

Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9⁺ Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
⁵СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30

Е.Л. Насонов^{1,2}, В.И. Мазуров³, А.М. Лиля^{1,4}, Т.В. Дубинина¹, И.З. Гайдукова^{3,5}, С.А. Лапшина^{6,7}, А.А. Клименко^{8,9}, Д.В. Сомов⁹, С.А. Лукьянов⁹, Д.М. Чудаков⁹, И.В. Звягин⁹, О.В. Британова⁹, М.А. Королев¹⁰, Д.И. Абдулганиева^{6,7}, Д.Г. Кречикова¹¹, А.А. Кастанаян¹², Л.В. Елисеева¹³, Р.Р. Самигуллина², Т.В. Поварова¹⁴, О.В. Антипова¹⁵, С.А. Смакотина^{16,17}, В.Н. Соболева¹⁸, О.Б. Несмеянова¹⁹, Т.В. Плаксина²⁰, Н.Ф. Сорока²¹, И.Б. Виноградова²², А.П. Ребров²³, Т.В. Кропотина²⁴, А.Л. Маслянский²⁵, А.В. Зинкина-Орихан²⁶, Ю.Н. Линькова²⁶, П.С. Пухтинская²⁶, М.А. Морозова²⁶, Г.А. Виндерская²⁶

Цель исследования — оценить клиническую эффективность, безопасность, фармакокинетику, фармакодинамику и иммуногенность препарата сенипрутуг (BCD-180) у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом (р-аксСпА, или анкилозирующий спондилит).

Материалы и методы. 260 пациентов с активным р-аксСпА и неадекватным ответом на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) рандомизированы в три группы: сенипрутуг (BCD-180) в дозах 5 мг/кг или 7 мг/кг либо в группу Плацебо. Препарат BCD-180 вводился в соответствующей группе дозе в режиме 0–12–36 недель. Пациенты группы Плацебо были переведены на терапию BCD-180 в дозе 5 мг/кг на 24-й неделе с продолжением терапии на 36-й неделе. Первичной конечной точкой явилась доля пациентов, достигших 40%-го улучшения по шкале Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS40) на неделе 24. В качестве вторичных конечных точек оценивались: доля пациентов, достигших ответа ASAS20/40, улучшения по 5 из 6 критериев ASAS (ASAS5/6), частичной ремиссии по ASAS, клинически значимого изменения ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка) (ASDAS-CII, ASDAS clinically important improvement) и значительного улучшения ASDAS-CPB (ASDAS-MI, ASDAS major improvement). Также проводился анализ динамики статуса активности заболевания по ASDAS-CPB, индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), а также динамики лабораторных маркеров (СРБ и скорость оседания эритроцитов (СОЭ)). Безопасность оценивалась по частоте и профилю развившихся нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР). **Результаты.** Доля пациентов, достигших ответа ASAS40 на неделе 24 на фоне терапии сенипрутугом (BCD-180) в дозах 7 мг/кг и 5 мг/кг, составила 51,4% и 40,8% соответственно по сравнению с 24% в группе Плацебо ($p=0,0012$ и $p=0,0417$ соответственно). Анализ вторичных конечных точек показал, что у пациентов с р-аксСпА эффективность BCD-180 в обеих исследуемых дозах статистически значимо превосходит плацебо на неделе 24 по следующим показателям: снижение доли субъектов с очень высокой активностью заболевания (ASDAS-CPB > 3,5), достигших ответа ASDAS-CII, ASAS20, ASAS5/6. Продемонстрировано статистически значимое снижение индексов ASDAS-CPB, BASDAI, BASFI, а также концентрации СРБ и СОЭ. Переносимость терапии сенипрутугом оценена как приемлемая. В качестве наиболее частых НР наблюдались инфузионные реакции, подавляющее большинство которых имели легкую и умеренную степень тяжести по СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) и развивались преимущественно в ходе первого введения. Доля пациентов с выявленными связывающими антителами составила 5,1%. При этом нейтрализующие антитела не обнаружены. **Заключение.** Препарат сенипрутуг (BCD-180) в качестве терапии р-аксСпА продемонстрировал превосходство над плацебо по клинической эффективности на фоне благоприятного профиля безопасности и низкой иммуногенности.

Ключевые слова: рентгенологический аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева, моноклональное антитело к TRBV9, сенипрутуг

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Лила АМ, Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Лапшина СА, Клименко АА, Сомов ДВ, Лукьянов СА, Чудаков ДМ, Звягин ИВ, Британова ОВ, Королев МА, Абдулганиева ДИ, Кречикова ДГ, Кастанаян АА, Елисеева ЛВ, Самигуллина РР, Поварова ТВ, Антипова ОВ, Смакотина СА, Соболева ВН, Несмеянова ОБ, Плаксина ТВ, Сорока НФ, Виноградова ИБ, Ребров АП, Кропотина ТВ, Маслянский АЛ, Зинкина-Орихан АВ, Линькова ЮН, Пухтинская ПС, Морозова МА, Виндерская ГА. Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9⁺ Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):65–80.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BCD-180, ANTI-TRBV9+ T-LYMPHOCYTES MONOCLONAL ANTIBODY IN PATIENTS WITH ACTIVE RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: 36-WEEK RESULTS OF DOUBLE-BLIND RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED PHASE II CLINICAL STUDY ELEFTA

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Vadim I. Mazurov³, Alexander M. Lila^{1,4}, Tatiana V. Dubinina¹, Inna Z. Gaydukova^{3,5}, Svetlana A. Lapshina^{6,7}, Alesya A. Klimenko^{8,9}, Dmitrii V. Somov⁹, Sergey A. Lukianov⁹, Dmitry M. Chudakov⁹, Ivan V. Zvyagin⁹, Olga V. Britanova⁹, Maxim A. Korolev¹⁰, Diana G. Krechikova¹¹, Alexander A. Kastanayan¹², Larisa V. Eliseeva¹³, Ruzana R. Samigullina², Tatyana V. Povarova¹⁴, Olga V. Antipova¹⁵, Svetlana A. Smakotina^{16,17}, Valentina N. Soboleva¹⁸, Olga B. Nesmeyanova¹⁹, Tatiana V. Plaksina²⁰, Diana I. Abdulganieva^{6,7}, Nikolay F. Soroka²¹, Irina B. Vinogradova²², Andrey P. Rebrov²³, Tatiana V. Kropotina²⁴, Alexey L. Maslyanskiy²⁵, Arina V. Zinkina-Orikhan²⁶, Yulia N. Lin'kova²⁶, Polina S. Pukhtinskaia²⁶, Maria A. Morozova²⁶, Galina A. Vinderskaya²⁶

The aim — to evaluate the clinical effectiveness, safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of seniprutug (BCD-180) in patients with radiographic active axial spondyloarthritis (r-axSpA, or ankylosing spondylitis). **Subjects and methods.** 260 patients with active r-axSpA and inadequate response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were randomized into three groups: seniprutug (BCD-180) at doses of 5 mg/kg or 7 mg/kg, or placebo. BCD-180 was administered on weeks 0–12–36. Patients in the placebo group were switched to BCD-180 at a dose of 5 mg/kg at week 24 and continued therapy at week 36. The primary endpoint was the proportion of patients achieving 40% improvement by Assessment in Spondyloarthritis International Society scale (ASAS40) at week 24. Secondary endpoints were proportion achieving ASAS20/40, improvement of 5 out of 6 criteria of ASAS (ASAS5/6), ASAS partial remission, clinically important improvement in ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein) (ASDAS-CII) and major improvement in ASDAS-CRP (ASDAS-MI). The dynamics of the disease activity status according to ASDAS-CRP, the BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) indices, as well as the dynamics of laboratory markers (C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate (ESR)) were analyzed. Safety was assessed by the frequency and profile of adverse events (AEs) and adverse reactions (ARs).

Results. The proportion of patients achieving ASAS40 at week 24 with seniprutug (BCD-180) at the dose of 7 mg/kg and 5 mg/kg was 51.4% and 40.8%, respectively, compared with 24% in the placebo group ($p=0.0012$ and $p=0.0417$, respectively). Analysis of secondary endpoints showed that in patients with r-axSpA, BCD-180 at both study doses was significantly superior to placebo at week 24 in the following measures: decrease in the proportion of subjects with very high disease activity (ASDAS-CRP>3.5) achieving ASDAS-CII, ASAS20, ASAS5/6. A statistically significant decrease in the ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI indices, as well as the concentration of CRP and ESR were demonstrated. Tolerability of seniprutug therapy was assessed as acceptable. Infusion reactions were the most common observed adverse events, the vast majority of which were mild to moderate in severity according to CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) and developed predominantly during the first administration. The proportion of patients with binding antibodies was 5.1%. However, no neutralizing antibodies were detected.

Conclusion. Seniprutug (BCD-180) demonstrated superiority over placebo in clinical efficacy with a favorable safety profile and low immunogenicity as a treatment of r-axSpA.

Key words: radiographic axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, anti-TRBV9 monoclonal antibody, seniprutug
For citation: Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM, Dubinina TV, Gaydukova IZ, Lapshina SA, Klimenko AA, Somov DV, Lukianov SA, Chudakov DM, Zvyagin IV, Britanova OV, Korolev MA, Krechikova DG, Kastanayan AA, Eliseeva LV, Samigullina RR, Povarova TV, Antipova OV, Smakotina SA, Soboleva VN, Nesmeyanova OB, Plaksina TV, Abdulganieva DI, Soroka NF, Vinogradova IB, Rebrov AP, Kropotina TV, Maslyanskiy AI, Zinkina-Orikhan AV, Lin'kova YuN, Pukhtinskaia PS, Morozova MA, Vinderskaya GA. Effectiveness and safety of BCD-180, anti-TRBV9+ T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):65–80 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-65-80

1. Введение

Аксиальные спондилоартриты (аксСпА) представляют собой многофакторные хронические заболевания, характеризующиеся преимущественным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника. Эталонным аксСпА является анкилозирующий спондилит (АС) или рентгенологически подтвержденный аксСпА (р-аксСпА) [1]. Первой линией медикаментозной терапии аксСпА является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При этом у трети пациентов наблюдается непереносимость необходимых максимальных терапевтических доз НПВП, и более чем в 40% случаев требуется эскалация терапии по причине недостаточного клинического эффекта [2, 3]. В таких случаях с учетом сохраняющейся

высокой активности воспалительного процесса решается вопрос о назначении генно-инженерных биологических (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) [4]. Механизм действия применяемых в настоящий момент ГИБП и тсБПВП заключается в ингибировании провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина 17 (ИЛ-17)) или янус-киназ). Несмотря на широкий спектр применяемых для лечения р-аксСпА антицитокиновых препаратов, у ряда пациентов не удается достичь адекватного контроля заболевания [3, 5, 6], в связи с чем возникает необходимость переключения пациента на лечение другим ГИБП или тсБПВП. Частота случаев недостаточной эффективности или потери эффекта

⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49
⁷ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» 420064, Российская Федерация, Казань, Оренбургский тракт, 138
⁸ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» 117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8
⁹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
¹⁰ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» 630117, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Арбузова, 6
¹¹ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» г. Смоленск» 214025, Российская Федерация, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15
¹²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России 344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
¹³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2
¹⁴ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Саратов»
410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный пр-д, 7
¹⁵ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»
664046, Российская Федерация, Иркутск, ул. Байкальская, 118
¹⁶ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»
650066, Российская Федерация, Кемерово, просп. Октябрьский, 22
¹⁷ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России
650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
¹⁸ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»
111539, Российская Федерация, Москва, ул. Вешняковская, 23
¹⁹ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»
454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 70
²⁰ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
603126, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190
²¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»
220116, Республика Беларусь, Минск, просп. Дзержинского, 83

препаратов класса ингибиторов ФНО- α колеблется от 13% до 68% [7].

