

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

Мазуров В.И.^{1,2}, Гайдукова И.З.^{1,2}, Эрдес Ш.³, Дубинина Т.В.³, Пристром А.М.⁴, Кундер Е.В.⁴, Сорока Н.Ф.⁵, Кастанаян А.А.⁶, Поварова Т.В.⁷, Жугрова Е.С.^{1,8}, Плаксина Т.В.⁹, Шестерня П.А.¹⁰, Кропотина Т.В.¹¹, Антипова О.В.¹², Смолярчук Е.А.¹³, Цюпа О.А.¹⁴, Абдулганиева Д.И.¹⁵, Лапшина С.А.¹⁵, Кречикова Д.Г.¹⁶, Гордеев И.Г.¹⁷, Несмеянова О.Б.¹⁸, Тыренко В.В.¹⁹, Иливанова Е.П.²⁰, Стрелкова А.В.²¹, Еремеева А.В.²²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ России, г. Санкт-Петербург, Россия; ²СПБ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», г. Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва, Россия; ⁴УЗ «1-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь; ⁵ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» г. Минск, Республика Беларусь; ⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ⁷НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции „Саратов II“ ОАО „РЖД“», г. Саратов, Россия; ⁸СПБ ГБУЗ «Городская поликлиника № 38», г. Санкт-Петербург, Россия; ⁹ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ России, г. Красноярск, Россия; ¹¹БУЗ Омской области

Нетакимаб (НТК) — оригинальные гуманизированные моноклональные антитела к интерлейкину-17А (ИЛ-17А). Цель исследования — оценить эффективность и безопасность НТК по сравнению с плацебо в течение 16 нед в исследовании III фазы (BCD-085-5/ASTERA) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы. BCD-085-5/ASTERA представляет собой двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное клиническое исследование III фазы. В него включали пациентов, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС, (1984), у которых сохранялась активность (индекс BASDAI $\geq 4,0$) на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). 228 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК или в группу плацебо. Введение НТК в дозе 120 мг и плацебо выполняли подкожно на неделях 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед вплоть до 14 нед. Начиная с 16 нед все пациенты группы НТК и пациенты группы плацебо, не достигшие 20% улучшения по критериям ASAS, получали НТК в разовой дозе 120 мг 1 раз в 2 нед подкожно в открытом режиме. Планируемая длительность применения НТК в рамках исследования составляет 3 года.

Результаты. Относительное количество пациентов, достигших 40% улучшения по критериям ASAS (ASAS40) на 16 нед (первичный показатель эффективности) в группе НТК, составило 40,4% и превысило таковое в группе плацебо (2,6%) ($p < 0,0001$, 95% доверительный интервал 27,4%; 48,1%). Уменьшение выраженности боли в спине, сопровождавшееся снижением лабораторных маркеров воспаления, отмечалось через неделю после первого введения НТК. Профили безопасности НТК и ПЛ были сопоставимы. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) в группе НТК были нейтропения (7,0%) и повышение активности аланинаминотрансферазы сыворотки крови (6,1%).

Заключение. Подкожное введение НТК в дозе 120 мг по эффективности превосходит ПЛ у пациентов с активным АС, характеризуется быстрым развитием эффекта и благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: нетакимаб, интерлейкин 17А, моноклональное антитело, анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит.

Для ссылки: Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Эрдес Ш.3 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.

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

Mazurov V.I.^{1,2}, Gaydukova I.Z.^{1,2}, Erdes Sh.³, Dubinina T.V.³, Pristrom A.M.⁴, Kunder E.V.⁴, Soroka N.F.⁵, Kastanayan A.A.⁶, Povarova T.V.⁷, Zhugrova E.S.^{1,8}, Plaksina T.V.⁹, Shesternya P.A.¹⁰, Kropotina T.V.¹¹, Antipova O.V.¹², Smolyarchuk E.A.¹³, Tciupa O.A.¹⁴, Abdulganieva D.I.¹⁵, Lapshina S.A.¹⁵, Krechikova D.G.¹⁶, Gordeev I.G.¹⁷, Nesmeyanova O.B.¹⁸, Tyrenko V.V.¹⁹, Ilivanova E.P.²⁰, Strelkova A.V.²¹, Eremeeva A.V.²²

Netakimab (NTK) is a humanized monoclonal antibody targeting interleukin-17A.

Objective. The main objective of BCD-085-5/ASTERA study was to prove superiority of NTK over placebo and assess its safety in patients with active AS.

Subjects and methods. BCD-085-5/ASTERA was a double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study, which included 228 adult patients with active AS, persisting despite active treatment with NSAIDs. AS was considered active at BASDAI score ≥ 4.0 . Patients were blindly randomized (1:1) to receive subcutaneous injections

of NTK (120 mg) or placebo at weeks 0, 1, 2 and then every other week up to week 14. Starting from week 16 all patients from NTK group and patients from placebo group not achieving ASAS20 were switched to open label 120 mg NTK s/c once every two weeks. The total duration of treatment with NTK was 3 years.

Results. Higher proportion of patients had ASAS40 response at week 16 (primary endpoint) in NTK arm compared to placebo (40,4 vs 2,6%, $p < 0,0001$, 95% CI [27,4%; 48,1%]). Spinal pain subsided and laboratory inflammation markers decreased within one week after the first NTK injection. NTK safety profile was comparable to that of placebo. The most common for NTK adverse events were neutropenia (7,0%) and ALT increase (6,1%).

Conclusion. Subcutaneous NTK at 120 mg dose demonstrated superior efficacy vs placebo, with fast onset of response and favorable safety profile when used in patients with ankylosing spondylitis.

Key words: netakimab, BCD-085, monoclonal antibody, interleukin 17A, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis.

For reference: Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Erdes Sh., Dubinina T.V., Pristrom A.M. 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-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice. 2020; 58 (4):376–386 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-376-386

Анкилозирующий спондилит (АС) – заболевание из группы спондилоартритов, для которого характерен дебют в молодом возрасте (до 45 лет), неуклонное прогрессирование и высокая частота потери трудоспособности. До недавнего времени в случае неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) единственным вариантом терапии для пациентов с высокой активностью АС являлось назначение ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)- α , хорошо изученных и широко используемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. Вместе с тем применение ингибиторов ФНО- α имеет ряд ограничений, связанных как с потерей эффективности, так и с развитием класс специфических нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [2–4]. В связи с этим на определенном этапе изучения АС и применения ингибиторов ФНО- α возникла потребность в поиске новых терапевтических «мишеней». Получение доказательств значимого участия интерлейкина (ИЛ)-17 в патогенезе спондилоартритов способствовало разработке нового класса препаратов – ингибиторов ИЛ-17.

С момента начала использования моноклональных антител к ИЛ-17A (секукинумаб, «Новартис фарма») [5] были накоплены доказательства эффективности препарата в лечении пациентов с АС, у которых в 60% случаев отмечалось 20% улучшение по критериям ASAS (ASAS20, Assessment of Spondylo Arthritis International Society) [6–9]. В дальнейшем были получены данные об эффективности иксекизумаба («Эли Лили»), гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-17A (ИЛ-17A и гетеродимеру ИЛ-17A/F), продемонстрировавшего ответ ASAS20 в 46–69% случаев в зависимости от предшествующего применения ингибиторов ФНО- α [8, 10].

