

Долгосрочная эффективность нетакимаба в терапии рентгенологического аксиального спондилоартрита: результаты систематического обзора и симуляционных не прямых сравнений

А.М. Лила^{1,2}, Т.В. Дубинина¹, О.Н. МIRONENKO³, А.А. Лазарев⁴, К.В. Сапожников⁵,
К.А. Катилова³, Д.Г. Толкачева³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» 119571, Российская Федерация, Москва, просп. Вернадского, 82

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф.

М.А. Бонч-Бруевича» 191186, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 61А

⁵ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации 194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Цель исследования — сравнение долгосрочной эффективности нетакимаба с таковой у других зарегистрированных в Российской Федерации препаратов для терапии рентгенологического аксиального спондилоартрита на горизонте до 3 лет.

Материал и методы. Проведен систематический поиск литературы в базах PubMed и Embase. Отобрано 19 публикаций, оценивающих результаты 11 клинических исследований. Для сравнения использован метод симуляционного непрямого сравнения, согласно рекомендациям NICE DSU TSD 18 (National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit Technical Support Document 18). Вмешивающиеся переменные для коррекции: возраст, пол, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), С-реактивный белок, длительность заболевания после постановки диагноза, статус HLA-B27.

Результаты. Нетакимаб продемонстрировал превосходство над всеми ингибиторами фактора некроза опухоли α и интерлейкина 17, а также над тофацитинибом по основным конечным точкам эффективности ASAS20 и ASAS40 (20%- и 40%-е улучшение соответственно по критериям Assessment of SpondyloArthritis international Society) на горизонте до 3 лет.

Заключение. Нетакимаб является одним из наиболее эффективных среди доступных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для длительного лечения активного аксиального спондилоартрита. Использование нетакимаба в качестве стартового ГИБП позволяет с наибольшей вероятностью достичь целей лечения. Результаты полезны для принятия обоснованных клинических решений при определении тактики применения ГИБП с учетом профиля пациента.

Ключевые слова: нетакимаб, рентгенологический аксиальный спондилоартрит, ингибиторы интерлейкина 17, ингибиторы фактора некроза опухоли α , ингибиторы Янус-киназы, долгосрочная эффективность, не прямое сравнение, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Лила АМ, Дубинина ТВ, МIRONENKO ОН, Лазарев АА, Сапожников КВ, Катилова КА, Толкачева ДГ. Долгосрочная эффективность нетакимаба в терапии рентгенологического аксиального спондилоартрита: результаты систематического обзора и симуляционных не прямых сравнений. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(4):385–397.

LONG-TERM EFFICACY OF NETAKIMAB IN THE TREATMENT OF RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: RESULTS OF A SYSTEMATIC REVIEW AND SIMULATED INDIRECT COMPARISONS

Aleksander M. Lila^{1,2}, Tatiana V. Dubinina¹, Olga N. Mironenko³, Andrey A. Lazarev⁴, Kirill V. Sapozhnikov⁵, Kristina A. Katilova³, Daria G. Tolкачева³

The aim — to compare the long-term efficacy of netakimab with other registered drugs in the Russian Federation to treat radiographic axial spondyloarthritis over a period of up to 3 years.

Materials and methods. A systematic literature search was conducted in PubMed and Embase databases. 19 publications evaluating the results of 11 clinical trials were selected. The simulated treatment comparison method according to NICE DSU TSD 18 (National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit Technical Support Document 18) recommendations was used for comparison. Age, sex, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), C-reactive protein, disease duration since axial spondyloarthritis diagnosis, and HLA-B27 status were selected as confounding variables for adjustment.

Results. Netakimab demonstrated superiority over all interleukin 17 and tumor necrosis factor α (TNF- α) inhibitors, as well as tofacitinib, on the main efficacy endpoints ASAS20 and ASAS40 (20% and 40% improvement according to the Assessment of SpondyloArthritis international Society criteria) over a period of up to 3 years. No superiority was detected compared to upadacitinib.

Conclusion. Netakimab is one of the most superior therapeutic option among available biologics for long-term treatment of active axial spondyloarthritis. Using netakimab as the first-line or second-line therapy allows achieving treatment goals with the highest probability. The results are useful for evidence-based clinical decision-making when choosing biological therapy considering patient profile and can be used for planning treatment strategy after TNF- α inhibitor failure.

Key words: netakimab, radiographic axial spondyloarthritis, interleukin 17 inhibitors, tumor necrosis factor α inhibitors, Janus kinase inhibitors, long-term efficacy, indirect comparison, biologics

For citation: Lila AM, Dubinina TV, Mironenko ON, Lazarev AA, Sapozhnikov KV, Katilova KA, Tolкачева DG. Long-term efficacy of netakimab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: Results of a systematic review and simulated indirect comparisons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(4):385–397 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-385-397

115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

³Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration 119571, Russian Federation, Moscow, Vernadskogo avenue, 82
⁴The Bonch-Bruевич St Petersburg State University of Telecommunications 191186, Russian Federation, Saint Petersburg, Moika river embankment, 61A
⁵S.M. Kirov Military Medical Academy 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6

Контакты: Дубинина Татьяна Васильевна, tatiana-dubinina@mail.ru
Contacts: Tatiana Dubinina, tatiana-dubinina@mail.ru

Поступила 20.06.2026

Принята 30.06.2026

Введение

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание осевого скелета, подразделяющееся на два фенотипа: рентгенологический аксСпА (р-аксСпА) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА), — и обладающее высокой медицинской и социальной значимостью. Распространенность р-аксСпА и нр-аксСпА в Российской Федерации оценивается в 105,0 и 33,2 тыс. человек соответственно, а актуальное экономическое бремя р-аксСпА за 2019 г. составило 21,9 млрд руб. в год на популяцию, что эквивалентно 395,5 тыс. руб. на 1 пациента. Соотношение прямых и косвенных затрат составляет 1:4; основная доля потерь (около 50%) связана с недополученным валовым внутренним продуктом вследствие снижения трудоспособности пациентов [1]. Согласно данным европейского исследования EMAS (European Male Ageing Study), 77% российских пациентов с аксСпА испытывают значительные трудности с работой, 75% — с поиском работы из-за заболевания [2, 3].

Необходимость раннего и адекватного лечения аксСпА обосновывается тем, что задержка в диагностике приводит к необратимым структурным изменениям пораженных отделов скелета и существенному снижению качества жизни пациента [2, 4]. Модельные расчеты показывают, что увеличение обеспечения пациентов генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) до 15% за 5 лет может привести к снижению экономического бремени до 59% от текущего уровня с суммарным эффектом 21,5 млрд руб. [5]. Все вышеуказанные аргументы подтверждают критическую важность назначения высокоэффективной терапии на ранних стадиях заболевания для предотвращения инвалидизации и снижения социально-экономических потерь.

В настоящее время лекарственная терапия аксСпА представлена ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α), интерлейкина 17 (иИЛ-17) и Янус-киназы (иЯК) [6, 7]. Сравнение клинической эффективности препаратов данных групп преимущественно проведено на коротком горизонте — 16–20 недель [8]. Вместе с тем данные сравнительных исследований, оценивающих долгосрочную эффективность и безопасность различных классов ГИБП, остаются ограниченными, особенно для нетакимаба (НТК), доказательная база которого не так давно пополнилась результатами трехлетнего наблюдения [9].

Цель исследования — сравнение долгосрочной эффективности нетакимаба с таковой других препаратов, включая ингибиторы интерлейкина 17, фактора некроза опухоли α и Янус-киназы на горизонте до трех лет.

Материалы и методы

Систематический поиск и отбор литературы

Систематический поиск проведен по двум базам данных (PubMed и Embase) 26 февраля 2026 г. Стратегия поиска приведена в Приложении А. Для анализа проведен отбор публикаций с результатами клинических испытаний (КИ) препарата с временным диапазоном не менее 1 терапии:

- Тип исследований: рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых в качестве группы контроля выступали плацебо или активный препарат.

- Исследуемая популяция: взрослые пациенты (≥18 лет) с подтвержденным диагнозом активного р-аксСпА, соответствовавшие критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) 2009 г. и модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., ранее не получавшие ГИБП или получавшие иФНО-α с периодом отмычки.

- Исследуемая опция терапии: НТК.

- В качестве компараторов были выбраны зарегистрированные в Российской Федерации для терапии р-аксСпА препараты: иИЛ-17 (секукинумаб (СЕК), иксекизумаб (ИКСЕ)), иЯК (упадацитиниб (УПА), тофацитиниб (ТОФА)) и иФНО-α (адалимумаб (АДА), инфликсимаб (ИНФ), голимумаб (ГЛМ), этанерцепт (ЭТЦ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП)).

- Конечные точки эффективности: ASAS20 и ASAS40 (улучшение не менее чем на 20% и 40% и не менее чем на 1 и 2 пункта соответственно по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от 0 до 10 как минимум в трех из четырех доменов ASAS при условии, что в оставшемся домене нет ухудшения); достижение критериев ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) неактивное заболевание (ASDAS<1,3), неактивное заболевание или низкая активность заболевания (ASDAS<2,1); ASDAS-СИ (снижение индекса ASDAS по сравнению с исходным значением на 1,1 или более), ASDAS-МІ (снижение ASDAS по сравнению с исходным значением на 2,0 или более); BASDAI50 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (уменьшение индекса BASDAI по сравнению с исходным значением на 50% или более) [10].

