

# Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики: результаты первого года пострегистрационного исследования безопасности LIBRA

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
<sup>3</sup>Медицинский центр «Максимум здоровья» 634021, Российская Федерация, Томск, просп. Фрунзе, 172/3  
<sup>4</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» 432017, Российская Федерация, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7  
<sup>5</sup>ГБУЗ Калининградской области «Областная клиническая больница» 236000, Российская Федерация, Калининград, ул. Клиническая, 74  
<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 105203, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70  
<sup>7</sup>ООО Медицинский центр «РевмаМед» 167031, Российская Федерация, Сыктывкар, ул. Клары Цеткин, 50

Ш. Эрде<sup>1</sup>, В.И. Мазуров<sup>2</sup>, И.З. Гайдукова<sup>2</sup>, О.Н. Аношенкова<sup>3</sup>, И.Б. Виноградова<sup>4</sup>, Ю.Ю. Грабовецкая<sup>5</sup>, С.Ю. Давидьян<sup>6</sup>, О.Е. Епифанова<sup>7</sup>, Н.А. Кирюхина<sup>6</sup>, Л.В. Маснева<sup>8</sup>, И.В. Меньшикова<sup>9</sup>, О.Н. Мироненко<sup>10</sup>, Н.Е. Никуленкова<sup>11</sup>, Т.В. Поварова<sup>12</sup>, А.Н. Полятика<sup>13</sup>, Р.Р. Самигуллина<sup>2</sup>, А.З. Сизиков<sup>14</sup>, И.Н. Тотров<sup>15</sup>, И.Ф. Умнова<sup>16</sup>, Ю.В. Усачева<sup>10</sup>, А.Л. Чудинов<sup>2</sup>

В ходе контролируемых клинических исследований нетакимаб продемонстрировал высокую эффективность при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). В данной статье приведены основные результаты неинтервенционного наблюдательного исследования по оценке применения нетакимаба в условиях повседневной клинической практики.

**Цель исследования** — оценить удержание на терапии и безопасности нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики. Дополнительно оценивалась эффективность нетакимаба при его годичном применении.

**Материалы и методы.** Набор пациентов в исследование осуществлялся с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. в 23 центрах на территории Российской Федерации. В исследование включались пациенты, которым была назначена терапия нетакимабом до включения в исследование. Таким образом, клинические данные и данные анамнеза для первого визита вносились ретроспективно на основании медицинской документации; последующие визиты на 12-й, 24-й и 52-й неделях терапии проходили в рамках исследования. Для длительности терапии нетакимабом построены кривые Каплана — Мейера.

**Результаты.** В исследование было включено 137 больных с АС (93 мужчины и 14 женщин). Средний возраст пациентов составил 42,3 ( $\pm 11,9$ ) года; 34,3% пациентов ранее получали терапию генно-инженерными биологическими препаратами, преимущественно ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$ . На момент окончания анализируемого периода (52 недели терапии) 90,4% [95% ДИ: 85,4–95,7] пациентов продолжали терапию нетакимабом. При оценке по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ было зарегистрировано статистически значимое снижение балла относительно исходных значений во всех временных точках. Нетакимаб хорошо переносился пациентами, нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 7 (5,1%) пациентов. 2 пациента прекратили прием нетакимаба из-за НЯ — терминального илеита и хронического колита.

**Выводы.** В условиях реальной клинической практики нетакимаб продемонстрировал высокие показатели удержания на терапии, благоприятный профиль безопасности и устойчивую эффективность на протяжении первого года терапии.

**Ключевые слова:** нетакимаб, удержание на терапии, анкилозирующий спондилит

**Для цитирования:** Эрде Ш, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Аношенкова ОН, Виноградова ИБ, Грабовецкая ЮЮ, Давидьян СЮ, Епифанова ОЕ, Кирюхина НА, Маснева ЛВ, Меньшикова ИВ, Мироненко ОН, Никуленкова НЕ, Поварова ТВ, Полятика АН, Самигуллина РР, Сизиков АЗ, Тотров ИН, Умнова ИФ, Усачева ЮВ, Чудинов АЛ. Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики: результаты первого года пострегистрационного исследования безопасности LIBRA. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):700–710.

## REAL-WORLD RETENTION RATE, EFFECTIVENESS, AND SAFETY OF NETAKIMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: FIRST YEAR RESULTS OF THE LIBRA POST-REGISTRATION SAFETY STUDY

Shandor Erdes<sup>1</sup>, Vadim I. Mazurov<sup>2</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>2</sup>, Olga N. Anoshenkova<sup>3</sup>, Irina B. Vinogradova<sup>4</sup>, Yulia Yu. Grabovetskaya<sup>5</sup>, Satenik Yu. Davidian<sup>6</sup>, Olga E. Epifanova<sup>7</sup>, Nataliya A. Kiryukhina<sup>6</sup>, Lyudmila V. Masneva<sup>8</sup>, Irina V. Menshikova<sup>9</sup>, Olga N. Mironenko<sup>10</sup>, Natalya E. Nikulenkova<sup>11</sup>, Tatyana V. Povarova<sup>12</sup>, Anna N. Polyatka<sup>13</sup>, Ruzana R. Samigullina<sup>2</sup>, Alexey E. Sizikov<sup>14</sup>, Igor N. Totrov<sup>15</sup>, Irina F. Umnova<sup>16</sup>, Julia V. Usacheva<sup>10</sup>, Anton L. Chudinov<sup>2</sup>

**Background.** Netakimab has shown high efficacy in controlled clinical trials in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (AS). This article presents results of an observational study of netakimab using in routine clinical practice.

**Methods.** Patients were recruited for the study from August 2020 to December 2021 at 23 centers in the Russian Federation. The study included patients who were prescribed netakimab therapy before enrollment, so clinical and medi-

<sup>8</sup>ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

308007, Российская Федерация, Белгород, ул. Некрасова, 8/9

<sup>9</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>10</sup>АО «БИОКАД»

198515, Российская Федерация,

Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1, пом. 89

<sup>11</sup>ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница»

600023, Российская Федерация, Владимир, Судогодское шоссе, 41

<sup>12</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов-II ОАО «РЖД»

410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный пр-д, 7

<sup>13</sup>ООО «Артрология» 690042, Российская Федерация, Владивосток, ул. Басаргина, 42в

<sup>14</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»

630099, Российская Федерация, Новосибирск,

ул. Ядринцевская, 14

<sup>15</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России

362019, Российская Федерация, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

<sup>16</sup>БУЗ Омской области «Областная клиническая больница»

644012, Российская Федерация, Омск, ул. Березовая, 3

cal history data for the first visit were entered retrospectively, and following visits at weeks 12, 24 and 52 of therapy were collected within the study. Drug survival rate has been calculated according to Kaplan — Meier analysis.

