

# Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ

Т.В. Дубинина<sup>1</sup>, И.З. Гайдукова<sup>2,3</sup>, В.Д. Соколова<sup>4</sup>, В.В. Младов<sup>4</sup>, Д.Г. Толкачева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30

<sup>4</sup>Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ (РАНХиГС) 119571, Российская Федерация, Москва, просп. Вернадского, 82, стр. 1

**Цель исследования** – оценить сравнительную эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), зарегистрированных и применяемых в терапии взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом в условиях российской системы здравоохранения.

**Материал и методы.** Проведен систематический поиск рандомизированных клинических исследований в базах данных PubMed, Embase и eLIBRARY.RU. 17 публикаций по 16 исследованиям были отобраны для дальнейшего анализа. Основные критерии эффективности – ASAS 20/40 после 12–16 недель терапии, дополнительные – BASDAI 50, изменение BASDAI и BASFI относительного исходного уровня. Безопасность оценена на основе частоты возникновения нежелательных явлений; дополнительно проанализирована доля пациентов с развитием серьезных нежелательных явлений. ГИБП были проранжированы на основе значений SUCRA.

**Результаты.** Анализ по классам ГИБП показал отсутствие статистически значимых различий между ингибиторами ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$ , однако класс ингибиторов ИЛ-17 характеризовался более высокими значениями SUCRA. По совокупности всех анализируемых показателей эффективности первые три ранга представлены нетакимабом, инфликсимабом и иксекизумабом. Профили безопасности ГИБП, включенных в обзор, не имели статистически значимых различий с между собой.

**Заключение.** Результаты данного обзора могут быть полезны для специалистов сферы здравоохранения при принятии решений по выбору оптимальной терапии взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева, систематический обзор, сетевой метаанализ, генно-инженерные биологические препараты, ГИБП

**Для цитирования:** Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Соколова ВД, Младов ВВ, Толкачева ДГ. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):646–657.

## EFFICACY AND SAFETY OF BIOLOGICS FOR THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS OF TREATMENTS APPROVED IN THE RUSSIAN FEDERATION

Tatiana V. Dubinina<sup>1</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>2,3</sup>, Valeriia D. Sokolova<sup>4</sup>, Vladimir V. Mladov<sup>4</sup>, Daria G. Tolкачева<sup>4</sup>

**The aim** of the study was to evaluate the comparative efficacy and safety of biologics registered and reimbursed in the Russian healthcare system for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis.

**Material and methods.** We performed a systematic literature review of randomized controlled trials in PubMed, Embase, and eLIBRARY.RU databases. 17 articles reporting results from 16 trials were selected for qualitative and quantitative analysis. The main efficacy criteria were ASAS 20/40 over 12–16 weeks of therapy, additional criteria were BASDAI 50, changes from baseline in BASDAI and BASFI indexes. Safety criteria were determined based on the incidence of adverse events; we also analysed the proportion of patients suffering from at least one serious adverse event. Biologics were ranked based on the SUCRA values.

**Results.** Subgroup analysis showed no statistically significant differences between IL-17 and TNF- $\alpha$  inhibitors, but the IL-17 inhibitor class had a higher SUCRA values. For the combination of all analyzed efficacy outcomes, netakimab, infliximab, and ixekizumab hold the first three ranks. The safety profiles of biologics included in the review were comparable with each other.

**Conclusion.** The results of this review are intended to help healthcare professionals make decisions about optimal therapy for adult patients with active ankylosing spondylitis.

**Key words:** ankylosing spondylitis, Bechterew's disease, systematic review, network meta-analysis, biologics

**For citation:** Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sokolova VD, Mladov VV, Tolкачева DT. Effectiveness and safety of biologics for the treatment of ankylosing spondylitis: Systematic literature review and network meta-analysis of treatments approved in the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):646–657 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-646-657

## Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) или рентгенологический аксиальный спондилоартрит (р-аксСпА) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз и частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. АС является одним из наиболее частых ревматических заболеваний — им страдает до 1,7% мирового населения. Развитие необратимых структурных повреждений позвоночника и суставов в молодом возрасте (пик заболеваемости АС приходится на 25–35 лет) может приводить к существенному снижению или потере нормального физического функционирования у трудоспособного населения. В связи с инвалидизацией экономическое бремя АС, которое несет отечественное здравоохранение, на 2018 г. составило 23,3 млрд руб. в год [2].

Целью терапии АС является максимальное улучшение качества жизни пациента путем контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения функционирования и социальной активности [3].

Основные опции терапии в данной нозологии представлены нестероидными противовоспалительными (НПВП) и генно-инженерными биологическими (ГИБП) препаратами, из которых наиболее изучены и имеют длительный опыт применения в клинической практике ингибиторы фактора некроза (ФНО)- $\alpha$ : инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА) и этанерцепт (ЭТЦ). В настоящее время также появились данные исследований новых ингибиторов ФНО- $\alpha$  голимумаба (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП) [4–6]. Согласно международным клиническим рекомендациям [3], при выборе ингибитора ФНО- $\alpha$  необходимо учитывать наличие внескелетных проявлений, таких как увеит или воспалительные заболевания кишечника, в то время как эффективность терапии в отношении основных симптомов АС считается примерно одинаковой. При этом прямые сравнения эффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$  на основе рандомизированных клинических исследований (РКИ) у пациентов с АС отсутствуют, за исключением одного РКИ ИНФ с ЭТЦ [7].

Терапевтические возможности для пациентов с АС существенно расширились с появлением нового класса ГИБП — ингибиторов ИЛ-17, таких как иксекизумаб (ИКСЕ), наталиумаб (НТК), секукинумаб (СЕК). Достижения в изучении роли ИЛ-17 в развитии спондилоартритов подтверждают перспективность

применения ингибиторов ИЛ-17 для лечения этих заболеваний: ИЛ-17 является ключевым провоспалительным цитокином в патогенезе спондилоартритов и участвует в процессах репарирования тканей в местах воспаления, что при АС приводит к избыточной остеопролиферации [8, 9]. Таким образом, блокада этого цитокина способна обеспечить как противовоспалительный эффект, так и потенциально замедлять структурное прогрессирование АС. Как и в случае с ингибиторами ФНО- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ), отсутствуют прямые сравнительные исследования ингибиторов ИЛ-17 (иИЛ-17) между собой и с ингибиторами ФНО- $\alpha$ , за исключением сравнения ИКСЕ и АДА [10–12].

В реальной клинической практике при выборе оптимальной стратегии лечения важным критерием является информация о сравнительной клинической эффективности и безопасности доступных препаратов. В условиях отсутствия прямых сравнений основными источниками доказательств становятся сетевые метаанализы и не прямые сравнения. Вместе с тем, опубликованные в настоящее время систематические обзоры и метаанализы [13–16] не совсем релевантны для российской популяции пациентов, поскольку в них оценивались ГИБП или режимы их введения, не зарегистрированные в Российской Федерации (РФ). Кроме того, в них отсутствуют данные о препаратах, зарегистрированных и обращающихся только на территории России, к числу которых относится и ИЛ-17 НТК.

## Цель

Оценить сравнительную клиническую эффективность и безопасность ГИБП, зарегистрированных и обращающихся в РФ, у взрослых пациентов с активным АС на основе проведения систематического обзора и сетевого метаанализа данных РКИ.

