

Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA

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.¹⁵, Кречикова Д.Г.¹⁶, Гордеев И.Г.¹⁷,
Несмеянова О.Б.¹⁸, Иливанова Е.П.¹⁹, Стрелкова А.В.²⁰, Тыренко В.В.²¹,
Михайлова Е.А.²², Еремеева А.В.²²

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; ⁵УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск; ⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁷ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов», Саратов; ⁸Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №38», Санкт-Петербург; ⁹ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ¹⁰ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ¹¹БУЗ ОО «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 им. Н.П. Гула, города 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 АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск; ²¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ²²АО «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, 220083, Минск, проспект Дзержинского, 83; 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. Трубецкая, 8, стр. 2; ¹⁴Россия, 656050, Барнаул, ул. 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, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²²Россия 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1

В статье приведены результаты трехлетнего применения нетакимаба (НТК) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) в исследовании III фазы BCD-085-5/ASTERA.

Цель исследования — оценить долгосрочную эффективность и безопасность НТК в течение 3 лет применения у пациентов с активным АС.

Материал и методы. BCD-085-5/ASTERA двойное слепое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы, в которое включали пациентов с активным АС (BASDAI ≥ 4) и болью в спине интенсивностью ≥ 4 по числовой рейтинговой шкале при неэффективности или непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов или генно-инженерных биологических препаратов. Всего 228 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК или в группу плацебо/НТК. Начиная с недели 16 пациенты, не достигшие ASAS20 (20% улучшения согласно критериям ASAS), получали НТК 120 мг 1 раз в 2 нед в открытом режиме. Пациенты, достигшие ответа ASAS20 по результатам оценки эффективности на неделе 52 в группе НТК и на неделе 68 в группе плацебо/НТК, продолжали получать НТК (120 мг 1 раз в 2 нед) до недели 156 в группе НТК и недели 172 в группе плацебо/НТК.

Результаты и обсуждение. На протяжении 3 лет применения НТК отмечалось стойкое снижение активности АС (по показателям ASDAS-CPB, BASDAI) с сохранением ответа (ASAS20/40, ASAS5/6) у большинства пациентов.

Подавляющее большинство зарегистрированных нежелательных явлений были легкой и средней степени тяжести. Нежелательные реакции наблюдались у 36,7% пациентов и были представлены главным образом отклонениями лабораторных показателей, нарушениями со стороны системы крови и лимфатической системы, инфекционными осложнениями.

Заключение. Клинический эффект НТК сохранялся на протяжении 3 лет терапии без значимой потери ответа у большинства пациентов с АС. НТК хорошо переносился, профиль безопасности оставался благоприятным.

Ключевые слова: нетакимаб; интерлейкин 17A; моноклональное антитело; анкилозирующий спондилит.

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Для ссылки: Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, Кастанаян АА, Поварова ТВ, Жугрова ЕС, Плаксина ТВ, Шестерня ПА, Кропотина ТВ, Антипова ОВ, Смолярчук ЕА, Цюпа ОА, Абдулганиева ДИ, Лапшина СА, Кречикова ДГ, Гордеев ИГ, Несмеянова ОБ, Илванова ЕП, Стрелкова АВ, Тыренко ВВ, Михайлова ЕА, Еремеева АВ. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Современная ревматология. 2024;18(1):35–46. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-35-46

Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active ankylosing spondylitis: results of three years of use in the international multicentre, randomized, double-blind, phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA

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.¹⁵, Krechikova D.G.¹⁶, Gordeev I.G.¹⁷, Nesmeyanova O.B.¹⁸, Ilvanova E.P.¹⁹, Strelkova A.V.²⁰, Tyrenko V.V.²¹, Mikhailova E.A.²², Ereemeeva A.V.²²

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 No.25, Saint Petersburg; ⁴First City Clinical Hospital, Minsk; ⁵Belarusian State Medical University, Minsk; ⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁷"RZD-Meditsina" Clinical Hospital of the City of Saratov, Saratov; ⁸City Polyclinic No.38, Saint Petersburg; ⁹N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; ¹⁰Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ¹¹Regional Clinical Hospital, Omsk; ¹²Irkutsk City Clinical Hospital No.1, Irkutsk; ¹³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ¹⁴City Hospital No.4 of the City of Barnaul, Barnaul; ¹⁵Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁶"RZD-Meditsina" Clinical Hospital of the City of Smolensk, Smolensk; ¹⁷O.M. Filatov City Clinical Hospital No.15, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹⁸Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; ¹⁹Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg; ²⁰E.E. Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk; ²¹Military medical academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg;

²²JSC BIOCAD, Saint Petersburg

¹⁴¹, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; ^{234A}, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³³⁰, Bolshaya Pod'yacheskaya Street, Saint Petersburg 190068, Russia; ⁴⁶⁴, Independence Prospect, Minsk 220013, Republic of Belarus; ⁵⁸³, Dzerzhinsky Street, Minsk 220083, Republic of Belarus; ⁶²⁹, Nakhichevsky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁷⁷, First Stantsionnyi Passage, Saratov 410004, Russia; ^{826A}, Kavaler-gardskaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; ⁹¹⁹⁰, Rodionov Street, Nizhny Novgorod 603126, Russia; ¹⁰¹, Partisan Zheleznyak Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ¹¹³, Beregovaya Street, Omsk 644111, Russia; ¹²¹¹⁸, Baikalskaya Street, Irkutsk 664046, Russia; ¹³⁸, Trubetskaya Street, Moscow 119991, Russia; ^{14166A}, A. Yurin Street, Barnaul 656050, Russia; ¹⁵⁴⁹, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ¹⁶¹⁵, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025, Russia; ¹⁷²³, Veshnyakovskaya Street, Moscow 111539, Russia; ¹⁸⁷⁰, Vorovsky Street, Chelyabinsk 454048, Russia; ^{1945–49}, Lunacharsky Prospect, Saint Petersburg 194291, Russia; ²⁰¹, Suvorov Street, Arkhangelsk 163001, Russia; ²¹⁶, Akademika Lebedeva Street, Saint Petersburg 194044, Russia; ²²³⁸, Svyazi Street, Build. 1, Strelina, Saint Petersburg 198515, Russia

The article presents the results of the three-year use of netakimab (NTK) in patients with ankylosing spondylitis (AS) as part of the phase III BCD-085-5/ASTERA study.

Objective: to evaluate the long-term efficacy and safety of NTK over a three-year period in patients with active AS.

Material and methods. BCD-085-5/ASTERA – double-blind, multicenter, randomized phase III clinical trial that enrolled patients with active AS (BASDAI ≥ 4) and a back pain intensity ≥ 4 on a numeric rating scale with inefficacy or intolerance of non-steroidal anti-inflammatory drugs or biologic drugs. A total of 228 patients were randomized in a 1:1 ratio and assigned to either the NTK group or the placebo/NTK group. Starting at week 16, patients who did not achieve ASAS20 (20% improvement according to ASAS criteria) received NTK 120 mg once every 2 weeks in an open-label regimen. Patients who achieved ASAS20 response at week 52 in the NTK group and week 68 in the placebo/NTK group continued to receive NTK (120 mg every 2 weeks) until week 156 in the NTK group and until week 172 in the placebo/NTK group.

