

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>

Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом

Кубанов А. А.¹, Бакулев А. Л.², Самцов А. В.³, Хайрутдинов В. Р.³, Соколовский Е. В.⁴, Кохан М. М.⁵, Артемьева А. В.^{6*}, Черняева Е. В.⁶, Иванов Р. А.⁶

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации 107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. «Ж»

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁵ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии 620076, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

⁶ ЗАО «Биокад»

191186, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Итальянская, д. 17, лит. «А»

Нетакимаб, оригинальное моноклональное антитело против ИЛ-17А, является инновационным препаратом для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза. В апреле 2018 года препарат был зарегистрирован для применения на территории Российской Федерации, номер регистрационного удостоверения ЛП-005439 от 04.04.2019. В настоящей статье изложены результаты первых 12 недель III фазы клинического исследования этого лекарственного средства у больных псориазом. **Материалы и методы.** Исследование BCD-085-7 (PLANETA) представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности 3 фазы препарата нетакимаб у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. В данном обзоре представлены результаты по первым 12 неделям исследования. На данный момент исследование продолжается, общая продолжительность лечения одного больного в рамках исследования составит 3 года (154 недели). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 в 3-й группы: в первой группе пациенты получали нетакимаб подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трех недель (индукция) и затем 1 раз в 2 недели до недели 10 включительно, во второй группе — подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трех недель (индукция) и затем 1 раз в 4 недели до недели 10 включительно, в третьей группе пациентам вводилось плацебо подкожно в день 1 на неделях 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10. С целью сохранения двойного слепого дизайна пациентам группы 2 вводилось плацебо на неделях 4 и 8. **Результаты.** В обеих группах, получавших нетакимаб, продемонстрировано достоверное превосходство над плацебо ($p < 0,001$) и отсутствие статистически значимых различий между двумя режимами терапии ($p > 0,05$) по всем конечным точкам. PASI 75 на неделе 12 достигли 77,65 % пациентов при использовании нетакимаба 1 раз в 2 недели и 83,33 % пациентов при его использовании 1 раз в 4 недели (популяция ИТТ). Показателя чистой и почти чистой кожи (sPGA 0–1) достигли 81,18 и 79,76 % пациентов, использующих нетакимаб 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели соответственно. Оценка профиля безопасности показала отсутствие статистически значимых различий между группами, частота нежелательных реакций в группах, получавших нетакимаб, не превышала таковую в группе, получавшей плацебо. Отсутствовали случаи досрочного выбывания по причине нежелательного явления и случаи нежелательных явлений 4-й степени по критериям СТСАЕ 4.03. За 12 недель исследования было зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление в виде пневмонии 3 ст. в группе 2, которое завершилось выздоровлением без последствий. Оценка иммуногенности выявила формирование связывающих антител на 12-й неделе исследования у одного пациента, получавшего BCD-085 1 раз в 2 недели. Нейтрализующие антитела не обнаружены. **Заключение.** Нетакимаб показал высокую эффективность в лечении псориаза, более 80 % пациентов достигли PASI 75 и sPGA 0–1 (почти чистой и чистой кожи) к 12-й неделе лечения. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность. По результатам исследования для применения у пациентов с псориазом выбран режим введения 1 раз в неделю первые 3 недели (индукция), затем 1 раз в 4 недели.

Ключевые слова: **псориаз, моноклональное антитело против ИЛ-17, биологическая терапия, PASI 75, BCD-085, нетакимаб**

Конфликт интересов: Авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов: А. А. Кубанов, А. Л. Бакулев, А. В. Самцов, В. Р. Хайрутдинов, Е. В. Соколовский, М. М. Кохан являлись главными исследователями/соисследователями в рамках данного клинического исследования и получают фиксированную плату за проведение исследования. А. В. Артемьева, Е. В. Черняева, Р. А. Иванов — сотрудники компании ЗАО «Биокад».

Благодарности: Коллектив авторов и исследователей выражает глубокую благодарность руководителям лечебных учреждений, на базе которых было выполнено настоящее исследование, и всем сотрудникам исследовательских команд за неоценимый вклад в проведение данной научной работы.

Для цитирования: Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Соколовский Е. В., Кохан М. М., Артемьева А. В., Черняева Е. В., Иванов Р. А. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: 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. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>



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

Alexey A. Kubanov¹, Andrey L. Bakulev², Alexey V. Samtsov³, Vladislav R. Khairutdinov³, Evgeny V. Sokolovskiy⁴, Muza M. Kokhan⁵, Antonina V. Artemyeva^{6,*}, Ekaterina V. Chernyaeva⁶, Roman A. Ivanov⁶

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

² Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

³ S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation Akademiya Lebedeva str., 6, letter "Ж", Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation L'va Tolstogo str., 6–8, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

⁵ Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopatology Shcherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russian Federation

⁶ BIOCAD

Ital'yanskaya str., 17, letter "A", 191186, Russian Federation

Netakimab, the original monoclonal antibody against IL-17A, is an innovative drug for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in patients who have indications for systemic therapy or phototherapy. Netakimab was approved in Russian Federation, registration certificate number ЛП-005439 from 04.04.2019. This article outlines the first 12-week results of a phase III clinical trial in patients with psoriasis.

Materials and methods. The BCD-085-7 study (PLANETA) is a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical study of the efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. This review presents the results of the first 12 weeks. The study is ongoing at the moment, the total duration of treatment for each patient is 3 years (154 weeks). Patients were randomized in a ratio of 2:2:1 into one of three arms: group 1 received netakimab subcutaneously at a dose of 120 mg once a week for the first three weeks (induction) and then once every 2 weeks up to week 10, group 2 received netakimab subcutaneously at a dose of 120 mg once a week for the first three weeks (induction) and then once every 4 weeks up to week 10, group 3 received a placebo subcutaneously on day 1 at weeks 0, 1, 2, 4, 6, 8 10. In order to maintain a double-blind design, placebo was administered to patients in group 2 at weeks 4 and 8.

Results. Both netakimab groups showed a significant superiority over placebo ($p < 0.001$) and the absence of statistically significant differences between the two regimens of therapy ($p > 0.05$) across all endpoints. PASI 75 at week 12 was reached by 77.65 % of patients using netakimab once every 2 weeks and 83.33 % of patients using netakimab once every 4 weeks (ITT population). The rate of clear and almost clear skin (sPGA 0–1) was reached by 81.18 and 79.76 % of patients using netakimab once every 2 weeks and once every 4 weeks, respectively. The safety assessment showed no statistically significant differences between the groups, the incidence rate of adverse events in netakimab arms was not higher than in the placebo arm. There were no cases of early withdrawal due to adverse events and cases of grade 4 toxicity according to CTCAE 4.03. During the 12 weeks of the study, one serious adverse event was registered in group 2 (pneumonia grade 3), which was recovered without any consequences. The immunogenicity assessment showed binding antibodies formation at week 12 in one patient who received BCD-085 every 2 weeks. Neutralizing antibodies were not detected.

Conclusion. Netakimab showed high efficacy in the treatment of psoriasis, more than 80 % of patients achieved PASI 75 and sPGA 0–1 (clear and almost clear skin) by the week 12 of treatment. The drug showed a favorable safety profile and low immunogenicity. Based on the study results the regimen once a week during the first 3 weeks (induction), then once every 4 weeks was chosen for medical use in patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis, monoclonal antibody against IL-17, biologics, PASI 75, BCD-085, netakimab

Conflict of interest: The authors declare the following potential conflict of interest: A. A. Kubanov, A. L. Bakulev, A. V. Samtsov, V. R. Khairutdinov, E. V. Sokolovsky, M. M. Cohan received a fixed salary for conducting this study. A. V. Artemyeva, E. V. Chernyaeva, R. A. Ivanov are the employees of the BIOCAD company.

Acknowledgments: The authors express their sincere gratitude to the heads of medical institutions for providing a basis for this study. We also appreciate the valuable contribution of research teams working in these institutions.

