

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>

Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы VCD-085-2-ext

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

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. «Ж»

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

⁴ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии 620076, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

⁵ ЗАО «Биокад»

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

В статье приводятся результаты международного открытого клинического исследования эффективности и безопасности российского оригинального ингибитора интерлейкина 17 — препарата нетакимаб — в дозе 80 и 120 мг у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом.

Цель исследования — оценить эффективность, безопасность и иммуногенность препарата нетакимаб при длительной терапии пациентов с бляшечным псориазом.

Материалы и методы. VCD-085-2-ext (NCT03390101) — международное открытое многоцентровое сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата нетакимаб в дозе 80 и 120 мг у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, завершивших участие в исследовании VCD-085-2(NCT02762994). Основные показатели эффективности, оцениваемые в исследовании: достижение ответа PASI75, PASI90, PASI100, sPGA = 0–1 к 38 неделе исследования, длительное удержание ответа PASI75/90/100, сохранение эффективности по индексу PASI100 при переходе на более редкий режим введения препарата. Ключевые показатели безопасности включали число зарегистрированных нежелательных и серьезных нежелательных явлений, их профиль.

Результаты. Всего были включены 103 пациента. Доля пациентов, достигших PASI75 к концу исследования, составила 98,06 % пациентов, PASI 90 — 92,23 %, PASI100 — 59,22 % пациентов. Не было зарегистрировано ни одного связанного с препаратом случая серьезных нежелательных явлений, досрочного выбывания по причине нежелательного явления, нежелательных явлений 4 степени по СТСАЕ 4.03, а также не было выявлено связывающих антител к препарату на протяжении всего периода терапии.

Заключение. Первый отечественный оригинальный ингибитор IL-17 нетакимаб представляет собой перспективное современное средство для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза. Препарат демонстрирует высокий терапевтический ответ по индексам PASI75, PASI90, PASI100 и sPGA в течение 1 года непрерывного применения, характеризуется благоприятным профилем безопасности и отсутствием иммуногенности.

Ключевые слова: псориаз, терапия, генно-инженерные биологические препараты, VCD-085, нетакимаб, эффективность, безопасность, иммуногенность

Конфликт интересов: Авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов: А. Л. Бакулев, А. В. Самцов, В. Р. Хайрутдинов, А. А. Кубанов, М. М. Кохан являлись главными исследователями/соисследователями в рамках данного клинического исследования и получали фиксированную оплату за проведение исследования. А. В. Артемьева, С. И. Дербин, 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, главным исследователям и всем сотрудникам исследовательских команд за неоценимый вклад в проведение данной научной работы.

Для цитирования: Бакулев А. Л., Самцов А. В., Кубанов А. А., Хайрутдинов В. Р., Кохан М. М., Артемьева А. В., Дербин С. И., Черняева Е. В., Иванов Р. А. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы VCD-085-2-ext. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(3):54–64. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>

Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical study BCD-085-2-ext

Andrey L. Bakulev¹, Alexey V. Samtsov², Alexey A. Kubanov³, Vladislav R. Khairutdinov², Muza M. Kokhan⁴, Antonina V. Artemyeva⁵, Sergey I. Derbin^{5,*}, Ekaterina V. Chernyaeva⁵, Roman A. Ivanov⁵

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation
Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

² S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, letter "Ж", Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

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

⁴ Ural Research Institute for Dermatovenerology and Immunopatology
Shcherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russian Federation

⁵ BIOCAD

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

Netakimabis original monoclonal antibody against IL-17. This article outlines the key results of a phase II open-label extension trial of netakimab 80 mg and 120 mg in patients with moderate-to-severe psoriasis.

The main aim of the trial is to estimate efficacy, safety and immunogenicity of long-term treatment with netakimab 80 mg and 120 mg in patients with moderate-to-severe psoriasis.

