

# Моноклональные антитела к интерлейкину 17 для лечения анкилозирующего спондилита: результаты анализа российской группы больных из рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований MEASURE 1 и MEASURE 2

Эрдес Ш.Ф.<sup>1</sup>, Денисов Л.Н.<sup>1</sup>, Маслянский А.Л.<sup>2</sup>, Ершова О.Б.<sup>3</sup>,  
Станислав М.Л.<sup>1</sup>, Сальникова Т.С.<sup>4</sup>, Изможерова Н.В.<sup>5</sup>, Лесняк О.М.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; <sup>4</sup>ГУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тула, Россия; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия  
<sup>1</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; <sup>3</sup>150000 Ярославль, ул. Революционная, 5; <sup>4</sup>300053 Тула, ул. Яблочкова, 1А; <sup>5</sup>620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>V.A. Almazov

В статье обобщены данные двух рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) III фазы MEASURE 1 и MEASURE 2 по изучению эффективности и безопасности секукинаума (СЕК) при анкилозирующем спондилите (АС) и приводится их сравнение с результатами, полученными у вошедших в эти РКИ российских пациентов с активным АС.

**Материал и методы.** Среди 590 больных, включенных в исследования MEASURE 1 и MEASURE 2, российская группа была представлена суммарно 107 пациентами: СЕК в MEASURE 1 получали 44, в MEASURE 2 — 29, а плацебо в двух исследованиях — 34 пациента.

**Результаты и обсуждение.** Ретроспективный анализ результатов, полученных в российской группе пациентов, показал, что эффективность СЕК при лечении АС полностью соответствует эффективности, продемонстрированной в общей когорте MEASURE 1 и MEASURE 2. На фоне терапии СЕК в российской когорте было отмечено быстрое клиническое улучшение: в MEASURE 1 на 16-й неделе 52,6% ( $p=0,043$ ) и 64% ( $p=0,0015$ ) пациентов достигли улучшения ASAS20 в группах 150 и 75 мг СЕК соответственно. В MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг ответ ASAS20 наблюдался в 66,7% случаев ( $p=0,0063$ ). Клинический ответ, наблюдаемый на 16-й неделе у пациентов, изначально рандомизированных в группы лечения СЕК, сохранялся в течение 52 нед. Частота достижения ASAS20 на 52-й неделе составила 63,2 и 68% в MEASURE 1 (в группах лечения СЕК 150 и 75 мг соответственно) и 73,3% в MEASURE 2 (в группе СЕК 150 мг). К 52-й неделе ASAS40 достигли 52,6% пациентов в MEASURE 1 и 60% пациентов в MEASURE 2 (из групп СЕК 150 мг). Частота ответа ASAS5/6 на 16-й неделе в MEASURE 1 составила 42,1% ( $p=0,0249$ ) и 52,0% ( $p=0,0013$ ) в группах СЕК 150 и 75 мг соответственно. В MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг ASAS5/6 достигли 53,3% пациентов ( $p=0,0135$ ). Через 52 нед эти показатели составили соответственно 57,9; 52 и 73,3%. Неблагоприятные реакции, отмеченные как в плацебоконтролируемом периоде, так и на более поздних этапах наблюдения, и в российской когорте пациентов свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности и хорошей переносимости СЕК у пациентов с АС.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; секукинаум; исследования MEASURE 1 и MEASURE 2; эффективность; безопасность.

**Для ссылки:** Эрдес ШФ, Денисов ЛН, Маслянский АЛ и др. Моноклональные антитела к интерлейкину 17 для лечения анкилозирующего спондилита: результаты анализа российской группы больных из рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований MEASURE 1 и MEASURE 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):17-25.

## ANTI-INTERLEUKIN-17 MONOCLONAL ANTIBODY FOR THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS: RESULTS OF ANALYSIS OF A RUSSIAN PATIENT GROUP FROM THE RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED MEASURE 1 AND MEASURE 2 TRIALS

Erdes Sh.F.<sup>1</sup>, Denisov L.N.<sup>1</sup>, Maslyansky A.L.<sup>2</sup>, Ershova O.B.<sup>3</sup>,  
Stanislav M.L.<sup>1</sup>, Salnikova T.S.<sup>4</sup>, Izmozherova N.V.<sup>5</sup>, Lesnyak O.M.<sup>5</sup>

The article summarizes the data of two randomized controlled trials (RCTs) Phase III MEASURE 1 and MEASURE 2 investigating the efficacy and safety of secukinumab (SEC) in treating ankylosing spondylitis (AS) and compares the data with the results obtained from Russian patients with active AS, who were enrolled in these RCTs.

**Subjects and methods.** Among 590 patients included in the MEASURE 1 and MEASURE 2 trials, the Russian group totaled 107 patients: 44 and 29 patients took SEC in the MEASURE 1 and MEASURE 2 trials, respectively; 34 patients had placebo in the two trials.

**Results and discussion.** A retrospective analysis of the results for the Russian patient group showed that the efficacy of SEC in treating AS was fully similar to that demonstrated in the entire MEASURE 1 and MEASURE 2 group cohort. At 1 to 16 weeks of SEC therapy, the MEASURE 1 trial Russian patients displayed a rapid clinical improvement in 52.6% ( $p=0.043$ ); and in the SEC 150- and 75-mg groups, ASAS20 improvement was achieved by 64% ( $p=0.0015$ ), respectively. The SEC 150-mg group in the MEASURE 2 trial exhibited an ASAS20 response in 66.7% of cases ( $p=0.0063$ ). The clinical response at 16 weeks in the patients randomized at baseline into SEC treatment groups was sustained for 52 weeks. The proportion of patients achieving ASAS20 response at 52 weeks was 63.2 and 68% in the MEASURE 1 trial (in the SEC 150- and 75-mg groups, respectively) and 73.3% in the MEASURE 2 trial (the SEC 150-mg group). At 52 weeks, ASAS40 response was achieved by 52.6% of the patients in the MEASURE 1 trial and by 60% of those in the MEASURE 2 trial (the SEC 150-mg group). In the MEASURE 1 trial, ASAS 5/6 response rates at 16 weeks were 42.1 and 52.0% in the SEC 150- and 75-mg groups ( $p=0.0249$  and  $p=0.0013$ , respectively). In the MEASURE 2 trial, the proportion of the

