

# Сравнение нескольких альтернативных режимов применения таргетных противоревматических препаратов в монотерапии раннего ревматоидного артрита

Шаталова О.В., Горбатенко В.С.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия  
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

**Цель исследования** — оценить сравнительную эффективность тоцилизумаба (ТЦЗ) и тофацитиниба (ТОФА) у пациентов с тяжелым и среднетяжелым ревматоидным артритом (РА), которые ранее не получали метотрексат (МТ).

**Материал и методы.** Выполнен систематический поиск исследований, посвященных оценке эффективности тоцилизумаба (ТЦЗ) и тофацитиниба (ТОФА), в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA)». Проведено не прямое сравнение двух рандомизированных клинических исследований — Function и ORAL Start — по методике H.C. Buchera. Исследования сопоставимы по дизайну и исходным характеристикам пациентов. Проанализирована эффективность фармакотерапии раннего РА по критериям ответа ACR20/50/70 у «МТ-наивных» пациентов, проведена оценка по трем конечным точкам.

**Результаты.** Непрямое сравнение ТОФА и ТЦЗ (общий контроль — МТ) после 52 нед терапии у «МТ-наивных» пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА показало, что при использовании ТОФА 5 мг 2 раза в сутки и ТЦЗ 8 мг/кг не наблюдается разницы в частоте достижения ответа по критериям ACR20, ACR50 и ACR70. Тем не менее прослеживается тенденция к большей эффективности ТОФА (5 мг 2 раза в сутки) по сравнению с ТЦЗ (8 мг/кг). При не прямом сравнении ТОФА (10 мг 2 раза в сутки) и ТЦЗ (8 мг/кг) установлено, что терапия ТЦЗ ассоциирована с более низкой частотой ответа по критериям ACR50 (на 37%): относительный риск (ОР) — 0,63; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,44—0,90 и ACR70 (на 51%): ОР — 0,49; 95% ДИ — 0,29—0,83 по сравнению ТОФА.

**Выводы.** Результаты непрямого сравнения подтвердили, что более выраженным противовоспалительным эффектом монотерапии характеризуется ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки в сравнении с монотерапией ТЦЗ у пациентов с ранним (до 1 года) тяжелым и среднетяжелым РА, не получавших ранее МТ. Статистически значимых различий в эффективности ответа по критериям ACR между ТОФА (5 мг 2 раза в сутки) и ТЦЗ (8 мг/кг) не выявлено.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; не прямое сравнение; метотрексат; тоцилизумаб; тофацитиниб.

**Контакты:** Ольга Викторовна Шаталова; [shov\\_med@mail.ru](mailto:shov_med@mail.ru)

**Для ссылки:** Шаталова ОВ, Горбатенко ВС. Сравнение нескольких альтернативных режимов применения таргетных противоревматических препаратов в монотерапии раннего ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2017;11(2):25–29.

## Comparison of several alternative uses of targeted antirheumatic drugs in monotherapy for early rheumatoid arthritis

Shatalova O.V., Gorbatenko V.S.

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia  
1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131

**Objective:** to evaluate the efficacy of tocilizumab (TCZ) versus tofacitinib (TOFA) in patients with severe and moderate rheumatoid arthritis (RA) who have not previously received methotrexate (MTX).

**Material and methods.** A systematic search for studies dealing with the evaluation of the efficacy of TCZ and TOFA was made in accordance with the provisions of the instruction «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)». Indirect comparison of two Function and ORAL Start randomized clinical trials was done, as described by H.C. Buchera. The trials were comparable in their design and in the baseline characteristics of patients. The efficiency of pharmacotherapy for early RA was evaluated based on the ACR20/50/70 response rates in MTX-naïve patients from three endpoints.