Первоначально ингибиторы ИЛ-17A использовались у больных АС при неэффективности предшествующего лечения ингибиторами ФНО- α , однако по мере накопления опыта их стали назначать и в «первой линии» терапии [11, 12]. Считается, что ингибиторы ФНО- α и ИЛ-17A обладают сопоставимой

клинической эффективностью. В ряде исследований отмечено влияние ингибиторов ИЛ-17A на рентгенологическое прогрессирование АС, что позволило рекомендовать их назначение пациентам, ранее не получавшим ГИБП [12]. В отличие от ингибиторов ФНО- α профиль безопасности ингибиторов ИЛ-17A представляется более благоприятным в связи с менее выраженным подавлением противоинфекционного иммунитета, в первую очередь активации туберкулезной инфекции [13, 14]. В целом вне зависимости от показаний к применению частота НЛР, связанных с препаратом, была достаточно низка и составила около 6%, а образование анти-лекарственных антител зафиксировано менее чем у 1% больных [15]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные об опыте применения ингибиторов ИЛ-17A у пациентов с АС свидетельствуют о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности этих препаратов.

Нетакимаб (НТК) – оригинальное моноклональное антитело (мАТ) к ИЛ-17A, разработанное российской биотехнологической компанией ЗАО «БИОКАД». В рамках исследований II фазы у пациентов с псориазом и АС была установлена терапевтическая доза, а также показан благоприятный профиль безопасности при многократном применении [16, 17]. В настоящей работе представлены результаты первых 16 нед плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) III фазы BCD-085-5/ASTERA, в котором оценивалась эффективность и безопасность НТК у пациентов с активным АС.

Целью исследования являлось подтверждение превосходства НТК над плацебо (ПЛ) по параметрам эффективности и оценка безопасности НТК у пациентов с активным АС.

Пациенты и методы. BCD-085-5/ASTERA – международное многоцентровое РПКИ III фазы у пациентов с активным АС (ClinicalTrials.gov NCT03447704), которое проводится в 19 центрах на территории Российской Федерации и 2 центрах в Республике Беларусь в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

«Областная клиническая больница», г. Омск, Россия; ¹²ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», г. Иркутск, Россия; ¹³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ России (Сеченовский университет), г. Москва, Россия; ¹⁴КГБУЗ «Городская больница № 4, г. Барнаул», г. Барнаул, Россия; ¹⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ России, г. Казань, Россия; ¹⁶НУЗ «Отделенческая больница на станции „Смоленск“ ОАО „РЖД“», г. Смоленск, Россия; ¹⁷ГУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия; ¹⁸ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия; ¹⁹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург, Россия; ²⁰ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», г. Санкт-Петербург, Россия; ²¹ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич», г. Архангельск, Россия, ²²ЗАО БИОКАД, г. Санкт-Петербург, Россия. ¹191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ² 190068, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30; ³115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ⁴16220013 Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 64; ⁵220045 Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8; ⁶ 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, корп. 8; ⁷12410004, г. Саратов, 1-й Станционный проезд, д.7; ⁸191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кавалергардская, 26, лит. А; ⁹603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ¹⁰660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ¹¹644111, г. Омск,

ул. Березовая, 3; ¹²664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118; ¹³19146, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 19, с. 1; ¹⁴656050, г. Барнаул, Алтайский край, ул. имени А. Юрина, 166А; ¹⁵420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49; ¹⁶300099, г. Новосибирск, ул. Серебренниковская, д. 42; ¹⁷214025, г. Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, д. 15; ¹⁸111539, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23; ¹⁹454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 70; ²⁰194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²¹194291, г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45-49; ²²163001, г. Архангельск, ул. Суворова, 1; ²³198515 Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А.

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St-Petersburg, Russia; ²St-Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No 25, St-Petersburg, Russia; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁴City Clinical Hospital One, Minsk, Republic of Belarus; ⁵City Clinical Hospital 9, Minsk, Republic of Belarus; ⁶Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-on-Don, Russia; ⁷Railway Clinical Hospital at the Saratov II Station ОАО «RZhD», Saratov, Russia; ⁸City Polyclinic No. 38, St-Petersburg, Russia; ⁹N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ¹⁰prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; ¹¹ Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia; ¹² Irkutsk Clinical Hospital №1, Irkutsk, Russia; ¹³First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia; ¹⁴City Hospital No. 4, Barnaul, Russia; ¹⁵Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ¹⁶Sectional Hospital at the Smolensk Station, ОАО

(Good Clinical Practice, GCP) и принципами Хельсинской декларации. Набор пациентов осуществлялся с февраля по сентябрь 2018 г. Все участники добровольно подписали информированное согласие до начала всех процедур исследования.

Критерии отбора. В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с установленным более чем за 3 мес до даты подписания информированного согласия диагнозом АС, соответствовавшим модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984). Активность заболевания считалась высокой при значении индекса BASDAI (the Bath AS Disease Activity Index) $\geq 4,0$, интенсивности боли в позвоночнике $\geq 4,0$ по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), где 0 соответствует отсутствию боли, а 10 – максимальной выраженности боли. До включения в исследование пациенты получали не менее двух НПВП на протяжении как минимум 1 мес. Допускалось включение в исследование пациентов, получавших не более 2 ингибиторов ФНО- α , в случае их непереносимости или неэффективности терапии на протяжении 3 мес и более, при условии, что последнее введение ингибиторов ФНО- α было выполнено не менее чем за 12 нед до подписания информированного согласия. Разрешалось включение пациентов, получавших пероральные глюкокортикоиды в дозе, не превышающей 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон), и базисные противовоспалительные препараты (БПВП), если их доза была стабильна на протяжении 4 нед до даты подписания информированного согласия.

В исследование не включали лиц, ранее получавших ИЛ-17А или ингибиторы его рецептора, пациентов с тотальным анкилозом позвоночника, тяжелой сопутствующей патологией (например, инфекционными заболеваниями), туберкулезом (в том числе

и в анамнезе), другими аутоиммунными заболеваниями, а также имеющих противопоказания к магнитно-резонансной томографии (МРТ).

План исследования. Всего было включено 228 пациентов, которые были распределены в соотношении 1:1 в группу НТК, который назначался в дозе 120 мг (n=114) или в группу ПЛ (n=114). Рандомизации предшествовала стратификация по выраженности активности заболевания (BASDAI 4,0–6,0/BASDAI $\geq 7,0$), предшествующей терапии ингибиторами ФНО- α (получавшие/не получавшие) и наличию энтезитов по индексу MASES (Maastricht AS Enthesitis Score) – MASES 0/MASES $\geq 1,0$. Введение НТК/ПЛ осуществляли на неделях 0, 1, 2 (период индукции) и далее 1 раз в 2 нед вплоть до 14 нед включительно. Начиная с 16 нед все пациенты группы ПЛ, не достигшие ответа ASAS20, переводились на терапию НТК в дозе 120 мг, пациенты группы ПЛ, достигшие ASAS20 на 16 нед, исключались из исследования (рис. 1).

