

# Долгосрочная эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом пациентов с анкилозирующим спондилитом в реальной клинической практике: двухлетние данные наблюдательного исследования LIBRA

Ш.Ф. Эрдес<sup>1</sup>, В.И. Мазуров<sup>2,3</sup>, И.З. Гайдукова<sup>2,3</sup>, О.Н. Аношенкова<sup>4</sup>, И.Б. Виноградова<sup>5</sup>, Ю.Ю. Грабовецкая<sup>6</sup>, С.Ю. Давидьян<sup>7</sup>, О.Е. Епифанова<sup>8</sup>, Н.А. Кирюхина<sup>7</sup>, Л.В. Маснева<sup>9</sup>, И.В. Меньшикова<sup>10</sup>, О.Н. Мироненко<sup>11</sup>, Н.Е. Никуленкова<sup>12</sup>, Т.В. Поварова<sup>13</sup>, А.Н. Полятика<sup>14</sup>, Р.Р. Самигуллина<sup>2</sup>, А.З. Сизиков<sup>15</sup>, И.Н. Тотров<sup>16</sup>, И.Ф. Умнова<sup>17</sup>, А.Л. Чудинов<sup>2,3</sup>

<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>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 имени В.А. Насоновой» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, 30

<sup>4</sup>Медицинский центр «Максимум здоровья» 634021, Российская Федерация, Томск, просп. Фрунзе, 172/3

<sup>5</sup>ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница 432063, Российская Федерация, Ульяновск, ул. III Интернационала, 7

<sup>6</sup>ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» 236000, Российская Федерация, Калининград, ул. Клиническая, 74

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Актуальность.** В реальной практике наряду с индексами оценки активности заболевания все чаще применяется показатель «удержание на терапии», который предоставляет важную информацию об эффективности, безопасности, соблюдении режима лечения и удобстве применения препарата.

**Цель исследования LIBRA** — получение данных о безопасности нетакимаба (НТК) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), в том числе с различными коморбидными заболеваниями, а также оценка удержания на терапии в течение 2 лет наблюдения в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** Набор пациентов проводился с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. в 23 центрах на территории Российской Федерации, срез данных — июнь 2024 г. В исследовании приняли участие 137 пациентов с АС, которым была назначена терапия НТК до включения в исследование. Клинические данные и данные анамнеза на первом визите вносились ретроспективно на основании медицинской документации; последующие визиты на 12-й, 24-й, 52-й, 76-й и 104-й недели терапии проходили в рамках исследования. Средний возраст пациентов на начало терапии составил 42,3 года; 34,3% пациентов ранее получали терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

**Результаты.** Медиана длительности наблюдения в рамках исследования составила 104 недели (от 1 до 137 недель). К 104-й неделе от начала терапии НТК 85,5% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 79,7–91,8) пациентов с АС продолжали ее. Пациенты, которые имели предшествующий опыт применения ГИБП, имели несколько меньшую частоту удержания на терапии НТК на 104-й неделе по сравнению с теми, кто не получал ранее ГИБП: 78,9% (95% ДИ: 67,5–92,2) и 88,7% (95% ДИ: 82,3–95,5) соответственно, однако эти различия не достигают статистической значимости ( $p=0,16$ ). 21 (15,3%) из 137 пациентов выбыл из исследования до визита 6. Основными причинами прекращения участия в исследовании были потеря из-под наблюдения ( $n=7$ ; 5,1%) и неэффективность терапии ( $n=6$ ; 4,4%).

Индексы активности АС BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) снизились за первые 3 месяца лечения НТК на треть, а за год терапии — вдвое. Тенденция к снижению активности сохранялась и на втором году лечения, хотя этот процесс уже был не столь значительным. К 104-й неделе терапии низкой активности заболевания ( $1,3 < ASDAS < 2,1$ ) достигли 52,9% (95% ДИ: 47,3–58,4), неактивного заболевания ( $ASDAS < 1,3$ ) — 21,3% (95% ДИ: 12,8–29,8) пациентов. Подавляющее большинство пациентов хорошо переносят НТК, нежелательные явления были зарегистрированы у 8 (6,0%) больных.

**Заключение.** Удержание на терапии НТК у больных АС к 104-й неделе от ее начала составило 85,5%. Низкой активности или неактивного заболевания к 24-му месяцу терапии достигли 74% пациентов. Анализ безопасности указывает на то, что большинство пациентов удовлетворительно переносят НТК

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, рентгенологический аксиальный спондилоартрит, нетакимаб, выживаемость терапии, нежелательные явления

**Для цитирования:** Эрдес ШФ, 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 АЭ, Тотров ИН, Умнова ИФ, Чудинов АЛ. Долгосрочная эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом пациентов с анкилозирующим спондилитом в реальной клинической практике: двухлетние данные наблюдательного исследования LIBRA. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):253–261.

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

Shandor Erdes<sup>1</sup>, Vadim I. Mazurov<sup>2,3</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>2,3</sup>, Olga N. Anoshenkova<sup>4</sup>, Irina B. Vinogradova<sup>5</sup>, Yulia Yu. Grabovetskaya<sup>6</sup>, Satenik Yu. Davidyan<sup>7</sup>, Olga E. Epifanova<sup>8</sup>, Nataliya A. Kiryukhina<sup>7</sup>, Lyudmila V. Masneva<sup>9</sup>, Irina V. Menshikova<sup>10</sup>, Olga N. Mironenko<sup>11</sup>, Natalya E. Nikulenkova<sup>12</sup>, Tatyana V. Povarova<sup>13</sup>, Anna N. Polyatika<sup>14</sup>, Ruzana R. Samigullina<sup>2</sup>, Alexey E. Sizikov<sup>15</sup>, Igor N. Totrov<sup>16</sup>, Irina F. Umnova<sup>17</sup>, Anton L. Chudinov<sup>2,3</sup>

Under real-world clinical practice together with indices for assessing disease activity and the effectiveness of therapy, drug retention provides critical information on efficacy, safety, compliance and convenience of use.

