

Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориатического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA

Т.В. Коротаева¹, В.И. Мазуров^{2,3}, А.М. Лиля^{1,7}, И.З. Гайдукова^{2,3}, А.Л. Бакулев⁴, А.В. Самцов⁵, В.Р. Хайрутдинов⁵, А.В. Зинкина-Орихан⁶, Ю.А. Севастьянова⁶, А.В. Еремеева⁶

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 190115, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, 30

⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

⁵ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России 194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
⁶ЗАО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34а

Нетакимаб (НТК) — гуманизированное моноклональное антитело против интерлейкина-17А, разрешенное для применения у пациентов с псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и бляшечным псориазом. В статье представлены результаты оценки безопасности и эффективности 54 недель терапии НТК в рамках клинического исследования III фазы PATERA.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность длительного применения нетакимаба у пациентов с активным псориатическим артритом.

Материалы и методы. 194 пациента с активным, несмотря на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, синтетическими базисными противовоспалительными препаратами или генно-инженерными биологическими препаратами, псориатическим артритом были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу, в которой применялись 120 мг нетакимаба, или группу плацебо. Нетакимаб и плацебо применялись в виде подкожных инъекций на неделях 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18 и 22. Пациенты группы плацебо, не достигшие 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) на неделе 16, начинали получать терапию нетакимабом с сохранением заслепленного исследования. После недели 24 все пациенты были переведены на нетакимаб и получали препарат открыто. Продолжительность анализируемого периода составила 54 недели.

Результаты. Нетакимаб характеризуется длительно сохраняющимся терапевтическим ответом. 94,9% пациентов в группе, получающей нетакимаб, достигли ACR20 на 54-й неделе; в 89,5% случаев наблюдалось 75% улучшение по индексу распространенности и тяжести псориаза (PASI75). Применение нетакимаба приводило к стойкому снижению аксиальных проявлений, выраженности энтезита и дактилита. У пациентов, получавших плацебо в рамках заслепленного периода, к 54-й неделе исследования формировался терапевтический ответ, по интенсивности близкий к таковому в группе применения нетакимаба. Нетакимаб хорошо переносился при длительном применении. Большинство нежелательных явлений имели легкую и среднюю степени тяжести. Лимфопения, повышение уровня аланинаминотрансферазы, гиперхолестеринемия были наиболее частыми нежелательными явлениями, имевшими связь с терапией. Нежелательные явления 3–4-й степени регистрировались у 2% пациентов.

Выводы. Ответ на терапию нетакимабом со стороны всех ключевых проявлений псориатического артрита сохраняется на протяжении 54 недель. Показан благоприятный профиль безопасности при длительном применении препарата.

Ключевые слова: нетакимаб, псориатический артрит, ингибиторы интерлейкина-17

Для цитирования: Коротаева ТВ, Мазуров ВИ, Лилля АМ, Гайдукова ИЗ, Бакулев АЛ, Самцов АВ, Хайрутдинов ВР, Зинкина-Орихан АВ, Севастьянова ЮА, Еремеева АВ. Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориатического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):47–55.

EFFICACY OF NETAKIMAB IN KEY PSORIATIC ARTHRITIS DOMAINS: 54-WEEK RESULTS FROM THE PHASE III BCD-085-8/PATERA STUDY

Tatiana V. Korotaeva¹, Vadim I. Mazurov^{2,3}, Alexander M. Lila^{1,7}, Inna Z. Gaydukova^{2,3}, Andrey L. Bakulev⁴, Aleksey V. Samtsov⁵, Vladislav R. Khairutdinov⁵, Arina V. Zinkina-Orikhan⁶, Yulia A. Sevastyanova⁶, Anna V. Eremeeva⁶

Netakimab is a humanized anti-interleukin-17A monoclonal antibody approved for the treatment of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, moderate to severe psoriasis. Herein, we report the accumulated efficacy data and safety findings of 54-week netakimab treatment during the PATERA study.

The aim of the study was to assess the long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active psoriatic arthritis.

Materials and methods. 194 patients with active psoriatic arthritis despite the previous therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs were initially randomized to receive 120 mg netakimab or placebo (1:1) at weeks 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22. At week 16 inadequate responders in placebo group were reassigned to netakimab in a blinded manner. From week 24 all patients receive open-label netakimab. The analyzed period includes 54 weeks.

Results. Netakimab demonstrated sustained treatment response. 94.9% of patients in the netakimab group achieved ACR20 at week 54; 89.5% achieved PASI75 response. Axial disease, dactylitis, and enthesitis significantly improved with netakimab. A similar pattern was observed for placebo/netakimab treated patients. Netakimab was well tolerated. The majority of adverse events were mild and moderate. The most frequent treatment-related adverse events were lymphopenia, increased alanine aminotransferase, hypercholesterolemia. Adverse events of grade 3–4 were observed in 2%.

7ФГБОУ ДПО

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

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

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

³Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint

Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30
⁴Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky 410012, Russian Federation, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112

⁵Military Medical Academy of S.M. Kirov 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6

⁶ZAO BIOCAD 198515, Russian Federation, Saint Petersburg, Strelna settlement, Svyazi str., 34A

⁷Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Коротаева Татьяна Викторовна, tatianakorotaeva@gmail.com

Contacts: Tatiana Korotaeva, tatianakorotaeva@gmail.com

Поступила 30.12.2020
Принята 26.01.2021

Conclusion. Netakimab demonstrated sustained efficacy in key psoriatic arthritis domains at week 54 with a favorable longterm safety profile.

