

Эффективность и безопасность таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации

Д.Г. Толкачева, В.Д. Соколова, В.В. Младов

Закрытое акционерное общество «БИОКАД»

Проведено множество плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности таргетных препаратов у взрослых пациентов с вульгарным псориазом, однако сравнительная эффективность данных препаратов между собой изучена недостаточно.

Цель исследования – сравнение эффективности и безопасности таргетных препаратов: нетакимаб, иксекизумаб, гуселькумаб, секукинумаб, устекинумаб, цертолизумаб, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, тофацитиниб и апремиласт у взрослых пациентов с вульгарным псориазом.

Материал и методы. Проведен систематический поиск РКИ в базе данных PubMed и в разделе Кокрановской библиотеки CENTRAL (фильтр на исследования в Embase). В качестве основного оцениваемого исхода была выбрана доля пациентов, достигших PASI 75 к 12-й неделе терапии. Дополнительно проанализированные исходы: общая оценка состояния пациента врачом (Physician's Global Assessment, PGA/IGA), дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI); доля пациентов, страдающих как минимум одним нежелательным явлением (НЯ) / серьезным НЯ и доля выбывших пациентов по причине НЯ в течение первых 12 недель лечения. Для каждого исхода построены модели сетевого мета-анализа и одномерных мета-регрессий для учета существенных различий в плацебо-эффекте и высокой гетерогенности в характеристиках популяции между РКИ.

Результаты. В результате систематического поиска отобраны 35 РКИ. Достижение каждого анализируемого исхода рассмотрено в нескольких моделях сетевого мета-анализа для предотвращения смещения результатов. В большинстве случаев для интерпретации результатов была выбрана модель случайных эффектов с поправкой на ответ в группе плацебо. По результатам мета-анализа, ингибиторы ИЛ-17 нетакимаб и иксекизумаб, а также ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб продемонстрировали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими таргетными препаратами для лечения вульгарного псориаза в течение первых 12 недель терапии по доле пациентов, PASI 75, и по другим исходам: PASI 90/100, PGA/IGA, DLQI.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вульгарный псориаз, систематический поиск, мета-анализ, мета-регрессия, таргетные препараты, биологические препараты.

Для цитирования: Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Младов В.В. Эффективность и безопасность таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(4):76–86. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.076-086

76

Effectiveness and Safety of Targeted Drugs for the Treatment of Adults with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis in the Russian Federation

D.G. Tolkacheva, V.D. Sokolova, V.V. Mladov

JSC "BIOCAD"

Multiple randomised controlled trials (RCTs) have compared the efficacy of targeted therapies for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with placebo. However, the relative effectiveness of these treatments is not studied sufficiently.

The aim of this study was to compare the effectiveness and safety of targeted drugs (netakimab, ixekizumab, guselkumab, secukinumab, ustekinumab, certolizumab, infliximab, adalimumab, etanercept, tofacitinib and apremilast) in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis using such outcomes as PASI 75/90/100, PGA/IGA, DLQI, AEs, SAEs and withdrawals due to AEs.

Material and methods. We performed a systematic literature review in PubMed database and in the CENTRAL section of Cochrane library (Embase filter) to identify relevant RCTs. The primary outcome was Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 response at week 12 of treatment. Other analyzed outcomes: PASI 90/100, Physician's Global Assessment (PGA) /IGA, Dermatology Life Quality Index (DLQI), number of patients suffering

from at least one adverse event (AE) / severe AE and number of patient withdrawals from the study due to AE during initial 12 weeks of treatment. For each outcome we conducted network meta-analyses (NMAs) and univariate meta-regression analyses to adjust for baseline risk differences and cross-trial differences.

Results. We selected 35 RCTs. We conducted several types of NMAs for each outcome to avoid bias in research. In most cases random effects NMAs adjusted to differences in placebo response rate provided the best model fit statistics and were selected for interpretation. Pairwise indirect comparisons from most NMAs suggested IL-17 inhibitors (netakimab and ixekizumab) along with IL-23 inhibitor guselkumab have superior effectiveness and favorable safety profile compared to other targeted therapies used to treat adults with moderate-to-severe plaque psoriasis during initial 12 weeks of therapy based on PASI 75/90/100, PGA/IGA, and DLQI.

KEYWORDS: plaque psoriasis, systematic review, meta-analysis, meta-regression, targeted therapies, biologics.

For citation: Tolkacheva DG, Sokolova VD, Mladov VV. Effectiveness and safety of targeted drugs for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis in the Russian Federation. Medical Technologies Assessment and Choice. 2019;(4):76–86. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.076-086

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хронический дерматоз, характеризующийся усиленной пролиферацией и нарушением дифференцировки эпидермоцитов, иммунными реакциями в коже с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Этиология заболевания полностью не изучена, но четко прослеживается влияние генетических факторов, выявлены ключевые пусковые механизмы заболевания и пути патологического развития. Вульгарный псориаз является наиболее распространенной формой псориаза и наблюдается в 80–90% случаев заболевания [1]. В свою очередь, в среднем около 20–30% пациентов, имеющих среднетяжелую и тяжелую форму псориаза, являются кандидатами на получение системной биологической терапии [2, с. 33].

Таргетные препараты, применяемые в терапии таких пациентов на территории России, включают ингибиторы интерлейкина 17 (ИЛ-17) (нетакимаб, секукинумаб, иксекизумаб), ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО) (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаба пэгол), ингибитор интерлейкина 12/23 (ИЛ-12/23) (устекинумаб), ингибитор интерлейкина 23 (ИЛ-23) (гуселькумаб), а также малые молекулы (тофацитиниб и апремиласт).

Несмотря на наличие множества рандомизированных клинических исследований (РКИ), оценивающих эффективность и безопасность таргетных препаратов по сравнению с плацебо, существует проблема оценки их сравнительной эффективности и безопасности ввиду недостатка исследований, сравнивающих эти препараты напрямую. В связи с этим, а также активным развитием данной нозологии и появлением значительного количества новых лекарственных препаратов за последние несколько лет был опубликован ряд сетевых мета-анализов, сравнивающих эффективность различных методов терапии вульгарного псориаза [3–10]. Однако результаты мета-анализов, релевантных для РФ и включающих препараты, доступные на ее территории, публикуются довольно редко.

Таким образом, цель данного исследования – оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности применения таргетных препаратов при лечении у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Систематический обзор литературы. Протокол данного систематического обзора был разработан в июне 2019 г. Поиск литературы по сравнению эффективности и безопасности таргетных препаратов при лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза проводился независимо двумя экспертами в базе данных (БД) PubMed и Кокрановской библиотеке (БД Embase), а также в списках литературы оригинальных обзоров и статей. Были проверены списки литературных источников, включенных в анализ, а также исключенных исследований на предмет дополнительных ссылок на актуальные с позиции рассматриваемой темы исследования (приложение 1, размещено на официальном сайте журнала по адресу: http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/).

При отборе исследований руководствовались заранее определенными критериями включения исследований в обзор. Так, были включены РКИ II, III фазы, в которых целевую популяцию составляли взрослые (старше 18 лет) пациенты со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом с наличием показаний к системной терапии. В анализ включались РКИ, исследующие группы терапии таргетными препаратами, зарегистрированными для применения на территории РФ, дозировка и режим применения которых соответствовали российской инструкции по медицинскому применению. Сравнение эффективности и безопасности могло проводиться с плацебо или между собой.