105203, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70  
 8000 Медицинский центр «РевмаМед» 167031, Российская Федерация, Сыктывкар, ул. Клары Цеткин, 50  
 90ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» 308007, Российская Федерация, Белгород, ул. Некрасова, 8/9  
 10ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
 11АО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1  
 12ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница» 600023, Российская Федерация, Владимир, Судогодское шоссе, 41  
 13ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов» 410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7а, стр. 2  
 14ООО «Артрология» 690042, Российская Федерация, Владивосток, ул. Басаргина, 42в  
 15ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» 630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

**The aim** – to obtain data on the safety of netakimab (NTK) in a population of patients with ankylosing spondylitis (AS), including various somatic diseases, as well as to assess retention on therapy during 2 years of observation in real world clinical practice.

**Materials and methods.** Patients were recruited for the study from August 2020 to December 2021 at 23 centers in the Russian Federation. The study included 137 patients who were prescribed netakimab therapy before enrollment. Clinical and medical history data for the first visit were entered retrospectively, and following visits at 12, 24, 52, 76, 104 weeks of therapy were collected within the study. The average age of the patients 42,3 y. O., 34.3% of them with previous biologics therapy.

**Results.** Median observation period was 104 weeks (range 1–137 weeks). At the end of the analyzed period (104 weeks of therapy), 85.5% [95% confidence interval (95% CI): 79.7–91.8] of patients continued treatment with Netakimab. Retention on NTK therapy was slightly better in “bio-naïve” vs patients who received biologics earlier: 88.7% (95% CI: 82.3–95.5) and 78.9% (95% CI: 67.5–92.2), respectively, without significant differences between groups ( $p=0.16$ ). 21 (15.3%) patients withdrew from study before visit 6. The main end of study reasons was lost to follow-up – 7 (5.1%) patients, and treatment inefficacy – 6 (4.4%) patients. The BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein) showed statistically significant decreases from baseline: by three times during the first 3 months of therapy and two times decrease during the first year of treatment. This trend continued in the second year of treatment, although with a lower rate of reduction. By week 104 of therapy, 52.9% (95% CI: 47.3–58.4) reached low disease activity ( $1.3 < \text{ASDAS} < 2.1$ ), 21.3% (95% CI: 12.8–29.8) had inactive disease ( $\text{ASDAS} < 1.3$ ). Netakimab was well tolerated by patients: AEs, related to therapy according to the investigator’s opinion, were reported in 8 (6.0%) patients.

**Conclusions.** In real-world clinical practice, 85.5% of patients continued treatment with Netakimab at the end of 104 weeks. By 104 weeks 74% patients had low disease activity or inactive disease. Netakimab was well tolerated by most of patients.

**Key words:** ankylosing spondylitis, radiological axial spondyloarthritis, Netakimab, drug retention rate, adverse events

**For citation:** Erdes S, 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, Chudinov AL. Real-world retention rate, effectiveness, and safety of netakimab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: Two-year results of the real world evidence LIBRA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):253–261 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-253-261

Анкилозирующий спондилит (АС), или рентгенологический аксиальный спондилоартрит (аксСпА), считается ключевой нозологической формой группы аксСпА. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и определение места нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в процессе лечения в начале двухтысячных годов позволило разработать действующую концепцию стратегии терапии АС с оптимистичным прогнозом заболевания.

Современные отечественные и зарубежные рекомендации по лечению АС предполагают применение персонифицированного подхода, включающего фармакологические и нелекарственные методы лечения, направленные на уменьшение воспаления, торможение структурного прогрессирования и сохранение функциональных способностей у пациентов с аксСпА [1, 2].

Согласно рекомендациям по ведению пациентов с аксСпА, при сохранении высокой активности заболевания (индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)  $\geq 2,1$ ) и отсутствии ответа на терапию как минимум двумя НПВП, назначенными последовательно в максимальных терапевтических дозах совместно с регулярной программой лечебной физкультуры, назначают ГИБП или ингибиторы Янус-киназ. К 2025 г. ГИБП доказали свою эффективность и безопасность как средство для долгосрочного лечения АС,

что особенно важно в свете данных о том, что отсутствие эффективного лечения и контроля за активностью воспалительного процесса может привести к структурному прогрессированию, формированию анкилоза крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, а также потере функции других вовлеченных в воспаление органов и систем, что в конечном счете часто приводит к потере трудоспособности и снижению качества жизни пациентов [3]. Современная парадигма предполагает неопределенно долгое, а в большинстве случаев пожизненное, применение ГИБП, в связи с чем успех лечения оценивается не только по динамике активности заболевания (с помощью индексов ASDAS и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index)) и безопасности проводимой терапии, но и по такому суррогатному показателю, как удержание на терапии тем или иным препаратом. Удержание на терапии («выживаемость терапии») определяется как продолжительность времени от начала до прекращения соответствующего лечения [4]. В условиях реальной клинической практики данный параметр предоставляет комплексную информацию об эффективности и безопасности лечения, соблюдении режима его назначения и удобстве применения [5].

Данные исследований по удержанию на терапии ГИБП в основном, получены при изучении особенностей лечения ревматоидного (РА) или псориатического (ПсА)

<sup>16</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России 362019, Российская Федерация, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40  
<sup>17</sup>БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» 644012, Российская Федерация, Омск, Березовая ул., 3

<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>Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 named after V.A. Nasonova 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

<sup>4</sup>Medical Center «Maximum of Health» 634021, Russian Federation, Tomsk, Frunze Avenue, 172/3  
<sup>5</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432063, Russian Federation, Ulyanovsk, Ill Internatsionala str., 7

<sup>6</sup>Kaliningrad Regional Clinical Hospital 236000, Russian Federation, Kaliningrad, Klinicheskaya str., 74  
<sup>7</sup>National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov 105203, Russian Federation, Moscow, Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70

<sup>8</sup>Medical Center «RevmaMed» 167031, Russian Federation, Syktyvkar, Klary Zetkin str., 50