- Горизонт оценки: 3 года (156 недель) от начала терапии. При отсутствии публикаций по какому-либо из компараторов с оценкой хотя бы одной конечной точки за 3 года использовались опубликованные результаты их оценки, полученные на наиболее длинном горизонте до 3 лет.

Систематический отбор литературы проведен в программе EndNote X9 двумя независимыми исследователями (Л.А.А.¹ и К.А.К.²)

¹ Лазарев Андрей Анатольевич

² Катилова Кристина Александровна

с последующей сверкой результатов. При необходимости для разрешения противоречий привлекался третий эксперт (Т.Д.Г.¹) В последующий анализ не включались публикации по результатам КИ, в которых оценивалась эскалация дозы исследуемого препарата, однако допускалось наличие групп пациентов, переключившихся с плацебо на активное лечение. Для отобранных исследований (диаграмма PRISMA представлена в Приложении Б) приведено описание их дизайнов, а также представлены данные о клинических характеристиках пациентов и об эффективности (Приложение В).

Метод симуляционного непрямого сравнения

Сравнение эффективности НТК с другими опциями терапии проводилось методом безъякорного (unanchored) симуляционного непрямого сравнения (STC, simulated treatment comparison). Выбор безъякорного метода был обусловлен невозможностью составления замкнутой сети доказательств и сравнения НТК с другими опциями терапии через общие компараторы из-за нарушения допущения о транзитивности вследствие различий между исследованиями в подходах к терапии в рукаве плацебо (прежде всего переключение на активные опции лечения в разные сроки от даты рандомизации).

STC является одним из методов популяционно-скорректированных не прямых сравнений (CHC), к которым в случае безъякорных сравнений также относятся скорректированные не прямые сравнения с выравниванием по исходным характеристикам (MAIC, matching-adjusted indirect comparison). Оба метода предполагают использование индивидуальных данных пациентов (IPD, individual patient data) по исходным характеристикам и конечным точкам для исследуемого препарата и агрегированных данных (AgD, aggregated data) по препаратам сравнения и позволяют сделать вывод о сравнительной эффективности исследуемого препарата в популяции компаратора. Коррекция в MAIC основана на расчете индивидуальных весовых коэффициентов для пациентов на исследуемом препарате – таких, чтобы взвешенные средние значения исходных характеристик в этой группе были бы такими же, как у компаратора. Затем происходит сравнение взвешенного исхода на исследуемом препарате с опубликованными данными по конечной точке для компаратора. Коррекция в STC основана на оценке регрессионной модели для зависимости конечной точки от исходных характеристик пациентов по IPD и предсказании по ней исхода на исследуемом препарате в популяции компаратора с последующим сравнением с опубликованными данными по исходу для этого компаратора. Согласно рекомендациям NICE DSU TSD 18 (National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit Technical Support Document 18) [11, 12], использование STC является более предпочтительным по сравнению с MAIC в случае слабой перекрываемости популяций в КИ для исследуемого препарата и препарата сравнения по исходным характеристикам пациентов: в MAIC это приводит к уменьшению эффективного размера выборки и, как следствие, к уменьшению точности оценки сравнительного эффекта исследуемого препарата. Данное преимущество определило выбор в пользу STC в рамках данного исследования. STC проводилось, согласно рекомендациям NICE DSU TSD 18 [11] и экспертов этой организации [12–16].

Согласно рекомендациям, в случае безъякорного CHC необходима коррекция эффекта на показатели исходного статуса, оказывающие влияние либо на эффект препарата (модификаторы эффекта), либо на саму конечную точку (прогностические признаки), либо на то и другое одновременно. Поскольку отсутствие учета важных модификаторов эффекта и предикторов исхода приведет к смещению оценок эффекта исследуемого воздействия, эти показатели принято называть вмешивающимися переменными.

В данном анализе к вмешивающимся переменным были отнесены следующие исходные характеристики пациентов:

- возраст;
- пол;
- BASDAI;
- ASDAS;
- С-реактивный белок (СРБ);
- длительность заболевания от постановки диагноза;
- наличие у пациента антигена HLA-B27.

Выбор переменных для коррекции при проведении STC обусловлен их доказанной ролью в качестве ключевых факторов, влияющих как на естественное течение аксСпА, так и на качество и сроки достижения устойчивого терапевтического ответа при применении иФНО- α , и ИЛ-17 и иЯК. Так, мужской пол и молодой возраст традиционно ассоциируются с более высокой частотой достижения клинической ремиссии и лучшим удержанием на терапии ГИБП [17–19]. Длительность заболевания от момента постановки диагноза, в свою очередь, выступает важным предиктором, отражающим степень накопления структурных повреждений в осевом скелете: у пациентов с меньшим стажем болезни наблюдается более выраженный потенциал к снижению активности на фоне противовоспалительной терапии [20, 21]. Исходные показатели активности процесса, измеряемые с помощью индексов BASDAI и ASDAS, определяют базу для последующего улучшения (эффект «потолка»); при этом крайне высокие субъективные признаки активности при нормальных объективных показателях могут свидетельствовать о наличии дополнительных параметров, снижающих вероятность успеха лечения, например, фибромиалгии [18–20].

Отметим, что субъективные оценки могут отражать и уровень приверженности терапии. Высокие исходные показатели шкал, заполняемых пациентом, часто коррелируют с психологическим профилем и ожиданиями от лечения, что напрямую влияет на комплаентность и, как следствие, на фактическую эффективность ГИБП. Включение субъективных параметров в анализ позволяет частично учесть влияние этих скрытых факторов [22, 23].

Изолированная оценка СРБ, наряду с индексами BASDAI и ASDAS, является наиболее значимым объективным предиктором эффективности ГИБП и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), т. к. наличие системного воспаления исходно коррелирует с быстрым и глубоким ответом на терапию АДА, ЭТЦ, УПА и другими рассматриваемыми препаратами [17, 24]. Статус антигена HLA-B27 не только подтверждает генетическую детерминированность заболевания, но и статистически значимо связан с более благоприятным ответом на таргетную терапию,

¹ Толкачева Дарья Георгиевна

что подтверждается данными крупных регистров реальной клинической практики [17, 19]. Применение указанного набора конфаундеров в определенной степени концептуально созвучно подходу «скользящей дихотомии» (sliding dichotomy approach), используемому в исследованиях травм головного мозга и инсультов для адаптации порога успеха терапии под индивидуальный базовый риск пациента [25]. В контексте проведенного STC для аксСпА такая аналогия подчеркивает необходимость учета исходного статуса для корректной оценки степени клинического улучшения.

Из публикаций по компараторам выгружались описательные статистики по исходным характеристикам пациентов и конечным точкам. Для всех дихотомических конечных точек доля ответчиков оценивалась от числа включенных в исследование пациентов независимо от количества пациентов, оставшихся под наблюдением к неделе сравнения. Для НТК использовалась база IPD рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ASTERA (дата последнего визита последнего пациента – 03.11.2022), подготовка которой включала импутацию пропусков по всем дихотомическим конечным точкам отсутствием ответа (NRI, non-responder imputation). Синтез популяций компараторов с помощью алгоритма NORTA (NORmal-To-Anything) [16, 26]:

В соответствии с рекомендациями STC осуществлялось в несколько этапов. Описание использованного в настоящем исследовании алгоритма приведено в приложении Г. Анализ данных выполнен в среде R v. 4.5.3.

Результаты

Систематический поиск и отбор

По итогам систематического поиска было отобрано 19 публикаций, соответствующих критериям включения, содержащих результаты 11 клинических исследований: по одному исследованию НТК [9, 27], ГЛМ [28, 29], ИНФ [30–32], АДА [33], ЭТЦ [34], ЦЗП [35, 36],

СЕК [37, 38], УПА [39, 40] и ТОФА [41]; два исследования ИКСЕ [42–45]. Одно исследование было II фазы [39, 40], одно – IV фазы [34], остальные – III фазы. Число участников в исследованиях варьировало от 69 [30–32] до 311 чел. [33].

РКИ ASTERA является исследованием III фазы с продолжительностью 156 недель терапии. Из 10 исследований, помимо ASTERA, 6 имели продолжительность 156 недель (~3 года) [30–32, 34–38, 42–44], 2 исследования – 104 недели (~2 года) [28, 29, 39, 40], 1 исследование – 52 недели (~1 год) [33] и 1 исследование – 48 недель (~11 месяцев) [41]. По сопутствующей терапии в ASTERA допускалось параллельное применение метотрексата (МТ), что согласуется с 6 исследованиями [28, 29, 37, 39–42, 44], тогда как в 4 исследованиях [30–36] применение МТ не допускалось. Были различия в отношении предшествующего применения иФНО-α с периодом отмывки, которые были представлены тремя подгруппами: а) полностью бионаивные пациенты [28–34, 39, 40, 43, 44]; б) пациенты, ранее получавшие иФНО-α [9, 27, 35–37, 41, 42, 44]; в) пациенты с предшествующей терапией, включая другие ГИБП, например иИЛ-17/-23 [27, 42]. Временные интервалы разослепления варьировали в пределах 14–24 недели.

