

Сравнительный анализ эффективности препаратов сенипрутуг (BCD-180) и адалимумаб в терапии активного рентгенологического аксиального спондилоартрита: результаты систематического обзора и скорректированного непрямого сравнения

Лиля А.М.^{1,2}, Дубинина Т.В.¹, Толкачева Д.Г.³, Сапожников К.В.⁴, Саблева Н.А.³, Морозова М.А.⁵, Пухтинская П.С.⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва; ⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ⁵АО «БИОКАД», Санкт-Петербург

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 119571, Москва, просп. Вернадского, 82, стр. 1; ⁴Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ⁵Россия, 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 34А

Цель исследования — сравнительная оценка клинической эффективности препаратов сенипрутуг (BCD-180) и адалимумаб (АДА) у взрослых пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом (р-аксСпА).

Материал и методы. Выполнено скорректированное не прямое сравнение (СНС) без якоря на основе результатов ранее проведенного систематического обзора с учетом конфаундеров. Основу анализа составили результаты рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований препаратов сенипрутуг (BCD-180-2/ELEFTA, NCT05445076) и АДА (ATLAS, NCT00085644), соответствующих критериям отбора. В качестве параметров эффективности были выбраны показатели ASAS40 и ASAS20 на неделе 24. Конфаундерами служили исходные значения индексов BASDAI, BASFI, процент лиц женского пола в исследуемой популяции, время от начала заболевания и исходный уровень СРБ.

Результаты и обсуждение. Как показало СНС, препарат сенипрутуг (BCD-180) значимо превосходил АДА по клинической эффективности. При выполненной коррекции для пары сенипрутуг (BCD-180)/АДА по параметрам ASAS40 и ASAS20 на неделе 24 отношение шансов составило 1,86 (95% доверительный интервал, ДИ — 1,15–3,02) и 2,21 (95% ДИ — 1,34–3,72) соответственно. **Заключение.** Результаты СНС продемонстрировали статистически значимое превосходство препарата сенипрутуг (BCD-180) над АДА по ключевым показателям эффективности ASAS40 и ASAS20 на неделе 24 у взрослых пациентов с активным р-аксСпА. Включение отечественного инновационного препарата сенипрутуг в систему лечения активного р-аксСпА может способствовать уменьшению социально-экономического бремени данного заболевания благодаря обеспечению пациентов доступной эффективной и безопасной терапией на фоне оптимизации расходов здравоохранения.

Ключевые слова: рентгенологический аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; генно-инженерные биологические препараты; сенипрутуг (BCD-180); адалимумаб; систематический обзор; скорректированное не прямое сравнение.

Контакты: Полина Сергеевна Пухтинская; pukhtinskaia@biocad.ru

Для ссылки: Лиля АМ, Дубинина ТВ, Толкачева ДГ, Сапожников КВ, Саблева НА, Морозова МА, Пухтинская ПС. Сравнительный анализ эффективности препаратов сенипрутуг (BCD-180) и адалимумаб в терапии активного рентгенологического аксиального спондилоартрита: результаты систематического обзора и скорректированного непрямого сравнения. Современная ревматология. 2024;18(2):33–40. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-33-40

Comparative analysis of the efficacy of seniprutug (BCD-180) and adalimumab in the treatment of active radiographic axial spondyloarthritis: results of a systematic review and matching-adjusted indirect comparison

Lila A.M.^{1,2}, Dubinina T.V.¹, Tolкачева D.G.³, Sapozhnikov K.V.⁴, Sableva N.A.³, Morozova M.A.⁵, Pukhtinskaia P.S.⁵

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³The Russian Presidential

Academy of National Economy and Public Administration, Moscow; ⁴Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg; ⁵JSC BIOCAD, St. Petersburg
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;
³82, Vernadsky Prospect, Build. 1, Moscow 119571, Russia; ⁴6, Academician Lebedev Street, St. Petersburg 194044, Russia; ⁵13A, Svyazi Street, Settlement of Strelina, St. Petersburg 198515, Russia

Objective: to compare the clinical efficacy of seniprutug (BCD-180) and adalimumab (ADA) in the treatment of adults with active radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA).

Materials and methods. Based on the results of a previously conducted systematic review, an unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC) was performed, adjusting for confounding factors. The analysis was based on the results of randomized placebo-controlled clinical trials of seniprutug (BCD-180-2/ELEFTA, NCT05445076) and ADA (ATLAS, NCT00085644) that met the selection criteria. We chose ASAS40 and ASAS20 measurements at week 24 as efficacy outcomes. Initial BASDAI and BASFI indices, proportion of women in the study population, time from disease onset, and baseline C-reactive protein (CRP) levels were considered as confounders.

