

Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA

Мазуров В.И.¹, Эрдес Ш.Ф.², Гайдукова И.З.^{1,3}, Дубинина Т.В.², 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},
Плаксына 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.²,
Кречикова Д.Г.¹⁶, Гордеев И.Г.¹⁷, Несмеянова О.Б.¹⁸, Иливанова Е.П.¹⁹,
Стрелкова А.В.²⁰, Еремеева А.В.²¹, Зинкина-Орихан А.В.²¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург; ⁴Учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ⁵ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь; ⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁷ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратова», Саратов; ⁸Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №38», Санкт-Петербург; ⁹ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ¹⁰ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ¹¹БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск; ¹²ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск; ¹³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ¹⁴КГБУЗ «Городская больница № 4, г. Барнаул», Барнаул; ¹⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ¹⁶ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Смоленск», Смоленск; ¹⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ¹⁸ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; ¹⁹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; ²⁰ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Воловского», Архангельск; ²¹ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург

¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, 30; ⁴Республика Беларусь, 220013, Минск, проспект Независимости, 64; ⁵Республика Беларусь, 220045, Минск, ул. Семашко, 8; ⁶Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; ⁷Россия, 410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; ⁸Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кавалергардская, 26А; ⁹Россия, 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ¹⁰Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ¹¹Россия, 644111, Омск, ул. Березовая, 3; ¹²Россия, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; ¹³Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2–4; ¹⁴Россия, 656050, Барнаул, ул. имени А. Юрина, 166А; ¹⁵Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ¹⁶Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15; ¹⁷Россия, 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23; ¹⁸Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; ¹⁹Россия, 194291, Санкт-Петербург, проспект Луначарского, 45–49; ²⁰Россия, 163001, Архангельск, ул. Суворова, 1; ²¹Россия, 198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

Нетакимаб (НТК) — гуманизированное моноклональное антитело к интерлейкину 17А. На сегодняшний день препарат одобрен для терапии анкилозирующего спондилита (АС), псориатического артрита и бляшечного псориаза. В статье приведены данные, полученные в ходе 52 нед наблюдения за пациентами с АС в исследовании III фазы ASTERA.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность НТК при длительном применении у пациентов с активным АС.

Пациенты и методы. В исследование включено 228 больных активным АС с неэффективностью нестероидных противовоспалительных препаратов или генно-инженерных биологических препаратов, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК 120 мг или группу плацебо. Препарат вводился подкожно на неделях 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед. Пациенты, получавшие плацебо и достигшие 20% улучшения по критериям ASAS (ASAS20) на неделе 16, были исключены из исследования. Пациенты, получавшие плацебо и не достигшие ответа ASAS20 на неделе 16, были переведены на подкожное введение 120 мг НТК в режиме 1 раз в 2 нед. Длительность наблюдения составила 52 нед.

Результаты и обсуждение. Пациенты с активным АС, которым вводили НТК, чаще отвечали на лечение, чем больные, получавшие плацебо. Доля лиц, достигших 40% улучшения (ASAS40) на фоне лечения НТК, увеличивалась на протяжении всего периода наблюдения и составила 80,7% на неделе 52. Положительная динамика была достигнута по всем применявшимся клинико-лабораторным показателям активности АС. Отмечалось также уменьшение воспалительных изменений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Нежелательные явления (НЯ) были представлены в основном лабораторными отклонениями и инфекциями верхних дыхательных путей. Связанные с терапией НЯ регистрировались не более чем у трети пациентов и имели легкую или среднюю степень тяжести. Тяжелые НЯ были единичными.

Заключение. Ответ на терапию НТК формируется в первые недели применения препарата и нарастает на протяжении года. Профиль безопасности НТК при длительном лечении в целом благоприятный.

Ключевые слова: нетакимаб; анкилозирующий спондилит; рентгенологический аксиальный спондилоартрит; ингибиторы интерлейкина 17.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; Ubp1976@list.ru

Для ссылки: Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Современная ревматология. 2020;14(4):39–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49

Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA

Mazurov V.I.¹, Erdes Sh.F.², Gaydukova I.Z.^{1,3}, Dubinina T.V.², 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, Tsyupa O.A.¹⁴, Abdulganieva D.I.¹⁵, Lapshina S.A.², Krechikova D.G.¹⁶, Gordeev I.G.¹⁷, Nesmeyanova O.B.¹⁸, Ilivanova E.P.¹⁹, Strelkova A.V.²⁰, Ereemeeva A.V.²¹, Zinkina-Orikhan A.V.²¹

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg; ⁴First City Clinical Hospital, Minsk; ⁵Minsk Research and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology, Minsk; ⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁷RhD-Meditsina Clinical Hospital of the City of Saratov, Saratov; ⁸City Polyclinic Thirty-Eight, Saint Petersburg; ⁹N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod;

¹⁰Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ¹¹Regional Clinical Hospital, Omsk; ¹²Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk; ¹³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁴City Hospital Four of the City of Barnaul, Barnaul; ¹⁵Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁶RhD-Meditsina Clinical Hospital of the City of Smolensk, Smolensk; ¹⁷O.M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹⁸Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk;

¹⁹Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg; ²⁰E.E. Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk; ²¹JSC «BIOCAD», Saint Petersburg

¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³30, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 190068, Russia; ⁴64, Independence Prospect, Minsk 220013, Republic of Belarus; ⁵8, Semashko St., Minsk 220045, Republic of Belarus; ⁶29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁷7, First Stantsionnyy Passage, Saratov 410004, Russia; ⁸26A, Kavalergardskaya St.,

Saint Petersburg 191015, Russia; ⁹190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126, Russia; ¹⁰1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia; ¹¹3, Berezhovaya St., Omsk 644111, Russia; ¹²118, Baikalskaya St., Irkutsk 664046, Russia; ¹³2-4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia; ¹⁴166A, A. Yurin St., Barnaul 656050, Russia; ¹⁵49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ¹⁶15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025, Russia; ¹⁷23, Veshnyakovskaya St., Moscow 111539, Russia; ¹⁸70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454048, Russia; ¹⁹45-49, Lunacharsky Prospect, Saint Petersburg 194291, Russia; ²⁰1, Suvorov St., Arkhangelsk 163001, Russia; ²¹34A, Svyaz St., Strelna Settlement, Saint Petersburg 198515, Russia

Netakimab (NTK) is a humanized anti-interleukin-17A monoclonal antibody. To date, the drug has been approved to treat ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis, and plaque psoriasis. The paper gives the data obtained during 52-week follow-up of AS patients in the phase III ASTERA study.