артритов. Эти исследования показывают, что первый из назначенных ГИБП, как правило, демонстрирует большую эффективность и более длительное удержание на терапии, чем второй или последующий [2, 6, 7]. Исследований по удержанию на терапии при АС немного, и они подтверждают данные о большем удержании на терапии препаратом первой линии. Так, по данным одного из самых крупных ретроспективных когортных исследований, включавшего более 5000 пациентов с АС в Австралии из базы данных OPAL (Optimizing Patient outcome in Australian Rheumatology), медиана удержания на терапии первым ГИБП у пациентов с АС составила 96 месяцев (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 85–109), в то время как при переключении на последующие ГИБП она снижалась до 19 месяцев (95% ДИ: 16–22) во второй и до 15 месяцев (95% ДИ: 11–18) в третьей линии терапии ГИБП [4]. По данным ряда исследований, создается впечатление, что в целом при АС наблюдается лучшее удержание на терапии, чем при других нозологических формах артритов. Так, анализ удержания на терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) в греческой когорте пациентов со СпА (4288 пациенто-лет наблюдения) показал, что больные АС имели меньший риск отмены лечения вследствие первичной неэффективности в сравнении с пациентами с недифференцированным СпА ( $p=0,004$ ) и вследствие вторичной неэффективности в сравнении с пациентами с ПсА ( $p=0,030$ ). Наиболее длительное удержание на терапии было показано для не получавших ранее ГИБП пациентов мужского пола с АС, без внеаксиальных проявлений, ответивших на терапию в течение первого года [8]. В отдельных наблюдательных исследованиях была отмечена большая частота удержания на терапии иФНО- $\alpha$  [9] у пациентов с АС по сравнению с больными РА или ПсА; в других исследованиях было показано, что этот показатель практически одинаков при всех указанных заболеваниях [10].

Таким образом, данные по особенностям удержания на терапии при АС противоречивы и изучены в основном для иФНО- $\alpha$ . Вместе с тем иФНО- $\alpha$  являются не единственными представителями группы ГИБП, успешно применяемыми для лечения АС: в последнее десятилетие на 1-е место в лечении аксСпА выдвигаются ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 17А, позволяющие нормализовать уровень ИЛ-17А, являющегося одной из ключевых мишеней при лечении АС. Для обеспечения доступности российским пациентам с аксСпА самых передовых методов лечения особое значение имеет внедрение наталиума (НТК) — оригинального отечественного препарата из группы ингибиторов

ИЛ-17А в клиническую практику. В рамках программы клинических исследований НТК продемонстрировал долгосрочную эффективность и безопасность у пациентов с АС [11]. В исследовании ASTERA отмечались не только быстрая положительная динамика снижения активности заболевания по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, но и устойчивое сохранение достигнутых результатов через три года после начала терапии. Причем следует отметить, что профиль безопасности в целом был сопоставим с таковым в исследованиях других ингибиторов ИЛ-17А [11].

**Цель** исследования LIBRA — получение данных о безопасности наталиума в популяции пациентов с анкилозирующим спондилитом, в том числе с различными коморбидными заболеваниями, а также оценка длительности удержания на терапии в течение 2 лет лечения препаратом в реальной клинической практике.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведенное исследование (идентификационный номер протокола VCD-085-NIS-02/LIBRA) носило неинтервенционный характер, поэтому составление протокола лечения или предписаний по ведению пациентов не предусматривалось. Больные получали медицинскую помощь, включая препарат НТК, в соответствии с рутинной клинической практикой лечения АС в Российской Федерации. Участие пациента в исследовании не влияло на характер и объем терапии.

Дизайн исследования, который описан ранее [12], включал в себя 6 обязательных визитов (с указанием примерной длительности терапии к этому визиту):

визит 1 — неделя 0 (включение в исследование);

визит 2 — неделя 12;

визит 3 — неделя 24;

визит 4 — неделя 52;

визит 5 — неделя 76;

визит 6 — неделя 104 (завершение участия в исследовании).

В случае прекращения лечения НТК был предусмотрен обязательный дополнительный визит с указанием даты последнего введения препарата и причины прекращения терапии. Была возможность проведения визита дистанционно с помощью телефонного интервью.

Помимо обязательных визитов, допускалось проведение дополнительных визитов при необходимости оценки вновь возникших симптомов основного или сопутствующих заболеваний, нежелательных явлений (НЯ) и других клинически значимых параметров. Число дополнительных визитов не ограничивалось и определялось лечащим врачом.

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

<sup>10</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>11</sup>БЮСАД  
198515, Russian Federation, Saint Petersburg, Strelna, Svyazi str., 38, building 1

<sup>12</sup>Vladimir Regional Clinical Hospital  
600023, Russian Federation, Vladimir, Sudogorskoye Highway, 41

<sup>13</sup>Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Saratov  
410004, Russian Federation, Saratov, 1-y Stantsionny road, 7A, building 2

<sup>14</sup>Arthrologia LLC  
690042, Russian Federation, Vladivostok, Basargina str., 42V

<sup>15</sup>Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrinsevskaya str., 14

<sup>16</sup>North Ossetian State Medical Academy  
362019, Russian Federation, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40

<sup>17</sup>Omsk Regional Clinical Hospital  
644012, Russian Federation, Omsk, Berezovaya str., 3

#### Контакты:

Эрдес Шандор Федорович,  
**123456\_57@mail.ru**  
Contacts: Shandor Erdes,  
**123456\_57@mail.ru**

Поступила 18.03.2025

Принята 29.04.2025

#### Пациенты

В 23 исследовательских центрах Российской Федерации в исследование было включено 137 взрослых, больных АС, которые начали терапию НТК в условиях реальной клинической практики в период с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. и проводили ее согласно инструкции по медицинскому применению НТК [13]. Срез данных для анализа был выполнен в июне 2024 г. 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 исследовательском центре. Не было ограничений по сопутствующей патологии; участие пациента в исследовании не влияло на характер и объем терапии сопутствующих заболеваний.

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.

Перед включением в скрининг пациенты подписывали информированное согласие.

#### Критерии включения:

1. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет включительно на момент подписания информированного согласия.

3. Диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркской критериям (1984 г.).

4. Пациент был оценен по индексам BASDAI и/или ASDAS-СРБ (ASDAS с определением уровня С-реактивного белка) на момент начала терапии НТК.

5. НТК назначен по зарегистрированному показанию, согласно инструкции по медицинскому применению. Пациент получил не менее 1 введения НТК и получал НТК не более 12 недель до включения в исследование.