Results and discussion. The MAIC showed a statistically significant advantage in the clinical efficacy of seniprutug (BCD-180) over ADA. When adjusted, the odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) for seniprutug (BCD-180)/ADA were 1.86 (1.15; 3.02) and 2.21 (1.34; 3.72) for ASAS40 and ASAS20, respectively, at week 24.

Conclusion. The MAIC demonstrated statistically significant superiority of seniprutug (BCD-180) over ADA on the key efficacy endpoints ASAS40 and ASAS20 at week 24 in adults with active r-axSpA. The inclusion of the innovative domestic drug seniprutug into treatment paradigm of active r-axSpA will potentially reduce the socio-economic burden of this disease by providing an affordable, effective and safe therapy while optimizing healthcare costs.

Keywords: radiographic axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; seniprutug (BCD-180); adalimumab; systematic review; matching-adjusted indirect comparison.

Contact: Pukhtinskaia Polina Sergeevna; pukhtinskaia@biocad.ru

For reference: Lila AM, Dubinina TV, Tolkacheva DG, Sapozhnikov KV, Sableva NA, Morozova MA, Pukhtinskaia PS. Comparative analysis of the efficacy of seniprutug (BCD-180) and adalimumab in the treatment of active radiographic axial spondyloarthritis: results of a systematic review and matching-adjusted indirect comparison. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):33–40. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-33-40

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) — заболевание из группы спондилоартритов, которое характеризуется хроническим воспалительным поражением осевого скелета, а также внескелетными и внеаксиальными проявлениями [1, 2]. АксСпА чаще всего манифестирует в молодом трудоспособном возрасте и в отсутствие эффективного подавления иммунновоспалительного процесса приводит к функциональным и структурным нарушениям, существенно ухудшающим качество жизни, развитию коморбидности и осложнений со стороны различных органов и тканей, что определяет медико-социальную значимость данной патологии [3]. Экономическое бремя аксСпА складывается прежде всего из косвенных затрат, обусловленных снижением и потерей трудоспособности, а также из прямых затрат, связанных с использованием ресурсов системы здравоохранения [3, 4].

За последние годы наметился прогресс в ранней диагностике аксСпА [5], что расширяет возможности применения своевременной эффективной терапии и ведет к уменьшению клинических проявлений, снижению риска прогрессирования и бремени заболевания в целом [3, 6]. В случаях недостаточной эффективности стандартной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или невозможности ее использования из-за противопоказаний и проблем с переносимостью рассматривается назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). При этом приоритетным является персонализированный подход с учетом потребностей пациента и имею-

щейся доказательной базы в отношении терапевтических вмешательств [1].

Благодаря углублению знаний о патогенезе аксСпА появляется возможность разработки препаратов с инновационным механизмом действия. Так, российскими учеными предложена новая мишень в виде сегмента TRBV9 рецептора аутореактивных CD8+ Т-лимфоцитов, которые могут играть иницилирующую роль в иммунопатогенезе аксСпА [7]. На основе этого механизма разработан препарат сенипрутут (BCD-180)¹, обеспечивающий сугубо точечную деpleцию аутореактивных TRBV9+ Т-лимфоцитов, составляющих менее 5% всего пула Т-клеток, что ведет к торможению иммунновоспалительного каскада без значимого подавления адаптивного иммунного ответа. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (РПКИ) BCD-180-2/ELEFTA (NCT05445076), включавшем 260 пациентов с подтвержденным диагнозом рентгенологического аксСпА (р-аксСпА), препарат сенипрутут продемонстрировал клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности [8]. Первичной конечной точкой исследования явился показатель «доля пациентов, достигших 40% улучшения по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) на неделе 24», который составил 51,4 и 40,8% в группах, получавших сенипрутут в дозах 7 и 5 мг/кг соответственно, по сравнению с 24% в группе плацебо ($p < 0,05$ в обоих случаях). В отношении вторичных конечных точек также была показана эффективность исследуемых доз препарата сенипрутут. В частности, у пациентов, получавших

¹АО «БИОКАД» (Россия).