Objective: to study the efficacy and safety of NTK when used long in patients with active AS.

Patients and methods. The investigation enrolled 228 patients with active AS, in whom nonsteroidal anti-inflammatory drugs or biological agents were ineffective. The patients were randomized in a 1:1 ratio to receive NTK 120 mg or placebo. The drug was administered subcutaneously at weeks 0, 1, 2, and then once every 2 weeks. Patients who received placebo and achieved a 20% improvement according to the ASAS criteria (ASAS20) were excluded from the study at week 16. At this week, patients who took placebo and did not achieve an ASAS20 response were switched to subcutaneous NTK at 120 mg dose once every two weeks. The follow-up period was 52 weeks.

Results and discussion. Patients with active AS who received NTK were more likely to respond to treatment than those who took placebo. The proportion of people who achieved 40% improvement (ASAS40) during treatment with NTK increased throughout the follow-up period and amounted to 80.7% at week 52. Positive changes were achieved in all used clinical and laboratory parameters of AS activity. There was also a decrease in inflammatory changes, as shown by magnetic resonance imaging (MRI). The adverse events (AEs) were mainly laboratory abnormalities and upper respiratory tract infections. Treatment-related AEs were recorded in no more than one third of patients and they were mild to moderate. Severe AEs were singular.

Conclusion. Response to NTK therapy generates in the first weeks of drug use and increases throughout a year. The safety profile of NTK when used long is generally favorable.

Keywords: netakimab; ankylosing spondylitis; radiographic axial spondyloarthritis; interleukin-17 inhibitors.

Contact: Inna Zurabievna Gaydukova; Ubp1976@list.ru

For reference: Mazurov VI, Erdes ShF, Gaydukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением осевого скелета (позвочника и крестцово-подвздошных суставов, КПС) и частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Как правило, АС дебютирует в молодом возрасте и при отсутствии адекватного лечения может приводить к инвалидности [1].

Первой линией терапии АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). У части пациентов НПВП не позволяют адекватно контролировать активность заболевания или теряют со временем первоначальную эффективность. В этом случае требуется назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [2]. Долгое время единственным классом ГИБП, проявлявших высокую эффективность у пациентов с АС, оставались ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α). Однако они не всегда обеспечивают положительные результаты и в ряде случаев вызывают нежелательные явления (НЯ), препятствующие продолжению терапии [3, 4]. Еще недавно пациенты, которые по тем или иным причинам не могли получать иФНО α , фактически не имели терапевтической альтернативы.

Изучение роли интерлейкина 17 (ИЛ17) в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний позволило выдвинуть гипотезу о потенциальной эффективности блокады ИЛ17 у пациентов с АС. Первым ингибитором ИЛ17 (иИЛ17), раз-

решенным для применения при АС, стал секукинумаб [5]. Имеющиеся данные показывают, что по эффективности, в том числе при длительном применении, он сопоставим с иФНО α . Сходные результаты были получены в клинических исследованиях, посвященных применению у больных АС другого иИЛ17 — иксекизумаба [6, 7].

На сегодняшний день установлено, что иИЛ17 обладают значительно меньшей иммуногенностью, чем иФНО α , что предполагает низкую частоту развития вторичной неэффективности. Не исключено, что за счет специфичности мишени применение иИЛ17 ассоциировано с благоприятным профилем безопасности в целом [8].

Нетакимаб (НТК) — оригинальное моноклональное антитело к ИЛ17А, разработанное российской биотехнологической компанией ЗАО «БИОКАД» и разрешенное для применения у пациентов с АС, бляшечным псориазом и псориатическим артритом. Ранее в исследованиях III фазы у пациентов с псориазом и псориатическим артритом была подтверждена эффективность и безопасность НТК в дозе 120 мг, в том числе при длительном применении [9, 10]. По результатам 16 нед исследования BCD-085-5/ASTERA была показана эффективность НТК у пациентов с АС: в дозе 120 мг он превосходил по эффективности плацебо [11]. В настоящей работе представлены результаты длительного применения НТК, полученные в течение года терапии.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности НТК при его использовании на протяжении 52 нед у пациентов с активным АС.

Пациенты и методы. BCD-085-5/ASTERA — международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы у пациентов с активным АС (ClinicalTrials.gov NCT03447704). Набор пациентов в исследование осуществлялся с 9 февраля по 7 сентября 2018 г. в 19 центрах на территории Российской Федерации и 2 центрах в Республике Беларусь. Было получено одобрение этического комитета каждого центра. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и принципам Хельсинкской декларации в редакции 2013 г.

Критерии отбора и дизайн исследования. Подробное описание критериев включения и дизайна исследования было представлено ранее [11]. В исследование включали взрослых пациентов (18–65 лет), соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Обязательным требованием являлись сохраняющаяся активность АС (Батский индекс активности АС — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI $\geq 4,0$ баллов [12]) и интенсивность боли в позвоночнике $\geq 4,0$ по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Допускалось применение не более двух иФНО α в анамнезе.

На начальном этапе исследования 228 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу исследуемого препарата или плацебо. НТК вводили подкожно в дозе 120 мг на неделях 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед до недели 14 включительно. Плацебо применяли в аналогичные сроки. Начиная с недели 16, все участники исследования получали НТК в дозе 120 мг, за исключением пациентов группы плацебо, достигших 20% улучшения по критериям ASAS, — ответ ASAS20 (Assessment of SpondyloArthritis International Society — Международное общество по изучению спондилоартритов [13]) на неделе 16, которые были исключены из исследования. Пациенты группы плацебо, продолжившие участие в исследовании, получали НТК на неделях 16, 17, 18 и далее 1 раз в 2 нед.