Results and discussion. Over the course of three years of NTK use, most patients experienced a sustained decline in AS activity (according to ASDAS-CRP, BASDAI) with sustained response (ASAS20/40, ASAS5/6) to therapy.

Most adverse events reported were mild to moderate. 36.7% of patients had adverse events, which were mainly laboratory abnormalities, blood and lymphatic system abnormalities and infectious complications.

Conclusion. The clinical effect of NTK was maintained in most patients with AS over a three-year period, with no significant loss of response. NTK was well tolerated and the safety profile remained favorable.

Keywords: netakimab; interleukin-17A; monoclonal antibody; ankylosing spondylitis.

Contact: Tatyana Vasilievna Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

For reference: Mazurov VI, Erdes ShF, Gaydukova IZ, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, Soroka NF, Kastanayan AA, Povarova TV, Zhugrova ES, Plaksina TV, Shesternya PA, Kropotina TV, Antipova OV, Smolyarchuk EA, Tsyupa OA, Abdulganieva DI, Lapshina SA, Krechikova DG, Gordeev IG, Nesmeyanova OB, Ilivanova EP, Strelkova AV, Tyrenko VV, Mikhailova EA, Eremeeva AV. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active ankylosing spondylitis: results of three years of use in the international multicentre, randomized, double-blind, phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1): 35–46. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-35-46

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное неуклонно прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. В большинстве случаев АС дебютирует у людей молодого трудоспособного возраста и при отсутствии адекватного лечения приводит к ухудшению качества жизни и инвалидизации [2, 3].

Медикаментозное лечение АС включает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе ингибиторов ФНО α (иФНО α) и ингибиторов интерлейкина 17 (иИЛ17), а также пероральных ингибиторов Янус-киназы [4–6]. При выборе конкретного метода терапии у пациентов с АС учитываются индивидуальные особенности

заболевания, предыдущий опыт лечения, потенциальные плюсы и минусы каждой группы препаратов, наличие сопутствующих заболеваний и др.

Препаратами первой линии терапии АС по-прежнему остаются НПВП [6]. У пациентов с недостаточным ответом на НПВП или противопоказаниями к их назначению рекомендовано применение ГИБП, таких как иФНО α или иИЛ17 [6]. Препараты группы иФНО α (адалимумаб, инфликсимаб и др.) продемонстрировали достаточно высокую эффективность в лечении АС [7–9], однако их использование ограничено в связи с потерей эффективности с течением времени, быстрым возникновением рецидива после прекращения терапии [10–12], а также развитием непереносимости у ряда пациентов [13].

Понимание ключевой роли интерлейкина 17 (ИЛ17) в развитии воспаления и патогенеза АС привело к разработке класса биологических препаратов, механизмом действия

которых является блокада ИЛ17. На сегодняшний день зарегистрировано несколько иИЛ17, разрешенных к применению у пациентов с АС: секукинумаб, иксекизумаб, бимекизумаб. Результаты крупных рандомизированных клинических исследований иИЛ17 у пациентов с АС доказывают их высокую эффективность, благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность [14–17], что обуславливает значительную потребность в их применении в клинической практике.

Нетакимаб (НТК) — оригинальное гуманизированное моноклональное антитело к ИЛ17А, разработанное компанией АО «БИОКАД» и разрешенное для применения у пациентов с АС. Ранее в исследовании BCD-085-5/ASTERA было установлено превосходство НТК в дозе 120 мг над плацебо по первичной конечной точке — доля пациентов, достигших ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis International Society) на неделе 16, а также выраженное снижение активности АС по индексам ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню CPB) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) на протяжении 1-го года лечения [18, 19] и значительное улучшение качества жизни (КЖ), которое сохранялось в течение 3 лет терапии [20]. Также опубликованы данные наблюдательного пострегистрационного исследования, посвященного оценке использования НТК в условиях реальной клинической практики [21].

Цель настоящей статьи — представить результаты изучения долгосрочной эффективности и безопасности применения НТК на протяжении 3 лет.

Пациенты и методы. BCD-085-5/ASTERA — международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы у пациентов с активным АС (ClinicalTrials.gov NCT03447704). Исследование проводилось в 19 центрах на территории Российской Федерации и 2 центрах в Республике Беларусь. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. Перед включением все пациенты подписывали форму информированного согласия (ИС).

Критерии отбора. В исследование включали пациентов в возрасте 18–65 лет с АС, согласно модифицированным критериям Нью-Йоркской классификации (1984), с активной формой заболевания (BASDAI ≥ 4) и болью в спине $\geq 4,0$ по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) при условии неэффективности или непереносимости НПВП или ГИБП. Более подробно критерии включения были представлены ранее [18, 19].

Дизайн исследования. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК 120 мг ($n=114$) или в группу плацебо/НТК ($n=114$). Стратификация проводилась по значению индекса BASDAI (4,0–6,0/ $\geq 7,0$), предшествующей терапии и ФНО α (получавшие/не получавшие) и наличию энтезита по индексу MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) — 0/ $\geq 1,0$. Введение плацебо/НТК осуществляли на неделях 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед вплоть до недели 14 включительно. Начиная с недели 16 все пациенты группы плацебо/НТК,

не достигшие ответа ASAS20, переводились на терапию НТК в дозе 120 мг, пациенты группы плацебо/НТК, достигшие ASAS20 на неделе 16, исключались из исследования.

Через год применения НТК (т. е. на неделе 52 в группе НТК и на неделе 68 в группе плацебо/НТК) оценивалось достижение ASAS20. Пациентов, достигших ответа ASAS20, включали в продленный этап исследования, и они продолжали получать НТК 120 мг 1 раз в 2 нед до недели 156 в группе НТК и до недели 172 в группе плацебо/НТК с последующим 4-недельным периодом наблюдения. Таким образом, общая длительность применения НТК в каждой группе составила 3 года (рис. 1).

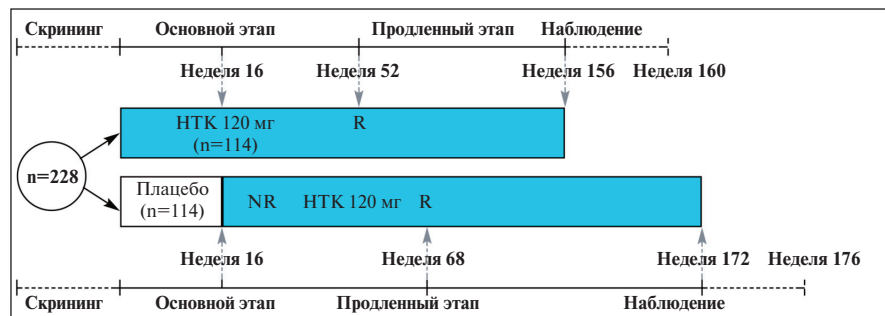


Рис. 1. Дизайн исследования. NR — пациенты, не достигшие ASAS20; R — пациенты, достигшие ASAS20

Fig. 1. Study design. NR — patients who did not achieve ASAS20; R — patients who achieved ASAS20

Параметры оценки. Оценивались эффективность, безопасность и иммуногенность НТК.