сенипругут в дозах 7 и 5 мг/кг, на протяжении 1-й недели терапии наблюдалось более значимое, чем в группе плацебо, снижение уровня лабораторных маркеров воспаления (СРБ и СОЭ), а также индексов ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). При этом отмечались значимое снижение доли пациентов с очень высокой активностью р-аксСпА и увеличение числа больных с низкой активностью и неактивным заболеванием по ASDAS-СРБ. На фоне терапии сенипругутом прогрессивно увеличивалась доля пациентов, достигших ASAS20/40, ASAS5/6, а также частичной ремиссии по ASAS.

В настоящее время отсутствуют прямые сравнительные клинические исследования (КИ) препарата сенипругут с другими ГИБП или тсБПВП. При этом сопоставление эффективности различных терапевтических вмешательств является важным, поскольку позволяет определить место конкретного препарата в структуре лекарственной терапии и принять корректное клиническое решение в отношении определенной популяции пациентов.

Цель исследования — сравнительная оценка клинической эффективности препаратов сенипругут (BCD-180) и адалимумаб (АДА) у взрослых пациентов с активным р-аксСпА.

Пациенты и методы. Непрямое сравнение выполнялось в соответствии с принятыми рекомендациями [9, 10]. С целью сравнения клинической эффективности препарата сенипругут (BCD-180) и других ГИБП в качестве компаратора выбран АДА как стандарт терапии ГИБП.

Для анализа проведен отбор публикаций по результатам КИ препарата сравнения без ограничения временного диапазона путем систематического поиска с использованием следующих критериев:

- тип исследований: рандомизированные контролируемые КИ, в которых в качестве группы контроля выступает плацебо или активный препарат;
- оцениваемая популяция: взрослые пациенты (≥ 18 лет) европеоидной расы с подтвержденным диагнозом активного р-аксСпА (анкилозирующего спондилита, АС), соответствующие критериям ASAS (2009) и модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), имеющие неадекватный ответ на стандартную терапию НПВП, не получавшие ранее ГИБП и тсБПВП;
- исследуемая терапия — препарат АДА;
- основные показатели эффективности — доля пациентов, достигших на 24-й неделе терапии ответа, определяемого соответственно как 20 и 40% улучшение по критериям ASAS (ASAS20 и ASAS40) по шкале 0–10 как минимум в 3 из 4 доменов, оцениваемых пациентом: общая оценка активности заболевания, оценка уровня

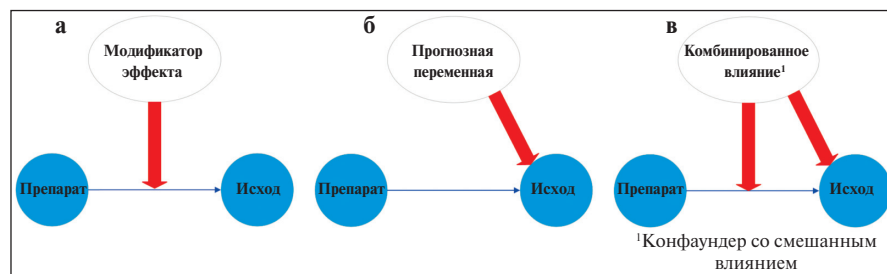


Рис. 1. Варианты вмешивающихся переменных, которые следует учитывать при СНС

Fig. 1. Options for confounding variables to be considered in the MAIC

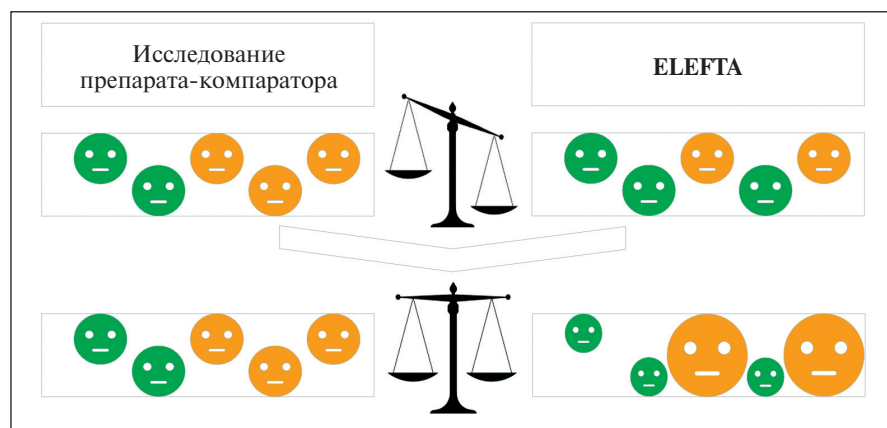


Рис. 2. Схема взвешивания при СНС
Fig. 2. Weighing scheme performing MAIC

боли в спине (вопрос 2 BASDAI), среднее значение вопросов 5 и 6 BASDAI, оценка функциональной активности по BASFI [11].