Key words: netakimab, psoriatic arthritis, interleukin-17 inhibitors

For citation: Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, Gaydukova IZ, Bakulev AL, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Zinkina-Orikhan AV, Sevastyanova YA, Eremeeva AV. Efficacy of netakimab in key psoriatic arthritis domains: 54-week results from the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):47–55 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-47-55

Псориатический артрит (ПсА) — это хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, часто возникающее у пациентов с псориазом. Клинические проявления ПсА разнообразны и представлены периферическим артритом, дактилитом, энтезитом, аксиальными проявлениями, псориатическим поражением кожного покрова и ногтей пластин [1]. Установлено, что у пациентов с ПсА по мере прогрессирования заболевания развиваются эрозивный артрит и остеопороз [2, 3].

Исследование интерлейкина-17 (ИЛ-17) позволило выявить его повышенное содержание в псориатических бляшках и синовиальной оболочке у пациентов с ПсА и установить связь между его концентрацией и активностью заболевания [4–7].

Нетакимаб (НТК) — оригинальное рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG1 антитело против ИЛ-17A. В исследованиях III фазы у пациентов с бляшечным псориазом (BCD-085-7/PLANETA, NCT03390101) и анкилозирующим спондилитом (BCD-085-5/ASTERA, NCT03447704) установлено превосходство НТК над плацебо, а также долговременная эффективность и безопасность препарата [8, 9]. BCD-085-8/PATERA — клиническое исследование (КИ) III фазы, направленное на определение эффективности и безопасности применения НТК у пациентов с активным ПсА (NCT03598751). По результатам 24 недель исследования PATERA доказано превосходство НТК в дозе 120 мг у целевой популяции пациентов, в том числе у ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли [10, 11]. В данной статье представлены результаты оценки эффективности и безопасности применения НТК у пациентов с ПсА на протяжении года.

Целью исследования PATERA является оценка эффективности и безопасности терапии нетакимаба в течение 54 недель у пациентов с активным псориатическим артритом.

Материалы и методы

PATERA — продолжающееся международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое КИ III фазы. Набор проводился в 24 исследовательских центрах на территории Российской Федерации и Республики Беларусь.

Исследование было одобрено центральными регуляторными органами стран-участниц и этическими комитетами каждого исследовательского центра и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP).

Описание плана исследования было представлено ранее [10]. Включению в исследование подлежали взрослые пациенты с активным ПсА, соответствующие критериям CASPAR [12], с неадекватным ответом на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Не допускалось включение пациентов, ранее получавших терапию моноклональными антителами против ИЛ-12/23, ИЛ-17 или его рецептора.

194 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК или группу плацебо. НТК использовался в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций на неделях 0, 1, 2, 4, 6, 8 и 10, и далее 1 раз в 4 недели начиная с недели 14. Пациенты группы плацебо, не достигшие 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) на неделе 16, начинали получать НТК на неделях 18 и 22 с сохранением заслепления исследования. Участники, достигшие ACR20, продолжали получать плацебо на неделях 18 и 22. После оценки эффективности на неделе 24 проведен анализ эффективности, после чего все пациенты были переведены на активную терапию и получали НТК открыто. Пациенты группы плацебо получали НТК 1 раз в 4 недели без индукции.

Параметры оценки

Оценка эффективности в рамках анализируемого периода осуществлялась вплоть до недели 54 включительно.

Параметры оценки эффективности

Эффективность терапии определялась с помощью следующих методов:

- ACR20/50/70 — 20/50/70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology);

- PsARC — ответ в соответствии с «Критериями ответа псориатического артрита» (Psoriatic Arthritis Response Criteria);

- минимальная активность заболевания, определяемая наличием как минимум 5 из 7 следующих критериев: число болезненных суставов (ЧБС) ≤ 1 ; число припухших суставов (ЧПС) ≤ 1 ; индекс площади и степени тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index, PASI) ≤ 1 или площадь поверхности тела (Body Surface Area, BSA) ≤ 3 ; оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≤ 15 мм; оценка активности заболевания пациентом по ВАШ ≤ 20 мм; индекс оценки функционального статуса (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI) $\leq 0,5$; число воспаленных энтезисов ≤ 1 ;

- PASI75/90/100 — 75/90/100% улучшение индекса площади и степени тяжести псориаза у пациентов с BSA ≥ 3 ;

- DAS28-CPB(4) — индекс активности ПсА (Disease Activity Score 28-joint count C-Reactive Protein);

- DAPSA — индекс активности ПсА (Disease Activity in Psoriatic Arthritis);

- BASDAI — Батский индекс активности (Bath AS Disease Activity Index) — у пациентов с воспалительной болью в спине;

- ASDAS-CPB — индекс активности с учетом С-реактивного белка (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) — у пациентов с воспалительной болью в спине;

- HAQ-DI — индекс оценки функционального статуса (Health Assessment Questionnaire Disability Index);

- LEI — Лидский индекс энтезита (Leeds Enthesitis Index) — у пациентов LEI > 0 ;

- LDI — Лидский индекс дактилита (Leeds Dactylitis Index) у пациентов LDI > 0 ;

- NAPSИ — индекс тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index) — у пациентов с NAPSИ > 0 ;

- оценка рентгенографической прогрессии заболевания проводилась на основании динамики счета индекса Шарпа в модификации ван дер Хейде (м-Ш-вдХс миШарпа) для ПсА. Прогрессирование определялось как любое увеличение значения модифицированного счета Шарпа. Анализировались данные пациентов группы НТК в зависимости от исходного наличия эрозий.