For citation: Kubanov A. A., Bakulev A. L., Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Sokolovskiy E. V., Kokhan M. M., Artemyeva A. V., Chernyaeva E. V., Ivanov R. A. 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. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>

Введение

Псориаз — распространенное хроническое мультифакториальное системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи и суставов. Распространенность псориаза составляет от 0,51 до 11,43 % населения [1]. В Российской Федерации в 2017 г. было зарегистрировано 346 978 случаев псориаза [2]. Псориаз встречается преимущественно среди молодого трудоспособного населения [3]. Симптомы псориаза влияют на разные аспекты жизни, значимо снижая качество жизни пациентов.

Одним из главных достижений в лечении пациентов с псориазом стало появление генно-инженерных биологических препаратов. Их применение позволяет существенно снизить тяжесть псориаза и улучшить качество жизни больных.

Участие интерлейкина-17А в патогенезе псориаза, механизм действия препарата нетакимаб, а также этапы его разработки были описаны ранее в статье, посвященной результатам исследования II фазы [4]. Важно отметить, что препарат прошел полный спектр доклинических и клинических исследований в соответствии с российскими и международными правилами по разработке лекарственных препаратов данного класса [5–7].

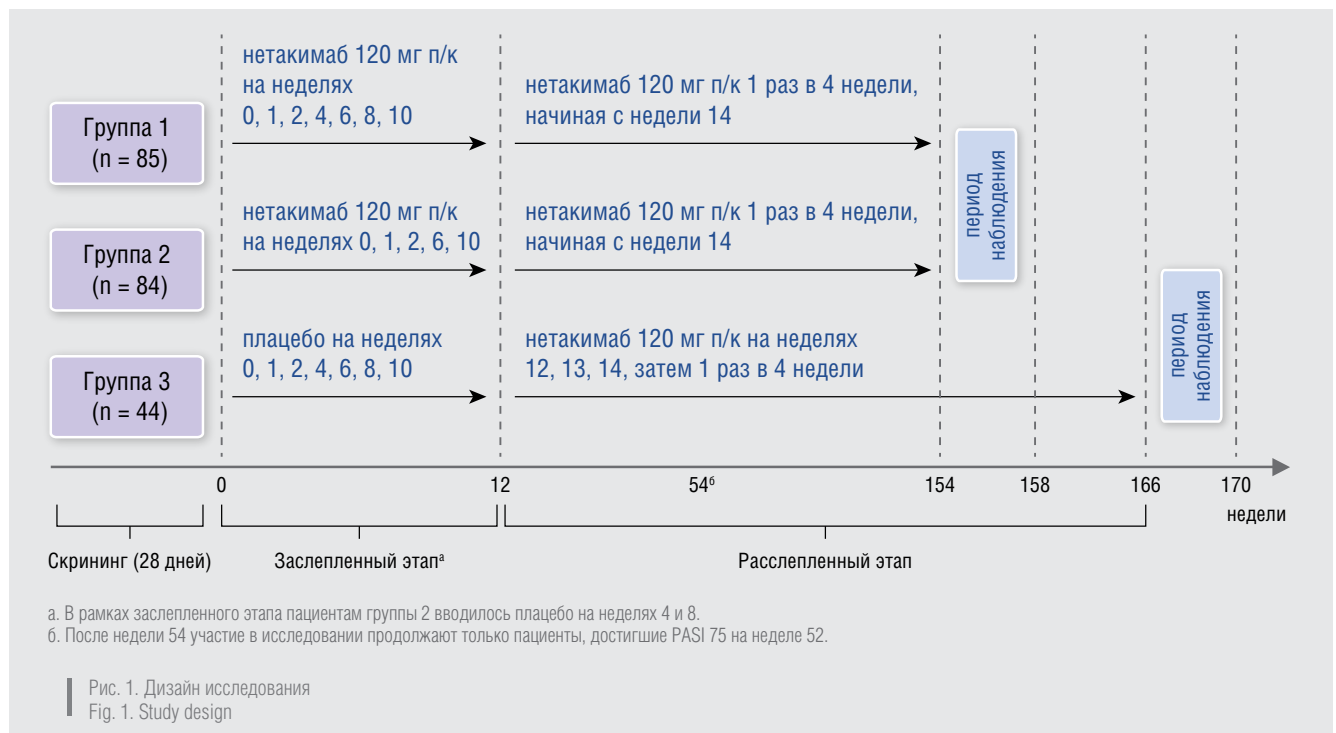
Материалы и методы

Исследование BCD-085-7 (PLANETA) представляет собой сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности III фазы препарата нетакимаб (BCD-085) у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом (NCT03390101). Исследование является международным и многоцентровым: 22 центра участвовало в Российской Федерации и 2 центра — в Республике Беларусь. Общая продолжительность лечения одного больного в рамках исследования составляет 3 года (154 недели), в данном обзоре представлены результаты по первым 12 неделям. Ис-

следование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации, Республики Беларусь, Советом по этике Российской Федерации, этическими комитетами всех участвующих центров. Набор пациентов осуществлялся с января по май 2018 года. Анализируемый этап (12 недель) был завершен последним участником в июле 2018 года.

Описание дизайна исследования. В исследование были включены 213 взрослых пациентов с установленным диагнозом среднетяжелого или тяжелого вульгарного псориаза, с длительностью заболевания не менее 6 месяцев. После окончания скринингового обследования (не более 4 недель) пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 в 3 группы: группа 1 (BCD-085 Q2W) получала нетакимаб подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трех недель лечения (индукция) и затем 1 раз в 2 недели до недели 10 включительно; группа 2 (BCD-085 Q4W) получала нетакимаб подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трех недель лечения (индукция) и затем 1 раз в 4 недели до недели 10 включительно; группа 3 (Плацебо) получала плацебо подкожно в день 1 на неделях 0, 1, 2, а затем — на неделях 4, 6, 8, 10. С целью сохранения двойного слепого дизайна пациентам группы 2 (BCD-085 Q4W) вводилось плацебо на неделях 4 и 8 (рис. 1).

В ходе исследования пациентам было запрещено использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикостероидов (ГКС) и фототерапии. Исключением являлись местные ГКС со слабой и умеренной противовоспалительной активностью, которые допускались к применению на следующих областях: лице, подмышечных впадинах и половых органах. Также пациенты могли использовать топические увлажняющие



средства, масла, а также мази, содержащие салициловую кислоту, по потребности (использование наружной терапии прекращалось за 24 часа до планируемого времени оценки эффективности терапии).

Критерии отбора в исследование. *Ключевыми критериями отбора* в исследование являлись наличие подписанного информированного согласия пациента, возраст от 18 лет и старше, наличие вульгарного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени в течение последних 6 месяцев. Тяжесть псориаза подразумевала наличие на момент скрининга псориатических высыпаний, занимающих ≥ 10 % площади кожного покрова ($BSA \geq 10$ %), ≥ 10 баллов по индексу распространенности и тяжести псориаза ($PASI \geq 10$), ≥ 3 баллов по общей оценке тяжести псориаза врачом ($sPGA \geq 3$). В исследование включались пациенты, которым была показана системная терапия псориаза, а также пациенты, не ответившие ранее на данные виды терапии. Допускалось включение пациентов, ранее использовавших один ГИБП (за исключением ингибиторов ИЛ-17 и его рецептора), в случае если с момента завершения терапии до даты подписания информированного согласия прошло более 12 недель. В исследование не допускались пациенты с иными формами псориаза, кроме вульгарного, а также другими заболеваниями кожи, которые могли искажать/затруднять оценку результатов лечения. В исследование также не включались пациенты с активными воспалительными заболеваниями, острыми или хроническими инфекциями, тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем, аутоиммунными заболеваниями и другими состояниями, которые могли бы исказить результаты исследования или создать избыточные риски для жизни и здоровья субъектов.

Параметры оценки. В рамках исследования анализировались эффективность, безопасность и иммуногенность препарата нетакимаб.

Эффективность проводимой терапии оценивалась с помощью следующих методов:

– **PASI (Psoriasis Area and Severity Index)** — индекс распространенности и тяжести псориаза, представляющий собой систему оценки площади поражения кожи и выраженности основных симптомов псориаза (инфильтрация, шелушение, эритема). Индекс оценивается врачом, значение индекса варьирует от 0 (полное отсутствие высыпаний) до 72 (наибольшая степень выраженности псориатического процесса). В качестве конечных точек оценивались доли пациентов, достигших 75, 90 и 100 % улучшения индекса PASI, а также относительное (процентное) изменение индекса PASI в сравнении со скринингом.