Таким образом, разработка новых терапевтических опций является востребованной и перспективной задачей ревматологии, при этом в ходе поиска новых мишеней для воздействия важно учесть особенности иммунопатогенеза аксСпА. В развитии аксСпА значимую роль играет генетическая предрасположенность, в частности доказана связь риска развития с аллелем человеческого лейкоцитарного антигена HLA-B27 главного комплекса гистосовместимости I класса (MHC-I, major histocompatibility complex) [8, 9]. Инициальную роль в иммунопатогенезе аксСпА играет аномальная активность Т-клеточного звена [3, 8]. Нарушение иммуноtolерантности у генетически предрасположенных лиц приводит к некорректному распознаванию Т-лимфоцитами собственных антигенов. Согласно наиболее вероятной гипотезе, в результате антигенной мимикрии с микробным белком собственной ткани воспринимаются иммунной системой как чужеродные, в связи с чем происходит активация эффекторных CD8⁺ Т-лимфоцитов, которые приобретают аутореактивные свойства и реализуют аутоиммунные цитотоксические реакции [8, 9]. Хемотаксис других иммунокомпетентных клеток (макрофагов, моноцитов, дендритных клеток и др.) и дисбаланс в регуляции Т-хелперного звена приводят к массивной выработке провоспалительных цитокинов и развитию характерного для аксСпА воспаления [8, 9]. При исследовании репертуара Т-клеточных рецепторов периферической крови у носителей HLA-B27 с аксСпА был определен характерный аминокислотный мотив CDR3 участка бета-цепи, несущей определенный генный сегмент – TRBV9 [10, 11]. Эффекторные CD8⁺ Т-лимфоциты, несущие такие Т-клеточные рецепторы, присутствуют в периферической крови пациентов с аксСпА в значимо большем количестве по сравнению со здоровыми носителями HLA-B27, а также по результатам анализа репертуара более представлены в синовиальной жидкости, где реализуется иммуновоспалительный процесс [12]. Дальнейшие исследования идентифицировали вероятные пептидные мишени таких Т-клеточных рецепторов, включая бактериальные антигены, которые могут служить инициальной причиной развития Т-клеточного ответа (артритогенные пептиды), и собственные антигены человека, которые могут распознаваться такими Т-лимфоцитами в контексте HLA-B27 в результате кросс-реактивного взаимодействия [13].

Таким образом, сегмент TRBV9 может являться мишенью для моноклонального антитела, вызывающего деплецию аутореактивных

CD8⁺ Т-клеток, что потенциально обеспечит воздействие на инициальное звено иммунопатологического каскада с купированием симптомов аксСпА и достижением терапевтических целей в виде длительной ремиссии заболевания. Пилотное исследование показало перспективность такого подхода [14].

С учетом того, что TRBV9⁺ Т-лимфоциты составляют лишь около 4% от всех Т-клеток, анти-TRBV9 терапия потенциально не может приводить к системному подавлению ветвей приобретенного Т-клеточного ответа (в частности Th1, Th2, Th17, Th1-17, Th22, Treg, TFH и CD8⁺ Т-клеток), а оставшиеся 96% наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти покрывают антигенную специфичность и осуществляют необходимые протективные функции [14, 15].

Препарат BCD-180 (международное непатентованное наименование – сенипрутут) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к сегменту TRBV9, которое посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности приводит к элиминации TRBV9⁺ Т-лимфоцитов, включая аутореактивные клоны [14]. В ходе доклинических испытаний подтверждены специфическая активность BCD-180 и отсутствие токсичности в отношении иммунной системы при многократном введении экспериментальным животным. В клиническом исследовании (КИ) фазы I при однократном внутривенном введении BCD-180 в возрастающих дозах здоровым добровольцам продемонстрированы удовлетворительная переносимость и благоприятный профиль безопасности исследуемого препарата. Исследования фармакодинамики (ФД) BCD-180 показали устойчивую деплецию целевой популяции TRBV9⁺ Т-лимфоцитов.

В результате представленные данные о наличии характерной клональной экспансии среди TRBV9⁺ Т-лимфоцитов у пациентов с аксСпА, а также фармакодинамическая активность препарата, подтвержденная в КИ фазы I, на фоне удовлетворительного профиля безопасности послужили обоснованием инициации КИ фазы II. Данные о фармакокинетики (ФК) и ФД сенипрутута, полученные в КИ фазы I с участием здоровых добровольцев, были использованы для математического моделирования различных доз и режимов дозирования. В результате этого для дальнейшего изучения были определены потенциальные терапевтические дозы, обеспечивающие наиболее глубокую и продолжительную деплецию целевых клеток.

Было иницировано КИ фазы II, целью которого явилось изучение клинической эффективности, безопасности, иммуногенности, а также параметров ФК и ФД двух доз препарата BCD-180 (сенипрутут) у пациентов

²²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»
432063, Российская Федерация, Ульяновск, ул. III-го Интернационала, 7

²³ГУЗ «Областная клиническая больница»
410053, Российская Федерация, Саратов, мкр. Смирновское ущелье, зд. 1, стр. 1

²⁴БУЗ Омской области «Областная клиническая больница»

644111, Российская Федерация, Омск, ул. Березовая, 3

²⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

²⁶АО «БИОКАД»
198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34а

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

²I.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

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

с р-аксСпА. Исследование продолжается: в данной статье представлены результаты 36 недель основного периода исследования.

Материал и методы

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 2 ELEFTA (NCT05445076) проводится в 28 клинических центрах Российской Федерации (РФ) и Республики Беларусь (РБ) в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и требованиями надлежащей клинической практики (GCP, Good Clinical Practice), приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н. Протокол исследования одобрен регуляторными органами Российской Федерации и Республики Беларусь, а также локальными и независимыми этическими комитетами. Исследование включает период скрининга, плацебо-контролируемый период в течение первых 24 недель и период продолжения терапии и наблюдения вплоть до недели 160. На неделе 24 после завершения всех процедур визита, предусмотренных протоколом КИ, пациенты, получавшие плацебо, были переключены на терапию препаратом BCD-180 в дозе 5 мг/кг (группа Плацебо/BCD-180 5 мг/кг).

Согласно критериям отбора, в исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом р-аксСпА или АС и подтвержденным носительством HLA-B27 антигена, имеющие неадекватный ответ на терапию НПВП и не получавшие ранее ГИБП и тсБПВП, подписавшие информированное согласие (ИС). Под неадекватным ответом на НПВП понимали недостаточную эффективность терапевтических доз НПВП, получаемых как минимум в течение 4 недель, или недостаточный ответ на два последовательно назначенных НПВП в максимальной разрешенной дозе при общей длительности терапии не менее 4 недель, или наличие противопоказаний или непереносимости НПВП. При этом включенным в исследование пациентам разрешалось продолжение приема НПВП, глюкокортикостероидов (ГК), метотрексата и препаратов 5-аминосалициловой кислоты и ее производных, включая сульфасалазин, при условии, что доза не превышала установленные значения и была стабильна в течение определенного протоколом срока до подписания ИС и в ходе исследования.

Диагноз р-аксСпА устанавливался в соответствии с критериями ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) 2009 г., включая наличие рентгенологических признаков сакроилиита (СИ), согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [16, 17]. В исследование были включены пациенты

с активным заболеванием, определяемым как BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 баллов (из 10,0 возможных) и ответ на 2-й вопрос BASDAI ≥ 4 баллов (из 10,0 возможных) на скрининге и на визите рандомизации; уровень С-реактивного белка (СРБ) на скрининге $\geq 5,0$ мг/л. Для установления стадии СИ и подтверждения соответствия критериям АС на скрининге выполнялось рентгенологическое исследование крестцово-подвздошных суставов (КПС), результаты которого оценивались тремя независимыми заслепленными экспертами. В исследование не включались пациенты с тотальным анкилозом позвоночника, определяемым как наличие синдесмофитов в ≥ 3 последовательных позвоночных сегментах на основании результатов центрального пересмотра рентгенограмм шейного и поясничного отделов позвоночника, выполненных в боковой проекции. Критерием невключения являлось документированное наличие в течение 8 недель до подписания ИС и в период скрининга следующих состояний: острый передний увеит, обострение воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона или язвенного колита) и псориаза. В исследование не включались пациенты с активными инфекционными процессами, а также с латентным туберкулезом.

Все участники дали добровольное согласие на участие в клиническом исследовании и подписали форму ИС. Участники были рандомизированы с использованием интерактивной системы IWRS в соотношении 2:2:1 в группы BCD-180 5 мг/кг, группа BCD-180 7 мг/кг и группа Плацебо/BCD-180 5 мг/кг. В течение проанализированного 36-недельного периода исследования лечение было заслеплено для субъектов и членов исследовательской команды. Исследуемый препарат и плацебо поставлялись в исследовательский центр в идентично упакованных и промаркированных флаконах. Уполномоченный расслепленный член исследовательской команды осуществлял расчет дозы препарата BCD-180, подготовку и приготовление инфузионного раствора препарата BCD-180/плацебо и передавал его ответственному за проведение инфузии заслепленному лицу в виде готового раствора для инфузии. С целью сохранения заслепления конечный объем инфузионного раствора препарата BCD-180/плацебо был одинаковым для субъектов всех трех групп.