## Материалы и методы

### Систематический обзор литературы

Систематический поиск литературы осуществлялся двумя независимыми экспертами (В.Д.С.<sup>1</sup> и Д.Г.Т.<sup>2</sup>) на основе предварительно разработанного протокола (регистрационный номер на платформе PROSPERO — CRD42020192389) [17]. Поиск РКИ II–III фазы, оценивающих эффективность и безопасность ГИБП, зарегистрированных в России для применения у пациентов с активным р-аксСпА или АС, проводился в базах данных (БД) PubMed, Embase и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, а также в списках литературы оригинальных

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

<sup>3</sup>St-Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25

190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

<sup>4</sup>The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA) 119571, Russian Federation, Moscow, Vernadskiy avenue, 82, building 1

### Контакты:

Д.Г. Толкачева  
tolkacheva.d@gmail.com

### Contacts:

D.G. Tolkacheva  
tolkacheva.d@gmail.com

Поступила 26.10.2020

Принята 13.11.2020

<sup>1</sup> В.Д.С. — В.Д. Соколова.

<sup>2</sup> Д.Г.Т. — Д.Г. Толкачева.

обзоров и статей. Временной диапазон поиска не был ограничен. Отбор публикаций проводился в программе EndNote X9.2. Стратегии поиска в БД PubMed и Embase представлены в приложении 1.

Целевая популяция исследования: взрослые ( $\geq 18$  лет) пациенты с диагнозом АС и недостаточным ответом на стандартную терапию. Допускались пациенты без предшествующего опыта применения ГИБП (бионаивные), так и имеющие непереносимость/неадекватный ответ на терапию иФНО- $\alpha$  (бионаивные).

Лекарственные препараты (ЛП) интереса: иИЛ-17 (ИКСЕ, НТК, СЕК) и ингибиторы ФНО- $\alpha$  (АДА, ИНФ, ГЛМ, ЦЗП, ЭТЦ); дозировка и режим применения ЛП соответствуют российской инструкции по медицинскому применению (ИМП).

Включались плацебо-контролируемые РКИ или сравнительные исследования рассматриваемых ГИБП между собой.

Основными показателями эффективности были выбраны критерии достижения ответа ASAS<sup>3</sup> [18]:

- ASAS 20: как абсолютное ( $\geq 1$ ), так и относительное ( $\geq 20\%$ ) улучшение по шкале 0–10 как минимум в трех из четырех доменов, оцениваемых пациентом: общая оценка активности заболевания, оценка уровня боли, оценка функциональной активности по индексу BASDAI<sup>4</sup>, оценка функциональной активности по индексу BASFI<sup>5</sup>;

- ASAS 40: как абсолютное ( $\geq 2$ ), так и относительное ( $\geq 40\%$ ) улучшение по шкале 0–10 как минимум в трех из четырех указанных доменов.

Дополнительно были проанализированы доля пациентов, достигших улучшения индекса BASDAI на 50% (BASDAI 50), а также изменения значений BASDAI и BASFI относительно исходного уровня.

При оценке безопасности основным критерием была частота развития нежелательных явлений (НЯ). Дополнительно проанализирована доля пациентов с развитием серьезных НЯ (СНЯ).

В анализ включались РКИ, в которых указанные конечные точки эффективности и безопасности оценивались после 16 недель терапии. В связи с различиями в дизайнах КИ допускалось проведение оценки в период после 12 недель терапии<sup>6</sup>, что характерно для более ранних РКИ ингибиторов ФНО- $\alpha$  (ИНФ).

Результаты проведения не прямых сравнений рассматриваемых препаратов на основе сетевого метаанализа представлены отношениями рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ); дополнительно по каждому исходу представлены результаты ранжирования на основе значений SUCRA.

### Сбор и анализ данных

Сбор данных по характеристикам популяции и исходам отобранных РКИ проводился одним исследователем (В.Д.С.) путем заполнения специально разработанной формы, после чего заполненная форма согласовывалась вторым исследователем (В.В.М.<sup>7</sup>). При наличии в статье раздельного представления результатов по бионаивным

и бионаивным пациентам извлекались данные по обеим субпопуляциям для возможности проведения последующего подгруппового анализа. В случаях, когда РКИ включало пациентов с рентгенологическим (р-) и нерентгенологическим (нр-) аксСпА, в анализе эффективности использовались результаты пациентов с р-аксСпА. При этом безопасность анализировалась в смешанной популяции, если анализ по подгруппам не был представлен [6].

Методологическое качество отобранных РКИ оценивалось независимо двумя экспертами (В.Д.С. и Д.Г.Т.) на основе инструмента оценки риска систематической ошибки рандомизированных исследований (Risk of Bias, RoB2), рекомендованного Кокрановским сообществом [19]. Согласованность мнения экспертов оценивалась на основе коэффициента Каппа Коэна. Также была проведена оценка риска публикационного смещения по каждому анализируемому исходу на основе воронкообразной диаграммы рассеяния (*funnel plot*).

### Оценка транзитивности и гетерогенности

Перед началом моделирования была выполнена оценка допущения транзитивности, которое подразумевает достаточную схожесть дизайна включенных РКИ и популяций в них для обеспечения однородности генеральной совокупности и корректности последующих выводов на основе интерпретации результатов модели. Оценка проводилась двумя экспертами (Д.Г.Т., В.В.М.).

Для оценки клинической гетерогенности в РКИ были проанализированы демографические показатели и исходные характеристики заболевания, которые могут быть потенциальными модификаторами эффекта: возраст, пол, масса тела, длительность заболевания, предшествующая терапия, исходные значения индексов BASDAI, BASFI, BASMI. Методологическая гетерогенность оценивалась путем сопоставления различных аспектов дизайна между включенными РКИ.

Анализ статистической гетерогенности проводился на основе оценки статистик  $I^2$  и  $Q$ . Для каждой пары препаратов в сети, результаты прямого сравнения которых представлены двумя и более РКИ, была изучена вариативность размера эффекта. При наличии статистической значимости статистики  $\chi^2$  была рассчитана модель случайных эффектов *DerSimonian – Laird* и значение дисперсии между исследованиями ( $\tau^2$ ). Интерпретация значений проводилась на основе методических рекомендаций ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России [20] и рекомендаций Кокрановского сообщества [21].

### Сетевой метаанализ

Моделирование сетевого метаанализа проводилось одним исследователем (В.В.М.). Валидация полученных результатов осуществлялась двумя исследователями (Д.Г.Т., В.Д.С.).

Основной анализ проводился по ЛП интереса. Дополнительно рассматриваемые исходы были проанализированы по классам ЛП: ингибиторы ФНО- $\alpha$  и ингибиторы ИЛ-17.

<sup>3</sup> Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) – международное общество по изучению спондилоартритов

<sup>4</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) – Батовский индекс активности АС, среднее значение вопросов 5 и 6

<sup>5</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) – индекс функциональной активности АС

<sup>6</sup> В соответствии с клиническими рекомендациями, через 12 недель большинство пациентов достигают или не достигают ответа на терапию ГИБП.

<sup>7</sup> В.В.М. – В.В. Младов.



Оценка размеров относительных эффектов рассматриваемых опций терапии по каждому из исходов проводилась на основе апостериорных распределений иерархической байесовской модели, соответствующих равновесному распределению цепи Маркова и определенных путем аппроксимации методом Монте-Карло (Markov Chain Monte Carlo, MCMC). Семплинг проводился по схеме Гиббса (JAGS 4.3.0). Для подгонки модели применялась обобщенная линейная модель с логистической функцией связи и биномиальным распределением ошибок в соответствии с руководством NICE TSD 2 [22], дополнительно были рассчитаны значения ОР. При построении моделей случайных эффектов параметры ( $\mu$ ,  $\sigma^2$ ) априорного распределения дисперсии между исследованиями ( $\tau^2$ ) задавались на основе значений соответствующих эмпирических распределений из статьи [23]. Параметры распределения ответа в группе плацебо (*reference treatment*) были предварительно рассчитаны в отдельной модели (*baseline model*) на схожем с основной моделью наборе групп в соответствии с руководством NICE TSD 5 [24].

Для ранжирования ЛП были дополнительно рассчитаны значения SUCRA<sup>8</sup>, для чего по каждому ЛП в процессе семплирования проводилось построение функции распределения рангов. Подготовка данных для семплера ансамбля MCMC и постобработка данных модели проводились с помощью языка R v.4.0.3 и набора пакетов *tidyverse*.