Materials and methods. The BCD-085-2-ext study is a comparative, open-label phase 2 clinical study of the efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who had finished BCD-085-2 (NCT02762994) trial. Main efficacy endpoints include PASI75, PASI90, PASI100, sPGA = 0–1 on week 38 of the trial, long-term PASI75/90/100 retention, efficacy keeping after switch from once every 2 week regimen to once every 4 week regimen. Safety endpoints include adverse events, serious adverse events number and their profile.

Results. 103 patients were included. PASI75 at week 38 was reached by 98.06 %, PASI90 — by 92.23 %, PASI100 — by 59.22 % of patients. There were no cases of serious adverse event, early with drawal due to adverse events and cases of grade 4 toxicity according to CTCAE 4.03. There were no cases of binding antibodies to netakimab during the 38 weeks of the study.

Conclusion. The first Russian original IL-17 inhibitor netakimabis promising modern medicine for moderate-to-severe plaque psoriasis treatment. Netakimab showed high efficacy, favorable safety profile and low immunogenicity during one year of the treatment.

Keywords: psoriasis, treatment, genetic engineering biological preparations, BCD-085, netakimab, efficacy, safety, immunogenicity

Conflict of interest: the authors declare a potential conflict of interest: A. L. Bakulev, A. V. Samtsov, V. R. Khairutdinov, A. A. Kubanov, M. M. Kohan were the main researches/co-researches in this clinical study and received a fixed payment for the research. A. V. Artemyeva, S. I. Derbin, E. V. Chernyaeva, R. A. Ivanov are the employees of the BIOCAD company.

Acknowledgments: The authors express their sincere gratitude to the heads of the medical institutions that provided their facilities for the research, as well as to all research teams for their invaluable contribution to this work.

For citation: Bakulev A. L., Samtsov A. V., Kubanov A. A., Khairutdinov V. R., Kokhan M. M., Artemyeva A. V., Derbin S. I., Chernyaeva E. V., Ivanov R. A. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical study BCD-085-2-ext. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(3):54–64. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>

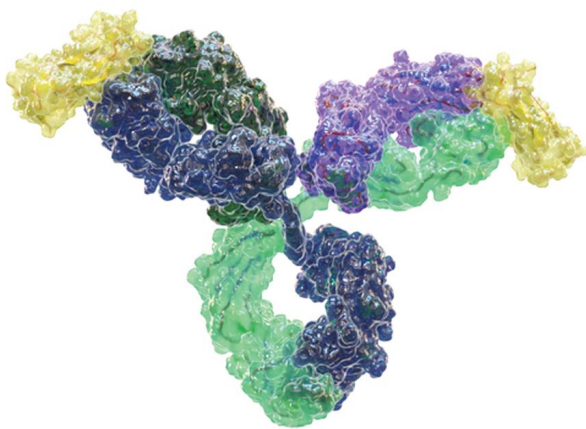
Введение

Псориаз остается одним из наиболее распространенных дерматозов, встречающихся в практике врача-дерматолога [1]. Изменение представлений о патогенезе псориаза, происходящее в последнее десятилетие, привело к эволюции подходов к терапии заболевания [2]. Принципиальная смена представлений о псориазе: от заболевания, поражающего преимущественно кожу, к хроническому системному иммуновоспалительному заболеванию — прочно закрепила позиции системных иммуносупрессоров в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза [1, 2]. Четкое понимание звеньев патогенеза псориаза, ключевых клеток — участников иммуновоспалительного процесса и медиаторов воспаления (Т-клеток, дендритных клеток, кератиноцитов, интерлейкинов-12, -17, -22, -23, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерферона-γ и других провоспалительных цитокинов) — позволило сфокусировать усилия на разработке новых высокоэффективных биологических препаратов, избирательно блокирующих конкретный медиатор воспаления, не оказывая при этом общего супрессивного эффекта на иммунную систему пациента [1–3]. Интерлейкин 17 (IL17), синтезируемый Т-клетками 17-го типа, нейтрофилами, тучными клетками и врожденными лимфоидными клетками (innate lymphoid cells), в настоящий момент рассматривается как одна из наиболее перспективных мишеней для патогенетического воздействия в терапии целого ряда иммуновоспалительных заболеваний: псориаз, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит [3–6]. Перечень ключевых патогенетических эффектов IL17 в развитии псориаза включает активацию и поддержание воспалительного ответа в кератиноцитах, гиперэкспрессию провоспалительных агентов, ускорение пролиферации клеток эпидермиса, активации дендритных клеток, увеличение численности субпопуляции Т17-клеток в коже и лимфоузлах, а также привлечение нейтрофилов и макрофагов в псориатическую бляшку [6]. Блокада IL17