В анализ не включались публикации по результатам КИ, в которых оценивались эскалация дозы исследуемого препарата, а также популяция пациентов с нерентгенологическим аксСпА.

В настоящей работе были использованы результаты систематического поиска и сетевого метаанализа исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности ГИБП у взрослых пациентов с р-аксСпА [12], в которых применялись более широкие критерии включения и исключения. В представленном сетевом метаанализе поиск проводился в базах данных PubMed, Embase и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU; в списках литературы оригинальных обзоров и статей; в поиск включали также рандомизированные контролируемые КИ II–III фазы или сравнительные исследования, в которых оценивались эффективность и безопасность ГИБП, зарегистрированных в Российской Федерации для применения у пациентов с активным р-аксСпА. Кроме того, осуществлялся поиск следующих препаратов-компараторов: ингибиторов фактора некроза опухоли α — ФНО α (АДА, инфликсимаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб пэггол) и ингибиторов интерлейкина 17 (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб). Для текущего исследования были отобраны КИ с АДА.

Методика скорректированного непрямого сравнения (СНС). Оценка проводилась методом СНС без якоря (общей группы сравнения) ввиду отсутствия общего компаратора и невоз-

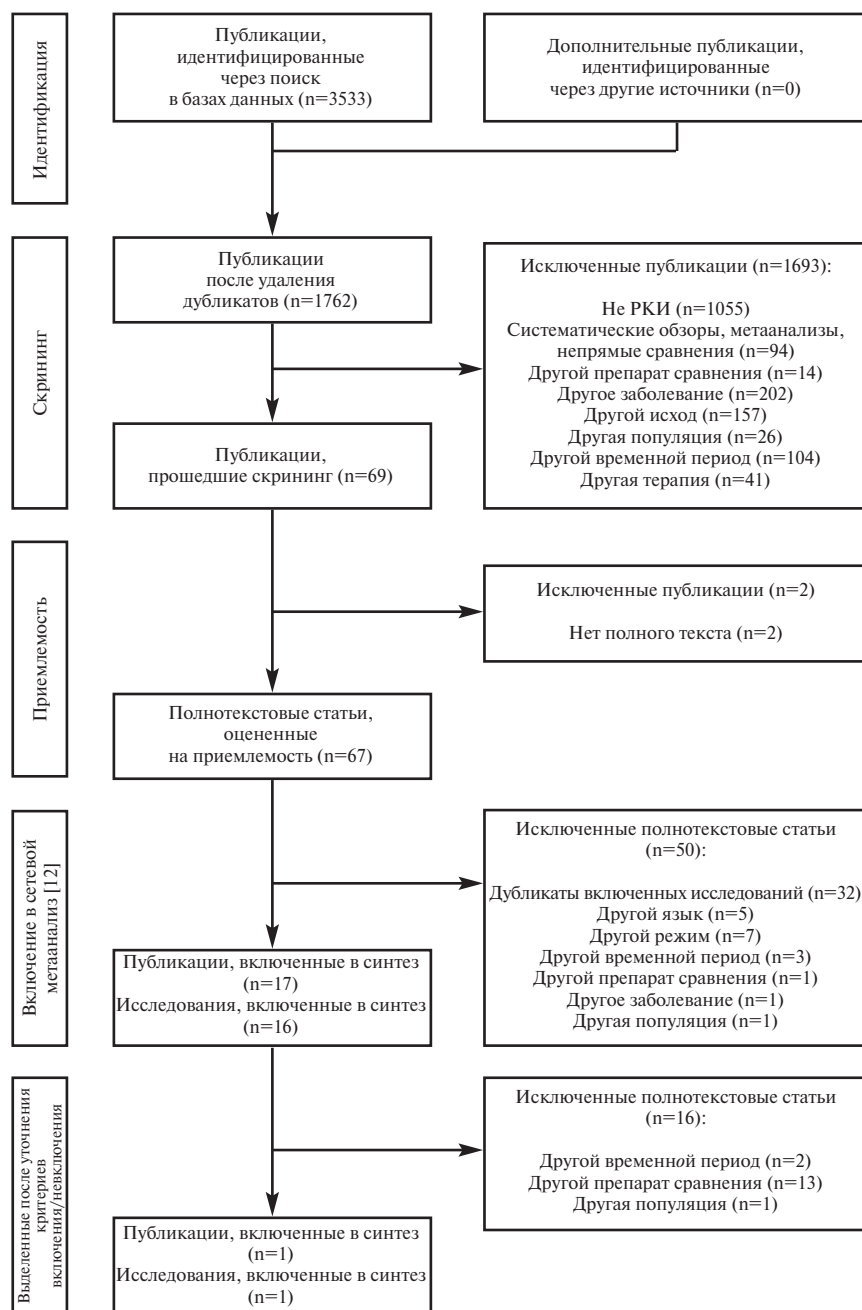


Рис. 3. Результаты отбора публикаций для проведения СНС эффективности препаратов сенипрутуг (BCD-180) и АДА в терапии р-аксСпА. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

Fig. 3. Results of the selection of publications for MAIC on the efficacy of drugs seniprutug (BCD-180) and ADA in the therapy p-axSpA. РКИ – randomized controlled trial

возможности построения сети для проведения парного якорного непрямого сравнения по Бухеру [9] или сетевого метаанализа. Методология СНС соответствовала рекомендациям NICE (National Institute for Health and Care Excellence UK) №18 [13, 14], согласно которым используется коррекция сравниваемой точки эффективности с учетом показателей исходного статуса, оказывающих влияние либо на эффект препарата (модификаторы эффекта), либо на вероятность наступления исхода (про-

гнозные переменные), либо на то и другое одновременно. В целом такие переменные называются «вмешивающимися переменными», или «конфаундерами» (рис. 1).