Симуляционные непрямые сравнения

Финальные спецификации лонгитюдных моделей для конечных точек, оцененных по данным 114 пациентов, получавших НТК, в РКИ ASTERA, в зависимости от их исходных характеристик, а также результаты их диагностики представлены в Приложении Д. Параметры маргинальных распределений исходных характеристик пациентов в РКИ ASTERA, оценка корреляций Пирсона между ними и результаты синтеза популяций для компараторов, в том числе в сравнении с опубликованными описательными статистиками для исходных характеристик, приводятся в Приложении Е. Результаты скорректированного непрямого сравнения представлены на Рисунках 1–9 и в Приложении Ж.

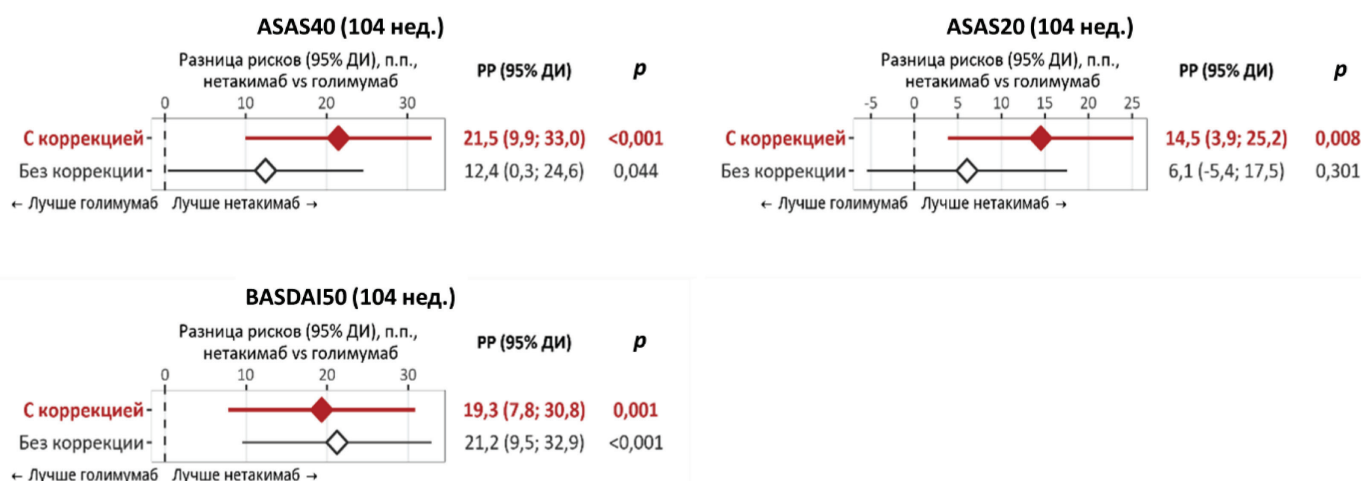


Рис. 1. Результаты скорректированного непрямого сравнения нетакимаба с голимумабом 100 мг (исследование GO-RAISE; каждые 4 недели): ASAS40, ASAS20 – улучшение не менее чем на 40% и 20% и не менее чем на 2 и 1 пункт соответственно по числовой рейтинговой шкале как минимум в трех из четырех доменов Assessment of SpondyloArthritis international Society при условии, что в оставшемся домене нет ухудшения; BASDAI50 – уменьшение индекса Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index по сравнению с исходным значением на 50% или более; п.п. – процентный пункт; PP – разность рисков; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

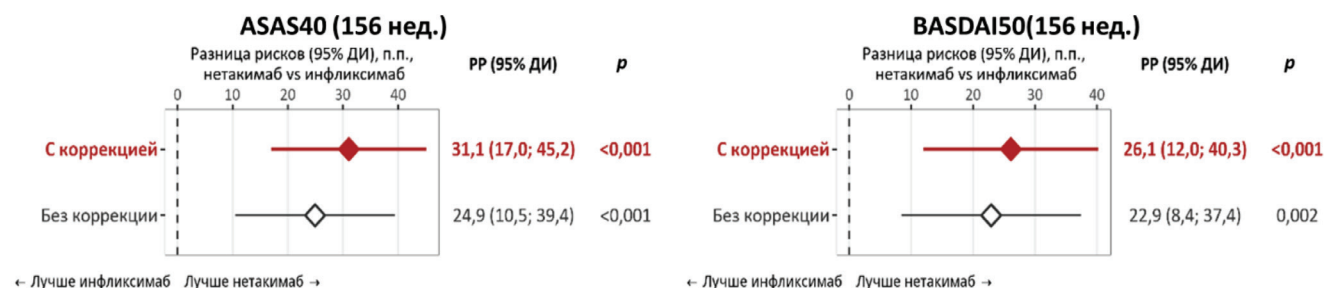


Рис. 2. Результаты скорректированного непрямого сравнения нетакимаба с инфликсимабом 5 мг/кг (исследование J. Braun и соавт., 2003; каждые 6 недель): ASAS40 – улучшение не менее чем на 40% и не менее чем на 2 пункта по числовой рейтинговой шкале как минимум в трех из четырех доменов Assessment of SpondyloArthritis international Society при условии, что в оставшемся домене нет ухудшения; BASDAI50 – уменьшение индекса Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index по сравнению с исходным значением на 50% или более; п.п. – процентный пункт; PP – разница рисков; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал



Рис. 3. Результаты скорректированного непрямого сравнения нетакимаба с адалимумабом 40 мг (исследование ATLAS; каждую неделю/каждые 2 недели): ASAS40, ASAS20 – улучшение не менее чем на 40% и 20% и не менее чем на 2 и 1 пункт соответственно по числовой рейтинговой шкале как минимум в трех из четырех доменов Assessment of SpondyloArthritis international Society при условии, что в оставшемся домене нет ухудшения; BASDAI50 – уменьшение индекса Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index по сравнению с исходным значением на 50% или более; п.п. – процентный пункт; PP – разница рисков; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

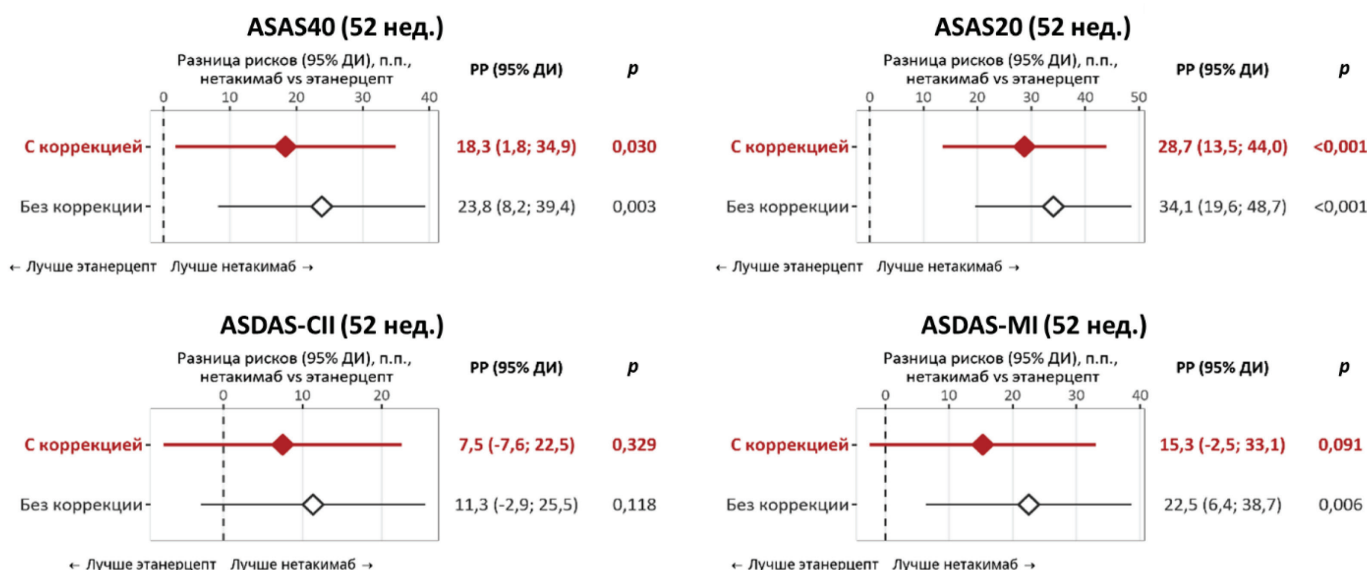


Рис. 4. Результаты скорректированного непрямого сравнения нетакимаба с этанерцептом 50 мг (исследование NCT01934933; каждую неделю): ASAS40, ASAS20 – улучшение не менее чем на 40% и 20% и не менее чем на 2 и 1 пункт соответственно по числовой рейтинговой шкале как минимум в трех из четырех доменов Assessment of SpondyloArthritis international Society при условии, что в оставшемся домене нет ухудшения; ASDAS-CII – снижение индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по сравнению с исходным значением на 1,1 или более; ASDAS-MI – снижение индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по сравнению с исходным значением на 2,0 или более; п.п. – процентный пункт; PP – разница рисков; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