North-Western Federal Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia; <sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; <sup>4</sup>Regional Clinical Hospital, Tula, Russia; <sup>5</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia <sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341; <sup>3</sup>5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; <sup>4</sup>1A, Yablochkov St., Tula 300053; <sup>5</sup>3, Repin St., Yekaterinburg 620028

**Контакты:** Шандор Федорович Эрдес; [123456\\_57@mail.ru](mailto:123456_57@mail.ru)

**Contact:** Shandor Erdes; [123456\\_57@mail.ru](mailto:123456_57@mail.ru)

Поступила 14.11.16

SEC 150-mg group patients achieving ASAS 5/6 response was 53.3% ( $p=0.0135$ ). After 52 weeks, these rates were 57.9, 52, and 73.3%, respectively. The adverse reactions observed in both the placebo-controlled and later follow-up periods and in the Russian patient cohort suggest that SEC has an acceptable safety profile and good tolerability in patients with AC. **Key words:** ankylosing spondylitis; secukinumab; MEASURE 1 and MEASURE 2 trials; efficacy; safety. **For reference:** Erdes ShF, Denisov LN, Maslyansky AL, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody for the treatment of ankylosing spondylitis: Results of analysis of a Russian patient group from the randomized, double-blind, placebo-controlled MEASURE 1 and MEASURE 2 trials. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):17-25 (In Russ.). **doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-17-25>

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз [1]. Другие клинические признаки АС включают периферический артрит, энтезиты, а также такие внескелетные проявления, как увеит, колит, псориазическое поражение кожи и, в отдельных случаях, вовлечение сердечно-сосудистой системы.

На настоящий момент первой линией терапии АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [2] и лечебная физкультура. Пациентам с активным АС при неадекватном ответе на НПВП и нефармакологическое лечение рекомендована терапия ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [3]. Несмотря на значительную эффективность ингибиторов ФНО $\alpha$  при лечении АС [4–9], у них имеются определенные ограничения и недостатки. Так, у 20–40% пациентов наблюдается неадекватный ответ, отсутствие ответа на лечение или непереносимость ингибиторов ФНО $\alpha$ . Кроме того, через 6–12 мес после прекращения терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  почти у всех пациентов наблюдается обострение заболевания. В-третьих, ингибиторы ФНО $\alpha$  практически не предотвращают патологическое формирование новой костной ткани при АС, не тормозят рентгенологическое прогрессирование болезни [10] и, следовательно, оказывают ограниченное воздействие на долгосрочные исходы заболевания [11]. Поэтому в настоящий момент очевидна потребность в новых средствах для терапии АС, воздействующих на клинические проявления заболевания и замедляющих развитие изменений суставных хрящей и костной ткани. В течение последних 10 лет были исследованы многие виды терапии, направленные на различные пути воспаления при АС. В частности, было показано, что ингибиторы рецептора интерлейкина 6 (ИЛ6) [12], ингибиторы костимуляции Т-лимфоцитов [13], антагонисты рецепторов ИЛ1 [14], антитела к CD20 [15] оказались неэффективны при АС, как минимум у пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , которые в наибольшей мере нуждаются в альтернативных подходах к терапии. Первые результаты, полученные в исследованиях, посвященных оценке эффективности ингибитора фосфоди-

эстеразы 4 апремиласта при АС, также не показали статистически значимых преимуществ относительно плацебо (ПЛ) [16]. Нилотиниб, ингибитор Vcr-Abl тирозин-киназы, продемонстрировал эффективность только при периферическом артрите, но не при аксиальном спондилоартрите [17].

В настоящее время наиболее перспективной терапевтической мишенью для лечения АС считается путь ИЛ23/ИЛ17 [18]. Имеется целый ряд доказательств участия ИЛ17А в патогенезе АС. У пациентов с АС отмечается более высокое содержание ИЛ17-позитивных CD4+ Т-лимфоцитов [19–21]. Содержание некоторых клеток врожденного иммунитета, секретирующих ИЛ17, у пациентов с АС также увеличено. Связываясь с KIR3DL2, измененный HLA-B\*27 приводит к увеличению продукции цитокинов в рамках пути ИЛ17 [19].