Введение BCD-180/плацебо осуществлялось в виде внутривенной инфузии с использованием инфузомата и инфузионной системы с фильтром с размером пор 0,2 мкм. Учитывая деплецирующий механизм действия BCD-180 (сенипрута), с целью улучшения переносимости терапии разработана ступенчатая схема дозирования. В рамках анализируемого периода КИ участники групп

125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1
⁵Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30
⁶Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49
⁷Republican Clinical Hospital of Tatartstan 420064, Russian Federation, Kazan, Orenburgsky tract, 138
⁸City Clinical Hospital N 1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Health Department 117049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 8
⁹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
¹⁰Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 630117, Russian Federation, Novosibirsk, Arbuzova str., 6
¹¹Clinical Hospital "RZD Medicine" of Smolensk" 214025, Russian Federation, Smolensk, 1-y Krasnoflotskiy lane, 15
¹²Rostov State Medical University 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy lane, 29
¹³Siberian State Medican University 634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky tract, 2
¹⁴Clinical Hospital "RZD Medicine" of Saratov" 410004, Russian Federation, Saratov, 1-y Stantsionny road, 7

BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг на неделе 0 получили первую инфузию препарата BCD-180 в дозах 2,5 и 3,5 мг/кг соответственно, на неделях 12 и 36 были выполнены вторая и третья инфузии препарата в полной дозе, предусмотренной для группы (5 и 7 мг/кг соответственно). С целью сохранения заслепления на неделе 24 участники групп BCD-180 получили инфузию плацебо. Субъекты группы Плацебо/BCD-180 5 мг/кг получили инфузии плацебо на неделях 0 и 12, инфузии препарата BCD-180 (сенипруга) в дозах 2,5 и 5 мг/кг на неделях 24 и 36 соответственно (рис. 1). Перед каждым введением BCD-180/плацебо осуществлялась премедикация, включавшая блокаторы H1- и H2-гистаминовых рецепторов, антагонист 5-HT₃ рецепторов, ГК (эквивалент 120 мг преднизолона) и парацетамол. Первое введение препарата предполагало госпитализацию участника исследования на срок не менее 24 часов. Последующие введения не требовали обязательного круглосуточного пребывания в центре. Исследовательские центры были оснащены всем необходимым оборудованием и медикаментами для оказания неотложной помощи.

В рамках продолжающегося периода последующей терапии и наблюдения субъекты всех групп получают препарат BCD-180 (сенипруга) в дозе, предусмотренной для группы.

Оценка эффективности. В качестве первичной конечной точки эффективности была выбрана рекомендованная руководством ЕМА стандартная конечная точка для оценки эффективности терапии аксСпА — доля пациентов, достигших 40%-го улучшения по критериям (ASAS40) [16] на неделе 24.

Вторичными параметрами эффективности явились ответы ASAS20, ASAS5/6 (улучшение по 5 из 6 критериев ASAS), частичная ремиссия по ASAS, активность заболевания согласно индексу ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня СРБ) и BASDAI,

а также доли пациентов, достигших клинически значимого улучшения ASDAS-СП (clinically important improvement) и значительного улучшения ASDAS-МІ (major improvement). Кроме того, оценивалась функциональная активность, в том числе с использованием индексов BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Выраженность воспаления оценивалась с помощью динамики лабораторных маркеров (уровня СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ)), а также анализа МРТ-изображений КПС и позвоночника с использованием режима STIR (Short Tau Inversion Recovery) и T1-SE последовательностей (T1-взвешенная последовательность «spin echo») с расчетом индекса SPARCC (SPondyloArthritis Research Consortium of Canada MRI index) [18], который проводился тремя независимыми заслепленными экспертами; временные точки оценки также были заслеплены.

Оценка безопасности включала определение частоты и профиля нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ), а также их связи с применением исследуемой терапии. С целью оценки безопасности проводились клинический и биохимические анализы крови, общий анализ мочи, тесты для оценки функционального состояния щитовидной железы. С целью диагностики туберкулеза на скрининге и далее с частотой 1 раз в 6 месяцев проводились проба на высвобождение интерферона γ в цельной крови (квантифероновый тест) или T-SPOT.TB, а также рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (прямая и правая боковая).

Анализ фармакодинамики. Принимая во внимание механизм действия препарата BCD-180 (сенипруга), в качестве фармакодинамического маркера выбрано относительное количество Т-лимфоцитов в периферической крови, несущих ген *TRBV9*

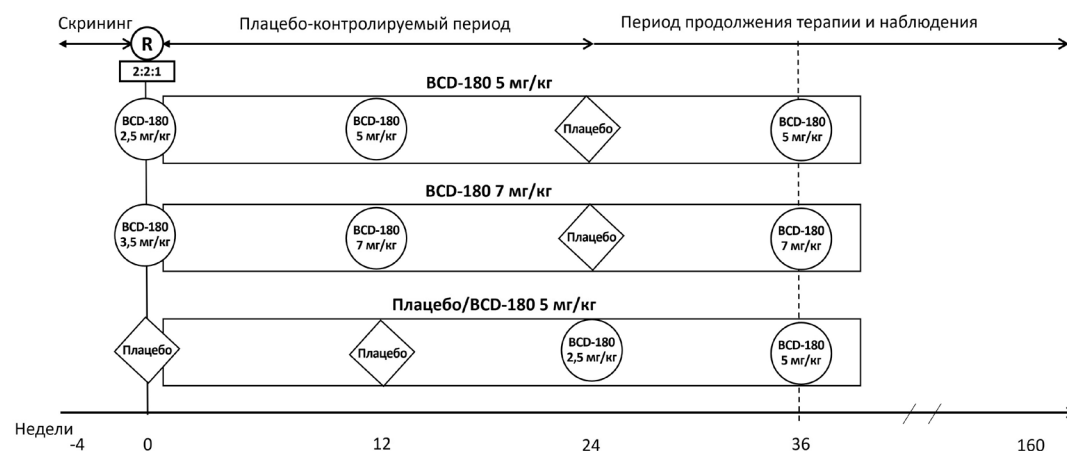


Рис. 1. Схема анализируемого периода исследования

¹⁵Irkutsk City Clinical Hospital No. 1

664046, Russian Federation, Irkutsk, Baikalskaya str., 118

¹⁶S.V. Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital 650066, Russian

Federation, Kemerovo, Oktyabrsky avenue, 22

¹⁷Kemerovo State Medical University 650056, Russian

Federation, Kemerovo, Voroshilova str., 22A

¹⁸Municipal Clinical Hospital named after O.M. Filatov

111539, Russian Federation, Moscow, Veshnyakovskaya str., 23

¹⁹Chelyabinsk Regional Clinical Hospital 454048, Russian

Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70

²⁰Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko

603126, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Rodiolova str., 190

²¹Belarusian State Medical University 220116, Republic

of Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo avenue, 83

²²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432063, Russian Federation, Ulyanovsk, Ill-go Internatsionala str., 7

²³Saratov Regional Clinical Hospital 410053, Russian Federation, Saratov, Smirnovskoye Ushchelye microdistrict, 1, build. 1

²⁴Omsk Regional Clinical Hospital

644111, Russian Federation, Omsk, Berezhovaya str., 3

²⁵Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2

²⁶AO BIOCAD 198515, Russian Federation,

(TRBV9⁺ Т-лимфоцитов), определяемое методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), рассчитанное от количества Т-лимфоцитов, несущих константный ген *TRBC*. Уровень показателя оценивался у ряда участников непосредственно перед первым введением на неделе 0, на неделе 1 и далее перед началом каждой инфузии препарата.

Анализ иммуногенности проводился с использованием иммуноферментного анализа. Определение нейтрализующих антител к BCD-180 выполнялось только в случае положительного результата на связывающие антитела.

Статистический анализ

В исследовании тестировалась нулевая гипотеза об отсутствии превосходства клинической эффективности препарата BCD-180 (сенипрутуг) в дозе 5 мг/кг или 7 мг/кг над плацебо против альтернативы о превосходстве препарата BCD-180 (сенипрутуг) в дозе 5 мг/кг или 7 мг/кг над плацебо по параметру «доля субъектов, достигших ответа ASAS40 на неделе 24».

Расчет размера выборки показал, что рандомизация не менее 250 субъектов обеспечит мощность исследования не менее 90%, исходя из предположения, что эффект терапии будет равен 40% и 16% в группах BCD-180 и Плацебо соответственно. Тестирование гипотезы проводилось с помощью двустороннего критерия χ^2 Пирсона. Групповая вероятность ошибки I рода контролировалась с помощью процедуры Хохберга на двустороннем уровне 0,05.

Для анализа бинарных переменных были определены доли субъектов, достигших заданных конечных точек, построена обобщенная линейная смешанная модель с группой терапии, визитом, фактором взаимодействия группы и визита в качестве фиксированных эффектов, а также субъектов в качестве случайного эффекта. Для анализа непрерывных переменных были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения, а межгрупповые сравнения выполнены с помощью модели смешанных эффектов с группой лечения, визитом и фактором взаимодействия группы и визита в качестве фиксированных эффектов.

В рамках анализируемого периода оценка эффективности и безопасности была проведена в популяции FAS (full analysis set), включившей всех рандомизированных в исследование субъектов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата BCD-180/плацебо ($n=260$).

Ввиду того, что на неделе 24 пациенты группы Плацебо были переключены на терапию препаратом BCD-180 5 мг/кг, представляется целесообразным разделить анализ на две части: до недели 24 (плацебо-контролируемый период, когда пациенты в груп-

пах BCD-180 получили первую (1/2 от запланированной дозы) и вторую (полная доза исследуемого препарата) инфузии исследуемого препарата (ИП), а группа сравнения получила инфузии плацебо), и период с недели 24 по неделю 36 (когда пациенты группы Плацебо/BCD-180 5 мг/кг получили первую инфузию BCD-180 в 1/2 от предусмотренной дозы, а для субъектов групп BCD-180 прошло 6 месяцев с последней инфузии активного препарата на неделе 12). Таким образом, до недели 24 представлена сравнительная эффективность препарата BCD-180 (сенипрутуга) и плацебо, а в период с недели 24 по неделю 36 проведена оценка скорости развития клинического эффекта после переключения пациентов группы Плацебо на активный препарат BCD-180 (сенипрутуг), а также удержания достигнутого эффекта препарата в группах пациентов, получавших препарат с недели 0.

Всего в исследование было рандомизировано 269 субъектов, 9 из которых выбыли до первого введения исследуемого препарата BCD-180/плацебо, 260 участников получили хотя бы одну инфузию исследуемого препарата (BCD-180/плацебо). Таким образом, в рамках анализируемого периода (апрель 2022 г. — август 2023 г.) представлены данные 103 пациентов в группе BCD-180 5 мг/кг, 107 — в группе BCD-180 7 мг/кг, 50 — в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг. В течение 36 недель из исследования выбыло 13/260 (5,0%) субъектов, в большинстве случаев причиной выбывания служил отзыв ИС (8/260 (3,1%)) (рис. 2).