**Results.** The study included 137 patients (93 men and 14 women) with AS. The average age of patients was 42.3 ( $\pm 11.9$ ) years, 34.3% of patients had previously received therapy with genetically engineered biologic drugs, mainly tumor necrosis factor inhibitors. At the end of the analyzed period (52 weeks of therapy), 90.4% [95% CI: 85.4—95.7] of patients continued treatment with netakimab. The BASDAI and ASDAS-CRP showed statistically significant decreases in scores from baseline at all time points. Netakimab was well tolerated by patients; adverse effects (AEs), related to therapy according to the investigator's opinion, were reported in 7 (5.1%) patients. 2 patients stopped taking netakimab due to AEs: terminal ileitis and chronic colitis.

**Conclusions.** In real-world clinical practice, netakimab demonstrated high retention rates, a favorable safety profile, and sustained efficacy throughout the first year of therapy.

**Key words:** netakimab, drug retention rate, ankylosing spondylitis

**For citation:** Erdes Sh, Mazurov VI, Gaydukova IZ, Anoshenkova ON, Vinogradova IB, Grabovetskaya YuYu, Davidian SYu, Epifanova OE, Kiryukhina NA, Masneva LV, Menshikova IV, Mironenko ON, Nikulenkova NE, Povarova TV, Polyatika AN, Samigullina RR, Sizikov AE, Totrov IN, Umnova IF, Usacheva JV, Chudinov AL. Real-world retention rate, effectiveness, and safety of netakimab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: First year results of the LIBRA post-registration safety study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):700—710 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-700-710

## Введение

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением осевого скелета. В аксСпА выделяют два подтипа: рентгенологический аксСпА или анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА), — на основании наличия или отсутствия рентгенологически выявляемых изменений в крестцово-подвздошных суставах. Обе формы аксСпА характеризуются частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов, а также внесуставными проявлениями, включая увеит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и псориаз [1]. Отличительной особенностью аксСпА является начало в молодом возрасте (до 45 лет) с преобладанием у мужчин, особенно в случае АС. Хронический воспалительный процесс и постепенно нарастающие функциональные нарушения при аксСпА приводят к серьезному ухудшению качества жизни пациентов и потере трудоспособности [2, 3].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, первой линией терапии АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при недостаточной эффективности НПВП рекомендуется назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- $\alpha$ ) или ингибиторов интерлейкина 17 (иИЛ-17). Данные клинических исследований и большой опыт применения иИЛ-17 в реальной клинической практике подтвердили высокую эффективность этого класса препаратов при лечении пациентов с АС, что позволяет рассматривать их наравне с иФНО- $\alpha$  в качестве первой линии биологической терапии АС [4, 5]. В ряде клинических ситуаций иИЛ-17 являются препаратами выбора, например, при сопутствующем псориазе.

Нетакимаб является высоко гуманизированным моноклональным антителом к ИЛ-17А. Препарат был зарегистрирован в 2019 г. для лечения вульгарного псориаза, в 2020 г. — для лечения активного АС и псориатического артрита. Результаты клинических исследований II и III фазы подтвердили высокую эффективность нетакимаба при лечении пациентов с активным АС. По результатам клинического исследования III фазы у пациентов с АС на фоне применения нетакимаба отмечалось быстрое купирование клинических симптомов воспаления, снижение лабораторных маркеров и уменьшение очагов активного спондилита при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Нетакимаб был одинаково эффективен у пациентов с наличием объективных признаков воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка или активное воспаление в крестцово-подвздошном сочленении при МРТ) и при наличии только клинической активности АС. Нетакимаб хорошо переносился пациентами, профиль безопасности соответствовал известным данным для класса иИЛ-17А. Также была показана низкая иммуногенность препарата [6—11].

Данные клинических исследований, полученные на тщательно отобранной ограниченной популяции пациентов, не всегда дают полное представление об эффективности, безопасности, длительности ответа на терапию препаратом в условиях реальной клинической практики. Для получения данных о безопасности препарата нетакимаб при применении в максимально широкой популяции пациентов, в том числе с различными соматическими заболеваниями (ограничиваясь лишь противопоказаниями для применения нетакимаба), а также для оценки длительности удержания на терапии нетакимабом в условиях повседневной клинической практики было инициировано наблюдательное исследование LIBRA.

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

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

<sup>3</sup>Medical Center "Maksimum zdorovya" 634021, Russian Federation, Tomsk, Frunze avenue, 172/3

<sup>4</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432017, Russian Federation, Ulyanovsk, Tret'yego Internatsionala str., 7

<sup>5</sup>Kaliningrad Regional Clinical Hospital 236000 Russian Federation, Kaliningrad, Klinicheskaya str., 74

<sup>6</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center 105203, Russian Federation, Moscow, Nizhnaya Pervomayskaya str., 70

<sup>7</sup>Medical Center "RheumaMed" LLC 167031, Russian Federation, Syktyvkar, Klary Tsetkin str., 50

<sup>8</sup>Belgorod Regional Clinical Hospital 308007, Russian Federation, Belgorod, Nekrasova str., 8/9

<sup>9</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

<sup>10</sup>BIOCAD JSC 198515, Russian Federation, Saint-Petersburg, Strelna, ul. Svyazi, 38, building 1, office 89

<sup>11</sup>Vladimir Regional Clinical Hospital

В данной статье приведены основные результаты первого года наблюдательного исследования.

### Цели исследования

Настоящее исследование предпринято с целью оценки удержания на терапии и безопасности нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики. Дополнительно оценивалась эффективность нетакимаба при его годичном применении.

### Методы

#### Дизайн исследования

Исследование LIBRA (BCD-085-NIS-02) является наблюдательным ретроспективно-проспективным многоцентровым неинтервенционным исследованием удержания на терапии нетакимабом и безопасности нетакимаба у пациентов с АС в реальной клинической практике. Набор пациентов в исследование осуществлялся с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. на территории Российской Федерации в 23 центрах. Данное исследование является наблюдательным, поэтому составление протокола лечения или предписаний по ведению пациентов не предусмотрено. Пациенты получали медицинскую помощь, включая препарат нетакимаба, в соответствии с рутинной клинической практикой лечения АС в стране и инструкцией по медицинскому применению препарата. В исследование включались пациенты,

которым была назначена терапия неаткимабом до включения в исследование, таким образом, клинические данные и данные анамнеза для первого визита вносились ретроспективно на основании медицинской документации, последующие визиты (2–6-й) проходили в рамках исследования (рис. 1).