## Результаты

### Результаты поиска

Дата проведения поиска — 14 июля 2020 г. (обновлен 29 сентября 2020 г.). С помощью стратегий поиска (приложение 1) было выявлено 1967 публикаций (БД PubMed — 420, БД Embase — 833, eLIBRARY.RU — 714). После удаления дубликатов (205 статей) на этапе скрининга 1693 публикации были исключены из дальнейшего анализа по следующим причинам:

- результаты исследований по другой нозологии: псориазический артрит, псориаз, нр-аксСпА, ревматоидный артрит (202);
- исследования, не являющиеся РКИ (1149), в том числе сетевые метаанализы, систематические обзоры и фармакоэкономические исследования;
- результаты РКИ, в которых исследовались препараты или режимы применения, не зарегистрированные в РФ (41);
- результаты исследований, в которых не проводилась оценка эффективности и/или безопасности по конечным точкам, обозначенным в протоколе поиска (157), в том числе исследований по фармакокинетике;
- результаты РКИ, в которых оценка эффективности и безопасности проводилась во временной интервал, отличный от обозначенного в протоколе поиска (104);
- результаты РКИ, популяция которых отличалась от популяции, указанной в протоколе поиска (26);
- результаты РКИ, в которых применялся препарат сравнения, не зарегистрированный в РФ, либо РКИ не имело активного препарата сравнения (исследование различных дозировок одного препарата) (14).

Из 69 публикаций, отобранных на скрининге, для двух статей не удалось найти полный текст публикаций; еще 49 были исключены на этапе оценки приемлемости исследований в связи с дублированием результатов одного РКИ, несоответствием исследуемого режима введения препаратов российской ИМП и другим причинам. Среди оставшихся 18 публикаций было дополнительно исключено РКИ COAST-W [12], поскольку популяция в данном РКИ на 100% представлена участниками с предшествующим опытом применения ГИБП<sup>9</sup>.

Таким образом, для количественного и качественного синтеза были отобраны 17 публикаций (16 статей на английском языке и одна — на русском), описывающие результаты 16 РКИ [4–6, 7, 10, 11, 26–36]. Перечень исключенных РКИ с указанием причин представлен в приложении 2. Диаграмма PRISMA с результатами поиска представлена на рисунке 1.

### Характеристика отобранных исследований и целевой популяции

В систематический обзор вошли 15 плацебо-контролируемых РКИ (в т. ч. COAST-V [10, 11] с дополнительным активным компаратором) и одно РКИ со сравнением двух ГИБП [7]. Результаты исследований содержат данные об эффективности и безопасности всех анализируемых ЛП после 12–16 недель терапии и опубликованы в период 2002–2020 гг.

При наличии для исследования опубликованных данных по исходным характеристикам, эффективности и безопасности для нескольких подгрупп в анализ включались данные по бионаивным участникам.

Общая численность популяции в сети метаанализа составила 3090 человек. Среднее число участников в исследовании составило 169 человек: от 43 [31] до 344 [32]. Демографические показатели и исходные характеристики заболевания в отобранных РКИ представлены в приложении 3. Средний возраст участников в РКИ варьировал от 29,6 до 48,0 лет. В отобранных РКИ преобладали мужчины: их доля составила от 63% [34] до 100% [31]. Средняя масса тела участников изменялась от 63 до 84 кг. Средний показатель индекса BASDAI на исходном уровне незначительно различался между РКИ и составил 6,4 балла: от 5,8 [29] до 7,1 [33]. Средние значения по шкалам BASFI и BASMI составили 5,3 (4,3–6,5) и 4,1 (3,0–5,8) соответственно. Практически все участники включенных РКИ ранее применяли НПВП, их средняя доля составила 87%: от 78% [32, 36] до 100% [31]. Высокая вариабельность средних значений между РКИ наблюдалась для длительности заболевания (от 2 [31] до 16 лет [27]) и для доли бионаивных пациентов: в большинстве РКИ<sup>10</sup> их доля составляла 100%, однако в трех РКИ [6, 26, 31] была включена смешанная популяция с долями бионаивных пациентов от 14% до 28%. Данные о ключевых модификаторах эффекта расходятся между отдельными РКИ и метаанализами [37–39], и зачастую длительность заболевания к ним не относят, в т. ч. ввиду противоречия в методике ее оценки. Таким образом, включенные РКИ имеют некоторую клиническую гетерогенность.

<sup>8</sup> Surface under the cumulative ranking (SUCRA) curve — метод ранжирования препаратов на основе значения площади поверхности под кумулятивной кривой распределения каждого препарата по ( $n - 1$ ) возможным рангам. Отражает общий ранг препарата в анализе по конкретному исходу в виде одного числа от 0 до 100%. Более высокое значение SUCRA соответствует более высокому рангу [25].

<sup>9</sup> Дополнительное обоснование представлено в разделе обсуждения полученных результатов.

<sup>10</sup> В MEASURE 2 и MEASURE 4 были включены пациенты как наивные, так и получавшие ранее терапию ГИБП, однако в синтез доказательств была включена только подгруппа наивных по ГИБП пациентов.