с помощью препаратов на основе моноклональных антител приводит к быстрому, существенному и длительно сохраняющемуся уменьшению клинических проявлений псориаза, позволяя достичь полного или почти полного очищения кожи у большинства пациентов [7–9]. Значимость появления нового класса препаратов — ингибиторов IL17 — отражена в современных клинических рекомендациях: ингибиторы IL17 включены в качестве терапевтической опции и в клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), и в европейские рекомендации по ведению пациентов с вульгарным псориазом [1, 10, 11]. Помимо этого, в немецкой адаптации европейских рекомендаций S3 от 2018 года ингибитор IL17 рассматривают в качестве препарата первой линии терапии при среднетяжелом и тяжелом псориазе в случаях, когда не приходится ожидать адекватного ответа на терапию традиционными системными препаратами [12].

Нетакимаб (BCD-085) — оригинальный ингибитор IL17. За основу молекулы были взяты иммуноглобулины ламы, принципиальная структурная особенность которых состоит в том, что они содержат только тяжелые цепи, получившие название VHH-цепей. В процессе гуманизации VHH-цепей удалось заменить все аминокислотные последовательности на человеческие, сохранив несколько чужеродных участков только в CDR-регионах, которые отвечают за прочность связи с антигеном. Таким образом, была снижена потенциальная иммуногенность нетакимаба с сохранением высокой аффинности — силы связывания антитела с IL17. С целью получить антитело, максимально близкое по своей структуре к иммуноглобулину класса G (IgG), к гуманизированным тяжелым цепям были добавлены полностью человеческие легкие цепи. Для улучшения фармакокинетических свойств получившейся молекулы иммуноглобулина, а также для уменьшения числа нежелательных реакций структура Fc-фрагмента антитела была модифицирована. В результате существенно снизилась способность молекулы нетакимаба вызывать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC), что потенциально приводит к снижению гибели иммунокомпетентных клеток и числа нежелательных реакций, связанных с препаратом. Другой не менее важный результат — увеличение сродства молекулы нетакимаба к неонатальному Fc-рецептору (FcRn) в 4 раза. FcRn отвечает за рециркуляцию некоторых белков, в том числе иммуноглобулинов, препятствуя их лизису при эндоцитозе и способствуя возвращению в межклеточное пространство для дальнейшего функционирования. Повышение сродства нетакимаба с FcRn увеличивает время нахождения препарата в организме пациента, позволяя уменьшить дозу нетакимаба и частоту введений [13].

Нетакимаб прошел все необходимые этапы доклинических испытаний, в ходе которых было установлено, что препарат с высокой аффинностью связывается с IL17 человека (константа диссоциации (K_d) нетакимаба с IL17, определяемая по методике BLI (Bio-Layer Interferometry) с использованием аппарата OctetRed 96 (ForteBio-Pall), составила $<1 \times 10^{-12}$ M), обладает выраженной противовоспалительной активностью и демонстрирует отсутствие значимого количества агрегатов, примесей ДНК и белков продуцента, бактериальных эндотоксинов [13–15].