Параметры оценки. Эффективность, безопасность и иммуногенность НТК оценивали на протяжении 52 нед.

Параметры эффективности. Изучались следующие показатели:

- ответ ASAS40 — улучшение $\geq 40\%$ и ≥ 2 пункта по шкале 0–10 как минимум в 3 доменах из 4 без ухудшения в оставшемся домене [14];
- ответ ASAS20 — улучшение $\geq 20\%$ и ≥ 1 пункт по шкале 0–10 как минимум в 3 доменах из 4 без ухудшения $\geq 20\%$ и ≥ 1 пункт в оставшемся домене [13];
- ответ ASAS5/6 — улучшение $\geq 20\%$ как минимум в 5 доменах из 6 [14];
- частичная ремиссия ASAS — оценка < 2 пунктов по шкале 0–10 в каждом из 4 доменов [13];
- ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) [15];
- BASDAI [12];
- BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [16];
- BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [17];
- MASES (Maahstricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [18];

- оценка боли в спине с использованием ЧРШ, где 10 — максимальная выраженность боли;
- концентрация СРБ (в мг/л);
- опросник Short Form (36) Health Survey (SF-36) [19];
- ASspiMRI (Ankylosing Spondylitis Spine MRI Activity Score, Берлинский модифицированный метод) [20];
- SPARCC (SPondyloArthritis Research Consortium of Canada scoring system) [21];
- mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) [22].

Для оценки воспалительных изменений в позвоночнике и КПС использовались ASspiMRI и индекс SPARCC. Оценка выраженности воспаления через год после начала терапии проводилась только в группе НТК. Результаты МРТ оценивались специалистом, которому не предоставляли сведений о пациенте.

Параметры безопасности. В анализ безопасности включали данные о частоте возникновения НЯ, в том числе серьезных (СНЯ) и связанных с терапией, результаты лабораторных и физикальных исследований. Регистрация НЯ осуществлялась в соответствии с СТСАЕ v. 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Руководствуясь терминологией, принятой ICH (International Conference on Harmonisation) E2A, НЯ определяли 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 (НР) понимали все негативные реакции, связанные с применением исследуемой терапии. В ходе анализируемого периода исследования диагностика туберкулеза осуществлялась трижды: на этапе скрининга, через 24 и 52 нед после начала исследования. Допускалось использование следующих методов: квантифероновый тест, T-SPOT.TB, диаскинтест. В случае двух положительных результатов в одной временной точке регистрировалось НЯ «положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*», пациента направляли на консультацию к фтизиатру для исключения туберкулезной инфекции и решения вопроса о возможности продолжения терапии.

Иммуногенность. Наличие связывающих антител (САТ) к НТК в сыворотке крови определяли с помощью валидированного иммуноферментного метода. В случае обнаружения САТ образец подвергался повторному анализу для определения нейтрализующей активности с использованием клеточного теста на культуре клеток WENI-13VAR.

Статистический анализ. Анализ эффективности и безопасности выполнен в популяции ITT (intention-to-treat), включавшей всех рандомизированных в исследование пациентов (по 114 в каждой группе). В связи с разной длительностью применения НТК в рамках анализируемого периода после недели 16 прямого сравнения между группами не проводилось. Подробные результаты заслепленного этапа исследования BCD-085-5/ASTERA (недели 0–16) опубликованы ранее [11].

Данные представлены с использованием методов описательной статистики. Для отсутствующих данных применялся метод last observation carried forward (анализ эффек-

тивности). Статистическую обработку результатов выполняли с использованием среды статистических вычислений *R* и программного пакета для статистического анализа SAS 9.4 (SAS Institute Inc.).

Результаты

Исходные характеристики

Включенные в исследование 228 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК ($n=114$) или плацебо/НТК ($n=114$). 52-недельный период наблюдения завершили 93,9% пациентов в группе НТК и 89,5% в группе плацебо/НТК. 6 (2,6%) пациентов прекратили участие в открытом этапе исследования в связи с развитием НЯ или отзывом информированного согласия (ИС), а 2 пациента группы плацебо/НТК были исключены в связи с достижением ASAS20 на неделе 16 по условиям протокола (рис. 1).

Пациенты двух групп были сопоставимы по демографическим показателям и исходным характеристикам заболевания, включая предшествующую терапию [11].

Оценка эффективности лечения

Число пациентов, ответивших на лечение на неделях 16 и 52, представлено в табл. 1. 80,7% пациентов в группе НТК и 66,7% в группе плацебо/НТК достигли ASAS40 на неделе 52 (рис. 2).

Таблица 1. Общие показатели эффективности лечения (популяция ИТТ, $n=228$)
Table 1. Overall treatment efficiency rates (ITT population, $n=228$)

Показатель	НТК ($n=114$) неделя 16	Плацебо/НТК ($n=114$)	НТК ($n=114$) неделя 52	Плацебо/НТК ($n=114$)
ASAS40 [§] , n (%)	46 (40,4)	3 (2,6)	92 (80,7)	76 (66,7)
ASAS20 [§] , n (%)	69 (60,5)	3 (2,6)	107 (93,9)	85 (74,6)
ASAS5/6 [§] , n (%)	50 (43,9)	1 (0,9)	85 (74,6)	73 (64,0)
Частичная ремиссия, ASAS [§] , n (%)	18 (15,8)	2 (1,8)	53 (46,5)	30 (26,3)
Изменение от исходных значений:				
BASDAI ^{†††} , M (SD)	-2,6 (2,0)	0,3 (1,7)	-4,2 (1,8)	-3,7 (1,8)
BASFI ^{†††} , M (SD)	-1,0 (2,1)	1,2 (2,1)	-2,7 (2,1)	-2,5 (2,5)
ASDAS-CPB ^{†††} , M (SD)	-1,6 (1,1)	0,1 (0,7)	-2,3 (1,1)	-2,2 (1,0)
BASMI ^{†††} , M (SD)	-0,4 (0,9)	0,2 (0,7)	-0,9 (0,9)	-0,6 (0,9)
MASES ^{†††} , M (SD)	-1,7 (2,5)	-0,2 (2,4)	-2,7 (2,9)	-2,6 (2,6)
Боль в спине ^{†††} , M (SD)	-3,0 (2,4)	0,2 (1,8)	-4,7 (2,1)	-4,4 (2,0)
CPB ^{†††} , мг/л, M (SD)	-19,2 (25,8)	-2,2 (22,3)	-20,0 (24,8)	-23,6 (32,3)
SF-36 (физический компонент) ^{††} , M (SD)	6,3 (7,6)	-2,6 (8,0)	13,3 (9,0)	10,2 (10,6)
ASspiMRI ^{††} , M (SD)	-2,2 (2,8)	-0,3 (1,6)	-2,8 (3,5)	NA
SPARCC ^{††} , M (SD)	-3,8 (6,7)	-1,8 (4,1)	-5,3 (7,7)	NA