– **sPGA (static Physician Global Assessment)** — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом. Шкала используется для оценки очагов поражения псориазом у конкретного больного, включает в себя комплексную оценку 3 критериев (инфильтрация, шелушение, эритема). Шкала оценивается в баллах от 0 до 5, где 0 — отсутствие проявлений псориаза, а 5 — очень тяжелая степень проявления заболевания. В исследовании оценивалась доля пациентов, достигших 0–1 балла по шкале sPGA, что соответствует чистой или практически чистой коже.

– **NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)** — индекс псориатического поражения ногтей. Оценка включает

поражение матрикса (вдавления, лейконихия, красные пятна в области лунки, крошение ногтевой пластинки) и ногтевого ложа (онихолизис, подногтевой гиперкератоз, кровоизлияния, «масляные пятна»). Индекс NAPSI может составлять от 0 до 8 баллов для каждого ногтя. В рамках исследования PLANETA оценка поражения производилась врачом только на кистях, поэтому общее значение индекса на визите варьировало от 0 до 80 баллов. В рамках исследования оценивалось изменение индекса относительно периода скрининга. Оценка состояния ногтей проводилась только среди пациентов, имеющих поражение ногтей на скрининге. Изменения ногтей были выявлены у 131 пациента (49 пациентов в группе BCD-085 Q2W, 57 пациентов в группе BCD-085 Q4W и 27 пациентов в группе Плацебо).

– Выраженность зуда, связанного с псориазом, оценивалась пациентом с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая представляет собой горизонтальную линию, где 0 — отсутствие зуда, а 100 мм — невыносимый зуд.

– **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** — дерматологический индекс качества жизни, используется для оценки степени негативного воздействия псориаза на разные аспекты жизни пациента, характеризующие ее качество в целом. Подсчет индекса осуществляется простым суммированием всех баллов: минимальное значение — 0 баллов, максимальное значение — 30 баллов.

– Оценка псориатического артрита (ПсА) проводилась согласно критериям Американского колледжа ревматологов (ACR 20/50/70). Для расчета данного параметра производился подсчет числа припухших/болезненных суставов (66/68), оценка индекса функциональной активности согласно опроснику HAQ-DI, оценка активности болезни (по мнению врача / мнению пациента), боли (по мнению пациента) с помощью ВАШ, оценка концентрации маркеров воспаления (С-реактивный белок, СОЭ). Оценивались доли пациентов, достигших ACR 20/50/70. Ответившим на терапию согласно ACR20 считался пациент, достигший минимум 20 % уменьшения числа болезненных/припухших суставов (68/66 соответственно) и 20 % улучшения в трех (и более) из 5 следующих показателей: ВАШ (оценка боли пациентом); ВАШ (оценка активности пациентом); ВАШ (оценка активности врачом); балл, полученный при заполнении опросника HAQ; значение показателей СОЭ или С-реактивного белка. Аналогично ответ рассчитывался для 50 и 70 % улучшения. Оценка эффективности в отношении ПсА была выполнена только среди пациентов, имевших диагностированный ПсА на скрининге, — 15 пациентов (6 пациентов из группы BCD-085 Q2W, 7 пациентов из группы BCD-085 Q4W и 2 пациента из группы Плацебо). Один пациент из группы BCD-085 Q4W, включенный в данную популяцию, выбыл до недели 12. Данный пациент при анализе учитывался как не ответивший на терапию.

Основной конечной точкой для оценки эффективности стала доля пациентов, достигших 75 % улучшения индекса PASI на неделе 12.

В настоящей публикации представлен анализ эффективности всех включенных пациентов (популяция ITT «intent to treat», $n = 213$, 85 — в группе BCD-085 Q2W, 84 — в группе BCD-085 Q4W и 44 — в группе Плацебо), дополнительно приведены результаты оценки среди пациентов, прошедших все визиты до 12 недели, предусмотренные

протоколом (популяция PP «per protocol», $n = 210$, 85 пациентов в группе BCD-085 Q2W, 82 пациента в группе BCD-085 Q4W и 43 пациента в группе Плацебо).

В популяции для оценки безопасности были включены все пациенты, рандомизированные в исследование ($n = 213$). Безопасность оценивалась на основании частот развития случаев нежелательных явлений (НЯ), случаев серьезных¹ нежелательных явлений (СНЯ), случаев НЯ, связанных с терапией, случаев тяжелой токсичности (НЯ 3–4-й степени), случаев досрочного выбывания пациентов в связи с НЯ и случаев развития местных реакций на введение препарата. Классификация НЯ осуществлялась согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений 4.03 пересмотра (CTCAE v. 4.03) [8].

В анализ иммуногенности были включены данные пациентов, получивших хотя бы одно введение препарата натакимаб, у которых не было пропущено/утрачено/испорчено образца сыворотки, взятого перед первым введением препарата в день 1 недели 0, а также на неделе 12 ($n = 209$: 85 пациентов в группе BCD-085 Q2W, 81 пациент в группе BCD-085 Q4W и 43 пациента в группе Плацебо). Иммуногенность определялась с помощью валидированного метода твердофазного иммуноферментного анализа образцов сыворотки пациентов на наличие связывающих антител (САТ). В пробах, где было подтверждено наличие САТ, дополнительно выполнялся анализ на нейтрализующие антитела (НАТ). Определение нейтрализующей активности связывающих антител против натакимаба в сыворотке крови пациентов проводилось с использованием метода ингибирования ИЛ17А- и ФНО α -зависимой продукции интерлейкина-6 на культуре клеток HT-1080.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием языка программирования для статистической обработки данных R и программной среды SAS. Гипотезы эффективности проверялись при следующих уровнях значимости: не меньшая эффективность при $\alpha = 0,05$, превосходство над плацебо при $\alpha = 0,025$. Проверка статистической гипотезы исследования о превосходстве эффективности натакимаба над плацебо осуществлялась путем сравнения нижней границы двухстороннего 95 % доверительного интервала (ДИ) для разности долей пациентов, достигших PASI 75 к 12-й неделе лечения, в каждой из групп натакимаба и группе Плацебо, со значением предустановленной границы превосходства («марджин» или δ), равной 0 %. Проверка статистической гипотезы исследования о не меньшей эффективности натакимаба в режиме 1 раз в 4 недели в сравнении с режимом 1 раз в 2 недели проводилась путем сравнения нижней границы двухстороннего 95 % ДИ для разности долей пациентов, достигших PASI 75 к 12 неделе лечения, между группой BCD-085 Q4W и группой BCD-085 Q2W, со значением предустановленной границы не меньшей эффективности («марджин» или δ), равной $-20,38$ %.

Для сравнения данных, распределенных по нормальному закону, использовались следующие критерии: двухвыборочный критерий Стьюдента, критерий

Уэлча, дисперсионный анализ. Для сравнения данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовались следующие критерии: критерий Манна — Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскела — Уоллиса, критерий Фридмана. Для количественных данных была выполнена проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для определения долей пациентов обработка категориальных данных проводилась с использованием таблиц частот, критерия Фишера, критерия χ^2 Пирсона. Для множественных сравнений применялась поправка Беньямини — Йекутили. Показатели эффективности, такие как достижение PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA (0–1) и ACR 20/50/70 (категориальные данные), представлялись в виде долей с 95 % двухсторонними ДИ. Динамика индекса PASI, NAPSИ, изменение выраженности зуда и качества жизни пациентов по опроснику DLQI определялись как медиана показателей относительно исходного в группе.

Результаты

Характеристика исследуемой популяции. Группы были уравновешены по основным демографическим показателям, в частности по возрасту, полу, весоростовым показателям и тяжести вульгарного псориаза (табл. 1).

В качестве предшествующей терапии в большинстве случаев использовалась фототерапия (табл. 2). Также у части пациентов ранее применялись такие препараты, как метотрексат и системные ГКС. Предшествующее использование ГИБП имело место у 10 пациентов, использование препаратов из группы ингибиторов янус-киназ — у 2 пациентов. Статистически значимые различия выявлялись по предшествующему использованию метотрексата с преобладанием в группе Плацебо (43,18 % пациентов в группе Плацебо в сравнении с 20 % в группе BCD-085 Q2W и 28,57 % в группе BCD-085 Q4W, $p = 0,02$). Эти различия не являлись клинически значимыми, т. к. все пациенты, включенные в исследование, не использовали системные лекарственные средства минимум на протяжении четырех недель до подписания информированного согласия. Распределение пациентов по группам в ходе исследования отображено графически (рис. 2).