**Results.** The indirect comparison of TOFA and TCZ (A MTX general control) after 52 weeks of treatment in MT-naïve patients with severe and moderate RA indicated that the use of TOFA 5 mg twice daily and TCZ 8 mg/kg showed no difference in ACR20, ACR50, and ACR70 response rates. Nevertheless, there was a tendency to the greater efficiency of TOFA (5 mg twice daily) than that of TCZ (8 mg/kg). The indirect comparison of TOFA (10 mg twice daily) and TCZ (8 mg/kg) established that TCZ therapy was associated with the lower response rate for ACR50 (by 37%): the relative risk (RR) was 0.63; 95% confidence interval (CI), 0.44–0.90 and for ACR70 (by 51%): RR, 0.49; 95% CI, 0.29–0.83 as compared with TOFA therapy.

**Conclusion.** The indirect comparisons confirmed that monotherapy with TOFA (10 mg twice daily) produced a more pronounced antiinflammatory effect than that with TCZ in MTX-naïve patients with early severe and moderate RA of less than one year's duration. There were no statistically significant differences in ACR response rates between the TOFA (5 mg twice daily) and TCZ (8 mg/kg) groups.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; indirect comparison; methotrexate; tocilizumab; tofacitinib.

**Contact:** Olga Viktorovna Shatalova; [shov\\_med@mail.ru](mailto:shov_med@mail.ru)

**For reference:** Shatalova OV, Gorbatenko VS. Comparison of several alternative uses of targeted antirheumatic drugs in monotherapy for early rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):25–29.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-25-29>

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки сустава и поражением внутренних органов, что приводит к инвалидизации, снижению трудоспособности и продолжительности жизни.

В последние годы произошло внедрение в клиническую практику концепции «Лечение до достижения цели», фокусирующей внимание на раннем назначении активной терапии для скорейшего достижения ремиссии. Данная стратегия основана на ранней диагностике РА и назначении тщательно контролируемой терапии (tight control) в самом начале заболевания («окно возможностей») [1–3].

Данная стратегия позволяет улучшить качество жизни пациентов путем повышения контроля над симптомами заболевания, предотвращения необратимых изменений опорно-двигательного аппарата, функциональной недостаточности, осложнений со стороны внутренних органов, сохранения трудоспособности и социальной активности [4].

Ведущую роль в данной стратегии играет метотрексат (МТ), который должен назначаться как можно раньше, в дебюте заболевания, в высоких дозах. При недостаточной эффективности монотерапии МТ применяется комбинированная терапия МТ и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или МТ и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [2, 5, 6].

ГИБП наиболее эффективны в комбинированной терапии с МТ. В то же время монотерапия ГИБП не превосходит по эффективности монотерапию МТ, исключением являются тоцилизумаб (ТЦЗ) и тофациитиниб (ТОФА), которые в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы показали большую эффективность в сравнении с МТ у пациентов с активным тяжелым и среднетяжелым РА.

**Цель исследования** – оценка сравнительной эффективности ТЦЗ и ТОФА у пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА, которые ранее не получали МТ.

**Материал и методы.** На предварительном этапе исследования проведен анализ данных литературы, при этом не найдено опубликованных результатов прямых сравнительных РКИ ТОФА и ТЦЗ при РА. Был выполнен систематический поиск исследований, посвященных оценке эффективности ТЦЗ и ТОФА в сравнении с общим контролем. В поисковых системах Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и Кокрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com/>) был осуществлен поиск по ключевым словам: tocilizumab rheumatoid arthritis, tofacitinib rheumatoid arthritis. Поскольку наиболее объективные и надежные данные об эффективности и безопасности лекарственных препаратов получают в РКИ, проводился поиск исследований именно с этим дизайном. Ограничения по дате и языку публикаций отсутствовали. Списки литературы проверялись вручную, а электронные архивы клинических исследований использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме. Дата обращения: 17.01 2017 г. Поиск осуществлялся двумя исследователями, разногласия разрешались путем достижения консенсуса.

#### Оценка методологического качества публикаций

Для оценки рисков возникновения систематической ошибки (СО) в отдельных исследованиях применялся адаптированный вопросник Кокрановского сотрудничества [7].