Параметры оценки безопасности

Оценка безопасности в рамках анализируемого периода проводилась вплоть до недели 54 и включала данные о частоте возникновения и профиле нежелательных явлений (НЯ), в т. ч. связанных с терапией и отвечавших критериям серьезности. Регистрация НЯ проводилась согласно Общим терминологическим критериям для обозначения нежелательных явлений (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE), версия 5.0; обобщение осуществляли с использованием медицинского словаря MedDRA (версия 22.0). Согласно руководству ICH E2A, под НЯ понималось любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта КИ после применения исследуемой терапии, которое могло и не иметь причинно-следственной связи с ее применением. В случае наличия связи с терапией, по мнению исследователя, такое НЯ расценивалось как нежелательная реакция (НР).

Антитела (АТ) к препарату определялись с использованием валидированного метода иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование проводилось до введения

первой дозы НТК/плацебо и далее на неделях 2, 12, 24, 38 и 54. Оценивалась доля пациентов с наличием связывающих/нейтрализующих АТ к препарату.

Статистические методы

Анализ эффективности проводили в популяции intent-to-treat (ИТТ), включавшей всех рандомизированных пациентов (по 97 человек в каждой группе). Данные пациентов группы плацебо, которые были переведены на лечение НТК после 16-й недели, обрабатывались согласно стратегии while-on-treatment: значения, полученные на неделе 16, использовались при анализе эффективности на неделях 20 и 24. Результаты заслепленного периода, включавшего сравнение НТК и плацебо (недели 0–24), были опубликованы ранее [10]. В связи с разной длительностью применения НТК в рамках открытого периода исследования, прямого сравнения между группами не проводилось.

Для сравнения количественных данных использовали *t*-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ повторных измерений. Пропущенные значения замещались методом множественной импутации (multiple imputation). Для сравнения категориальных данных использовали точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Пациенты с отсутствующими данными или досрочно прекратившие участие в исследовании расценивались как неответчики (non-responder imputation). Статистическую обработку результатов выполняли с использованием языка программирования R и программного пакета для статистического анализа SAS 9.4 (SAS Institute Inc.).

Анализ безопасности проводился в популяции пациентов, получивших хотя бы одно введение НТК. В каждой группе оценивались доли пациентов с НЯ, серьезными НЯ (СНЯ), НР, а также досрочно выбывших по причинам, связанным с безопасностью. Оценка проводилась для двух периодов. В анализ периода недель 24–54 вошли данные пациентов группы плацебо/НТК ($n=97$), получивших хотя бы одно введение исследуемого препарата после недели 24; в анализ периода недель 0–54 — результаты, полученные у пациентов группы НТК на протяжении 54 недель применения активной терапии ($n=97$). Прямого сравнения между группами не проводилось.

Результаты

Исследуемая популяция

Анализируемый период составил 54 недели лечения и продолжался с июля 2018 г. (дата первого стартового визита) до марта 2020 г. (дата завершения анализируемого периода последним участником). 194 пациента были рандомизированы в группу НТК ($n=97$) и плацебо ($n=97$) и получили как минимум одну дозу исследуемого препарата или плацебо. Заслепленный этап исследования (недели 0–24) завершили 95 пациентов группы НТК и 97 пациентов группы плацебо (далее — группа плацебо/НТК). Анализируемый период исследования завершили 91 пациент группы НТК и 95 пациентов группы плацебо/НТК (рис. 1). Исходные демографические характеристики пациентов и ПсА не различались между группами и были описаны ранее [10].

Эффективность

В группе НТК ответ на терапию, достигнутый на 24-й неделе исследования, сохранился вплоть