Примечание. [†] – $p<0,0001$ при сравнении групп НТК и плацебо/НТК на неделе 16; [§] – $p<0,05$ при сравнении групп НТК и плацебо/НТК на неделе 16; [§] – $p<0,0001$ при сравнении показателей на неделях 16 и 52 внутри каждой группы; [†] – $p<0,0001$ при сравнении внутригрупповой динамики с 0-й по 52-ю неделю в группе НТК; ^{††} – $p<0,0001$ при сравнении внутригрупповой динамики с 16-й по 52-ю неделю в группе плацебо/НТК; M (SD) – среднее значение признака (стандартное отклонение); NA – оценка не проводилась.

Note. [†] $p<0,0001$ when comparing the NTK and placebo/NTK groups at week 16; [§] $p<0,0001$ when comparing the indicators at 16 and 52 weeks within each group; [†] $p<0,0001$ when comparing the intragroup changes from 0 to 52 weeks in the NTK group; ^{††} $p<0,0001$ when comparing the intragroup changes from 16 to 52 weeks in the placebo/NTK group; M (SD) – the mean value of the sign (standard deviation); NA – not assessed.

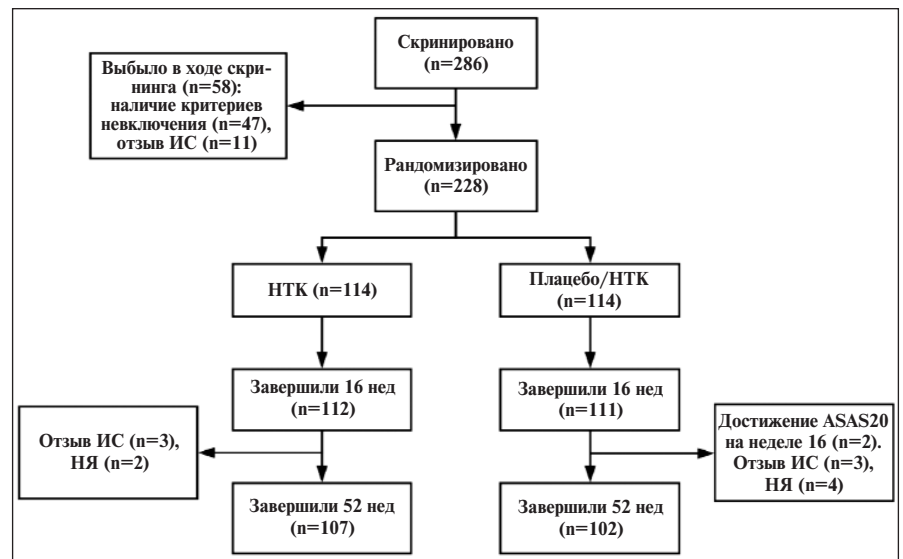


Рис. 1. Распределение пациентов по группам
Fig. 1. Distribution of patients into groups

Активность АС снижалась с увеличением длительности применения НТК. Среднее изменение индексов BASDAI и ASDAS-CPB относительно исходных значений составило в группе НТК -4,2 и -2,3 балла, в группе плацебо/НТК -3,7 и -2,2 балла соответственно. Снижение активности АС со временем нарастало. Отмечалась выраженная положительная динамика после недели 16 и после перехода с плацебо на активную терапию (см. рис. 2, 3).

Через год после начала наблюдения снижение интенсивности боли в спине составляло в среднем >4 баллов от

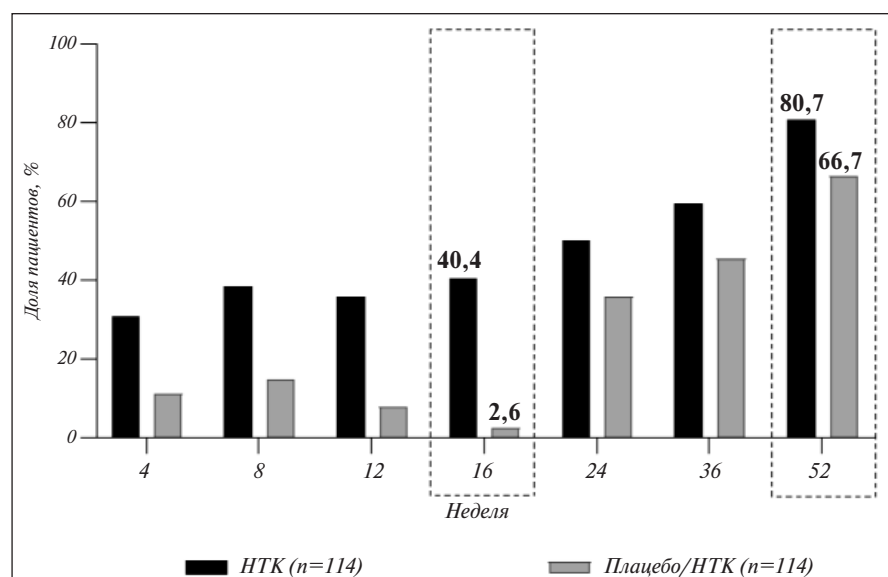


Рис. 2. Динамика числа больных, достигших ASAS40 (популяция ITT)