Параметры оценки. В ходе исследования оценивалась эффективность, безопасность и иммуногенность НТК.

Параметры эффективности. Первичным показателем эффективности являлось относительное количество пациентов, достигших ответа ASAS40 [18] на 16 нед исследования (улучшение $\geq 40\%$ и ≥ 2 пунктов по шкале 0–10 как минимум в трех доменах ASAS из четырех без ухудшения в оставшемся домене). Исследование базировалось на гипотезе превосходства: предполагалось, что НТК превосходит по эффективности ПЛ при лечении пациентов с АС.

Вторичные показатели эффективности оценивались на неделях 4, 8, 12, 16. К ним относились:

- ASAS20 – улучшение $\geq 20\%$ и ≥ 1 пункта по шкале 0–10 как минимум в трех

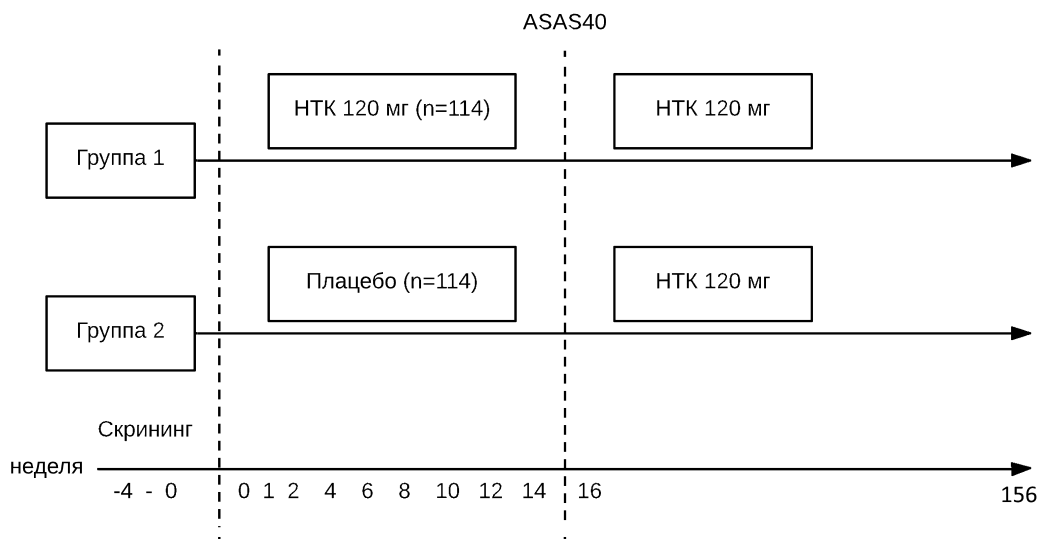


Рис. 1. Дизайн исследования

доменах ASAS из четырех без ухудшения $\geq 20\%$ и ≥ 1 пункта в оставшемся домене [18];

- ASAS5/6 – улучшение $\geq 20\%$ как минимум в пяти доменах ASAS из шести [18];
- частичная ремиссия ASAS – оценка не выше 2 пунктов по шкале 0–10 в каждом из четырех доменов ASAS [18];
- ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом С-реактивного белка);
- BASDAI с использованием ЧРШ;
- оценка боли в спине с использованием ЧРШ, где 10 – максимальная выраженность боли;
- уровень С-реактивного белка;
- WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) [19];
- SF-36 (the Short Form (36) Health Survey) [20];
- берлинский модифицированный метод ASspi-MRI-a (Ankylosing Spondylitis Spine MRI Activity Score) [21];
- SPARCC (SPondyloArthritis Research Consortium of Canada scoring system) [22].

Анализ эффективности выполняли в популяции ИТТ (intention-to-treat), включавшей всех рандомизированных в исследование пациентов (по 114 в каждой группе), и в популяции РР (per protocol), состоявшей из пациентов, завершивших 16 нед исследования без значимых отклонений от протокола (112 в группе НТК, 111 в группе ПЛ). В целом 5 пациентов были исключены из популяции РР, поскольку они не завершили анализируемый период. Для оценки влияния НТК на воспалительные изменения в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах (КПС) выполнялась МРТ до первого введения НТК/ПЛ и на 16 нед. Результат МРТ оценивал центральный заслепленный специалист.

Параметры безопасности. В анализ безопасности включали данные о частоте возникновения нежелательных явлений (в том числе серьезных и связанных с терапией), результаты лабораторных исследований и объективного осмотра. В соответствии с терминологией, принятой в ICH E2A, нежелательное явление (НЯ) определялось как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее применением. Под нежелательными реакциями понимали все негативные реакции, связанные с применением исследуемой терапии [23]. Регистрация нежелательных явлений осуществлялась в соответствии с СТСАЕ v.4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Иммуногенность. Иммуногенность оценивали на основании определения связывающих

антител (САТ) в сыворотке крови пациентов. При обнаружении САТ пробу подвергали повторному анализу для определения нейтрализующей активности (НАТ). САТ определяли при помощи твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА). НАТ оценивали с использованием клеточного теста на культуре клеток WENI-13VAR. Образцы крови для оценки иммуногенности забирались до первого введения НТК/плацебо и на 16 нед.

Статистический анализ. Расчет размера выборки был произведен на основании данных об эффективности ИЛ-17А у пациентов с активным АС. Было установлено, что для выявления значимых различий между группой исследуемого препарата и ПЛ по частоте достижения ответа ASAS40 на 16 нед в исследование необходимо включить 228 пациентов. Проверка гипотезы осуществлялась при следующих значениях ошибок: ошибка I рода – 2,5%; ошибка II рода – 10%; мощность критерия – 90%. В случае если границы 95% двустороннего доверительного интервала (ДИ) для разницы частоты достижения ответа ASAS40 в каждой группе превышали установленную границу превосходства 0,0858 (8,58%), принималась гипотеза о превосходстве НТК над ПЛ. Статистический анализ проводили с применением двусторонней гипотезы при статистическом уровне значимости 0,05. Для отсутствующих данных использовали метод last observation carried forward (анализ эффективности). Для анализа нормально распределенных данных применяли двухвыборочный критерий Стьюдента, критерий Уэлча, дисперсионный анализ. Для сравнения данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовали критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскелла–Уоллиса, критерий Фридмана. Частоты анализировали с применением точного теста Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием языка программирования R и программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты

Исходные характеристики. 228 пациентов с подтвержденным диагнозом активного АС рандомизировали в группу НТК (n=114) или ПЛ (n=114). Анализируемый период 16 нед был завершен 223 пациентами: 4 пациента отозвали информированное согласие, 1 пациент выбыл из исследования по решению исследователя (рис. 2). Случаев досрочного выбывания из исследования по причинам, связанным с безопасностью, зафиксировано не было.