Параметры эффективности. Оценивались следующие параметры эффективности:

- ответ ASAS40 — улучшение $\geq 40\%$ и ≥ 2 пункта по шкале 0–10 как минимум в 3 доменах из 4 без ухудшения в оставшемся домене [22];
- 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 [23];
- ответ ASAS5/6 — улучшение $\geq 20\%$ как минимум в 5 доменах из 6 [22];
- частичная ремиссия ASAS — оценка < 2 пунктов по шкале 0–10 в каждом из 4 доменов [24];
- ASDAS-CPB [23];
- ASDAS-MI (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Major Improvement — значительное улучшение) — снижение ASDAS $\geq 2,0$ по сравнению с исходным уровнем [25];
- ASDAS-CII (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Clinically Important Improvement — клинически значимое улучшение) — снижение ASDAS $\geq 1,1$ по сравнению с исходным уровнем [25];
- BASDAI [26];
- BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [27];
- BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [28];
- MASES [29];
- оценка боли в спине с использованием ЧРШ, где 10 — максимальная выраженность боли;
- экскурсия грудной клетки;
- число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов (44/44);
- концентрация СРБ (в мг/л).

Параметры безопасности. Анализ профиля безопасности включал оценку доли пациентов с развитием нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных нежелательных явлений (СНЯ), тяжелых НЯ, досрочного прекращения участия в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ. Регистрация НЯ осуществлялась в соответствии с NCI CTCAE v4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Согласно ICH (International Conference on Harmonisation) E2A, НЯ определяли как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее использованием. Под нежелательными реакциями (НР) понимали все НЯ, связанные с применением исследуемой терапии.

Иммуногенность. Иммуногенность изучалась путем анализа образцов сыворотки крови пациентов на наличие связывающих антител (САТ) или нейтрализующих антител (НАТ) к препарату. Уровень САТ определяли по методу твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Выявление НАТ проводили с использованием валидированного клеточного метода на культуре клеток WENI-13VAR.

Статистический анализ. Анализ эффективности выполнялся в популяции ИТТ (intent-to-treat population), включавшей всех рандомизированных пациентов (по 114 в каждой группе, n=228). В анализ безопасности вошли все рандомизированные пациенты, получившие хотя бы одно введение исследуемого препарата (по 113 пациентов в каждой группе, n=226). В анализ иммуногенности включали данные пациентов, получивших хотя бы одно введение НТК, у которых был в наличии образец сыворотки, взятый перед первым введением препарата, и как минимум один из последующих образцов (112 пациентов в группе НТК и 103 пациента в группе плацебо/НТК, n=215). Так как дизайн исследования подразумевал переход на неделе 16 пациентов группы плацебо на НТК, для группы плацебо длительность применения НТК отсчитывали от начала лечения НТК. В связи с этим результаты исследования для обеих групп представлены по неделям лечения НТК.

Из-за разной длительности применения НТК в рамках анализируемого периода после недели 16 прямого сравнения между группами не проводилось. Результаты предшествующих этапов исследования BCD-085-5/ ASTERA (недели 0–52), включая расчет размера выборки и описание статистической гипотезы, были опубликованы ранее [18, 19].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования R и программного пакета для статистического анализа SAS 9.4 (SAS Institute Inc.). Для описания количественных переменных использованы следующие характеристики: количество непропущенных значений,

среднее значение, стандартное отклонение, коэффициент вариации, медиана и квартили, минимальное и максимальное значения. Для описания категориальных переменных применялись абсолютные и относительные частоты.

Результаты

Исходные характеристики

228 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК (n=114) или плацебо/НТК (n=114), из них 226 получили хотя бы одно введение НТК или плацебо. 223 пациента завершили заслепленный плацебо-контролируемый период.

Три года терапии завершили 78,5% (179/228) пациентов в обеих группах: 84,2% (96/114) в группе НТК, 72,8% (83/114) в группе плацебо/НТК. Все исследование, включая период наблюдения, завершили 77,6% (177/228) пациентов: 82,5% (94/114) в группе НТК и 72,8% (83/114) в группе плацебо/НТК. Основными причинами выбывания являлись: отзыв ИС – 12,3% (28/228), НЯ – 5,3% (12/228), условия протокола¹ – 1,8% (4/228), беременность – 0,9% (2/228), отсутствие ответа на терапию – 0,9% (2/228), другие причины – 1,3% (3/228).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим показателям и исходным характеристикам заболевания, включая предшествующую терапию [18].

Оценка эффективности

Результаты оценки первичной и вторичных точек эффективности на неделе 16 и неделе 52 были представлены ранее [18, 19].

Оценка активности заболевания на протяжении 3 лет терапии. Исходные значения ASDAS-CPB – 3,9 балла в группе НТК и 4,0 балла в группе плацебо/НТК. Динамика индекса ASDAS-CPB на неделях 52 и 104 составила -2,4 балла в обеих группах, на неделе 156 – -2,4 балла в группе НТК и -2,5 балла в группе плацебо/НТК.

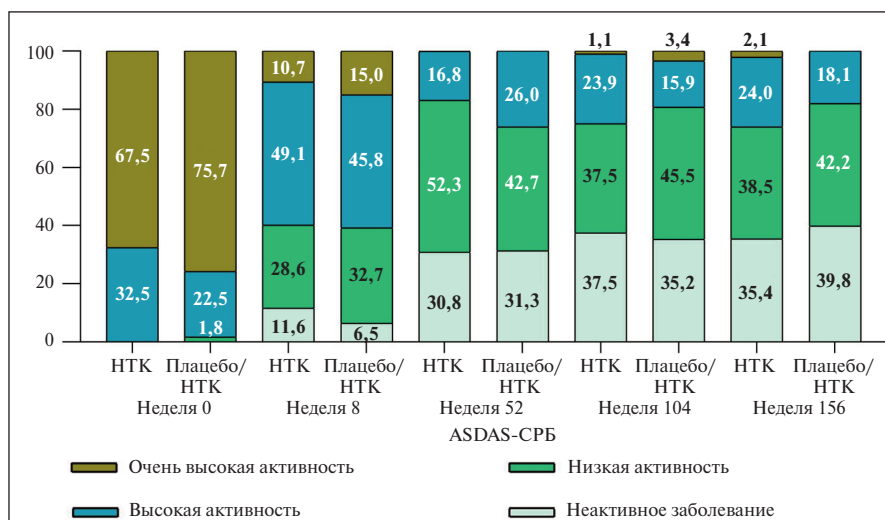


Рис. 2. Доля пациентов в зависимости от активности заболевания, %. Здесь и на рис. 3, 4: указаны недели фактического применения НТК без учета периода использования плацебо в группе плацебо/НТК
Fig. 2. Proportion of patients depending on disease activity, %. Here and in Fig. 3, 4: weeks of actual NTK use are indicated, excluding the period of placebo use in the placebo/NTK group

¹Пациенты, достигшие ASAS20 на неделе 16 и не достигшие ASAS20 на неделе 52, выбывали согласно протоколу.