#### Критерии эффективности

Клиническая эффективность оценивалась по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR). Определяли количество пациентов, достигших 20, 50 и 70% улучшения. Эти показатели использовались для оценки сравнительной эффективности терапии [8].

#### Извлечение данных и непрямо сравнение

Для непрямого сравнения отбирались плацебоконтролируемые двойные слепые РКИ продолжительностью минимум 24 нед. Проводилась оценка сопоставимости по следующим исходным характеристикам: пол, возраст, раса, длительность заболевания; *критериям включения*: активный тяжелый и среднетяжелый РА с наличием таких неблагоприятных факторов, как >3 рентгенологических эрозий в кистях и стопах либо положительный тест на ревматоидный фактор (РФ) или антицитруллиновые антитела (АЦА), >6 болезненных и >6 припухших суставов. *Критерием исключения* была терапия МТ в анамнезе, допускалось применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), низких доз глюкокортикоидов (ГК).

Оценка эффективности по ACR – это дихотомическая переменная (улучшение есть или его нет), поэтому результаты исследования представлены в виде относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Расчет произведен на основании опубликованных данных в отобранных публикациях. Для непрямого сравнения использовалась методология, предложенная Н.С. Vucher и соавт. [9]. Схема, проведенного непрямого сравнения представлена на рис. 1.

**Результаты.** Данные, полученные при систематическом поиске и отборе публикаций с указанием причин исключения представлены на рис. 2. Методология проведения данного этапа исследования соответствовала положениям инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)» [10]. Было отобрано 2 РКИ, сопоставимых по дизайну и исходным характеристикам пациентов, в которых оценивалась эффективность фармакотерапии раннего РА по критериям ACR 20/50/70 у «МТ-наивных» пациентов.

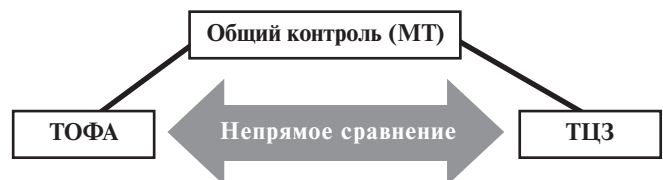


Рис. 1. Схема непрямого сравнения эффективности ТОФА и ТЦЗ при лечении РА.

Сплошные линии – прямые сравнения между ТОФА и МТ, ТЦЗ и МТ

Отобранные исследования имели схожий дизайн, соответствующий критериям поиска. Исследование Function – многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование III фазы, в котором оценивались эффективность и безопасность внутривенной терапии ТЦЗ в сравнении с МТ. Пациенты были распределены на четыре группы в соотношении 1:1:1:1. Применение НПВП или ГК в дозе не более 10 мг преднизолона или его эквивалента было возможным [11]. В двойном слепом РКИ ORAL Start изучались эффек-