Демографическая характеристика пациентов и исходные данные по заболеванию были сопоставимы в обеих группах (табл. 1).

«RZhD», Smolensk, Russia; ¹⁷O.M.Filatov Moscow City Clinical Hospital 15, Moscow, Russia; ¹⁸State Budgetary Institution of Healthcare “Chelyabinsk Regional Clinical Hospital”, Chelyabinsk, Russia; ¹⁹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation, St-Petersburg, Russia; ²⁰Leningrad Regional Clinical Hospital, St-Petersburg, Russia; ²¹The first city clinical hospital named after E.E. Volosevich, Arkhangelsk, Russia; ²²JSC BIOCAD, Saint Petersburg, Russia; ²³141, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ²⁴30, Bolshaya Podyacheskaya St., Saint Petersburg 190068; ²⁵34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²⁶64, Nezavisimost Pr., Minsk, Republic of Belarus 220013; ²⁷58, Semashko St., Minsk, Republic of Belarus 220045; ²⁸29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don, 344022; ²⁹7, 1-st Stations Proezd, Saratov 410004; ³⁰Saint Petersburg, Kavalerzovskaya st., 26., 191015; ³¹190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; ³²101, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022; ³³13, Berezhovaya st., Omsk, 644111; ³⁴118, Baykal'skaya st, Irkutsk, 664046; ³⁵2-4, Bolshaya Pirogovskaya st., Moscow, 119991; ³⁶166A, A. Yurin st., Barnaul, Altai Territory, 656050; ³⁷49, Butlerov St., Kazan 420012; ³⁸15, 1stKrasnoflotskiy Ln., Smolensk 214025; ³⁹23, Veshnyakovskaya St., Moscow 111539; ⁴⁰70, Vorovsky st., Chelyabinsk, 454048; ⁴¹5, Klinicheskaya St., Saint-Petersburg, 194044; ⁴²045-49, Lunacharskiy pr., St. Petersburg, 194291; ⁴³11, Suvorova st, Arkhangelsk, 163001; ⁴⁴34A, Svyazi St., Strel'nyya, Saint Petersburg 198515.

Контакты: Инна Зурабьевна Гайдукова. ubp1976@list.ru

Contacts: Inna Gaydukova. ubp1976@list.ru

Поступила 27.05.2020

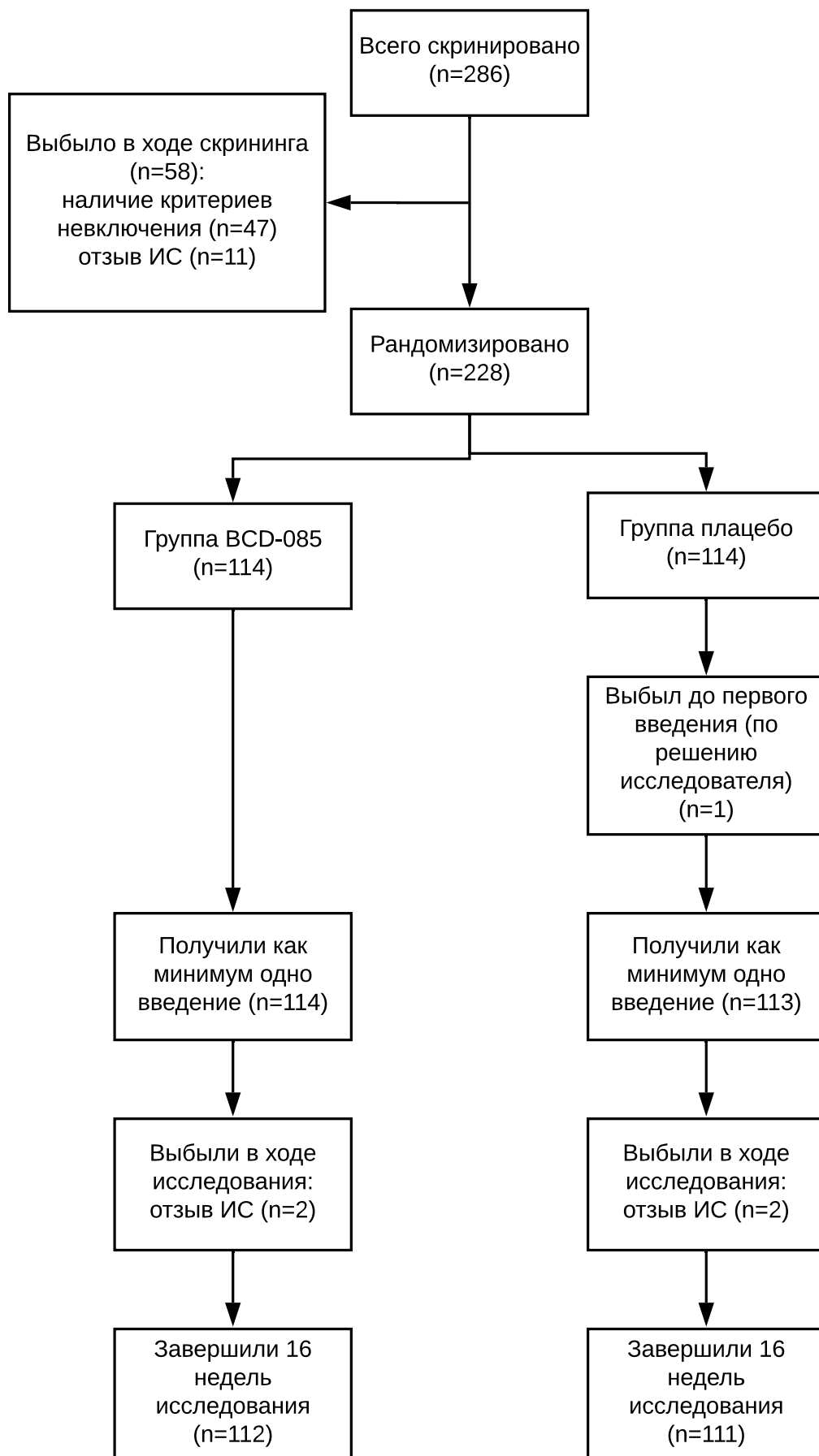


Рис. 2. Распределение пациентов по группам

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель	Группа НТК (n=114)	Группа плацебо (n=114)
Возраст, годы, М (SD)	39,6 (9,7)	38,6 (10,3)
Мужской пол, n (%)	87 (76,3)	86 (75,4)
Масса тела, кг, М (SD)	78,4 (15,0)	79,7 (17,9)
Наличие HLA-B27, n (%)	102 (89,5)	107 (93,9)
Продолжительность заболевания, мес, М (SD)	54,3 (57,5)	50,0 (49,7)
Интенсивность боли в спине по ЧРШ, М (SD)	6,7 (1,7)	6,8 (1,5)
ASDAS-СРБ, балл, М (SD)	3,9 (0,9)	4,0 (0,9)
BASDAI, балл, М (SD)	6,1 (1,6)	6,3 (1,5)
С-реактивный белок, мг/л, М (SD)	24,5 (26,6)	28,5 (31,9)
СОЭ, мм/ч, М (SD)	27,3 (23,3)	28,8 (23,8)
Предшествующее применение ингибиторов ФНОα		
Один ингибитор ФНО-α, n (%)	26 (22,8)	23 (20,2)
Два ингибитора ФНО-α, n (%)	2 (1,8)	2 (1,8)

Примечание: mean (SD) – среднее значение признака (стандартное отклонение); СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Подавляющее большинство рандомизированных пациентов были лица мужского пола. У 89,5% пациентов в группе НТК и у 93,9% в группе ПЛ было выявлено носительство HLA-B27. Средняя продолжительность АС (с момента возникновения симптомов) в обеих группах превышала 4 года, значения индекса ASDAS-СРБ соответствовали очень высокой активности АС. Около 20% пациентов в обеих группах ранее получали ингибиторы ФНОα, при этом только в 2% случаев применялись два препарата данного класса.