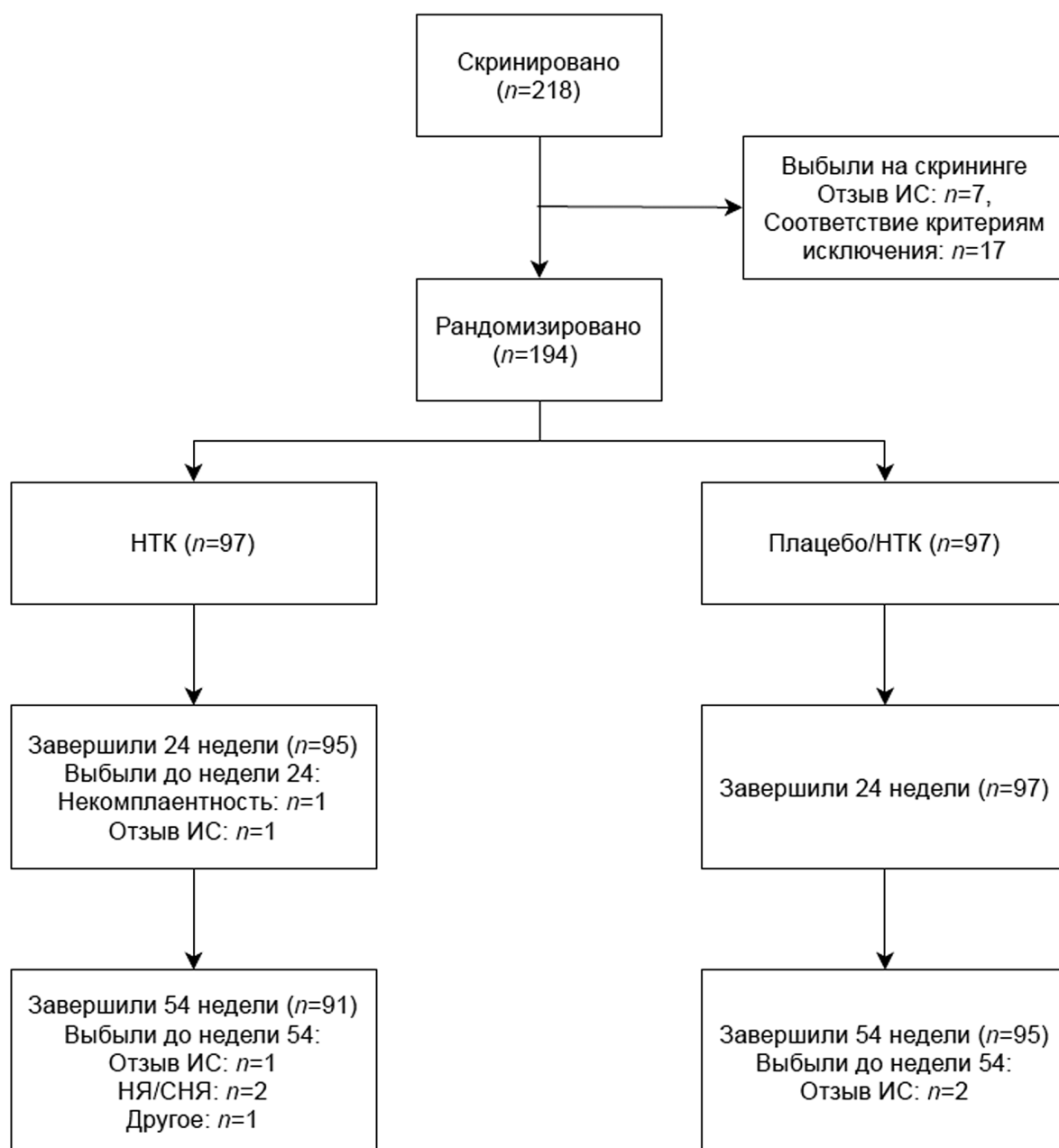


Рис. 1. Распределение пациентов

Примечание: ИС – информированное согласие, НТК – нетакимаб, НЯ – нежелательное явление, СНЯ – серьезное нежелательное явление.

до окончания анализируемого периода. У пациентов, получавших плацебо на протяжении заслепленного периода, после начала применения НТК формировался выраженный ответ на терапию (рис. 2). Доля пациентов, достигших ACR20 на неделе 54, была одинакова в обеих группах и составляла 94,9%.

80,4% больных в группе НТК и 75,3% в группе плацебо/НТК достигли ACR50; у 62,9 и 50,5% соответственно зафиксирован ответ ACR70 на 54-й неделе исследования. Идентичной в группах была частота достижения минимальной активности, составившая 60,8% (табл. 1).

При оценке псориатического поражения кожного покрова у пациентов группы НТК с исходным BSA \geq 3 отмечено сохранение улучшения, достигнутого к неделе 24. В группе плацебо/НТК после начала применения активной терапии наблюдалось снижение индекса PASI

на 89,4% относительно исходных значений к неделе 54 (табл. 1). Число пациентов, достигших PASI75/90/100 на 54-й неделе в обеих группах, было сопоставимо (рис. 2).

Средние значения изменений индексов DAPSA и DAS28-CPB(4) относительно исходных значений к 54-й неделе исследования составляли –26,5 и –26,2 для индекса DAPSA, –2,5 и –2,1 для индекса DAS28-CPB(4) в группах НТК и плацебо/НТК соответственно. Эффект по PsARC на неделе 54 был достигнут у 95,9% пациентов в группе НТК и у 96,9% пациентов в группе плацебо/НТК (табл. 1). К 54-й неделе среднее изменение относительно исходных значений ASDAS-CPB и BASDAI составило –1,8 и –3,6 в группе НТК и –1,6 и –3,2 в группе плацебо/НТК (табл. 1). Применение НТК сопровождалось высокой эффективностью в отношении дактилита. Для 90% пациентов с LDI>0 перед началом лечения