Группы были сопоставимы по демографическим и антропометрическим характеристикам пациентов, а также по анамнезу и исходным характеристикам аксСпА (табл. 1).

Оценка эффективности

Параметры эффективности до недели 24

Доля пациентов, достигших ответа ASAS40 на неделе 24, составила 42/103 (40,8%) и 55/107 (51,4%) в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг соответственно против 12/50 (24,0%) пациентов в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг ($p=0,0417$ и $p=0,0012$ при сравнении BCD-180 5 мг/кг и 7 мг/кг с плацебо соответственно). Разность пропорций составила 16,8% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): -0,5; 31,4) для группы BCD-180 5 мг/кг и 27,4% (95% ДИ: 9,9; 41,7) для группы BCD-180 7 мг/кг, что свидетельствует о клинической эффективности препарата BCD-180 (сенипрутуг) в дозах 5 мг/кг и 7 мг/кг и его превосходстве над плацебо у целевой популяции пациентов с активным р-аксСпА.

Проведенный анализ эффективности по вторичным конечным точкам подтвердил результаты первичной оценки эффективности. Спустя неделю после первой инфузии

Saint Petersburg, Strel'na,
Svyazi str., 34A

Контакты: Пухтинская
Полина Сергеевна,
pukhtinskaia@biocad.ru
Contacts: Polina
Pukhtinskaia,
pukhtinskaia@biocad.ru

Поступила 16.01.2024
Принята 16.01.2024

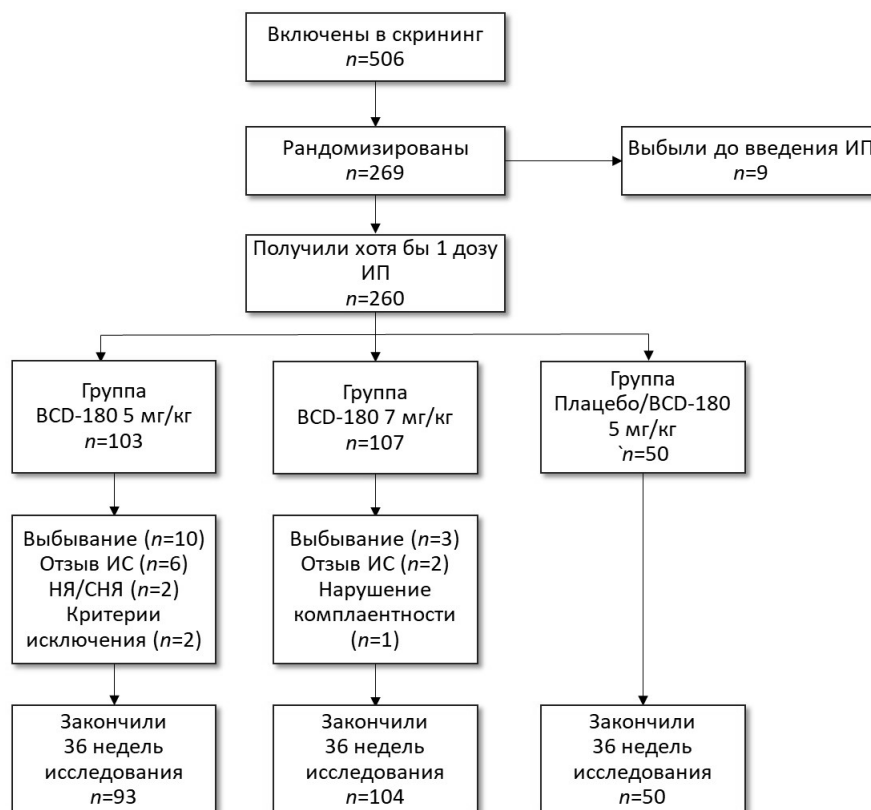


Рис. 2. Распределение пациентов по группам: ИП – исследуемый препарат; ИС – информированное согласие; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление

Таблица 1. Демографические характеристики субъектов и характеристики основного заболевания на скрининге (популяция FAS)

Параметры	BCD-180 5 мг/кг (N=103)	BCD-180 7 мг/кг (N=107)	Плацебо/BCD-180 5 мг/кг* (N=50)
Возраст (годы)	39,9±9,2	35,8±7,6	39,9±9,2
Мужской пол, n (%)	81 (78,6)	88 (82,2)	39 (78,0)
Европеоидная раса, n (%)	103 (100)	105 (98,1)	50 (100)
Индекс массы тела (кг/м ²)	25,7±4,8	24,9±4,4	26,8±4,9
Продолжительность заболевания от даты появления симптомов (годы)	13,0±8,0	10,1±6,1	13,9±7,4
Продолжительность заболевания от даты установления диагноза (годы)	6,0±5,7	4,6±4,4	5,4±5,2
Высокочувствительный СРБ (мг/л)	27,3±18,5	29,4±20,3	26,8±17,6
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	29,7±18,72	28,9±22,72	30,6±22,87
ASDAS-СРБ**	4,05±0,80	3,91±0,84	3,98±0,96
BASDAI**	6,47±1,41	6,32±1,40	6,22±1,39
BASFI**	4,97±2,15	4,71±2,07	5,09±2,37
Оценка общей интенсивности боли в спине (BASDAI №2)**	7,4±1,46	7,2±1,50	7,5±1,39
SPARCC по позвоночнику, медиана (нижний; верхний квартиль)**	15,0 (5,0; 26,0)	15,0 (2,0; 25,0)	15,0 (3,0; 30,0)
SPARCC по крестцово-подвздошным суставам, медиана (нижний; верхний квартиль)**	1,0 (0,0; 10,0)	4,0 (0,0; 12,0)	3,0 (0,0; 11,0)
Внескелетные проявления аксСпА в анамнезе, n (%)			
Увеит	15 (14,6)	13 (12,1)	8 (16,0)
Воспалительные заболевания кишечника	3 (2,9)	0	1 (2,0)
Псориаз	1 (1,0)	5 (4,7)	1 (2,0)
Нарушения проводимости сердца и аортит	1 (1,0)	1 (0,9)	0

Параметры	BCD-180 5 мг/кг (N=103)	BCD-180 7 мг/кг (N=107)	Плацебо/BCD-180 5 мг/кг* (N=50)
Сопутствующие заболевания в анамнезе, n (%)			
Заболевания желудочно-кишечного тракта	28 (27,2)	24 (22,4)	11 (22,0)
из них хронический гастрит	18 (17,5)	18 (16,8)	7 (14,0)
Сердечно-сосудистые заболевания	25 (24,2)	15 (14,0)	10 (20,0)
из них гипертензия	18 (14,6)	11 (10,3)	8 (16,0)
из них инфаркт миокарда	0	1 (0,9)	2 (4,0)
Заболевания опорно-двигательного аппарата	25 (24,3)	27 (25,2)	11 (22,0)
из них остеохондроз	11 (10,7)	12 (11,2)	3 (6,0)
из них остеоартрит	11 (10,7)	9 (8,4)	4 (8,0)
Нарушения метаболизма и питания	23 (22,3)	15 (14,0)	13 (26,0)
из них ожирение	16 (15,5)	9 (8,4)	11 (22,0)
из них сахарный диабет	1 (1,0)	2 (1,9)	1 (2,0)
Заболевания крови и лимфатической системы	14 (13,6)	19 (17,8)	8 (16,0)
из них анемия	10 (9,7)	10 (9,3)	6 (12,0)
из них анемия хронического заболевания	3 (2,9)	6 (5,6)	0

Примечание: данные приведены в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение», если не указано иного; СРБ – С-реактивный белок; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; SPARCC – SPondyloArthritis Research Consortium of Canada MRI index; аксСпА – аксиальный спондилоартрит; * – название группы приведено как «Плацебо/BCD-180 5 мг/кг» ввиду того, что после недели 24 субъекты группы переключались с плацебо на BCD-180 5 мг/кг; ** – данные представлены на момент до введения исследуемых препаратов на неделе 0

в рамках исследования у пациентов, получавших препарат BCD-180 (сенипрутут), наблюдалось более выраженное снижение индекса ASDAS-СРБ относительно исходного уровня, чем у участников, получавших плацебо в ходе первых 24 недель исследования; различия с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг были статистически значимы на всех визитах вплоть до недели 24 (рис. 3).

Динамика показателей клинической эффективности по индексам ASAS20/ASAS40, ASAS5/6, частичной ремиссии по ASAS, ASDAS-СП и ASDAS-МІ демонстрирует, что у пациентов с р-аксСпА эффективность BCD-180 (сенипрутут) в любой из исследуемых доз статистически значимо превосходит таковую в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (рис. 4). Оценка отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ достижения данных индексов на неделях 24 и 36 представлена в таблице 2. На протяжении всего 24-недельного плацебо-контролируемого периода исследования доли пациентов, достигших ответа по критериям ASAS20 и ASAS40, были статистически значимо выше в группах активного препарата, чем в группе субъектов, получавших плацебо, начиная с недели 2, на большинстве точек оценки. Вероятность достижения ответа ASAS5/6 также была статистически значимо выше в каждой из групп активной терапии по сравнению с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг на каждом из визитов оценки (рис. 4В). Доля субъектов, достигших частичной ремиссии, была выше в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг, чем в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг, начиная с недели 1 и достигнув статистической значимости на неделях 8, 12 и 16. Клинически значимым улучшением (ASDAS-СП) признано снижение индекса ASDAS $\geq$ 1,1 относительно исходных значений. Доля субъектов, достигших ASDAS-СП,

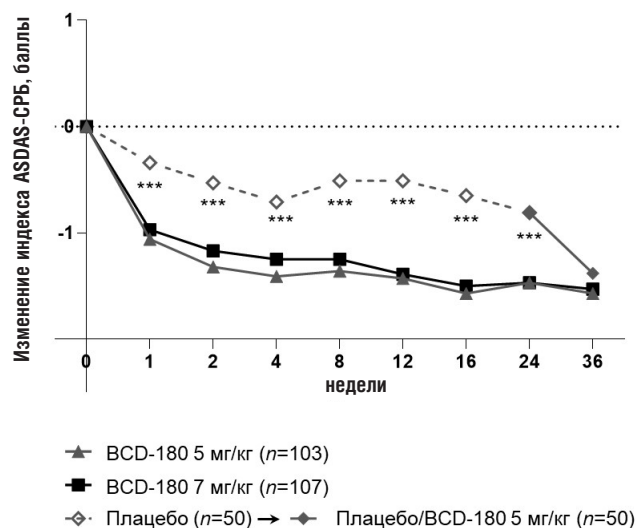


Рис. 3. Изменение индекса ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка) (популяция FAS): *** – статистически значимые различия между группами BCD-180 5 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг) и BCD-180 7 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг)

была выше в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг, чем в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг, начиная с первой недели исследования (рис. 4Д). Оценка ОШ (95% ДИ) достижения ASDAS-СП продемонстрировала статистическую значимость различий между группами препарата BCD-180 и плацебо на всех визитах (табл. 2). Еще одним показателем эффективности терапии аксСпА является

индекс ASDAS-MI, определяемый как снижение индекса ASDAS $\geq 2,0$ относительно исходных значений. Начиная с первой недели после инфузии исследуемого препарата и вплоть до окончания плацебо-контролируемого периода доля субъектов, достигших ASDAS-MI, была выше в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг, чем в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (рис. 4Е).