Эффективность. Частота регистрации PASI 75 на неделе 12 в обеих группах натакимаба была значительно выше результатов в группе Плацебо. Разница в частоте PASI 75 на 12-й неделе лечения между группой BCD-085 Q2W (1 раз в 2 недели) и группой Плацебо составила 77,65 % при 95 % ДИ [67,07 %; 88,23 %] ($p < 0,0001$, точный критерий Фишера) и 83,33 % между группой BCD-085 Q4W (1 раз в 4 недели) и группой Плацебо при 95 % ДИ [73,63 %; 93,03 %] ($p < 0,0001$, точный критерий Фишера). Нижняя граница рассчитанного 95 % ДИ для обеих групп натакимаба превышает установленную марджин (0 %), что подтверждает превосходство натакимаба над плацебо независимо от режима применения.

В популяции ИТТ ($n = 213$) доли пациентов, достигших PASI 75 на неделе 12, составили 77,65 % при использовании натакимаба 1 раз в 2 недели и 83,33 % при использовании натакимаба 1 раз в 4 недели. Проверка гипотезы не меньшей эффективности показала, что разница в частоте PASI 75 к 12 неделе лечения между группой 2 и группой 1 составила 5,68 % с 95 % ДИ [–7,41 %; 18,78 %] ($p = 0,46$, критерий χ^2 -квадрат Пирсона с поправкой Йейтса). Нижняя граница рассчитанного 95 % ДИ,

¹ К серьезным НЯ относится любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного средства привело к смерти, создало угрозу для жизни, потребовало госпитализации или ее продления, привело к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности, представляло собой врожденную аномалию или дефект развития.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n = 213)
 Table 1. Baseline patient characteristics (n = 213)

Параметр	Группа		
	BCD-085 Q2W (n = 85)	BCD-085 Q4W (n = 84)	Плацебо (n = 44)
Возраст (г)	42 [35–49]	41,5 [32–53]	39 [33–53]
Масса тела (кг)	87,3 [75,0–96,1]	89,5 [78,0–98,0]	83,5 [70,0–95,0]
Рост (см)	178 [170–184]	176 [168–182]	175,5 [168–180]
ИМТ	27,9 [24,5–31,5]	28,5 [25,5–32,5]	27,1 [24,2–30,0]
Женский пол (%)	22 (22,58)	26 (30,95)	9 (20,45)
Мужской пол (%)	63 (74,12)	58 (69,05)	35 (79,55)
Сохранность детородного потенциала (женщины) (%)	13 (59,09)	18 (69,23)	4 (44,44)
Продолжительность заболевания, мес. Медиана [ИКР]	120 [36–204]	111 [36–183]	100 [34–193]
Площадь пораженной псориазом кожи (BSA), % Медиана [ИКР]	20 [13–42]	22 [14,5–43]	22,5 [13–44]
Значение индекса PASI, баллов Медиана [ИКР]	18,4 [14,2–27,0]	17,9 [15,1–28,6]	19,7 [16,3–29,4]
Значение индекса NAPSI, баллов Медиана [ИКР]	7 [0–29]	14 [2–28]	14 [0–37]
Оценка тяжести псориаза, баллов (шкала sPGA) Медиана [Интерквартильный размах]	3 [3–4]	4 [3–4]	4 [3–4]
Выраженность зуда по ВАШ, мм Медиана [ИКР]	47 [27–67]	48 [27–71]	45,5 [23–70]
Оценка уровня депрессии, баллов (опросник Бека) Медиана [ИКР]	6 [2–9]	6 [2–11]	6,5 [2–10]
Оценка качества жизни (баллов по DLQI) Медиана [ИКР]	13 [10–20]	13 [9–18]	15 [9–20]
Пациенты с псориатическим артритом в анамнезе, n (%)	6 (7,06)	10 (11,9)	2 (4,55)
• из них, наличие псориатического артрита на момент включения в исследование, n (%)	6 (7,06)	7 (8,33)	2 (4,55)
ВАШ оценки боли в суставах пациентом (мм) Медиана [ИКР]	82 [68–84]	70 [0–76]	42,5 [15–70]
ВАШ оценки активности артрита пациентом (мм) Медиана [ИКР]	80,5 [55–81]	63,5 [0–70]	52,5 [35–70]
ВАШ оценки активности артрита врачом (мм) Медиана [ИКР]	78,5 [49–82]	39,5 [0–51]	40 [10–70]
Оценка функциональной способности (баллов по HAQ-DI) Медиана [ИКР]	1,50 [0,75–1,75]	0,755 [0,00–1,50]	0,565 [0,380–0,750]
Счет припухших суставов (из 66) Медиана [ИКР]	34 [8–34]	16,5 [0–24]	25,5 [7–44]
Счет болезненных суставов (из 68) Медиана [ИКР]	2,5 [1–3]	2 [0–13]	24 [4–44]

Примечание: ИКР — интерквартильный размах (здесь и далее).
 Note: ИКР is the interquartile range (hereinafter).

равная –7,41 %, не выходит за границу предустановленной марджин (–20,38 %), таким образом, использование нетакимаба в режиме 1 раз в 4 недели не менее эффективно, чем использование в режиме 1 раз в 2 недели.

В двух группах, получавших нетакимаб, выявлены значимые различия с группой, получавшей плацебо, на 8-й и 12-й неделях ($p < 0,0001$, точный тест Фишера) при оценке PASI 75/90/100 и sPGA 0–1 (табл. 3, рис. 3, рис. 9). Сравнение между двумя режимами использования нетакимаба на 8-й и 12-й неделях не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$).

В обеих группах нетакимаба отмечалось выраженное нарастание относительного изменения индекса

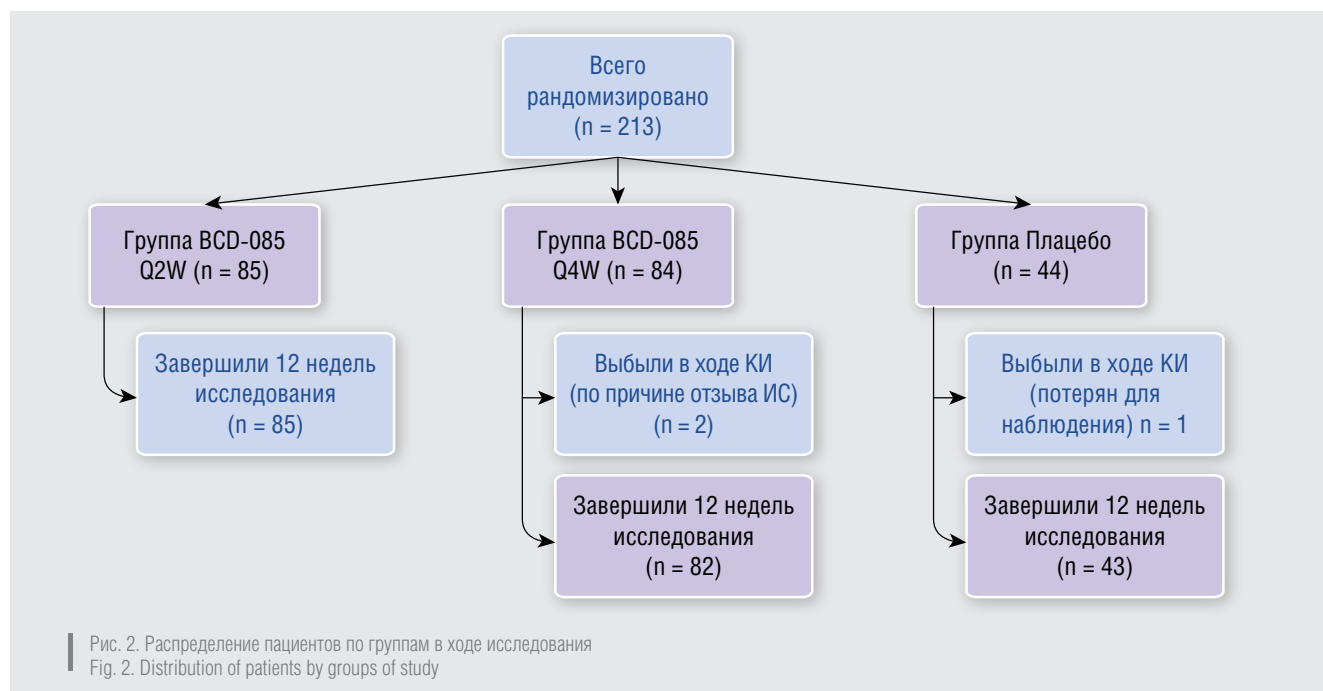
PASI, что соответствует снижению абсолютных значений балла PASI и свидетельствует о разрешении симптомов псориаза. Сравнение между приростом индекса на неделе 8 и на неделе 12 показало наличие положительной динамики в группах нетакимаба независимо от режима использования (рис. 4).