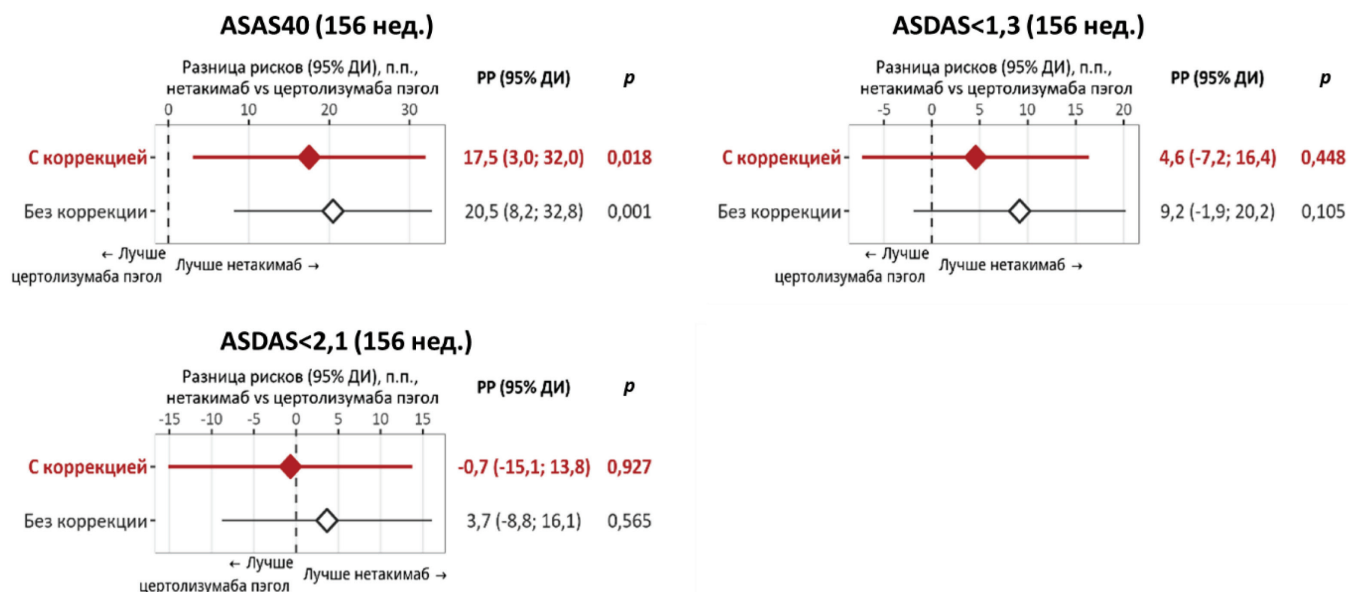


Рис. 5. Результаты скорректированного непрямого сравнения нетакимаба с цертолизумаба пэгголом 200/400 мг (исследование RAPID-axSpA; каждые 2 недели/каждые 4 недели): ASAS40 – улучшение не менее чем на 40% и не менее чем на 2 пункта по числовой рейтинговой шкале как минимум в трех из четырех доменов Assessment of SpondyloArthritis international Society при условии, что в оставшемся домене нет ухудшения; ASDAS-CPБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; п.п. – процентный пункт; PP – разница рисков; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

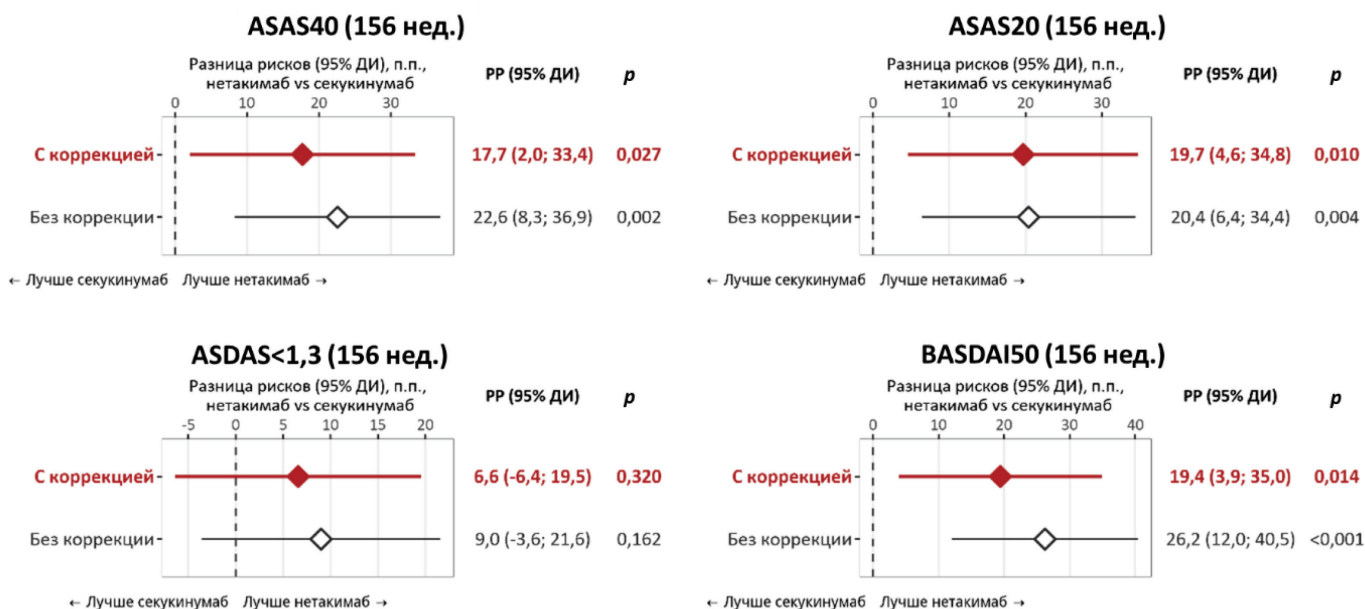


Рис. 6. Результаты скорректированного непрямого сравнения нетакимаба с секукинумабом 150 мг (исследование MEASURE 2; каждые 4 недели): ASAS40, ASAS20 – улучшение не менее чем на 40% и 20% и не менее чем на 2 и 1 пункт соответственно по числовой рейтинговой шкале как минимум в трех из четырех доменов Assessment of SpondyloArthritis international Society при условии, что в оставшемся домене нет ухудшения; ASDAS-CPБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; BASDAI50 – уменьшение индекса Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index по сравнению с исходным значением на 50% или более; п.п. – процентный пункт; PP – разница рисков; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

На рисунках 1–9 представлены результаты как наивного сравнения без коррекции на вмешивающиеся переменные (серые отрезки), так и скорректированного сравнения (красные отрезки). Статистически значимое превосходство НТК над препаратом сравнения для дихотомических конечных точек (ASAS20, ASAS40, ASDAS<1,3, ASDAS<2,1, ASDAS-CII, ASDAS-MI, BASDAI50) счита-

лось доказанным, если нижняя граница 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для разницы рисков после коррекции была больше 0. Если 95% ДИ накрывал 0, нулевая гипотеза об отсутствии различий между НТК и препаратом сравнения по соответствующей конечной точке, не отклонялась, что интерпретируется как отсутствие статистически значимых различий.