- ■ - высокогуманизированные тяжелые цепи
- ■ - полностью человеческие легкие цепи
- - молекулы IL-17, захваченные нетакимабом

Рис. 1. Структура молекулы нетакимаба
Fig. 1. Structure of the netakimab molecule

В рамках проведенного исследования 1-й фазы (BCD-085-1, NCT02380287) с участием 22 взрослых добровольцев нетакимаб в дозах от 0,05 до 3,0 мг/кг продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, явлений дозолимитирующей токсичности зафиксировано не было. Период полувыведения нетакимаба составил 16–18 дней [13–15].

В 2017 году опубликованы результаты международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности многократного подкожного введения различных доз препарата нетакимаб больным среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом BCD-085-2 (NCT02762994) [9].

В данной статье представлены результаты исследования BCD-085-2-ext, открытого продолжения BCD-085-2.

Цель исследования

Цель клинического исследования BCD-085-2-ext — оценить эффективность, безопасность и иммуногенность нетакимаба при длительном применении у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, завершивших участие в клиническом исследовании BCD-085-2. Первичная конечная точка — доля пациентов, достигших ответа PASI75 через год терапии (к 38-й неделе продленного исследования) в сравнении с исходным уровнем. Ключевые вторичные конечные точки: доля пациентов, достигших ответа PASI90, PASI100, sPGA0-1 через год терапии (к 38-й неделе продленного исследования), доля пациентов с развившимися нежелательными явлениями (НЯ), серьезными нежелательными явлениями (СНЯ), НЯ и СНЯ

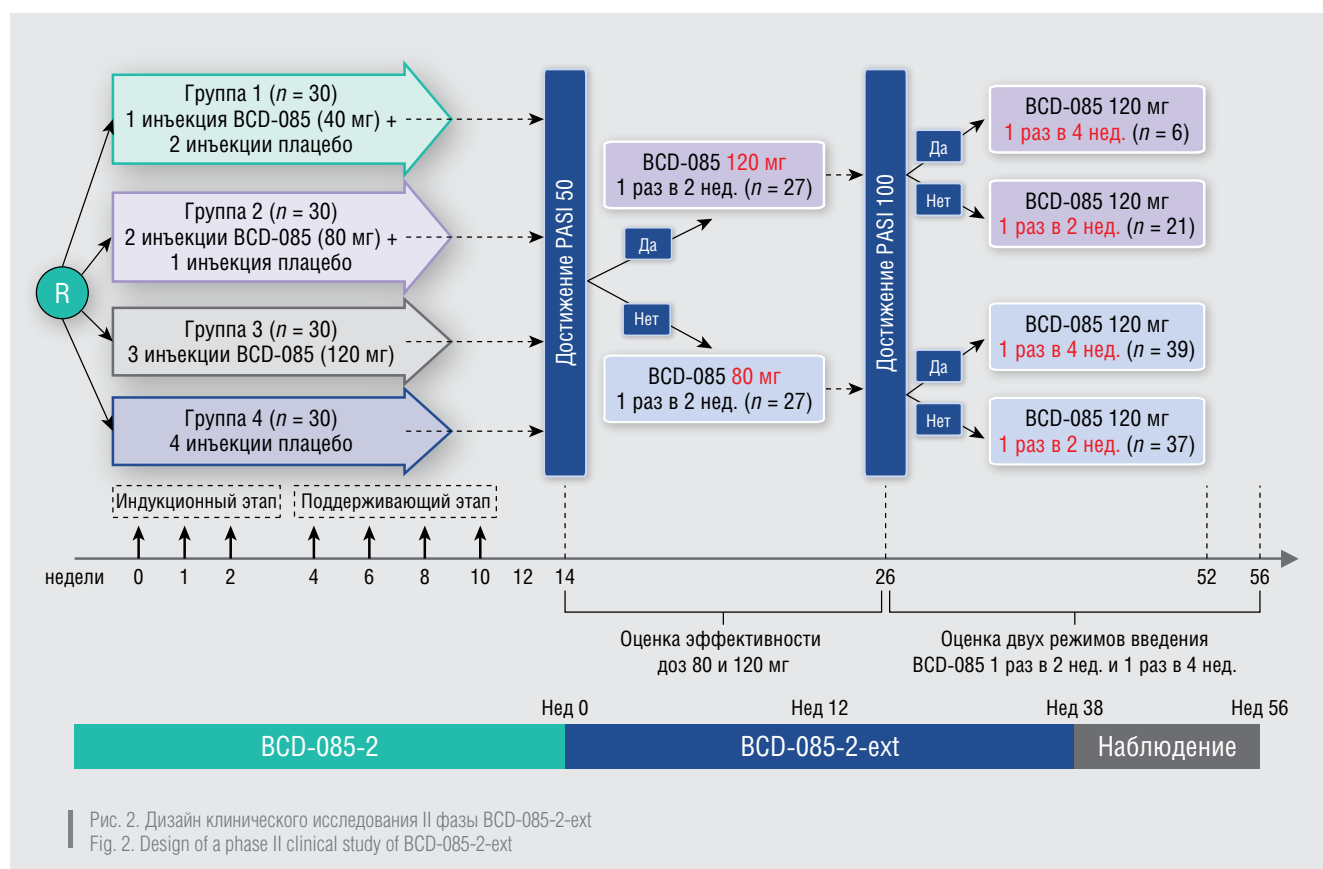
3–4-й степени токсичности и доля пациентов, досрочно выбывших из исследования из-за развития НЯ и СНЯ.