СНС предусматривает выполнение «условного» head-to-head рандомизированного КИ с едиными критериями включения и невключения участников, а также «взвешивания» пациентов из КИ изучаемого препарата с приведением конфаундеров его популяции к агрегированным значениям популяции КИ препарата-компаратора. Итогом такой процедуры является расчет весов, отражающих шансы каждого пациента быть рандомизированным в группу КИ препарата-компаратора. Принцип взвешивания: чем больше вес, тем ближе пациент из КИ изучаемого препарата к популяции КИ препарата-компаратора и больше шанс на его рандомизацию в группу компаратора. Схематично процесс взвешивания представлен на рис. 2.

На следующем этапе методом логистической регрессии был выполнен расчет скорректированного отношения шансов (ОШ) достижения ASAS20 и ASAS40 на 24-й неделе терапии пациентами из КИ изучаемого препарата и из КИ препарата-компаратора. В качестве метода оценки адекватности коррекции по вмешивающимся переменным применен эффективный размер выборки (ЭРВ). Чем он ближе к размеру корректируемой выборки, тем выше статистическая мощность результатов. Дробные значения округлялись в сторону уменьшения. При необходимости аппроксимаций данных из графиков исследований препарата-компаратора выполнялась при помощи WebPlotDigitizer.

Анализ данных проведен в среде R-Studio 2022.07.2 (язык R 4.2.1). Сформирована база данных, содержащая индивидуальные показатели пациентов, получавших лечение исследуемым препаратом. Выбраны вмешивающиеся факторы (модификаторы эффекта и прогностические переменные), которые могли оказать влияние как на эффект исследуемого препарата, так и непосредственно

на наступление исхода (достижение пациентом ASAS20/ASAS40 после 24-й недели терапии). При отсутствии информации об оцениваемой конечной точке или вмешивающемся факторе заполнение пропусков не проводилось, пациент исключался из анализа.

Результаты. Как показал систематический поиск, для препарата АДА критериям отбора соответствовало рандомизированное контролируемое КИ ATLAS (NCT00085644)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Результаты взвешивания популяции исследования BCD-180-2/ELEFTA для исхода ASAS40
Table 1. BCD-180-2/ELEFTA study population weighting results for the outcome ASAS40

Показатель	Целевое значение (КИ ATLAS), n=208	Нескорректированное значение (КИ ELEFTA), n=107	Скорректированное значение (КИ ELEFTA), n=107
BASDAI	6,30	6,14	6,30
BASFI	5,20	4,71	5,20
Пациенты женского пола, %	24,50	17,76	24,50
Длительность заболевания, годы	11,30	10,12	11,30
Концентрация СРБ, мг/л	18,00	23,87	18,00

Примечание. Здесь и в табл. 2: показатели представлены на момент первого введения препарата в виде среднего значения, если не указано иначе.