При оценке выраженности зуда по ВАШ показано значимое его снижение в обеих группах нетакимаба спустя уже одну неделю после первого введения препарата. Изменение выраженности зуда в группах нетакимаба нарастало к 12-й неделе исследования и характеризовалось статистически значимыми различиями с группой Плацебо (рис. 5).

Таблица 2. Медикаментозный анамнез по группам (n = 213)
Table 2. Medical history by groups (n = 213)

Группа	BCD-085 Q2W (n = 85)		BCD-085 Q4W (n = 84)		Плацебо (n = 44)		Значение p
	n	%	n	%	n	%	
Препараты моноклональных антител	4	4,71	5	5,95	1	2,27	0,71 ²
• Адалимумаб	3	3,53	2	2,38	1	2,27	1,00 ²
• Инфликсимаб	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60 ²
• Устекинумаб	0	0,00	2	2,38	0	0,00	0,19 ²
• Гузелькумаб	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00 ²
Ингибиторы янус-киназ (Тофацитиниб)	1	1,18	1	1,19	0	0,00	1,00 ²
ГКС	23	27,06	32	38,10	16	36,36	0,28 ¹
• Системные	10	11,76	8	9,52	5	11,36	0,88 ²
• Топические	15	17,65	22	26,19	12	27,27	0,31 ¹
Другая системная терапия	22	25,88	29	34,52	21	47,73	0,04¹
• Метотрексат	17	20,00	24	28,57	19	43,18	0,02¹
• Циклоспорин А	4	4,71	3	3,57	1	2,27	0,90 ²
• Апремиласт	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00 ²
• Ацетретин	1	1,18	3	3,57	0	0,00	0,44 ²
Фототерапия	47	55,29	50	59,52	30	68,18	0,37 ¹

Примечание: ¹ — Критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; ² — Точный тест Фишера.
Note: ¹ — Pearson Chi-square criterion with Yates correction; ² — Fisher's exact test.



Среди пациентов с псориатическим поражением ногтей (n = 131) изменения в группах исследуемого препарата характеризовались положительной динамикой состояния ногтей относительно скрининга, в группе Плацебо такая динамика отсутствовала (табл. 4, рис. 6).

Оценка качества жизни с помощью опросника DLQI показала снижение негативного влияния псориаза на качество жизни пациентов в группах нетакаимаба (рис. 7).

Анализ результатов терапии пациентов с ПсА (n = 15) показал, что на 12-й неделе исследования ACR20

достигли 83,33 и 85,71 % пациентов в группах BCD-085 Q2W и BCD-085 Q4W соответственно. Несмотря на то что оценка эффективности нетакаимаба на состояние суставов не являлась целью данного исследования, вследствие чего выборка больных с ПсА мала, факт наличия динамики по критериям ACR у пациентов с псориатическим артритом, получавших нетакаимаб, свидетельствует о положительном влиянии препарата на состояние суставов и снижении воспалительного процесса (рис. 8).

Таблица 3. Оценка PASI 75/90/100 и sPGA 0–1 на 8-й и 12-й неделях исследования в популяциях ИТТ (n = 213) и РР (n = 210)
 Table 3. Evaluation of PASI 75/90/100 and sPGA 0–1 following weeks 8 and 12 of the study in the ITT (n = 213) and PP (n = 210) populations

Параметр	Неделя 8						Неделя 12					
	BCD-085 Q2W		BCD-085 Q4W		Плацебо		BCD-085 Q2W		BCD-085 Q4W		Плацебо	
	всего	n (%)	всего	n (%)	всего	n (%)	всего	n (%)	всего	n (%)	всего	n (%)
Доля пациентов, достигших PASI 75 (ИТТ)	85	50 (58,82)†‡	84	50 (59,52)†‡	44	0	85	66 (77,65)†‡	84	70 (83,33)†‡	44	0
Доля пациентов, достигших PASI 75 (РР)	85	50 (58,82)†‡	82	49 (59,76)†‡	43	0	85	66 (77,65)†‡	82	70 (85,37)†‡	43	0
Доля пациентов, достигших PASI 90 (ИТТ)	85	31 (36,47)†‡	84	33 (39,29)†‡	44	0	85	47 (55,29)†‡	84	47 (55,95)†‡	44	0
Доля пациентов, достигших PASI 90 (РР)	85	31 (36,47)†‡	82	33 (40,24)†‡	43	0	85	47 (55,29)†‡	82	47 (57,32)†‡	43	0
Доля пациентов, достигших PASI 100 (ИТТ)	85	16 (18,82)†‡	84	16 (19,05)†‡	44	0	85	25 (29,41)†‡	83	28 (33,33)†‡	44	0
Доля пациентов, достигших PASI 100 (РР)	85	16 (18,82)†‡	82	16 (19,51)†‡	43	0	85	25 (29,41)†‡	82	28 (34,15)†‡	43	0
Доля пациентов, достигших sPGA 0–1 (ИТТ)	85	48 (56,47)†‡	84	51 (60,71)†‡	44	1 (2,27)	85	69 (81,18)†‡	84	67 (79,76)†‡	44	1 (2,27)
Доля пациентов, достигших sPGA 0–1 (РР)	85	48 (56,47)†‡	82	50 (60,98)†‡	43	1 (2,33)	85	69 (81,18)†‡	82	67 (81,71)†‡	43	1 (2,33)

Примечание: † — p < 0,001 для сравнения с плацебо; ‡ — p > 0,5 для сравнения между группами нетакимаба; ИТТ — популяция всех включенных пациентов (n = 213); РР — популяция пациентов, прошедших все визиты до 12-й недели, предусмотренные протоколом (n = 210).
 Note: † — p < 0.001 for comparison with placebo; ‡ — p > 0.5 for comparison between netakimab groups; ITT is the population of all included patients (n = 213); PP is the population of patients having performed all the visits set out in the protocol prior to the 12th week (n = 210).

Безопасность. Применение нетакимаба характеризовалось хорошей переносимостью и продемонстрировало благоприятный профиль безопасности, по спектру НЯ достоверно не отличающийся от применения плацебо (табл. 4). В ходе анализируемого этапа исследования не зарегистрировано ни одного случая досрочного выбывания, случаев отмены терапии или переноса введения по причинам развития токсичности. Местная реакция была выявлена у одного пациента в группе Плацебо (покраснение в месте инъекции). Статистически значимых различий между группами по частоте НЯ выявлено не было.

Большинство случаев НЯ регистрировались не более чем у одного пациента в каждой группе. Среди НЯ, наблюдавшихся более чем у 1 пациента, в группах ис-

следуемого препарата регистрировались различные отклонения лабораторных показателей, не сопровождавшиеся клинической симптоматикой и не превышавшие по частоте 5 %: лейкопения, нейтропения, гипербилирубинемия и гипергликемия (табл. 5, табл. 6).

Зарегистрированные НЯ преимущественно имели легкую и умеренную степень (1–2) по критериям СТСАЕ 4.03. Случаи НЯ 3-й степени встречались как единичные эпизоды у пациентов всех групп: пневмония 3 ст. у одного (1,19 %) пациента группы BCD-085 Q4W, нейтропения 3 ст. у одного (1,18 %) пациента группы BCD-085 Q2W и повышение креатинина 3 ст. у одного (2,27 %) пациента группы Плацебо. Все они, по мнению исследователей, имели возможную связь с исследуемой терапией.