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и национального стандарта «Надлежащая клиническая практика». Основанием для проведения исследования послужили разрешения независимого этического комитета и локальных этических комитетов.

#### Пациенты

В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с диагнозом АС, которым нетакимаб был назначен в условиях реальной клинической практики; при этом пациенты должны были получить не менее одного введения нетакимаба до включения в исследование и получать препарат не более 12 недель. Длительность наблюдения за каждым пациентом в исследовании составляла 104 недели, начиная от первого введения нетакимаба. Пациенты включались при условии наличия ретроспективных данных о показателях индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CRP/-СОЭ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index с учетом значений С-реактивного белка/скорости оседания эритроцитов) и проведенном скрининге на инфекции перед назначением нетакимаба, включающем скрининг на туберкулез, ВИЧ, вирусные гепатиты В



**Рис. 1.** Дизайн исследований BCD-085-NIS-02/LIBRA: АС – анкилозирующий спондилит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-СРБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом значений С-реактивного белка; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society; EQ-5D-5L – EuroQol – 5 Dimensions – 5 Levels; WPAI – Work Productivity and Activity Impairment



600023 Russian Federation, Vladimir, Sudogodskoe highway, 41  
<sup>12</sup>Railway Clinical Hospital at the Station Saratov II, Russian Railways Ltd.

410004, Russian Federation, Saratov, Perviy Stantsionniy road, 7

<sup>13</sup>Artrologiya LLC 690042, Russian Federation, Vladivostok, Basargina str., 42V

<sup>14</sup>Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology 630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrintsevska str., 14

<sup>15</sup>North-Ossetian State Medical Academy 362019, Russian Federation, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40

<sup>16</sup>Omsk Regional Clinical Hospital 644012, Russian Federation, Omsk, Berezovaya str., 3

**Контакты:** Эрдеc Шандор Федорович  
**123456\_57@mail.ru**  
**Contacts:** Shandor Erdes  
**123456\_57@mail.ru**

**Поступила** 01.11.2023  
**Принята** 10.11.2023

и С. При включении в исследование не было ограничений по предшествующей и сопутствующей терапии АС. Пациенты, включенные в исследование, получали медицинскую помощь в соответствии с рутинной клинической практикой лечения АС в конкретном центре. Не было ограничений по сопутствующей патологии; участие пациента в исследовании не влияло на характер и объем терапии сопутствующих заболеваний.

#### **Оценка удержания на терапии, эффективности, безопасности**

Первичной конечной точкой данного исследования являлась длительность удержания на терапии нетакимабом пациентов с АС. В качестве конечных точек для оценки эффективности в исследовании оценивались индексы BASDAI, ASDAS, BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), дактилиты, число болезненных и припухших суставов, индекс здоровья ASAS-HI (Assessment of SpondyloArthritis international Society – Health Index), качество жизни по опроснику EQ-5D-5L (EuroQol – 5 Dimensions – 5 Levels) [12], работоспособность по опроснику WPAI (Work Productivity and Activity Impairment). Оценка безопасности производилась по общей частоте возникновения нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), частоте случаев досрочного выбывания по причинам безопасности. В исследовании регистрировались только нежелательные реакции (т. е. НЯ с возможной, вероятной и определенной степенью связи с терапией) и НЯ с сомнительной связью с терапией.

#### **Статистика**

Объем выборки был рассчитан с использованием подхода, основанного на получении оценки первичной конечной точки с желаемой точностью (шириной 95%-го доверительного интервала (95% ДИ)). Анализ был выполнен по всем пациентам, включенным в исследование. Удержание на терапии нетакимабом через 52 недели от ее начала (с 95% ДИ) оценивалось с помощью кривых Каплана – Мейера, при этом длительность терапии для пациентов, не завершивших терапию нетакимабом до 52-й недели, цензурировалась на дату, соответствующую 52 неделям от начала терапии, или дату последнего наблюдения, если она предшествовала 52 неделям. При оценке удержания на терапии без ее отмены в связи с неэффективностью также цензурировалось время до прекращения терапии по причинам, не связанным с неэффективностью. Аналогично, при оценке удержания на терапии без ее отмены по причинам,

связанным с безопасностью, цензурировалось время до прекращения терапии по причинам, не связанным с безопасностью. Для сравнения кривых Каплана – Мейера между группами пациентов использовался логранговый тест. Оценка среднего значения изменения показателей к Визитам 2, 3, 4 по сравнению с Визитом 1 получена с помощью оценки фиксированного эффекта для визита в линейной смешанной модели зависимости показателя от номера визита (референсная категория – Визит 1). *p*-значения, полученные для Визитов 2, 3, 4 в модели для одного показателя, скорректированы на множественность сравнений по методу Холма.

Для всего исследования вероятность ошибки первого рода была принята на уровне 0,05. Поскольку данный анализ является промежуточным, пороговые значения для уровня значимости были скорректированы для сохранения принятого уровня ошибки первого рода. Для коррекции порогового уровня значимости использовалась поправка Haybittle – Peto: для промежуточного анализа пороговый уровень значимости был установлен на уровне 0,001, для будущего финального анализа – 0,05 [13].

Основные демографические и исходные клинико-лабораторные показатели, а также данные по предшествующей терапии АС представлены описательными статистиками.

## **Результаты**

### **Популяция**

В исследование было включено 137 больных с АС в 23 исследовательских центрах на территории РФ. На протяжении анализируемого периода (52 недели терапии нетакимабом) участие в исследовании прекратили 7 пациентов из 137 (табл. 1).

Популяция пациентов на 68% состояла из лиц мужского пола, средний возраст пациентов составил 42,3 ( $\pm 11,9$ ) года. Средняя длительность заболевания от момента первых симптомов – 13,9 ( $\pm 9,2$ ) года. Средние показатели индексов оценки активности АС (BASDAI и ASDAS) на момент начала терапии нетакимабом соответствовали высокой активности АС. Большинство пациентов (75,2%) имели внеаксиальные проявления АС, наиболее часто – артрит и/или энтезит. Предшествующая терапия ГИБП имела место у 34,3% пациентов, при этом в большинстве случаев пациенты получали ГИБП одного класса – ингибиторы ФНО- $\alpha$ . Ингибиторы Янускиназа (тофацитиниб) ранее получали всего 2 пациента (табл. 2). Наиболее часто ГИБП отменялись из-за недостаточной эффективности (72,1% всех случаев отмены). У 2 пациентов ингибитор Янускиназа был отменен в связи с неэффективностью.