Оценка эффективности

Первичный показатель эффективности. В популяции ИТТ ответ ASAS40 на 16 нед в группе НТК был достигнут в 40,4%, тогда как в группе ПЛ – в 2,6% случаев ($p < 0,0001$, 95% ДИ 27,4%; 48,1%) (рис. 3).

Вторичные показатели эффективности. ASAS20, ASAS5/6 и частичная ремиссия ASAS в группе НТК наблюдались значимо чаще, чем в группе ПЛ (рис. 3).

Уже через 4 нед после первого применения НТК снижение активности АС в группе НТК было более выраженным, чем в группе ПЛ, как по BASDAI (рис. 4 а), так и по ASDAS-СРБ (рис. 4 б) ($p < 0,0001$). Эта динамика сохранялась на протяжении всего анализируемого периода, снижение BASDAI и ASDAS-СРБ составляло в среднем 2,6 и 1,6 соответственно. В группе ПЛ, несмотря на первоначальную положительную динамику, активность заболевания в дальнейшем постепенно повышалась, индексы BASDAI и ASDAS-СРБ вернулись к исходным значениям, превысив их на 16 нед на 0,1 и 0,3 балла соответственно.

Для оценки скорости достижения ответа на терапию были выбраны показатели, наиболее быстро реагирующие на лечение: интенсивность боли в спине и лабораторные маркеры воспаления (СРБ, СОЭ).

Интенсивность боли в спине оценивалась с помощью ЧРШ начиная с первой недели после первого введения НТК или ПЛ. Уже через неделю после начала терапии интенсивность боли в спине начала снижаться, при этом в группе НТК улучшение нарастало постепенно на протяжении всего анализируемого периода, достигнув максимальной выраженности к 16 нед (рис. 5). В течение 16 нед на фоне применения НТК интенсивность боли в спине снизилась с 6,7 до 3,7 по ЧРШ. В группе ПЛ наблюдалось кратковременное улучшение в течение первых 2 нед

с быстрой потерей ответа и возвращением к исходным значениям (с 6,8 до 7,1 по ЧРШ) к концу анализируемого периода. Несмотря на некоторые кратковременные положительные изменения в группе ПЛ, эффективность НТК была выше в каждой временной точке, начиная с недели 1 ($p < 0,0001$).

Лабораторные маркеры воспаления, СРБ и СОЭ, имели сходный характер изменений на протяжении анализируемого периода. Уже через 2 нед после первого введения НТК концентрация СРБ (рис. 6 а) и СОЭ (рис. 6 б) снизились до нормальных значений, при этом достигнутый ответ сохранялся вплоть до 16 нед. В группе НТК концентрация СРБ снизилась в среднем с 24,6 до 5,8 мг/л, СОЭ – с 26,0 до 7,9 мм/ч. В группе плацебо не отмечалось существенной динамики лабораторных маркеров воспаления по сравнению с исходными значениями (СРБ – 30,3 и 28,4 мг/л, СОЭ – 28,4 и 26,8 мм/ч соответственно).

Изменение качества жизни (КЖ) и работоспособности пациентов на фоне терапии оценивали с помощью опросников SF-36 и WPAI. Показатели физического и психологического компонентов КЖ в группе НТК увеличились по сравнению с исходными значениями, что

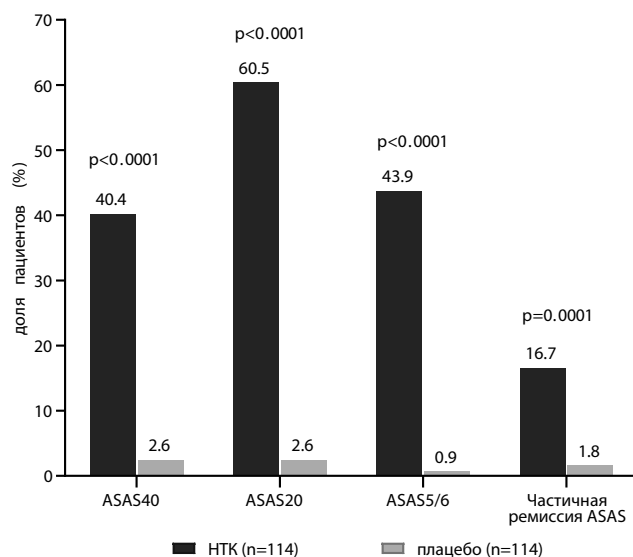
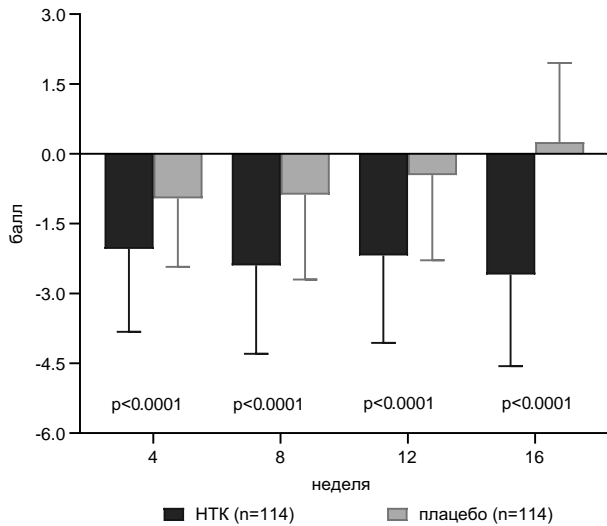


Рис. 3. Ответ на терапию по критериям ASAS на 16 нед (популяция ИТТ, n=228)