6. Перед назначением НТК пациенту проведено обследование, согласно клиническим рекомендациям, включающее скрининг на туберкулез, ВИЧ, вирусные гепатиты В и С.

#### Критерии невключения:

1. Участие пациента в любом интервенционном или неинтервенционном исследовании на момент подписания информированного согласия и в ходе данного исследования.

2. Препарат назначен с нарушением требований инструкции по медицинскому применению.

3. Неспособность пациента, по мнению врача-исследователя, регулярно приходить на визиты и следовать рекомендациям врача.

*Критерии исключения из исследования или аналитической части исследования:*

1. Отзыв пациентом информированного согласия.

2. Пациент включен в исследование с нарушениями критериев включения/не-включения.

3. Перевод пациента на другую таргетную терапию при недостаточной эффективности НТК.

4. Решение врача-исследователя о выведении пациента из исследования с обязательным указанием причины принятия решения.

5. В случае прекращения исследования по решению АО «БИОКАД», этического комитета или регуляторных органов.

6. Смерть пациента.

Клинико-демографические параметры исследуемой популяции пациентов подробно представлены ранее [12]. Обращает внимание, что средний возраст включенных в исследование пациентов на момент начала терапии НТК составил 42,3 года, среди них лиц мужского пола было около 68%. Длительность заболевания с момента установления диагноза составила в среднем 7 лет, при этом длительность заболевания от момента первых симптомов составляла в среднем 14 лет.

На момент начала лечения НТК у большинства пациентов отмечалась высокая и очень высокая активность заболевания: медиана уровня СРБ составила 10,4 мг/л (минимум-максимум (мин-макс) 0–120), медиана индекса активности BASDAI – 5,6 (мин-макс 0,6–10,1), ASDAS – 3,5 (мин-макс 0,8–6,1).

Артрит в момент исходного визита имели 92 (67,2%) пациента, энтезиты – 63 (46,0%). В анамнезе из внескелетных проявлений АС у 22 (16,1%) больных имелся увеит, у 4 (2,9%) – псориаз.

При включении в исследование НПВП получали 64 (68,6%) пациента, базисные противовоспалительные препараты (сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид) – 52 (38,0%), глюкокортикоиды (ГК) – 14 (10,2%). Предшествующий опыт терапии ГИБП имели 47 (34,3%) пациентов, 44 (32,1%) из них получали иФНО-α. 34 (72,3%) больных до включения в исследование получали 1 ГИБП, а остальные 14 (27,7%) – 2 и более. У 2 (1,5%) больных имелся предшествующий опыт терапии тофацитинибом.

#### Статистический анализ

Анализ выполнен на основании данных всех пациентов, включенных в исследование. Данные по показателям эффективности на визите 1 вносились исследователями ретроспективно на момент начала терапии НТК. При анализе эффективности лечения НТК значения показателей, зафиксированных после прекращения терапии НТК, не учитывались.

Для оценки удержания на терапии НТК построены кривые Каплана – Мейера. Для пациентов, не завершивших терапию со сроком наблюдения менее 104 недель, использовались данные заключительного обследования, полученные по дате последнего визита; для завершивших терапию или наблюдение после 104 недель – в точке 104 недели. Для сравнения кривых Каплана – Мейера между группами использовался логранговый критерий.

Оценка средних значений количественных переменных и долей пациентов с определенным уровнем активности заболевания на 12-й, 24-й, 52-й, 76-й и 104-й неделях терапии НТК выполнена с помощью оценки регрессий со смешанными эффектами с зависимой переменной для значения показателя, фиксированным эффектом для длительности терапии НТК к моменту оценки показателя (в неделях) и случайной регрессионной константой для каждого пациента. Зависимость от длительности терапии НТК моделировалась как нелинейная с помощью натуральных кубических сплайнов с четырьмя степенями свободы. Для непрерывных показателей оценивалась линейная регрессия, для счетных – отрицательная биномиальная, для дихотомических – логистическая, для порядковых – порядковая логистическая. По результатам оценки этих моделей рассчитаны разница в средних значениях непрерывных показателей и отношение средних значений счетных показателей в 12, 24, 52, 76 и 104 недели терапии по сравнению с началом терапии НТК.

Поскольку исследование являлось неинтервенционным и проводилось в условиях реальной клинической практики; длительность терапии НТК к моменту визитов 2–6 сильно варьировала между пациентами и в значительной части случаев отличалась от примерного плана, приведенного в протоколе исследования, более чем на 1 неделю в меньшую или большую сторону. Поэтому для получения выводов относительно средних значений показателей эффективности и их изменений при заданной

длительности терапии НТК вместо оценки простых средних арифметических значений по визитам и средних изменений между визитами оценивались регрессионные модели для зависимости значений соответствующего показателя от фактической длительности терапии НТК на момент оценки этого показателя, в которых зависимость наблюдений (повторные измерения) учитывалась с помощью случайной регрессионной константы.

Все используемые статистические тесты и доверительные интервалы являлись двусторонними. Вероятность ошибки первого рода (пороговый уровень значимости) – 0,05.

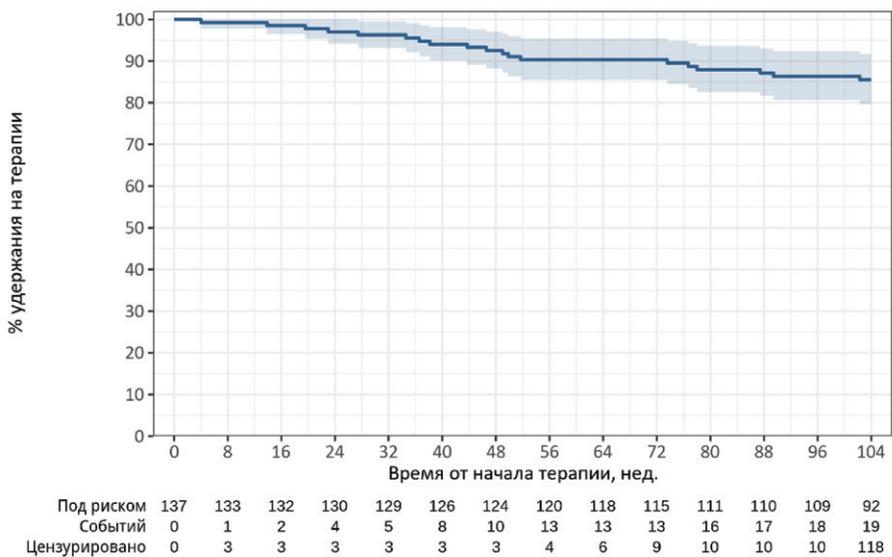
### Результаты

За период исследования досрочно (до визита 6) выбыл 21 (15,3%) пациент из 137. Основные причины прекращения участия в исследовании – потеря из-под наблюдения ( $n=7$ ; 5,1%) и неэффективность терапии ( $n=6$ ; 4,4%) (табл. 1). Другие причины встречались в единичных случаях (табл. 1).