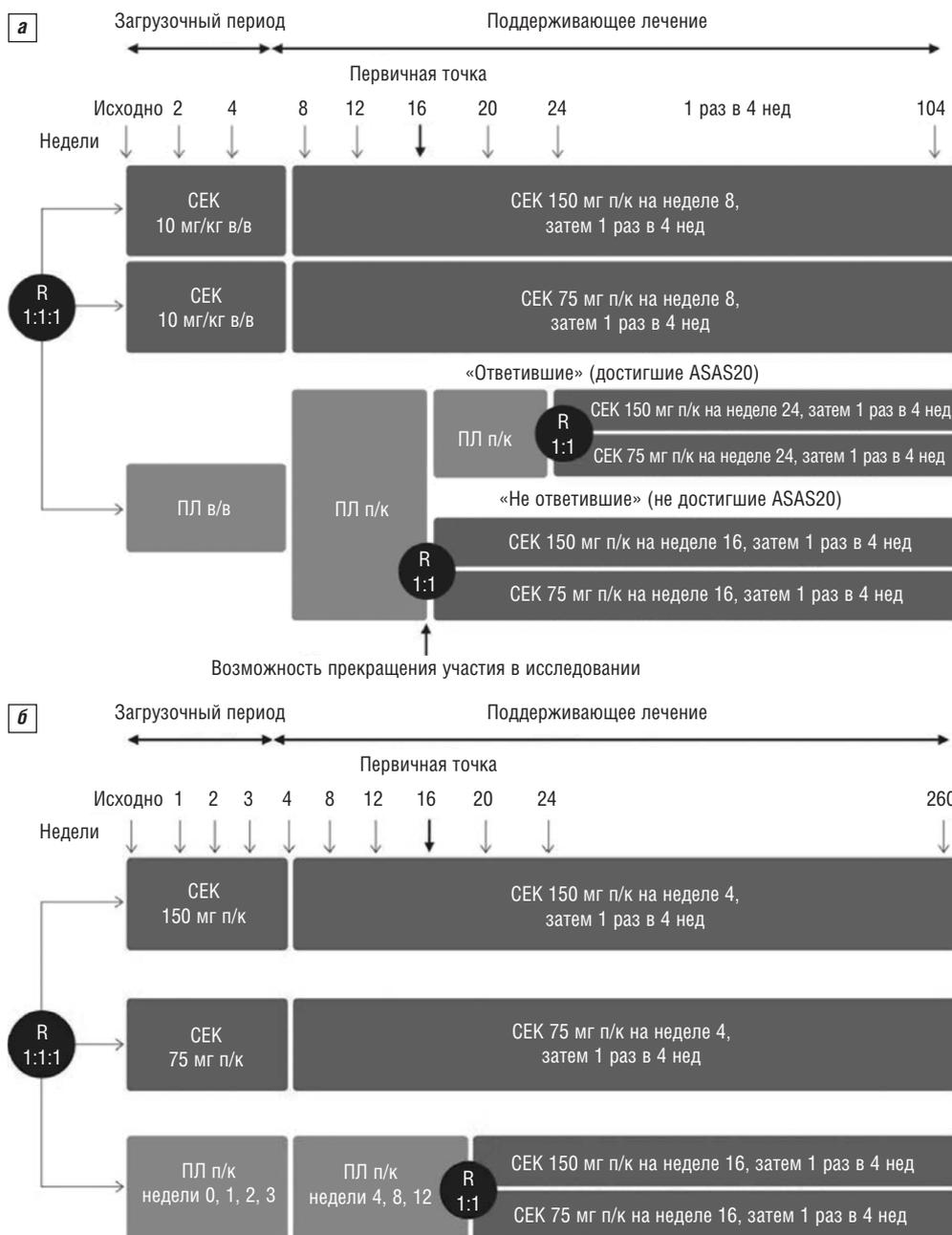
Секукинумаб (СЕК) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает ИЛ17А, препятствуя его взаимодействию с рецептором и проявлению эффекторных функций. Исследования фазы II показали, что терапия СЕК способствует значимому снижению выраженности симптомов АС и уменьшению воспалительных очагов в тканях позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [22].

В настоящей статье обобщены данные двух рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) III фазы — MEASURE 1 и MEASURE 2 [23] — по изучению эффективности и безопасности СЕК и приводится их сравнение с результатами, полученными у российских пациентов с активным АС, вошедших в названные РКИ.

#### Материал и методы

Два международных слепых РКИ, MEASURE 1 и MEASURE 2 [23], были проведены с целью оценки эффективности и безопасности применения СЕК для терапии активного АС. В этих исследованиях приняли участие 590 пациентов с активным АС. Они получали СЕК ( $n=394$ ) или ПЛ ( $n=196$ ).

Продолжительность MEASURE 1 составила 2 года, а завершившие его пациенты смогли принять участие в дополнительном плановом исследовании (см. рисунок, а). Продолжительность MEASURE 2 составляет 5 лет (участники получают препарат каждые 4 нед до недели 256; см. рисунок, б).



Дизайн исследований MEASURE 1 (а) и MEASURE 2 (б)

В исследовании MEASURE 1 пациенты были рандомизированы в три группы в соотношении 1:1:1, в соответствии с чем им была назначена терапия (две группы лечения СЕК и одна группа ПЛ). Пациенты в группах лечения СЕК получали нагрузочную внутривенную дозу, составляющую 10 мг/кг, на исходном этапе, на 2-й и 4-й неделях. Затем препарат вводится подкожно в дозе 150 или 75 мг каждые 4 нед. В исследовании MEASURE 2 пациенты были рандомизированы в три экспериментальные группы: ПЛ, СЕК 150 или 75 мг. Пациенты получали нагрузочную дозу СЕК 10 мг/кг подкожно на исходном этапе, на 1, 2, 3-й неделях, а затем поддерживающую дозу каждые 4 нед.

В исследовании MEASURE 1 пациентам группы ПЛ, не достигшим 20% улучшения по критериям ASAS (ASAS20), начинали лечение СЕК через 16 нед, а тем, у кого на 16-й неделе ответ ASAS20 был получен, — через 24 нед. В MEASURE 2 пациентам группы ПЛ СЕК был

назначен через 16 нед независимо от наличия или отсутствия эффекта терапии. В обоих исследованиях пациентов из группы ПЛ при переводе на терапию СЕК повторно рандомизировали в группы в соотношении 1:1 для получения СЕК 150 или 75 мг подкожно каждые 4 нед.

Основные критерии включения в MEASURE 1 и MEASURE 2:

- АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям, у пациентов старше 18 лет;
- BASDAI >4;
- боль в позвоночнике  $\geq 40$  мм при оценке по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм);
- неадекватный ответ на терапию НПВП с применением максимальной рекомендованной дозы после как минимум 3 мес, непереносимость, токсичность или наличие противопоказаний для назначения НПВП.

*Критерии исключения:*

- полный анкилоз позвоночника;
- наличие сопутствующих воспалительных заболеваний в стадии обострения, включая воспалительные заболевания кишечника или увеит;
- недавно перенесенные генерализованные инфекции, за исключением простудных заболеваний, а также сопутствующие заболевания, которые, по мнению врача-исследователя, ослабляют иммунную реакцию организма и/или могут привести к неприемлемому риску иммуномодулирующей терапии;
- злокачественное новообразование или лимфо-пролиферативное заболевание в анамнезе (либо злокачественное новообразование, за исключением леченой базальноклеточной карциномы, актинического кератоза, цервикальной карциномы *in situ*, а также состояние после удаления неинвазивных злокачественных полипов толстого кишечника);
- ранее проведенная антилимфоцитарная терапия, лечение любыми, отличными от ингибиторов ФНО $\alpha$ , генно-инженерными биологическими препаратами, а также терапия, направленная на уменьшение содержания любых клеток, или недавняя вакцинация живыми вакцинами. У пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , должен был присутствовать неадекватный ответ на лечение или непереносимость как минимум одного из этих препаратов.