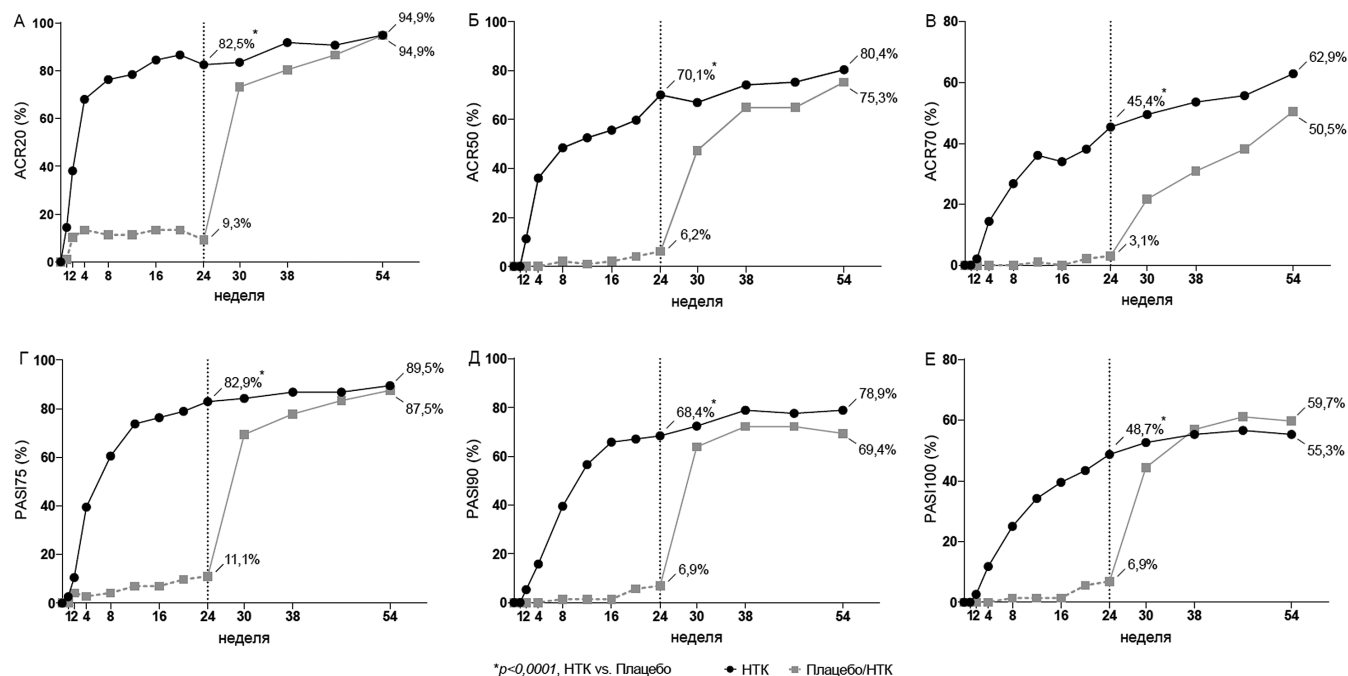


Рис. 2. Частота достижения ответов ACR20 (А), ACR50 (Б), ACR70 (В), PASI75 (Г), PASI90 (Д), PASI100 (Е) на разных сроках наблюдения

показано полное разрешение дактилита на 54-й неделе исследования (табл. 1). Вне зависимости от длительности применения НТК в рамках анализируемого периода более чем у 70% пациентов с исходным наличием энтезита зафиксировано достижение LEI=0 (табл. 1). В группе плацебо/НТК несколько большая доля пациентов с NAPI>0 достигла полного разрешения поражения ногтевых пластин по сравнению с группой НТК (68,4 и 58,9% соответственно).

У 61 (62,9%) пациента на скрининге выявлена как минимум одна эрозия, у 36 (37,1%) пациентов эрозии отсутствовали. Средние значения м-Ш-вдХс миШарпа на скрининге составляли 99,3 и 28,4 балла у пациентов с эрозиями и без соответственно. На 54-й неделе исследования в подгруппе пациентов с эрозиями у 80,3% участников отсутствовало структурное прогрессирование, изменение м-Ш-вдХс миШарпа составило 0,4 балла. В подгруппе участников, не имевших эрозий, структурное прогрессирование отсутствовало у 94,4%, среднее значение м-Ш-вдХс миШарпа не изменялось относительно исходных значений.

Безопасность

Сравнительная оценка безопасности применения НТК и плацебо на протяжении слепого периода исследования, а также параметры безопасности у пациентов группы плацебо, переключившихся на НТК после недели 16 в связи с недостижением ACR20, были описаны ранее [10].

Анализ безопасности в группе плацебо/НТК (недели 24–54)

У 23,7% пациентов в группе плацебо/НТК было зафиксировано как минимум одно НЯ. НЯ были представлены единичными эпизодами; наиболее частым НЯ являлась гиперхолестеринемия, встречающаяся у 4,1% участников группы плацебо/НТК. Связанные с терапией НЯ отмечались в 6,2% случаев. НР, представленные отклонениями со стороны крови и лимфатической системы,

лабораторными отклонениями, инфекциями, преимущественно имели 1–2-ю степени тяжести и регистрировались не более чем в 1,0% случаев (табл. 2). Тяжелые НЯ были представлены единственной НР 3-й степени, представленной эпизодом острого синусита 3-й степени. Острый синусит потребовал госпитализации и соответствовал критериям серьезности (СНР). Сообщалось об одном случае