а. Динамика изменения индекса BASDAI относительно исходных значений



б. Динамика изменения индекса ASDAS-CPБ относительно исходных значений

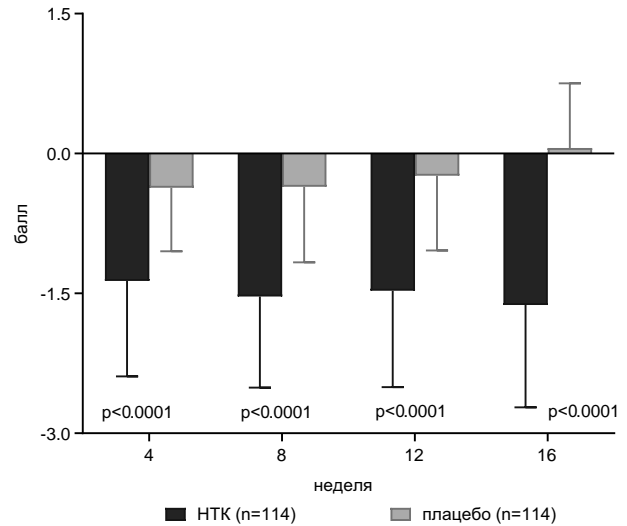


Рис. 4. Динамика индексов BASDAI (а) и ASDAS-CPБ (б) на протяжении 16 нед (популяция ИТТ, n=228); представлены средние значения и стандартные отклонения

соответствовало позитивной динамике обоих параметров (табл. 2). В группе ПЛ, несмотря на положительную динамику психологического компонента, физическое состояние пациентов к 16 нед ухудшилось. Оценка работоспособности по опроснику WPAI также показала более значимое улучшение в группе НТК по сравнению с группой ПЛ (см. табл. 2).

На основании результатов МРТ позвоночника было установлено, что уже через 16 нед после начала лечения НТК в шейном, грудном и поясничном отделе позвоночника количество очагов воспаления значимо снизилось. Аналогичная положительная динамика, но более выраженная по сравнению с группой ПЛ, была отмечена и по данным МРТ КПС (табл. 3).

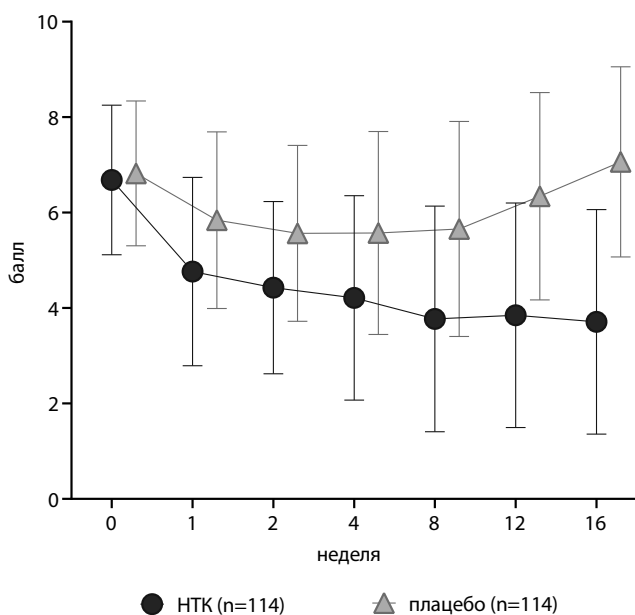


Рис. 5. Динамика интенсивности боли в спине на протяжении 16 нед (популяция ИТТ, n=228), представлены средние значения и стандартные отклонения, $p < 0,0001$

Оценка безопасности

На протяжении анализируемого периода профиль безопасности НТК и ПЛ в целом был сопоставим (табл. 4). У 33,3% пациентов в группе НТК и у 25,4% пациентов в группе плацебо было зафиксировано как минимум одно НЯ ($p \geq 0,05$). Связанные с терапией НЯ выявлены у 16,7 и 8,8% пациентов соответственно ($p \geq 0,05$). Большинство НЯ имели легкую или среднюю степень тяжести, тяжелые НЯ (3 ст.) были зафиксированы у 3,5% пациентов в группе НТК и у 2,6% пациентов в группе ПЛ. У 1,8 и 0,9% пациентов, соответственно, тяжелые НЯ расценили как связанные с терапией ($p \geq 0,05$). НЯ 4 ст. выявлено не было. Два тяжелых НЯ в группе НТК отвечали критериям серьезности. У одного пациента после случайного падения была зарегистрирована сочетанная травма головы, спины и конечностей, потребовавшая госпитализации. Другому пациенту было проведено хирургическое лечение в связи с острым катаральным аппендицитом. Оба серьезных НЯ расценили как не связанные с терапией.

На протяжении 16 нед не было случаев прекращения участия в исследовании по причинам, связанным с безопасностью и летальными исходами. Наиболее частыми НЯ, выявленными более чем у 3% пациентов, были нарушения со стороны крови (анемия, нейтропения, лейкоцитоз), нарушение функции печени (повышение активности аланин- и/или аспартатаминотрансфераз (АЛТ и АСТ соответственно), а также повышение диастолического артериального давления (АД) (см. табл. 4).

Среди НЯ, представленных инфекционными заболеваниями, зарегистрировали один эпизод назофарингита и один эпизод инфекции верхних дыхательных путей (расценили как связанные с терапией). Местные реакции (гиперемия и/или припухлость в месте введения препарата/плацебо) встречались с сопоставимой частотой в группе НТК и группе ПЛ (1,8 и 0,9% соответственно, $p \geq 0,05$). Грибковых инфекций, суицидов и суицидальных попыток ни у одного из пациентов в рамках анализируемого периода не было. У двух пациентов группы плацебо отмечалось развитие увеита.

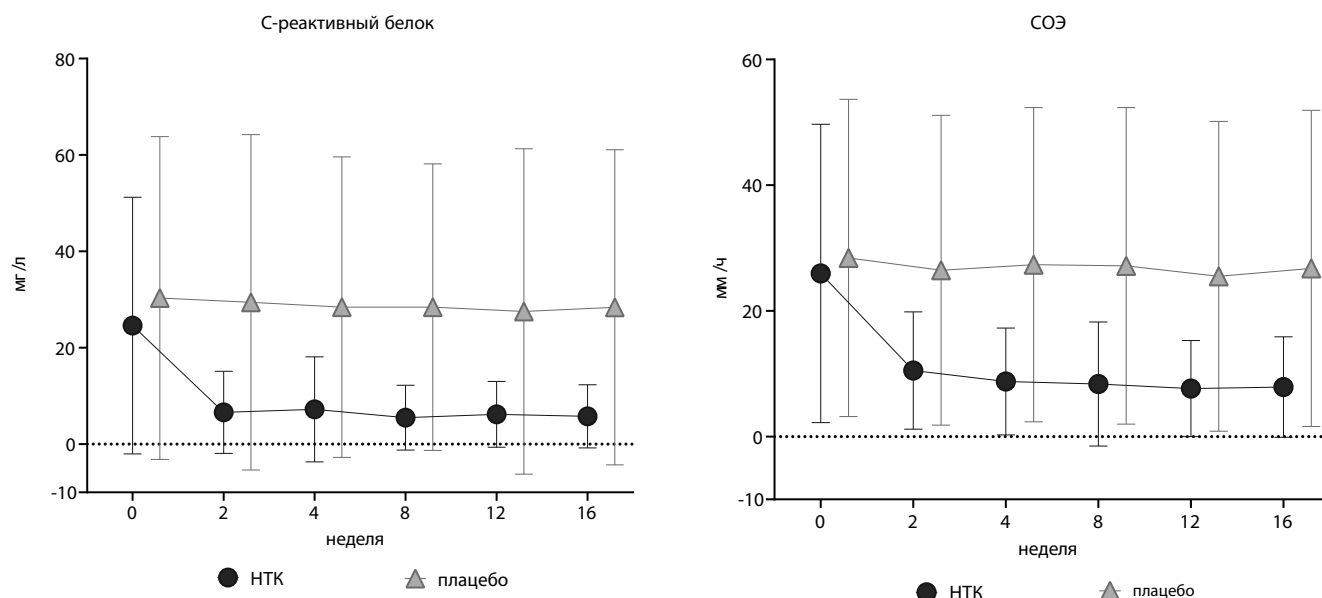


Рис. 6. Динамика уровня СРБ (а) и СО2 (б) на протяжении 16 нед. (популяция ИТТ, n=228), представлены средние значения и стандартные отклонения, $p < 0,0001$