Медиана длительности наблюдения составила 104 недели (мин-макс 1–137).

К 104-й неделе терапии НТК 85,5% (95% ДИ: 79,7–91,8) больных АС продолжали терапию (рис. 1).

Пациенты, которые имели опыт предшествующей терапии ГИБП, реже удерживали терапию НТК до 104-й недели, чем больные, ранее не получавшие ГИБП: 78,9% (95% ДИ: 67,5–92,2) и 88,7% (95% ДИ: 82,3–95,5) соответственно; эти различия не достигали статистической значимости ( $p=0,16$ ). При этом, если пациент до начала настоящего исследования имел опыт лечения только одним ГИБП, частота удержания на терапии НТК к 104-й неделе составляла 80,4% (95% ДИ: 67,4–95,8), а если двумя ГИБП и более – то 75,2% (95% ДИ: 54,2–100) (рис. 2). Статистически значимых различий в удержании на терапии



**Рис. 1.** Доля пациентов, продолжающих терапию нетакимабом, с 95%-м доверительным интервалом: «Под риском» – количество пациентов, находящихся под наблюдением в соответствующий момент времени на терапии нетакимабом; «Событий» – кумулятивное количество случаев прекращения терапии НТК к данному моменту времени; «Цензурировано» – кумулятивное количество случаев цензурирования (завершения наблюдения без прекращения терапии НТК) к данному моменту времени

**Таблица 1.** Распределение пациентов, выбывших из исследования до визита 6

Распределение пациентов	n (%)
Включено в анализ	137 (100)
Преждевременно выбыло (до визита 6), в том числе по причинам:	21 (15,3)
потеря из-под наблюдения	7 (5,1)
неэффективность терапии	6 (4,4)
нежелательные явления	2 (1,5)
ремиссия	2 (1,5)
смена терапии по месту жительства	2 (1,5)
недоступность препарата	1 (0,7)
отзыв информированного согласия	1 (0,7)

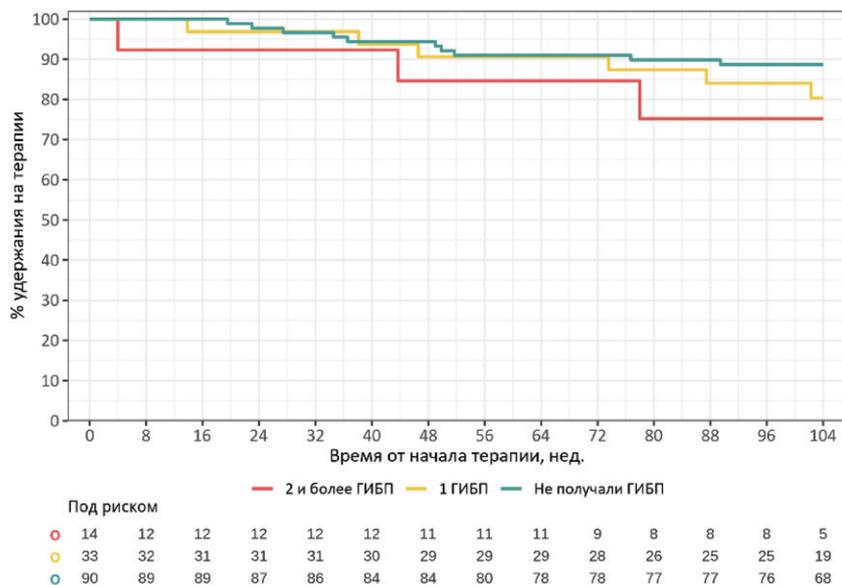


Рис. 2. Доля пациентов, продолжающих терапию нетакимабом, в зависимости от опыта предшествующей терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)

Таблица 2. Динамика средних значений показателей эффективности на 0-й, 12-й, 24-й, 52-й, 76-й и 104-й неделях терапии нетакимабом

Показатели	Неделя	Среднее значение (95% ДИ)	Разница средних по сравнению с 0-й неделей (95% ДИ)	p для разницы средних
BASDAI	0	5,5 (5,1–5,8)		
	12	3,7 (3,4–4,0)	-1,8 (-2,2; -1,4)	<0,001
	24	3,0 (2,7–3,4)	-2,4 (-2,8; -2,1)	<0,001
	52	2,7 (2,4–3,1)	-2,7 (-3,1; -2,3)	<0,001
	76	2,6 (2,2–2,9)	-2,9 (-3,3; -2,5)	<0,001
	104	2,5 (2,1–2,8)	-3,0 (-3,4; -2,6)	<0,001
ASDAS	0	3,5 (3,3–3,7)		
	12	2,4 (2,3–2,6)	-1,1 (-1,3; -0,9)	<0,001
	24	2,1 (2,0–2,3)	-1,4 (-1,6; -1,1)	<0,001
	52	2,1 (1,9–2,2)	-1,4 (-1,7; -1,2)	<0,001
	76	1,8 (1,6–2,0)	-1,7 (-2,0; -1,4)	<0,001
	104	1,8 (1,6–1,9)	-1,7 (-2,0; -1,5)	<0,001
СРБ, мг/л	0	21,4 (19,1–23,7)		
	12	7,6 (5,3–9,8)	-13,8 (-17,3; -10,3)	<0,001
	24	4,4 (2,5–6,3)	-16,9 (-20,4; -13,4)	<0,001
	52	5,9 (3,7–8,1)	-15,4 (-19,0; -11,9)	<0,001
	76	4,7 (2,3–7,0)	-16,7 (-20,5; -12,8)	<0,001
	104	3,8 (1,4–6,2)	-17,6 (-21,5; -13,7)	<0,001
BASMI	0	3,9 (3,5–4,2)		
	12	3,6 (3,3–4,0)	-0,3 (-0,5; -0,04)	0,012
	24	3,5 (3,2–3,9)	-0,3 (-0,6; -0,1)	0,001
	52	3,4 (3,0–3,7)	-0,5 (-0,8; -0,3)	<0,001
	76	3,2 (2,8–3,5)	-0,7 (-1,0; -0,5)	<0,001
	104	3,3 (3,0–3,6)	-0,6 (-0,8; -0,3)	<0,001
BASFI	0	4,4 (4,0–4,8)		
	12	3,5 (3,2–3,9)	-0,9 (-1,2; -0,5)	<0,001
	24	3,0 (2,7–3,4)	-1,3 (-1,7; -1,0)	<0,001
	52	2,6 (2,2–3,0)	-1,8 (-2,2; -1,5)	<0,001
	76	2,4 (2,0–2,8)	-2,0 (-2,4; -1,6)	<0,001
	104	2,3 (1,9–2,7)	-2,1 (-2,5; -1,7)	<0,001