Таблица 1. Оценка эффективности лечения на неделе 54

Показатель	НТК	Плацебо/НТК
Число пациентов, n (%)		
ACR20, n (%)	92 (94,9)	92 (94,9)
ACR50, n (%)	78 (80,4)	73 (75,3)
ACR70, n (%)	61 (62,9)	49 (50,5)
PsARC, n (%)	93 (95,9)	94 (96,9)
Минимальная активность заболевания, n (%)	59 (60,8)	59 (60,8)
PASI75, n (%) ¹	68 (89,5)	63 (87,5)
PASI90, n (%) ¹	60 (78,9)	50 (69,4)
PASI100, n (%) ¹	42 (55,3)	43 (59,7)
NAPSI0, n (%) ²	43 (58,9)	52 (68,4)
LEI0, n (%) ³	34 (73,9)	35 (72,9)
LDI0, n (%) ⁴	27 (90,0)	28 (90,3)
Изменение относительно исходных значений, М±δ		
DAS28-CPB(4)	-2,5±0,9	-2,1±1,1
HAQ-DI	-0,7±0,6	-0,6±0,6
DAPSA	-26,5±11,3	-26,2±14,6
PASI ¹	-92,5±19,5	-89,4±20,9
ASDAS-CPB ⁵	-1,8±0,9	-1,6±1,0
BASDAI ⁵	-3,6±1,8	-3,2±1,9

Примечание: ¹ – пациенты с исходным значением BSA≥3; ² – пациенты с исходным значением NAPI>0; ³ – пациенты с исходным значением LEI>0; ⁴ – пациенты с исходным значением LDI>0; ⁵ – пациенты с исходным наличием воспалительной боли в спине.

Таблица 2. Оценка безопасности лечения

Параметр	Недели 24–54		Недели 0–54	
	Плацебо/НТК (n=97)		НТК (n=97)	
	n (%)	Частота /100 пациенто-лет	n (%)	Частота /100 пациенто-лет
НЯ	23 (23,7)	40,5	51 (52,6)	50,7
НР	6 (6,2)	10,6	16 (16,5)	15,9
Тяжелые НР	1 (1,0)	1,8	2 (2,1)	2,0
СНР	1 (1,0)	1,8	0	–
Досрочное выбывание из исследования по причине НЯ/НР	0	–	2 (2,1)	2,0
Наиболее частые НЯ (>3%)				
Лимфопения	1 (1,0)	1,8	7 (7,2)	7,0
Нейтропения	2 (2,1)	3,5	8 (8,3)	8,0
Гиперхолестеринемия	4 (4,1)	7,0	20 (20,6)	19,9
Повышение уровня АЛТ	2 (2,1)	3,5	9 (9,3)	8,9
Инфекции дыхательных путей	3 (3,1)	5,3	5 (5,2)	5,0
Гипергликемия	0	–	4 (4,1)	4,0
Гипербилирубинемия	0	–	4 (4,1)	4,0
Повышение АД	0	–	4 (4,1)	4,0
Повышение систолического АД	1 (1,0)	1,8	4 (4,1)	4,0
Тяжелые НЯ				
Нейтропения (3-й степени)	0	–	3 (3,1)	3,0
Лейкопения (3-й степени)	0	–	1 (1,0)	1,0
Гиперхолестеринемия (3-й степени)	0	–	2 (2,1)	2,0
Острый синусит (3-й степени)	1 (1,0)	1,8	0	–
Повышение АД (3-й степени)	0	–	3 (3,1)	3,0
Стенокардия (3-й степени)	0	–	1 (1,0)	1,0
Кровотечение из дуоденальной язвы, осложненное постгеморрагической анемией (5-й степени)	0	–	1 (1,0)	1,0
Нежелательные реакции				
Нейтропения (2-й степени)	0	–	2 (2,1)	2,0
Лейкопения (2-й степени)	0	–	1 (1,0)	1,0
Лимфопения (1–2-й степени)	1 (1,0)	1,8	4 (4,1)	4,0
Лимфоцитоз (2-й степени)	0	–	1 (1,0)	1,0
Гипербилирубинемия (1–2-й степеней)	0	–	2 (2,1)	2,0
Повышение уровня АСТ (1-й степени)	0	–	1 (1,0)	1,0
Повышение уровня АЛТ (1-й степени)	0	–	3 (3,1)	3,0
Гиперхолестеринемия (2-й степени)	0	–	3 (3,1)	3,0
Инфекции дыхательных путей (2-й степени)	1 (1,0)	1,8	1 (1,0)	1,0
Острый синусит (3-й степени)	1 (1,0)	1,8	0	–
Кандидоз полости рта (2-й степени)	0	–	1 (1,0)	1,0
Герпес полости рта (2-й степени)	1 (1,0)	1,8	0	–
Дисгидротическая экзема (2-й степени)	0	–	1 (1,0)	1,0
Дерматит (2-й степени)	1 (1,0)	1,8	0	–
Латентный туберкулез (2-й степени)	1 (1,0)	1,8	1 (1,0)	1,0
Положительный результат исследования на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (1-й степени)	0	–	1 (1,0)	1,0
Повышение АД (3-й степени)	0	–	2 (2,1)	2,0
Повышение систолического АД (2-й степени)	0	–	1 (1,0)	1,0
Повышение диастолического АД (2-й степени)	0	–	1 (1,0)	1,0

Примечание: НЯ – нежелательное явление; НР – нежелательная реакция; СНР – серьезная нежелательная реакция; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартат-аминонотрансфераза; АД – артериальное давление.