Динамика активности заболевания по ASDAS-CRP по группам представлена на рисунке 5. К неделе 24 в обеих группах препарата BCD-180 было отмечено выраженное снижение доли пациентов с очень высокой активностью заболевания (ASDAS-CPB $\geq 3,5$) по сравнению с началом терапии (неделя 0): с 71,8% (74/103) до 21,4% (22/103) в группе BCD-180 5 мг/кг; с 65,4% (70/107) до 15,0% (16/107) в группе BCD-180 7 мг/кг (табл. 2). В группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг снижение доли субъектов с очень высокой активностью аксСпА было статистически значимо меньше: с 76,0% (38/50) на неделе 0 до 40,0% (20/50) на неделе 24 ($p=0,0416$ и $p=0,0018$ в сравнении с группой BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг соответственно). Одновременно с этим отмечалось нарастание доли пациентов, достигших статуса низкой активности

(ASDAS-CPB $\geq 1,3$ и ASDAS-CPB $< 2,1$) и неактивного (ASDAS-CPB $< 1,3$) заболевания: в группе BCD-180 5 мг/кг – до 23,3% и 10,7%; в группе BCD-180 7 мг/кг – до 23,4% и 17,8%. В группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг доля пациентов, достигших статуса низкой активности и неактивного аксСпА, была значительно меньше – 18% и 6,0% соответственно.

Начиная с недели 1 и на протяжении всего плацебо-контролируемого периода снижение индексов BASDAI и BASFI в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг было статистически значимо более выраженным, чем в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (рис. 6).

Очевидная положительная динамика клинических показателей на фоне введения препарата BCD-180 в обеих исследуемых дозах подтверждена объективным уменьшением выраженности признаков воспаления по данным МРТ: на неделе 24 в группе BCD-180 5 мг/кг индекс SPARCC по позвоночнику в среднем снизился на $4,7 \pm 10,5$ балла, а в группе BCD-180 7 мг/кг – на $6,8 \pm 10,8$ балла (скорректированное среднее (95% ДИ) составило $-3,90$ ($-7,42$; $-0,38$) и $-6,02$ ($-9,49$; $-2,55$) для сравнения групп BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг).

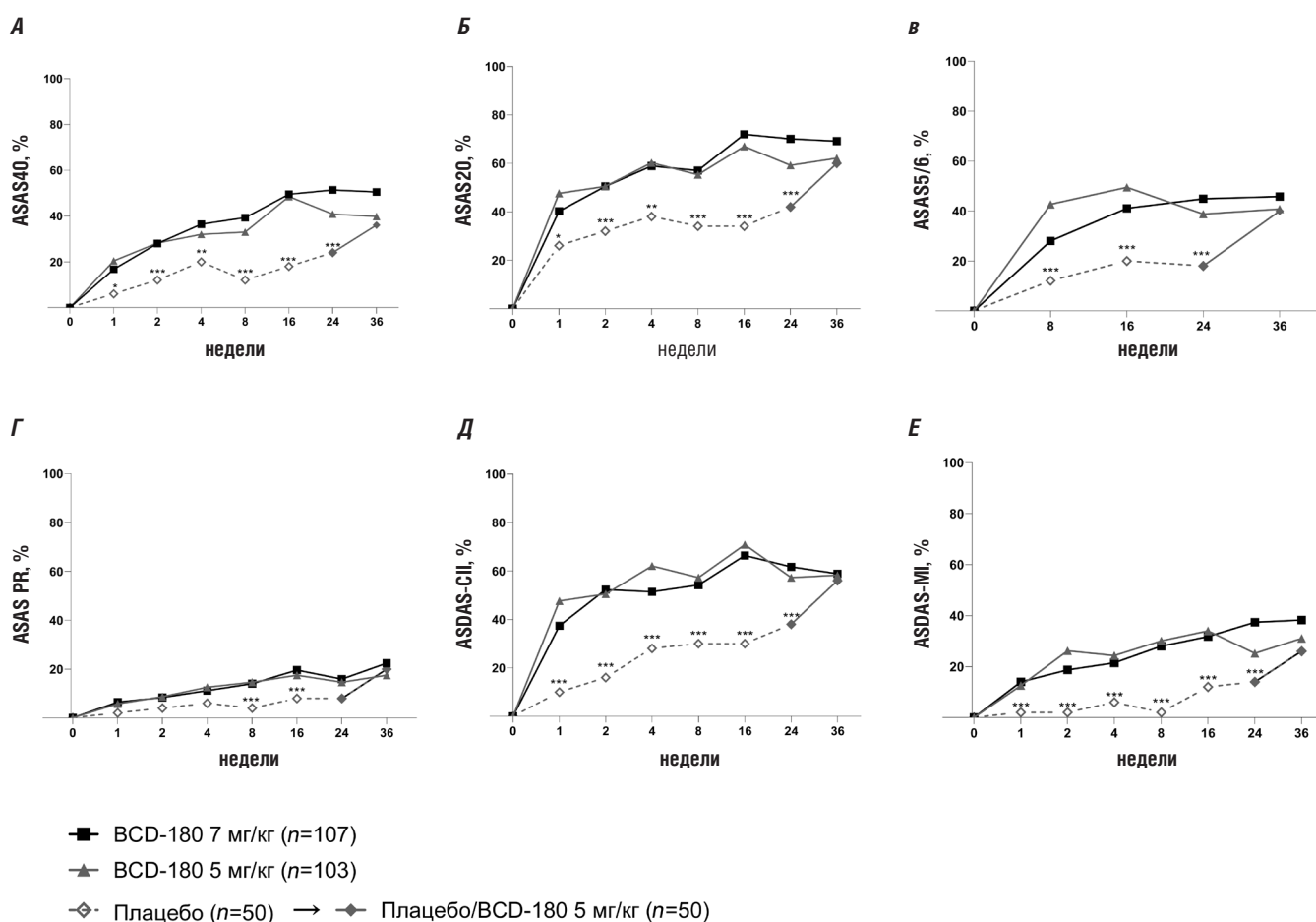


Рис. 4. Показатели эффективности (популяция FAS) – доля пациентов, достигших: А – ответа ASAS40 (40%-е улучшение по шкале Assessment in Spondyloarthritis International Society); Б – ASAS20 (20%-е улучшение по шкале ASAS); В – ASAS5/6 (улучшение по 5 из 6 критериев ASAS); Г – частичной ремиссии по ASAS (ASAS PR, partial remission); Д – клинически значимого улучшения по шкале Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-CII, clinically important improvement); Е – значительного улучшения по шкале ASDAS (ASDAS-MI, major improvement); * – статистически значимые различия между группами BCD-180 5 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг); ** – статистически значимые различия между группами BCD-180 7 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг); *** – статистически значимые различия между группами BCD-180 5 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг) и BCD-180 7 мг/кг и Плацебо (Плацебо/BCD-180 5 мг/кг)

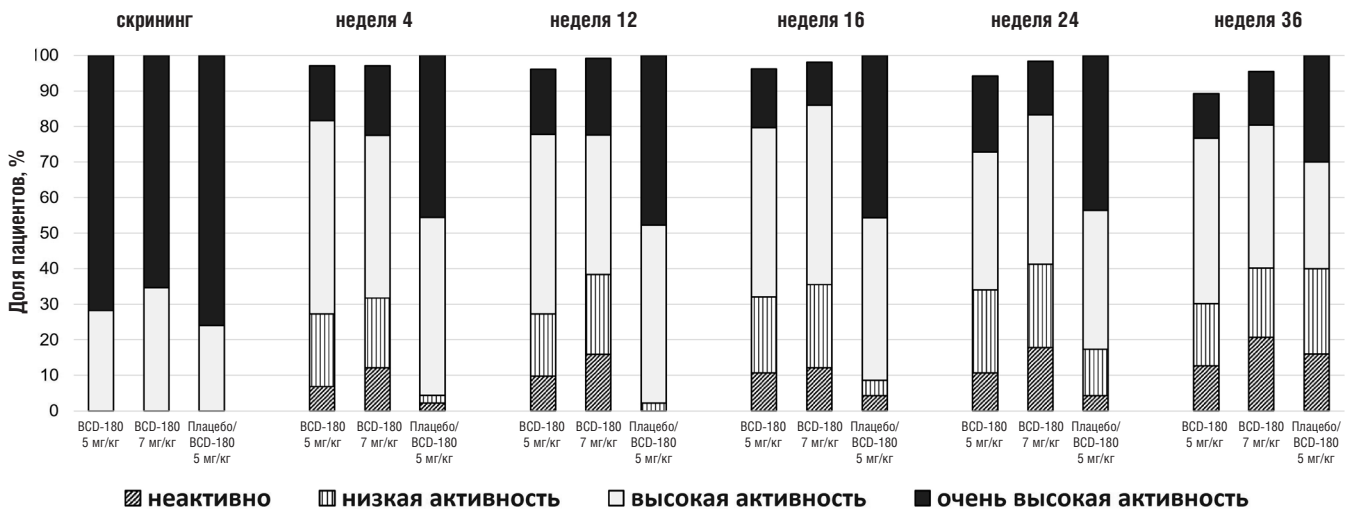


Рис. 5. Динамика активности заболевания по ASDAS-CPБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка) по группам (популяция FAS)

Таблица 2. Основные результаты анализа эффективности на неделях 24 и 36 (популяция FAS)