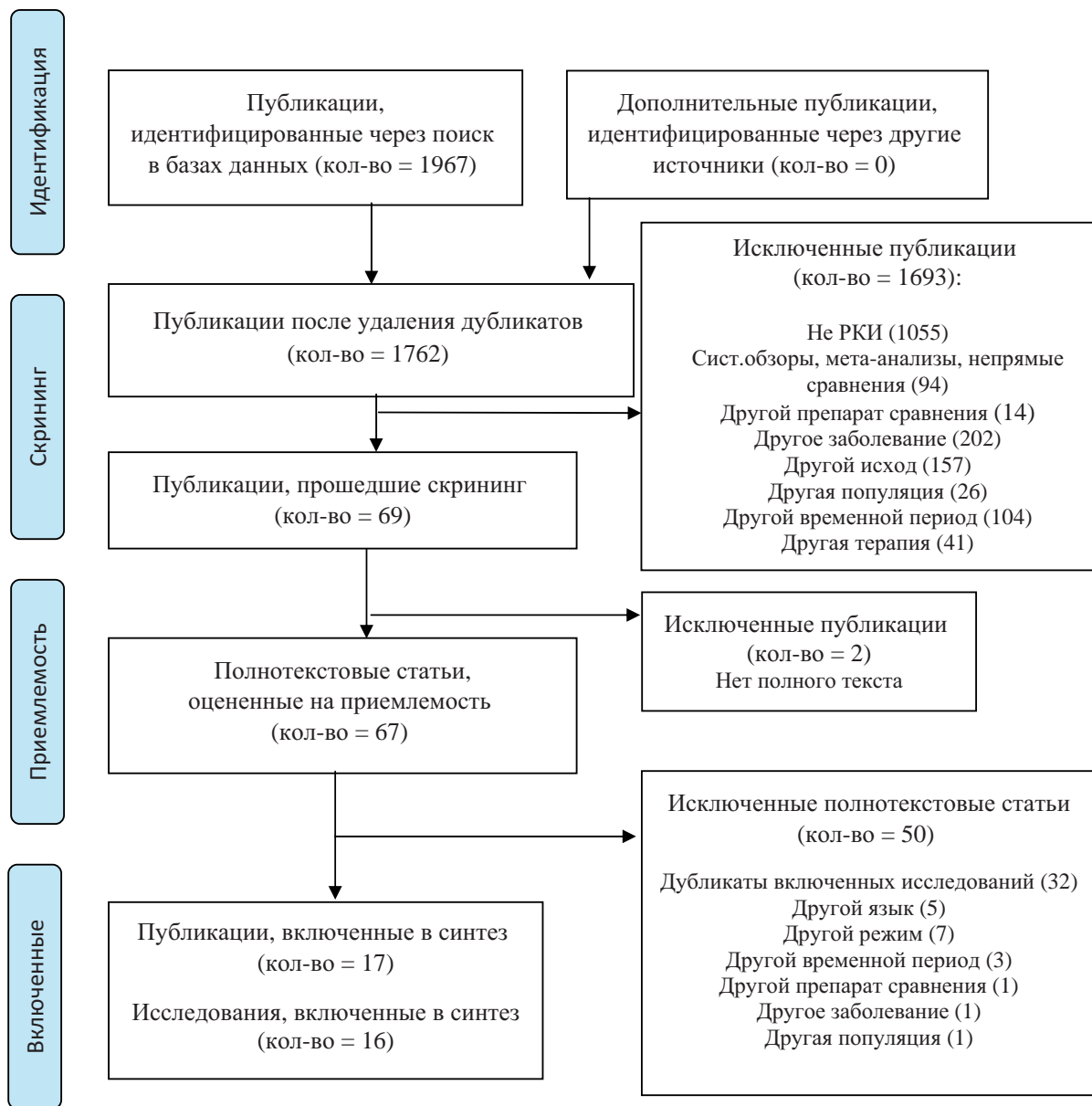


Рис. 1. Диаграмма PRISMA

В рамках систематического обзора не было выявлено значимой методологической гетерогенности в режимах применения, лекарственных формах и дозировках используемых ЛП, методах и временных интервалах (12–16 недель) оценки эффективности и безопасности. Данные РКИ по анализируемым исходам эффективности и безопасности представлены в приложении 4.

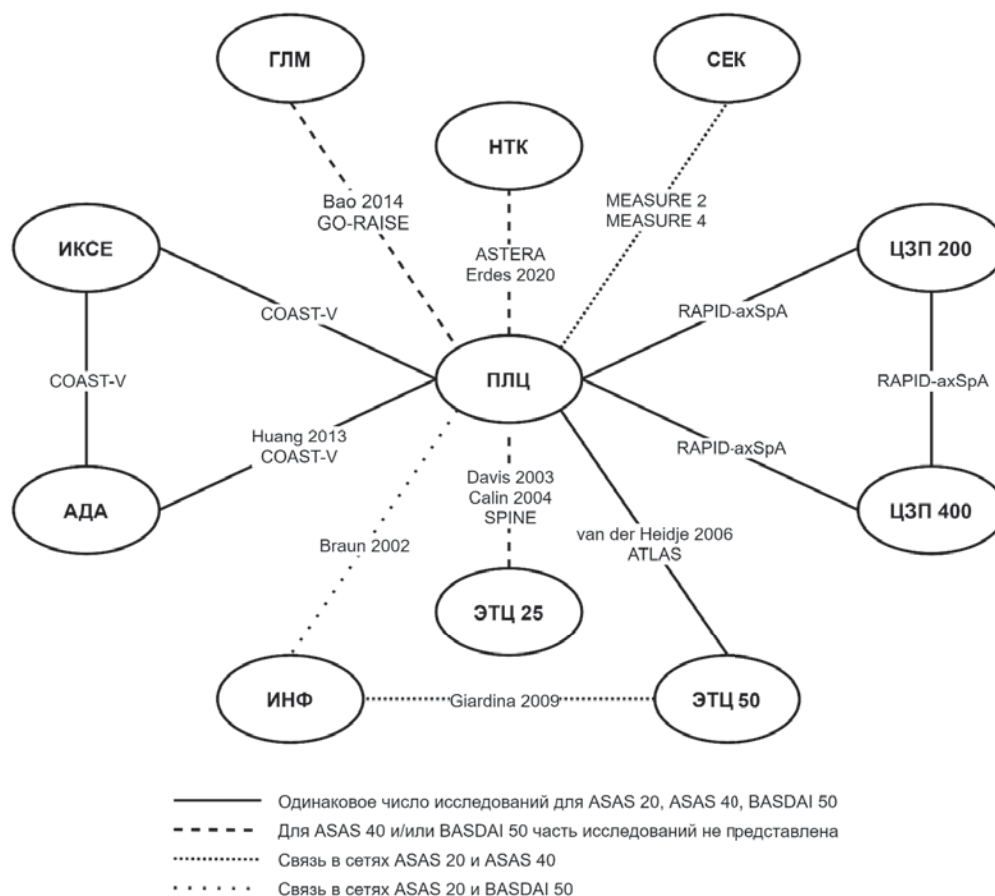
Результаты оценки общего риска систематической ошибки (СО) в соответствии с RoB2 представлены в приложении 5. 3 из 16 РКИ получили низкую оценку риска СО, еще 3 РКИ – высокую. 8 РКИ характеризовались неопределенным общим риском СО, по двум РКИ мнения экспертов разошлись. При определении методологического качества отобранных РКИ уровень согласованности мнения экспертов на основе коэффициента Каппа Козна был отличным или очень хорошим по всем доменам RoB2, кроме 5-го, где часто отсутствовала необходимая для анализа информация в опубликованных результатах РКИ.

Было выявлено наличие некоторого публикационно-го смещения по критериям эффективности (приложение 6), что следует учесть при интерпретации результатов синтеза.

Результаты оценки статистической гетерогенности представлены в приложении 7. По всем анализируемым исходам плацебо-контролируемые РКИ АДА, ГЛМ, НТК и СЕК характеризуются умеренной и значительной гетерогенностью, в т.ч. статистически значимой для исходов ASAS 20/40 и НЯ, что согласуется с наличием некоторой клинической гетерогенности между РКИ. В связи с этим для всех анализируемых исходов проводились построение и интерпретация моделей сетевого метаанализа со случайными эффектами (*random effects*, RE).

#### Результаты сетевого метаанализа

Сетевым метаанализом по классам ГИБП показаны отсутствие статистически значимых различий между классами ингибиторов ИЛ-17 и ингибиторов ФНО-α по всем показателям эффективности и безопасности. Вместе с тем класс



**Рис. 2.** Сетевая диаграмма по критериям эффективности ASAS 20, ASAS 40, BASDAI 50. Здесь и далее: НТК – нетакимаб, ИКСЕ – иксекизумаб, СЕК – секукинумаб, АДА – адалимумаб, ИНФ – инфликсимаб, ЦЗП – цертолизумаба пэгол (200 и 400 мг), ЭТЦ – этанерцепт (25 и 50 мг), ПЛЦ – плацебо

ингибиторов ИЛ-17 характеризовался более высоким рангом в соответствии со значением SUCRA. Результаты представлены в приложении 8. Исследование A. R. Giardina и соавт. [7] было исключено при проведении этого анализа, поскольку сравнивает препараты одного класса (ингибиторы ФНО-α).

Схема сетей по критериям эффективности ASAS 20/40 и BASDAI 50 представлена на рисунке 2. Данные по достижению ответа ASAS 20 за анализируемый период 12–16 недель представлены во всех 16 РКИ.

**ASAS 20.** Статистически значимое превосходство над плацебо продемонстрировали все препараты, кроме ЦЗП 200 мг (рис. 3). Парные непрямые сравнения ГИБП показали доминирующее положение НТК, который продемонстрировал статистически значимое превосходство над всеми другими препаратами, рассматриваемыми в анализе: как ингибиторов ИЛ-17, так и ингибиторов ФНО-α. Другие ГИБП имели паритет по критериям достижения ответа на терапию ASAS 20. Наиболее высокие ранги по значениям SUCRA получили НТК (100%) и ИНФ (80%); значения SUCRA для ИКСЕ, ЭТЦ, ГЛМ и АДА очень близки (50–60%) и могут быть отнесены к одному рангу.