Нейтропения на фоне лечения НТК встречается чаще, чем в группе ПЛ (7,0 и 0,9% соответственно, $p=0,035$). Частота связанной с лечением нейтропении составила 4,4 и 0,9% соответственно ($p=0,213$).

Оценка иммуногенности

В рамках анализируемого периода у одного пациента в группе НТК на 16 нед были выявлены связывающие антитела к препарату, нейтрализующая активность которых не была подтверждена.

Обсуждение

По результатам первых 16 нед исследования BCD-085-5/ASTERA было установлено, что НТК значимо

снижает активность АС в сравнении с ПЛ. Отмечено, что ответ ASAS40 формируется к 16 нед у 40,4% пациентов, получающих НТК в дозе 120 мг, в то время как эффективность ПЛ составила лишь 2,6%. В целом полученные данные согласуются с данными об эффективности других ингибиторов ИЛ-17А у пациентов с АС. Частота достижения ответа ASAS40 в клинических исследованиях III фазы с применением ингибиторов ИЛ17 А на 16 нед варьировала от 36 до 52% в зависимости от предшествующей терапии ингибиторами ФНО- α [8–10].

При анализе доступных публикаций обращает на себя внимание большая эффективность ПЛ в сравнении с результатами, полученными в рамках BCD-085-5/ASTERA. Так, по данным ранее опубликованных клинических исследований с применением ингибиторов

Таблица 2. Динамика показателей КЖ и работоспособности (популяция ИТТ, n=228)

Показатель	Группа НТК (n=114)		Группа плацебо (n=114)		p*
	Скрининг	16 нед	Скрининг	16 нед	
Качество жизни (опросник SF-36)					
Физический компонент	31,1 (7,9)	37,4 (8,5)	29,9 (8,2)	27,1 (7,5)	<0,0001
Психологический компонент	47,4 (10,6)	49,9 (8,9)	45,8 (11,2)	46,8 (11,2)	0,025
Нарушение работоспособности и деятельности (опросник WPAI)					
Абсентеизм,%	19,4 (33,7)	14,2 (27,4)	3,1 (9,2)	10,3 (20,6)	0,001
Презентеизм,%	50,6 (27,9)	53,2 (21,8)	33,1 (22,3)	59,5 (25,3)	<0,0001
Общее снижение производительности наемного труда,%	58,6 (29,5)	58,9 (24,7)	35,4 (23,1)	64,9 (24,5)	<0,0001
Снижение повседневной активности,%	58,6 (24,1)	59,5 (21,8)	35,0 (21,1)	61,5 (23,0)	<0,0001

Примечание: представлены средние значения и стандартные отклонения; * – значение p для сравнения группы НТК и плацебо на 16 нед.

Таблица 3. Динамика воспалительных изменений в позвоночнике и КПС на 16 нед относительно исходных значений по данным МРТ (популяция ИТТ, n=228)

Показатель	Группа НТК (n=114)	Группа плацебо (n=114)	p*
Изменение счета по Берлинскому модифицированному методу	-2,2 (2,8)	-0,3 (1,6)	<0,0001
Изменение индекса SPARCC	-3,8 (6,7)	-1,8 (4,1)	0,008

Примечание: представлены средние значения и стандартные отклонения, * – значение p для сравнения группы НТК и плацебо (критерий Манна–Уитни).

Таблица 4. Общие данные по безопасности применения НТК и плацебо на протяжении 16 нед исследования, n (%)

Показатель	Группа НТК (n=114)	Группа плацебо (n=114)	p
Любые НЯ	38 (33,3)	29 (25,4)	0,245
Связанные с терапией НЯ	19 (16,7)	10 (8,8)	0,112
Тяжелые НЯ (3–4 ст.)	4 (3,5%)	3 (2,6)	1,00
Связанные с терапией тяжелые НЯ	2 (1,8%)	1 (0,9)	1,00
Серьезные НЯ	2 (1,8%)	0	0,498
Связанные с терапией серьезные НЯ	0	0	-
Выбыло из исследования по причинам, связанным с безопасностью	0	0	-
Тяжелые НЯ			p
Нейтропения (3 ст.)	1 (0,9)	1 (0,9)	1,00
Повышение активности АЛТ (3 ст.)	1 (0,9)	0	1,00
Повышение диастолического АД (3 ст.)	0	2 (1,8)	0,498
Острый аппендицит (3 ст.)	1 (0,9)	0	1,00
Сочетанная травма (3 ст.)	1 (0,9)	0	1,00
Частые (>3%) НЯ			
Лимфоцитоз	3 (2,6)	5 (4,4)	0,722
Анемия	0	5 (4,4)	1,00
Нейтропения	8 (7,0)	1 (0,9)	0,035
Повышение диастолического АД	2 (1,8)	5 (4,4)	0,446
Повышение активности АЛТ	7 (6,1)	4 (3,5)	0,539
Повышение активности АСТ	4 (3,5)	2 (1,8)	0,683
Связанные с терапией НЯ			
Повышение активности АЛТ	7 (6,1)	3 (2,6)	0,333
Повышение активности АСТ	4 (3,5)	2 (1,8)	0,683
Повышение АД	2 (1,8)	0	0,498
Повышение систолического АД	1 (0,9)	0	1,00
Анемия	0	1 (0,9)	1,00
Лейкопения	3 (2,6)	1 (0,9)	0,622
Лимфопения	2 (1,8%)	0	0,498
Лимфоцитоз	0	1 (0,9)	1,00
Нейтропения	5 (4,4)	1 (0,9)	0,213
Гипергликемия	1 (0,9)	1 (0,9)	1,00
Повышение уровня общего холестерина	0	1 (0,9)	1,00
Острые респираторные вирусные инфекции	1 (0,9)	0	1,00
Инфекции верхних дыхательных путей	0	1 (0,9)	1,00
Назофарингит	1 (0,9)	0	1,00
Местные реакции	2 (1,8%)	1 (0,9)	1,00
Аллергический отек тканей лица	0	1 (0,9)	1,00

ИЛ-17А, число пациентов с улучшением, соответствующим ответу ASAS40, на фоне применения ПЛ составляет 11–28% [8–10]. Низкая частота эффекта терапии в группе ПЛ в исследовании BCD-085-5/ASTERA была показана и по другим критериям ASAS (ASAS20, ASAS5/6, частичная ремиссия). Вероятно, различия в эффективности ПЛ, по сравнению с другими клиническими исследованиями, обусловлены субъективностью оцениваемого параметра. Ответ ASAS40 определяется на основании оценок четырех доменов ASAS, представляющих собой шкалы, заполняемые пациентом на основании собственной оценки своего состояния. В ходе исследования все параметры, оцениваемые пациентом самостоятельно (BASDAI, интенсивность боли в спине), в группе ПЛ имели сходную динамику, а именно первоначальное улучшение с последующим возвращением к исходным значениям. По-видимому, указанные изменения были связаны с заслепленным дизайном и ожиданиями пациента от исследуемой терапии.