Таблица 2. Результаты взвешивания популяции исследования BCD-180-2/ELEFTA для исхода ASAS20
Table 2. BCD-180-2/ELEFTA study population weighting results for outcome ASAS20

Показатель	Целевое значение (КИ ATLAS), n=208	Нескорректированное значение (КИ ELEFTA), n=105	Скорректированное значение (КИ ELEFTA), n=105
BASDAI	6,30	6,15	6,30
BASFI	5,20	4,72	5,20
Пациенты женского пола, %	24,50	18,10	24,50
Длительность заболевания, годы	11,30	10,17	11,30
Концентрация СРБ, мг/л	18,00	23,94	18,00

Примечание. Размер выборки КИ ELEFTA представлен с учетом исключенных из анализа пациентов ввиду отсутствующих данных об исходе ASAS20 на неделе 24.

[15]. Схема отбора публикаций представлена на рис. 3. Параметры эффективности препарата сенипрутуг (BCD-180) взяты из КИ BCD-180-2/ELEFTA (NCT05445076) [8].

В выбранном КИ ATLAS проводилось сравнение АДА с плацебо и в качестве основных показателей эффективности использовались ASAS20 и ASAS40. По данным сетевого мета-анализа [12], это КИ имело неопределенный риск систематической ошибки по домену D5 ROB II tool (полнота представления результатов исследования) [16]. При оценке дизайна КИ ATLAS установлено, что группа плацебо после недели 12 переключалась на АДА и к неделе 24 представляла собой смешанную группу, поэтому не могла быть использована в настоящем исследовании в качестве общего компаратора для оценки пар относительных эффектов сенипрутуг – плацебо (КИ ELEFTA, взвешенная популяция) и АДА – плацебо (КИ ATLAS), а также для дальнейшего анализа пары сенипрутуг – АДА. Данное ограничение вызвано тем, что дизайн исследования BCD-180-2/ELEFTA предполагал наличие моногенной группы плацебо до недели 24 включительно, после чего осуществлялось переключение на терапию сенипрутугом. Несопоставимость группы-якоря между исследованиями является серьезным источником систематической ошибки непрямого сравнения [17], что обусловило использование метода СНС без якоря.

Для проведения сравнения взяты данные КИ BCD-180-2/

Таблица 3. Результаты сравнения препаратов сенипрутуг и АДА по показателям ASAS20 и ASAS40

Table 3. Results of the comparison of the drugs seniprutug and ADA according to the indicators ASAS20 and ASAS40

Исход	Коррекция	ЭРВ	ОШ (95% ДИ)
ASAS40	Нет Да	107 86	1,63 (1,01–2,61) 1,86 (1,15–3,02)
ASAS20	Нет Да	105 85	2,41 (1,46–4,03) 2,21 (1,34–3,72)

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$); ЭРВ представлен в виде целого числа, округленного в меньшую сторону. ЭРВ равен размеру выборки в случае отсутствия взвешивания (все веса пациентов равны единице). Различия ЭРВ для ASAS20 и ASAS40 вызваны тем, что при оценке ASAS20 были пропуски данных у 2 пациентов и результат расчета весов различался.

ELEFTA для группы пациентов, получавших терапию сенипрутугом в дозе 7 мг/кг, в связи с большей клинической эффективностью данной дозы [8] и ее выбором для дальнейшей клинической разработки препарата.

Синтез доказательств. В качестве вменяющихся временных были использованы исходные значения BASDAI, BASFI, процент лиц женского пола в исследуемой популяции, время от начала заболевания и исходный уровень СРБ. Исходное значение BASDAI и уровень СРБ были выбраны как основные параметры, которые отражают активность заболевания и, согласно рекомендациям ЕМА (European Medicines Agency), являются важными прогностическими факторами ответа на терапию у пациентов с аксСпА [11]. По данным литературы, более высокие значения BASFI, свидетельствующие о более выраженных функциональных нарушениях, ас-

социированы с меньшей частотой ответа на терапию [18, 19]. В настоящем исследовании исходный уровень BASFI использован в качестве конфаундера, так как значимые различия популяций по данному параметру могли оказать влияние на сопоставимость частоты достижения оцениваемых ответов на терапию. Время от появления симптомов заболевания определяет выраженность структурных изменений и функциональное состояние пациента на момент назначения терапии, в связи с чем также является фактором, влияющим на эффективность препарата [20]. Доля женщин в популяции выбрана в качестве конфаундера на основании результатов ряда исследований, показавших, что у женщин с аксСпА отмечаются значимо более низкая, чем у мужчин, эффективность лечения ингибиторами ФНО α , а также существенно более низкая приверженность терапии [18, 21].