**Таблица 1.** Число пациентов, завершивших участие в анализируемом этапе исследования по протоколу и выбывших досрочно с указанием причин (n=137)

Распределение пациентов	Количество пациентов, n (%)
Включено в исследование (скринировано)	137 (100%)
Выбыло на этапе скрининга	0 (0%)
Включено в анализ	137 (100%)
Преждевременно выбыло (до Визита 4), в том числе по причинам:	7 (5%)
Потеря из-под наблюдения	3 (2%)
Неэффективность терапии	2 (1,5%)
Смена терапии по месту жительства	2 (1,5%)
Менее 4 визитов, продолжают участие в исследовании на момент анализа	16 (12%)

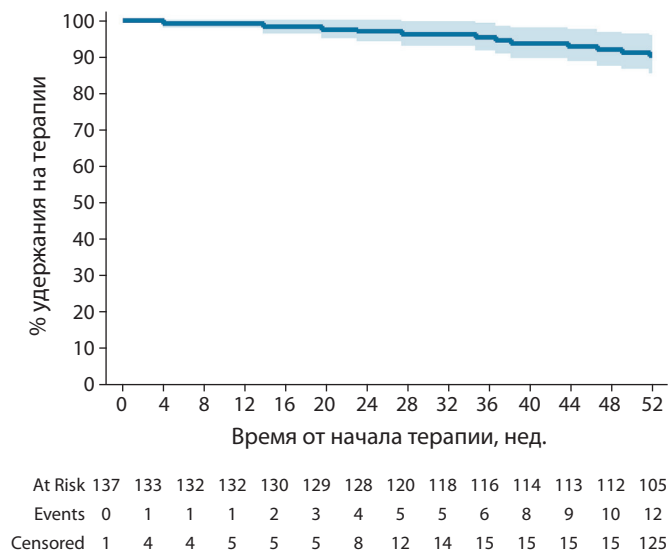
**Таблица 2.** Основные исходные характеристики пациентов

Показатели	Все пациенты, включенные в исследование (N=137)
Мужской пол, n (%)	93 (67,9%)
Возраст (лет), Ср. (CO)	42,3 (11,9)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ), Ср. (CO)	75,3 (15,3)
Длительность заболевания от момента первых симптомов заболевания (лет), Ср. (CO)	13,9 (9,2)
Длительность AC с момента установления диагноза (лет), Ср. (CO)	6,9 (2,3)
BASDAI, Ср. (CO)	5,5 (2,1)
ASDAS-CP5, Ср (CO)	3,5 (1,1)
<b>Наличие внеаксиальных проявлений в анамнезе, n (%)</b>	<b>103 (75,2%)</b>
• артрит	92 (67,2%)
• энтезит	63 (46,0%)
• дактилит	15 (10,9%)
<b>Внескелетные проявления AC в анамнезе, n (%)</b>	<b>32 (23,4%)</b>
• увеит	22 (16,1%)
• псориаз	4 (2,9%)
• аортит	1 (0,7%)
• болезнь крона	1 (0,7%)
• другое*	5 (3,6%)
<b>Сопутствующая терапия AC, n (%)</b>	<b>112 (81,8%)</b>
НПВС	94 (68,6%)
БПВП	52 (38,0%)
• азатиоприн	1 (0,7%)
• лефлуномид	5 (3,6%)
• метотрексат	18 (13,1%)
• сульфасалазин	29 (21,2%)
ГК	14 (10,2%)
Миорелаксанты	1 (0,7%)
<b>Предшествующая терапия ГИБП, n (%)</b>	<b>47 (34,3%)</b>
Получали ГИБП одного класса	45 (32,8%)
Получали ГИБП двух классов	2 (1,5%)
Получали 1 ГИБП	34 (24,8%)
Получали ≥2 ГИБП	13 (9,5%)
• инфликсимаб	28 (20,4%)
• адалимумаб	14 (10,2%)
• голимумаб	12 (8,8%)
• цертолизумаба пегол	6 (4,4%)
• секукинумаб	3 (2,2%)
• ритуксимаб	1 (0,7%)
• тоцилизумаб	1 (0,7%)
• этанерцепт	1 (0,7%)
Предшествующая терапия ингибиторами Янус-киназ (Тофацитиниб)	2 (1,5%)

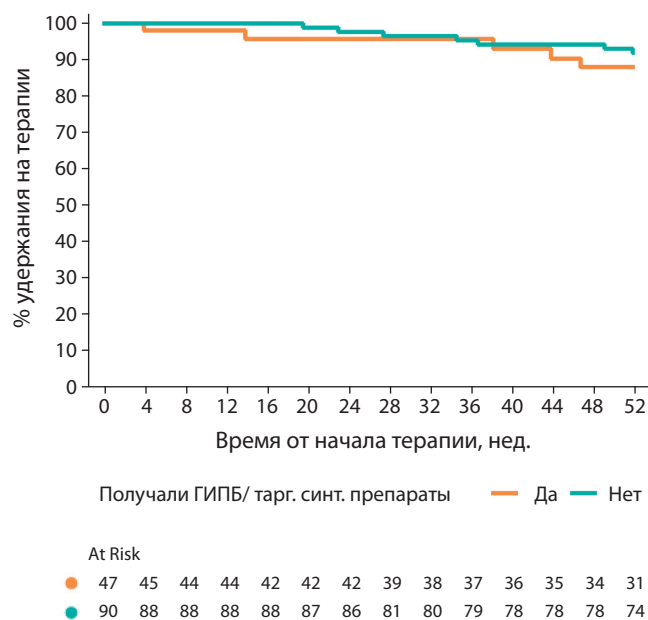
**Примечание:** Ср. – среднее значение; CO – стандартное отклонение; AC – анкилозирующий спондилит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CP5 – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом значений С-реактивного белка; НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

**Удержание на терапии**

На момент окончания анализируемого периода (52 недели терапии) подавляющее большинство пациентов (90,4% [95% ДИ: 85,4–95,7]) продолжали терапию нетакимабом (рис. 2). При этом популяции пациентов, ранее получавшие ГИБП или ингибиторы Янус-киназ, и без опыта такой терапии не имели статистически значимых различий по удержанию на терапии нетакимабом: 87,8% [95% ДИ: 78,2–98,5] и 91,7% [95% ДИ: 86,0–97,8] пациентов соответственно продолжали терапию нетакимабом на 52-й неделе от ее начала ( $p=0,47$ ) (рис. 3).