Дизайн исследования

Клиническое исследование BCD-085-2-ext — международное открытое многоцентровое сравнительное клиническое исследование 2-й фазы по оценке эффективности и безопасности многократного подкожного введения препарата нетакимаб в дозе 80 и 120 мг (2-я фаза) больным среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом на базе 12 исследовательских центров на территории Российской Федерации и Республики Беларусь в период с января 2017 по февраль 2018 года (NCT03390101, разрешение Минздрава России № 830, разрешение Минздрава Белоруссии № 01-11-14/2135). Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и ICHGCP.

В исследование BCD-085-2-ext включались пациенты с вульгарным псориазом, завершившие участие в 12-недельном международном многоцентровом исследовании 2-й фазы BCD-085-2. Дизайн, исходные характеристики пациентов и результаты исследования BCD-085-2 были опубликованы ранее [9].

Согласно дизайну исследования BCD-085-2-ext (рис. 2) при включении больные распределялись на 2 группы лечения в соответствии с их ответом на предшествующую терапию нетакимабом: в случае если при включении у больного было зарегистрировано 50 % или более улучшение в течении псориаза по индексу PASI, нетакимаб использовался у них в дозе 80 мг



(подкожно) 1 раз в 2 недели вплоть до недели 12 открытого исследования (неделя 26 от начала лечения в основном исследовании); в случае если к моменту включения в BCD-085-2 ext пациент не достигал PASI50, натакимаб использовался в дозе 120 мг (подкожно) 1 раз в 2 недели вплоть до недели 12 (неделя 26 от начала лечения в основном исследовании). На 12-й неделе исследования ответ на лечение оценивался повторно: в случае достижения пациентом PASI100 натакимаб продолжали использовать в прежней дозе, но с интервалом 1 раз в 4 недели; если же PASI100 не был достигнут, то введение препарата продолжали в прежнем режиме (1 раз в 2 недели) вплоть до 38-й недели открытого исследования (неделя 52 от начала лечения в основном исследовании). Период наблюдения после прекращения терапии составил 4 недели. Таким образом, общее время наблюдения за пациентами в рамках исследований BCD-085-2 и BCD-085-2-ext составило 56 недель.