**ASAS 40.** В синтез вошли 13 РКИ. Все исследуемые препараты, кроме ЦЗП 200 мг и ЭТЦ 25 мг, продемонстрировали статистически значимое превосходство над плацебо (рис. 4). В классе ингибиторов ИЛ-17 НТК статистически значимо превосходит СЕК и имеет сопоставимую эффективность с ИКСЕ, при этом попарное сравнение ИКСЕ и СЕК не показало статистически значимых различий. НТК также показал преимущество над всеми иФНО-α,

кроме ИНФ и ЭТЦ 50 мг. Вместе с тем внутри класса иФНО-α все ГИБП продемонстрировали сопоставимую эффективность. Ранжирование по значениям SUCRA подтверждает превосходство НТК (97%) в сети доказательств, вторую позицию делят ИНФ и ИКСЕ (70–75%). Опции терапии ЭТЦ 50 мг, АДА, ЦЗП 400 мг и ГЛМ характеризуются значениями SUCRA 50–60% и могут рассматриваться как равные по данному исходу эффективности.

**BASDAI 50.** Число РКИ – 8. СЕК и ГЛМ не вошли в сеть ввиду отсутствия опубликованных данных. Все препараты, кроме ЭТЦ 25 мг, продемонстрировали преимущество над плацебо (рис. 3). НТК статистически значимо превосходит ИКСЕ, АДА и ЭТЦ 25 мг. При сравнении между собой ингибиторы ФНО-α не имели значимых различий по данному показателю. С точки зрения рангов на основе значений SUCRA верхние строчки занимают НТК (94%) и ИНФ (80%); ЭТЦ 50 мг и ЦЗП (200 и 400 мг) характеризуются почти одинаковыми значениями SUCRA (55–56%) и делят третий ранг. Результаты непрямого сравнения по данному исходу представлены в приложении 9.

**BASDAI и BASFI** – изменение относительно исходного уровня. Все ГИБП показали превосходство над плацебо (приложение 9). Большое количество пропусков данных по этим показателям во включенных РКИ привело к недостатку статистической мощности и не позволили построить адекватные модели случайных эффектов, в связи с чем результаты не интерпретировались.

**НЯ.** В анализ безопасности были включены 12 РКИ. ИНФ не вошел в сеть доказательств ввиду отсутствия

										BASDAI 50		
НТК	1,14 [0,67 - 2,89]	1,76 [1,02 - 4,67]	1,57 [0,91 - 4,16]	2,50 [1,13 - 9,14]			2,06 [1,21 - 4,72]	1,58 [0,88 - 4,69]			1,56 [0,88 - 4,54]	5,77 [2,61 - 13,80]
1,24 [1,01 - 2,46]	ИНФ	1,49 [0,67 - 3,98]	1,33 [0,58 - 3,55]	2,08 [0,81 - 7,64]			1,72 [0,82 - 4,06]	1,34 [0,57 - 3,98]			1,33 [0,56 - 3,85]	4,74 [2,11 - 11,73]
1,46 [1,07 - 3,35]	1,14 [0,74 - 2,17]	ИКСЕ	0,90 [0,38 - 2,07]	1,39 [0,53 - 4,37]			1,15 [0,62 - 2,00]	0,91 [0,36 - 2,32]			0,90 [0,36 - 2,25]	3,14 [1,60 - 6,08]
1,47 [1,07 - 3,38]	1,15 [0,83 - 1,99]	1,00 [0,58 - 1,76]	ЭТЦ 50	1,54 [0,59 - 5,14]			1,28 [0,60 - 2,66]	1,01 [0,40 - 2,68]			1,00 [0,40 - 2,61]	3,49 [1,71 - 7,31]
1,51 [1,10 - 3,21]	1,18 [0,80 - 2,05]	1,03 [0,62 - 1,62]	1,03 [0,62 - 1,62]	ЭТЦ 25			0,83 [0,28 - 1,91]	0,66 [0,19 - 1,88]			0,65 [0,19 - 1,83]	2,22 [0,84 - 5,14]
1,54 [1,10 - 3,39]	1,20 [0,80 - 2,17]	1,04 [0,63 - 1,71]	1,04 [0,62 - 1,71]	1,01 [0,68 - 1,56]	ГЛМ							
1,54 [1,11 - 3,25]	1,20 [0,82 - 2,06]	1,04 [0,69 - 1,52]	1,04 [0,64 - 1,62]	1,01 [0,70 - 1,48]	1,00 [0,67 - 1,47]	АДА	0,79 [0,36 - 1,88]				0,78 [0,36 - 1,81]	2,73 [1,71 - 4,40]
1,68 [1,10 - 4,83]	1,31 [0,81 - 3,12]	1,13 [0,64 - 2,47]	1,12 [0,64 - 2,47]	1,10 [0,68 - 2,30]	1,08 [0,65 - 2,27]	1,08 [0,68 - 2,22]	ЦЗП 400				0,99 [0,53 - 1,83]	3,44 [1,54 - 7,78]
1,92 [1,18 - 5,09]	1,48 [0,95 - 3,19]	1,27 [0,77 - 2,48]	1,27 [0,76 - 2,47]	1,24 [0,82 - 2,27]	1,22 [0,78 - 2,25]	1,22 [0,82 - 2,18]	1,11 [0,55 - 2,20]	СЕК				
1,96 [1,16 - 6,21]	1,51 [0,91 - 3,96]	1,30 [0,74 - 3,11]	1,29 [0,73 - 3,12]	1,26 [0,78 - 2,91]	1,25 [0,74 - 2,87]	1,25 [0,78 - 2,80]	1,14 [0,68 - 2,18]	1,02 [0,53 - 2,27]	ЦЗП 200			3,48 [1,57 - 7,83]
3,34 [1,58 - 9,34]	2,55 [1,43 - 5,54]	2,17 [1,31 - 4,17]	2,16 [1,31 - 4,16]	2,13 [1,36 - 3,69]	2,09 [1,33 - 3,66]	2,11 [1,36 - 3,50]	1,86 [1,06 - 3,68]	1,66 [1,11 - 2,85]	1,61 [0,87 - 3,10]	ПЛЦ		

ASAS 20

Рис. 3. ОР [95% ДИ] для ASAS 20 (нижний треугольник) и BASDAI 50 (верхний треугольник). ОР>1 соответствует превосходству по эффективности. Статистически значимые различия выделены цветом. Таблица читается слева направо: для ASAS 20 значение в ячейке – ОР препарата по столбцу к препарату по строке, по BASDAI 50 значение в ячейке – ОР препарата по строке к препарату по столбцу. ОР в обратном направлении – (1/ОР) в ячейке