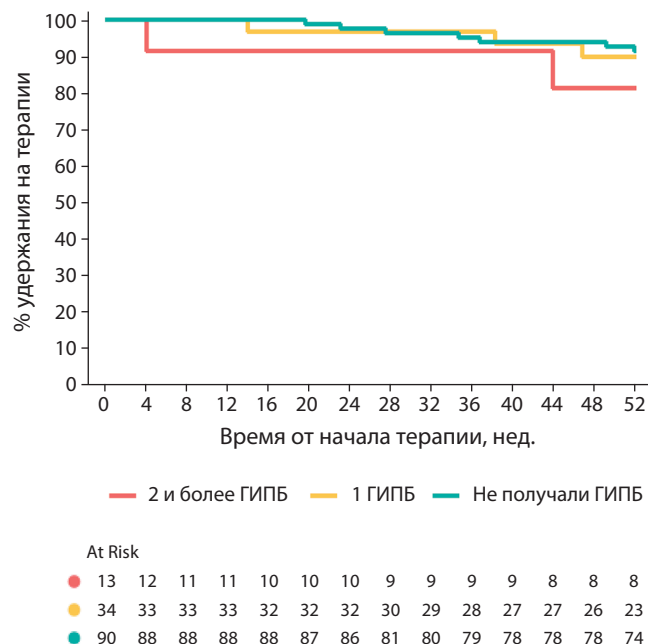
**Рис. 2.** Удержание пациентов на терапии нетакимабом с 95%-м доверительным интервалом от момента начала терапии



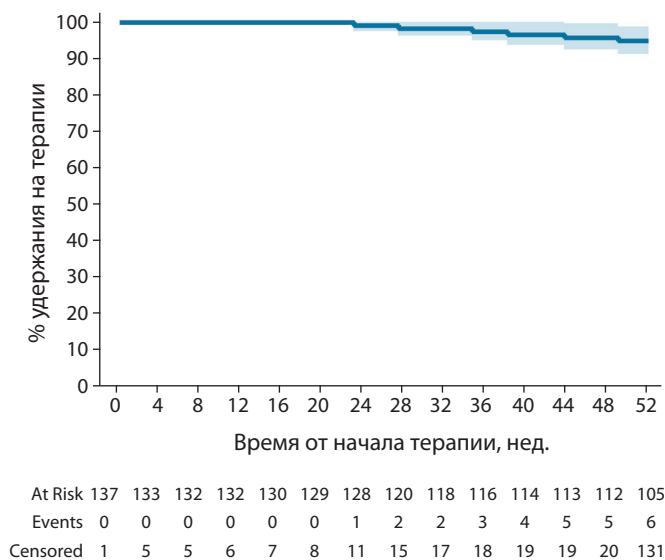
**Рис. 3.** Удержание пациентов на терапии нетакимабом в зависимости от опыта предшествующей терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными синтетическими (тарг. синт.) препаратами, от момента начала терапии нетакимабом

В популяции ГИБП-наивных пациентов доля пациентов, продолжавших терапию нетакимабом к 52-й неделе исследования, составила 91,7% [95% ДИ: 86,0–97,8]; среди пациентов, принимавших ранее 1 ГИБП, – 90,0% [95% ДИ: 79,9–100,0], 2 и более ГИБП – 81,5% [95% ДИ: 61,1–100,0]. Статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p=0,489$ ) (рис. 4).

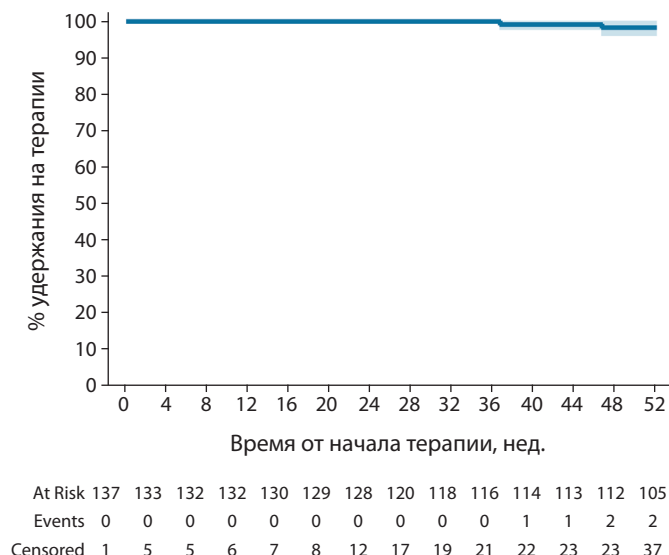
К 52-й неделе от начала терапии нетакимабом удержание на терапии без ее отмены в связи с неэффективностью составило 95,0% [95% ДИ: 91,2–99,0] (рис. 5), без отмены в связи с нежелательными явлениями – 98,3% [95% ДИ: 95,9–100,0] (рис. 6).



**Рис. 4.** Удержание пациентов на терапии нетакимабом в зависимости от опыта предшествующей терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) от момента начала терапии нетакимабом



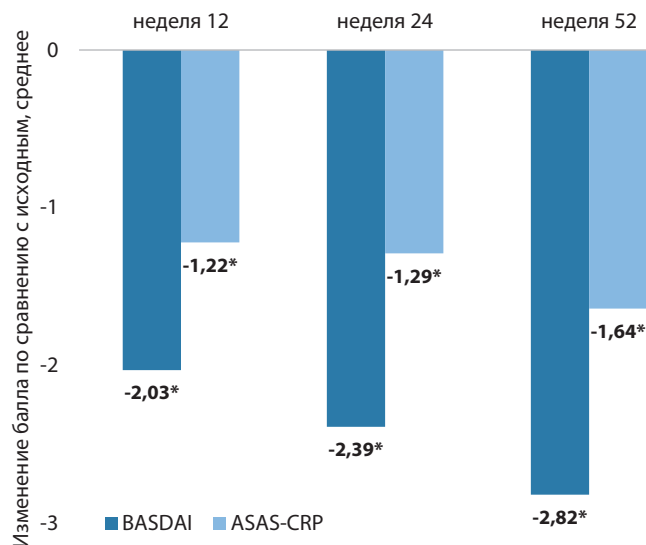
**Рис. 5.** Удержание пациентов на терапии нетакимабом без ее отмены в связи с неэффективностью с 95%-м доверительным интервалом от момента начала терапии нетакимабом



**Рис. 6.** Удержание пациентов на терапии нетакимабом без ее отмены по причинам, связанным с безопасностью, с 95%-м доверительным интервалом от момента начала терапии нетакимабом