Пациентам, включенным в исследования, было разрешено продолжать лечение следующими лекарственными средствами в стабильных дозах: НПВП, метотрексат ( $\leq 25$  мг/нед), сульфасалазин ( $\leq 3$  г/сут), системные глюкокортикоиды ( $\leq 10$  мг/сут в пересчете на преднизолон).

Рандомизация была стратифицирована в зависимости от предшествовавшего опыта приема ингибиторов ФНО $\alpha$ : выделялись пациенты, ранее их не получавшие, и пациенты с неадекватным ответом на эти препараты.

По окончании 4-недельного скрининга больные были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы в каждом из исследований. Пациенты и исследователи не были осведомлены о характере назначенного лечения.

Российская популяция была представлена суммарно 107 пациентами, из них 44 получали СЕК в MEASURE 1 и 29 – в MEASURE 2, число российских пациентов, получавших ПЛ в двух исследованиях, составило 34.

**Показатели эффективности.** В обоих исследованиях основным показателем эффективности была доля пациентов, удовлетворяющих критериям ответа ASAS20 (улучшение как минимум на 20% и абсолютное улучшение на 1 пункт и более по 10-балльной шкале как минимум в трех из четырех блоков вопросов ASAS, отсутствие ухудшения на 20% и более и на 1 пункт и более в оставшемся блоке вопросов по 10-балльной шкале) на 16-й неделе.

Дополнительными показателями эффективности служили:

- 1) процент пациентов, достигших
  - ASAS40 (улучшение на 40% и более и абсолютное улучшение хотя бы на 2 пункта по 10-балльной шкале как минимум в трех из четырех блоков вопросов ASAS, отсутствие ухудшения в оставшемся блоке вопросов),

- ASAS5/6 (улучшение на 20% и более как минимум в пяти из шести блоков вопросов: общая оценка пациентом, боль в спине, функционирование, воспаление, содержание С-реактивного белка (СРБ), подвижность позвоночника (боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника),
- частичной ремиссии ASAS (не более 2 баллов по каждому из четырех основных блоков вопросов ASAS);

2) динамика содержания на момент оценки относительно исходного уровня;

3) абсолютное изменение следующих показателей относительно исходного уровня:

- общий счет BASDAI,
- общий счет оценки физической составляющей по опроснику SF-36 (Short form-36 physical component summary – Опросник для определения индекса физического здоровья, краткая форма-36),
- оценка по шкале ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life – Опросник для оценки качества жизни при анкилозирующем спондилите).

Кроме того, в течение всего времени исследований оценивали общую безопасность и переносимость.

**Статистический анализ.** Анализ данных, полученных в общей когорте, выполнялся согласно заранее определенному плану; оценка показателей эффективности осуществлялась в иерархической последовательности. Субанализ российской популяции выполнялся ретроспективно по каждому из обозначенных показателей эффективности без соблюдения иерархической последовательности. При оценке групп с недостающими данными или с досрочно прекратившими лечение пациентами как на 16-й, так и на 52-й неделе использовали строгий метод, при котором недостающие данные были заменены данными об отсутствии ответа на лечение (non-Responders Imputation).

Показатели эффективности анализировали с использованием программного обеспечения SAS в соответствии с predetermined планом. В каждом исследовании в анализ первичных и вторичных конечных точек оценки эффективности на 16-й неделе были включены все пациенты в соответствии с лечением, назначенным при рандомизации, в целях поддержания групповой вероятности ошибки первого рода. При анализе общей когорты на уровне 5% использовались методики множественной проверки статистических гипотез. В соответствии с predetermined планом анализ дополнительных показателей эффективности в каждой исследуемой группе в общей когорте был возможен, только если превосходство по основному показателю эффективности отдельно для каждого режима лечения СЕК относительно ПЛ было значимо на уровне 0,025. В соответствии с заранее заданной иерархической последовательностью проверки гипотез, статистическая значимость каждого дополнительного показателя эффективности в случае достижения превосходства над ПЛ по основному показателю эффективности анализировалась в такой последовательности: ASAS40, СРБ, ASAS5/6, BASDAI, SF-36 PCS, ASQoL и частичная ремиссия по ASAS.

Если по какому-либо из них не было статистически значимых различий по сравнению с ПЛ, все последующие также считали незначимыми.

Стратегию последовательной иерархической оценки применяли только на 16-й неделе в общей когорте. Данные по российской субпопуляции не были скорректированы с учетом множественности испытаний.

Бинарные (ответ/нет ответа) показатели эффективности, включая основной, оценивали методом логистической регрессии, где лечение и прием ингибиторов ФНО $\alpha$  служили факторами, а масса тела — ковариатой. Вычисляли отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и величину  $p$ .

Пациенты считались не ответившими на терапию в случае отсутствия данных об ответе на терапию или досрочного прекращения лечения, независимо от причины отсутствия данных и фактического ответа субъектов на лечение на основании имеющихся данных наблюдения.

Для непрерывных переменных значение  $p$  в случае отсутствия данных о некоторых пациентах или в случае наличия досрочно прекративших лечение пациентов вычислялось с помощью модели со смешанными эффектами для повторных измерений (Mixed Model Repeated Measures, MMRM). Режим терапии, данные о визитах и применение ингибиторов ФНО $\alpha$  в анамнезе рассматривались в качестве факторов, масса тела и исходные значения конечных точек — в качестве непрерывных переменных (ковариат). Условия взаимодействия в использованном неструктурированном ковариационном анализе включали группу исследования и исходные значения согласно визиту оценки.

При анализе изменения концентрации СРБ использовали логарифмическое отношение значения уровня СРБ при оценке конечной точки к исходному значению с целью нормализации распределения уровня СРБ при каждой оценке.