Fig. 2. Changes in the number of patients who achieved ASAS40 (intention-to-treat (ITT) population)

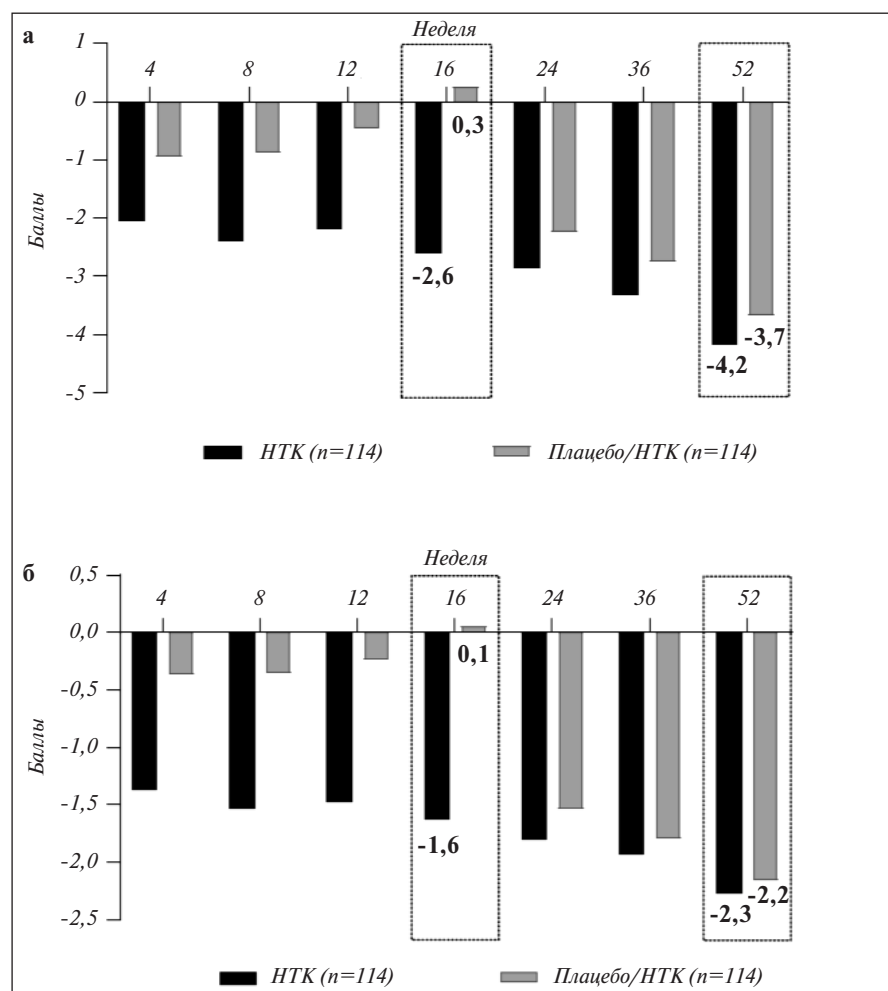


Рис. 3. Динамика индексов активности AC BASDAI (а) и ASDAS-CRP (б) (популяция ITT)

Fig. 3. Changes in AS activity measured by BASDAI (a) and ASDAS-CRP (b) (ITT population)

носителем исходных значений в обеих группах (см. табл. 1). Функциональный статус пациентов на фоне лечения НТК также улучшался: среднее изменение BASFI в группах НТК и плацебо/НТК к неделе 52 достигло -2,7 и -2,5 балла соответственно. Положительная динамика наблюдалась и при оценке подвижности осевого скелета по BASMI – этот индекс уменьшился в среднем на 0,9 и 0,6 соответственно.

Снижение уровня СРБ, достигнутое в начале лечения, сохранялось до конца наблюдения. Так, в группе НТК выраженное снижение уровня СРБ отмечалось уже после первого введения препарата [11]. Итоговое среднее изменение относительно исходных значений к неделе 16 составило -19,2 мг/л. Достигнутый уровень сохранялся практически без изменений вплоть до недели 52 (см. табл. 1). В группе плацебо/НТК, напротив, выявлено некоторое увеличение уровня СРБ к неделе 16, однако после перехода на НТК происходило его существенное уменьшение, которое к неделе 52 достигало в среднем 23,6 мг/л.

Как и другие параметры оценки эффективности, динамика индексов ASspMRI и SPARCC с увеличением периода наблюдения демонстрировала уменьшение воспалительных изменений в позвоночнике и КПС (см. табл. 1).

Оценка индекса mSASSS на неделе 52 у 90,6% пациентов в группе НТК подтвердила отсутствие рентгенологического прогрессирования, которое определялось как изменение mSASSS >0.

Оценка безопасности

На протяжении заслепленного этапа исследования (первые 16 нед) профиль безопасности НТК и плацебо был сопоставим [11]. После завершения 52 нед исследования был проведен анализ безопасности, включавший данные, полученные за период применения НТК: 52 нед в группе НТК, 36 нед в группе плацебо/НТК. В связи с разной длительностью периода наблюдения прямого сравнения между группами не проводилось.

Группа НТК (недели 0–52)

У 52,6% пациентов, получавших НТК на протяжении года, было зарегистрировано как минимум одно НЯ. НР наблюдались у 26,3%. В основном

НЯ были представлены нарушениями лабораторных показателей (нейтропения, повышение уровня аланинаминотрансферазы – АЛТ, – общего холестерина, положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*) и инфекциями дыхательных путей (табл. 2). В подавляющем большинстве случаев НЯ имели легкую и среднюю степень тяжести: в течение 52 нед терапии тяжелые НЯ (3-й степени) наблюдались у 7,0% пациентов, при этом у 4,4% из них не исключалась связь с терапией. Тяжелые НР были представлены нейтропенией, повышением активности АЛТ, гипертоническим кризом. НЯ 4-й и 5-й степени не зарегистрировано.