Критерии эффективности: в качестве основного критерия эффективности терапии использовалась частота достижения PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index – индекс площади поражения и тяжести псориаза – 75%-ное снижение тяжести заболевания по сравнению с исходным уровнем) к 12-й неделе лечения (к 10-й неделе у инфликсимаба, к 16-й неделе у цертолизумаба и гуселькумаба). Для проведения непрямого сравнения использовалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Дополнительно проанализированы следующие критерии эффективности: PASI 90, PASI 100 (90%-ое и 100%-ое снижение тяжести заболевания по сравнению с исходным уровнем соответственно), PGA/IGA (Physician's/ Investigator's Global Assessment – общая оценка состояния пациента врачом), DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни).

В качестве основного критерия безопасности рассматривалось число пациентов, у которых развилось хотя бы одно нежелательное явление (НЯ). Дополнительно был проведен анализ числа пациентов с развитием серьезных НЯ (СНЯ) и частоты выбывания из РКИ в связи с развитием НЯ.

Конечные точки оценивались после 12 недель терапии (10 недель для инфликсимаба, 16 недель у цертолизумаба и гуселькумаба). РКИ, в которых оценка конечных точек проводилась во временные интервалы, не соответствующие указанным значениям, не включались в анализ. Временной диапазон самого поиска не был ограничен.

Сбор и анализ данных. Один из исследователей заполнял специально разработанную форму сбора данных по результатам систематического поиска. Далее заполненная форма согласовывалась вторым исследователем. Критическая оценка статей проводилась двумя экспертами с помощью руководства Кокрановского сообщества для оценки риска основных систематических ошибок в РКИ [11]. Проведена оценка публикационного смещения на основе модифицированной воронкообразной диаграммы (приложение 2, размещено на официальном сайте журнала по адресу: http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/).

Оценка гетерогенности. Были оценены демографические и клинические характеристики участников РКИ на исходном уровне, которые могут выступать в качестве модификаторов эффекта (возраст, пол, масса тела, продолжительность псориаза, степень тяжести псориаза на исходном уровне, предшествующая терапия по поводу псориаза), чтобы убедиться, что включенные РКИ являются сопоставимыми, а также определить уровень гетерогенности между ними. Проводилась оценка клинической, методологической и статистической гетерогенности между исследованиями. Интерпретация значения I^2 проводилась на основе методических рекомендаций ФГБУ «ЦЭКМП» МЗ РФ [12] и рекомендаций Кокрановского сообщества [13].

Сетевой мета-анализ и мета-регрессия. Сетевой мета-анализ проводился на основе иерархического байесовского моделирования с применением методов Монте-Карло по схеме марковских цепей (Markov Chain Monte Carlo, MCMC). Генерация выборки для подгонки обобщенной линейной модели с логистической функцией связи и биномиальным распределением ошибок проводилась по схеме Гиббса (Gibbs sampling). Применялись неинформативные априорные распределения (vague priors) моделируемых параметров. При наличии в анализируемом наборе исследований с частотой ответа 0% хотя бы в одной из групп терапии для стандартного отклонения между исследованиями (σ) применялось информативное априорное распределение (informative prior) в соответствии с рекомендациями руководства NICE TSD3 [14]. Оценка согласованности результатов в сети проводилась с помощью метода разделения узлов (node-splitting approach). Моделирование проводилось с помощью программной среды для статистических расчетов R 3.6.1 и пакета для байесовского выво-

да JAGS 4.3.0. Данные проанализированы на основе трех цепей по 60000 итераций в каждой после 30000 адаптаций.

Рассматривались восемь исходов: PASI 75, 90, 100, DLQI 0/1, PGA/IGA 0/1, частота развития НЯ/СНЯ, а также частота выбывания из исследования в связи с НЯ.

Для каждого из анализируемых исходов были построены (1) модели сетевого мета-анализа в соответствии с руководством NICE TSD2 [15] – модели фиксированных и случайных эффектов, а также (2) модели одномерных мета-регрессий с фиксированными и случайными эффектами в соответствии с руководством NICE TSD3 [14]. Реализация моделей основана на коде BUGS, представленном в соответствующих руководствах.

При построении одномерных мета-регрессионных моделей рассматривались следующие ковариаты: плацебо-эффект, число наивных к биологической терапии пациентов, масса тела, возраст, пол, длительность псориаза, этническая принадлежность, базовые значения характеристик заболевания (BSA – площадь поверхности тела, пораженная псориазом, индекс PASI, наличие псориагического артрита, DLQI). Исследования с отсутствующими значениями ковариат включались в анализ, но без проведения корректировки значений исходов в этих РКИ.

Оценка статистической значимости влияния ковариаты в моделях одномерных мета-регрессий проводилась на основе 95% ДИ для коэффициента взаимодействия β . Выбор модели для последующей интерпретации по каждому из анализируемых исходов проводился среди (1) моделей сетевого мета-анализа с фиксированными и случайными эффектами и (2) моделей одномерных мета-регрессий со статистически значимым влиянием ковариаты на основе совокупности значений оценок качества моделей: значение σ (для моделей случайных эффектов), D_{res} (среднее значение распределения остатков модели, с учетом числа оценок в соответствующем наборе исследований), pD (эффективное число параметров) и в меньшей степени DIC (информационный критерий отклонения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты поиска. Поиск проводился 1 июля 2019 г. При использовании комбинации поисковых запросов (приложение 1) было выявлено 1738 источников (БД PubMed – 408, БД Кокрановская библиотека (БД Embase) – 1330). После удаления дубликатов с помощью программы EndNote X9.2 (931 статья) названия и аннотации оставшихся 807 статей были независимо проанализированы двумя экспертами на предмет соответствия критериям поиска. В результате проведения скрининга 751 статья была исключена из дальнейшего анализа по следующим причинам:

- результаты исследований по другой нозологии – наиболее часто встречались РКИ по псориагическому артриту (176);