Безопасность оценивали в течение всего периода исследования. В анализе безопасности участвовали все пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата; результаты обобщены описательно.

Эффективность и безопасность применения СЕК в российской субпопуляции оценены в результате *post-hoc*-анализа данных РКИ MEASURE 1 и MEASURE 2.

## Результаты

**Эффективность.** В исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2 благодаря рандомизации группы были сопоставимы по исходным характеристикам. Примерно 2/3 пациентов в обоих исследованиях ранее не получали ингибиторы ФНО $\alpha$ , и менее 15% принимали метотрексат. В российской субпопуляции в исследовании MEASURE 1 около 89% в группе 150 мг СЕК и 92% пациентов в группе 75 мг СЕК ранее не получали ингибиторы ФНО $\alpha$ , а в MEASURE 2 — соответственно 53 и 64% в группах 150 и 75 мг СЕК. В целом пациенты российской субпопуляции составили около 1/5 общего числа участников в каждом из исследований.

Превосходство над ПЛ по основному показателю эффективности в общей когорте было достигнуто к 16-й неделе в обеих группах лечения СЕК в MEASURE 1 и в группе СЕК 150 мг в MEASURE 2. Частота ответа ASAS20 в MEASURE 1 составила 61 и 60% при назначении 150 и 75 мг ( $p < 0,001$ ) соответственно. В MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг 61% пациентов достигли ASAS20 ( $p < 0,001$ ). Высокая эффективность СЕК была продемонстрирована уже на 1-й неделе лечения как в исследовании

MEASURE 1 в обеих изучаемых дозах, так и в MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг. В исследовании MEASURE 2 в группе, получавшей СЕК в дозе 75 мг, статистически значимые различия относительно ПЛ по частоте достижения ASAS20 продемонстрированы не были, поэтому последующие показатели эффективности в данной группе общей когорты не анализировались [23].

Все предопределенные дополнительные показатели эффективности — ASAS40, СРБ, ASAS5/6, BASDAI, ASQoL и частичная ремиссия по ASAS на 16-й неделе — продемонстрировали в исследовании MEASURE 1 достоверное преимущество обоих режимов лечения СЕК (10 мг/кг внутривенно  $\rightarrow$  75 мг подкожно и 10 мг/кг внутривенно  $\rightarrow$  150 мг подкожно) по сравнению с ПЛ.

В MEASURE 2 значимо более высокая эффективность СЕК в дозе 150 мг по сравнению с ПЛ на 16-й неделе была продемонстрирована в отношении ASAS40, СРБ, ASAS5/6, BASDAI, SF-36 PCS и ASQoL ( $p < 0,001$ ), но частота частичной ремиссии по ASAS при использовании СЕК и ПЛ существенно не различалась.

73,2% пациентов в исследовании MEASURE 1 и 61,6% пациентов в исследовании MEASURE 2 ранее не получали ингибиторы ФНО $\alpha$ . В общей когорте достоверное преимущество СЕК по частоте ASAS20 в сравнении с ПЛ было достигнуто как в MEASURE 1, так и в MEASURE 2 независимо от предшествующего приема ингибиторов ФНО $\alpha$ . В MEASURE 1 доля пациентов с ответом ASAS20, ранее не получавших эти препараты, составила 66,3 и 60% соответственно в подгруппах СЕК 150 или 75 мг (в группе ПЛ — 32,6%;  $p < 0,01$ ). В том же исследовании 45,5% ( $p < 0,05$ ) и 58,8% ( $p < 0,001$ ) пациентов с неадекватным ответом на предшествующую терапию ингибиторами ФНО $\alpha$  достигли ответа ASAS20 в подгруппах СЕК 150 и 75 мг соответственно (в группе ПЛ — 18,2%). В исследовании MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг ответ ASAS20 был достигнут у 68,2% пациентов, не получавших ингибиторы ФНО $\alpha$  (в группе ПЛ — 31,1%;  $p < 0,001$ ) и 50% (в группе ПЛ — 24,1%;  $p < 0,05$ ) в подгруппе пациентов, получавших ранее эти препараты. Через 16 нед по большинству показателей эффективность СЕК у пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , была выше, чем у больных с неадекватным ответом на анти-ФНО $\alpha$ -терапию в анамнезе. Так, в MEASURE 1 в группе СЕК 150 мг ASAS40 достигло 48,9% (в группе ПЛ — 15,7%;  $p < 0,0001$ ) пациентов, не получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , и 21,4% (в группе ПЛ — 6,1%;  $p < 0,05$ ) пациентов с неадекватным ответом на эту терапию в анамнезе; на фоне лечения СЕК 75 мг — соответственно 34,4% ( $p < 0,01$ ) и 21,4% ( $p < 0,05$ ). В исследовании MEASURE 2 частота достижения ASAS40 в группе СЕК 150 мг у пациентов, получавших и не получавших ранее ингибиторы ФНО $\alpha$ , была достоверно выше, чем в группе ПЛ: соответственно 43,2% ( $p < 0,05$ ) и 25,0% ( $p < 0,01$ ).

Ретроспективный анализ результатов, полученных в российской субпопуляции, показал, что эффективность СЕК при лечении АС полностью соответствует эффективности, продемонстрированной в общей когорте исследований MEASURE 1 и MEASURE 2. На фоне терапии СЕК в российской субпопуляции было отмечено быстрое клиническое улучшение. В MEASURE 1 на 16-й неделе 52,6% ( $p = 0,043$ ) и 64% ( $p = 0,0015$ ) пациентов в российской субпопуляции достигли ASAS20 в группах 150 и 75 мг СЕК соответственно. В MEASURE 2 в группе

СЕК 150 мг ответ ASAS20 наблюдался в 66,7% случаев ( $p=0,0063$ ). В группе ПЛ через 16 нед при совокупном анализе MEASURE 1 и MEASURE 2 ASAS20 был достигнут у 29,4% больных.