Примечание: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; СРБ – С-реактивный белок; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; средние значения и разница средних приводятся по результатам оценки линейных смешанных моделей; 95%-й доверительный интервал и r для разницы средних – после коррекции Дуннетта

НТК в зависимости от количества ГИБП в предшествующей терапии не было ( $p=0,327$ ).

На 104-й неделе доля пациентов, продолжающих терапию НТК в зависимости от опыта предшествующей терапии, была следующей: 88,7% – в группе пациентов, не получавших ГИБП в анамнезе («зеленая кривая»); 80,4% – в группе пациентов, получавших один ГИБП в анамнезе («желтая кривая»); 75,2% – в группе пациентов, получавших два и более ГИБП или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов в анамнезе («красная кривая») ( $p=0,327$ ).

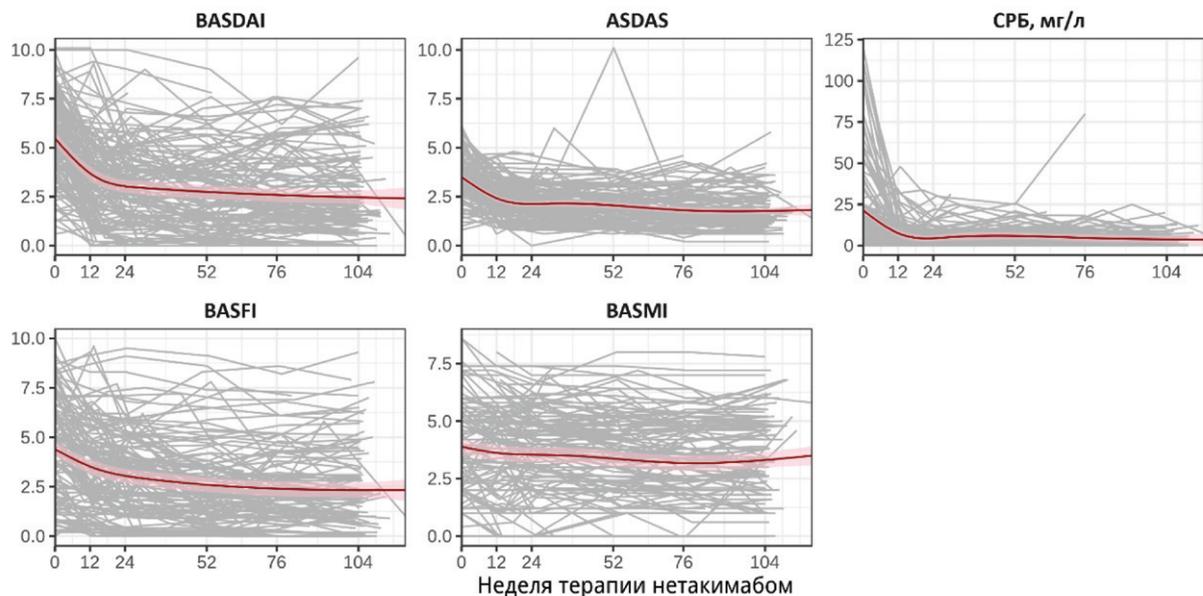
Дальнейший анализ показал, что к 104-й неделе выживаемость терапии НТК без ее отмены в связи с неэффективностью составила 90,4% (95% ДИ: 85,3–95,7), а выживаемость терапии без ее отмены в связи с НЯ – 98,4% (95% ДИ: 96,3–100).

Средние значения отдельных количественных клинических показателей в точках 0, 12, 24, 52, 76, 104 недели терапии НТК, а также разница в средних по сравнению с началом терапии НТК приведены в таблице 2.

Согласно данным таблицы 2, за первые 12 недель терапии значение BASDAI снизилось в среднем на 1,8 (95% ДИ: 1,4–2,2), ASDAS – на 1,1 (95% ДИ: 0,9–1,3), что соответствует снижению примерно на треть; за 52 недели терапии – на 2,7 (95% ДИ: 2,3–3,1) и 1,4 (95% ДИ: 1,2–1,7) соответственно, что соответствует снижению почти вдвое. Тенденция к снижению активности заболевания сохранялась и на втором году терапии НТК, хотя этот процесс уже был не столь значительным. Еще более существенным было снижение уровня СРБ: за 12 недель терапии – более чем в 2 раза, на 13,8 мг/л (95% ДИ: 10,3–17,3); за 52 недели – на две трети, на 15,4 мг/л (95% ДИ: 11,9–19,0). Улучшение наблюдалось и при анализе функции аксиального скелета у пациентов с АС за период терапии НТК, но метрологический индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) показал не столь значимые изменения по сравнению с исходным значением.

Продемонстрировано, что основные, наиболее значимые, клинические изменения происходят в первые 24 недели терапии НТК, затем скорость развития изменений заметно снижается (рис. 3).