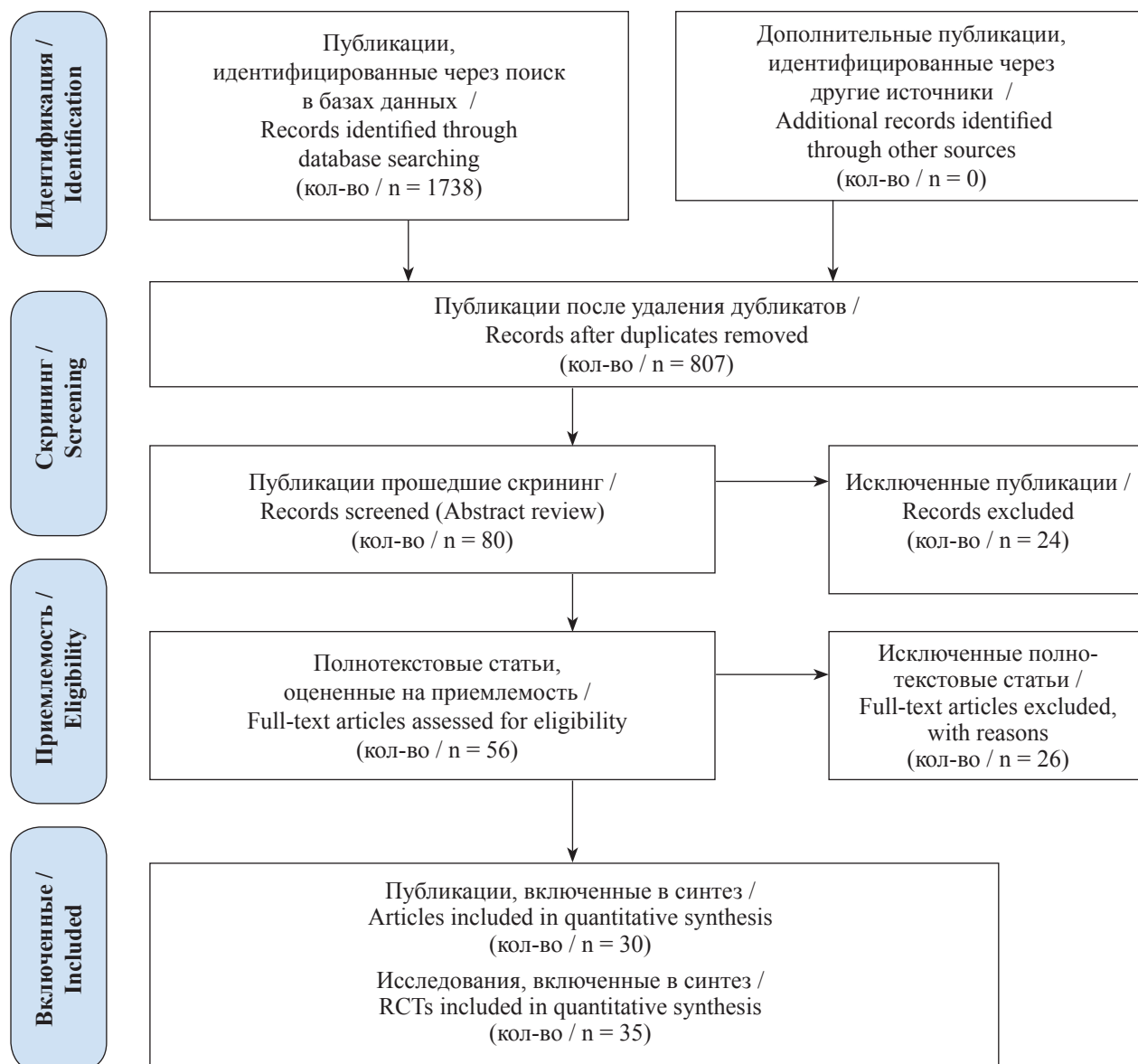


Рисунок 1 | Диаграмма PRISMA.

Figure 1 | PRISMA Flow diagram.

- не РКИ (163), в том числе сетевые мета-анализы, систематические обзоры и фармакоэкономические исследования;

- результаты исследований, в которых использовались препараты или режимы применения, не зарегистрированные в РФ (261); результаты исследований, в которых не проводилась оценка эффективности по показателю PASI 75 по 12 неделям (кроме исследований инфликсимаба, где оценка проводилась по 10 неделям, цертолизумаба и гуселькумаба, где оценка проводилась на 16 неделе) (127), в том числе исследований по безопасности и фармакокинетике или РКИ, в которых оценка PASI 75 проводилась на 24 неделе и позже;

- не удалось найти полного текста публикации (24).

На этапе оценки приемлемости 26 из 56 полнотекстовых публикаций, прошедших скрининг, были исключены из дальнейшего рассмотрения в связи с множественными публикациями по результатам одного исследования, различиями в методах оценки конечных точек и/или отсутствующими количественными данными.

В итоге для количественного и качественного синтеза были отобраны 30 публикаций (28 статей на английском языке и две на русском). Диаграмма PRISMA с результатами поиска представлена на рис. 1.

Характеристика отобранных исследований и целевой популяции. Всего в обзор включено 35 исследований (из 30 публикаций), в которых суммарно было рандомизировано 12 134 участника. Все включенные исследования представлены на сетевой диаграмме (см. рис. 2). Размеры узлов прямо пропорциональны

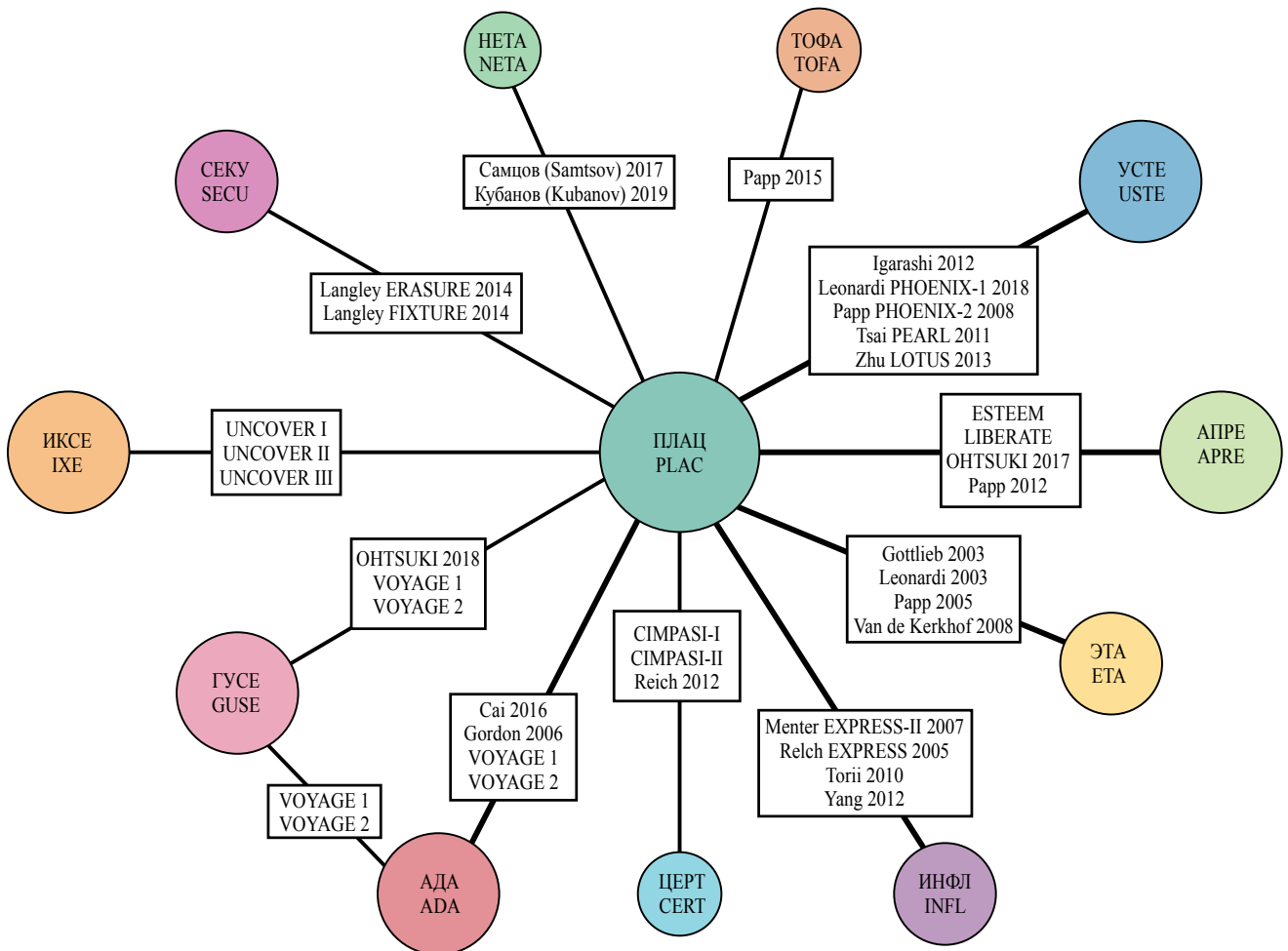


Рисунок 2 | Сетевая диаграмма мета-анализа.