Клинический ответ, наблюдаемый на 16-й неделе, у пациентов, изначально рандомизированных в группы лечения СЕК, сохранялся в течение 52 нед. Частота достижения ASAS20 в российской субпопуляции на 52-й неделе составила 63,2 и 68% в MEASURE 1 и MEASURE 2 ASAS20 был достигнут у 29,4% больных.

Дальнейший анализ дополнительных показателей эффективности показал, что после 16 нед терапии ответа ASAS40 достигли 36,8 и 46,7% пациентов в группах СЕК 150 мг в MEASURE 1 и MEASURE 2 соответственно. К 52-й неделе ASAS40 достигли 52,6% пациентов в MEASURE 1 и 60% пациентов в MEASURE 2 из групп СЕК 150 мг. Частота ответа ASAS5/6 на 16-й неделе в MEASURE 1 составила 42,1% ( $p=0,0249$ ) и 52,0% ( $p=0,0013$ ) в группах СЕК 150 и 75 мг соответственно. В MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг ASAS5/6 достигли 53,3% пациентов ( $p=0,0135$ ), через 52 нед – 57,9; 52 и 73,3% соответственно. При этом частота ответа в группе ПЛ составила 17,6%. Снижение абсолютного содержания уровня СРБ по сравнению с исходным уровнем в MEASURE 1 в группах 150 и 75 мг и в MEASURE 2 в группе СЕК 150 мг было более значительным, чем в группе ПЛ, и составило в среднем 14,37 г/л ( $p<0,0001$ ), 12,07 г/л ( $p<0,0001$ ) и 23,72 г/л ( $p<0,0001$ ) соответственно. Отношение уровня СРБ на 52-й неделе к его исходному уровню в начале исследования подтвердило долгосрочную эффективность СЕК и составило 0,34; 0,25 и 0,29 в группах СЕК 150 и 75 мг в MEASURE 1 и СЕК 150 мг в MEASURE 2 соответственно. В общей когорте отношение концентрации СРБ на 52-й неделе к исходным значениям равнялось 0,49 и 0,46 в MEASURE 1 в группах СЕК 150 и 75 мг соответственно и 0,46 в группе СЕК 150 мг без предварительной внутривенной нагрузочной дозы.

Абсолютное улучшение по индексу BASDAI через 16 нед было статистически значимо больше в группах СЕК 150 мг (-2,09;  $p=0,0003$ ) и 75 мг (-1,58;  $p=0,0027$ ) в MEASURE 1 и в группе СЕК 150 мг в MEASURE 2 (-2,53;  $p=0,0006$ ) по сравнению с ПЛ. Позднее это улучшение сохранялось, и через 52 нед в MEASURE 1 оно составило -2,46 в группе СЕК 150 мг и -1,89 в группе СЕК 75 мг, а в MEASURE 2 его значение равнялось -3,71 в группе СЕК 150 мг. В MEASURE 1 47,4% и 36% пациентов достигли BASDAI50 к 52-й неделе терапии СЕК в дозах 150 и 75 мг соответственно, в MEASURE 2 при дозе СЕК 150 мг 60% достигли BASDAI50 к 52-й неделе. При назначении СЕК в MEASURE 1 частичная ремиссия по ASAS наступала статистически значимо чаще, чем при использовании ПЛ: 15,8% ( $p=0,0519$ ) и 28% ( $p=0,0030$ ) в группах 150 и 75 мг соответственно. Это улучшение поддерживалось в течение всего периода наблюдения, и на 52-й неделе частота частичной ремиссии по ASAS составила 21 и 24% в MEASURE 1 в группах СЕК 150 и 75 мг соответственно и 33,3% в группе СЕК 150 мг в MEASURE 2.

Таким образом, как при анализе общей когорты, так и при post-hoc-анализе российской субпопуляции эффек-

тивность, достигнутая при лечении СЕК на 16-й неделе, сохранялась до 52-й недели терапии в исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2.

**Безопасность.** Неблагоприятные реакции (НР), отмеченные как в плацебоконтролируемом периоде, так и на более поздних этапах наблюдения, как в общей когорте, так и в российской субпопуляции, свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности и хорошей переносимости СЕК у пациентов с АС.

Частота всех НР в общей когорте в течение плацебоконтролируемого периода была сопоставима в совокупной группе СЕК и в группе ПЛ. Так, в объединенной группе лечения СЕК в MEASURE 1 частота НР составила 68%, а в группе ПЛ – 56%, в MEASURE 2 – 61 и 64% соответственно. Частота развития инфекций в группе СЕК была выше, чем на фоне ПЛ (соответственно 30 и 12% в MEASURE 1; 32 и 27% в MEASURE 2).

В исследовании MEASURE 1 частота серьезных НР (СНР), скорректированная по воздействию препарата, составила 8,0 и 8,6 на 100 пациенто-лет в группах СЕК 150 и 75 мг соответственно. В группе ПЛ частота СНР составила 12,1 на 100 пациенто-лет. Частота развития инфекций составила 73,5; 59,4 и 41,5 на 100 пациенто-лет на фоне лечения СЕК 150 мг, СЕК 75 мг и ПЛ соответственно. В MEASURE 2 частота СНР, скорректированная по воздействию препарата, составила 6,6; 7,7 и 14 на 100 пациенто-лет в группах СЕК 150 мг, СЕК 75 мг и ПЛ соответственно. Частота развития инфекций составила 60,5; 89,1 и 111,8 на 100 пациенто-лет в группах СЕК в дозах 150, 75 мг и ПЛ соответственно. Таким образом, при оценке всего периода наблюдения частота СНР и прекращения участия по причине НР в группах СЕК и ПЛ была сопоставима; кроме того, ни один участник не выбыл из исследования по причине серьезной инфекции.

В российской популяции общая частота всех зарегистрированных НР в обоих исследованиях была сопоставима в группах СЕК и ПЛ, составив соответственно 69,9 и 67,6%. Кроме того, в российской популяции при лечении СЕК был зарегистрирован всего один случай СНР (увейт в группе СЕК 150 мг в MEASURE 1) и две СНР в группе ПЛ (острый пиелонефрит и парез голосовых связок; см. таблицу). Таким образом, профиль безопасности СЕК в российской популяции полностью согласуется с глобальными результатами, и, так же как и в общей выборке, частота развития НР при лечении СЕК и ПЛ сопоставима.