### Эффективность

При оценке индексов активности BASDAI и ASDAS-CRP уже к моменту оценки на Визите 2 (12 недель терапии нетакимабом) было зарегистрировано статистически значимое снижение балла относительно исходных значений (рис. 7). Изменение индексов BASDAI и ASDAS-CRP на неделе 12 по сравнению с исходными значениями соответствовало клинически значимому улучшению AC и составляло  $-2,0$  и  $-1,1$  балла соответственно. Через 1 год терапии умеренная активность AC по индексу BASDAI отмечалась у 75% пациентов, низкая активность — у 42% пациентов. При оценке ASDAS-CRP низкая активность отмечена у 65% пациентов, а у 33% пациентов значения ASDAS-CRP



**Рис. 7.** Изменение индексов BASDAI и ASDAS-CRP по сравнению с исходными значениями: \* —  $p < 0,001$  по сравнению с исходным значением

соответствовали ремиссии AC (табл. 3). На фоне терапии нетакимабом улучшался функциональный статус пациентов: среднее изменение BASFI к неделе 52 достигло  $-2,2$  балла. Положительная динамика наблюдалась и при оценке подвижности осевого скелета по BASMI — этот индекс уменьшился в среднем на  $0,77$  балла.

На фоне терапии нетакимабом отмечалось численное увеличение индекса оценки качества жизни EQ-5D-5L к 52-й неделе по сравнению с исходным значением: среднее изменение индекса составило  $6,5$  балла [95% ДИ:  $-0,00$ – $13,10$ ] ( $p = 0,05$ ). При оценке работоспособности по индексу WPAI отмечено улучшение показателя по сравнению с показателями на момент начала терапии нетакимабом (рис. 8).

**Таблица 3.** Оценка эффективности через 12, 24 и 52 недели терапии

Показатели	Неделя 12 (N=130)	Неделя 24 (N=129)	Неделя 52 (N=112)
BASDAI $<2$ , n (%)	35 (26,9%)	44 (34,1%)	47 (42,0%)
BASDAI $<4$ , n (%)	80 (61,5%)	88 (68,2%)	84 (75,0%)
BASDAI50, n (%)	45 (34,6%)	56 (43,4%)	62 (55,4%)
ASDAS-CPБ $<1,3$ , n (%)	21 (16,2%)	22 (17,1%)	37 (33,0%)
ASDAS-CPБ $<2,1$ , n (%)	59 (45,4%)	68 (52,7%)	73 (65,2%)
<b>Среднее изменение индексов по сравнению с исходными значениями (балл), линейная смешанная модель [95% ДИ]</b>			
$\Delta$ BASDAI	$-2,03^* [-2,44; -1,61]$	$-2,39^* [-2,8; -1,97]$	$-2,82^* [-3,26; -2,39]$
$\Delta$ ASDAS-CPБ	$-1,22^* [-1,47; -0,98]$	$-1,29^* [-1,54; -1,04]$	$-1,64^* [-1,90; -1,38]$
$\Delta$ BASFI	$-1,29^* [-1,79; -0,80]$	$-1,62^* [-2,11; -1,12]$	$-2,20^* [-2,72; -1,68]$
$\Delta$ BASMI	$-0,53 [-0,98; -0,08]$	$-0,65 [-1,10; -0,20]$	$-0,77^* [-1,24; -0,30]$
$\Delta$ MASES	$-1,00^* [-1,40; -0,60]$	$-1,20^* [-1,70; -0,80]$	$-1,50^* [-1,90; -1,00]$
$\Delta$ числа болезненных суставов	$-2,00^* [-2,90; -1,20]$	$-1,90^* [-2,80; -1,10]$	$-2,60^* [-3,50; -1,70]$
$\Delta$ числа припухших суставов	$-1,00^* [-1,30; -0,60]$	$-1,00^* [-1,30; -0,60]$	$-1,10^* [-1,50; -0,70]$
$\Delta$ ASAS-HI	$-2,40^* [-3,10; -1,70]$	$-3,00^* [-3,70; -2,30]$	$-3,40^* [-4,10; -2,70]$
$\Delta$ CPБ, мг/л	$-15,33^* [-19,67; -10,98]$	$-16,47^* [-20,79; -12,15]$	$-16,73^* [-21,23; -12,23]$

**Примечание:** BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CPБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом значений C-реактивного белка; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; \* –  $p < 0,001$ , где  $p$  – значение для соответствующего коэффициента линейной смешанной модели, скорректированное на множественность сравнений по методу Холма; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society – Health Index

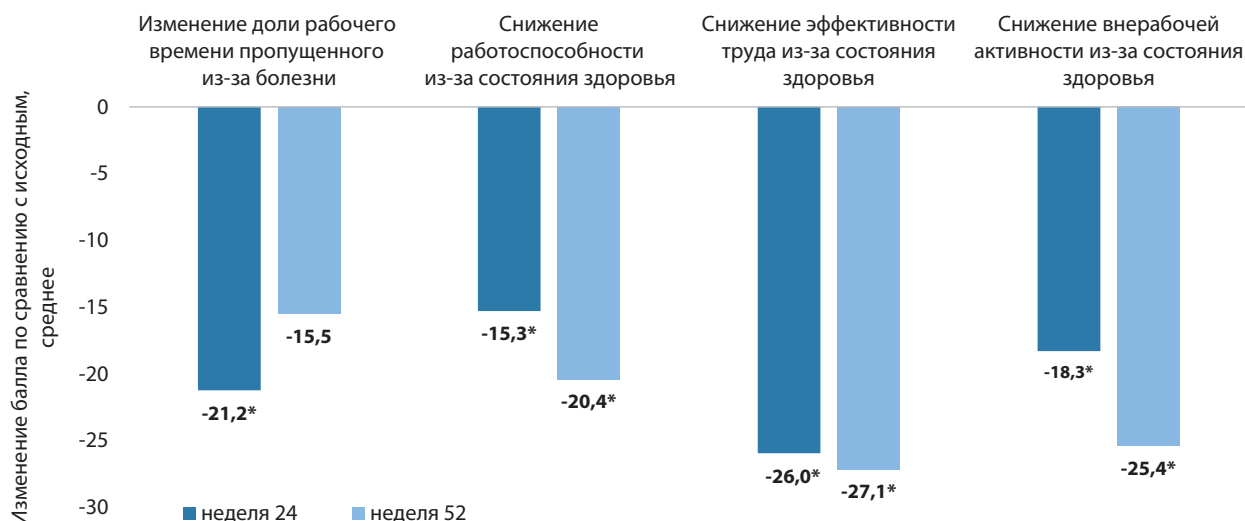


Рис. 8. Изменение индекса работоспособности WPAI по сравнению с исходными значениями: \* –  $p < 0,001$

### Безопасность

Общее число пациентов, включенных в анализ безопасности, составило 137 человек. На протяжении анализируемого периода хотя бы одно нежелательное явление (НЯ), связанное, по мнению исследователя, с терапией, было зарегистрировано у 7 (5,1%) пациентов (табл. 4). На протяжении периода исследования было зарегистрировано 1 (0,7%) НЯ, отвечавшее критериям серьезности – обострение хронического колита. Летальных исходов не было.