Figure 2 | Evidence network.

Примечание: ПЛАЦ = плацебо, АПРЕ = апремиласт, ЭТА = этанерцепт, ИНФЛ = инфликсимаб, ЦЕРТ = цертолизумаб, АДА = адалимумаб, ГУСЕ = гуселькумаб, ИКСЕ = иксекизумаб, СЕКУ = секукинумаб, НЕТА = нетакимаб, ТОФА = тофацитиниб, УСТЕ = устекинумаб.

Note: PLAC = placebo, APRE = apremilast, ETA = etanercept, INFL = infliximab, CERT = certolizumab pegol, ADA = adalimumab, GUSE = guselkumab, IXE = ixekizumab, SECU = secukinumab, NETA = netakimab, TOFA = tofacitinib, USTE = ustekinumab.

общему числу пациентов, получивших препарат, а толщина линий прямо пропорциональна числу исследований, в рамках которых проводилось прямое сравнение определенной пары препаратов. Включенные исследования представляют собой РКИ II и III фазы с параллельным дизайном, которые оценивают эффективность и безопасность таргетных препаратов в первые 12 недель терапии (10–16 недель). Результаты исследований опубликованы с 2003 по 2019 гг. и содержат данные об эффективности и безопасности всех анализируемых лекарственных препаратов.

Среднее число участников в исследовании составило 364 (от 54 до 992). Характеристики включенных РКИ представлены в приложении 3 (приложение 3, размещено на официальном сайте журнала по адресу: http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/). Средний возраст составил

47 лет. Большую часть исследуемой популяции составили мужчины (69,9%). Средняя масса тела – 87,1 кг. Средний показатель индекса PASI на исходном уровне составил 21,5 (от 16,0 до 30,3). Высокая вариабельность средних значений между исследованиями наблюдалась для следующих показателей: число наивных к биологической терапии пациентов (47,5–100,0%), доля европеоидных пациентов (0–95%), средняя масса тела пациента (68,5–97,8 кг), длительность заболевания (9,3–23,0 года), исходный уровень PASI (16,0–33,1).

Риск систематической ошибки (СО) оценен как низкий (18 из 30 публикаций). Высокий риск СО получили только две публикации (приложение 4, размещено на официальном сайте журнала по адресу: http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/). Публикационное смещение было выявлено для исходов DLQI и PGA/IGA.

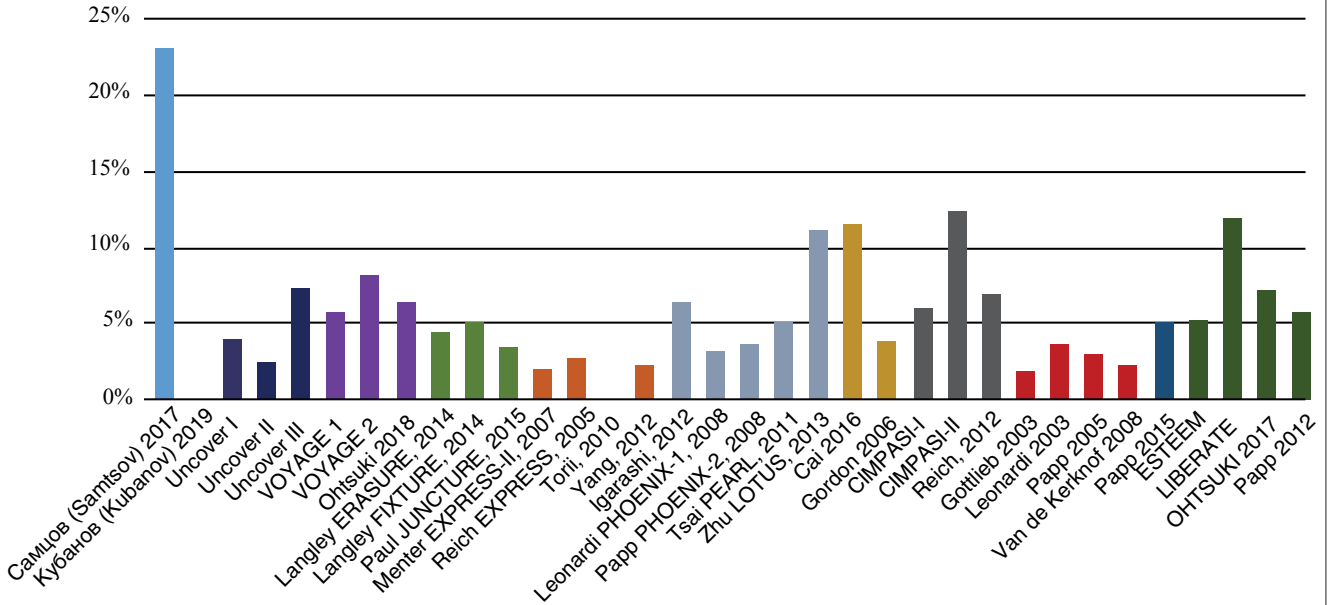


Рисунок 3 | PASI 75 на 12-й неделе в группе плацебо во включенных РКИ.
Figure 3 | PASI 75 placebo response rate at week 12 across all included RCTs.