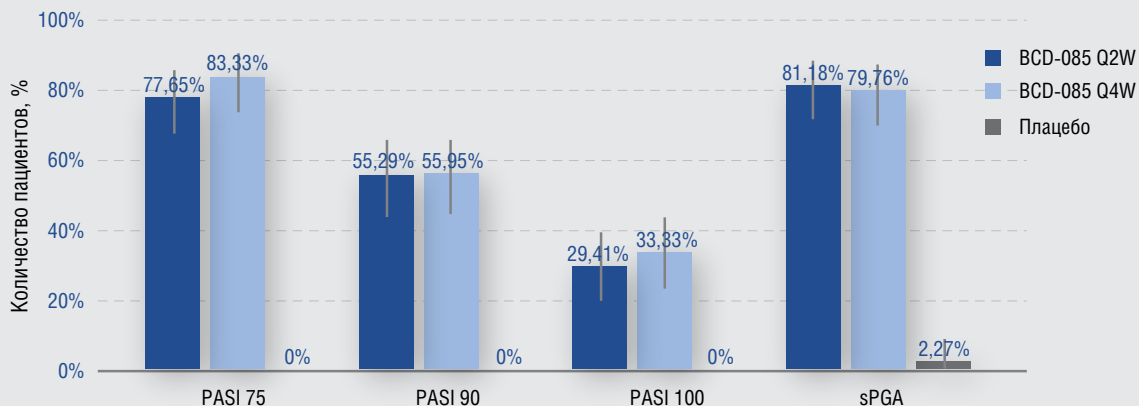


Рис. 3. Доля пациентов, достигших PASI 75/90/100 и 0–1 балла по шкале sPGA на 12-й неделе исследования в популяции ИТТ (n = 213)
 Fig. 3. Proportion of patients having reached PASI 75/90/100 and 0–1 points on the sPGA scale following week 12 of the study in the ITT population (n = 213)

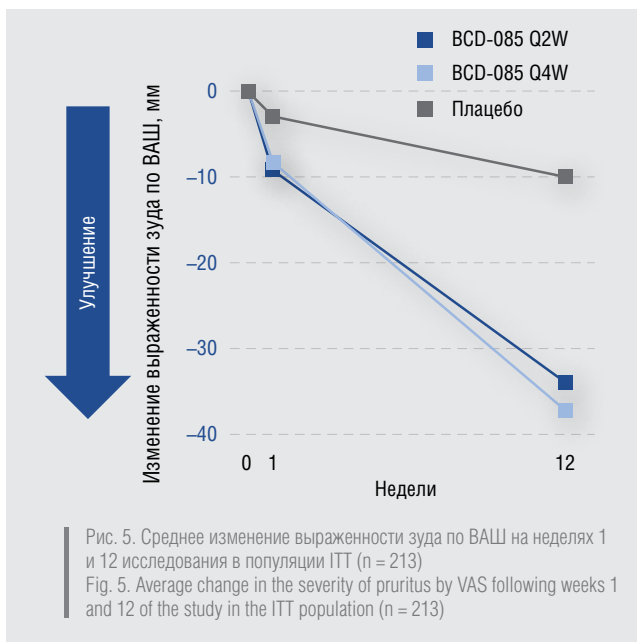
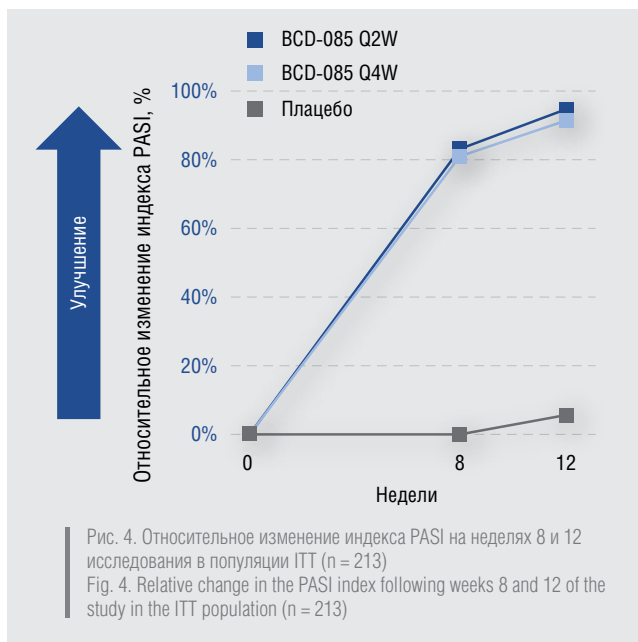
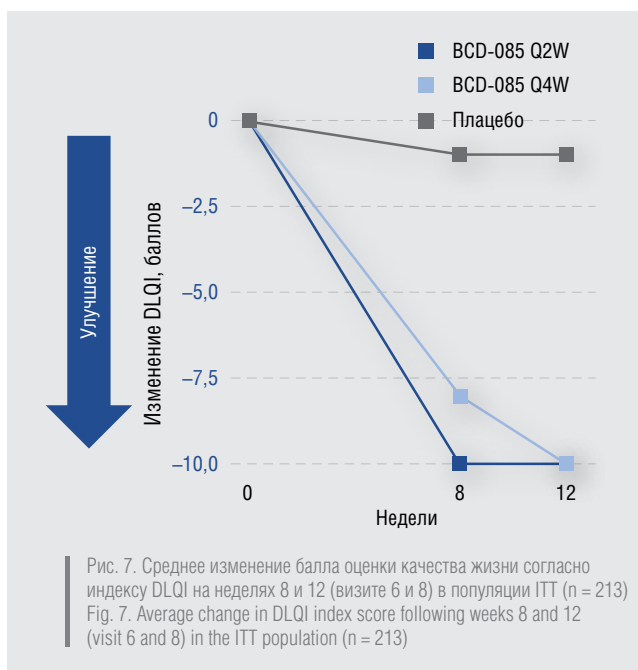
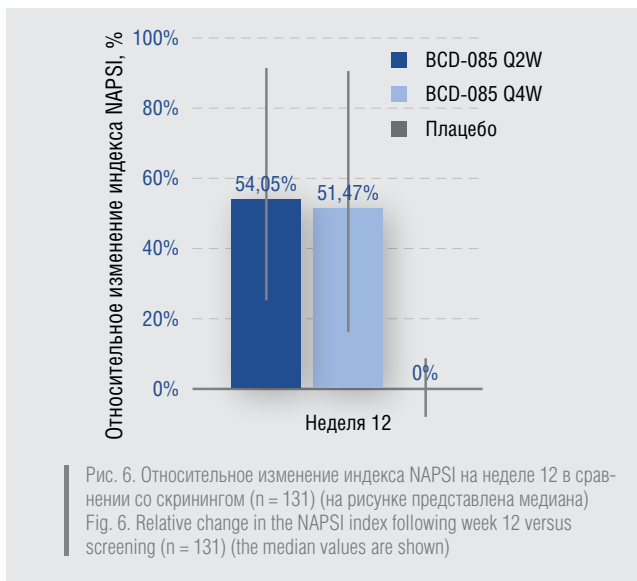


Таблица 4. Среднее изменение балла индекса NAPSI в сравнении со скринингом на неделе 12 (представлена медиана и интерквартильный размах) (n = 131)
Table 4. Average change in the score of the NAPSI index in comparison with screening following week 12 (represented by the median and interquartile range) (n = 131)

Группа	Неделя 12
Группа BCD-085 Q2W (n = 49)	-11 [-24; -3] †‡
Группа BCD-085 Q4W (n = 57)	-7 [-19; -2] †‡
Группа Плацебо (n = 27)	0 [-4; 1]

Примечание: † — $p < 0,0001$ для сравнения с плацебо; ‡ — $p = 1,0$ для сравнения между группами нетакимаба.
Note: † — $p < 0,0001$ for comparison with placebo; ‡ — $p = 1,0$ for comparison between netakimab groups.