У 3 (2,6%) пациентов выявлены НЯ, отвечающие критериям серьезности (СНЯ), при этом только 1 СНЯ – гипертонический криз 3-й степени, – по мнению исследователей, возможно, имело связь с исследуемой терапией. У 1,75% пациентов были зафиксированы местные реакции легкой степени тяжести. В рамках анализируемого периода сообщалось о 2 случаях выбывания по причинам, связанным с безопасностью. Один пациент выбыл из-за НР «латентный туберкулез», второй – в связи с развитием 2 НР «лейкопения» и «нейтропения», расцененных исследователями как связанные с терапией.

Группа плацебо/НТК (недели 16–52)

В группе плацебо/НТК с 16-й по 52-ю неделю, т. е. на фоне терапии НТК, хотя бы 1 НЯ было зарегистрировано у 43,9% пациентов. Связь с терапией не исключалась у 15,8% участников. В целом спектр НР в группах НТК и плацебо/НТК был сходным и в большинстве случаев характеризовался лабораторными отклонениями и инфекциями (см. табл. 2).

У 9,7% пациентов зафиксированы НЯ 3-й степени тяжести, в 4,4% случаев имевшие связь с терапией (тяжелые НР были представлены повышением активности АЛТ, туберкулезом, увеличением массы тела). СНЯ, связанных с терапией, в данной группе не выявлено. Всего сообщалось о 2 НЯ, отвечавших критериям серьезности. Оба СНЯ зафиксированы у одного пациента. Одно было представлено транзиторной ишемией головного мозга 2-й степени, потребовавшей госпитализации, не имев-

Таблица 2. Общие показатели безопасности применения НТК, популяция ИТТ, n (%)
Table 2. Basic safety indicators of NTK use, ITT population, n (%)

Показатель	НТК (n=114) недели 0–52	Плацебо/НТК (n=114) недели 16–52
Любые НЯ	60 (52,6)	50 (43,9)
Любые НР	30 (26,3)	18 (15,8)
Тяжелые НЯ (3–4-я степень)	8 (7,0)	11 (9,7)
Тяжелые НР (3–4-я степень)	5 (4,4)	5 (4,4)
СНЯ	3 (2,6)	1 (0,9)
СНР	1 (0,9)	0
Выбыло из исследования по причинам, связанным с безопасностью	2 (1,8)	4 (3,5)
Тяжелые НЯ:		
нейтропения (3-я степень)	3 (2,6)	1 (0,9)
анемия (3-я степень)	0	1 (0,9)
повышение активности АЛТ (3-я степень)	1 (0,9)	2 (1,8)
гипертонический криз (3-я степень)	1 (0,9)	0
АГ (3-я степень)	0	2 (1,8)
острый аппендицит (3-я степень)	1 (0,9)	0
синусит (3-я степень)	0	1 (0,9)
конъюнктивит (3-я степень)	0	1 (0,9)
туберкулез (3-я степень)	0	2 (1,8)
колит (3-я степень)	0	1 (0,9)
сочетанная травма (3-я степень)	1 (0,9)	0
увеличение массы тела (3-я степень)	1 (0,9)	2 (1,8)
Частые НЯ (>5%):		
нейтропения	11 (9,7)	6 (5,3)
повышение активности АЛТ	7 (6,1)	3 (2,6)
повышение уровня общего холестерина	6 (5,3)	2 (1,8)
инфекции дыхательных путей	12 (10,5)	3 (2,6)
положительный результат исследования на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15 (13,2)	23 (20,2)
увеличение массы тела	4 (3,5)	6 (5,3)
НР:		
лейкопения	4 (3,5)	1 (0,9)
нейтропения	8 (7,0)	4 (3,5)
лимфопения	3 (2,6)	0
лимфоцитоз	0	2 (1,8)
повышение активности АЛТ	6 (5,3)	3 (2,6)
повышение активности АСТ	5 (4,4)	1 (0,9)
гипербилирубинемия	0	1 (0,9)
гипергликемия	2 (1,8)	1 (0,9)
повышение уровня общего холестерина	1 (0,9)	1 (0,9)
АГ	2 (1,8)	0
систолическая АГ	1 (0,9)	0
гипертонический криз	1 (0,9)	0
инфекции дыхательных путей	3 (2,6)	0
назофарингит	1 (0,9)	0
фарингит	1 (0,9)	0
латентный туберкулез	1 (0,9)	0
туберкулез	0	2 (1,8)
положительный результат исследования на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8 (7,0)	3 (2,6)
стафилококковое импетиго	1 (0,9)	0
инфицированный некус	0	1 (0,9)
местные реакции	2 (1,8)	1 (0,9)
крапивница	0	1 (0,9)
гиперчувствительность	0	1 (0,9)
головная боль	0	1 (0,9)
увеличение массы тела	0	1 (0,9)
фиброзно-кистозная болезнь	0	1 (0,9)
молочных желез	0	0

Примечание. СНР – серьезная нежелательная реакция; АСТ – аспаратаминотрансфераза.
Note. SAR – serious adverse reaction; AST – aspartate aminotransferase.

шей связи с терапией, по мнению исследователя, и разрешившейся без последствий после медикаментозного лечения, другое — ухудшением предсуществующей артериальной гипертензии (АГ) 3-й степени, также не имевшей связи с терапией. Ухудшение предсуществующей АГ проявлялось подъемами артериального давления (АД) на фоне привычной терапии. Суточное мониторирование выявило эпизоды повышения АД до 3-й степени в утренние часы, в связи с чем пациентка была направлена на стационарное лечение для коррекции терапии.

У 1 (0,9%) пациента в группе плацебо/НТК на протяжении указанного периода зафиксированы местные реакции. Кроме того, сообщалось о 4 (3,5%) случаях досрочного выбывания из исследования по причинам, связанным с безопасностью. Эти пациенты прекратили участие в исследовании в связи с развитием следующих НЯ: туберкулез (в 2 случаях), повышение активности АЛТ и доброкачественное новообразование головного мозга. Туберкулез и повышение активности АЛТ были расценены как НР; НЯ «доброкачественное новообразование головного мозга» связи с терапией не имело.