Параметры эффективности	BCD-180 5 мг/кг (N=103), n (%)	BCD-180 7 мг/кг (N=107), n (%)	Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (N=50), n (%)
Статус активности заболевания			
Неактивно (ASDAS-CPБ<1,3)			
Неделя 24	11 (10,7)	19 (17,8)	3 (6,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
Неделя 36	13 (12,6)	22 (20,6)	8 (16,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
Низкая активность (ASDAS-CPБ≥1,3 и ASDAS-CPБ<2,1)			
Неделя 24	24 (23,3)	25 (23,4)	9 (18,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
Неделя 36	18 (17,5)	21 (19,6)	12 (24,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
Высокая активность (ASDAS-CPБ≥2,1 и ASDAS-CPБ≤3,5)			
Неделя 24	40 (38,8)	45 (42,1)	18 (36,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
Неделя 36	48 (46,6)	43 (40,2)	15 (30,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	0,03 [†]	н. з.	–
Очень высокая активность (ASDAS-CPБ>3,5)			
Неделя 24	22 (21,4)	16 (15,0)	20 (40,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	0,04 [†]	0,002 [†]	–
Неделя 36	13 (12,6)	16 (15,0)	15 (30,0)
Уровень статистической значимости отличий (p) при сравнении с группой Плацебо/BCD-180 5 мг/кг	н. з.	н. з.	–
ASAS20			
Неделя 24	61 (59,2)	75 (70,1)	21 (42,0)
ОШ (95% ДИ)	3,44 (1,26; 9,36)	6,60 (2,41; 18,08)	Референс
Неделя 36	64 (62,1)	74 (69,2)	30 (60,0)
ОШ (95% ДИ)	1,84 (0,67; 5,08)	2,01 (0,73; 5,50)	Референс

Параметры эффективности	BCD-180 5 мг/кг (N=103), n (%)	BCD-180 7 мг/кг (N=107), n (%)	Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (N=50), n (%)
ASAS40			
Неделя 24	42 (40,8)	55 (51,4)	12 (24,0)
ОШ (95% ДИ)	2,68 (1,03; 7,00)	5,10 (1,98; 13,17)	Референс
Неделя 36	41 (39,8)	54 (50,5)	18 (36,0)
ОШ (95% ДИ)	1,09 (0,44; 2,73)	2,05 (0,83; 5,05)	Референс
Частичная ремиссия по ASAS			
Неделя 24	15 (14,6)	17 (15,9)	4 (8,0)
ОШ (95% ДИ)	3,31 (0,76; 14,47)	2,59 (0,59; 11,44)	Референс
Неделя 36	18 (17,5)	24 (22,4)	10 (20,0)
ОШ (95% ДИ)	0,82 (0,22; 3,10)	1,17 (0,31; 4,38)	Референс
Доля субъектов, достигших ответа ASAS5/6			
Неделя 24	40 (38,8)	48 (44,9)	9 (18,0)
ОШ (95% ДИ)	5,33 (1,53; 18,59)	10,21 (2,94; 35,48)	Референс
Неделя 36	42 (40,8)	49 (45,8)	20 (40,0)
ОШ (95% ДИ)	0,91 (0,28; 2,94)	1,50 (0,47; 4,80)	Референс
ASDAS-CII			
Неделя 24	59 (57,3)	66 (61,7)	19 (38,0)
ОШ (95% ДИ)	3,88 (1,44; 10,43)	5,13 (1,89; 13,96)	Референс
Неделя 36	60 (58,3)	63 (58,9)	28 (56,0)
ОШ (95% ДИ)	1,60 (0,59; 4,28)	1,38 (0,51; 3,71)	Референс
ASDAS-MI			
Неделя 24	26 (25,2)	40 (37,4)	7 (14,0)
ОШ (95% ДИ)	2,80 (0,86; 9,15)	7,54 (2,35; 24,23)	Референс
Неделя 36	32 (31,1)	41 (38,3)	13 (26,0)
ОШ (95% ДИ)	1,53 (0,52; 4,51)	2,34 (0,80; 6,86)	Референс

Примечание: ASDAS-CPB – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; ASAS20 – 20%-е улучшение по шкале Assessment in Spondyloarthritis International Society; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ASAS40 – 40%-е улучшение по шкале Assessment in Spondyloarthritis International Society; ASAS5/6 – улучшение по 5 из 6 критериев по шкале Assessment in Spondyloarthritis International Society; ASDAS-CII – клинически значимое улучшение (clinically important improvement) по шкале Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASDAS-MI – значительное улучшение (major improvement) по шкале Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ¹ – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Беньямини – Йекутили; н. з. – статистически не значимые различия; значения p приведены для статистически значимых различий; отношение шансов демонстрирует статистическую значимость, если 95%-й доверительный интервал для ОШ не включает единицу

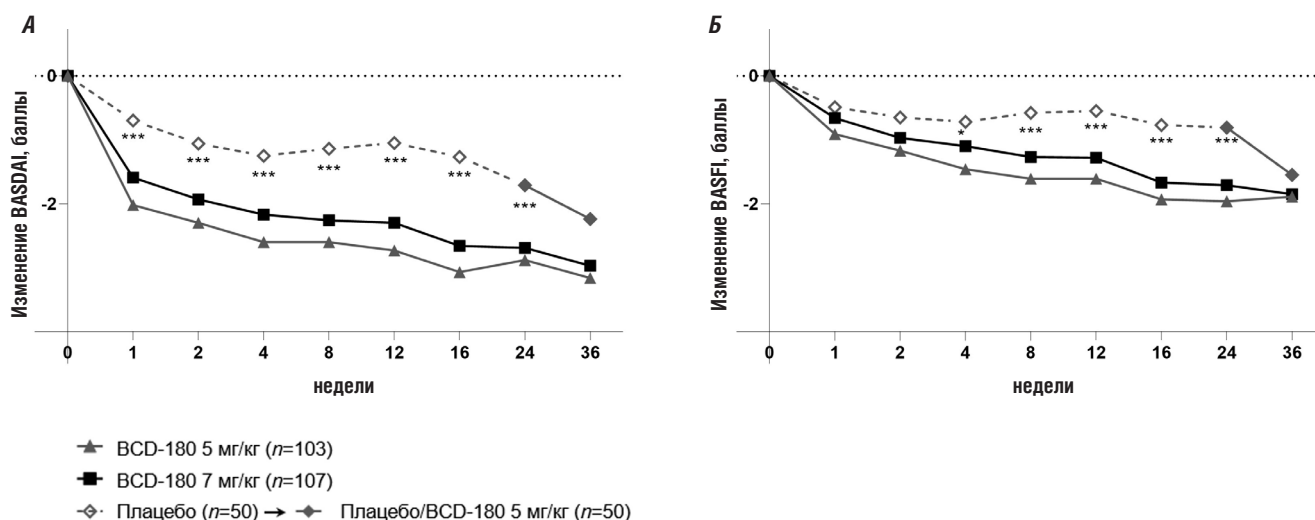


Рис. 6. Изменение индексов: А – BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); Б – BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (популяция FAS, представлены средние значения)

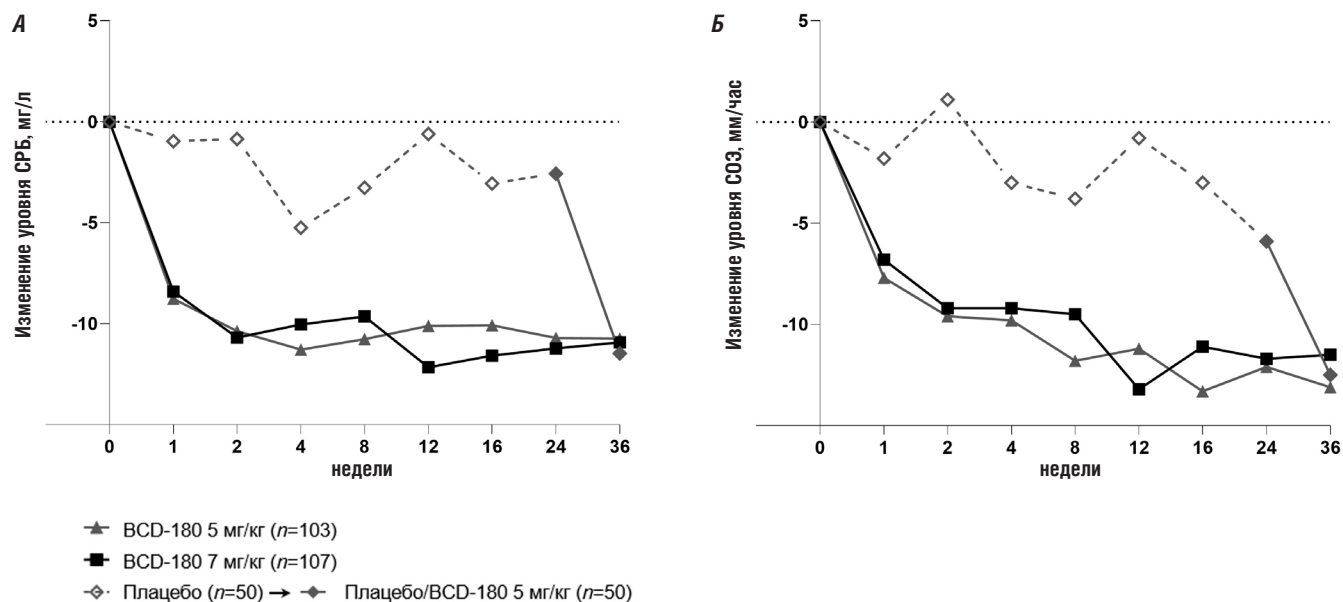


Рис. 7. Изменение уровней: А – С-реактивного белка (СРБ, мг/л); Б – скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) (популяция FAS, представлены средние значения)

Динамика лабораторных маркеров воспаления также отражает эффективность исследуемого препарата. На протяжении 24 недель уровень высокочувствительного СРБ демонстрировал четкую тенденцию к снижению в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг по сравнению с исходным уровнем: на $10,7 \pm 15,9$ и $11,2 \pm 17,8$ мг/л соответственно (табл. 3), что было статистически значимо больше, чем в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг. Сходные данные были получены по динамике СОЭ (рис. 7).

Параметры эффективности в период с недели 24 по неделю 36

Участникам исследования, получившим на неделях 0 и 12 инфузии плацебо, на неделе 24 впервые был введен BCD-180 (сенипрут) в дозе 2,5 мг/кг (1/2 дозы, предусмотренной для группы). Данные на неделе 36 позволяют оценить клинические эффекты препарата сенипрут после переключения с плацебо на активный препарат, а для групп BCD-180 5 мг/кг и 7 мг/кг – сохранение и удержание эффекта препарата в течение 6 месяцев после последней инфузии.