В общей сложности в течение 52 недель исследования по причине НЯ натакимаб был отменен у 2 пациентов: у одного пациента диагностирован терминальный илеит и еще у одного – обострение хронического колита.

В рамках анализируемого периода НЯ, относящиеся к классу инфекций и инвазий и связанные или имеющие сомнительную причинно-следственную связь, по мнению исследователей, с терапией натакимабом, были представлены инфекциями дыхательных путей (назофарингит, новая коронавирусная инфекция COVID-19) и латентным туберкулезом. Латентная туберкулезная инфекция была зарегистрирована по результатам проведенного Диаскин-теста,

пациент был осмотрен врачом-фтизиатром, по рекомендации которого была назначена профилактическая терапия; терапия натакимабом при этом не прерывалась.

### Обсуждение

Настоящее неинтервенционное наблюдательное исследование LIBRA продемонстрировало хорошее удержание на терапии натакимабом, а также его высокую эффективность и безопасность при лечении пациентов с АС в течение года в условиях реальной клинической практики.

Удержание на терапии, или «выживаемость» терапии, является важным параметром, определяющим успешность длительного лечения пациентов с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями, в частности АС. Успех проводимой терапии не всегда зависит только от эффективности и безопасности лекарственного препарата: на этот показатель могут оказывать влияние количество альтернативных методов лечения, доступность терапии, предпочтения пациента и особенности системы здравоохранения.

В исследовании LIBRA подавляющее большинство пациентов продолжали терапию натакимабом к концу первого года. По данным реальной клинической практики, примерно 75–80% пациентов с АС остаются на терапии ГИБП к концу первого года лечения, при этом иФНО- $\alpha$  и иИЛ-17А (секукинумаб) демонстрируют схожие друг с другом показатели [14, 15]. Следует отметить, что, по данным когортных исследований и Европейских регистров, примерно 75% пациентов продолжают лечение секукинумабом в течение первого года [16, 17].

Две трети пациентов, включенных в исследование LIBRA, получали натакимаб в качестве первой линии биологической терапии, что указывает на активное использование иИЛ-17 в качестве первого ГИБП. Данный подход поддерживается российскими клиническими рекомендациями и обновленными в 2022 г. рекомендациями Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Международного общества по изучению спондилоартрита

Таблица 4. Общие показатели безопасности применения натакимаба

Параметры	N=137
Доля пациентов с нежелательными реакциями и нежелательными явлениями с сомнительной степенью связи с терапией, в том числе серьезными нежелательными явлениями, n (%)	7 (5,1%)
• COVID-19	2 (1,5%)
• назофарингит	1 (0,7%)
• латентная туберкулезная инфекция	1 (0,7%)
• алопеция	1 (0,7%)
• терминальный илеит	1 (0,7%)
• хронический колит обострение	1 (0,7%)



(EULAR/ASAS, European Alliance of Associations for Rheumatology/Assessment of SpondyloArthritis international Society) [4, 5]. Данные регистров демонстрируют более длительное удержание на терапии первым ГИБП по сравнению со вторым и последующими ГИБП [15]. В исследовании LIBRA 34% пациентов имели опыт лечения ГИБП до назначения нетакимаба, при этом удержание на терапии нетакимабом в этой группе не отличалось от группы ГИБП-наивных пациентов.

Согласно данным целого ряда публикаций, наиболее частой причиной отмены ГИБП у пациентов с АС является неэффективность препарата (первичная или вторичная — примерно в равных долях) [15]. Недостаточная эффективность нетакимаба послужила причиной отмены терапии только у 2 (1,5%) пациентов, по причине безопасности нетакимаб был отменен у 3 (2,2%) пациентов. Вторичная неэффективность биологических препаратов в ряде случаев может быть связана с формированием антилекарственных антител, частота образования которых зависит от наличия чужеродного белка в структуре молекулы лекарственного препарата. Нетакимаб является гуманизированным моноклональным антителом, при этом чужеродный белок представлен вариабельными участками тяжелых цепей иммуноглобулина ламы (VHH, variable heavy chain domain of a heavy chain antibody), который является низкоиммуногенным для человека [18]. Благодаря уникальной структуре молекулы, нетакимаб обладает низкой иммуногенностью, которая была продемонстрирована в ходе клинических исследований. Так, связывающие антитела к препарату в течение года терапии были обнаружены только у 0,5% пациентов с АС [8].

Оценка эффективности терапии в данном исследовании проводилась в соответствии с рекомендациями по оценке активности АС в рутинной практике. Необходимым условием для включения пациента в исследование было наличие ретроспективных данных об активности АС (значение индексов BASDAI и ASDAS). Следует отметить, что на момент начала терапии нетакимабом средние показатели индексов ASDAS и BASDAI соответствовали высокой активности АС. На фоне терапии нетакимабом отмечалось клинически значимое снижение индексов активности АС к 12-й неделе, что, согласно клиническим рекомендациям, позволяет констатировать эффективность проводимой терапии и возможность ее продолжения. Таким образом, в рамках реальной клинической практики была продемонстрирована высокая эффективность нетакимаба в отношении купирования клинических симптомов АС, снижения лабораторной активности и улучшения физического функционирования и работоспособности, сопоставимая с данными, полученными в ходе клинического исследования III фазы ASTERA [7, 8].

Одной из основных целей наблюдательного исследования является оценка безопасности препарата в условиях реальной клинической практики, подтверждение известного профиля и выявление новых сигналов по безопасности. На протяжении всего анализируемого периода исследования профиль безопасности нетакимаба соответствовал данным, полученным в ходе клинических исследований нетакимаба и других иИЛ-17.