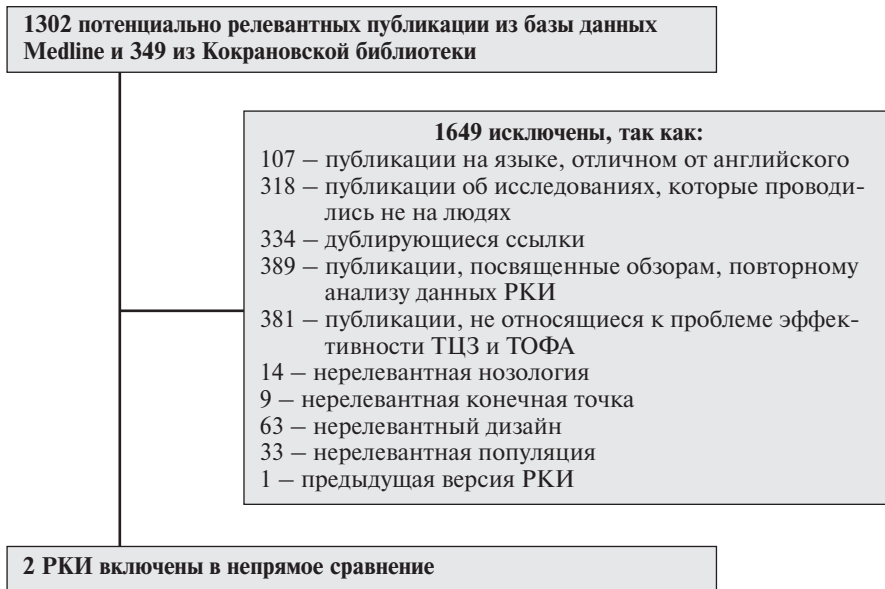


Рис. 2. Блок-схема PRISMA данного исследования

Таблица 1. Оценка уровня риска СО в сравниваемых РКИ (0 – низкий риск, 1 – неопределенный, 2 – высокий), итоговые оценки риска (А, В, С) в соответствии с Кокрановскими критериями

Параметр	ТЦЗ [11]	ТОФА [13]
Метод рандомизации	0	0
Соккрытие рандомизации	0	0
«Ослепление» пациентов и медицинского персонала	0	0
«Ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства	0	0
Пропуск данных в исходах	0	0
Представление результатов исследования	0	0
Конфликт интересов	2	2
Общая оценка	С	С

тивность и безопасность пероральной формы ТОФА, в качестве контроля применялся МТ. Пациентам могла назначаться сопутствующая симптоматическая терапия НПВП и ГК в невысоких дозах. Было найдено две версии публикации, посвященные данному РКИ, в первоначальной версии нет деления на подгруппы в зависимости от длительности заболевания [12]. Мы использовали для анализа данные более поздней работы R.M. Fleischmann и соавт. [13], поскольку в ней были отдельно представлены данные о «МТ-наивных» пациентах с ранним РА (до 1 года) и развернутым РА (более 1 года).

В отобранных исследованиях была проведена оценка риска возникновения СО с использованием специального вопросника, разработанного Кокрановским сотрудничеством. При анализе по шести доменам было установлено, что данные исследования стоит рассматривать как имеющие низкий риск возникновения СО (А). При адаптации и валидации этого вопросника в нашей стране О.Ю. Ребровой и соавт. [7] внесено предложение дополнить его

седьмым доменом, в котором бы проводилась оценка конфликта интересов. Если при публикации результатов РКИ в статье в качестве авторов работы указаны сотрудники компании-производителя или автор получал персональные гранты от производителя препарата, то возникший конфликт интересов должен рассматриваться как дополнительный источник СО и по этому домену риск СО оценивается как высокий. Оценив конфликт интересов во включенных в анализ исследованиях, мы изменили итоговую оценку риска возникновения СО. В исследовании ТОФА ORAL Start в качестве соавторов публикации были указаны сотрудники компании, спонсировавшей исследование. В исследовании ТЦЗ Function авторы публикации получали персональные гранты от компании-спонсора, кроме того, два автора были сотрудниками компании-производителя. Итоговые оценки приведены в табл. 1, уровень оценки был понижен до С, что подразумевает высокий риск СО в данных работах.

Для проведения непрямого сравнения были использованы данные об эффективности двух групп лечения из РКИ Function: ТЦЗ 8 мг/кг + плацебо и МТ + плацебо, а из РКИ ORAL Start трех подгрупп: ТОФА 10 мг 2 раза в день + плацебо; ТОФА 5 мг 2 раза в день + плацебо и МТ + плацебо. В табл. 2 представлены данные об исходных характеристиках пациентов, включенных в не прямое сравнение. Часть исходных характеристик не удалось сравнить, поскольку они отсутствовали в опубликованных результатах одного из РКИ. В исследовании ТЦЗ не были указаны данные о расовой принадлежности пациентов в сравниваемых группах. В работе R.M. Fleischmann и соавт. [13] отсутствует информация об исходном уровне СОЭ в разных группах пациентов.