Наряду с этим у 1 пациента группы плацебо/НТК было зарегистрировано НЯ «колит», не связанное с исследуемой терапией и разрешившееся без последствий после лечения. На 48-й неделе исследования пациент сообщил о симптомах колита, в связи с чем проведено дополнительное обследование, а плановое введение исследуемого препарата отложено. Результаты биопсии толстой кишки позволили исключить воспалительные заболевания кишечника, НЯ было расценено как следствие НПВП-энтеропатии, не связанное с применением НТК и не являющееся проявлением предсуществующего (и ранее не диагностированного) или возникшего в ходе исследования воспалительного заболевания кишечника. Последующее введение НТК не сопровождалось возобновлением симптомов колита.

Положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis, латентный туберкулез, активный туберкулез. Положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis* зафиксирован у 15 (13,2%) и 23 (20,2%) пациентов в группах НТК и плацебо/НТК, связь с проводимой терапией отмечалась в 8 (7,0%) и 3 (2,6%) случаях соответственно. Наличие туберкулезной инфекции у данных пациентов не подтверждено. В ряде случаев назначалась специфическая терапия (изониазид, рифампицин). В абсолютном большинстве эпизодов данное НЯ регистрировалось на неделе 24 и отсутствовало на неделе 52.

Латентный туберкулез был выявлен у 1 (0,9%) пациента группы НТК через 24 недели после начала исследования. После получения положительного результата теста T-SPOT.TB пациент был осмотрен фтизиатром. Зарегистрирована НР 1-й степени, возможная связь с терапией. Пациент прекратил участие в исследовании.

В группе плацебо/НТК у 2 (1,8%) пациентов зафиксирован активный туберкулез. НР «диссеминированный туберкулез» и «туберкулез легких» были диагностированы после перехода с плацебо на НТК по результатам обследования на 24-й неделе в одном исследовательском центре. Обе НР имели 3-ю степень тяжести и возможную связь с терапией. Пациенты досрочно прекратили участие в исследовании.

Оценка иммуногенности

На протяжении 52 нед терапии НТК САТ были обнаружены у 1 пациента на неделе 16. При этом их нейтрализующая активность не была подтверждена. Формирование антител у этого пациента при дальнейшем наблюдении не подтверждено. Таким образом, общая доля пациентов с САТ среди участников исследования, получивших хотя бы одно введение НТК, составила 0,47%.

Обсуждение. В группе пациентов с АС, получавших НТК в дозе 120 мг в течение года, отмечались выраженное снижение активности заболевания, а также значимое повышение эффективности терапии. Подтверждением этого служат несколько фактов. Так, в группе плацебо/НТК после замены плацебо на НТК наблюдался эффект, сходный с таковым в группе НТК, при этом ответ на терапию через 8 нед после первого введения исследуемого препарата в группах плацебо/НТК (24-я неделя исследования) и НТК был практически одинаковым, наконец, параметры эффективности были сопоставимы в обеих группах через 36 нед после первого введения НТК (неделя 36 для группы НТК, неделя 52 для группы плацебо/НТК).

Согласно данным, полученным в рамках заслепленного периода (недели 0–16) исследования ASTERA, НТК был сопоставим по эффективности с другими и ИЛ17. Однако на неделе 52 доли пациентов, достигших ответа по критериям ASAS при применении НТК, были выше, чем при использовании секукинумаба и иксекизумаба [23–25].

В дизайне настоящей работы предусматривалось открытое применение НТК без различий в дозе или режиме, начиная с 16-й недели. Все участники исследования были осведомлены о том, что после окончания основного этапа терапия будет полностью идентичной. Можно предположить, что этот факт повлиял на субъективное восприятие своего состояния пациентами обеих групп, поэтому динамика ответов при заполнении опросников указывала на продолжающееся улучшение на протяжении дальнейшего наблюдения. Однако оценка уровня СРБ показала, что он снижался уже через неделю после первого введения НТК и достигнутые значения сохранялись в течение 12 мес наблюдения.

Положительная динамика на фоне лечения наблюдалась и по параметрам, оцениваемым врачом. Значения BASMI продолжали снижаться вплоть до недели 52, однако его динамика была менее выраженной, чем показателей, которые определялись пациентами. Через год после начала лечения по данным магнитно-резонансной томографии выявлялось уменьшение признаков воспалительных изменений в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, а также в КПС по индексам ASspiMRI и SPARCC.

Одной из целей лечения АС является предотвращение остеопролиферации в зонах иммуновоспалительного процесса. Известно, что далеко не все существующие варианты терапии способны эффективно замедлять прогрессирование структурных изменений при АС. Так, до последнего времени отсутствуют убедительные доказательства влияния НПВП на образование синдесмофитов [26, 27]. В то же время, согласно результатам ряда клинических и обсервационных исследований, ГИБП могут замедлять рентгенологическое прогрессирование, особенно при назначении их на ранних стадиях заболевания [28]. В ряде исследований показана способность и ИЛ17 не только по-

давливать активность иммуновоспалительного процесса при АС, но и предотвращать избыточную остеопролиферацию [29]. На фоне применения НТК через год после начала терапии у большинства пациентов с сакроилиитом сохранялись исходные значения mSASSS. Вместе с тем дополнительные данные о влиянии НТК на скорость остеопролиферации будут получены только в ходе более длительного наблюдения.

В целом результаты анализа эффективности НТК у пациентов с АС демонстрируют быстрое формирование ответа на терапию с последующим нарастанием положительной динамики на протяжении 12 мес. Хотя продолжающееся улучшение отчасти может быть связано с психологическим фактором и влиянием открытой фазы терапии на субъективные оценки пациента, нельзя отрицать сохранение эффекта, подтвержденное результатами лабораторных и инструментальных исследований.

По профилю безопасности НТК в целом был сопоставим с другими зарегистрированными иИЛ17 — секукинумабом и иксекизумабом. При этом НЯ, связанные с терапией НТК, регистрировались менее чем у трети пациентов, а тяжелые НЯ — лишь в единичных случаях. Наиболее частые из них были связаны с отклонениями лабораторных показателей, а также инфекциями верхних дыхательных путей, что согласуется с данным о безопасности применения секукинумаба и иксекизумаба. Вместе с тем в исследовании ASTERA было выявлено 2 эпизода активного туберкулеза.