латентного туберкулеза, диагностированного после начала применения активной терапии. По результатам консультации фтизиатра дальнейшее применение ГИБП было разрешено при условии профилактической терапии изониазидом. Пациент продолжил участие в исследовании. Местных реакций зарегистрировано не было.

Анализ безопасности в группе НТК (недели 0–54)

На протяжении 54 недель применения НТК хотя бы одно НЯ было зафиксировано у 52,6% пациентов, в 16,5% случаев имела связь с терапией. Чаще всего регистрировалась гиперхолестеринемия, несколько реже сообщалось о других НЯ, представленных лабораторными отклонениями и нарушениями со стороны крови и лимфатической системы, нарушениями со стороны сосудов (табл. 2). НР регистрировались в единичных случаях. Чаще всего, у 4,1% пациентов, наблюдалась лимфопения 1–2-й степени. Другие НР регистрировались реже и были представлены лабораторными отклонениями, нарушениями со стороны крови и лимфатической системы, нарушениями со стороны сосудов, инфекционными заболеваниями. К тяжелым НР относились эпизоды повышения АД 3-й степени.

НР особого интереса были представлены одним случаем латентного туберкулеза 2-й степени, выявленным по результатам обследования на 24-й неделе исследования [10]. На 54-й неделе исследования у двух пациентов группы НТК был получен положительный результат теста на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*. В первом случае был выявлен положительный тест T-SPOT.TB, по результатам консультации фтизиатра наличие активной туберкулезной инфекции не было подтверждено. НЯ расценено исследователем как не связанное с терапией, однако при оценке соотношения риск/польза для данного пациента с учетом других наблюдавшихся в ходе КИ нежелательных явлений исследователем было принято решение исключить пациента из исследования. Второй случай выявления положительного результата квантиферонового теста был связан с проводимой терапией, но не послужил причиной выбывания пациента из КИ.

У 1 пациента группы НТК зафиксировано кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, осложненное постгеморрагической анемией тяжелой степени, послужившее причиной летального исхода (5-я степень тяжести). На момент включения в исследование диагноз язвенной болезни не был установлен. Пациент постоянно получал НПВП в качестве терапии ПсА. По мнению исследователя, событие не было связано с исследуемой терапией.

Других НР особого интереса не было выявлено. Не сообщалось о случаях возникновения местных реакций.

Нейтропения (недели 0–54)

Нейтропения характерна для применения ингибиторов ИЛ-17 [13, 14] и является одним из частых НЯ у пациентов, получавших НТК на протяжении 54 недель. Нейтропении зарегистрированы у 8,3% пациентов, в 3,1% случаев имели 3-ю степень тяжести. Связанные с терапией нейтропении, по мнению исследователей, присутствовали у 2,1% субъектов и имели 2-ю степень тяжести.

Все нейтропении протекали бессимптомно и разрешились без лечения. У 3 пациентов с нейтропениями сообщалось о НЯ, представленных инфекционными заболеваниями (инфекция дыхательных путей, вирусная

инфекция, латентный туберкулез) легкой и средней степени тяжести, по времени возникновения не совпадавших с нейтропенией.

Иммуногенность

В популяцию для оценки иммуногенности вошли 193 пациента, получивших хотя бы одно введение НТК. Доля пациентов со связывающими АТ при применении НТК составила 7,8%. Связывающие АТ выявлялись на 38-й и 54-й неделях. Формирование нейтрализующих АТ обнаружено у 2 (1,0%) пациентов на 54-й неделе исследования. Убедительных данных о влиянии АТ на эффективность и безопасность терапии не выявлено.

Обсуждение

Целью анализа результатов 54 недель исследования BCD-085-8/PATERA являлась оценка безопасности и долговременной эффективности НТК. Установлено, что терапия НТК приводит к быстрому и устойчивому снижению выраженности суставного синдрома, аксиальных проявлений и поражения кожного покрова у пациентов с ПсА. Показано уменьшение интенсивности энтезита, дактилита и поражения ногтевых пластин вплоть до полного разрешения у некоторых пациентов. Ответ на применение НТК по большинству оцениваемых показателей формируется в первый месяц лечения [10] и сохраняется до 54-й недели без отрицательной динамики. У пациентов, исходно получавших плацебо, уже на 30-й неделе исследования, то есть через 6 недель после начала применения НТК, наблюдался выраженный терапевтический ответ, что соответствует скорости формирования ответа на лечение в группе НТК. На 54-й неделе исследования эффект в группе плацебо/НТК был соизмерим с эффектом у пациентов группы НТК, подтверждая сопоставимую эффективность препарата в обеих группах. Через 54 недели применения НТК у подавляющего большинства пациентов вне зависимости от наличия эрозий на скрининге отсутствовала рентгенологическая прогрессия. У 94,4% пациентов, исходно не имевших эрозий, и у 80,3% участников с как минимум одной эрозией не выявлено нарастания модифицированного счета индекса Шарпа на 54-й неделе исследования. При этом среднее изменение индекса составляло 0 и 0,4 балла в тех же подгруппах, что свидетельствует о минимальном увеличении индекса у пациентов с нарастанием балла.