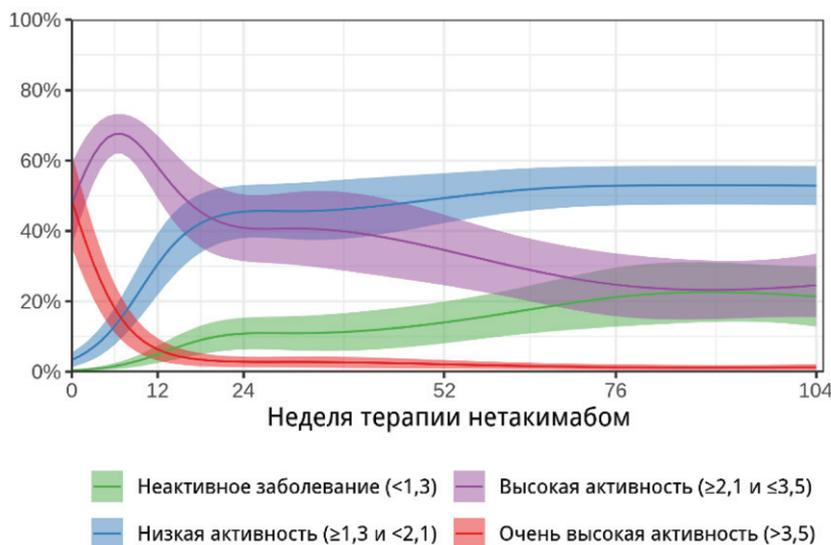
Рисунок 4 демонстрирует динамику доли пациентов с разными уровнями активности болезни на разных сроках терапии НТК: к моменту окончания исследования низкую активность заболевания



**Рис. 3.** Индивидуальная динамика и динамика средних значений (с 95%-м доверительным интервалом) для некоторых показателей активности и функционирования: BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; СРБ – С-реактивный белок; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

( $1,3 < ASDAS < 2,1$ ) имели 52,9% больных, а неактивное заболевание ( $ASDAS < 1,3$ ) – 21,3%, т. е. практически 75% больных достигли декларированных стратегией Т2Т (Treat-To-Target) целей. Также можно наблюдать, что на неделе 0 доля пациентов с высокой активностью ( $2,1 < ASDAS < 3,5$ ) составляла 47,6%, с очень высокой – 48,6%. К концу наблюдения (104-я неделя) эти показатели составили 24,5% и 1,3% соответственно.

Помимо клинической эффективности, важнейшим аспектом возможности практического применения любого лекарственного препарата является его безопасность. На протяжении анализируемого периода хотя бы одно НЯ было зарегистрировано у 8 (6,0%) из 137 включенных в исследование пациентов (табл. 3). У 4 (3,0%) из них НЯ были связаны с терапией, по мнению исследователя. У 1 (0,7%) пациента было НЯ, отвечавшее критериям серьезности – обострение хронического колита. Летальных исходов не было [12].



**Рис. 4.** Доли пациентов с разным уровнем активности анкилозирующим спондилитом по Ankylosing Spondylitis Disease Score (с 95%-м доверительным интервалом) на разных сроках исследования

**Таблица 3.** Нежелательные явления, наблюдавшиеся в исследовании LIBRA

Наименование НЯ	Отмена нетакимаба	Исход НЯ	НЯ отвечает критериям серьезности	Степень связи НЯ с применением нетакимаба по мнению исследователя
Коронавирусная инфекция COVID-19	временная/нет	Выздоровление без последствий	Нет	Сомнительная
Латентный туберкулез	нет	Улучшение состояния	Нет	Возможная
Алопеция	нет	Улучшение состояния	Нет	Возможная
Терминальный илеит, минимальные признаки воспаления	да	Улучшение состояния	Нет	Возможная
Назофарингит	нет	Выздоровление без последствий	Нет	Возможная
Колит, обострение	да	Выздоровление без последствий	Да	Сомнительная
Острый синусит	нет	Не известно	Нет	Сомнительная

**Примечание:** НЯ – нежелательное явление

Следует дополнительно остановиться на инфекционных НЯ, повышение частоты которых может быть ожидаемым при использовании ингибиторов ИЛ-17А. Такие НЯ были зафиксированы в 5 случаях: назофарингит, синусит, латентная туберкулезная инфекция и 2 случая COVID19. В 4 случаях отмены НТК не потребовалось, в 1 случае была временная отмена НТК по решению лечащего врача.

### Обсуждение

В целях оценки удержания на терапии как суррогатного показателя эффективности и безопасности длительного применения НТК в условиях реальной клинической практики нами было проведено наблюдательное многоцентровое исследование, направленное на изучение частоты удержания на терапии НТК больных активным АС в реальной клинической практике, — исследование LIBRA. Было доказано, что подавляющее большинство пациентов с АС (85,5%) к 104-й неделе от начала лечения продолжали терапию НТК. Следует также отметить, что среди включенных в исследование LIBRA 137 пациентов через 2 года после начала терапии около 74% имели низкую активность или неактивную стадию болезни. При анализе выживаемости терапии другим применяемым в России и в мировой практике ингибитором ИЛ-17А, секукинумабом [13], выполненном на основании данных 13 европейских регистров, показано, что через 24 месяца 64% из 767 больных акСпА продолжали терапию секукинумабом.

Результаты нашего исследования показали, что статистически значимых различий в удержании на терапии в зависимости от опыта предшествующей терапии ГИБП нет: у пациентов, которые их ранее не получали, выживаемость терапии НТК к 104-й неделе составила 88,7%; у пациентов, которые имели опыт применения одним ГИБП, — 80,4%, двумя и более ГИБП — 75,2%. При этом известно, что назначение иФНО- $\alpha$  в качестве второй линии терапии сопровождалось уменьшением длительности удержания на терапии к 24-му месяцу вдвое [4].