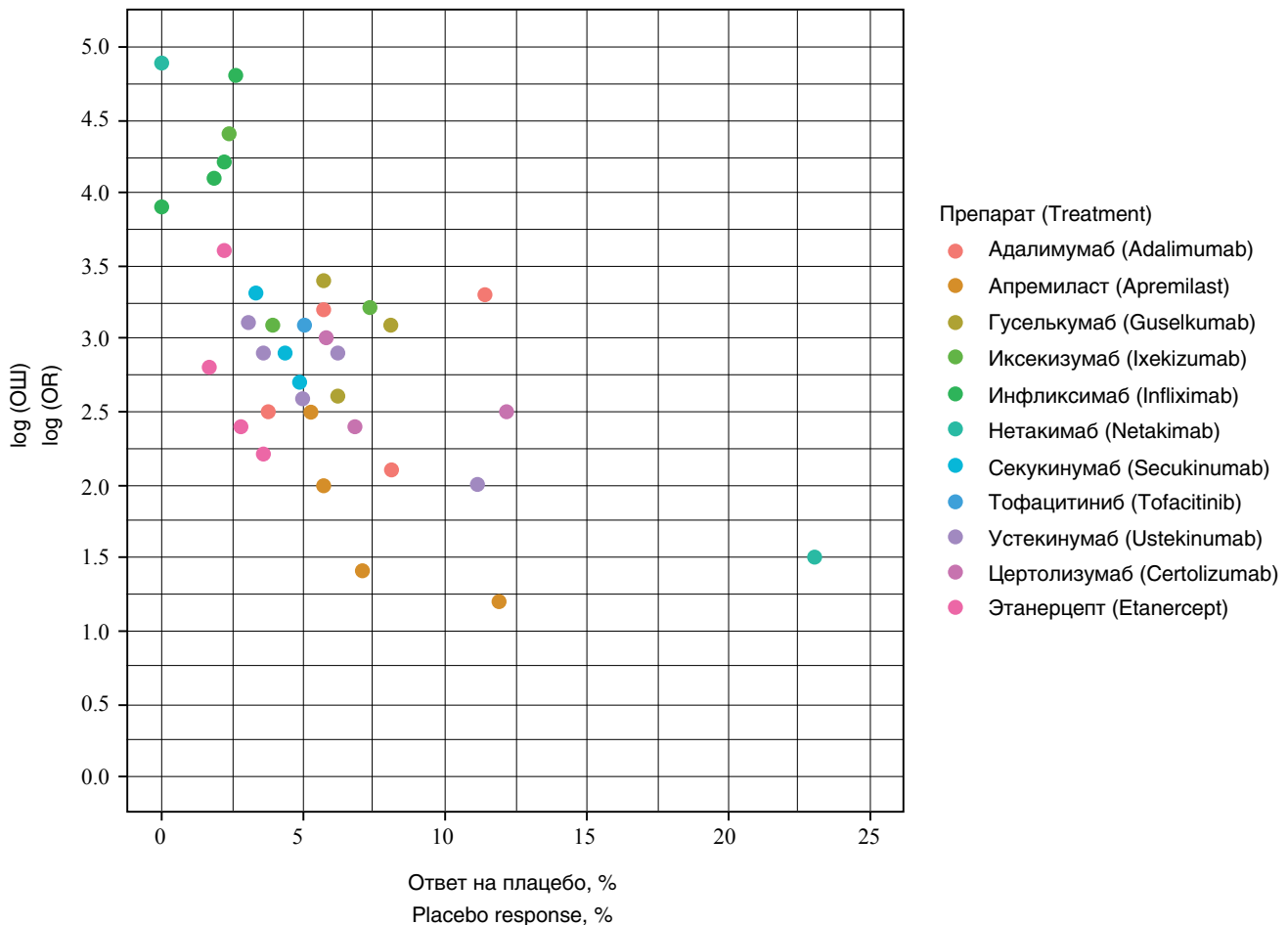


Рисунок 4 | Взаимосвязь между логарифмированными ОШ достижения PASI 75 и ответом в группе плацебо.
Figure 4 | Relationship between the log odds ratio in the PASI 75 response NMA and placebo response.

Оценка статистической гетерогенности представлена в приложении 5 (размещено на официальном сайте журнала по адресу: http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/). На рис. 3 и 4 представлена вариабельность между РКИ по ответу на терапию в группе плацебо.

Результаты сетевого мета-анализа. Для каждого анализируемого исхода рассмотрен набор моделей: сетевой мета-анализ без учета дополнительных факторов, одномерные модели мета-регрессий с учетом различий в характеристиках популяции по каждому из модификаторов эффекта, а также мета-регрессии с корректировкой на плацебо-эффект во включенных в анализ РКИ. Выбор модели для интерпретации проводился на основе оценки значимости влияния рассматриваемой ковариаты и значений характеристик качества модели.

В качестве основного исхода эффективности рассмотрена доля пациентов, достигших PASI 75 на 12-й неделе терапии (10–16-й неделе). Интерпретированы результаты модели случайных эффектов, скорректированной на ответ в группе плацебо, которая обладала лучшими характеристиками. Число пациентов с развитием НЯ рассматривалось как основной критерий безопасности терапии (интерпретированы результаты стандартной модели случайных эффектов). Результаты мета-анализа по PASI 75 и частоте развития НЯ после 12-й первых недель терапии представлены в табл. 1. Парные не прямые сравнения таргетных препаратов по другим исходам представлены в приложении 6 (размещено на официальном сайте журнала по адресу: http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/).

Таблица 1 Результаты попарного непрямого сравнения (ОШ) эффективности (нижний треугольник) по достижению PASI 75 и безопасности (верхний треугольник) к 12-й неделе, полученные в результате сетевого мета-анализа

Table 1 NMA estimates (OR) of effectiveness based on PASI 75 response (lower triangle) and safety (upper triangle) at week 12: pairwise indirect comparisons

НЕТА NETA	0,4 (0,2–1,0)*	0,7 (0,3–1,5)	0,5 (0,2–1,1)	0,4 (0,2–0,9)	0,8 (0,3–1,9)	0,7 (0,3–1,5)	0,6 (0,3–1,4)	0,4 (0,2–1,0)	0,3 (0,1–0,7)	0,4 (0,2–0,9)	0,7 (0,3–1,5)
1,7 (0,6–10,2)	ИКСЕ IXE	1,5 (1,0–2,3)	1,2 (0,8–1,7)	0,9 (0,6–1,4)	1,9 (1,1–3,2)	1,6 (1,1–2,4)	1,5 (1,0–2,2)	1,0 (0,6–1,8)	0,8 (0,4–1,1)	0,8 (0,5–1,3)	1,6 (1,2–2,2)
1,7 (0,6–10,3)	1,0 (0,6–1,6)	ГУСЕ GUSE	0,8 (0,5–1,1)	0,6 (0,4–0,9)	1,2 (0,7–2,0)	1,0 (0,7–1,5)	1,0 (0,7–1,2)	0,7 (0,4–1,1)	0,5 (0,3–0,7)	0,5 (0,4–0,8)	1,0 (0,8–1,3)
3,4 (1,1–19,8)	2,0 (1,2–3,0)	2,0 (1,2–3,2)	СЕКУ SECU	0,8 (0,5–1,2)	1,6 (0,9–2,7)	1,4 (1,0–2,0)	1,2 (0,9–1,8)	0,9 (0,5–1,5)	0,7 (0,4–1,0)	0,7 (0,5–1,1)	1,4 (1,0–1,8)
3,4 (1,1–20,0)	2,0 (1,2–3,1)	2,0 (1,1–3,3)	1,0 (0,6–1,7)	ИНФЛ INFL	2,0 (1,2–3,5)	1,7 (1,2–2,6)	1,6 (1,1–2,4)	1,1 (0,6–1,9)	0,8 (0,5–1,3)	0,9 (0,6–1,4)	1,7 (1,3–2,4)
5,1 (1,6–30,7)	3,0 (1,8–4,9)	3,0 (1,7–5,0)	1,5 (0,9–2,5)	1,5 (0,9–2,7)	ЦЕРТ CERT	0,9 (0,5–1,4)	0,8 (0,5–1,3)	0,6 (0,3–1,0)	0,4 (0,2–0,7)	0,4 (0,3–0,8)	0,9 (0,6–1,3)
6,1 (2,0–35,6)	3,5 (2,4–5,2)	3,5 (2,3–5,5)	1,8 (1,2–2,8)	1,8 (1,2–2,9)	1,2 (0,7–1,9)	УСТЕ USTE	0,9 (0,6–1,3)	0,6 (0,4–1,1)	0,5 (0,3–0,7)	0,5 (0,4–0,7)	1,0 (0,8–1,3)
6,1 (2,0–35,8)	3,5 (2,3–5,4)	3,5 (2,4–5,2)	1,8 (1,2–2,8)	1,8 (1,1–3,0)	1,2 (0,7–1,9)	1,0 (0,7–1,5)	АДА ADA	0,7 (0,4–1,2)	0,5 (0,3–0,8)	0,6 (0,4–0,8)	1,1 (0,9–1,4)
11,5 (3,5–69,4)	6,6 (3,7–11,6)	6,6 (3,6–12,0)	3,3 (1,9–6,1)	3,4 (1,8–6,2)	2,2 (1,2–4,2)	1,9 (1,1–3,2)	1,9 (1,1–3,2)	ТОФА TOFA	0,7 (0,4–1,2)	0,8 (0,5–1,3)	1,6 (1,0–2,4)
26,0 (8,3–150,7)	14,8 (9,6–23,0)	14,9 (9,0–24,4)	7,6 (4,9–12,2)	7,6 (4,9–12,0)	5,0 (3,0–8,5)	4,2 (2,8–6,3)	4,3 (2,7–6,5)	2,3 (1,3–4,1)	ЭТА ETA	1,1 (0,7–1,7)	2,1 (1,6–3,1)
27,4 (8,9–161,3)	15,7 (10,2–24,0)	15,7 (10,0–24,6)	8,0 (5,2–12,6)	8,0 (4,9–13,6)	5,3 (3,3–8,6)	4,5 (3,0–6,6)	4,5 (3,0–6,6)	2,4 (1,4–4,2)	1,1 (0,7–1,7)	АПРЕ APRE	1,9 (1,5–2,6)
283,9 (97,1–1636,7)	163,0 (120,3–222,8)	163,3 (115,0–234,8)	83,3 (60,7–118,5)	83,1 (58,3–125,3)	55,3 (37,3–83,0)	46,5 (36,1–59,9)	47,0 (35,0–61,0)	24,9 (15,4–40,4)	11,0 (8,0–15,3)	10,4 (7,8–13,9)	ПЛАЦ PLAC

