

Эффективность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α : субанализ результатов исследования PATERA

Т.В. Коротаева¹, А.В. Самцов², В.Р. Хайрутдинов², А.Л. Бакулев³, В.В. Младов⁴, А.В. Еремеева⁴, А.В. Зинкина-Орихан⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

⁴ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

✉ tatianakorotaeva@gmail.com

Аннотация

Нетакимаб (НТК) – гуманизированное моноклональное антитело против интерлейкина-17А. Препарат зарегистрирован для лечения псориатического артрита (ПсА), анкилозирующего спондилита и бляшечного псориаза. В статье представлены результаты субанализа 24-недельного периода клинического исследования III фазы PATERA у пациентов с активным ПсА.

Цель. Оценка эффективности и безопасности НТК у пациентов с активным ПсА, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Материалы и методы. В исследование PATERA рандомизированы 194 пациента с активным ПсА и недостаточным ответом на предшествующую терапию, включающую нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические базисные противовоспалительные препараты или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Участники распределены в соотношении 1:1 в группы терапии НТК 120 мг и плацебо; 155 рандомизированных участников (75 в группе НТК и 80 в группе плацебо) не получали ГИБП ранее и соответствовали условиям включения в субанализ.

Результаты. Результаты субанализа соответствуют данным, полученным в основной популяции исследования PATERA. 82,7% пациентов в группе НТК и 11,3% в группе плацебо достигли ACR20 на 24-й неделе ($p < 0,0001$). В группе НТК наблюдалось значимое снижение активности заболевания, выраженности аксиальных проявлений ПсА, улучшение состояния кожного покрова и ногтевых пластин. Нежелательные явления, связанные с терапией, зарегистрированы у 14,7 и 8,8% в группах НТК и плацебо соответственно. В основном они представлены лабораторными отклонениями (повышение уровня аланинаминотрансферазы, гиперхолестеринемия) и нарушениями со стороны крови (лимфопения). Большинство нежелательных явлений имели легкую и среднюю тяжесть.

Выводы. Терапия НТК в качестве первого ГИБП у пациентов с активным ПсА характеризуется значимым уменьшением выраженности симптомов заболевания и приемлемым профилем безопасности.

Ключевые слова: нетакимаб, псориатический артрит, ингибиторы интерлейкина-17, ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Для цитирования: Коротаева Т.В., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р. и др. Эффективность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α : субанализ результатов исследования PATERA. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 14–19. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200319

Original Article

Netakimab in anti-TNF-naïve patients with psoriatic arthritis: subanalysis of PATERA clinical trial

Tatiana V. Korotaeva¹, Aleksei V. Samtsov², Vladislav R. Khairutdinov², Andrei L. Bakulev³, Vladimir V. Mladov⁴, Anna V. Eremeeva⁴, Arina V. Zinkina-Orihan⁴

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

⁴CJSC BIOCAD, Saint Petersburg, Russia

✉ tatianakorotaeva@gmail.com

Abstract

Netakimab (NTK) is a humanized anti-interleukin-17A monoclonal antibody approved for the treatment of psoriatic arthritis (PsA), ankylosing spondylitis, moderate to severe plaque psoriasis.

Aim. We aimed to evaluate the safety and efficacy of NTK in anti-TNF-naïve PsA patients, using a subanalysis of 24-week results of the phase III PATERA study.

Materials and methods. The core population of PATERA study included 194 patients with active PsA and an inadequate response to previous therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs, conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs, randomized in a 1:1 ratio to receive subcutaneous 120 mg NTK or placebo. Among them 155 patients, 75 in the NTK arm and 80 in the placebo arm, were anti-TNF-naïve and complied with subanalysis inclusion criterion.

Results. Subanalysis results are consistent with core population data. 82.7% of patients in the NTK arm and 11.3% of patients in the placebo arm achieved ACR20 at week 24 ($p < 0.0001$). NTK led to significant decline in PsA activity, axial disease, skin manifestations. Treatment-related adverse events (AE) were observed in 14.7% of patients in the NTK arm, 8.8% in the placebo arm and were mainly presented with laboratory abnormalities (hypercholesterolemia, increased alanine aminotransferase), blood and lymphatic disorders (lymphopenia). Most of AEs were mild and moderate.

Conclusions. NTK has a preferable safety profile and significantly declines the severity of PsA symptoms when used as the first bDMARD.

Key words: netakimab, psoriatic arthritis, interleukin-17 inhibitors, TNF inhibitors.

For citation: Korotaeva T.V., Samtsov A.V., Khairutdinov V.R. et al. Netakimab in anti-TNF-naïve patients with psoriatic arthritis: subanalysis of PATERA clinical trial. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 14–19. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200319

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом. Установлено, что в патогенезе ПсА принимают участие

несколько цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-17А, который в больших количествах обнаруживается в синовиальной жидкости, коже, сыворотке крови [1]. ИЛ-17, воздействуя на кератиноциты, остеокласты, остеобласты, эндотелиальные клетки, стимулирует дальнейшую экспрес-

сию хемокинов и активирует воспаление в органах-мишенях [2].

Нетакимаб (НТК) – гуманизированное моноклональное IgG1-антитело против ИЛ-17А. Эффективность НТК доказана в трех исследованиях III фазы у пациентов с бляшечным псориазом (BCD-085-7/PLANETA, NCT03390101), анкилозирующим спондилитом (BCD-085-5/ASTERA, NCT03447704) и ПсА (BCD-085-8/PATERA, NCT03598751) [3–5].

На сегодняшний день для лечения ПсА зарегистрирован ряд генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), ИЛ-17А, ИЛ-12/23 и ИЛ-23. Согласно действующим рекомендациям в качестве первого ГИБП у большинства пациентов может быть использован любой препарат указанных классов [6]. Популяция клинических исследований НТК представлена как участниками с опытом применения иФНО- α , так и не получавшими ранее ГИБП. В рамках основного анализа результатов 24 нед исследования PATERA подтверждено превосходство НТК в дозе 120 мг над плацебо в смешанной популяции пациентов [5].

Цель – субанализ результатов исследования PATERA направлен на оценку эффективности и безопасности НТК у пациентов, ранее не получавших иФНО- α .

Материалы и методы

PATERA – международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы. Набор пациентов осуществлялся в 24 исследовательских центрах в Российской Федерации и Республике Беларусь. Исследование одобрено центральными регуляторными органами стран-участниц, этическими комитетами каждого центра, зарегистрировано в базе Национальных институтов здравоохранения США (ClinicalTrials.gov; NCT03598751) и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, которым не менее чем за 6 мес до включения установлен диагноз ПсА в соответствии с критериями CASPAR [7], с числом болезненных суставов (ЧБС) ≥ 3 из 68 и числом припухших суставов (ЧПС) ≥ 3 из 66, несмотря на предшествующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами и базисными противовоспалительными препаратами, имеющие по крайней мере одну псориагическую бляшку диаметром 2 см и более, и/или псориаз ногтей, и/или документальное подтверждение бляшечного псориаза в анамнезе. В исследование включались пациенты с неадекватным ответом на предыдущую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами и базисными противовоспалительными препаратами. Допускалось применение не более двух иФНО- α с соответствующим отмывочным периодом перед включением. Основными критериями невключения являлось предшествующее применение моноклональных антител против ИЛ-17, а также против ИЛ-12/23.

После подтверждения соответствия критериям участия в исследовании пациенты рандомизированы в группы НТК и плацебо в соотношении 1:1. Рандомизация проводилась с учетом факторов стратификации: предшествующее применение ГИБП (да/нет) и текущее использование метотрексата (да/нет).

Основной этап исследования представлен ослепленным периодом (0–24 нед) и последующей открытой фазой. НТК применялся в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций (два преднаполненных шприца, содержащих 60 мг НТК в 1,0 мл) на 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10-й неделях и далее один раз в 4 нед начиная с 14-й недели. Плацебо использовалось в аналогичные сроки в виде 2 подкожных инъекций по 1,0 мл. Введение НТК и плацебо выполнялось персоналом исследовательского центра. Первичной конечной точкой исследования

являлась доля пациентов, достигших улучшения на 20% по критериям ACR на 24-й неделе. Пациенты группы плацебо, не достигшие ACR20 на 16-й неделе, переведены на терапию НТК с сохранением ослепления. Основной анализ эффективности выполняли на 24-й неделе.

В данной статье представлены результаты субанализа данных 24-недельного двойного слепого периода исследования в подгруппе пациентов, ранее не получавших иФНО- α .

Параметры оценки эффективности:

- ACR20/50/70 – 20/50/70% улучшение по критериям American College of Rheumatology;
- PsARC – ответ в соответствии с критериями Psoriatic Arthritis Response Criteria;
- минимальная активность заболевания, определяемая наличием как минимум 5 из 7 следующих критериев: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , Psoriasis Area Severity Index – PASI ≤ 1 или Body Surface Area (BSA) ≤ 3 , оценка боли по визуальной аналоговой шкале 15 мм и менее, оценка активности заболевания пациентом по визуальной аналоговой шкале 20 мм и менее, HAQ DI $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов – 1 и менее;
- PASI 75/90/100 – 75/90/100% улучшение индекса площади и степени тяжести псориаза у пациентов с исходным значением BSA ≥ 3 ;
- DAS28-CPB(4) – индекс активности ПсА (Disease Activity Score 28-joint count C-reactive protein);
- DAPSA – индекс активности ПсА (Disease Activity in Psoriatic Arthritis);
- BASDAI – Батский индекс активности (Bath AS Disease Activity Index);
- ASDAS-CPB – индекс активности с учетом C-реактивного белка (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score);
- HAQ DI – индекс оценки функционального статуса (Health Assessment Questionnaire Disability Index);
- LEI – Лидский индекс энтезиса (Leeds Enthesitis Index) у пациентов с исходным значением LEI > 0 ;
- LDI – Лидский индекс дактилита (Leeds Dactylitis Index) у пациентов с исходным значением LDI > 0 ;
- NAPSI – индекс тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index) у пациентов с исходным значением NAPSI > 0 .

Параметры безопасности

Регистрация нежелательных явлений (НЯ) осуществлялась в соответствии с общими критериями токсичности (NCI-CTCAE, версия 5.0) с последующей систематизацией согласно медицинскому словарю терминов медицинской деятельности (MedDRA, версия 22.0) и группировкой по системно-органным классам и терминам предпочтительного употребления. В соответствии с терминологией, принятой в ICH E2A, НЯ определялось как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее применением. Под нежелательными реакциями (НР) понимали все негативные реакции, связанные с применением исследуемой терапии [8]. Обязательной регистрации подлежали все НЯ со 2-й степенью тяжести. НЯ 1-й степени регистрировались в случае клинической значимости, по мнению исследователя.

Статистические методы

Субанализ эффективности терапии проводился в подпопуляции всех рандомизированных пациентов (intent-to-treat – ИТТ), не получавших ранее иФНО- α . Поскольку все рандомизированные пациенты получили хотя бы одно введение НТК или плацебо, субанализ безопасности проводился в той же подпопуляции пациентов.

Показатель	НТК (n= 75)	Плацебо (n=80)
Возраст, лет, М±δ	44,3±11,9	42,8±12,5
Индекс массы тела, кг/м ² , М±δ	28,4±5,6	27,3±5,2
Мужчины, n (%)	40 (53,3)	39 (48,8)
Раса, n (%)		
Европеоидная	74 (98,7)	79 (98,8)
Монголоидная	1 (1,3)	1 (1,2)
Продолжительность заболевания, годы, М±δ	4,5±4,6	5,1±6,3
DAPSA, М±δ	32,7±12,7	34,7±16,5
DAS28-СРБ(4), М±δ	4,6±1,0	4,4±1,1
HAQ DI, М±δ	1,1±0,6	1,2±0,6
ЧБС (66/68), М±δ	13,7±10,5	12,5±10,1
ЧПС (66/68), М±δ	7,1±4,7	7,8±7,7
PASI*, М±δ	15,5±11,3	11,5±9,6
BSA≥3%, n (%)	56 (74,7)	56 (70,0)
LEI>0, n (%)	32 (42,7)	39 (48,8)
LDI>0, n (%)	23 (30,7)	23 (28,8)
NAPSI>0, n (%)	58 (77,3)	62 (77,5)
Воспалительная боль в спине, n (%)	42 (56,0)	36 (45,0)
Терапия ПсА (на момент скрининга)		
Применение метотрексата, n (%)	66 (88,0)	68 (85,0)
Применение системных глюкокортикоидов, n (%)	6 (8,0)	12 (15,0)

*Пациенты с исходным значением BSA≥3.

Показатель	НТК (n=75)	Плацебо (n=80)	p
ACR20, n (%)	62 (82,7)	9 (11,3)	<0,0001
ACR50, n (%)	53 (70,7)	6 (7,5)	<0,0001
ACR70, n (%)	38 (50,7)	3 (3,8)	<0,0001
PsARC, n (%)	64 (85,3)	23 (28,8)	<0,0001
Минимальная активность ПсА, n (%)	36 (48,0)	1 (1,3)	<0,0001
PASI75 ^a	48 (85,7)	7 (12,5)	<0,0001
PASI90 ^a	40 (71,4)	5 (8,9)	<0,0001
PASI100 ^a	28 (50,0)	5 (8,9)	<0,0001
NAPSI 0 ^b	20 (34,5)	4 (6,5)	0,0003
LEI 0 ^c	22 (68,8)	2 (5,1)	<0,0001
LDI 0 ^d	18 (78,3)	3 (13,0)	<0,0001
<i>Изменение относительно исходных значений, М±δ</i>			
BASDAI ^e	-3,2±2,2	-0,5±1,6	<0,0001
ASDAS-СРБ ^e	-1,7±1,0	-0,3±0,7	<0,0001
PASI* ^f	-91,9±14,1	-9,0±65,4	<0,0001
DAS28-СРБ(4)	-2,2±1,1	-0,4±0,9	<0,0001
HAQ DI	-0,6±0,5	-0,1±0,5	<0,0001
DAPSA	-23,3±13,0	-4,9±11,7	<0,0001

^aПациенты с исходным значением BSA≥3; ^bпациенты с исходным значением NAPSI>0; ^cпациенты с исходным значением LEI>0; ^dпациенты с исходным значением LDI>0; ^eпациенты с исходным наличием воспалительной боли в спине; ^fпредставлен процент изменения относительно исходных значений.

Для пациентов группы плацебо, которые не достигли ACR20 на 16-й неделе, анализ осуществлялся в соответствии со стратегией while on treatment [9]: на 24-й неделе ис-

Показатель	НТК n=75		Плацебо n=80		Плацебо/НТК n=67	
	0–24 нед				18–24 нед	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
НЯ	30	40,0	22	27,5	8	11,9
НЯ, связанные с терапией (НР)	11	14,7	7	8,8	0	0
Тяжелые НЯ	4	5,3	3	3,8	2	3,0
Тяжелые НЯ, связанные с терапией (НР)	1	1,3	2	2,5	0	0
СНЯ	0	0	0	0	2	3,0
Серьезные НР	0	0	0	0	0	0
Досрочное выбывание из исследования по причине НЯ	0	0	0	0	0	0
<i>Наиболее частые НЯ≥5%</i>						
Лимфопения	3	4,0	5	6,3	1	1,5
Гиперхолестеринемия*	10	13,3	1	1,3	3	4,5
Повышение уровня АЛТ	5	6,7	3	3,8	0	0
<i>Тяжелые НЯ 3-й степени</i>						
Нейтропения	2	2,7	1	1,3	0	0
Лимфопения	0	0	2	2,5	0	0
Повышение АД	1	1,3	0	0	0	0
Гиперхолестеринемия	1	1,3	0	0	0	0
Ангioneвротический отек	0	0	0	0	1	1,5
Метроррагия	0	0	0	0	1	1,5
<i>НЯ, связанные с терапией (НР)</i>						
Нейтропения	1	1,3	1	1,3	0	0
Лейкопения	1	1,3	1	1,3	0	0
Лимфопения	1	1,3	3	3,8	0	0
Лимфоцитоз	1	1,3	0	0	0	0
Инфекция верхних дыхательных путей	1	1,3	1	1,3	0	0
Латентная туберкулезная инфекция	1	1,3	0	0	0	0
Гипербилирубинемия	3	4,0	0	0	0	0
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	1	1,3	1	1,3	0	0
Повышение уровня АЛТ	3	4,0	2	2,5	0	0
Гиперхолестеринемия	1	1,3	0	0	0	0
Повышение АД	1	1,3	0	0	0	0
Повышение систолического АД	1	1,3	0	0	0	0
Повышение диастолического АД	1	1,3	0	0	0	0

Примечание. АД – артериальное давление.

пользовались оценки 16-й недели. Сравнение долей проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Отсутствие оценки показателя на визите рассматривалось как отсутствие ответа (non-responder imputation). Для сравнения изменений количественных показателей относительно их исходных значений использовался t-критерий Стьюдента. Для восстановления пропущенных значений применялся метод множественной импутации (multiple imputation).

Результаты

Исследуемая популяция

С июля 2018 г. по декабрь 2018 г. в исследование рандомизированы 194 пациента, 155 из которых ранее не полу-

чали ГИБП (75 в группе НТК, 80 в группе плацебо). Все участники получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата или плацебо, 2 пациента группы НТК досрочно прекратили участие в исследовании по причинам отзыва информированного согласия и некомплаентности. Таким образом, анализируемый период завершили 153 пациента из 155, не получавших ранее иФНО- α (73 в группе НТК, 80 в группе плацебо).

Исходные характеристики

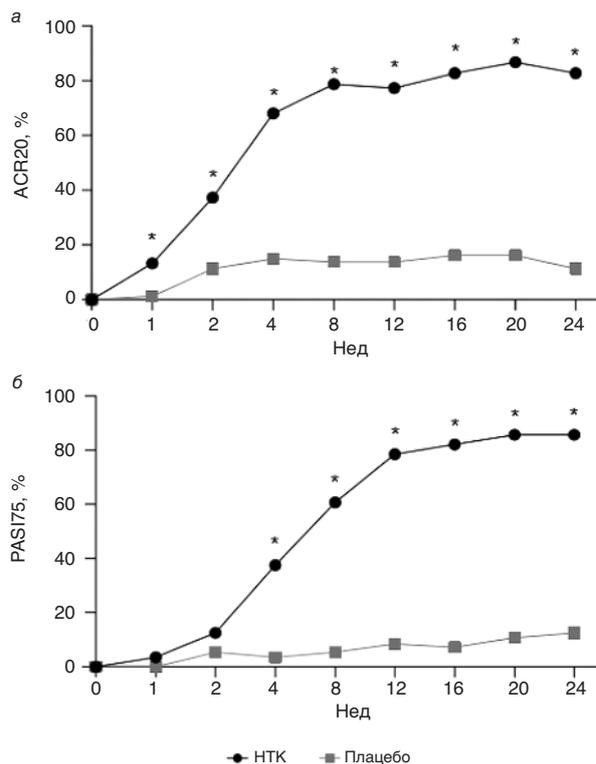
Демографические характеристики пациентов, а также исходные характеристики заболевания сопоставимы в 2 группах (табл. 1). Более 80% участников в каждой группе получали метотрексат на момент включения в исследование; 8,0% участников в группе НТК и 15,0% в группе плацебо получали системные глюкокортикоиды. В группе плацебо 67 (83,8%) пациентов не достигли ответа ACR20 на 16-й неделе, в связи с чем переведены на терапию НТК.

Оценка эффективности

Результаты анализа эффективности представлены в табл. 2. Пациенты в группе НТК статистически значимо чаще достигали улучшения на 24-й неделе по сравнению с группой плацебо. Значимое превосходство НТК над плацебо установлено уже в течение 1-го месяца после начала терапии (см. рисунок): доля пациентов с ответом ACR20 в группе НТК превышала таковую в группе плацебо на 1-й неделе ($p=0,0034$), с ответом PASI75 – на 4-й неделе ($p<0,0001$).

Применение НТК приводило к значимому улучшению состояния кожного покрова (среди пациентов с исходным BSA ≥ 3) и снижению общей активности заболевания [оценка по индексам DAS28-СРБ(4), DAPSA] по сравнению

Доли пациентов с ACR20 (а) и PASI75 (б) на протяжении 24 нед исследования.



*Здесь и в табл. 3: НТК в сравнении с плацебо ($p<0,05$).

с исходными значениями начиная с 1-й недели. У пациентов, исходно имевших воспалительную боль в спине, изменение индексов ASDAS-CPB и BASDAI относительно исходных значений было более выраженным в группе НТК на протяжении всего анализируемого периода ($p < 0,0001$). Доли пациентов, достигших полного разрешения энтезита, дактилита и поражения кожного покрова на 24-й неделе (LEI=0, LDI=0, NAPSI=0), выше в группе НТК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$).

Оценка безопасности

Результаты анализа безопасности представлены в табл. 3. Не достигли ACR20 на 16-й неделе и начиная с 18-й недели начали получать НТК 67 участников группы плацебо. Данные по НЯ после смены терапии у этих пациентов проанализированы отдельно (группа плацебо/НТК).

У 40,0% пациентов в группе НТК и 27,5% в группе плацебо зарегистрировано как минимум одно НЯ ($p = 0,0995$). Из них связь с терапией имели в 14,7 и 8,8% случаев. В большинстве случаев НЯ имели легкую и среднюю степень тяжести. НЯ 3-й степени по СТСАЕ 5.0 зафиксированы у 5,3 и 3,8% в группах НТК и плацебо соответственно. Отклонений 4-й степени и летальных исходов не зафиксировано.

Наиболее частыми НЯ, встречавшимися у 5% пациентов и более, стали лимфопения, гиперхолестеринемия и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). Другие НЯ наблюдались реже и в основном представлены отклонениями со стороны крови, инфекциями верхних дыхательных путей. Гиперхолестеринемия, зафиксированная у 13,3% в группе НТК и 1,3% в группе плацебо, стала единственным НЯ, значимо чаще встречавшимся в группе НТК ($p = 0,0038$). Из всех зафиксированных случаев гиперхолестеринемии только один имел связь с терапией, по мнению исследователя. НР регистрировались в единичных случаях. Среди НР также преобладали лабораторные отклонения и отклонения со стороны крови. У одного пациента группы НТК получен положительный тест T-SPOT.TB на 24-й неделе. По результатам консультации фтизиатра установлен латентный туберкулез и назначена терапия изониазидом и пиразинамидом, участие в клиническом исследовании продолжено. Дальнейшее наблюдение не выявило активной туберкулезной инфекции.

У 11,9% пациентов группы плацебо/НТК в период 18–24-я неделя зарегистрировано как минимум одно НЯ, у 3,0% НЯ имели тяжелую степень, НР отсутствовали. У 2 пациентов этой группы сообщалось о серьезных НЯ (СНЯ), не имевших связи с терапией. СНЯ представлены ангионевротическим отеком и метроррагией.

Обсуждение

Целью проведения субанализа результатов исследования PATERA являлась оценка эффективности и безопасности НТК у пациентов с активным ПсА, ранее не применявших иФНО- α .

Полученные результаты соответствуют данным основного анализа общей популяции исследования, а именно: установлено, что применение НТК в качестве первого ГИБП у пациентов с ПсА приводит к выраженному снижению активности заболевания [5]. Отмечались не только уменьшение проявления артрита, но и улучшение состояния кожного покрова: 50% пациентов, исходно имевших площадь пораженной поверхности тела 3% и более, достигли PASI100 к 24-й неделе.

НТК статистически значимо чаще по сравнению с плацебо приводил к полному разрешению дактилита и энтезита на 24-й неделе. Более 1/3 пациентов достигли нулевого значения индекса NAPSI к моменту окончания анализируемого периода. Как в общей популяции исследования PATERA, так и в подгруппе пациентов, ранее не получавших иФНО- α , НТК положительно влиял на аксиальные проявления, при-

водя к значительному снижению индексов BASDAI и ASDAS-CPB, что согласуется с текущими представлениями об ингибиторах ИЛ-17A как о препаратах выбора для лечения ПсА у пациентов с воспалительной болью в спине [5, 6]. Результаты субанализа исследования PATERA соответствуют результатам, ранее полученным для других ингибиторов ИЛ-17A: и секукинумаб, и иксекизумаб эффективны как у пациентов без опыта терапии иФНО- α , так и у пациентов смешанной популяции [10–14].

Данные, полученные при оценке безопасности в рамках субанализа, не отличались от результатов в общей популяции исследования PATERA. Профиль безопасности НТК у пациентов с ПсА не отличался от профилей безопасности при применении у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориазом [3, 4]. НТК хорошо переносился, большинство НЯ имели легкую и среднюю степень тяжести. Профиль безопасности, характеризующийся наиболее частым возникновением лабораторных отклонений, отклонений со стороны крови и инфекций верхних дыхательных путей, согласуется с известными данными по безопасности секукинумаба и иксекизумаба [10–13]. Большая частота гиперхолестеринемии в группе НТК, вероятно, связана с более высоким исходным уровнем холестерина в группе НТК.

Выводы

НТК при применении у пациентов с ПсА, ранее не получавших иФНО- α , демонстрирует благоприятный профиль безопасности и приводит к подавлению активности ПсА, что делает возможным его применение для терапии ПсА в качестве первого ГИБП.

Дополнительная информация

Авторы В.В. Младов, А.В. Еремеева, А.В. Зинкина-Орихан являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД».

Исследование спонсировалось ЗАО «БИОКАД». Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Информация о конфликте интересов

В.В. Младов, А.В. Еремеева, А.В. Зинкина-Орихан являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД».

Литература/References

1. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet* 2008; 391 (10136): 2273–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
2. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55 (3): 379–90. DOI: 10.1007/s12016-018-8702-3
3. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (2): 15–28. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28 [Kubanov A.A., Bakulev A.L., Samstov A.V. 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. *Vestn. Dermatol. Venerol.* 2019; 95 (2): 15–28. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28 (in Russian).]
4. Gaydukova I, Mazurov V, Erdes S et al. OP0232 Netakimab reduces the disease activity of radiographic axial spondyloarthritis. Results of ASTERA study. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (Suppl. 2): 193–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6633
5. 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
6. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (6): 700–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (8): 2665–73. DOI: 10.1002/art.21972
8. ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. 1995.
9. ICH E9 (R1) Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. 2019.

10. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open* 2018; 4: e000723. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000723
11. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386 (9999): 1137–46. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)61134-5
12. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 79–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
13. Nash P, Kirkham B, Okada M et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389 (10086): 2317–27. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)31429-0
14. Nash P, Mease PJ, McInnes IB et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by auto-injector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther* 2018; 20 (1): 47. DOI: 10.1186/s13075-018-1551-x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Коротаева Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, зав. лаб. спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». E-mail: tatianakorotaeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0579-1131

Самцов Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. и клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», полковник медицинской службы, президент Санкт-Петербургского общества дерматовенерологов им. В.М. Тарновского. ORCID: 0000-0002-9458-0872

Хайрутдинов Владислав Ринатович – д-р мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-0387-5481

Бакулев Андрей Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-0002-1450-4942

Младов Владимир Валентинович – менеджер по оценке технологий здравоохранения, ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0001-6835-5578

Еремеева Анна Викторовна – канд. мед. наук, вед. медицинский эксперт ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0002-1267-0074

Зинкина-Орихан Арина Валерьевна – рук. отд. клинической разработки «Аутоиммунные и орфанные заболевания» ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0002-8499-2232

Tatiana V. Korotaeva – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: tatianakorotaeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0579-1131

Aleksei V. Samtsov – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-9458-0872

Vladislav R. Khairutdinov – D. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-0387-5481

Andrei L. Bakulev – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. ORCID: 0000-0002-1450-4942

Vladimir V. Mladov – employee of CJSC BIOCAD. ORCID: 0000-0001-6835-5578

Anna V. Eremeeva – Cand. Sci. (Med.), employee of CJSC BIOCAD. ORCID: 0000-0002-1267-0074

Arina V. Zinkina-Orikhan – employee of CJSC BIOCAD. ORCID: 0000-0002-8499-2232

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020