Известно, что для иИЛ17 нехарактерно развитие туберкулезной инфекции. При этом оба случая (диссеминированный туберкулез и туберкулез легких) были выявлены только в одном исследовательском центре. Возможно, эти пациенты имели повышенный риск инфицирования в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в регионе проживания. В то же время в исследовании ASTERA у пациентов, получавших НТК на протяжении года, а также при его назначении больным с псориазом и псориатическим артритом активной туберкулезной инфекции не отмечено. Положительные результаты исследования на *Mycobacterium tuberculosis* выявлялись на 24-й неделе исследования, однако не наблюдались на неделе 52. Активной или латентной туберкулезной инфекции у пациентов с этим НЯ подтверждено не было. При последующем наблюдении за участниками исследования мониторинг для исключения туберкулезной инфекции будет продолжен с той же частотой и в полном объеме, что позволит получить дополнительные данные о наличии/отсутствии риска развития туберкулеза на фоне лечения НТК.

Заключение. Применение НТК, моноклонального антитела к ИЛ17A, в дозе 120 мг приводит к выраженному снижению активности АС к 16-й неделе терапии с нарастанием эффекта к концу первого года лечения. Профиль безопасности НТК при длительном применении в целом благоприятный. Продолжается изучение долговременных эффектов препарата при его использовании более 1 года.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes SF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10.
2. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. The 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun; 76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
3. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):707-18. doi: 10.1038/nrrheum.2017.187.
4. Owczarczyk-Saczonek A, Owczarek W, Osmola-Mankowska A, et al. Secondary Failure of TNF- α Inhibitors in Clinical Practice. *Dermatol Ther*. 2019 Jan; 32(1):e12760. doi: 10.1111/dth.12760. Epub 2018 Nov 18.
5. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066.
6. 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*. 2019 Apr; 71(4):599-611. doi: 10.1002/art.40753. Epub 2019 Mar 8.
7. Van der Heijde D, Cheng-Chung 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 anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Dec 8;392(10163):2441-51. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9. Epub 2018 Oct 22.
8. Kaushik S, Lebwohl M. Review of Safety and Efficacy of Approved Systemic Psoriasis Therapies. *Int J Dermatol*. 2019 Jun; 58(6):649-58. doi: 10.1111/ijd.14246. Epub 2018 Sep 23.
9. Кубанов АА, Бакулев АЛ, Самцов АВ и др. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17A: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):15-28. [Kubanov AA, Bakulev AL, Samtsov AV, et al. Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):15-28. (In Russ.)].
10. Korotaeva T, Gaydukova I, Mazurov V, et al. OP0226 Netakimab decreases disease activity in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized double-blind phase 3 clinical trial (PATERA). *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Suppl 1):141-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3469.
11. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрдес Ш и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17A, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):376-86. [Mazurov VI, Gaidukova IZ, Erdes Sh, 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 revmatologiya*. 2020;58(4):376-86. (In Russ.).
12. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy L, et al. A New Approach to Defining Disease Status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
13. Anderson J, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing Spondylitis Assessment Group Preliminary Definition of Short-Term Improvement in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1876-86. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1876::AID-ART326>3.0.CO;2-F.
14. Brandt J, Listing J, Sieper J, et al. Development and Preselection of Criteria for Short Term Improvement After anti-TNF Alpha Treatment in Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov;63(11):1438-44. doi: 10.1136/ard.2003.016717. Epub 2004 Mar 25.
15. Machado P, Navarro-Compan V, Landewe R, et al. Calculating the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score if the Conventional C-Reactive Protein Level Is Below the Limit of Detection or if High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Used: An Analysis in the DESIR Cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Feb;67(2):408-13. doi: 10.1002/art.38921.
16. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A New Approach to Defining Functional Ability in Ankylosing Spondylitis: The Development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2281-5.
17. Jones S, Porter J, Garrett S, et al. A New Scoring System for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol*. 1995 Aug;22(8):1609.
18. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Feb;62(2):127-32. doi: 10.1136/ard.62.2.127.
19. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992 Jul 18;305(6846):160-4. doi: 10.1136/bmj.305.6846.160.
20. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):862-70.
21. Maksymowycz WP, Inman RD, Salonen D, et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug 15;53(4):502-9. doi: 10.1002/art.21337.
22. Creemers MCW, Franssen MJAM, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):127-9. doi: 10.1136/ard.2004.020503. Epub 2004 Mar 29.
23. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1070-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730. Epub 2016 Dec 13.
24. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two years: results from a phase III study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jul;69(7):1020-29. doi: 10.1002/acr.23233. Epub 2017 Jun 7.
25. Dougados M, Wei JC-C, Landewe R, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb;79(2):176-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216118. Epub 2019 Nov 4.
26. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Reduce Radiographic Progression in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054.
27. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of Continuous Versus On-Demand Treatment of Ankylosing Spondylitis With Diclofenac Over 2 Years on Radiographic Progression of the Spine: Results From a Randomised Multicentre Trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1438-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207897. Epub 2015 Aug 4.
28. Aouad K, Ziade N, Baraliakos X. Structural Progression in Axial Spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2020 Mar;87(2):131-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.04.006. Epub 2019 May 5.
29. Schett G, Lories R, D'Agostino M, et al. Enthesitis: From Pathophysiology to Treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):731-41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
30.09.2020/7.11.2010/10.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Авторы Еремеева А.В. и Зинкина-Орихан А.В. являются сотрудниками компании ЗАО «БИОКАД». Исследование спонсировалось ЗАО «БИОКАД». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The authors A.V. Eremeeva and A.V. Zinkina-Orihan are employees of JSC «BIOCAD». The investigation has been sponsored by JSC «BIOCAD». This study was supported by JSC BIOCAD. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>
Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
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>
Плаксына 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>
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>
Зинкина-Орихан А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>