											НЯ	
НТК		0,95 [0,48 - 1,71]	1,05 [0,52 - 2,22]	0,84 [0,43 - 1,20]	0,85 [0,40 - 1,43]	0,96 [0,50 - 1,59]	0,82 [0,38 - 1,34]	1,14 [0,54 - 2,94]	0,83 [0,41 - 1,21]	1,06 [0,64 - 1,58]		
1,31 [0,78 - 4,59]	ИНФ											
1,43 [0,95 - 3,28]	1,08 [0,36 - 2,52]	ИКСЕ	1,11 [0,58 - 2,49]	0,89 [0,51 - 1,24]	0,90 [0,44 - 1,59]	1,01 [0,55 - 1,77]	0,87 [0,42 - 1,49]	1,21 [0,60 - 3,26]	0,88 [0,45 - 1,33]	1,12 [0,70 - 1,76]		
1,65 [1,00 - 4,43]	1,21 [0,57 - 2,37]	1,13 [0,55 - 2,63]	ЭТЦ 50	0,80 [0,36 - 1,23]	0,80 [0,34 - 1,44]	0,91 [0,42 - 1,62]	0,78 [0,32 - 1,35]	1,08 [0,47 - 2,90]	0,78 [0,34 - 1,24]	1,01 [0,53 - 1,62]		
1,77 [1,14 - 3,82]	1,30 [0,46 - 2,96]	1,21 [0,74 - 2,03]	1,07 [0,50 - 2,07]	АДА	1,00 [0,65 - 1,74]	1,14 [0,80 - 1,95]	0,98 [0,62 - 1,63]	1,37 [0,82 - 3,74]	0,99 [0,67 - 1,43]	1,28 [1,03 - 1,86]		
1,82 [1,03 - 5,48]	1,33 [0,44 - 4,05]	1,25 [0,59 - 3,27]	1,09 [0,45 - 2,93]	1,03 [0,51 - 2,46]	ЦЗП 400	1,12 [0,66 - 2,10]	0,97 [0,61 - 1,47]	1,35 [0,71 - 3,87]	0,98 [0,55 - 1,56]	1,25 [0,83 - 2,12]		
1,81 [1,11 - 4,31]	1,33 [0,46 - 3,29]	1,24 [0,65 - 2,55]	1,09 [0,49 - 2,31]	1,02 [0,59 - 1,87]	1,00 [0,40 - 2,15]	ГЛМ	0,86 [0,45 - 1,42]	1,19 [0,63 - 3,12]	0,87 [0,49 - 1,26]	1,10 [0,77 - 1,63]		
2,35 [1,16 - 7,79]	1,69 [0,54 - 5,76]	1,59 [0,72 - 4,62]	1,39 [0,57 - 4,12]	1,30 [0,63 - 3,48]	1,26 [0,66 - 2,70]	1,27 [0,58 - 3,50]	ЦЗП 200	1,40 [0,75 - 4,07]	1,01 [0,59 - 1,63]	1,30 [0,89 - 2,24]		
2,49 [1,17 - 9,01]	1,78 [0,55 - 6,59]	1,68 [0,73 - 5,37]	1,46 [0,57 - 4,77]	1,38 [0,64 - 4,04]	1,33 [0,47 - 4,37]	1,34 [0,58 - 4,09]	1,05 [0,34 - 3,46]	ЭТЦ 25	0,72 [0,26 - 1,23]	0,93 [0,40 - 1,61]		
2,88 [1,40 - 8,01]	2,05 [0,69 - 5,96]	1,93 [0,94 - 4,63]	1,68 [0,74 - 4,14]	1,58 [0,85 - 3,37]	1,53 [0,61 - 3,84]	1,54 [0,77 - 3,45]	1,21 [0,44 - 3,05]	1,14 [0,38 - 3,00]	СЕК	1,30 [1,00 - 2,01]		
5,31 [2,40 - 12,78]	3,69 [1,38 - 9,64]	3,52 [1,84 - 7,02]	3,03 [1,53 - 6,36]	2,89 [1,77 - 4,79]	2,73 [1,28 - 5,94]	2,79 [1,63 - 5,07]	2,14 [0,93 - 4,68]	2,03 [0,80 - 4,68]	1,78 [1,00 - 3,25]	ПЛЦ		

ASAS 40

Рис. 4. ОР [95% ДИ] для ASAS 40 (нижний треугольник, ОР>1 – превосходство по эффективности) и НЯ (верхний треугольник, ОР<1 – более благоприятный профиль безопасности). Статистически значимые различия выделены цветом. Таблица читается слева направо: для ASAS 40 значение в ячейке – ОР препарата по столбцу к препарату по строке, по частоте развития НЯ значение в ячейке – ОР препарата по строке к препарату по столбцу. ОР в обратном направлении – (1/ОР) в ячейке



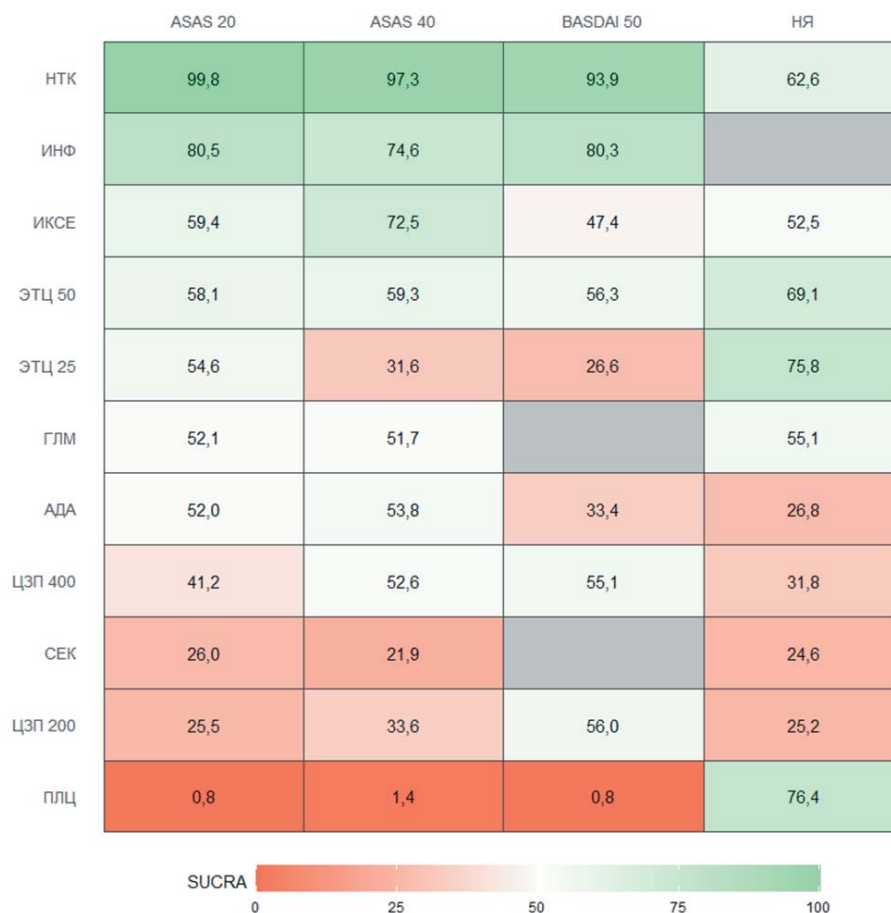


Рис. 5. Тепловая карта на основе значений SUCRA

Примечание: Препараты отсортированы в порядке убывания значения SUCRA по критерию ASAS 20.

опубликованных данных. Все рассматриваемые ГИБП обладают сопоставимым профилем безопасности, однако АДА и СЕК продемонстрировали статистически значимо менее благоприятный профиль по сравнению с плацебо (рис. 4).

СНЯ. В сеть метаанализа включены 12<sup>11</sup> РКИ. Все препараты продемонстрировали сопоставимый профиль безопасности по числу СНЯ (приложение 9). В связи с большим количеством РКИ с нулевым числом пациентов, у которых произошло событие, в т. ч. нулевых значений во всех входящих в КИ группах терапии (*sparse data*), массовое применение поправочных коэффициентов исключает возможность адекватной интерпретации результатов модели.

Сводная таблица с тепловой картой на основе значений SUCRA по всем анализируемым исходам эффективности и безопасности, кроме исключенных из интерпретации, представлена на рисунке 5. Совокупные частоты ЛП (*pooled rates*) для этих исходов, полученные по результатам моделирования, представлены в приложении 10. Функции распределения рангов по каждому ЛП представлены в приложении 11.

### Обсуждение

По результатам проведения анализа, класс ингибиторов ИЛ-17 не продемонстрировал статистически значимых различий в эффективности и безопасности по сравнению

с ингибиторами ФНО-α, однако характеризовался более высокими значениями SUCRA.