В отличие от заполняемых пациентом опросников, положительная динамика СРБ и СОЭ в группе ПЛ отсутствовала, также не было выявлено существенного уменьшения воспалительных изменений в позвоночнике и КПК по данным МРТ. Кроме того, не отмечалось улучшения по индексу ASDAS-СРБ, что в большей степени обусловлено отсутствием динамики уровня СРБ.

Эффект терапии НТК развивался достаточно быстро. Уже через неделю после первого введения препарата было отмечено уменьшение интенсивности боли в спине и лабораторных маркеров воспаления. Оценка активности АС по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ показала развитие значимого улучшения в группе НТК всего через месяц после начала терапии, достигнутый эффект стабильно сохранялся на протяжении 16 нед исследования. При этом на протяжении первых четырех недель лечения снижение активности заболевания достигает максимальной выраженности.

Согласно существующим рекомендациям по лечению АС, ингибиторы ИЛ-17А следует использовать у пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО α [11, 12, 24]. В исследование BCD-085-5/ASTERA включались как больные, ранее не получавшие ГИБП, так и пациенты с неэффективностью ингибиторов ФНО- α . Таким образом, эффективность и безопасность НТК была исследована в обеих группах больных.

По профилю безопасности НТК в целом был сопоставим с ПЛ. Наиболее частыми НЯ были повышение активности печеночных трансаминаз и нейтропения. Нейтропения явилась единственным НЯ, частота возникновения которого в группе НТК была выше, чем в группе лиц, получавших ПЛ. Нейтропения была также ранее описана при использовании секукиномаба и иксекизумаба [25, 26]. Можно предположить, что для ингибиторов ИЛ-17А нейтропения является класс-специфическим НЯ. Следует отметить, что в приведенном исследовании нейтропения не ассоциировалась с инфекциями и не привела к отмене НТК. Тяжелые НЯ регистрировались в единичных случаях. Ни одно из НЯ, отвечавших критериям серьезности, не имела связи с терапией. В ходе анализируемого периода не было зафиксировано грибковых инфекций, воспалительных заболеваний кишечника и суицидов. Местные реакции выявлялись в обеих группах не более чем у 2% пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли А в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1S):75-79 [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokhin VV, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):75-79 (in Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79
2. Белов БС. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):322-330. [Belov BS. Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):322-330. (in Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-322-330
3. Prado MS, Bendtzen K, Andrade LEC. Biological anti-TNF drugs: immunogenicity underlying treatment failure and adverse events. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(9): 985-95. doi: 10.1080/17425255.2017.1360280.
4. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):707-18. doi: 10.1038/nrrheum.2017.187
5. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD Open*. 2017;3(1):e000284. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000284
6. Cheung PP. Anti-IL17A in Axial Spondyloarthritis-Where Are We At? *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:1. doi: 10.3389/fmed.2017.00001
7. Tahir H. Therapies in ankylosing spondylitis-from clinical trials to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(suppl6):vi23-vi28. doi:10.1093/rheumatology/key152
8. Van der Heijde D, Cheng-Chu Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying

Выводы

1. Результаты 16 нед лечения оригинальным моноклональным антителом против ИЛ-17А – НТК в разовой дозе 120 мг показали его превосходство над ПЛ в отношении клинических, лабораторных и инструментальных признаков активности АС.

2. Применение НТК характеризуется быстрым формированием ответа на терапию, благоприятным профилем безопасности и низкой иммуногенностью.

Долгосрочная эффективность и безопасность НТК у пациентов с активным АС будет изучена в продолжающемся исследовании III фазы BCD-085-5/ASTERA.

Дополнительная информация

Автор Еремеева А.В. является сотрудником компании ЗАО «БИОКАД».

Исследование спонсировалось ЗАО «БИОКАД». Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Supplementary information

Eremeeva A.V. is employee of JSC BIOCAD.

Funding: this study was supported by JSC BIOCAD. The final manuscript was approved by all authors. The authors did not receive honorarium for the manuscript. No conflict of interest was declared.

- anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16-week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10163):2441-51. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9
9. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2534-48. doi:10.1056/NEJMoa1505066
10. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019;71(4):599-611. doi: 10.1002/art.40753
11. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
12. Насонов ЕЛ. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. *Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]
13. Torgutalp M, Poddubnyy D. IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;6:1-11. doi: 10.1080/14712598.2019.1605352
14. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1): 50-55
15. Reich K, Blauvelt A, Armstrong A, et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):752-58. doi: 10.1111/bjd.14965
16. Mazurov V, Erdes S, Kunder E, et al. OP0028 Efficacy and safety of BCD-085, a novel il-17 inhibitor, in ankylosing spondylitis.

- Results of phase 2 clinical study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2). doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2380
17. Samtsov AV, Khairutdinov VR, Bakulev AA, et al. Efficacy and Safety of BCD-085, a Novel Interleukin-17 Inhibitor. Results of Phase II Clinical Trial in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2017;5:52–63. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-52-63
 18. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (suppl 2): ii1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
 19. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics.* 1993; 4 (pg. 353-65). doi: 10.2165/00019053-199304050-00006
 20. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116671725. doi:10.1177/2050312116671725
 21. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126–36. doi: 10.1002/art.10883
 22. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, et al. Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(5):703-9. doi: 10.1002/art.21445
 23. ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. 1995
 24. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА 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, 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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):474-484 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
 25. Cosentyx Assessment report. EMA/CHMP/389874/2014
 26. Taltz Assessment report. EMA/59447/2018

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>
Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
Пристром А.М. <https://orcid.org/0000-0002-5782-8832>
Кундер Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6391-7703>
Сорока Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>
Кастанаян А.А. <https://orcid.org/0000-0002-1170-8691>
Поварова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>
Жугрова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-8622-5205>
Плаксина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>
Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
Кропотина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>
Антипова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>
Смолярчук Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>
Цюпа О.А. <https://orcid.org/0000-0002-6297-4279>
Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>
Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
Гордеев И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3233-4369>
Несмеянова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
Тыренко В.В. <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>
Иливанова Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>
Стрелкова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9077-889X>
Еремеева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1267-0074>