Результаты взвешивания популяции исследования BCD-180-2/ELEFTA представлены в табл. 1 и 2 для исходов ASAS40 и ASAS20 соответственно.

Результаты нескорректированного и скорректированного сравнения по обоим исходам приведены в табл. 3.

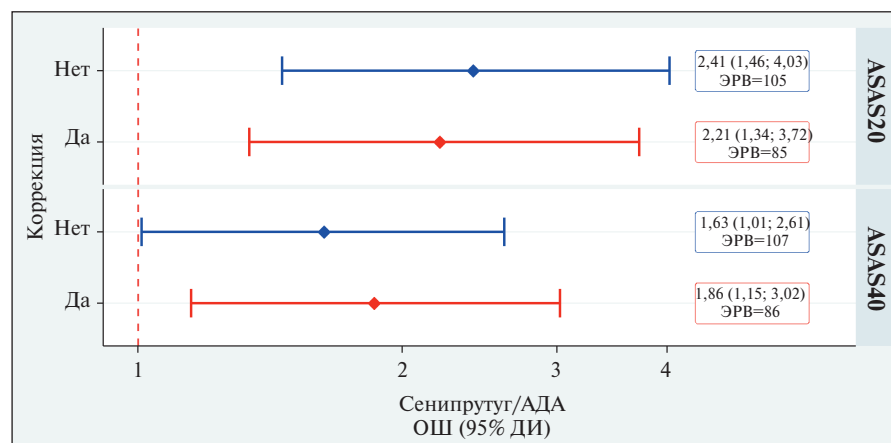


Рис. 4. Результат СНС препаратов сенипрутуг и АДА
Fig. 4. MAIC results for drugs seniprutug and ADA

Как показало СНС, сенипрутуг статистически значимо превосходит АДА по клинической эффективности (рис. 4).

Обсуждение. Глобальной целью лечения аксСпА является максимально длительное сохранение качества жизни пациента, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения и/или нормализации двигательной функции и социального статуса [1].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ревматических заболеваний с использованием ГИБП и тсБПВП, остаются проблемы, связанные с ускользанием эффекта этих препаратов, развитием неблагоприятных реакций, обусловленных иммуносупрессией, а также необходимостью длительного частого введения лекарственных средств, подавляющих функцию провоспалительных цитокинов [6].

Разработанный российскими учеными инновационный механизм воздействия на аутореактивные TRBV9+ Т-лимфоциты, являющиеся инициальным звеном иммунопатогенетического каскада при аксСпА, был реализован в препарате сенипрутуг

(BCD-180) [7]. Возможность долгосрочного устранения (депляции) TRBV9+ Т-клеток сенипрутугом имеет несколько перспективных аспектов [7, 8]. Во-первых, при своевременном применении препарата создаются теоретические предпосылки для достижения устойчивой ремиссии и надежного торможения прогрессирования аксСпА с сохранением и улучшением структуры и функции тканей, вовлеченных в иммуновоспалительный процесс. Во-вторых, отсроченная репопуляция таргетных клеток и низкая иммуногенность препарата являются основанием для длительного удержания клинического эффекта и редкого его введения. Исследуемая схема введения 1 раз в 6 мес способствует оптимальному использованию ресурсов здравоохранения. В-третьих, точечное воздействие на ограниченный пул TRBV9+ Т-лимфоцитов, составляющих менее 5% всех Т-клеток, определяет благоприятный профиль безопасности при длительном применении без выраженной иммуносупрессии с сохранением протективных функций иммунной системы. Продемонстрированное в данном сравнительном анализе превосходство препарата сенипрутуг над АДА по клинической эффективности позволяет рассматривать его в качестве перспективной терапевтической опции у пациентов с аксСпА.

Проведение любого непрямого сравнения неизбежно сопровождается определенными ограничениями. Хотя использование индивидуальных данных пациентов было необходимо для коррекции различий между исследованиями, отсутствие общей группы сравнения (якоря) являлось существенным ограничением, поскольку невозможно было оценить показатели относительного эффекта. Вместе с тем методика не прямых сравнений без якоря, учитывающих исчерпывающий набор прогностических переменных и модификаторов эффекта, признана как в Российской Федерации, так и за ее пределами [9, 10, 13, 14].

При СНС принимались во внимание только известные и измеренные вмешивающиеся показатели и исключались ненаблюдаемые. Тем не менее адекватный эффективный размер выборки свидетельствовал о достаточной мощности сравнений.