За 12 недель исследования было зарегистрировано 1 серьезное нежелательное явление в группе BCD-085 Q4W — правосторонняя нижнедолевая пневмония 3 ст. (критерий серьезности — госпитализация). Связь с терапией была оценена лечащим врачом как «возможная» на основании данных о риске развития инфекций на фоне применения других ингибиторов ИЛ-17А. Пациент предъявил жалобы на повышение температуры тела до 37,2 °C и редкий кашель на второй день после третьего введения нетакимаба. Диагноз был установлен на основании результатов физического осмотра и рентгенологического обследования, проведена антибактериальная и симптоматическая терапия, через 7 дней пациент был выписан из стационара. Исходом пневмонии являлось выздоровление без последствий. Пациент продолжил участие в исследовании.

Таким образом, анализ данных, полученных в ходе первых 12 недель исследования PLANETA, показал, что нетакимаб в дозе 120 мг, независимо от режима

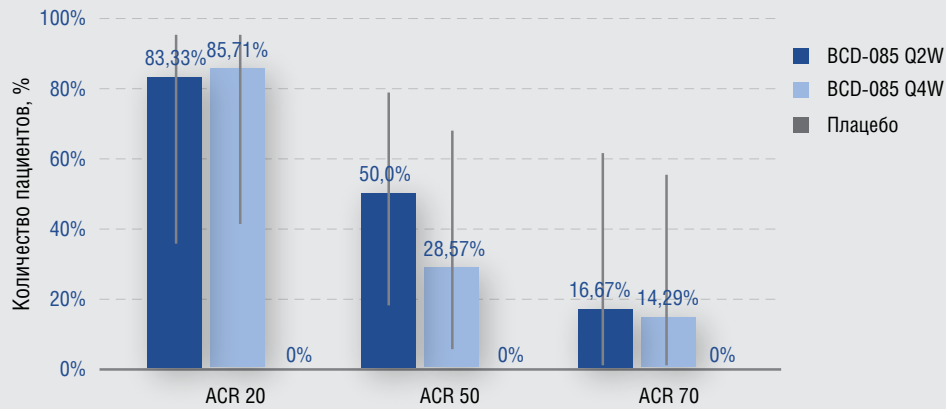


Рис. 8. Доля пациентов, достигших ACR 20/50/70 (среди пациентов с псориатическим артритом, n = 15)
 Fig. 8. Proportion of patients having reached ACR 20/50/70 (among patients with psoriatic arthritis, n = 15)

Таблица 5. Оценка конечных точек безопасности (n = 213)
 Table 5. Evaluation of safety endpoints (n = 213)

Параметр	BCD-085 Q2W (n = 85)		BCD-085 Q4W (n = 84)		Плацебо (n = 44)		Значение p
	n	%	n	%	n	%	
Доля больных в каждой группе, у которых отмечалось развитие НЯ	15	17,65	14	16,67	8	18,18	0,97 ¹
Доля больных в каждой группе, у которых отмечалось развитие СНЯ	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60 ²
Доля больных в каждой группе, у которых отмечалось развитие НЯ и СНЯ 3–4-й степени	1	1,18	1	1,19	1	2,27	1,00 ²
Доля больных в каждой группе, у которых отмечалось развитие местных реакций	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21 ²
Доля больных в каждой группе, досрочно вышедших из исследования из-за развития НЯ и/или СНЯ	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1,00 ²

Примечание: ¹ — критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; ² — точный тест Фишера.
 Note: ¹ is Pearson Chi-square criterion with Yates correction; ² is Fisher's exact test.

введения (1 раз в 2 недели или 1 раз в 4 недели) при его применении, для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в течение 12 недель обладает благоприятным профилем безопасности, достоверно не отличающимся между группами активного препарата и группой Плацебо по частоте и спектру нежелательных явлений.

Анализ иммуногенности выявил формирование связывающих антител (САТ) у одного пациента из группы BCD-085 Q2W спустя 12 недель терапии, последующий анализ этого образца не показал нейтрализующей активности (табл. 7).

Обсуждение

По результатам клинического исследования III фазы, направленного на изучение эффективности и безопасности двух режимов применения наталиума у пациентов с псориазом, превосходство в эффективности наталиума над плацебо было достоверно доказано для каждого из режимов (1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели после индукции в течение первых трех недель), также было показано, что режим 1 раз в 4 недели не менее эффективен, чем режим 1 раз в 2 недели за период 12 недель

терапии. Причем профиль безопасности препарата в исследуемых режимах не отличался от плацебо.

Популяция пациентов, принявших участие в исследовании, была представлена как ГИБП-наивными пациентами (95 % пациентов), так и пациентами, имевшими опыт применения препаратов моноклональных антител и малых молекул. Согласно европейским клиническим рекомендациям применение ингибиторов ИЛ-17 возможно в качестве «первого» ГИБП, а в ряде случаев использование этого класса препаратов является предпочтительным [9]. Ответа PASI 75 достигли 83,33 % пациентов на 12-й неделе исследования при использовании наталиума 1 раз в 4 недели. Медиана относительного изменения состояния ногтей по индексу NAPS1 составила более 50 % у пациентов, применявших наталиум, в сравнении с отсутствием динамики на фоне плацебо. Также наталиум продемонстрировал положительное влияние на состояние суставов и снижение воспалительного процесса при анализе по критериям ACR в ограниченной выборке пациентов с псориатическим артритом (n = 15).

Перечень показаний для назначения ГИБП больному псориазом становится все более схожим в реко-

Таблица 6. Доля пациентов с зарегистрированными НЯ в группах (n = 213)
 Table 6. Proportion of the patients with registered adverse events in the study groups (n = 213)

Отклонение	BCD-085 Q2W (n = 85)		BCD-085 Q4W (n = 84)		Плацебо (n = 44)		Значение p ¹
	N	%	N	%	N	%	
Сердечно-сосудистые заболевания							
Повышение АД (2 ст.)	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
Повышение САД (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Повышение ДАД (2 ст.)	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
Признаки очаговой ишемии миокарда на ЭКГ (1 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Инфекционные заболевания							
Инфекция верхних дыхательных путей (2 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21
Инфекция дыхательных путей (2 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21
Фолликулярная ангина (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Пневмония (3 ст.)	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
Инфекция мочевыводящих путей (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Заболевания кожи и подкожной клетчатки							
Эритема (1 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21
Экзема (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Общие реакции и реакции на введение							
Реакция на введение препарата — головокружение (1 ст.)	1	1,18	1	1,19	0	0,00	1,00
Боль в животе (2 ст.)	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
Лабораторные отклонения							
Повышение уровня гемоглобина (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Тромбоцитопения (1 ст.)	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
Лейкопения (всего)	1	1,18	2	2,38	0	0,00	0,61
1 ст.	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,60
2 ст.	1	1,18	1	1,19	0	0,00	1,00
Нейтропения (всего)	3	3,53 %	1	1,19 %	0	0,00	0,54
2 ст.	2	2,35	1	1,19	0	0,00	0,80
3 ст.	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Лимфоцитоз (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	1	2,27	0,68
Гипербилирубинемия (2 ст.)	4	4,71	2	2,38	1	2,27	0,70
Повышение активности АСТ (2 ст.)	1	1,18	1	1,19	0	0,00	1,00
Повышение активности АЛТ (2 ст.)	1	1,18	0	0,00	0	0,00	1,00
Гиперхолестеринемия (2 ст.)	1	1,18	1	1,19	0	0,00	1,00
Гипергликемия (2 ст.)	0	0,00	3	3,57	0	0,00	0,17
Повышение креатинина в крови (3 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21
Протеинурия (всего)	1	1,18	0	0,00	2	4,55	0,11
1 ст.	1	1,18	0	0,00	1	2,27	0,68
2 ст.	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21
Травмы							
Термический ожог (1 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21

Примечание: ¹ — точный тест Фишера.

Note: ¹ — Fisher's exact test.

Таблица 7. Оценка конечных точек иммуногенности (n = 209)
 Table 7. Evaluation of immunogenicity endpoints (n = 209)

Параметр	BCD-085 Q2W		BCD-085 Q4W		Плацебо		Значение p ¹
	(n = 85)		(n = 81)		(n = 43)		
	n	%	n	%	n	%	
Доля больных с выявленными связывающими антителами	1	1,18	0	0	0	0	1,00
Доля больных с выявленными нейтрализующими антителами	Не выявлены						

Примечание: ¹ — точный критерий Фишера.
 Note: ¹ — Fisher's exact test.

мендациях и национальных руководствах разных стран. Помимо ставшей уже традиционной неэффективности предшествующей терапии системными препаратами или фототерапии, в данный перечень входят сопутствующий псориатический артрит и выраженная ониходистрофия [10–12]. Повышенная сложность курации пациентов с указанными проявлениями псориаза не вызывает сомнения, она же служит причиной особого интереса к эффективности новых препаратов для лечения псориаза в отношении проявлений псориатического артрита и ониходистрофии.

Оценивая безопасность препарата, можно отметить, что нетакимаб хорошо переносился пациентами в рамках годового исследования II фазы и в рамках исследования III фазы на протяжении анализируемого этапа. Для исследуемых режимов препарата частота и тяжесть НЯ достоверно не отличались от группы Плацебо, а также при сравнении групп между собой. На протяжении 12 недель хотя бы одно НЯ было зарегистрировано у 17,65 % пациентов в группе BCD-085 Q2W, 16,67 %

пациентов в группе BCD-085 Q4W и 18,18 % пациентов группы Плацебо (p = 0,97). Таким образом, статистически значимых различий по частоте НЯ между группами выявлено не было. Случаи НЯ 3-й степени, связанные, по мнению исследователя, с терапией, были зарегистрированы у одного пациента в группе BCD-085 Q4W (пневмония 3 ст.), у одного пациента в группе BCD-085 Q2W (нейтропения 3 ст.) и у одного пациента в группе Плацебо (повышение креатинина 3 ст.). Случай пневмонии в группе BCD-085 Q4W был единственным серьезным НЯ за 12 недель терапии, т. к. потребовал госпитализации.

В отношении ингибиторов ИЛ-17 накоплены убедительные данные об их долгосрочной безопасности [13, 14], которые говорят о низкой частоте случаев побочных реакций тяжелой токсичности. Известно, что ингибиторы ИЛ-17 могут способствовать развитию инфекций, однако длительный опыт применения этих препаратов у пациентов с псориазом демонстрирует развитие инфекций преимущественно легкой степени у небольшого



Рис. 9. Фотографии пациентов, получавших препарат нетакимаб в рамках исследования BCD-085-7/PLANETA, на скрининге, через 8 и 12 недель терапии
 Fig. 9. Photos of patients who were receiving netakimab during the study (BCD-085-7/PLANETA), during screening, following 8 and 12 weeks of the therapy

числа пациентов, которое не требует отмены терапии. Результаты анализа безопасности за 12 недель исследования PLANETA подтверждают эту информацию.

Анализ иммуногенности нетакимаба выявил формирование САТ у одного пациента из группы BCD-085 Q2W (1,18 %), при последующем исследовании этого образца нейтрализующей активности не было обнаружено. Оценка эффективности терапии у данного пациента показала достижение PASI 100 на 8-й неделе терапии и сохранение этого ответа на 12-й неделе. Это свидетельствует об отсутствии негативного влияния связывающих антител на эффективность терапии у данного пациента. Как известно, именно нейтрализующие антитела снижают эффект от терапии ГИБП. Например, повышенная иммуногенность характерна для группы ингибиторов ФНО- α , для которых доказано снижение терапевтического ответа со временем, а также неэффективность терапии после перерыва в лечении [15]. Низкая иммуногенность нетакимаба была про-

демонстрирована во всех клинических исследованиях препарата, в том числе и при длительном применении (у здоровых добровольцев после однократного введения в рамках исследования I фазы, у пациентов с псориазом [16] и анкилозирующим спондилитом в течение одного года терапии в рамках исследований II фазы и за 12-недельный период исследования III фазы у пациентов с псориазом): формирование САТ к нетакимабу было зарегистрировано всего в 0,5 % случаев, нейтрализующая активность не обнаружена.

Заключение

Результаты 12 недель исследования PLANETA показали высокую эффективность нетакимаба при хорошей переносимости и крайне низкой иммуногенности, что позволяет рекомендовать его для применения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, имеющих показания к системной терапии или фототерапии. ■

Литература/References

1. Michalek I. M., Loring B., John S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):205–212.
2. Поликарпов А. В., Александрова Г. А., Голубев Н. А., Тюрина Е. М., Оськов Ю. И., Шелепова Е. А. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть 1. М., 2018. 140 с. [Polikarpov A. V., Aleksandrova G. A., Golubev N. A., Tyurina E. M., Os'kov Yu. I., Shelepova E. A. The incidence rate of the entire population of Russia in 2017. Statistical data. Part 1. Moscow, 2018. 140 p. (In Russ.)]
3. Maul J.-T., Navarini A. A., Sommer R., Anzengruber F., Sorbe C., Mrowietz U. et al. Gender and age significantly determine patient needs and treatment goals in psoriasis — a lesson for practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(4):700–708.
4. Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Бакулев А. Л., Кубанов А. А., Карамова А. Э. и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-085 — оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;5:52–63. [Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Bakulev A. L., Kubanov A. A., Karamova A. E. et al. Efficacy and safety of BCD-085, a novel IL-17 inhibitor. Results of phase II clinical trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol.* 2017;5:52–63 (In Russ.)]
5. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12 апр. 2010 г. № 61-ФЗ. [Federal Law of the Russian Federation on the Circulation of Medicines No. 61-FZ dated April 12, 2010 (In Russ.)]
6. FDA, Guidance for Industry S6 Addendum to Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. 2012. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM194490.pdf>
7. World Health Organization, Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. 2013. https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.3, U.S. Department of health and human services, 2010.
9. Nast A., Amelunxen L., Augustin M., Boehncke W. H. et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update — Short version part 1 — Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(5):645–669.
10. Gisondi P., Altomare G., Ayala F., Bardazzi F. et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):774–790.
11. Coates L. C., Murphy R., Helliwell P. S. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1174–1178.
12. Абдулганиева Д. И., Бакулев А. Л., Белоусова Е. А., Знаменская Л. Ф. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4–18. [Abdulganieva D. I., Bakulev A. L., Belousova E. A., Znamenskaya L. F. et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):4–18 (In Russ.)]
13. Bissonnette R., Luger T., Thaci D., Toth D. et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1507–1514.
14. Langley R. G., Kimball A. B., Nak H., Xu W. et al. Long-term safety profile of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: an integrated analysis from 11 clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(2):333–339.
15. Jullien D., Prinz J. C., Nestle F. O. Immunogenicity of biotherapy used in psoriasis: the science behind the scenes. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):31–38.
16. Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Bakulev A. L., Korotaeva T. V. et al. Long-term efficacy and safety of a novel IL17-inhibitor in moderate-to-severe plaque psoriasis: E-Poster. 27th EADV Congress Paris, France. 2018.

Информация об авторах

Алексей Алексеевич Кубанов — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Андрей Леонидович Бакулев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

Владислав Ринатович Хайрутдинов — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

Евгений Владиславович Соколовский — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Муза Михайловна Кохан — д.м.н., профессор, заведующая научным клиническим отделом дерматологии Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии

Антонина Васильевна Артемьева* — медицинский эксперт ЗАО «Биокад»; тел.: +7 (911) 110-39-34; e-mail: artemevaav@biocad.ru

Екатерина Валерьевна Черняева — директор клинической разработки по направлению «Ревматология и дерматология» ЗАО «Биокад»

Роман Алексеевич Иванов — к.м.н., заместитель генерального директора по биомедицинским исследованиям и развитию ЗАО «Биокад»

Information about the authors

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Leading Researcher of the Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey L. Bakulev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology and Cosmetology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Alexey V. Samtsov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation

Vladislav R. Khairutdinov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation

Evgeny V. Sokolovskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology and Venereology with a Hospital, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Muza M. Kokhan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Clinical Department of Dermatology, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopatology

Antonina V. Artemyeva* — Medical Expert, BIOCAD company; tel.: +7 (911) 110-39-34; e-mail: artemevaav@biocad.ru

Ekaterina V. Chernyaeva — Director for R&D in the Field of Rheumatology and Dermatology, BIOCAD company

Roman A. Ivanov — Cand. Sci. (Med.), Deputy General Director for Biomedical R&D, BIOCAD company