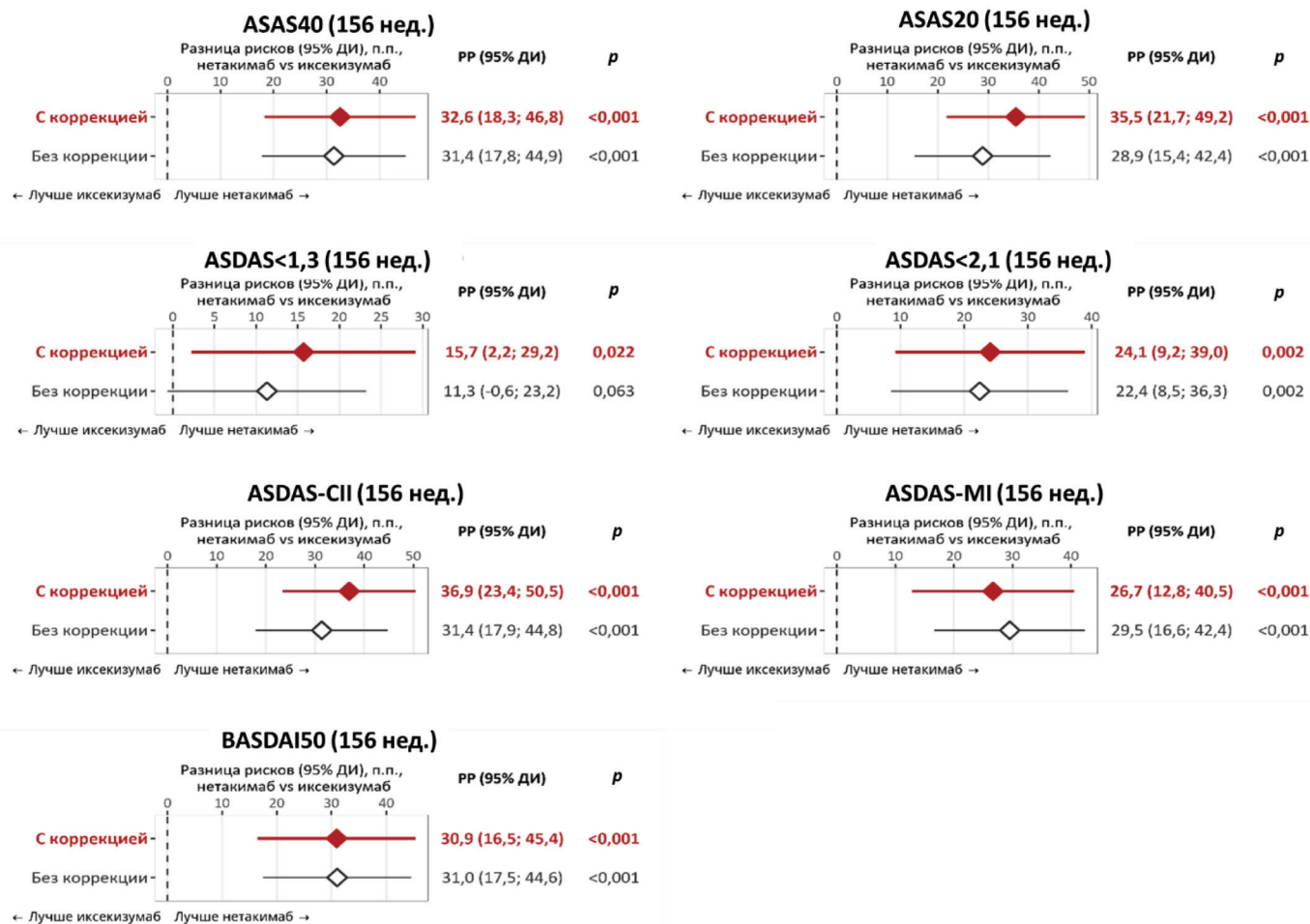


Рис. 7. Результаты скорректированного непрямого сравнения натакимаба с иксекизумабом 80 мг (исследование COAST-V; каждые 4 недели): ASAS40, ASAS20 – улучшение не менее чем на 40% и 20% и не менее чем на 2 и 1 пункт соответственно по числовой рейтинговой шкале как минимум в трех из четырех доменов Assessment of SpondyloArthritis international Society при условии, что в оставшемся домене нет ухудшения; ASDAS-CPB – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; ASDAS-CII – снижение индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по сравнению с исходным значением на 1,1 или более; ASDAS-MI – снижение индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по сравнению с исходным значением на 2,0 или более; BASDAI50 – уменьшение индекса Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index по сравнению с исходным значением на 50% или более; п.п. – процентный пункт; PP – разница рисков; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

По основным конечным точкам ASAS20 и ASAS40 на горизонте до 3 лет НТК продемонстрировал статистически значимое превосходство над следующими препаратами класса иФНО-α: АДА, ГОЛ, ИНФ, ЭТЦ, ЦЗП; а также над препаратами класса иИЛ-17 (СЕК, ИКСЕ) и ТОФА. Данные по ASAS20 для ИНФ и ЦЗП не были опубликованы.

По исходу ASDAS<1,3 статистически значимое превосходство НТК обнаружено над ИКСЕ. Данные по ASDAS<1,3 для ГЛМ, ИНФ, АДА и ЭТЦ не были представлены.

По исходу ASDAS<2,1 статистически значимое превосходство НТК наблюдалось над ИКСЕ у предлеченных иФНО-α пациентов. Данные по ASDAS<2,1 для ГЛМ, ИНФ, АДА, ЭТЦ, а также для СЕК не были представлены.

Для исходов ASDAS-CII и ASDAS-MI обнаружено статистически значимое превосходство НТК над ИКСЕ и ТОФА. Для остальных препаратов данных по точкам представлено не было.

Для исхода BASDAI50 статистически значимое превосходство НТК наблюдалось над ГОЛ, ИНФ, АДА, ИКСЕ, ТОФА; статистически значимых различий с УПА не наблюдалось. Для ЭТЦ, ЦЗП и СЕК анализ не проводился из-за отсутствия данных. На рисунке 10 представлена тепловая карта результатов сравнения НТК с остальными компараторами в рамках анализа по всем имеющимся конечным точкам.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты в целом согласуются с данными проведенного систематического обзора и сетевого метаанализа (СМА) [8], в котором НТК занял первое место по эффективности на 16-й неделе терапии по совокупности критериев ASAS40, ASAS20 и BASDAI50. По итогам синтеза, включавшего 16 РКИ и все ГИБП, зарегистрированные в РФ для терапии р-аксСпА (иФНО-α и иИЛ-17), для НТК было получено наименьшее число пациентов, подлежащих

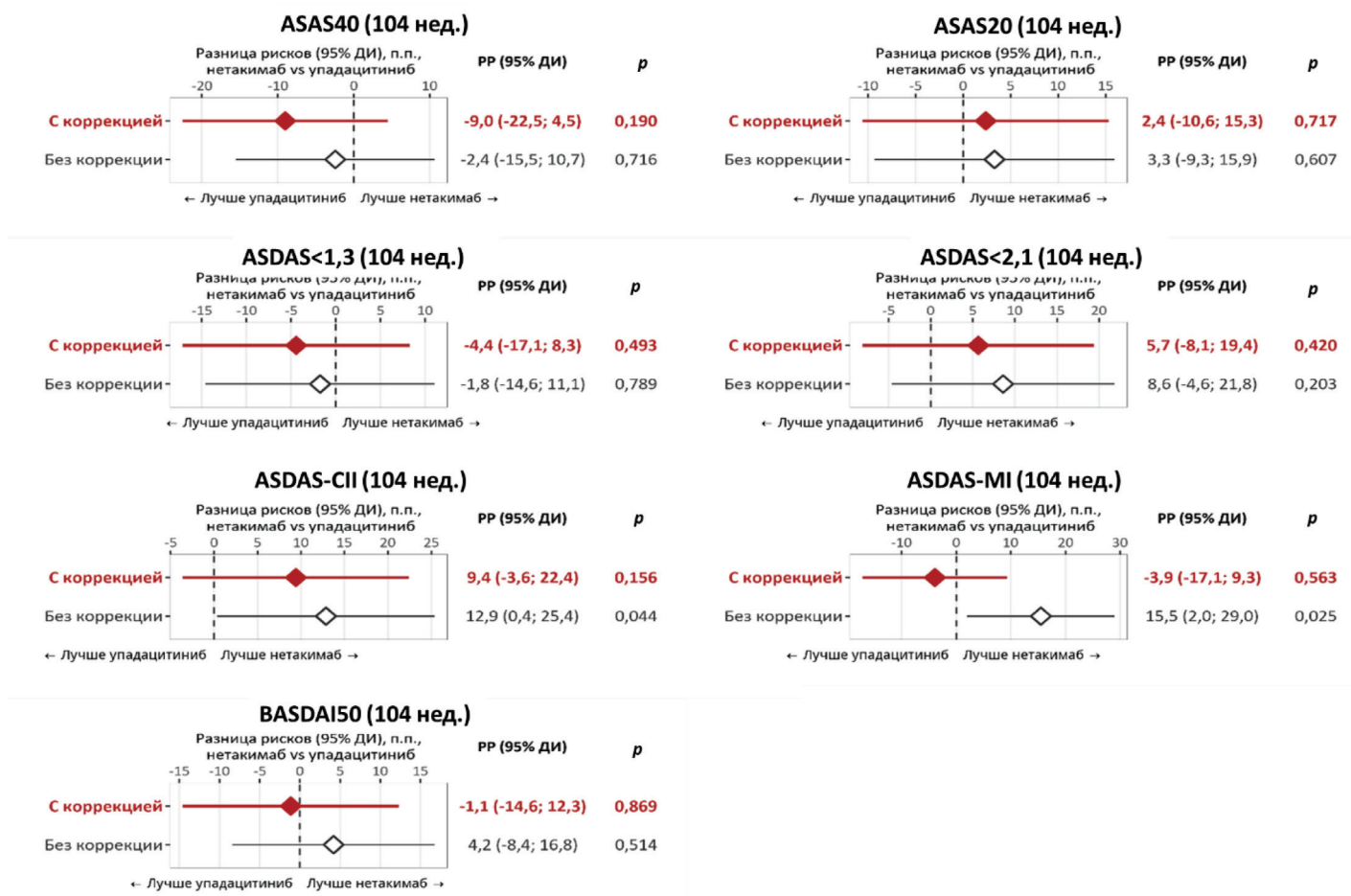


Рис. 8. Результаты скорректированного непрямого сравнения нетакимаба с упадацитинибом 15 мг (исследование SELECT-AXIS 1; каждый день): ASAS40, ASAS20 – улучшение не менее чем на 40% и 20% и не менее чем на 2 и 1 пункт соответственно по числовой рейтинговой шкале как минимум в трех из четырех доменов Assessment of SpondyloArthritis international Society при условии, что в оставшемся домене нет ухудшения; ASDAS-CPБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; ASDAS-CII – снижение индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по сравнению с исходным значением на 1,1 или более; ASDAS-MI – снижение индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по сравнению с исходным значением на 2,0 или более; BASDAI50 – уменьшение индекса Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index по сравнению с исходным значением на 50% или более; п.п. – процентный пункт; PP – разница рисков; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

лечению (NNT (number needed to treat) <2) для достижения положительного эффекта, который не был бы достигнут без лечения, что подтвердило его превосходство над остальными ГИБП в краткосрочной перспективе. Согласованность результатов СМА для 16-й недели и непрямого сравнения НТК с компараторами в долгосрочном периоде с коррекцией на конфаундеры свидетельствует о том, что превосходство НТК может сохраняться на длительном горизонте (до 3 лет) и не является исключительно артефактом различий в популяциях пациентов исходных РКИ.