Несмотря на указанные ограничения, благодаря высокому качеству данных и коррекции всех оценок с учетом клинически значимых конфаундеров полученные результаты непрямого сравнения можно считать надежными и обоснованными.

Заключение. Таким образом, на основании данных систематического обзора и СНС продемонстрировано статистически значимое превосходство препарата сенипрутуг (BCD-180) над АДА по ключевым показателям эффективности ASAS40 и ASAS20 на неделе 24 у пациентов с активным р-аксСпА. Включение отечественного инновационного препарата сенипрутуг в схему лечения активного р-аксСпА может способствовать снижению социально-экономического бремени этого заболевания за счет обеспечения пациентов доступной эффективной и безопасной терапией на фоне оптимизации расходов здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21.
2. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes ShF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4-10. (in Russ)]. doi: 10/14412/1996-7012-2019-4-4-10.
3. Ли́ла АМ, Дубинина ТВ, Древалъ РО и др. 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, et al. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):20-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25.
4. Yi E, Ahuja A, Rajput T, et al. Clinical, economic, and humanistic burden associated with delayed diagnosis of axial spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Ther*. 2020; 7:65-87. doi: 10.1007/s40744-020-00194-8.
5. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(Suppl4):iv6-iv17. doi: 10.1093/rheumatology/keaa250.
6. Juanola X, Ramos MJM, Belzunegui JM, et al. Treatment Failure in Axial Spondyloarthritis: Insights for a Standardized Definition. *Adv Ther*. 2022 Apr;39(4):1490-1501. doi: 10.1007/s12325-022-02064-x. Epub 2022 Feb 24.
7. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, et al. Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med*. 2023 Nov;29(11):2731-2736. doi: 10.1038/s41591-023-02613-z. Epub 2023 Oct 23.
8. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Ли́ла АМ и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9+ Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):71-86. [Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM, et al. Effectiveness and safety of BCD-180, anti-TRBV9+ T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2024;62(1):71-86. (In Russ.)].
9. Омеляновский ВВ, Авксентьева МВ, Сура МВ и др. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. Москва: ФГБУ «ЦЭККМП»; 2017. 32 с. [Omel'yanovskii VV, Avksent'eva MV, Sura MV, et al. *Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu nepriamykh sravnenii lekarstvennykh preparatov* [Methodological recommendations for conducting indirect comparisons of medicines]. Moscow: FGBU «TsEKKMP»; 2017. 32 p.].
10. Реброва ОЮ, Горайнов СВ. Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой метаанализ. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013;(4):8-14. [Rebrova OYu, Goryainov SV. Indirect and mixed comparisons of medical technologies, network meta-analysis. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2013;(4):8-14. (In Russ.)].
11. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf
12. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Соколова ВД и др. 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, et al. Effectiveness 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*. 2020;58(6):646-657 (In Russ.)].
13. Phillippo D, Ades T, Dias S, et al. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). *NICE Decision Support Unit*. [http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD\(3026862\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD(3026862).htm)
14. Phillippo 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 Feb;38(2):200-211. doi: 10.1177/0272989X17725740.
15. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136-46. doi: 10.1002/art.21913.
16. Sterne JAC, Savovi J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:14898. doi: 10.1136/bmj.14898.
17. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012 Sep-Oct; 15(6):940-7. doi: 10.1016/j.jval.2012.05.004.
18. Macfarlane GJ, Pathan E, Jones GT, Dean LE. Predicting response to anti-TNF α therapy among patients with axial spondyloarthritis (axSpA): results from BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2481-2490. doi: 10.1093/rheumatology/kez657.
19. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Predicting Probability of Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Individual Patients With Ankylosing Spondylitis. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e222312. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.2312.
20. Yi E, Ahuja A, Rajput T, et al. Clinical, Economic, and Humanistic Burden Associated With Delayed Diagnosis of Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Mar;7(1):65-87. doi: 10.1007/s40744-020-00194-8
21. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 12;20(6):35. doi: 10.1007/s11926-018-0744-2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.02.2024/19.03.2024/22.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД». Толкачева Д.Г., Сапожников К.В., Саблева Н.А., Морозова М.А., Пухтинская П.С. на момент проведения настоящего исследования являлись сотрудниками компании АО «БИОКАД».

Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was sponsored by BIOCAD JSC. Tolkacheva D.G., Sapozhnikov K.V., Sableva N.A., Morozova M.A., Pukhtinskaia P.S. were employees of BIOCAD JSC at the time of this study.

The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

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

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

Саблева Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>

Морозова М.А. <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>

Пухтинская П.С. <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>