На неделе 36 в группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг наблюдался рост показателей эффективности, в том числе ASAS40, ASAS20, ASAS5/6, ASDAS-CII, ASDAS-MI (рис. 4; табл. 2), снижение индексов BASDAI и BASFI (рис. 6; табл. 3), а также снижение уровня маркеров воспаления СРБ и СОЭ (рис. 7; табл. 3). В это же время в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг наблюдалось удержание клинического эффекта по ключевым параметрам с тенденцией к дальнейшему росту показателей эффективности, таким образом, различия между группами препарата BCD-180 и Плацебо/BCD-180 5 мг/кг по большинству показателей эффективности не достигали статистической значимости (табл. 2).

Оценка фармакодинамики

Через 1 неделю после первой инфузии и вплоть до недели 12 у абсолютного большинства пациентов, получивших препарат BCD-180, наблюдалась глубокая деплеция

Таблица 3. Основные результаты анализа эффективности на неделях 24 и 36: изменение значений параметров относительно исходного уровня (популяция FAS)

Параметры эффективности	BCD-180 5 мг/кг (N=103)	BCD-180 7 мг/кг (N=107)	Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (N=50)
BASDAI			
Неделя 24	$-2,88 \pm 1,750$	$-2,69 \pm 1,905$	$-1,71 \pm 2,130$
Неделя 36	$-3,16 \pm 1,919$	$-2,97 \pm 2,066$	$-2,24 \pm 1,996$
ASDAS-CP5			
Неделя 24	$-1,47 \pm 0,873$	$-1,47 \pm 1,083$	$-0,81 \pm 0,938$
Неделя 36	$-1,57 \pm 0,964$	$-1,53 \pm 1,071$	$-1,38 \pm 0,977$
BASMI			
Неделя 24	$-0,54 \pm 0,790$	$-0,42 \pm 0,604$	$-0,16 \pm 0,56$
Неделя 36	$-0,60 \pm 0,791$	$-0,47 \pm 0,603$	$-0,36 \pm 0,74$
BASFI			
Неделя 24	$-1,96 \pm 1,981$	$-1,71 \pm 2,184$	$-0,81 \pm 2,167$
Неделя 36	$-1,89 \pm 2,144$	$-1,85 \pm 2,273$	$-1,55 \pm 2,061$
Оценка общей интенсивности боли в спине (BASDAI №2)			
Неделя 24	$-3,2 \pm 2,17$	$-3,2 \pm 2,25$	$-2,0 \pm 2,15$
Неделя 36	$-3,3 \pm 2,34$	$-3,5 \pm 2,49$	$-2,8 \pm 2,32$
СРБ (мг/л)			
Неделя 24	$-10,7 \pm 15,88$	$-11,2 \pm 17,76$	$-2,5 \pm 17,02$
Неделя 36	$-10,7 \pm 16,41$	$-10,9 \pm 14,86$	$-11,5 \pm 15,86$
СОЭ (мм/час)			
Неделя 24	$-12,1 \pm 19,27$	$-11,4 \pm 17,95$	$-5,9 \pm 19,53$
Неделя 36	$-13,0 \pm 18,23$	$-11,3 \pm 17,18$	$-12,2 \pm 19,79$
Изменение индекса SPARCC по позвоночнику относительно исходного уровня			
Неделя 24	$-4,7 \pm 10,51$	$-6,8 \pm 10,77$	$-0,8 \pm 8,47$

Примечание: данные приведены в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение»; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CP5 – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index); СОЭ – скорость оседания эритроцитов; SPARCC – SpondyloArthritis Research Consortium of Canada MRI index

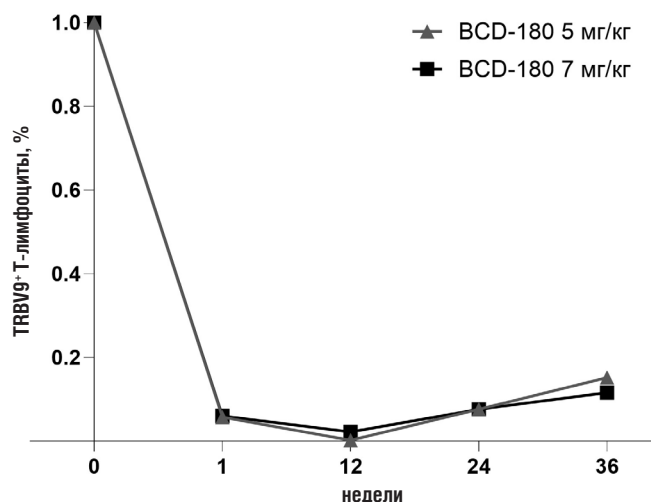


Рис. 8. Оценка фармакодинамики: средние наблюдаемые значения относительной представленности TRBV9+ Т-лимфоцитов в периферической крови

TRBV9+ Т-лимфоцитов: значения исследуемого показателя были ниже нижнего предела количественного определения. На неделе 36 (перед 3-й инфузией) у части участников было отмечено нарастание уровня исследуемого показателя, однако его значения были приблизительно в 10 раз ниже исходных значений (рис. 8). Ассоциации снижения клинической эффективности препарата BCD-180 (сенипрут) с репопуляцией таргетных клеток не установлено.

Оценка безопасности

В целом препарат BCD-180 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и удовлетворительную переносимость (табл. 4). На протяжении 36 недель исследования какие-либо НЯ были зарегистрированы у 81,6% (84/103) пациентов в группе BCD-180 5 мг/кг и у 86,9% (93/107) пациентов в группе BCD-180 7 мг/кг. В большинстве случаев зарегистрированные события соответствовали 1–2-й степени тяжести (СТСЭ 5.0). Нежелательные реакции (НР) – связанные, по мнению исследователя, с применением исследуемого препарата НЯ – на протяжении анализируемого периода зарегистрированы у 75,7% (78/103) и 81,3% (87/107) пациентов в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг соответственно. В большинстве случаев зарегистрированные события соответствовали 1–2-й степени тяжести.

Наиболее частыми НР являлись инфузионные реакции (ИР), зарегистрированные на протяжении 36 недель исследования у 61,2% (63/103) и 71% (76/107) пациентов в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг соответственно. Симптомы, составляющие клинику ИР, включали лихорадку, головную боль, озноб, рвоту, тошноту, жар, крапивницу, ларингит, боли в животе, слабость, гипертензию, гипотензию, зуд, одышку, эритему, тахикардию, бронхоспазм, дискомфорт в животе или грудной клетке, миалгию, брадикардию, головокружение, покраснение, гипотензию, артралгию и сыпь. В качестве наиболее частых проявлений ИР отмечены лихорадка, головная боль, озноб, тошнота и рвота. Обращает на себя внимание, что при каждой последующей инфузии препарата BCD-180 снижались частота и тяжесть ИР.

При первой инфузии исследуемого препарата BCD-180 (сенипрут) ИР были зарегистрированы у 60,2% (62/103) пациентов в группе BCD-180 5 мг/кг (у 18/103 (17,5%) – 1-й степени; у 43/103 (41,7%) – 2-й степени; у 1/103 (1,0%) – 3-й степени тяжести) и у 76/107 (71,0%) пациентов в группе BCD-180 7 мг/кг (у 13/107 (12,1%) – 1-й степени; у 60/107 (56,1%) – 2-й степени; у 3/107 (2,8%) – 3-й степени тяжести).

При второй инфузии препарата, на неделе 12, ИР были зарегистрированы у 5/100 (5%) пациентов в группе BCD-180 5 мг/кг (у 3/100 (3,0%) – 1-й степени; у 2/100 (2,0%) – 2-й степени тяжести) и у 4/106 (3,8%) пациентов в группе BCD-180 7 мг/кг (у 2/106 (1,9%) – 1-й степени; у 2/106 (1,9%) – 2-й степени тяжести).

На неделе 36 на фоне третьей инфузии препарата ИР наблюдались в единичных случаях – у 3/92 (3,3%) и у 1/103 (1,0%) пациентов, получивших инфузию в группах BCD-180 5 мг/кг и BCD-180 7 мг/кг соответственно.

В группе Плацебо/BCD-180 5 мг/кг при первой инфузии препарата BCD-180 на неделе 24 ИР были зарегистрированы у 19/50 (38%) пациентов: у 2/50 (4,0%) – 1-й степени тяжести, у 14/50 (28%) – 2-й степени тяжести, у 3/50 (6,0%) – 3-й степени тяжести.

В рамках плацебо-контролируемого периода исследуемая терапия была прекращена у 2 пациентов в группе BCD-180 5 мг/кг. У одного пациента причиной прекращения терапии явилась ИР умеренной степени тяжести, у второго участника – сочетание ИР, проявлением которой

Таблица 4. Общие данные по безопасности в рамках плацебо-контролируемого периода

Параметры	BCD-180 5 мг/кг (N=103), n (%)	BCD-180 7 мг/кг (N=107), n (%)	Плацебо/BCD-180 5 мг/кг (N=50), n (%)
Любые НЯ	84 (81,6)	93 (86,9)	23 (46,0)
Любые НР	78 (75,7)	87 (81,3)	11 (22,0)
Серьезные НР	3 (2,9)	1 (0,9)	0
НР 3-й и более степени тяжести (СТСЭ 5.0)	3 (2,9)	5 (4,7)	0
НР, зарегистрированные у 2% и более пациентов			
Инфузионная реакция	63 (61,2)	76 (71,0)	3 (6,0)
степень 1	19 (18,4)	13 (12,1)	3 (6,0)
степень 2	43 (41,7)	60 (56,1)	0
степень 3	1 (1,0)	3 (2,8)	0
Лимфопения	4 (3,9)	3 (2,8)	0
степень 1	3 (2,9)	1 (0,9)	0
степень 2	1 (1,0)	2 (1,9)	0
Пирексия/повышение температуры тела	2 (1,9)	4 (3,7)	0
степень 1	0	2 (1,9)	0
степень 2	2 (1,9)	2 (1,9)	0
Синусовая брадикардия	3 (2,9)	2 (1,9)	1 (2,0)
степень 1	3 (2,9)	2 (1,9)	1 (2,0)

Примечание: нежелательные явления закодированы по MedDRA версии 25.1; субъекты с несколькими эпизодами одного нежелательного явления учтены один раз по максимальной степени; степень тяжести нежелательных явлений оценена по СТСЭ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events); НЯ – нежелательные явления; НР – нежелательные реакции

Таблица 5. Нежелательные реакции, приведшие к прекращению исследуемой терапии

Пациент	Группа терапии	Нежелательная реакция	Симптомы	Степень тяжести по СТСАЕ 5.0	Продолжительность симптомов	Исход
Женщина, 28 лет	BCD-180 5 мг/кг	Инфузионная реакция	Головная боль	2	1 ч 46 мин	Восстановление/разрешение
			Лихорадка	2	38 ч 31 мин	
			Крапивница	2	29 ч	
Мужчина, 23 года	BCD-180 5 мг/кг	Инфузионная реакция	Брадикардия	2	16 мин	Восстановление/разрешение
		Дерматит аллергический	Сыпь, зуд	2	7 суток	Восстановление/разрешение

Примечание: СТСАЕ 5.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events

являлась брадикардия, и аллергического дерматита умеренной степени тяжести (табл. 5). Таким образом, решение исследователей о прекращении терапии было обусловлено ограниченным опытом управления ИР и эмоциональной окраской симптоматики, не представляющей собой угрозы для жизни. Описанный единственный случай брадикардии соответствовал критериям серьезности, потребовав вмешательства для предотвращения ухудшения. У остальных пациентов развитие ИР требовало только коррекции скорости введения препарата сенипрутуг и/или симптоматической терапии.