При проведении непрямого сравнения в качестве критерия эффективности использовалась доля пациентов, у которых спустя 52 нед исследования наблюдалась положительная динамика в соответствии с критериями ACR 20/50/70. Необходимо отметить, что монотерапия обоими препаратами продемонстрировала превосходство над монотерапией МТ. Данные об эффективности, полученные в РКИ, представлены в табл. 3.

Результаты непрямого сравнения ТОФА и ТЦЗ (общий контроль – МТ) после 52 нед терапии у «МТ-наивных» пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА представлены в табл. 4. Частота достижения ACR50 и ACR70 была статистически меньшей у пациентов, принимавших ТЦЗ, в сравнении с пациентами, получавшими ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки. Не

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов в РКИ, отобранных для сравнения

Параметр	G.R. Burmester и соавт. [11]		R.M. Fleischmann и соавт. [13]		
	ТЦЗ	МТ	5 мг	10 мг	МТ
Женский пол, %	75	80	73,1	78,3	81,3
Возраст, годы	49,9	49,6	48,1	48,1	47,9
Длительность заболевания, годы	0,5	0,4	0,32	0,31	0,35
Число болезненных суставов (из 68)	28,7	27,4	26,0	25,2	24,7
Число припухших суставов (из 66)	16,5	16,2	15,9	16,0	17,8
РФ+, %	90	89	82,6	80,2	83,2
АЦА+, %	86	86	85,1	82,6	79,4
СРБ, мг/дл	24,8	23,1	22,7	21,0	24,9

**Примечание.** Данные представлены в виде среднего (Me), если не указано иначе.

Таблица 3. Данные об эффективности ТЦЗ и ТОФА и общего контроля (МТ) после 52 нед фармакотерапии

Улучшение по критериям ACR	G.R. Burmester и соавт. [11]		R.M. Fleischmann и соавт. [13]		
	ТЦЗ (n=292)	МТ (n=229)	5 мг (n=201)	10 мг (n=207)	МТ (n=107)
ACR20	65,4	58,5	70,41	71,43	49,06
ACR50	50,7	41,5	52,04	58,13	30,19
ACR70	37,0	29,3	33,67	40,39	16,04

Таблица 4. Непрямое сравнение эффективности ТЦЗ и ТОФА

Сравнение	ОР (95% ДИ)		
	ACR20	ACR50	ACR70
ТЦЗ/ТОФА 5 мг	0,79 (0,62; 1,01)	0,71 (0,49; 1,02)	0,49 (0,35; 1,00)
ТЦЗ/ТОФА 10 мг	0,78 (0,61; 1,00)	0,63 (0,44; 0,90)	0,49 (0,29; 0,83)

выявлено статистически значимой разницы в достижении ответа по ACR20/50/70 между ТОФА 5 мг и ТЦЗ 8 мг/кг.

**Обсуждение.** Результаты всех отобранных РКИ показали, что применение ТЦЗ и ТОФА по сравнению с МТ ведет к более высокой частоте ответа по критериям ACR20/50/70. Однако риск возникновения систематической ошибки в обоих исследованиях достаточно высокий. Необходимо понимать, если мы подвергаем сомнению достоверность результатов РКИ, дискуссионным остается вопрос о выраженности эффекта, а не об отсутствии разницы между препаратом и контролем.

При прямом сравнении ТОФА 5 мг 2 раза в сутки и ТЦЗ 8 мг/кг не выявлено разницы в частоте достижения ответа по критериям ACR20, 50 и 70. Тем не менее наблюдается статистически не подтвержденная тенденция к тому, что ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в сутки эффективнее, чем ТЦЗ в дозе 8 мг/кг.