Материалы и методы

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). Значения PASI в диапазоне 10–30 соответствуют среднетяжелому псориазу, а больше 30 — тяжелому псориазу. Оценка эффективности терапии осуществлялась по частоте достижения ответа PASI75 (выраженный клинический ответ), PASI90 (почти полное очищение кожи), PASI100 (полное очищение кожи), что соответствовало 75, 90 и 100 % снижению распространенности и тяжести псориазического поражения кожи у пациентов по индексу PASI в сравнении с исходными показателями, оцениваемыми на период включения пациента в исследование BCD-085-2. Также на первом этапе рандомизации применялся показатель PASI50 — 50 % улучшение состояния пациента по индексу PASI в сравнении с исходным значением.

sPGA (static Physician Global Assessment) — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом. Шкала используется для оценки очагов поражения псориазом у конкретного больного, включает в себя оценку 3 критериев (инфильтрация, шелушение, эритема). Шкала оценки выражается в баллах от 0 до 5, где 0 — отсутствие проявлений псориаза, 1 — минимальная степень, 2 — средняя, 3 — умеренная, 4 — тяжелая и 5 — очень тяжелая степень проявления заболевания. В исследовании оценивалась доля пациентов, достигших 0–1 балла по шкале sPGA, что соответствует результату «чистая или почти чистая кожа».

Оценка эффективности проводилась в ИТТ-популяции (пациент получил хотя бы одну дозу натакимаба в рамках настоящего исследования) и в РР-популяции (пациенты, прошедшие все визиты, предусмотренные протоколом). В случае если данные визита на неделе 52 отсутствовали, учитывались доступные результаты последнего выполненного пациентом визита. В данной статье приводятся результаты, полученные в популяции РР.

Для оценки удержания клинического ответа был проведен расчет доли пациентов с потерей ответа PASI75, PASI90 и PASI100 на момент окончания продленной

фазы среди пациентов, получавших натакимаб в рамках основного исследования и, соответственно, достигших ответа PASI75 и PASI90 к 12-й неделе BCD-085-2 ($n = 77$). В данную популяцию не были включены пациенты, получавшие плацебо в рамках основного исследования.

Дополнительно была проведена оценка абсолютного значения балла индекса PASI, начиная со скрининга основного исследования BCD-085-2 и до окончания открытого продленного исследования BCD-085-2-ext среди всех пациентов, участвовавших в обоих исследованиях ($n = 103$).

В рамках исследования также изучалось влияние перехода от более частого режима введения (1 раз в 2 недели) к более редкому (1 раз в 4 недели) на сохранение достигнутого клинического ответа. Для этого была проанализирована доля пациентов в группах, достигших ответа PASI100 к 12-й неделе открытого продления и перешедших на режим введения препарата натакимаб 1 раз в 4 недели ($n = 45$ в двух группах 80 и 120 мг) (рис. 2, 3), у которых к концу наблюдения сохранялся максимально возможный ответ на лечение — PASI100.

В ходе исследования было запрещено использование каких-либо системных препаратов или фототерапии для лечения псориаза. Пациенты могли применять топические кортикостероиды на коже лица, подмышечных впадин, гениталий. Также было разрешено использование местных увлажняющих средств (эмолентов), масел, салициловой кислоты по потребности. Использование любых местных средств для кожи (лечебных или косметических) должно было быть прекращено за 24 часа до планируемого времени оценки индекса PASI.

Оценка безопасности подразумевала анализ частоты возникновения нежелательных явлений (НЯ), включая серьезные (СНЯ), доли пациентов, выбывших из исследования по причине НЯ/СНЯ, у всех пациентов, получивших хотя бы 1 инъекцию натакимаба. Классификация НЯ осуществлялась на основании общих терминологических критериев для оценки безопасности СТСАЕ v.4.03.