В период до недели 24 НР, относящиеся к группе инфекционных заболеваний, отмечались редко – у 11/210 пациентов (4,2%) – и соответствовали легкой и средней степени тяжести по СТСАЕ 5.0. Самым частым проявлением была вирусная инфекция дыхательных путей, зарегистрированная у 3 пациентов в группе BCD-180 7 мг/кг (1,2%); остальные события регистрировались в единичных случаях. В период с недели 24 до недели 36 инфекционные заболевания также были зафиксированы в редких случаях – у 3/210 (1,2%) пациентов, соответствовали средней степени тяжести и были представлены единичными случаями инфицированной кожной кисты, пневмонии и острого среднего отита.

Оценка иммуногенности BCD-180

Связывающие антитела к BCD-180 были выявлены у 13/256 (5,1%) участников КИ, начиная с недели 12 и далее на неделях 24 и 36. При этом нейтрализующие антитела не обнаружены.

Обсуждение

Мультифакторная природа и сложность иммунопатогенеза аксСпА предполагают различную выраженность клеточных и цитокиновых нарушений у отдельных пациентов, что определяет как особенности течения патологического процесса, так и различную эффективность терапевтических вмешательств. Для разработки новых мишеней и препаратов для лечения аксСпА, как и любого иммуновоспалительного заболевания, важно учитывать и потенциальный клинический эффект лекарственного препарата, и глубину его воздействия на иммунную систему. Таргетное воздействие препарата на аутореактивные Т-клетки представляется перспективным, т. к. позволяет влиять на инициальное звено иммунопатогенеза аксСпА, что, с одной стороны, создает предпосылки для эффективного подавления воспалительного каскада, а с другой – обеспечивает минимальное вмешательство в протективные функции иммунной системы.

В рамках основного плацебо-контролируемого периода исследования препарат BCD-180 (сенипрутуг) показал выраженную клиническую эффективность у пациентов с рентгенологически подтвержденным аксСпА. Доказательством гипотезы исследования о потенциальном превосходстве препарата BCD-180 (сенипрутуг) над плацебо в лечении пациентов с р-аксСпА (АС) было статистически значимо большее число пациентов, достигших ответа ASAS40 на фоне терапии сенипрутугом по сравнению с плацебо. Вместе с тем при оценке как первичной, так и вторичных конечных точек доза препарата BCD-180 7 мг/кг продемонстрировала более выраженный клинический эффект по сравнению с 5 мг/кг.

Статистически значимое снижение уровня СРБ уже в течение недели после первой инфузии демонстрирует выраженное влияние терапии сенипрутугом на системное воспаление. Несмотря на существенно большую эффективность сенипрутуга, однонаправленные изменения ряда параметров (СРБ, доли пациентов, достигших ответов ASAS20, ASAS40, ASDAS-CII и ASDAS-MI) как в группах активного препарата, так и в группе плацебо могут быть объяснены вкладом ГК, входящих в состав премедикации. Этот факт подтверждается особой динамикой указанных параметров в группе плацебо, когда первоначальное улучшение сменяется стагнацией или ухудшением по прошествии 4 недель после инфузии препарата и проведения премедикации, что четко отражает фармакодинамические и фармакокинетические характеристики ГК, отмеченные рядом авторов [19, 20].

В ходе оценки статуса активности заболевания по ASDAS-СРБ уже к 4-й неделе после начала терапии сенипрутугом продемонстрировано снижение доли пациентов в категории «очень высокая активность» с переходом в категории «высокая активность» и «низкая активность», а также появлением пациентов с неактивным заболеванием. Это согласуется с динамикой СРБ и отражает достаточно быстрое наступление клинического эффекта препарата, несмотря на то, что устранение аутореактивных Т-клеток не сопровождается прямым влиянием на снижение уровня провоспалительных цитокинов.

При лечении сенипрутугом пациентов с аксСпА наиболее характерными НР явились ИР, представляющие собой отражение механизма действия, связанного с деплецией Т-лимфоцитов и синдромом высвобождения цитокинов. Обращает внимание, что наибольшая частота ИР наблюдалась в ходе первого введения и существенно снижалась до единичных случаев при второй и третьей инфузиях. Схожий профиль безопасности наблюдался у анти-CD20 и анти-CD52 препаратов, зарегистрированных

для терапии аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний. Несмотря на то, что подавляющее большинство инфузионных реакций при введении сенипруга имели умеренную и легкую степень выраженности, соблюдение предложенной схемы премедикации, доступность неотложной помощи и квалифицированное наблюдение во время и после инфузии является необходимым.

Благоприятный профиль безопасности препарата сенипруга в отношении инфекционных НР обусловлен высокой прецизионностью, или точностью, воздействия на иммунную систему с устранением лишь 4% Т-лимфоцитов, имеющих в своем клеточном рецепторе сегмент TRBV9. Это определяет отсутствие значимой системной иммуносупрессии и избыточного подавления функций Т-клеточного звена и провоспалительных цитокинов с сохранением адаптивного иммунного ответа. Увеличение длительности применения сенипруга не сопровождалось ростом инцидентности НЯ.

Таким образом, полученные результаты доказывают, что сенипруг является эффективным средством терапии пациентов с активным р-аксСпА с благоприятным профилем безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдец ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-660. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-660 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, Appel H, Dybowski F, Igelmann M, et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):95-102. doi: 10.1093/rheumatology/kew367
3. Fragoulis GE, Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: What, when and how? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 4):iv79-iv89.
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.
5. Walsh JA, Saffore CD, Collins EB, Ostor A. Clinical and economic benefit of advanced therapies for the treatment of active ankylosing spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2023;10(5):1385-1398.
6. Juanola X, Ramos MJM, Belzunegui JM, Fernández-Carballido C, Gratacós J. Treatment failure in axial spondyloarthritis: Insights for a standardized definition. *Adv Ther*. 2022;39(4):1490-1501.
7. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):343-350.
8. Del Vescovo S, Venerito V, Iannone C, Lopalco G. Uncovering the underworld of axial spondyloarthritis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6463. doi: 10.3390/ijms24076463
9. Garrido-Mesa J, Brown MA. T cell repertoire profiling and the mechanism by which HLA-B27 causes ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24(12):398-410.
10. Komech EA, Pogorelyy MV, Egorov ES, Britanova OV, Rebrikov DV, Bochkova AG, et al. CD8+ T cells with characteristic T cell receptor beta motif are detected in blood and expanded in synovial fluid of ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1097-1104.
11. Faham M, Carlton V, Moorhead M, Zheng J, Klinger M, Pepin F, et al. Discovery of T cell receptor β motifs specific to HLA-B27-positive ankylosing spondylitis by deep repertoire sequence analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):774-784.
12. Komech EA, Koltakova AD, Barinova AA, Minervina AA, Salnikova MA, Shmidt EI, et al. TCR repertoire profiling revealed antigen-driven CD8+ T cell clonal groups shared in synovial fluid of patients with spondyloarthritis. *Front Immunol*. 2022;13:973243.
13. Yang X, Garner LI, Zvyagin IV, Paley MA, Komech EA, Jude KM, et al. Autoimmunity-associated T cell receptors recognize HLA-B*27-bound peptides. *Nature*. 2022;612(7941):771-777. doi: 10.1038/s41586-022-05501-7
14. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, Shagina IA, Aleksandrov AA, Ustyugov YY, et al. Targeted depletion of TRBV9(+) T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med*. 2023;29(11):2731-2736.
15. Израельсон МА, Степанов АВ, Староверов ДБ, Шагина ИВ, Мисорин АК, Евстратьева АВ, и др. Тестирование моноклональных антител к Т-клеточному рецептору, ассоциированному с анкилозирующим спондилитом. *Вестник РГМУ*. 2018;5(5):83-92. [Israelson MA, Stepanov AV, Staroverov DB, Shagina IA, Misorin AK, Evstratieva AV, et al. Testing of monoclonal antibodies against the T-cell receptor associated with ankylosing spondylitis. *Bulletin of RSMU*. 2018;5(5):83-92 (In Russ.)]. doi: 10.24075/brsmu.2018.064
16. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of axial spondyloarthritis. EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev. 1, Corr. 1. 2017. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis#current-effective-version-section> (Accessed: 24th December 2021).
17. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44.
18. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillion SS, Krishnananthan R, Stone M, et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(4):502-509.
19. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed

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. Работа коллектива РНИМУ им. Н.И. Пирогова поддержана грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2019-1789.

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 Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н., Пухтинская П.С., Морозова М.А., Виндерская Г.А. являются сотрудниками компании АО «БИОКАД».

disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1811-1818.

20. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Поддубный ДА. Эффективность и безопасность вводимого внутривенно метилпреднизолона для лечения пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты 12-недельного открытого пилотного

исследования (МЕТАЛЛ). *Терапевтический архив.*

2015;87(5):47-52. [Gaydukova IZ, Rebrov AP, Poddubnyi DA. Efficacy and safety of intravenous methylprednisolone in the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: Results of a 12-week, prospective, open-label, pilot (METALL) study. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(5):47-52 (In Russ.)].

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
 Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
 Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Дубинина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
 Гайдукова И.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
 Лапшина С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>
 Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
 Сомов Д.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8874-3663>
 Лукьянов С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7734-2402>
 Чудаков Д.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-790X>
 Звягин И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1769-9116>
 Британова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6295-1392>
 Королев М.А. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4890-0847>
 Кречикова Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
 Кастаная А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1170-8691>
 Елисеева Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9089-3321>
 Самигулина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
 Поварова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>
 Антипова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>
 Смакотина С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0304-4263>
 Соболева В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7794-3190>
 Несмеянова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
 Плаксина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>
 Абдулганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
 Сорока Н.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>
 Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
 Ребров А.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>
 Кропотина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>
 Маслянский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>
 Зинкина-Орихан А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>
 Линькова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>
 Пухтинская П.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>
 Морозова М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>
 Виндерская Г.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3025-198X>