Проведенный анализ эффективности НТК при его длительном применении продемонстрировал клинически значимое улучшение состояния пациентов уже в первые 12 недель терапии. Положительная динамика сохраняется, хоть и с меньшими темпами улучшения, и далее, на протяжении всего анализируемого периода (104 недели). Эти результаты позволяют критично подходить к рекомендациям европейских ревматологов [2], предлагающих при недостижении клинического улучшения, т. е. уменьшения ASDAS на 1,1 балла к 12-й неделе, сменить ГИБП. В реальной отечественной клинической практике это зачастую сложно выполнить. Поэтому, учитывая полученные в настоящем исследовании данные о нарастании эффективности НТК и после 12 недель применения, имеет смысл даже при более медленной положительной динамике продолжить терапию НТК.

Другим важным результатом данного исследования является тот факт, что доля пациентов с АС, достигших низкой активности/неактивного состояния к 104-й неделе исследования LIBRA, составляла 74,2%, что хорошо согласуется с данными, полученными в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании ASTERA [11] — 75%. Важным представляется тот факт, что соответствие между данными заслепленного клинического исследования и реальной практики наблюдалось, несмотря на то, что обследованные пациенты статистически значимо различались

по длительности заболевания и по исходной активности процесса [14–16].

Анализ безопасности показал, что больные удовлетворительно переносят НТК; подавляющее большинство зафиксированных в рамках исследования НЯ были ожидаемыми и описанными ранее для ингибиторов ИЛ-17 [13].

За анализируемый период было зарегистрировано два случая заболеваний кишечника (терминальный илеит и колит), развившихся на фоне терапии НТК. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) также являются известными для класса ингибиторов ИЛ-17 нежелательными явлениями. В ходе клинических исследований НТК и в постмаркетинговом периоде регистрировались случаи ВЗК — эта информация отражена в инструкции по медицинскому применению/общей характеристике лекарственного препарата НТК. В обоих случаях НТК отменен и назначена соответствующая терапия [13].

В целом профиль безопасности НТК соответствует известным данным, полученным в ходе клинических исследований, и данным о профиле безопасности других ингибиторов ИЛ-17, зарегистрированных для применения у пациентов с АС. Таким образом, подавляющее большинство связанных с терапией НЯ были ожидаемыми и завершились улучшением состояния или полным выздоровлением.

### Заключение

Большинство (85,5%) пациентов продолжали лечение НТК к 104-й неделе от его начала; пациенты с опытом предшествующей терапии ГИБП и больные, не получавшие ранее эти препараты, имели близкие показатели удержания на терапии НТК.

Клинически значимое улучшение на фоне использования НТК развивалось уже в первые 12 недель лечения с сохранением положительной динамики в течение всего анализируемого периода (104 недели постоянного применения НТК).

Эффективность НТК к 24-му месяцу составила 74% (такова доля пациентов, имевших к 104-й неделе наблюдение низкую активность заболевания или неактивный АС).

Анализ безопасности лечения НТК указывает на то, что препарат удовлетворительно переносится большинством пациентов, а развившиеся НЯ значимо не влияют на удержание пациентов на терапии (подавляющее большинство зафиксированных в рамках исследования НЯ были ожидаемыми и описанными ранее для ингибиторов ИЛ-17А).

### 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.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА, Оттева ЭН, Дубинина ТВ, Бадюкин 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
2. 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
3. Эрлес ШФ. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита/анкилозирующего спондилита. *Современная ревматология*. 2021;15(2):94-105. [Erdes SF. Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):94-105 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-94-105
4. Griffiths H, Smith T, Mack C, Leadbetter J, Butcher B, Acar M, et al. Persistence to biologic therapy among patients with ankylosing spondylitis: An observational study using the OPAL dataset. *J Rheumatol*. 2022;49(2):150-156. doi: 10.3899/jrheum.201551
5. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, Ferrándiz L, Ruiz-Vilaverde R, de la Cueva P, et al.; from the Spanish Group of Psoriasis. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(4):334-346. doi: 10.1080/09546634.2017.1395794
6. Acar M, Juneja P, Handel M. Treatment persistence of subcutaneous TNF inhibitors among Australian patients with immune-mediated rheumatic disease (IMRD). *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2018;10:151-160.
7. 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(1):128. doi: 10.1186/s13075-019-1908-9
8. Flouri ID, Markatseli TE, Boki KA, Papadopoulos I, Skopouli FN, Voulgari PV, et al. Comparative analysis and predictors of 10-year tumor necrosis factor inhibitors drug survival in patients with spondyloarthritis: First-year response predicts longterm drug persistence. *J Rheumatol*. 2018;45(6):785-794. doi: 10.3899/jrheum.170477
9. Machado MA, Moura CS, Ferré F, Bernatsky S, Rahme E, Acurcio Fde A. Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rev Saude Publica*. 2016;50:50. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006265
10. Weinstein CLJ, Meehan AG, Lin J, Briscoe SD, Govoni M. Long-term golimumab persistence: Five-year treatment retention data pooled from pivotal phase III clinical trials in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(12):3397-3405. doi: 10.1007/s10067-023-06760-z
11. Мазуров ВИ, Эрлес ШФ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2024;18(1):35-46. [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaidukova IZ, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active ankylosing spondylitis: Results of three years of use in the international multicentre, randomized, double-blind, phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):35-46 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-35-46
12. Эрлес Ш, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Аношенкова ОН, Виноградова ИБ, Грабовецкая ЮЮ, и др. 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. [Erdes Sh, Mazurov VI, Gaidukova IZ, Anoshenkova ON, Vinogradova IB, Grabovetskaya YuYu, et 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
13. Эфлейра®, ЛП-№=(005293)-(ПГ-РУ). 2024. [Efleira, Drug №=(005293)-(ПГ-РУ). 2024 (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2024/09/30/1509140/29e54a2a-45f6-4a55-b39c-480d32901f41.pdf> (Accessed: 12<sup>th</sup> January, 2025).
14. Pons M, Georgiadis S, Østergaard M, Ahmadzay ZF, Glinborg B, Heberg J, et al. Four-year secukinumab treatment outcomes in European real-world patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2025;92(3):105824. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105824
15. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрлес ШФ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, 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, Gaidukova IZ, Erdes Sh, 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
16. 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/ljppqqe

Эрлес Ш.Ф. 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>

Епифанова 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/0000-0002-6341-33341>

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>

Чудинов А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-5683>