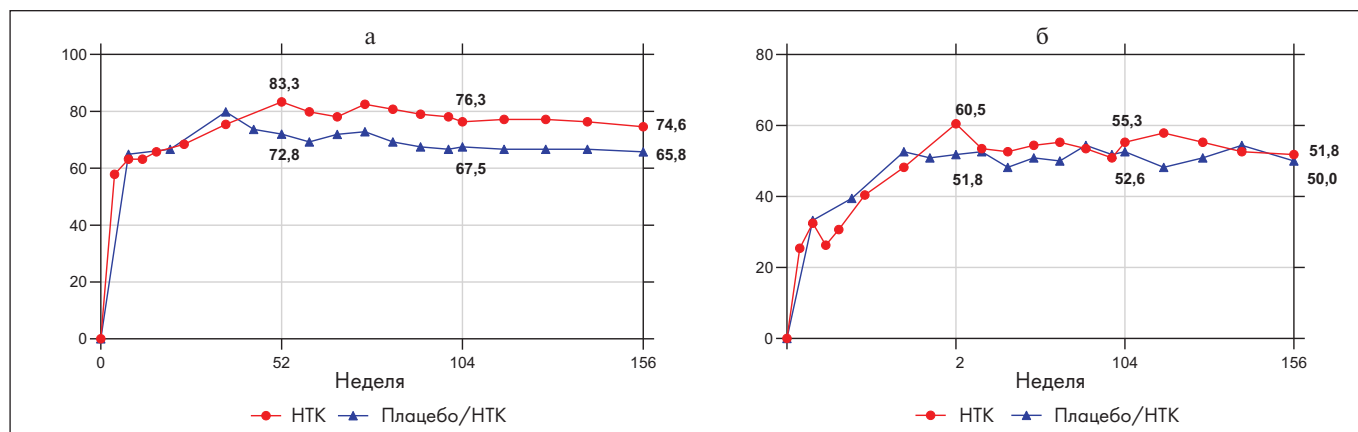


Рис. 3. Доля пациентов с клинически значимым улучшением (ASDAS-CII, а) и значительным улучшением (ASDAS-MI, б) на фоне применения НТК в группах терапии, %

Fig. 3. Proportion of patients with clinically significant improvement (ASDAS-CII, a) and significant improvement (ASDAS-MI, b) when using NTK in the treatment groups, %

В течение 3 лет терапии НТК отмечалось значительное снижение доли пациентов с высокой ($2,1 \leq \text{ASDAS-CPB} < 3,5$) и очень высокой активностью заболевания ($\text{ASDAS-CPB} \geq 3,5$) при увеличении доли пациентов с неактивным заболеванием ($\text{ASDAS-CPB} < 1,3$) и его низкой активностью ($1,3 \leq \text{ASDAS-CPB} < 2,1$; рис. 2).

До начала терапии большинство пациентов имели очень высокую и высокую активность заболевания: 67,5% (77/114) и 32,5% (37/114) в группе НТК и 75,7% (84/114) и 22,5% (25/114) в группе плацебо/НТК соответственно. К неделе 156 только 2,1% пациентов имели очень высокую активность АС. В 1-й год лечения доля пациентов с неактивным заболеванием увеличилась с 0 до 30,8% (33/114) в группе НТК и до 31,3% (30/114) в группе плацебо/НТК с дальнейшим повышением до 35,4% (36/114) и 39,8% (33/114) к неделе 156 в группе НТК и плацебо/НТК соответственно.

В первые 52 нед терапии доля пациентов с низкой активностью увеличилась с 0 до 52,3% (56/114) в группе НТК и с 1,8% (2/114) до 42,7% (41/114) в группе плацебо/НТК и к неделе 156 составила 38,5% (37/114) и 42,2% (35/114) в группах НТК и плацебо/НТК соответственно (см. рис. 2).

Через год лечения НТК 78,1% (178/228) пациентов в общей популяции достигли клинически значимого улучшения ASDAS-CII ($\Delta \geq 1,1$): 83,3% (95/114) и 72,8% (83/114) в группе НТК и плацебо/НТК соответственно. На неделях 104 и 156 у 71,9% (164/228) и 70,2% (160/228) пациентов в общей популяции имелся ответ ASDAS-CII: у 76,3% (87/114) и 74,6% (85/114) в группе НТК и у 67,5% (77/114) и 65,8% (75/114) в группе плацебо/НТК соответственно (рис. 3, а, табл. 1). Более половины пациентов в общей популяции (56,1%, 128/228) достигли значительного улучшения ASDAS-MI ($\Delta \geq 2,0$) к неделе 52: 60,5% (69/114) в группе НТК и 51,8% (59/114) в группе плацебо/НТК. На неделях 104 и 156 у 53,9% (123/228) и 50,9% (116/228) пациентов в общей популяции зафиксирован ответ ASDAS-MI: у 55,3% (63/114) и 51,8% (59/114) в группе НТК и у 52,6% (60/114) и 50% (57/114) в группе плацебо/НТК соответственно (рис. 3, б, см. табл. 1).

Исходные значения индекса BASDAI составляли 6,1 и 6,3 балла в группе НТК и плацебо/НТК соответственно. При оценке динамики BASDAI в течение 1-го года терапии

отмечено его стабильное снижение относительно исходных значений (-4,2 балла на неделе 52) [19] с сохранением достигнутого улучшения на протяжении 3 лет лечения: -4,2/-4,4 балла в общей популяции пациентов на неделях 104 и 156 соответственно (рис. 4, см. табл. 1).

На фоне терапии НТК отмечалось улучшение функционального статуса пациентов: через год применения НТК среднее изменение индекса BASFI в общей популяции пациентов составило -2,9 балла, через 3 года — -3,1 балла. Положительная динамика в виде улучшения на 1-м году и сохранения достигнутого ответа на протяжении 3 лет лечения наблюдалась и при оценке BASMI, MASES, экскурсии грудной клетки (см. табл. 1).

При оценке общей интенсивности боли в спине и ночной боли, уровня СРБ максимальное снижение наблюдалось в первые 16 нед [18] и сохранялось при последующем наблюдении до 3 лет. При анализе изменения ЧБС и ЧПС отмечалось уменьшение показателей относительно таковых при скрининге с сохранением достигнутых значений на протяжении всего периода продленной терапии в общей популяции пациентов и в каждой группе (см. табл. 1).

На фоне лечения НТК произошло значимое улучшение КЖ (по данным оценки физического и психологического компонентов опросника SF-36), которое сохранялось на протяжении 3 лет терапии [20].

ASAS20/40, ASAS5/6, частичная ремиссия ASAS в продленном периоде. Результаты достижения ответа по критериям ASAS на протяжении 1-го года лечения были описаны ранее [19]. К неделе 104 доля пациентов, достигших ASAS20, составила 78,1% (89/114) в группе НТК и 71,1% (81/114) в группе плацебо/НТК. На неделе 156 доля пациентов, достигших ASAS20, составила сопоставимо: 74,6% (85/114) и 64,9% (74/114) в сравниваемых группах.

К окончанию 2-го года лечения доля пациентов, достигших ASAS40, составила 68,4% (78/114) и 62,3% (71/114) в группе НТК и плацебо/НТК соответственно. К неделе 156 доля пациентов оставалась высокой в обеих группах (см. табл. 1).

Доля пациентов с ответом ASAS5/6 к неделе 104 составила 67,5% (77/114) в группе НТК и 58,8% (67/114) в группе плацебо/НТК, а к неделе 156 — 64,0% (73/114) и 55,3% (63/114) соответственно.

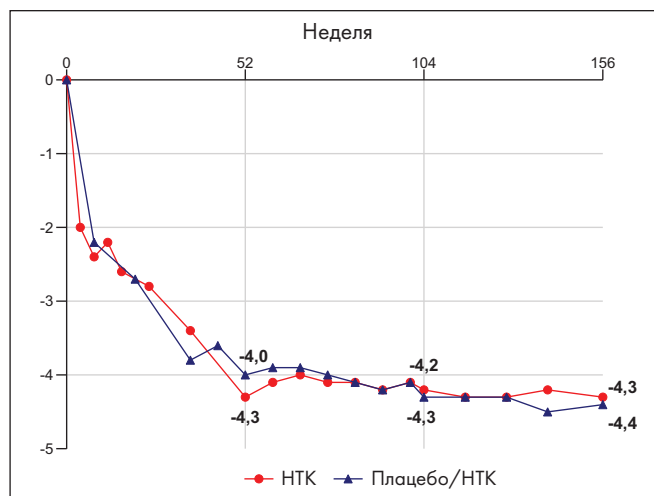


Рис. 4. Динамика BASDAI относительно исходного уровня в группах терапии, баллы

Fig. 4. Dynamics of BASDAI relative to baseline in the treatment groups, points

Доля пациентов, достигших частичной ремиссии ASAS на неделях 104 и 156, составила 40,4% (46/114) и 42,1% (48/114) в группе НТК, 28,1% (32/114) и 34,2% (39/114) в группе плацебо/НТК соответственно.

Оценка безопасности

За 3 года терапии НТК НЯ были зарегистрированы у 77,9% (176/226) пациентов, НР – у 36,7% (83/226). О СНЯ (как связанных, так и не связанных с исследуемым препаратом) сообщалось у 7,1% (16/226) пациентов. У 22,1% (50/226) пациентов зарегистрированы НЯ 3-й и 4-й степени тяжести. Выбыли из исследования по причине НЯ/СНЯ 5,3% (12/226) участников. Местные реакции на введение препарата наблюдались у 1,8% (2/113) пациентов из группы НТК и у 0,9% (1/113) из группы плацебо/НТК. Общие сведения о НЯ, зарегистрированных в ходе исследования, представлены в табл. 2.

Наиболее частыми НЯ ($y > 5\%$ пациентов) были отклонения лабораторных и инструментальных данных: положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*², повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), холестерина в крови, увеличение массы тела, нарушения со стороны крови и лимфатической системы (нейтропения, лейкопения), инфекции и инвазии (вирусная инфекция дыхательных путей), расстройства метаболизма и питания (гипергликемия). Отклонения со стороны других органов и систем регистрировались менее чем у 5% пациентов (см. табл. 2). Большинство НЯ имели 1-ю или 2-ю степень тяжести по СТCAE v.4.03.

Среди НР в основном встречались отклонения лабораторных и инструментальных показателей, нарушения со стороны крови и лимфатической системы, инфекции и инвазии, нарушения метаболизма и питания. Наиболее частые НР: нейтропения 8,8% (20/226), положительный результат

²В настоящем исследовании для диагностики туберкулеза использовались квантифероновый тест/Т-spot/Диаскинтест. Формулировка приведена в соответствии с кодировкой термина согласно словарю MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Таблица 1. Показатели эффективности терапии
Table 1. Indicators of treatment efficacy

Показатель	Неделя 52	Неделя 104	Неделя 156	всего
Изменение относительно исходных значений, M±SD:				
ASDAS-CPB	-2,4±0,9	-2,4±1,1	-2,5±1,0	-2,4±1,0
BASDAI	-4,3±1,6	-4,3±1,8	-4,3±1,9	-4,4±1,8
BASFI	-2,8±2,0	-3,0±2,4	-2,9±2,2	-3,1±2,4
BASMI	-0,9±0,9	-0,8±1,0	-1,0±1,0	-1,0±1,0
MASES	-2,7±2,8	-3,0±2,7	-2,8±2,8	-2,9±2,7
экссурсия грудной клетки, см	0,3±1,7	0,5±2,0	0,8±1,6	0,7±1,8
ночная боль в спине, баллы	-5,0±2,3	-5,2±2,2	-5,1±2,3	-5,3±2,3
общая интенсивность боли в спине	-4,8±1,9	-4,8±2,2	-4,7±2,3	-4,9±2,2
ЧБС (44/44)	-2,7±3,6	-4,2±6,2	-2,9±3,9	-3,6±4,9
ЧПС (44/44)	-1,0±2,0	1,4±2,4	-1,0±2,1	-1,3±2,3
СРБ, мг/л	-20,8±25,9	-22,0±33,0	-20,1±28,2	-21,5±30,1
Доля пациентов, n (%):				
ASAS20	105 (92,1)	81 (71,1)	74 (64,9)	159 (69,7)
ASAS40	91 (79,8)	71 (62,3)	68 (59,6)	146 (64,0)
ASAS5/6	83 (72,8)	67 (58,8)	63 (55,3)	136 (59,6)
ASAS-PR	52 (45,6)	32 (28,1)	39 (34,2)	87 (38,2)
ASDAS-CPB	95 (83,3)	77 (67,5)	75 (65,8)	160 (70,2)
ASDAS-MI	69 (60,5)	60 (52,6)	57 (50,0)	116 (50,9)

Примечание. Указаны недели применения НТК. ASAS-PR – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Partial Remission.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Общие сведения о безопасности
Table 2. General safety information

Параметр	HTK (n=113)		Плацебо/HTK (n=113)		Всего (n=226)	
	n (%)	n (IR)	n (%)	n (IR)	n (%)	n (IR)
Продолжительность экспозиции, пациенто-лет		319,9		286,4		606,3
Любые НЯ	89 (78,8)	89 (27,8)	87 (77,0)	87 (30,4)	176 (77,9)	176 (29,0)
Любые СНЯ	10 (8,8)	10 (3,1)	6 (5,3)	6 (2,1)	16 (7,1)	16 (2,6)
Тяжелые НЯ (3-й и 4-й ст. т.)	23 (20,4)	23 (7,2)	27 (23,9)	27 (9,4)	50 (22,1)	50 (8,2)
Любые НР	45 (39,8)	45 (14,1)	38 (33,6)	38 (13,3)	83 (36,7)	83 (13,7)
Досрочное выбывание по причине НЯ/СНЯ	4 (3,5)	4 (1,3)	7 (6,2)	7 (2,4)	11 (4,9)	11 (1,8)
Местные реакции	2 (1,8)	2 (0,6)	1 (0,9)	1 (0,3)	3 (1,3)	3 (0,5)
Наиболее частые НЯ (>5%)						
Положительный результат исследования на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	17 (15,0)	17 (5,3)	24 (21,2)	24 (8,4)	41 (18,1)	41 (6,8)
Нейтропения	17 (15,0)	17 (5,3)	17 (15,0)	17 (5,9)	34 (15,0)	34 (5,6)
Увеличение массы тела	17 (15,0)	17 (5,3)	13 (11,5)	13 (4,5)	30 (13,3)	30 (4,9)
Повышение уровня АЛТ	13 (11,5)	13 (4,1)	10 (8,8)	10 (3,5)	23 (10,2)	23 (3,8)
Инфекция дыхательных путей	14 (12,4)	14 (4,4)	6 (5,3)	6 (2,1)	20 (8,8)	20 (3,3)
Гипергликемия	10 (8,8)	10 (3,1)	7 (6,2)	7 (2,4)	17 (7,5)	17 (2,8)
Повышение уровня АСТ	7 (6,2)	7 (2,2)	10 (8,8)	10 (3,5)	17 (7,5)	17 (2,8)
Лейкопения	9 (8,0)	9 (2,8)	7 (6,2)	7 (2,4)	16 (7,1)	16 (2,6)
Повышение уровня холестерина в крови	8 (7,1)	8 (2,5)	7 (6,2)	7 (2,4)	15 (6,6)	15 (2,5)
Вирусная инфекция дыхательных путей	7 (6,2)	7 (2,2)	7 (6,2)	7 (2,4)	14 (6,2)	14 (2,3)
НР						
Нейтропения 1–4-й ст. т.	11 (9,7)	11 (3,4)	9 (8,0)	9 (3,1)	20 (8,8)	20 (3,3)
Положительный результат исследования на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 1–2-й ст. т.	10 (8,8)	10 (3,1)	4 (3,5)	4 (1,4)	14 (6,2)	14 (2,3)
Повышение уровня АЛТ 2–3-й ст. т.	7 (6,2)	7 (2,2)	6 (5,3)	6 (2,1)	13 (5,8)	13 (2,1)
Лейкопения 1–2-й ст. т.	8 (7,1)	8 (2,5)	3 (2,7)	3 (1,0)	11 (4,9)	11 (1,8)
Повышение уровня АСТ 1–2-й ст. т.	5 (4,4)	5 (1,6)	5 (4,4)	5 (1,7)	10 (4,4)	10 (1,6)
Увеличение массы тела 2–3-й ст. т.	5 (4,4)	5 (1,6)	2 (1,8)	2 (0,7)	7 (3,1)	7 (1,2)
Инфекция дыхательных путей 1-й ст. т.	4 (3,5)	4 (1,3)	3 (2,7)	3 (1,0)	7 (3,1)	7 (1,2)
Повышение уровня холестерина в крови 1–2-й ст. т.	3 (2,7)	3 (0,9)	2 (1,8)	2 (0,7)	5 (2,2)	5 (0,8)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Параметр	НТК (n=113)		Плацебо/ НТК (n=113)		Всего (n=226)	
	n (%)	n (IR)	n (%)	n (IR)	n (%)	n (IR)
Местная реакция 1–2-й ст. т.	2 (1,8)	2 (0,6)	1 (0,9)	1 (0,3)	3 (1,3)	3 (0,5)
Вирусная инфекция дыхательных путей 2-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,9)	1 (0,3)	2 (0,9)	2 (0,3)
Коронавирусная инфекция COVID-19 2-й ст. т.	0	0	2 (1,8)	2 (0,7)	2 (0,9)	2 (0,3)
Пневмония 2–3-й ст. т.	2 (1,8)	2 (0,6)	0	0	2 (0,9)	2 (0,3)
Туберкулез легких 3-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,9)	1 (0,3)	2 (0,9)	2 (0,3)
Диссеминированный туберкулез 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Латентный туберкулез 1-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Острый синусит 2-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Иридоциклит 2-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Диарея 2-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Врожденный порок сердца 2-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Фиброаденома молочной железы 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)

Тяжелые НР (3–4-й ст. т.)

Нейтропения 3-й ст. т.	5 (4,4)	5 (1,6)	3 (2,7)	3 (1,0)	8 (3,5)	8 (1,3)
Нейтропения 4-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Повышение уровня АЛТ 3-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	3 (2,7)	3 (1,0)	4 (1,8)	4 (0,7)
Туберкулез легких 3-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,9)	1 (0,3)	2 (0,9)	2 (0,3)
Пневмония 3-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Гипертонический криз 3-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Фиброаденома молочной . железы 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Диссеминированный туберкулез 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Лимфопения 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Увеличение массы тела 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)

Примечание. Представлена степень тяжести (ст. т.) по СТСАЕ v.4.03. IR — инцидентность.

исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis* — 6,2% (14/226), повышение уровня АЛТ — 5,8% (13/226), лейкопения — 4,9% (11/226), повышение уровня АСТ — 4,4% (10/226), гипергликемия — 3,5% (8/226), инфекция дыхательных путей — 3,1% (7/226), увеличение массы тела — 3,1% (7/226). Среди НР 3-й и 4-й степени тяжести наиболее часто регистрировалась нейтропения — у 4% (9/226) пациентов, из них у 3,5% (8/226) — 3-й степени тяжести и у 0,4% (1/226) — 4-й степени; повышение уровня АЛТ 3-й степени — у 1,8% (4/226). Другие тяжелые НР встречались менее чем в 1% случаев: в 0,4% (1/226) — увеличение массы тела, лимфопения, пневмония, гипертонический криз, фиброаденома молочной железы, диссеминированный туберкулез; в 0,9% (2/226) — туберкулез легких (см. табл. 2).

За 3 года лечения НТК было зарегистрировано 6 СНЯ, связанных с исследуемым препаратом: гипертонический криз, инфекционный бурсит, острый инфаркт миокарда, туберкулез легких, фиброаденома молочной железы, врожденный порок сердца у ребенка, родившегося у пациентки, получавшей терапию НТК. По достижении возраста 6 мес у ребенка диагностированы врожденный порок сердца, вторичный дефект межпредсердной перегородки, сердечная недостаточность 0–1. По данным эхокардиографии в динамике отмечалось улучшение.

Летальных исходов не зарегистрировано.

Инфекции и инвазии

НР этой группы были выявлены у 9,7% (22/226) паци-

ентов. Самыми частыми являлись инфекции дыхательных путей — 3,1% (7/226). У 0,9% (2/226) пациентов зарегистрированы вирусная инфекция дыхательных путей, коронавирусная инфекция COVID-19, назофарингит и пневмония. Другие инфекционные НР (острый синусит, разноцветный лишай, рожистое воспаление, синусит, стафилококковое импетиго, стрептококковая пиодермия, ушная инфекция, фарингит, хронический пиелонефрит, цистит) встречались менее чем у 1% пациентов.

На протяжении 3 лет терапии НТК выявлены 3 случая туберкулеза, связанного с исследуемой терапией, по мнению исследователя. 2 случая активного туберкулеза («диссеминированный туберкулез 3-й степени тяжести» и «туберкулез легких 3-й степени тяжести») были зафиксированы в одном исследовательском центре на неделях 23–24 и послужили причиной досрочного выбывания пациентов из исследования. Случай, описанный как «инфильтративный туберкулез S₁-п левого легкого, фаза распада», соответствовал критериям СНЯ в связи с потребовавшейся госпитализацией. НР «латентный туберкулез 1-й степени тяжести» была выявлена на неделе 26 терапии на основании результатов теста T-SPOT.TB, что потребовало отмены исследуемого препарата и назначения превентивной противотуберкулезной терапии.

НЯ особого интереса

НЯ особого интереса представлены 1 случаем увеита 2-й степени тяжести, не связанным с терапией, и 1 случаем иридоциклита 2-й степени тяжести с возможной связью с проводимой терапией. Оба НЯ разрешились без негативных последствий на фоне лекарственной терапии.

В группе плацебо/НТК на неделе 51 зарегистрирован 1 случай колита 3-й степени тяжести, не связанный с исследуемым препаратом и разрешившийся без последствий на фоне проводимой терапии, без возобновления симптомов при последующем применении НТК. По данным биопсии толстой кишки воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) были исключены.

Оценка иммуногенности

На фоне применения НТК САТ были выявлены только у 0,47% (1/215) пациентов на неделе 16. НАТ не обнаружено.

Обсуждение. Результаты анализа показали долгосрочную эффективность НТК, в целом сопоставимую с таковой в исследованиях других иИЛ17 [14–16, 30].

Доля пациентов с неактивным заболеванием (ASDAS-CRPB <1,3) к неделе 156 при применении НТК составила 37,4% в общей популяции, секукинумаба — 24,2% (исследование MEASURE 1) [14, 16] и иксекизумаба — 34,1% (исследование COAST-V) [15]. Доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения ASDAS-CII к неделе 156, составила при терапии НТК 70,2%, иксекизумабом (COAST-V) 79,5% и бимекизумабом 60,8% [30]. К неделе 156 лечения НТК значительное улучшение по ASDAS-MI зафиксировано более чем у половины пациентов (50,9%), а при использовании иксекизумаба — у 40,9% [15].

Оценка динамики индекса BASDAI продемонстрировала его стабильное снижение относительно исходных значений и более высокие показатели в продленном периоде терапии (–4,3/–4,4 балла на неделях 104 и 156), аналогичные показатели для секукинумаба составили –3,2/–3,2 на неделях 104 и 156 [14], для иксекизумаба и бимекизумаба — –4,0 на неделе 156 [15, 30].

Применение НТК приводит к достижению наибольшей выраженности ответа (ASAS20/40 и ASAS5/6) в 1-й год терапии, без значимой потери ответа у большинства пациентов в течение последующего периода лечения. Доля пациентов в общей популяции, достигших частичной ремиссии ASAS на неделе 156, составила для НТК 38,2%, для секукинумаба — 24,6%, для бимекизумаба — 28,0% [14, 30].

Анализ дополнительных конечных точек подтвердил стойкое снижение активности АС, повышение функциональной активности, а также снижение метрولوجического индекса BASMI на фоне длительной терапии НТК.

НТК продемонстрировал профиль безопасности, типичный для всех иИЛ17 [14, 15, 31].

Характерными для иИЛ17 являются НЯ инфекционной природы, главным образом инфекции верхних дыхательных путей [32], которые были зафиксированы в данном исследовании у 3,1% пациентов. Хотя 2-й и 3-й годы исследования приходились на период пандемии COVID-19, доля пациентов с инфекциями дыхательных путей была достаточной низкой. Случаи пневмонии и коронавирусной инфекции были зарегистрированы менее чем в 1% наблюдений. Случаев тяжелого течения COVID-19 не зафиксировано, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата на течение новой коронавирусной инфекции.

Применение иИЛ17 часто сопровождается развитием нейтропении [33], что подтверждается данными текущего исследования. Нейтропения, связанная с терапией, выявлена у 8,8% пациентов и не сопровождалась развитием тяжелых инфекционных осложнений.

Обращает на себя внимание развитие 3 случаев туберкулеза: 2 случая активной инфекции и 1 случай латентной. У пациентов, получающих ГИБП, возможны увеличение риска реактивации туберкулезной инфекции, а также риск исходно ложноотрицательных результатов скрининга на туберкулез ввиду предшествующей иммуносупрессивной терапии. У пациентов, применявших препараты с аналогичным механизмом действия, описаны случаи положительных результатов тестов на туберкулез, развития латентного туберкулеза, а также единичные случаи активного туберкулеза [32, 34–36]. Кроме того, известно, что ИЛ17 может выполнять защитную функцию в отношении туберкулезной инфекции [37]. При этом 2 из указанных случаев туберкулеза зарегистрированы в одном исследовательском центре, важно также отметить эндемичный по туберкулезной инфекции регион проживания пациентов. Все эпизоды туберкулеза носили спорадический характер, что позволяет сделать заключение об отсутствии повышенного риска активации туберкулезной инфекции на фоне применения НТК.

В ряде исследований показано, что применение иИЛ17 может быть ассоциировано с повышенным риском развития кандидозной инфекции [38]. В настоящем исследовании случаев грибковых инфекций зафиксировано не было.