Для оценки риска нарастания частоты побочных эффектов при длительном применении препарата дополнительно была проанализирована частота НЯ/СНЯ, скорректированная по экспозиции (EAIR — exposure adjusted incidence rate) за период терапии продленного исследования (42 недели), и проведено сравнение с EAIR за период исследования BCD-085-2 (14 недель) (учитывались данные пациентов, получавших 80 и 120 мг препарата).

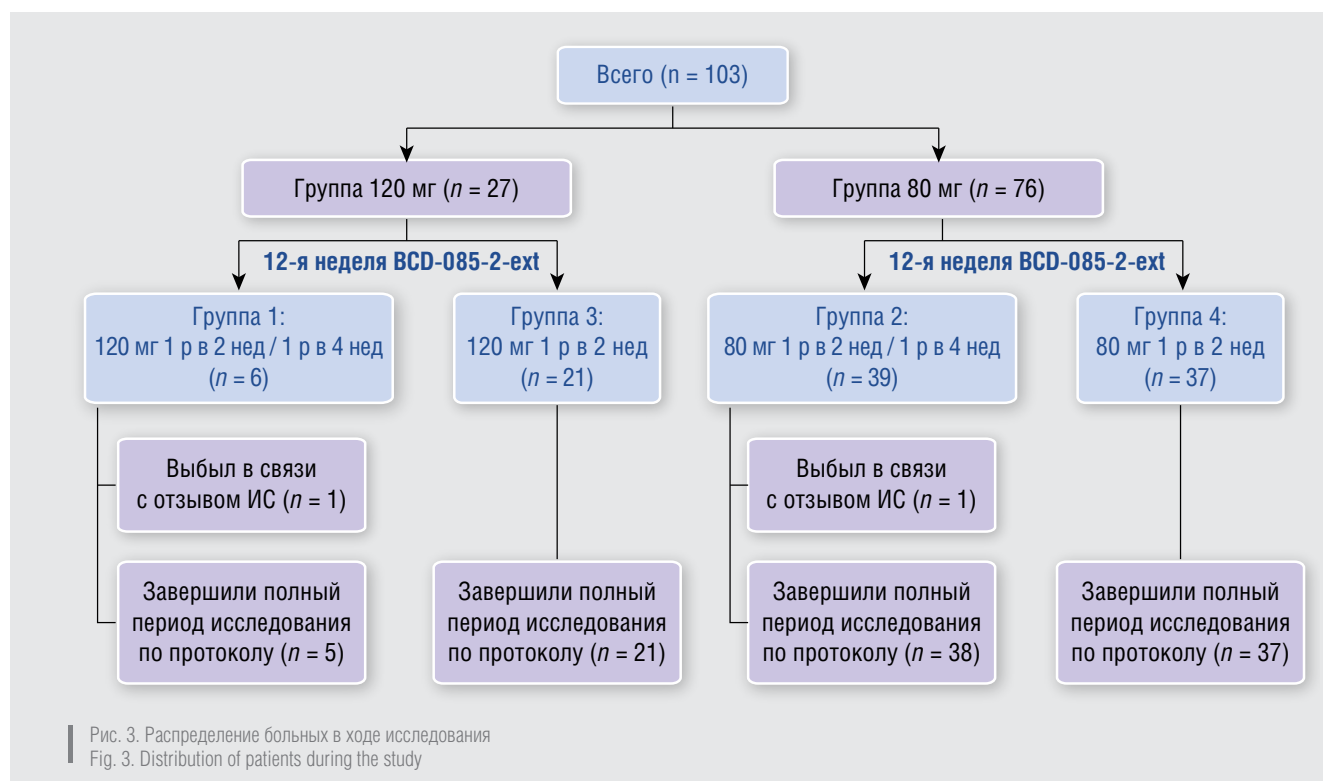
Оценка иммуногенности включала определение случаев формирования связывающих и нейтрализующих антител к натакимабу (с помощью валидированного иммуноферментного метода количественного определения антител в сыворотке крови; анализ образцов выполнялся на микропланшетном спектрофотометре Tecan, