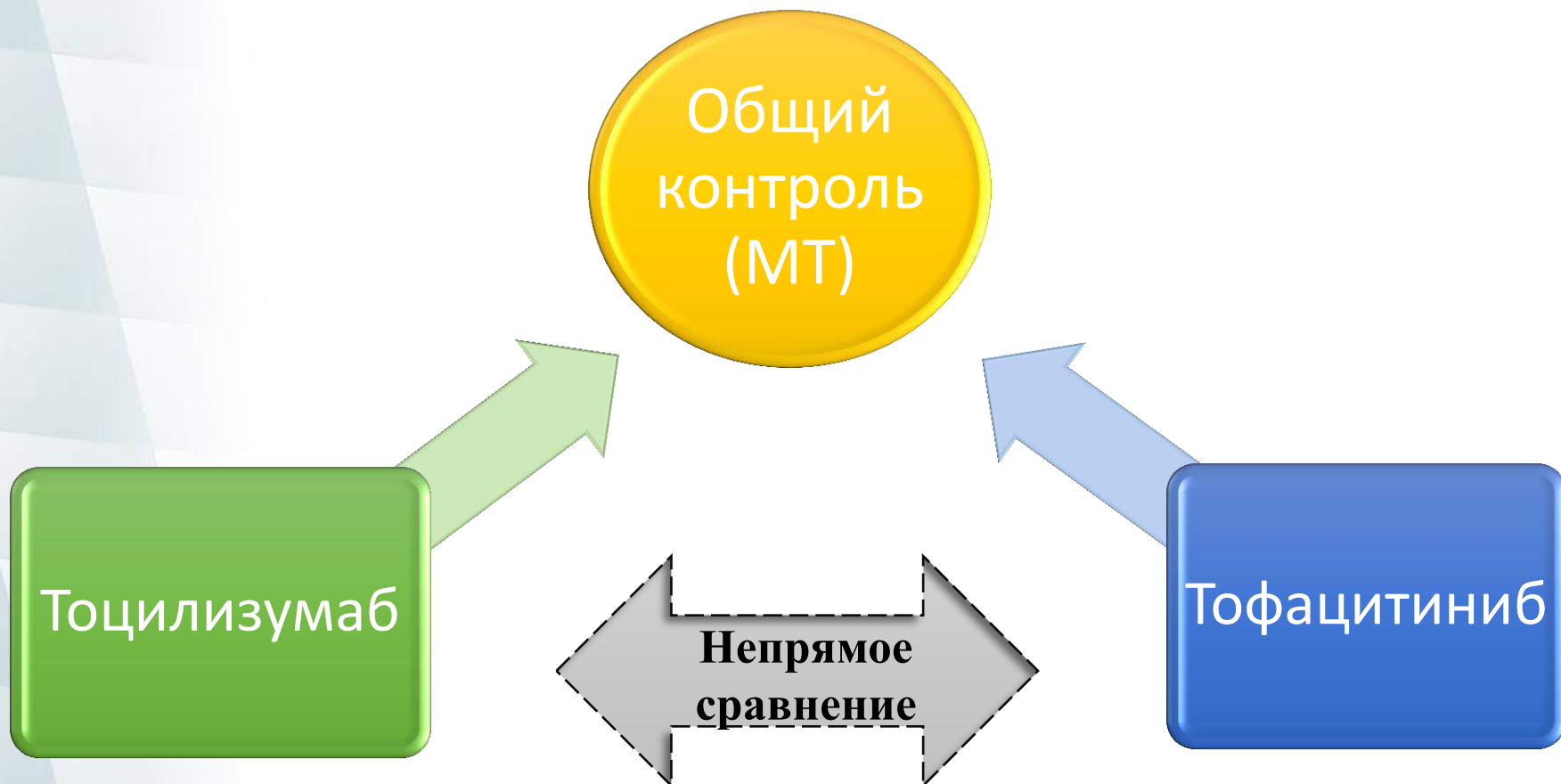
Данные об эффективности тоцилизумаба и тофацитиниба и общего контроля после 52 недель фармакотерапии.

Критерии эффективности	BurmesterG.R.		FleischmannR.M.		
	ТОЦА n=292	MT n=229	ТОФА 5 мг N=201	ТОФА 10 мг n=207	MT n=107
ACR 20	65,4	58,5	70,41	71,43	49,06
ACR 50	50,7	41,5	52,04	58,13	30,19
ACR 70	37,0	29,3	33,67	40,39	16,04

Непрямые сравнения ТОФА и ТЦЗ

$$OR_{\text{тоцилизумаб/тофацитиниб}} = OR_{\text{тоцилизумаб/стандартная терапия}} / OR_{\text{тофацитиниб/стандартная терапия}}$$

$$SE(\ln OR_{\text{ТЦЗ/ТОФА}}) = \sqrt{SE(\ln OR_{\text{ТЦЗ/С}})^2 + SE(\ln OR_{\text{ТОФА/С}})^2}$$



Непрямое сравнение эффективности тоцилизумаба и тофацитиниба

Сравнение	ОР (95% ДИ)		
	ACR20	ACR 50	ACR 70
Тоцилизумаб / Тофацитиниб 5 мг	0.79 (0.62;1.01)	0.71 (0.49;1.02)	0.49 (0.35;1.00)
Тоцилизумаб / Тофацитиниб 10 мг	0,78 (0,61;1,00)	0,63 (0,44;0,90)	0,49 (0,29;0,83)

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные в ходе непрямого сравнения свидетельствуют о более выраженном противовоспалительном эффекте монотерапии ТОФА в дозировке 10 мг 2 раза в сутки в сравнении с монотерапией ТОЦА у пациентов не получавшим ранее МТ с ранним (до 1 года) тяжелым и среднетяжелым РА.
2. В тоже время, не было выявлено статистически значимых различий в эффективности по критериям ответа АСР между ТОФА 5 мг 2 раза в сутки и ТЦЗ 8 мг/кг.
3. Единственной альтернативой представленным доказательствам данного исследования является проведение прямого сравнительного РКИ вышеуказанных препаратов.