В клинических исследованиях секукинумаба и иксекизумаба сообщалось о развитии увеита и ВЗК, поэтому у пациентов с этими заболеваниями иИЛ17 не рассматриваются в качестве препаратов выбора. В нашем исследовании зарегистрировано по 1 случаю увеита 2-й степени тяжести и колита 3-й степени тяжести, которые были расценены как не связанные с исследуемым препаратом. Эти явления не потребовали отмены НТК и разрешились без последствий на фоне сопутствующей терапии. Таким образом, допол-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

нительных сигналов, указывающих на увеличение риска развития увеита и ВЗК на фоне терапии НТК, не зафиксировано.

САТ к НТК были выявлены только на неделе 16 исследования и отсутствовали при долгосрочном наблюдении.

В целом применение НТК характеризовалось хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности.

Заключение. Длительное применение препарата НТК у пациентов с АС сопровождается стойким снижением активности заболевания, улучшением физического состояния и КЖ, сохранением у большинства пациентов достигнутого эффекта вплоть до 3 лет лечения при благоприятном профиле безопасности и низкой иммуногенности. Таким образом, соотношение пользы и риска при долгосрочном лечении пациентов с АС препаратом НТК является положительным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдеc ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. About the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):657-60. (In Russ.)].
2. Румянцев ДГ, Эрдеc ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes ShF. 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
3. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. Epub 2017 Jan 20.
4. Van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2378-2387. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32463-2. Epub 2018 Oct 22.
5. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601. Epub 2021 Apr 27.
6. Ramiro S, Nikiforou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21.
7. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1187-93. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08215-6.
8. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years — early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1690-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker194. Epub 2011 Jun 14.
9. Mounach A, El Maghraoui A. Efficacy and safety of adalimumab in ankylosing spondylitis. *Open Access Rheumatol*. 2014 Aug 13;6:83-90. doi: 10.2147/OARRR.S44550. eCollection 2014.
10. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R439-44. doi: 10.1186/ar1693. Epub 2005 Feb 21.
11. 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):707-718. doi: 10.1038/nrrheum.2017.187.
12. 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.
13. Braun J, Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X. Emerging drugs for the treatment of axial and peripheral spondyloarthritis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015 Mar;20(1):1-14. doi: 10.1517/14728214.2015.993378. Epub 2015 Jan 9.
14. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open*. 2019 Sep 3;5(2):e001005. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001005. eCollection 2019.
15. Deodhar A, Poddubnyy D, Rahmani P, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Ixekizumab in Patients With Axial Spondyloarthritis: 3-year Data From the COAST Program. *J Rheumatol*. 2023 Aug;50(8):1020-1028. doi: 10.3899/jrheum.221022. Epub 2023 Feb 15.
16. Gentileschi S, Rigante D, Sota J, et al. Long-Term Effectiveness of Secukinumab in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Mediators Inflamm*. 2020 Mar 31;2020:6983272. doi: 10.1155/2020/6983272. eCollection 2020.
17. Van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2023 Apr;82(4):515-526. doi: 10.1136/ard-2022-223595. Epub 2023 Jan 17.
18. Мазуров ВИ, Гайдук ИЗ, Эрдеc Ш. Эффективность и безопасность нестатиба, 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. Efficacy and safety of netakimab, a monoclonal antibody against interleukin-17A, in patients with active ankylosing spondylitis. Results of an international multicenter randomized double-blind clinical trial of Phase III BCD-085-5/ASTERA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):376-86. (In Russ.)].
19. Мазуров ВИ, Эрдеc ШФ, Гайдук ИЗ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нестатиба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Современная ревматология. 2020;14(4):39-49. [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaidukova 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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
20. Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Агафонова ЕМ и др. Долгосрочное влияние нестатиба на качество жизни, боль в спине и работоспособность пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Современная ревматология. 2023;17(6):52-8. [Dubinina TV, Demina AB, Agafonova EM, et al. Long-term effects of netakimab on health-related quality of life, back pain and work productivity in patients with ankylosing spondylitis: results of the international, multicentre, randomized double-blind phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):52-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-52-58
21. Эрдеc Ш, Мазуров В, Гайдук И и др. Эффективность, безопасность и удержание на терапии нестатибом при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики: результаты первого года пострегистрационного исследования безопасности LIBRA. Научно-практическая ревматология. 2023;61(6):700-10. [Erdes Sh, Mazurov V, Gaidukova I, et al. Efficacy, safety and retention on therapy not

- such a slave in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in real clinical practice: results of the first year of the LIBRA post-registration safety study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(6):700-10. (In Russ.).
22. 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.
23. 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.
24. Anderson JJ, 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.
25. Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
26. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, 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.
27. 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.
28. Jones SD, Porter J, Garrett SL, et al. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J J Rheumatol*. 1995 Aug;22(8):1609.
29. 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.
30. Baraliakos X, Deodhar A, Dougados M, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: Three-Year Results From a Phase IIb Randomized Controlled Trial and Its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Dec;74(12):1943-1958. doi: 10.1002/art.42282. Epub 2022 Nov 7.
31. Yin Y, Wang M, Liu M, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2020 May 12;22(1):111. doi: 10.1186/s13075-020-02208-w.
32. Papp KA, Bachelez H, Blauvelt A, et al. Infections from seven clinical trials of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017 Dec;177(6):1537-1551. doi: 10.1111/bjd.15723. Epub 2017 Nov 16.
33. Mease P, Roussou E, Burmester GR, et al. Safety of Ixekizumab in Patients With Psoriatic Arthritis: Results From a Pooled Analysis of Three Clinical Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Mar;71(3):367-378. doi: 10.1002/acr.23738. Epub 2019 Feb 12.
34. Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, et al. Association of Secukinumab Treatment With Tuberculosis Reactivation in Patients With Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis. *JAMA Dermatol*. 2021 Jan 1;157(1):43-51. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3257.
35. Ngoc CT, Khoa BD, Nguyen HK, et al. Active pulmonary tuberculosis in a patient with secukinumab treatment. *Radiol Case Rep*. 2022 Nov 2;18(1):239-242. doi: 10.1016/j.radcr.2022.10.032. eCollection 2023 Jan.
36. Griffiths CEM, Gooderham M, Colombe JF, et al. Safety of Ixekizumab in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Data from 17 Clinical Trials with Over 18,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Jun;12(6):1431-1446. doi: 10.1007/s13555-022-00743-9. Epub 2022 May 27.
37. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:8909834. doi: 10.1155/2017/8909834. Epub 2017 Jun 1.
38. Davidson L, van den Reek J, Bruno M, et al. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: A real-world observational study of multiple independent sources. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Nov 22;13:100266. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100266. eCollection 2022 Feb.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.12.2023/19.01.2024/24.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД». Михайлова Е.А. и Еремеева А.В. являются сотрудниками компании АО «БИОКАД». 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 article is sponsored by BIOCAD. Mikhailova EA, Eremeeva AV are employees of JSC BIOCAD. 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>
 Плаксия Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>
 Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
 Кротова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>

Антипова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>
 Смолячук 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>
 Тыренко В.В. <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>
 Михайлова Е.А. <https://orcid.org/0009-0009-9441-838X>
 Еремеева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>