Среди НЯ при применении ГИБП особый интерес представляют инфекции, в частности туберкулез. У одного пациента в ходе первого года исследования LIBRA при проведении повторного скрининга на туберкулез был выявлен

положительный диаскин-тест (диагноз активного туберкулеза не подтвержден) и назначено профилактическое лечение, на фоне которого пациент продолжал терапию нетакимабом. Случаев активного туберкулеза за анализируемый период исследования не наблюдалось. Известно, что на фоне терапии иИЛ-17 возможно развитие ВЗК. За анализируемый период были зарегистрированы один случай терминального илеита и один случай обострения хронического колита, послужившие поводом для отмены нетакимаба. Результаты исследования LIBRA еще раз подтверждают необходимость тщательной оценки рисков развития ВЗК при назначении этого класса препаратов [19]. В течение анализируемого периода исследования не было зарегистрировано ни одного случая кандидоза, увеита, герпетической инфекции и онкологических заболеваний.

Ограничением настоящего исследования было отсутствие строгого мониторинга данных, который не предусмотрен при проведении наблюдательных исследований, и этот факт должен учитываться при интерпретации данных. В соответствии с рутинной клинической практикой исследование подразумевало более низкую частоту визитов (3 и 6 месяцев) по сравнению с принятой в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). В данном исследовании не оценивался ответ на терапию по критериям ASAS (основной критерий для оценки эффективности терапии при проведении РКИ) в связи с тем, что не все компоненты ASAS оцениваются в реальной клинической практике. Наконец, в рамках данного исследования не представлялось возможным и не планировалось оценивать влияние нетакимаба на структурное прогрессирование АС, т. к. в условиях реальной клинической практики в отличие от РКИ оценка рентгенологических изменений в позвоночнике по индексу mSASS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) не является обязательной.

## Заключение

Исследование LIBRA описывает первые результаты применения нетакимаба у пациентов с АС в условиях реальной клинической практики. Нетакимаб продемонстрировал высокие показатели удержания на терапии, благоприятный профиль безопасности и устойчивую эффективность на протяжении первого года терапии.

## 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.*

## Дополнительная информация

*Исследование выполнено при спонсорской поддержке АО БИОКАД. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также в принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.*

*Авторы Усачева Ю.В. и Мироненко О.В. являются сотрудниками компании АО БИОКАД.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5): 84–88. [Erdes SF, Rebrov AP, Dubinina TV, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, et al. Spondyloarthritis: Modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):84–88 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208
2. Merino M, Braçe O, González-Domínguez A, Hidalgo-Vega A, Garrido-Cumbrera M, Gratacós J. Social economic costs of ankylosing spondylitis in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(2):357–364. doi: 10.55563/clinexprheumatol/lycdc8
3. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):513–519. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes SF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):513–519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-513-519
4. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19–34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
5. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА, Оттева ЭН, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ, и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474–484. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, Otteva EN, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of experts, All-Russian public organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474–484 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
6. Эрдес Ш, Мазуров ВИ, Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Лапшина СА, Зоннова ЕВ, и др. Эффективность и безопасность нового оригинального ингибитора интерлейкина 17A в лечении пациентов с активным анкилозирующим спондилитом — результаты основного (BCD-085-3/AILAS) и продленного (BCD-085-3ext/AILAS-II) клинического исследования II фазы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):668–677. [Erdes S, Mazurov VI, Dubinina TV, Gaydukova IZ, Lapshina SA, Zonova EV, et al. Efficacy and safety of a new original interleukin 17A inhibitor in the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: Results of a basic (BCD-085-3/AILAS) and extended (BCD-085-3ext/AILAS-II) phase II clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):668–677 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-668-677
7. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17A, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):376–386. [Mazurov VI, Gaydukova IZ, Erdes S, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376–386 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-376-386
8. Мазуров ВИ, Эрдес 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. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39–49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
9. Erdes S, Mazurov V, Dubinina T, Gaydukova I, Kundzer A, Soroka N, et al. POS0928 Netakimab efficacy in anti-tnf-naïve and anti-tnf-experienced patients with active ankylosing spondylitis: Results of subanalysis of phase 3 ASTERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:726–727. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2209
10. Gaydukova I, Mazurov V, Erdes S, Dubinina T, Kundzer A, Soroka N, et al. OP0142 Netakimab reduces ankylosing spondylitis activity in patients with or without sacroiliitis on MRI: Results of subanalysis of phase 3 ASTERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:84. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2187
11. Mazurov VI, Dubinina TV, Erdes S, Lapshina SA, Soroka NF, Kunder EV, et al. Response to netakimab in radiographic axial spondyloarthritis patients with different baseline C-reactive protein, sacroiliitis evaluated by MRI and peripheral joint involvement status: A post-hoc analysis of the ASTERA study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(3):718–726. doi: 10.55563/clinexprheumatol/ljqqqe
12. Акулова АИ, Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):351–355. [Akulova AI, Gaydukova IZ, Rebrov AP. Validation of the EQ-5D-5L version in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):351–355 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-351-355
13. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: Subgroup and interim analyses. *Lancet*. 2005;365(9471):1657–1661. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66516-6
14. Tian C, Shu J, Shao W, Zhou Z, Guo H, Wang J. Efficacy and safety of IL inhibitors, TNF- $\alpha$  inhibitors, and JAK inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2023;11(4):178. doi: 10.21037/atm-23-195
15. Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, Qirjazo I, Askling J. Biological treatment of ankylosing spondylitis: A nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:128. doi: 10.1186/s13075-019-1908-9
16. Gomez Vargas M, Muñoz L. MAB0772 Safety and survival analysis of secukinumab treatment in a cohort of rheumatic patients naïve to biological therapy. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1512.
17. Michelsen B, Lindström U, Codreanu C, Ciurea A, Zavada J, Loft AG, et al. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: Routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration. *RMD Open*. 2020;6(3):e001280. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001280
18. Arbabi-Ghahroudi M. Camelid single-domain antibodies: Historical perspective and future outlook. *Front Immunol*. 2017;8:1589. doi: 10.3389/fimmu.2017.01589
19. Caron B, Jouzeau JY, Miossec P, Petitpain N, Gillet P, Netter P, et al. Gastroenterological safety of IL-17 inhibitors: A systematic literature review. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(2):223–239. doi: 10.1080/14740338.2021.1960981

Эрдес Ш. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>  
Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>  
Гайдукова И.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>  
Аношенкова О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>  
Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>  
Грабовецкая Ю.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>  
Давидьян С.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3403-8731>  
Елифанова О.Е. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3659-2646>  
Кирюхина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1481-0595>  
Маснева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-2130>  
Меньшикова И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>  
Мироненко О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>  
Никуленкова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8345-0378>  
Поварова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>  
Полятика А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9287-3804>  
Самигуллина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>  
Сизиков А.Э. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7213-7482>  
Тотров И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2044-6061>  
Умнова И.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-8954>  
Усачева Ю.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3377-7700>  
Чудинов А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-5683>