Профиль безопасности 54 недель применения НТК у пациентов с ПсА соответствовал профилям безопасности НТК при применении у пациентов с псориазом и анкилозирующим спондилитом [8, 9]. В большинстве случаев НЯ были не связаны с активной терапией, по мнению исследователей, и имели легкую и среднюю степени тяжести. Самым частым НЯ являлась гиперхолестеринемия, имевшая связь с терапией только в 3,1% случаев. НР были представлены единичными случаями лабораторных отклонений, нарушений со стороны крови и лимфатической системы, инфекционными заболеваниями, нарушениями со стороны сосудов, что согласуется с известной информацией о профилях безопасности других ингибиторов ИЛ-17 [15–19]. На протяжении года исследования PATERA зафиксированы 2 случая латентного туберкулеза, один из которых наблюдался у пациента, получавшего активную терапию на протяжении 54 недель. Случаев

активации туберкулезной инфекции не выявлено. Для НТК показана низкая частота формирования антилекарственных АТ без убедительного влияния на эффективность и безопасность.

Таким образом, НТК характеризуется быстрым формированием эффекта в отношении основных проявлений ПсА с длительным сохранением ответа на лечение, что в совокупности с благоприятным профилем безопасности позволяет рассматривать НТК как терапевтическую опцию для длительного использования у пациентов с ПсА.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Автор Т.В. Коротаева получает гранты от фармацевтических компаний ООО «Пфайзер», ЗАО «БИОКАД», Янссен, Фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон&Джонсон», ООО «ЮСБ Фарма», ООО «ЭббВи», ООО «Новартис Фарма», ООО «Лилли Фарма». Автор И.З. Гайдукова оказывает консультативные услуги и/или получает гонорар за чтение лекций от компа-

ний ООО «ЭббВи», ЗАО «БИОКАД», ООО «Лилли Фарма», ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «Новартис Фарма», ООО «Пфайзер Инновации», АО «Сандоз». Авторы А.В. Зинкина-Орихан, Ю.А. Севастьянова, А.В. Еремеева являются сотрудниками компании ЗАО «БИОКАД». Авторы В.И. Мазуров, А.М. Лиля, А.Л. Бакулев, А.В. Самцов, В.Р. Хайрутдинов заявляют об отсутствии конфликтов интересов, требующих сообщения в данной статье. Статья опубликована при финансовой поддержке ЗАО «БИОКАД».

Прозрачность исследования

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019;8:1665. doi: 10.12688/f1000research.19144.1
- Van der Heijde D, Gladman DD, Kavanaugh A, Mease PJ. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):18. doi: 10.1186/s13075-020-2103-8
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2095–2096. doi: 10.1056/NEJMc1704342
- Boutet MA, Nerviani A, Gallo Aflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2). doi: 10.3390/ijms19020530
- Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379–390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
- Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*. 2007;8(9):950–957. doi: 10.1038/ni1497
- Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1272–1281. doi: 10.1002/art.38376
- Мазуров ВИ, Эрлес ШФ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2020;14(4):39–49 [Mazurov VI, Erdes SF, Gaydukova IZ, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39–49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
- Кубанов АА, Бакулев АЛ, Самцов АВ, Хайрутдинов ВР, Соколовский ЕВ, Кохан ММ и др. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17А: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(2):15–28. [Kubanov AA, Bakulev AL, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Sokolovskiy EV, Kokhan MM, et al. Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii = Dermatology and Venereology Bulletin*. 2019;95(2):15–28 (In Russ.)]. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28
- Коротаева ТВ, Мазуров ВИ, Лила АМ, Гайдукова ИЗ, Бакулев АЛ, Самцов АВ и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):480–488. [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, Gaydukova IZ, Bakulev AL, Samtsov AV, et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):480–488 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-480-488
- Коротаева ТВ, Самцов АВ, Хайрутдинов ВР, Бакулев АЛ, Младов ВВ, Еремеева АВ и др. Эффективность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α: субанализ результатов исследования PATERA. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):14–19. [Korotaeva TV, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Bakulev AL, Mladov VV, Eremeeva AV, et al. Netakimab in anti-TNF-naïve patients with psoriatic arthritis: subanalysis of PATERA clinical trial. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):14–19 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2020-7.200319
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972
- Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):5–21. doi: 10.1177/2040622317738910
- Mease P, Roussou E, Burmester GR, Goupille P, Gottlieb A, Moriarty SR, et al. Safety of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis: Results from a pooled analysis of three clinical trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(3):367–378. doi: 10.1002/acr.23738
- Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2317–2327. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0
- Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy

- and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open*. 2018;4(2):e000723. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000723
17. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137–1146. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
 18. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
 19. Strober B, Leonardi C, Papp KA, Mrowietz U, Ohtsuki M, Bissonnette R, et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):432–440. e17. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.026

Коротяева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Гайдукова И.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
Бакулев А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Самцов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>
Хайрутдинов В.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Зинкина-Орихан А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>
Севастьянова Ю.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7305-1680>
Еремеева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1267-0074>