В российской популяции, как и в общей когорте MEASURE 1 и MEASURE 2, отмечена сопоставимая частота развития несерьезных инфекций и инвазий (паразитных инфекций) у пациентов с АС в группах СЕК и ПЛ: 30,1% против 29,4%, при этом группа ПЛ анализировалась только до 16-й/24-й недели (в зависимости от ответа), поскольку затем пациенты из группы ПЛ переводились на терапию СЕК. Чаще всего при лечении СЕК (любая доза, объединенные данные) сообщалось о назофарингитах (7 случаев), ринитах (три случая), синуситах и фарингитах (по два случая; см. таблицу). Кроме того, в группе СЕК сообщалось о развитии лабиального герпеса (три случая и один случай в группе ПЛ; см. таблицу), при этом ни один случай не был признан СНР и не привел к досрочному выбыванию из исследования.

В общей когорте на фоне лечения СЕК наблюдалось лишь два случая кандидоза (0,5%) в течение первых

16 нед, при этом объединенная частота развития кандидоза, скорректированная по воздействию препарата, у пациентов, получавших СЕК в обоих исследованиях, составила 0,9 на 100 пациенто-лет воздействия; в российской субпопуляции сообщений о случаях кандидоза не поступало.

В общей когорте у трех пациентов выявлена нейтропения 3-й степени в группе СЕК 75 мг в MEASURE 1 и у одного в группе СЕК 150 мг в исследовании MEASURE 2. В MEASURE 1 наблюдалась нейтропения 4-й степени у одного пациента (в группе СЕК 75 мг подкожно). Данные НР не привели к отмене препарата. В российской популяции в группе СЕК не было зарегистрировано ни одного случая нейтропении.

Кроме того, в российской популяции не было зарегистрировано ни одной сердечно-сосудистой НР, ни одного онкологического заболевания, ни одного случая болезни Крона.

СЕК обладает низким иммуногенным потенциалом. Так, в общей когорте антитела к нему были выявлены на 52-й неделе у двух пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг подкожно в MEASURE 1. Ни у одного из пациентов не отмечено снижения ответа ASAS20 или развития аутоиммунных НР. В MEASURE 2 антитела к СЕК выявлены не были [22].

На фоне приема СЕК в MEASURE 1 был зарегистрирован один случай беременности. Пациентка принимала СЕК с 27.02.2012 по 28.03.2013 в дозе 150 мг согласно протоколу исследования. Причиной прекращения терапии СЕК явилась беременность. Последняя менструация началась 27.02.2013. Беременность разрешилась 25.11.2013 с помощью кесарева сечения. Новорожденный не обладал никакими отклонениями, пол новорожденного – мужской, масса тела – 3,5 кг, рост – 54 см, по шкале Апгар новорожденный набрал 8/9 баллов.

### Обсуждение

Применение СЕК подкожно в дозе 150 мг без предварительной внутривенной нагрузочной дозы (10 мг/кг) или в дозах 150 и 75 мг с предварительной внутривенной нагрузочной дозой приводило к значительному уменьшению симптомов АС, что согласуется с данными, полученными во II фазе исследований [22]. Полученный на 24-й неделе ответ сохранялся на протяжении всего анализируемого периода (вплоть до 52-й недели) как в общей когорте, так и в российской популяции, что было показано с помощью ретроспективного анализа. Эти данные позволяют утверждать, что, при назначении СЕК по 150 мг внутривенное введение нагрузочной дозы (MEASURE 1) не обеспечивало существенного повышения эффективности по сравнению с его подкожным введением (MEASURE 2). Однако внутривенное введение нагрузочной дозы в группе СЕК 75 мг значительно повышало эффективность лечения и позволяло получить результат, сопоставимый с таковым при назначении СЕК по 150 мг. Напротив, в исследовании MEASURE 2 при введении СЕК по 75 мг без внутривенной нагрузочной дозы его эффективность не отличалась от ПЛ ни в общей когорте, ни в российской популяции.

В настоящее время ингибиторы ФНО $\alpha$  являются единственными одобренными биологическими препаратами для лечения АС при отсутствии ответа на другие

виды терапии, однако у большей доли пациентов они приводят к повышению риска развития НР или являются недостаточно эффективными. В РКИ MEASURE 1 и MEASURE 2 было продемонстрировано, что клиническое улучшение на фоне СЕК отмечалось не только у пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , но и у больных с неадекватным ответом и/или непереносимостью предшествующей терапии ингибиторами ФНО $\alpha$ .

Профиль безопасности СЕК, наблюдавшийся в MEASURE 1 и MEASURE 2, согласуется с таковым в ранее проведенных исследованиях [22, 24]. Как в общей когорте, так и в российской популяции суммарное количество зарегистрированных НР в группах СЕК было сопос-

Абсолютная и относительная частота НР, зарегистрированных в ходе клинических исследований MEASURE 1 и MEASURE 2, n (%)