Результаты непрямого сравнения ТОФА 10 мг 2 раза в сутки и ТЦЗ 8 мг/кг показали, что терапия ТЦЗ ассоциирована с более низкой частотой ответа по критериям ACR50 (на 37%): ОР – 0,63; 95% ДИ – 0,44–0,90 и ACR70 (на 51%):

ОР – 0,49; 95% ДИ – 0,29–0,83 по сравнению с таковой ТОФА. При отсутствии прямых сравнительных исследований между этими препаратами проведенный нами анализ является единственным инструментом, позволяющим сравнить эффективность ТЦЗ и ТОФА у «МТ-наивных» пациентов с ранним тяжелым и среднетяжелым РА.

Наши данные не совпадают с результатами работы F. Buckley и соавт. [14]. Эти авторы провели сетевой мета-анализ 28 исследований, в которых оценивалась эффективность ТЦЗ, ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  и ТОФА в режиме монотерапии и комбинированной терапии у пациентов с РА, не отвечающих на стандартные БПВП. Соответственно, исследование F. Buckley и соавт. было направлено на выявление предпочтительного препарата второй линии. Мы же сфокусировали внимание на определении наиболее эффективного препарата первой линии.

Ограничением нашего исследования является использование данных РКИ, которые финансировались компанией-производителем, что связано с высоким риском СО. Кроме того, непонятно, какова будет эффектив-

ность ТЦЗ при длительном применении. В результате анализа данных регистра CORRONA отмечены снижение эффективности терапии и высокая частота прерывания лечения ГИБП [15].

Для уточнения данных полученных в нашей работе требуются как дополнительные прямые сравнительные исследования, так и анализ данных из регистров.

**Выводы.** Полученные в ходе непрямого сравнения данные свидетельствуют о более выраженном противовоспалительном

эффекте монотерапии ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки в сравнении с монотерапией ТЦЗ 8 мг/кг/сут у пациентов с ранним (до 1 года) тяжелым и среднетяжелым РА, не получавших ранее МТ. В то же время не выявлено статистически значимых различий в эффективности по критериям АСР между ТОФА 5 мг 2 раза в сутки и ТЦЗ 8 мг/кг. Единственной альтернативой представленным доказательствам данного исследования является проведение прямого сравнительного РКИ этих препаратов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Van Nies JA, Gaujoux-Viala C, Tsonaka R, et al. When does the therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis close? A study in two early RA cohorts. *EULAR 2014: Scientific Abstracts 2014*;73(Suppl 2). doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5266.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. Epub 2015 May 12.
3. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of rheumatologists of Russia» — 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
4. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 May;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
5. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):138–44. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: the REMARCA trial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):138–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144
6. Каратеев ДЕ. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2009;47(5):4–12. [Karateev DE. Low activity and remission in rheumatoid arthritis. Clinical, immunological and morphological aspects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(5):4–12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-582
7. Реброва ОЮ, Федяева ВК, Хачатрян ГР. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015;(1):9–17. [Rebrova OYu, Fedyeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and validation of the questionnaire for the assessment of risk of bias in randomized controlled trials. *Meditinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2015;(1):9–17. (In Russ.)].
8. Горайнов СВ, Авксентьева МВ, Омеляновский ВВ. Клиническая эффективность биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите: непрямоe сравнение. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011;(4):9–17. [Gorainov SV, Avksent'eva MV, Omel'yanovskii VV. The clinical efficacy of biologic drugs for juvenile rheumatoid arthritis: indirect comparison. *Meditinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2011;(4):9–17. (In Russ.)].
9. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997 Jun;50(6):683–91.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336–41. doi: 10.1016/j.ijss.2010.02.007. Epub 2010 Feb 18.
11. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1081–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628. Epub 2015 Oct 28.
12. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014 Jun 19;370(25):2377–86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.
13. Fleischmann RM, Huizinga TW, Kavanaugh AF, et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016 Jul 26;2(2):e000262. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000262. eCollection 2016.
14. Buckley F, Finckh A, Huizinga TW, et al. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015 May;21(5):409–23.
15. Strand V, Williams S, Miller PS, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):OP0064.

Поступила 13.02 2017

Исследование проведено при поддержке ООО «Пфайзер Инновации». 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.