* Различие значимое, т.к. верхний предел 95% ДИ равен 0,97. / The difference is statistically significant since upper limit of 95% CrI is 0.97.

Примечание: Полученные в результате сетевого мета-анализа ОШ (95% ДИ) по исходу PASI 75 (нижний треугольник) и по исходу частоты развития НЯ (верхний треугольник) к 12-й неделе терапии. Препараты расположены по убыванию эффективности (НЕТА = нетакимаб, ИКСЕ = иксекизумаб, ГУСЕ = гуселькумаб, СЕКУ = секукинумаб, ИНФЛ = инфликсимаб, ЦЕРТ = цертолизумаб, УСТЕ = устекинумаб, АДА = адалимумаб, ТОФА = тофацитиниб, ЭТА = этанерцепт, АПРЕ = апремиласт, ПЛАЦ = плацебо).

Оценка по исходам находится на пересечении столбца и строки с наименованиями сравниваемых препаратов. Статистически значимые значения ОШ выделены цветом. Таблица читается слева направо: по исходу PASI 75 значение ОШ > 1 соответствует превосходству эффективности применения препарата по столбцу над препаратом по строке, по исходу частоты развития НЯ значение ОШ < 1 соответствует более благоприятному профилю безопасности препарата по строке по сравнению с препаратом по столбцу. Чтобы получить оценку для сравнения в противоположном направлении, необходимо вычислить обратные значения исходных оценок в таблице (1/ОШ).

Notes. Network meta-analysis estimates (OR) of treatment effectiveness based on PASI 75 (lower triangle) and safety (upper triangle) at week 12 of treatment. Drugs are reported in order of effectiveness estimates. Statistically significant results are colored. The table should be read from left to right: for PASI 75 estimates OR > 1 favors the column-defining treatment, and for safety OR < 1 corresponds to better safety profile for the row-defining treatment. To obtain ORs for comparisons in the opposite directions, inverse OR values (1/OR) should be taken. NETA = netakimab, IXE = ixekizumab, GUSE = guselkumab, SECU = secukinumab, INFL = infliximab, CERT = certolizumab pegol, USTE = ustekinumab, ADA = adalimumab, TOFA = tofacitinib, ETA = etanercept, APRE = apremilast, PLAC = placebo.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный сетевой мета-анализ основан на систематическом обзоре РКИ, оценивающих эффективность и безопасность зарегистрированных и обращающихся на территории РФ препаратов для терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза (рассматривались только зарегистрированные в РФ режимы применения). Кроме того, это первый в мире сетевой мета-анализ, включающий данные российского препарата нетакимаб.

В ходе исследования была выявлена существенная клиническая и статистическая гетерогенность результатов включенных РКИ, которая была оценена на основе индекса I^2 (приложение 5). Высокая гетерогенность была выявлена для нетакимаба по PGA/IGA и этанерцепта по частоте развития НЯ, значительная гетерогенность – для иксекизумаба по исходам PASI 75, PASI 90, PGA/IGA, а также для апремиласта, инфликсимаба и устекинумаба по исходу DLQI, умеренная гетерогенность – для гуселькумаба и нетакимаба по PASI 75 и для этанерцепта по DLQI. Ответ в группе плацебо характеризуется высокой вариабельностью между РКИ (см. рис. 3). Диаграмма рассеяния (см. рис. 4) демонстрирует наличие взаимосвязи между низким ответом в группе плацебо и более высокими значениями размера эффекта активного препарата по основному критерию эффективности терапии, что может быть причиной существенного смещения результатов анализа. Стоит отметить, что большинство опубликованных мета-анализов, за исключением [6, 10, 11], не учитывают данную гетерогенность, ограничиваясь констатацией факта ее наличия.

Использование мета-регрессии позволяет избежать смещения результатов, вызванного гетерогенностью, поэтому в дополнение к традиционным моделям сетевого мета-анализа – фиксированных эффектов и случайных эффектов – дополнительно были рассмотрены одномерные модели мета-регрессий, скорректированные на каждый из модификаторов эффекта, а также на плацебо-эффект. Для большинства рассматриваемых исходов влияние ковариат оказалось статистически значимым, что подтверждает ошибочность интерпретации общих моделей.

Чаще всего (5 исходов из 8) были интерпретированы результаты модели случайных эффектов с коррекцией на плацебо-эффект: PASI 75/90/100, частотам возникновения СНЯ и выбывания из исследования в связи с возникновением НЯ. Стандартная модель случайных эффектов оказалась наиболее подходящей для анализа частоты НЯ, модель случайных эффектов с поправкой на исходное значение PASI – для исхода PGA/IGA, модель фиксированных эффектов с поправкой на распределение пациентов по полу – для исхода DLQI.

По PASI 75 все препараты показали статистически значимое превосходство над плацебо (см. табл. 1). Парное не прямое сравнение целевых препаратов демонстрирует, что наиболее эффективными препаратами являются ингибиторы ИЛ-17 нетакимаб и иксекизумаб,

а также ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб, которые характеризуются сопоставимой эффективностью по достижению PASI 75 на 12-й или 16-й неделе терапии. ОШ составили 1,7 (95% ДИ: 0,6–10,2) между нетакимабом и иксекизумабом; 1,7 (95% ДИ: 0,6–0,3) между нетакимабом и гуселькумабом и 1,0 (95% ДИ: 0,6–1,6) между иксекизумабом и гуселькумабом. В то же время, упомянутые ЛП продемонстрировали статистически значимое превосходство над еще одним ингибитором ИЛ-17 секукинумабом и всеми ингибиторами ФНО (адалимумабом, этанерцептом, инфликсимабом и цертолизумабом), в то время как секукинумаб значимо эффективнее лишь адалимумаба и этанерцепта и сопоставим с остальными анти-ФНО.

Стоит отметить, что все ингибиторы ИЛ-17/ИЛ-23 показали статистически значимо более высокую эффективность, чем ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб: ОШ 6,1 (95% ДИ: 2,0–35,6); 3,5 (95% ДИ: 2,4–5,2); 3,5 (95% ДИ: 2,3–5,5) и 1,8 (95% ДИ: 1,2–2,8) для нетакимаба, иксекизумаба, гуселькумаба и секукинумаба соответственно. Относительно ингибиторов ФНО устекинумаб продемонстрировал превосходство лишь над этанерцептом, однако не имеет статистически значимых различий в эффективности по сравнению с адалимумабом и цертолизумабом и уступает инфликсимабу: ОШ 0,6 (95% ДИ: 0,4–0,9).

Среди ингибиторов ФНО выделяются инфликсимаб и цертолизумаб, которые имеют сопоставимую эффективность и значимо превосходят адалимумаб и этанерцепт.

Малые молекулы тофацитиниб и апремиласт значительно уступают в эффективности практически всем целевым препаратам для лечения псориаза, кроме этанерцепта, с которым апремиласт демонстрирует сопоставимую эффективность (ОШ 0,9; 95% ДИ: 0,6–1,5), а тофацитиниб – превосходящую (ОШ 2,3; 95% ДИ: 1,3–4,1). При сравнении между собой тофацитиниб имеет статистически значимое преимущество над апремиластом.

Результаты мета-анализа по PASI 90 после первых 12 недель терапии (приложение 6) продемонстрировали превосходство всех анализируемых препаратов над плацебо. В анализ не включен тофацитиниб по причине отсутствия данных по этому исходу. Препараты класса ИЛ-23 и ИЛ-17 (за исключением секукинумаба) показали статистически значимое преимущество в эффективности над анти-ФНО ингибиторами, ИЛ-12/23, а также малыми молекулами. В свою очередь, ингибиторы анти-ФНО (за исключением этанерцепта) отличаются превосходством над малыми молекулами. Устекинумаб, адалимумаб и цертолизумаб демонстрируют сопоставимую эффективность и превосходят этанерцепт, но уступают инфликсимабу.

По PASI 100 в анализ не вошли этанерцепт, цертолизумаб, тофацитиниб и апремиласт в связи с отсутствием данных по исходу. Отчасти это может быть связано с тем, что в более ранних исследованиях (этанерцепт) целью терапии было только достижение ремиссии, т.е. полное очищение кожи было недостижимой целью. В случае с апремиластом и тофацитинибом данный

исход, возможно, не был включен в РКИ по причине более низкой ожидаемой эффективности. Тенденция сохраняется: все ЛП демонстрируют превосходство над плацебо, ингибиторы ИЛ-17 (нетакимаб, иксекизумаб, секукинумаб) и ИЛ-23 (гуселькумаб) – над анти-ФНО (адалимумаб и инфликсимаб) и ИЛ-12/23 (устекинумаб). Необходимо отметить, что ингибиторы ИЛ-17 и ИЛ-23 имеют сопоставимую эффективность. Среди ингибиторов ИЛ-17 иксекизумаб демонстрирует преимущество над секукинумабом: ОШ 1,7 (95% ДИ: 1,2–1,6). Адалимумаб, инфликсимаб и устекинумаб показывают сопоставимую эффективность.

По исходу PGA/IGA после первых 12 недель терапии (приложение 6) все анализируемые ЛП так же превосходят плацебо. Высокую эффективность здесь продемонстрировал инфликсимаб, показавший превосходство над всеми таргетными ЛП, за исключением секукинумаба и иксекизумаба. В свою очередь, ЛП класса ИЛ-17 (за исключением нетакимаба) и ИЛ-23 продемонстрировали превосходство над ингибиторами ФНО (адалимумабом и этанерцептом), ИЛ-12/23 (устекинумабом) и малыми молекулами (апремиластом и тофацитинибом).

По DLQI в анализ не были включены нетакимаб, секукинумаб, адалимумаб и тофацитиниб ввиду отсутствия данных по исходу. Все включенные таргетные препараты превосходили плацебо по DLQI после первых 12 недель терапии. Гуселькумаб, устекинумаб и инфликсимаб демонстрируют превосходство над ингибиторами ФНО (этанерцептом и цертолизумабом) и апремиластом. Иксекизумаб показал преимущество над этанерцептом. Апремиласт, цертолизумаб и этанерцепт обладают сопоставимой эффективностью.

По частоте развития НЯ в первые 12 недель терапии большинство препаратов (нетакимаб, гуселькумаб, цертолизумаб, устекинумаб, адалимумаб, тофацитиниб) продемонстрировали профиль безопасности, сопоставимый с плацебо (табл. 1). Для остальных таргетных препаратов (иксекизумаб, инфликсимаб, этанерцепт и апреиласт) показан менее благоприятный профиль безопасности по сравнению с плацебо. Нетакимаб, гуселькумаб, устекинумаб, адалимумаб и цертолизумаб обладают более благоприятным профилем безопасности, чем апреиласт, этанерцепт и инфликсимаб.

По частоте развития СНЯ в первые 12 недель лечения все анализируемые таргетные препараты, кроме инфликсимаба, продемонстрировали профиль безопасности, сопоставимый с плацебо. Инфликсимаб обладает менее благоприятным профилем безопасности по сравнению с плацебо: ОШ 2,2 (95% ДИ: 1,3–3,6), а также по сравнению с адалимумабом, устекинумабом, секукинумабом, иксекизумабом и гуселькумабом.

Превосходство таргетных препаратов класса ИЛ-17 и ИЛ-23 в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, а также в целом результаты исследования согласуются с результатами ранее проведенных сетевых мета-анализов и попарных не прямых сравнений [3–5, 7, 9, 10].

ОГРАНИЧЕНИЯ

Объем РКИ, включенных в сетевой мета-анализ, существенно различался между анализируемыми конечными точками. Это связано как с дизайном РКИ, так и с форматом представления данных. Авторы по-разному докладывают результаты в своих публикациях, используя среднее значение и стандартное отклонение/стандартную ошибку или медиану и квартили. При этом показатель вариации указан не всегда. Характеристика профиля безопасности также различна: число пациентов, у которых развилось хотя бы одно НЯ, или число НЯ, которые были зарегистрированы в ходе РКИ. Кроме того, число включенных в анализ исследований по различным исходам различно: больше всего исследований найдено по показателю PASI 75, в то время как по другим исходам часть данных отсутствует. Это усложняет процесс сбора и анализа данных для мета-анализа.

В большинстве исследований, включенных в сетевой мета-анализ, доля наивных к биологической терапии пациентов составила порядка 80%, а в исследованиях нетакимаба она достигала от 94 до 100%. Это может быть обусловлено низкой обеспеченностью пациентов в РФ препаратами для терапии псориаза, то время как в Европе у пациентов есть возможность попробовать больше вариантов терапии и найти наиболее эффективную.

Стоит отметить, что в исследование включены в основном плацебо-контролируемые РКИ длительностью до 16 недель, что не позволяет сравнить долгосрочную эффективность и безопасность препаратов, а также оценить ускользание эффекта в клинических исследованиях или в реальной практике. Однако это ограничение связано с требованием регуляторных органов к дизайну проводимых РКИ, где сравнительный плацебо-контролируемый период ограничен 12–16 неделями терапии. Получение долгосрочных данных для оценки сравнительной эффективности и безопасности ЛП является предпосылкой для дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании мы продемонстрировали использование мета-регрессионного анализа для учета существенных различий в плацебо-эффекте и высокой гетерогенности в характеристиках популяции между РКИ. В большинстве случаев именно модель случайных эффектов с поправкой на ответ в группе плацебо была выбрана для интерпретации результатов. Наша модель представляет собой наиболее актуальный мета-анализ эффективности и безопасности применения таргетных препаратов для терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Она учитывает в качестве ковариат широкий спектр параметров от пола и возраста до клинических характеристик заболевания. Модель построена на основе рекомендаций Национального инсти-

туда здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании с помощью программного обеспечения BUGS/JAGS и является воспроизводимой.

По результатам мета-анализа ингибиторы ИЛ-17 неакимаб и иксекизумаб, а также ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб продемонстрировали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими таргетными препаратами для лечения вульгарного псориаза в течение первых 12 недель терапии как по доле пациентов, достигших PASI 75, так и по другим исходам: PASI 90/100, PGA/IGA, DLQI.

Результаты данного исследования могут быть использованы специалистами сферы здравоохранения как инструмент для принятия решений по выбору наиболее подходящей терапевтической альтернативы для взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: статья опубликована при финансовой поддержке ЗАО «БИОКАД», авторы являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД».

Статья поступила: 20.10.2019 г.

Принято к публикации: 11.12.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370(9583):263–271. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
- Соколовский Е.В., Круплова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(6):32–38.
- Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 2017(12) (no pagination) (CD011535). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>
- Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017 Aug;137(8):1646–1654. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.04.009>
- Geng W, Zhao J, Fu J, Zhang H, Qiao S. Efficacy of several biological therapies for treating moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2018 Dec; 16(6):5085–5095. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6859>
- Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf D, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *Value in Health*. 2017; 20 (5): A210.
- Lv J, Zhou D, Wang Y, Zhao J, Chen Z, Zhang J, et al. Quantitative evaluation to efficacy and safety of therapies for psoriasis: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018 Jan-Dec;14:1744806918762205. <https://doi.org/10.1177/1744806918762205>
- Sawyer L, Fotheringham I, Wright E, Yasmee N, Gibbons C, Holmen Møller A. The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2018 Sep; 29(6):557–568. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1427205>
- Hendrix N, Ollendorf DA, Chapman RH, Loos A, Liu S, Kumar V, et al. Cost-Effectiveness of Targeted Pharmacotherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Dec; 24(12):1210–1217. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.12.1210>

- Cameron C, Druchok C, Hutton B, McElligott S, Nair S, Schubert A, ... & Villacorta R. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis during induction phase: a systematic review and network meta-analysis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2019, 4(2), 81–92.
- Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015; (1): 9–17.
- Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по оценке сравнительной эффективности и безопасности лекарственного препарата. Москва, 2016. Доступно по ссылке: <https://rosmedex.ru/hta/recom/>
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.handbook.cochrane.org.
- Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity: subgroups, meta-regression, bias and bias-adjustment. 2011; last updated April 2012. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
- Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. 2011; last updated September 2016. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>

REFERENCES

- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007; 370(9583):263–271.
- Sokolovskij EV, Kruglova LS, Ponich ES. «Bolevye» točki sistemnoj terapii biologičeskimi preparatami pri psoriaze [«Pain» points of systemic therapy with biological drugs for psoriasis]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i veneričeskijh boleznej*. 2015; 18(6): 32–38. (In Russ.)
- Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 2017 (12) (no pagination)(CD011535). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>
- Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017 Aug; 137(8):1646–1654. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.04.009>
- Geng W, Zhao J, Fu J, Zhang H, Qiao S. Efficacy of several biological therapies for treating moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2018 Dec;16(6):5085–5095. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6859>
- Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf D, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *Value in Health*. 2017; 20 (5): A210.
- Lv J, Zhou D, Wang Y, Zhao J, Chen Z, Zhang J, et al. Quantitative evaluation to efficacy and safety of therapies for psoriasis: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018 Jan-Dec;14:1744806918762205. <https://doi.org/10.1177/1744806918762205>
- Sawyer L, Fotheringham I, Wright E, Yasmee N, Gibbons C, Holmen Møller A. The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2018 Sep; 29(6):557–568. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1427205>
- Hendrix N, Ollendorf DA, Chapman RH, Loos A, Liu S, Kumar V, et al. Cost-Effectiveness of Targeted Pharmacotherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Dec; 24(12):1210–1217. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.12.1210>
- Cameron C, Druchok C, Hutton B, McElligott S, Nair S, Schubert A, ... & Villacorta R. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis during induction phase: a systematic review and network meta-analysis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2019, 4(2), 81–92.
- Rebrova OYu, Fedyaeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnaire to Assess Risk of Bias in

- Randomized Clinical Trials. Medical Technologies: Assessment and Choice. 2015; (1): 9–17. (In Russ.)
12. Omelianovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV, Khachatryan GR, Fedyaeva VK. Guidelines for assessment of the comparative efficacy and safety of a drug. Moscow, 2016. Available from: <https://rosmedex.ru/hta/recom/> (In Russ.)
13. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
14. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 3:
15. Heterogeneity: subgroups, meta-regression, bias and bias-adjustment. 2011; last updated April 2012; Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
16. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. 2011; last updated September 2016; Available from <http://www.nicedsu.org.uk>

Сведения об авторах:**Толкачева Дарья Георгиевна**

руководитель направления оценки технологий в здравоохранении, ЗАО «БИОКАД»

Соколова Валерия Дмитриевна

менеджер по экономике здравоохранения, ЗАО «БИОКАД»

Младов Владимир Валентинович

биостатистик, ЗАО «БИОКАД»

Адрес для переписки:

ул. Итальянская, д. 17, лит. А, 191186 Санкт-Петербург,
Российская Федерация
Тел.: +7 (981) 719-12-64
E-mail: tolkacheva@biocad.ru

Authors:**Tolkacheva Daria Georgievna**

Head of health technology assessment, JSC "BIOCAD"

Sokolova Valeria Dmitrievna

Health economics manager, JSC "BIOCAD"

Mladov Vladimir Valentinovich

Biostatistician, JSC "BIOCAD"

Address for correspondence:

Italyanskaya str. 17A, 191186 Saint-Petersburg,
Russian Federation
Tel.: +7 (981) 719-12-64
E-mail: tolkacheva@biocad.ru