Результаты STC позволяют сделать вывод о классовом преимуществе иИЛ-17 над иФНО-α при аксСпА, особенно в контексте достижения высоких критериев ответа (ASAS40) на 16-й неделе. Группа иИЛ-17 продемонстрировала более высокую эффективность в достижении ASAS40 по сравнению с иФНО-α. Данные head-to-head исследования COAST-V показали, что на 16-й неделе ИКСЕ превосходил АДА по ответу ASAS40: 51,8% против 35,6% соответственно, — что подтверждает тенденцию к преимуществам иИЛ-17 [45]П. ИНФ, традиционно считающийся

одним из самых эффективных препаратов среди иФНО-α (NNT<3 в СМА [8]), в нашем анализе также показал более низкие показатели по сравнению с НТК. В подгруппах пациентов с факторами, ассоциированными с худшим ответом на иФНО-α (HLA-B27-негативный статус, низкий уровень СРБ, наличие псориатических проявлений), иИЛ-17 и особенно НТК сохранили высокую эффективность. Это согласуется с данными исследования ROC-SpA, в котором смена класса терапии (с иФНО-α на иИЛ-17) при неэффективности первой линии показала преимущество перед повторным назначением иФНО-α [46, 47].

Полученные данные имеют прямое влияние на реальную клиническую практику в контексте стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target), согласно которой целью терапии является достижение неактивного заболевания по индексу ASDAS или как минимум низкой активности заболевания. Учет конфаундеров (возраст, пол, значение СРБ, BASDAI, ASDAS, HLA-B27, длительность заболевания), включенных в модель STC, позволяет врачу принимать более обоснованные решения. Например, для популяции пациентов с HLA-B27-негативным

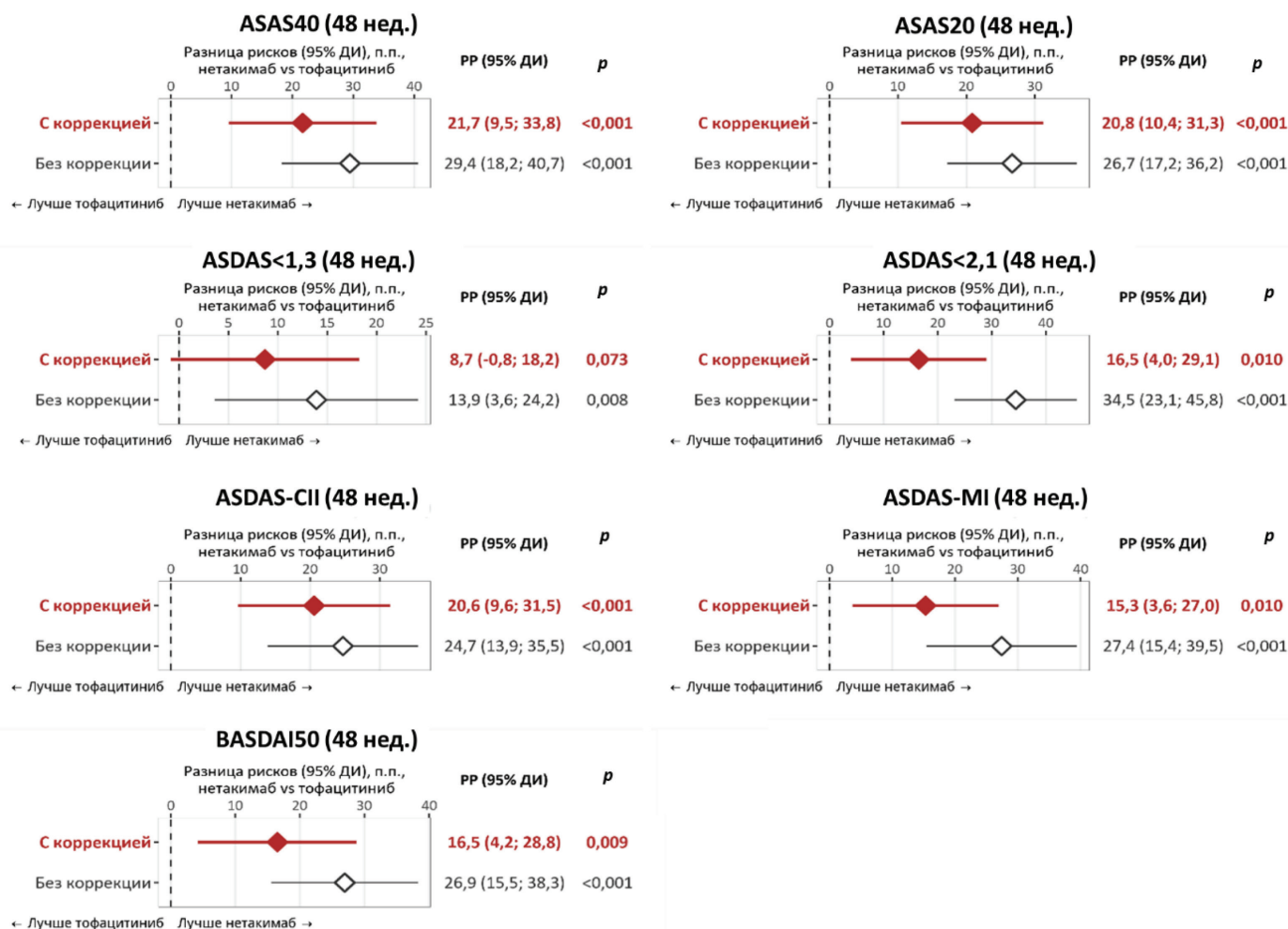


Рис. 9. Результаты скорректированного непрямого сравнения нетакимаба с тофацитинибом 5 мг (исследование NCT03502616; 2 раза в день): ASAS40, ASAS20 – улучшение не менее чем на 40% и 20% и не менее чем на 2 и 1 пункт соответственно по числовой рейтинговой шкале как минимум в трех из четырех доменов Assessment of SpondyloArthritis international Society при условии, что в оставшемся домене нет ухудшения; ASDAS-CPB – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; ASDAS-CII – снижение индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по сравнению с исходным значением на 1,1 или более; ASDAS-MI – снижение индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по сравнению с исходным значением на 2,0 или более; BASDAI50 – уменьшение индекса Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index по сравнению с исходным значением на 50% или более; п.п. – процентный пункт; PP – разница рисков; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

статусом, низким уровнем СРБ или длительным течением заболевания, вероятность ответа на иФНО-α снижена, поэтому назначение иИЛ-17, особенно НТК, является стратегически более верным решением. Выбор этой тактики подтверждается данными исследования EuroSpA, в котором возраст, пол и статус HLA-B27 были независимыми предикторами ответа на терапию [19]. Сочетание аксСпА и псориаза кожи также является показанием для выбора иИЛ-17 с учетом их доказанной эффективности при этих заболеваниях [48]. В условиях ограниченных ресурсов здравоохранения выбор препарата с наименьшим NNT и наименьшей стоимостью ответа на терапию является не только клинически, но и экономически обоснованным. Рекомендации ASAS/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. поддерживают выбор как иФНО-α, так и иИЛ-17 в качестве первой линии терапии после неэффективности НПВП без обязательной смены класса после неудачи иФНО-α, однако наши данные указывают на целесообразность смены

класса при неэффективности или непереносимости первого ГИБП [48]. Таким образом, результаты настоящего исследования, подтвержденные данными сетевого мета-анализа, проведенного для более раннего горизонта наблюдения, указывают на то, что НТК имеет преимущества над другими доступными ГИБП для длительного лечения активного аксСпА по большинству основных конечных точек, которые были проанализированы.