По совокупности анализируемых исходов, чаще всего лучшие значения показывали ингибиторы ИЛ-17 НТК и ИКСЕ, а также ингибиторы ФНО-α ИНФ и ЭТЦ 50 мг. По двум из трех критериев эффективности препаратам ЭТЦ 25 мг и ЦЗП 200 мг не удалось достичь статистически значимого превосходства над плацебо. Изучение причин показало, что чаще всего это обусловлено всего одним РКИ в сети метаанализа и более низкими, чем у остальных ГИБП в сети, размерами эффекта относительно плацебо (около 20%, в то время как у других ГИБП – ≥30%). Однако стоит отметить, что ЭТЦ 50 мг и ЦЗП 400 мг характеризуются более высокими значениями размеров эффекта и существенно улучшает позиции этих препаратов в совокупных результатах проведенного метаанализа. Несмотря на отсутствие данных по исходу BASDAI 50, из рисунка 5 видно, что ГЛМ уверенно сохраняет средние позиции при ранжировании ЛП по каждому из анализируемых исходов.

Результаты полученных попарных не прямых сравнений ГИБП по критериям эффективности в целом согласуются с ранее опубликованными сетевыми метаанализами в АС [13, 15, 16]. Однако их нельзя сравнивать напрямую ввиду существенных различий в составе оцениваемых препаратов и режимов их применения: в сетевые метаанализы [15, 16] включены все целевые препараты,

<sup>11</sup> Исследование [31] было исключено из анализа в соответствии с рекомендациями NICE TSD 2 [22], т. к. в обеих группах частота события составила 0.



зарегистрированные на мировом рынке по показанию АС на момент проведения исследования; в работе Chen С. и соавт. [15] дополнительно рассматриваются препараты, находящиеся в разработке; в исследование R. Wang и соавт. [13] вошли только ингибиторы ФНО- $\alpha$  и их биоаналоги, а результаты представлялись в целом по препаратам, без разделения на включенные дозировки. В данный метаанализ включали исследования ГИБП с дозировками, зарегистрированными в РФ, и в режимах применения в соответствии с российской ИМП. Кроме того, в сетевой метаанализ был включен отечественный препарат НТК, зарегистрированный только в РФ по показанию АС в начале 2020 г.

В опубликованных ранее сетевых метаанализах не сравниваются исходы безопасности, т.к. в РКИ часто не хватает периода последующего наблюдения и размера выборки, чтобы выявить различия между препаратами в этих исходах. Данный метаанализ также показал сопоставимый профиль безопасности между анализируемыми ГИБП за период 12–16 недель терапии.

Стоит отметить, что критерии поиска не ограничивали наличие у пациентов предшествующего опыта терапии ГИБП. Однако половина из включенных РКИ оценивала эффективность и безопасность применения ГИБП только у наивных пациентов с АС. Популяция в нескольких отобранных РКИ была смешанной [6, 26, 31, 33, 34], при этом в MEASURE 2 [34] и MEASURE 4 [33] были представлены результаты для подгрупп бионаивных и бионаивных в отношении предшествующего опыта применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  пациентов. Только в одном исследовании – COAST-W [12] – популяция на 100% состояла из пациентов, имеющих непереносимость/неадекватный ответ на предшествующую терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$ . На примере ингибиторов ФНО- $\alpha$  доказано, что эффективность каждого последующего ГИБП снижается [40], поэтому такие различия в анализируемой популяции могут оказывать влияние на результаты анализа и приводить к неверным выводам. В связи с невозможностью проведения синтеза отдельно для субпопуляции с неэффективностью предыдущей биологической терапии (ограничен объем РКИ) было принято решение ограничить популяцию для проведения сетевого метаанализа только РКИ с бионаивной и смешанной популяцией. Вместе с тем, дополнительно был проведен анализ чувствительности с включением в сеть доказательств исследования COAST-W [12], который продемонстрировал ухудшение показателей для ИКСЕ при применении у пациентов, ранее леченных ингибиторами ФНО- $\alpha$ , подтвердив таким образом тезис о влиянии линии терапии на эффективность. Результаты анализа чувствительности представлены в приложении 12.

### Ограничения

Популяция пациентов в отобранных РКИ отличалась некоторой клинической гетерогенностью. В сеть метаанализа включались РКИ, оценивающие эффективность и безопасность терапии как у бионаивных, так и бионаивных пациентов. Кроме того, наблюдалась вариабельность средних значений длительности заболевания между исследованиями: в РКИ НТК [26, 31] длительность заболевания у участников была значительно меньше по сравнению с исследованиями других препаратов, что может быть обусловлено разными подходами к ее определению:

время с момента появления первых симптомов заболевания [41, 42], время с момента постановки врачом диагноза или оба варианта [43]. Как правило, АС редко диагностируется на ранней стадии, и интервал между появлением первых симптомов и постановкой диагноза может составлять в среднем 4–9 лет [41]. Тем не менее, определить первые симптомы АС непросто, т.к. боль в спине не всегда может быть первым симптомом: это заболевание может проявляться энтезитом, поражением периферических суставов или даже внескелетными симптомами, такими как острый передний увеит [44].

Достоверная база эффективности и безопасности для большинства ГИБП в сети метаанализа представлена в основном одним плацебо-контролируемым РКИ. Недостаток опубликованных данных также ограничивал выбор конечных точек по эффективности ГИБП, рассмотренных в данном анализе. В большинстве исследований не сообщалось о динамике отдельных клинических и/или лабораторных маркеров активности заболевания (например, проявления энтезита и дактилита, среднее изменение С-реактивного белка (СРБ)).

Показатели ASAS и BASDAI представляют собой субъективную оценку пациентом своего состояния и не всегда могут полностью отразить статус пациента. Такие исходы, как индекс активности АС (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS), позволяют более объективно оценить состояние пациента и эффективность терапии, поскольку включают объективные признаки воспаления (С-реактивный белок, СРБ; скорость оседания эритроцитов, СОЭ). Однако основной конечной точкой в РКИ остается индекс ASAS 20/40, а оценка индекса ASDAS не всегда присутствует в ранних публикациях (например, по ингибиторам ФНО- $\alpha$ ) и очень редко представлена даже в более поздних статьях по результатам РКИ и ИЛ-17, что не позволяет провести моделирование по данному исходу.

Стоит отметить и отсутствие единого подхода к анализу и репортированию непрерывных показателей эффективности (например, изменение BASDAI и BASFI от исходного уровня), что приводит к частому представлению описательных статистик медианой изменения и квартилями, которое не может служить полноценной альтернативой среднему значению и стандартной ошибке, необходимых для выполнения моделирования по данным показателям. В связи с этим построить адекватные модели по указанным конечным точкам в данном исследовании не удалось.

Несмотря на то, что ИНФ характеризуется высокой эффективностью после 12 недель терапии, многие исследователи отмечают снижение ответа на терапию у некоторых пациентов, в ряде случаев обусловленное выработкой антител к препарату, что в свою очередь может приводить к снижению уровня препарата в крови, а также большому риску инфузионных реакций [45–47]. Так, частота обнаружения антител к препарату на фоне терапии ИНФ составляет 12–44% при ревматоидном артрите [45] и до 29% при АС [47], поэтому интерпретировать результаты попарных не прямых сравнений и достаточно высокую позицию ИНФ при ранжировании во всех анализируемых исходах следует с учетом потенциального ускользания эффекта в долгосрочной перспективе. Аналогичная ситуация наблюдалась у пациентов с активным АС, получающих терапию АДА [48].

Для получения более достоверных сравнений препаратов по эффективности и безопасности существует необходимость оценки более долгосрочных данных, однако в настоящее время это невозможно в связи с очень маленьким количеством РКИ, сравнивающих ГИБП напрямую, а плацебо-контролируемый период в исследованиях ограничен 12–16 неделями по этическим соображениям. Кроме того, в последнее время появилась тенденция к проведению РКИ на смешанной популяции: не только в отношении наличия опыта применения ГИБП, но и в отношении диагноза — нр-аксСпА и р-аксСпА, что также затрудняет сопоставление результатов РКИ.

### Заключение

Данное исследование представляет собой первый систематический обзор литературы и сетевой метаанализ сравнительной клинической эффективности и безопасности применения ГИБП для лечения активного АС в условиях системы здравоохранения РФ.

По результатам сетевого метаанализа ингибитор ИЛ-17 НТК и ИКСЕ, а также ингибитор ФНО- $\alpha$  ИНФ продемонстрировали наиболее высокую эффективность по сравнению с другими ГИБП для лечения активного АС по показателям достижения ответа ASAS 20/40, BASDAI

50. Все включенные в анализ ЛП обладали сопоставимым профилем безопасности по частоте развития НЯ.

В обзоре проанализированы краткосрочные данные РКИ (12–16 недель терапии). В реальной клинической практике решение о выборе терапии основывается на согласованном решении врача и пациента в соответствии с конкретной клинической ситуацией.

Приведенные результаты могут быть полезны для специалистов сферы здравоохранения при принятии решений по выбору оптимальной терапии взрослых пациентов с активным АС.

### Дополнительная информация

*Конфликт интересов.* Автор Т. В. Дубинина оказывает консультативные услуги, получает гонорары за лекторскую деятельность и гранты от компаний AbbVie, BIOCAD, Eli Lilly and Company, MSD (Merck & Co.), Novartis, Pfizer, UCB Pharma. Автор И. З. Гайдукова оказывает консультативные услуги и/или получает гонорар за чтение лекций от компаний AbbVie, BIOCAD, Eli Lilly and Company, MSD (Merck & Co.), Novartis, Pfizer, Sandoz. Авторы В. Д. Соколова, В. В. Младов, Д. Г. Толкачева являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД». Статья опубликована при финансовой поддержке ЗАО «БИОКАД».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ. и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–660. [Erdes SF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):657–660 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Ли́ла АМ, Древалёв РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112–119. [Lila AM, Dreval RO, Shipitsin VV. Assessment of the organization of medical care and drug provision for rheumatic diseases and the socio-economic burden of these diseases in the Russian Federation. Modern Rheumatology Journal. 2018;12(3):112–119 (In Russ.)].
3. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978–991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
4. Bao C, Huang F, Khan MA, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Rheumatology (Oxford). 2014;53(9):1654–1663. DOI: 10.1093/rheumatology/keu132
5. Inman RD, Davis Jr JC, Heijde DVD, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3402–3412. DOI: 10.1002/art.23969
6. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):39–47.
7. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2010;30:1437–1440. DOI: 10.1007/s00296-009-1157-3
8. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390(10089):73–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4
9. Gravallese EM, Schett G. Effects of the IL-23–IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14:631–640. DOI: 10.1038/s41584-018-0091-8
10. Dougados M, Wei JCC, Landewe R, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). Ann Rheum Dis. 2020;79(2):176–185. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216118
11. van der Heijde D, Wei JCC, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10163):2441–2451. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9
12. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: Sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheum. 2019;71(4):599–611. DOI: 10.1002/art.40753
13. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in ankylosing spondylitis: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. J Rheumatol. 2018;45(4):481–490. DOI: 10.3899/jrheum.170224
14. Yin Y, Wang M, Liu M. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2020;22:1–11. DOI: 10.1186/s13075-020-02208-w
15. Chen C, Zhang X, Xiao L, et al. Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: A systematic review and a network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(11):e3060. DOI: 10.1097/MD.0000000000003060
16. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2020;39:2307–2315. DOI: 10.1007/s10067-020-04970-3

17. Tolkacheva D, Sokolova V, Mladov V. A systematic review and network meta-analysis of comparative efficacy and safety of biologics for radiographic axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis) in the Russian Federation. PROSPERO 2020 CRD42020192389. URL: [https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display\\_record.php?ID=CRD42020192389](https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?ID=CRD42020192389) (Date accessed: 2020).
18. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. Revision 1. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf) (Date accessed: 2020).
19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. DOI: 10.1136/bmj.14898
20. Омельяновский ВВ, Авксентьева МВ, Сура МВ, и др. Методические рекомендации по оценке сравнительной эффективности и безопасности лекарственного препарата. 2016. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV, et al. Guidelines for assessing the comparative efficacy and safety of a medicinal product. 2016. (In Russ.)]. URL: <https://rosmedex.ru/hta/recom/> (Date accessed: 2020)
21. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. URL: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org) (Date accessed: 2020)
22. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, et al. NICE DSU Technical support document 2: A generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. URL: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/A-general-linear-modelling-framework-for-pairwise-and-network-meta-analysis-of-randomised-controlled-trials.pdf> (Date accessed: 2020)
23. Turner RM, Jackson B, Wei Y, et al. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2014;34:984–998.
24. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. NICE DSU Technical support document 5: Evidence synthesis in the baseline natural history model. URL: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD5-Baseline.final-report.08.05.12.pdf> (Date accessed: 2020)
25. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Systematic reviews*. 2017;6(1):1–5. DOI: 10.1186/s13643-017-0473-z
26. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрдеc ШФ, и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):376–386. [Mazurov VI, Gaydukova IZ, Erdes S, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376–386 (In Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-376-386
27. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313):1187–1193. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08215-6
28. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1594–1600. DOI: 10.1136/ard.2004.020875
29. Davis Jr JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3230–3236. DOI: 10.1002/art.11325
30. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):799–804. DOI: 10.1136/ard.2010.139261
31. Erdes S, Nasonov E, Kunder E, et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):27–34.
32. Huang F, Gu J, Zhu P, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: Results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):587–594. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202533
33. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatology and Therapy*. 2018;5(2):447–462. DOI: 10.1007/s40744-018-0123-5
34. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: Results from the MEASURE 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):571–592. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210023
35. 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;54(7):2136–2146. DOI: 10.1002/art.21913
36. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1572–1577. DOI: 10.1136/ard.2006.056747.
37. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, et al. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD open*. 2015;1(1):1–11. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000017.
38. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: A prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R94. DOI: 10.1186/ar3369
39. Davis JC, van der Heijde DM, Dougados M, et al. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1751–1754.
40. Emperiale V, Sánchez-Piedra C, Bohórquez C, et al. FRI0389 Effectiveness of biologic therapy on disease activity in ankylosing spondylitis: A BIOBADASER III observational study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:879–880.
41. van der Linden SM, Valkenburg HA, De Jongh BM, et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27(3):241–249. DOI: 10.1002/art.1780270301
42. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, et al. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol*. 2002;29(6):1236–1243.
43. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E. A comparative study of the usefulness of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index and the Dougados Functional Index in the assessment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26(4):961–965.
44. Davis JC, Dougados M, Braun J, et al. Definition of disease duration in ankylosing spondylitis: reassessing the concept. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1518–1520. DOI: 10.1136/ard.2005.044834
45. Ikawa EN, de Carvalho JF, Silva CAA, et al. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2–3):82–89.

46. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1955–1960.
47. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1252–1254.
48. Kneepkens EL, Wei JC, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):396–401. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204185

## СПИСОК ПРИЛОЖЕНИЙ

- Приложение 1. Стратегии поиска  
Приложение 2. Перечень исключенных исследований  
Приложение 3. Характеристики популяции  
Приложение 4. Данные по эффективности и безопасности  
Приложение 5. Результаты оценки риска систематической ошибки  
Приложение 6. Результаты оценки публикационного смещения  
Приложение 7. Результаты оценки статистической гетерогенности  
Приложение 8. Результаты анализа по классам препаратов  
Приложение 9. Парные не прямые сравнения препаратов  
Приложение 10. Совокупные частоты препаратов  
Приложение 11. Функции распределения рангов по препаратам  
Приложение 12. Результаты анализа чувствительности

Скачать текст Приложения: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-6-suppl>

Дубинина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Гайдукова И.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Соколова В.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7335-4852>

Младов В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6835-5578>

Толкачева Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>