НР	Все группы	
	СЕК	ПЛ
<b>СНР</b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>2(5,9)</b>
Болезни глаза:		
увеит	1 (1,4)	0
Инфекции и инвазии:		
острый пиелонефрит	0	1 (2,9)
острый пиелонефрит	0	1 (2,9)
Заболевания нервной системы:		
парез голосовых связок	0	1 (2,9)
<b>Другие НР</b>	<b>51 (69,9)</b>	<b>23 (67,6)</b>
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем:		
анемия	2 (2,7)	1 (1,9)
эозинофилия	2 (2,7)	0
лейкопения	1 (1,4)	0
тромбоцитопения	1 (1,4)	0
лейкоцитоз	0	1 (2,9)
Нарушения со стороны сердца:		
стенокардия	0	1 (2,9)
стенокардия	0	1 (2,9)
Болезни глаза:		
катаракта	7 (9,6)	1 (2,9)
катаракта	2 (2,7)	0
аллергический конъюнктивит	1 (1,4)	0
глазная боль	1 (1,4)	0
иридоциклит	2 (2,7)	0
воспаление мейбомиевых желез	1 (1,4)	0
увеит	2 (2,7)	1 (2,9)
Инфекции и инвазии:		
ринит	22 (30,1)	10 (29,4)
ринит	3 (4,1)	2 (5,9)
синусит	2 (2,7)	0
назофарингит	7 (9,6)	4 (11,8)
пневмония	1 (1,4)	0
трахеобронхит	1 (1,4)	1 (2,9)
острый тонзиллит	1 (1,4)	1 (2,9)
бактериальная инфекция	1 (1,4)	0
бронхит	1 (1,4)	1 (2,9)
конъюнктивит	1 (1,4)	0
рожистое воспаление	0	1 (2,9)
простой герпес	1 (1,4)	0
герпесвирусная инфекция	1 (1,4)	0
грипп	1 (1,4)	0
крупозная пневмония	1 (1,4)	0
оральный герпес	3(4,1)	1 (2,9)
фарингит	2(2,7)	1 (2,9)
острый пиелонефрит	0	1 (2,9)
инфекции дыхательных путей	1 (1,4)	0
вирусные инфекции дыхательных путей	1 (1,4)	0
трахеит	0	1 (2,9)

тавимо с их частотой в группе ПЛ. Однако необходимо отметить, что механизм действия СЕК основан на селективном ингибировании ИЛ17А, который играет важную роль в нормальном иммунном ответе, в частности, в защите от проникновения микроорганизмов сквозь слизистые оболочки [25–27]. С этим связана более высокая частота инфекций на фоне применения СЕК по сравнению с ПЛ, однако ни одна НР не привела к прекращению терапии СЕК.

Известно, что применение ингибиторов ФНО $\alpha$  связано с увеличением риска развития туберкулеза. В MEASURE 1 и MEASURE 2 приняли участие 30 пациентов с латентной формой туберкулеза, при этом ни в одном исследовании не сообщалось о новом случае заболевания или рецидиве туберкулеза.

По некоторым данным, применение ингибиторов ФНО $\alpha$  может быть связано с повышением риска развития онкологических заболеваний [28], поэтому необходим тщательный мониторинг новых препаратов, действие которых опосредовано влиянием на иммунную систему. В российской субпопуляции ни в MEASURE 1, ни в MEASURE 2 не сообщалось о случаях онкологических заболеваний. Однако в общей популяции MEASURE 1 сообщалось о 4 случаях онкологических заболеваний: В-клеточная лимфома (у пациента в группе СЕК 75 мг подкожно), рак молочной железы (у пациентки, получавшей СЕК в дозе 150 мг подкожно), переходноклеточная карцинома мочевого пузыря (у пациента в группе СЕК 150 мг подкожно) и лимфома (в группе ПЛ). В MEASURE 2 сообщалось об одном случае злокачественной меланомы (у пациента в группе СЕК 150 мг подкожно). За исключением В-клеточной лимфомы, ни одно СНР не было связано с исследуемым препаратом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes SF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):67-74 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the expert spondyloarthritis diagnosis and treatment group). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1S):67-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74
3. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):75-9 [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1S):75-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79
4. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet (Lond)*. 2002;359(9313):1187-93. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08215-6
5. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3230-6. doi: 10.1002/art.11325
6. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, 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):3402-12. doi: 10.1002/art.23969
7. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):39-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231
8. Van der Heijde D, Dijkman B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):582-91. doi: 10.1002/art.20852
9. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2136-46. doi: 10.1002/art.21913
10. Van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. PubMed – NCBI. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3063-70. doi: 10.1002/art.23901

Кроме того, в российской субпопуляции не было выявлено ни одного нежелательного сердечно-сосудистого явления. В общей когорте частота значительных кардиоваскулярных НР, скорректированная по воздействию препарата, за весь период терапии (объединенные данные двух исследований) составила 0,43 на 100 пациенто-лет. При псориазическом артрите она составляла 0,57 на 100 пациенто-лет [29].

Таким образом, СЕК характеризуется благоприятным профилем безопасности и продемонстрировал значительную эффективность при лечении АС в российской субпопуляции больных, при этом ответ по ключевым клиническим параметрам наблюдается уже на первой неделе терапии и сохраняется на протяжении всего периода лечения. Данные результаты свидетельствуют о важной роли пути ИЛ17А в патогенезе АС.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность компании Новартис за предоставление первичных данных для проведения субанализа результатов пациентов, включенных в исследования MEASURE 1 и MEASURE 2.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

11. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet (Lond)*. 2011;377(9783):2127-37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8
12. Sieper J, Braun J, Kay J, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1051-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204963
13. Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1108-10. doi: 10.1136/ard.2010.145946
14. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):296-8. doi: 10.1136/ard.2004.023176
15. Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1290-7. doi: 10.1002/art.27383
16. Pathan E, Abraham S, van Rossen E, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1475-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201915
17. Wendling D. An overview of investigational new drugs for treating ankylosing spondylitis. *Expert Opin Invest Drugs*. 2016;25(1):95-104. doi: 10.1517/13543784.2016.1116519
18. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545-52 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
19. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol (Baltimore)*. 2011;186(4):2672-80. doi: 10.4049/jimmunol.1002653
20. Kenna T, Davidson S, Duan K, et al. Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive  $\gamma/\delta$  T cells in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1420-9. doi: 10.1002/art.33507
21. Shen H, Goodall J, Hill Gaston J. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1647-56. doi: 10.1002/art.24568
22. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (Lond)*. 2013;382(9906):1705-13. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61134-4
23. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373:2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066
24. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258
25. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Mol Med*. 2016;22(3):230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
26. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(10):763-76. doi: 10.1038/nrd3794
27. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science (New York)*. 2011;332(6025):65-8. doi: 10.1126/science.1200439
28. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Amer Acad Dermatol*. 2009;60(6):1001-17. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.031
29. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675