Ограничения

Настоящий анализ основан на опубликованных данных РКИ с использованием безьякорного подхода STC для коррекции межпопуляционных различий между исследованиями. Наиболее существенным допущением безьякорного STC является предположение об отсутствии неучтенных модификаторов эффекта и предикторов исхода. Мы постарались учесть наиболее важные известные модификаторы эффекта (HLA-B27-статус, уровень

	ASAS40 PP (95% ДИ)	ASAS20 PP (95% ДИ)	BASDAI50 PP (95% ДИ)	ASDAS<1,3 PP (95% ДИ)	ASDAS<2,1 PP (95% ДИ)	ASDAS-CII PP (95% ДИ)	ASDAS-MI PP (95% ДИ)
АДА 40 мг (ATLAS), Неделя 156	17,5 (5,8; 29,2)	22,5 (12,0; 33,0)	17,7 (5,9; 29,6)				
ИНФ 5 мг/кг Q6W (Braun 2005), Неделя 156	31,1 (17,0; 45,2)		26,1 (12,0; 40,3)				
ИКСЕ 80 мг Q4W (COAST-V), Неделя 156	32,6 (18,3; 46,8)	35,5 (21,7; 49,2)	30,9 (16,5; 45,4)	15,7 (2,2; 29,2)	24,1 (9,2; 39,0)	36,9 (23,4; 50,5)	26,7 (12,8; 40,5)
ИКСЕ 80 мг Q4W (COAST-W), Неделя 156	47,4 (34,5; 60,3)	55,4 (43,6; 67,3)	54,1 (41,7; 66,5)	23,7 (13,2; 34,3)	46,7 (33,8; 59,7)	57,9 (46,8; 68,9)	44,5 (32,6; 56,4)
ГЛМ 100 мг Q4W (GO-RAISE), Неделя 104	21,5 (9,9; 33,0)	14,5 (3,9; 25,2)	19,3 (7,8; 30,8)				
СЕК 150 мг (MESURE 2), Неделя 156	17,7 (2,0; 33,4)	19,7 (4,6; 34,8)	19,4 (3,9; 35,0)	6,6 (- 6,4; 19,5)			
ЭТЦ 50 мг QW (NCT01934933), Неделя 52	18,3 (1,8; 34,9)	28,7 (13,5; 44,0)				7,5 (- 7,6; 22,5)	15,3 (- 2,5; 33,1)
ТОФА 5 мг BID (NCT03502616), Неделя 48	21,7 (9,5; 33,8)	20,8 (10,4; 31,3)	16,5 (4,2; 28,8)	8,7 (- 0,8; 18,2)	16,5 (4,0; 29,1)	20,6 (9,6; 31,5)	15,3 (3,6; 27,0)
ЦЗП 200 мг Q2W 400 мг Q4W (RAPID-axSpA), Неделя 156	17,5 (3,0; 32,0)			4,6 (- 7,2; 16,4)	- 0,7 (- 15,1; 13,8)		
УПА 15 мг QD (SELECT-AXIS 1), Неделя 104	- 9,0 (- 22,5; 4,5)	2,4 (- 10,6; 15,3)	- 1,1 (- 14,6; 12,3)	- 4,4 (- 17,1; 8,3)	5,7 (- 8,1; 19,4)	9,4 (- 3,6; 22,4)	- 3,9 (- 17,1; 9,3)

■ Превосходство нетакимаба ■ $p > 0,05$
■ Превосходство компаратора ■ Нет данных

Рис. 10. Тепловая карта результатов: ASAS40, ASAS20 – улучшение не менее чем на 40% и 20% и не менее чем на 2 и 1 пункт соответственно по числовой рейтинговой шкале как минимум в трех из четырех доменов Assessment of SpondyloArthritis international Society при условии, что в оставшемся домене нет ухудшения; PP – разница рисков; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; BASDAI50 – уменьшение индекса Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index по сравнению с исходным значением на 50% или более; ASDAS-CPB – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; ASDAS-CII – снижение индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по сравнению с исходным значением на 1,1 или более; ASDAS-MI – снижение индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по сравнению с исходным значением на 2,0 или более; АДА – адалимумаб; ИНФ – инфликсимаб; Q6W – каждые 6 недель; ИКСЕ – иксекизумаб; Q4W – каждые 4 недели; ГЛМ – голимумаб; СЕК – секукинумаб; ЭТЦ – этанерцепт; QW – каждую неделю; ТОФА – тофацитиниб; BID – 2 раза в день; ЦЗП – цертолизумаб пэгол; УПА – упадацитиниб; QD – каждый день

СРБ, длительность заболевания, предшествующая терапия иФНО-α и др.), поэтому предполагаем, что смещение из-за неучтенных ковариат будет минимальным (Приложение В).

В рамках STC оценивается маргинальный эффект на уровне популяции, а не индивидуальный эффект для конкретного пациента. Сравнение НТК с каждым компаратором относится к популяции соответствующего компаратора, поэтому ключевым вопросом является то, насколько данная популяция соотносится с целевой популяцией в каждом конкретном случае. Например, при интерпретации результатов необходимо учитывать, что популяция НТК имела следующие характеристики: средний возраст 39,6 года; 23,7% женщин; средняя длительность заболевания 4,5 года; 24,6% пациентов с предшествующей терапией иФНО-α; 89,5% HLA-B27-позитивных пациентов; средний уровень СРБ 24,5 мг/л.

При сравнении с популяциями компараторов наблюдаются следующие различия. Предшествующая терапия иФНО-α: от 0% в исследованиях ГОЛ, ИНФ, АДА, ЭТЦ, УПА до 100% в исследовании COAST-W (ИКСЕ), в то время как для НТК – 24,6%. Это означает, что преимущество НТК над препаратами с популяцией бионаивных

пациентов (ГОЛ, ИНФ, АДА, ЭТЦ, УПА) может быть переоценено, тогда как по сравнению с ИКСЕ в популяции предлеченных пациентов (COAST-W) – недооценено.

Длительность заболевания: от 4,5 лет (НТК) до 11 лет (АДА), что может влиять на ответ на терапию. Уровень СРБ: от 9,6 мг/л (УПА) до 27,3 мг/л (ИНФ), при НТК – 24,5 мг/л. Доля HLA-B27-позитивных пациентов: от 75,0% (УПА) до 96,0% (ЭТЦ), при НТК – 89,5%.

Не все потенциальные конфаундеры были доступны для анализа. Например, в публикациях не репортировались данные о сопутствующих артропатиях, энтезите, увеите, ожирении или психосоциальных факторах (депрессия, уровень стресса, потребность в социальной поддержке), которые могут влиять на ответ на терапию и качество жизни.

Факт рандомизации в исходных РКИ не является определяющим для интерпретации результатов STC, поскольку данный метод фактически приближает анализ к наблюдательным исследованиям с поправкой на наблюдаемые характеристики. Основное внимание следует уделять тому, насколько распределение модификаторов эффекта в популяциях включенных исследований соответствует распределению в целевой популяции.

Несмотря на ограничения, настоящее исследование представляет собой первое симуляционное не прямое сравнение долгосрочной эффективности НТК с другими ГИБП и тсБПВП при р-аксСпА в максимально доступном временном периоде и, таким образом, заполняет критически важный пробел в доказательной базе, необходимый для обоснования клинических и экономических решений в реальной практике.

Заключение

В настоящем исследовании была дана сравнительная оценка эффективности нетакимаба с другими опциями ГИБП и тсБПВП при р-аксСпА методом симуляционного скорректированного непрямого сравнения (STC) на длительном горизонте наблюдения.

Несмотря на ограничения, связанные с непрямым характером сравнения и невозможностью полного учета всех потенциальных модификаторов эффекта и предикторов исхода, полученные данные не противоречат сложившейся практике терапии аксСпА, включая данные реальных регистрационных исследований EuroSpA и рекомендации ASAS/EULAR 2022 г.

Результаты могут быть полезны для принятия обоснованных клинических решений при выборе стартовой терапии ГИБП у пациентов с аксСпА, а также при планировании тактики лечения после неэффективности иФНО-α и для оптимизации стратегии «лечение до достижения цели», индивидуального выбора ГИБП с учетом профиля пациента

(HLA-B27-статус, уровень СРБ, длительность заболевания) и обоснования решений в истеме здравоохранения.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Дубинина Т.В., Толкачева Д.Г.

Интерпретации результатов: Мироненко О.Н., Сапожников К.В.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Мироненко О.Н., Лазарев А.А., Катилова К.А.

Критический обзор и редактирование: Дубинина Т.В., Сапожников К.В., Толкачева Д.Г.

Общее руководство: Лиля А.М., Толкачева Д.Г.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциально-го конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лиля АМ, Дубинина ТВ, Древалъ РО, Лапшина СА, Заботина АН. Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской Федерации. *Современная ревматология*. 2022;16(1):20-25. [Lila AM, Dubinina TV, Dreval RO, Lapshina SA, Zabolina AN. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):20-25 (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25
2. Заявление Международной федерации по изучению аксиального спондилоартрита (ASIF) о бремени заболевания «Неприемлемая задержка диагностики аксиального спондилоартрита (аксСпА). Общий призыв к действию». 2021. [Axial Spondyloarthritis International Federation (ASIF) statement on disease burden: "Unacceptable delay in diagnosis of axial spondyloarthritis (axSpA): A common call to action". 2021 (In Russ.)]. URL: https://asif.info/wp-content/uploads/2022/03/MF_ASIF_DD_report_v17_ru-RU_HiRes.pdf. (Accessed: 10th October 2025).
3. Gaydukova I, Garrido-Cumbrera M, Dubinina T, Dubikov A, Zonova E, Korolev M, et al. Impact of axSpA on working life: Results from 233 patients of the Russian Federation participating in the European Map of Axial Spondyloarthritis (EMAS). *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1638. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.4875
4. Юшина ЕС, Зонова ЕВ. Поздняя стадия аксиального спондилоартрита: отсроченная диагностика и выявление потенциальных предикторов прогрессирования заболевания. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;(3):136-153. [Yushina ES, Zonova EV. Advanced axial spondyloarthritis: Delayed diagnosis and identification of potential predictors of disease progression. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;(3):136-153 (In Russ.)]. doi: 10.31549/2542-1174-2024-8-3-136-153
5. Экономика инвалидизации: как считать пациентов. *Эксперт*. 03 декабря 2021. [The economics of disability: How to count patients. *Expert*. 2021 Dec 03 (In Russ.)]. URL: <https://expertnw.com/ekonomika/ekonomika-invalidizatsii-kak-schitat-patsientov> (Accessed: 17th October 2025).
6. Дубинина ТВ, Эрдеc ШФ. Рекомендации по лечению аксиального спондилоартрита: анализ обновленных клинических рекомендаций ASAS/EULAR 2022 года. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):129-137. [Erdes ShF, Dubinina TV. Recommendations for the treatment of axial spondyloarthritis: An analysis of the updated ASAS/EULAR 2022 clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):129-137 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-129-137
7. Пожаров ИВ, Акимова ЕС. Выживаемость биологической и таргетной терапии у пациентов с анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *РМЖ*. 2024;3:16-21. [Pozharov IV, Akimova ES. Survival rate of patients with ankylosing spondylitis during biological and targeted therapy in clinical practice. *RMJ*. 2024;3:16-21 (In Russ.)].
8. 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. [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sokolova VD, Mladov VV, Tolкачева DG. Efficacy and safety of biologics for the treatment of ankylosing spondylitis: Systematic literature review and network meta-analysis of treatments registered 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
9. Мазуров ВИ, Эрдеc ШФ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения

- в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2024;18(1):35-46. [Mazurov VI, Erdes SF, Gaydukova IZ, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active ankylosing spondylitis: Results of three years of use in the international multicentre, randomized, double-blind, phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):35-46 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-35-46
10. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of axial spondyloarthritis. 2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf (Accessed: 17th October 2025).
 11. Phillipppo D, Ades T, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton N. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). *NICE Decision Support Unit*. 2016. URL: [https://www.nicesdu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD\(3026862\).htm](https://www.nicesdu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD(3026862).htm) (Accessed: 17th October 2025).
 12. Phillipppo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for population-adjusted indirect comparisons in health technology appraisal. *Med Decis Making*. 2018;38(2):200-211. doi: 10.1177/0272989X17725740
 13. Ishak KJ, Proskorovsky I, Benedict A. Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(6):537-549. doi: 10.1007/s40273-015-0271-1
 14. Remiro-Azócar A, Heath A, Baio G. Parametric G-computation for compatible indirect treatment comparisons with limited individual patient data. *Res Synth Methods*. 2022;13(6):716-744. doi: 10.1002/jrsm.1565
 15. Zhang L, Bujkiewicz S, Jackson D. Four alternative methodologies for simulated treatment comparison: How could the use of simulation be re-invigorated? *Res Synth Methods*. 2024;15(2):227-241. doi: 10.1002/jrsm.1681
 16. Ren S, Ren S, Welton NJ, Strong M. Advancing unanchored simulated treatment comparisons: A novel implementation and simulation study. *Res Synth Methods*. 2024;15(4):657-670. doi: 10.1002/jrsm.1718
 17. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):973-981. doi: 10.1136/ard.2010.147744
 18. Glimtorg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: Results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):2002-2008. doi: 10.1136/ard.2009.124446
 19. Ørnberg LM, Linde L, Georgiadis S, Rasmussen SH, Lindström U, Askling J, et al. Predictors of ASDAS-CRP inactive disease in axial spondyloarthritis during treatment with TNF-inhibitors: Data from the EuroSpA collaboration. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;56:152081. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152081
 20. Baraliakos X, Koenig AS, Jones H, Szumski A, Collier D, Bananis E. Predictors of clinical remission under anti-tumour necrosis factor treatment in patients with ankylosing spondylitis: Pooled analysis from large randomized clinical trials. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1418-1426. doi: 10.3899/jrheum.141278
 21. Lord PA, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):563-570. doi: 10.1093/rheumatology/kep422
 22. Sakr BR, Mohamed HE, Effat DA. Relationship of adherence to treatment with disease activity, physical function, quality of life, treatment satisfaction and beliefs in axial spondyloarthritis patients. *Egypt Rheumatol*. 2022;44(3):191-195. doi: 10.1016/j.ejr.2021.12.001
 23. Thomassen EEK, Berg IJ, Kristianslund EK, Tveter AT, Bakland G, Gossec L, et al. Patients with axial spondyloarthritis reported willingness to use remote care and showed high adherence to electronic patient-reported outcome measures: An 18-month observational study. *Rheumatol Int*. 2024;44(10):2089-2098. doi: 10.1007/s00296-024-05673-7
 24. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijmsma MK, Houtman PM, 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
 25. Murray GD, Barer D, Choi S, Fernandes H, Gregson B, Lees KR, et al. Design and analysis of phase III trials with ordered outcome scales: The concept of the sliding dichotomy. *J Neurotrauma*. 2005;22(5):511-517. doi: 10.1089/neu.2005.22.511
 26. Cario MC, Nelson BL. Modeling and generating random vectors with arbitrary marginal distributions and correlation matrix (Technical Report, Department of Industrial Engineering and Management Sciences, Northwestern University, Evanston, IL). 1997. URL: [https://www.researchgate.net/publication/25600391ca6/\\$FILE/NORTA.pdf](https://www.researchgate.net/publication/25600391ca6/$FILE/NORTA.pdf) (Accessed: 17th October 2025).
 27. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрлес Ш, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, 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 Sh, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376-386 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-376-386
 28. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):661-667. doi: 10.1136/ard.2011.154799
 29. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, 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
 30. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: An open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2224-2233. doi: 10.1002/art.11104
 31. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(5):670-676. doi: 10.1093/rheumatology/keh584
 32. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years — early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1690-1699. doi: 10.1093/rheumatology/ker194
 33. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):700-706. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200358
 34. Tu L, Zhao M, Wang X, Kong Q, Chen Z, Wei Q, et al. Etanercept/celecoxib on improving MRI inflammation of active ankylosing spondylitis: A multicenter, open-label, randomized clinical trial. *Front Immunol*. 2022;13:967658. doi: 10.3389/fimmu.2022.967658

35. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231
36. Van der Heijde D, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1498-1509. doi: 10.1093/rheumatology/kex174
37. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz AJ, Blanco R, Cohen M, Pavelka K, et al. 5-year efficacy and safety of secukinumab in patients with ankylosing spondylitis: End-of-study results from the phase 3 MEASURE 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e339-e346. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30066-7
38. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al.; MEASURE 1 Study Group; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2534-2548. doi: 10.1056/NEJ-Moa1505066
39. van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych WP, Sieper J, van den Bosch F, Kim TH, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: Results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *RMD Open*. 2022;8(2):e002280. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002280
40. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6
41. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601
42. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespesaillies E, Rahman P, et al.; COAST-W Study Group. 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 Rheumatol*. 2019;71(4):599-611. doi: 10.1002/art.40753
43. de Vlam K, Maksymowych WP, Gallo G, Rahman P, Mease P, Krishnan V, et al. Exploring the effects of ixekizumab on pain in patients with ankylosing spondylitis based on objective measures of inflammation: Post hoc analysis from a large randomized clinical trial. *Rheumatol Ther*. 2024;11(3):691-707. doi: 10.1007/s40744-024-00660-7
44. Deodhar A, Poddubnyy D, Rahman P, Ermann J, Tomita T, Bolee R, et al. Long-term safety and efficacy of ixekizumab in patients with axial spondyloarthritis: 3-year data from the COAST program. *J Rheumatol*. 2023;50(8):1020-1028. doi: 10.3899/jrheum.221022
45. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al.; COAST-V study group. 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
46. Dalix E, Goupille P, Wendling D, Roux C, Samon J, Brocq O, et al. Rotation or change of biologic after TNF blocker treatment failure for axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/rotation-or-change-of-biologic-after-tnf-blocker-treatment-failure-for-axial-spondyloarthritis/> (Accessed 12th May 2026).
47. Behrens F, Sternad P, Krueger K, App C, Lefevre S, Schiedel C. AgAIN study: First head-to-head trial of secukinumab vs. ustekinumab in TNF α inhibitor-experienced psoriatic arthritis patients reveals better efficacy across multiple domains. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/again-study-first-head-to-head-trial-of-secukinumab-vs-ustekinumab-in-tnf%ce%b1-inhibitor-experienced-psoriatic-arthritis-patients-reveals-better-efficacy-across-multiple-domains> (Accessed 12th May 2026).
48. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. Response to: Correspondence on :ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update: by Braun et al. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(9):e206. doi: 10.1136/ard-2023-223937

Дополнительная информация. На сайте журнала «Научно-практическая ревматология» размещены Приложения А–З.
doi: 10.47360/1995-4484-2026-385-397-annex

Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

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

Миرونенко О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>

Лазарев А.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6204-8423>

Сапожников К.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

Катилова К.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5498-6214>

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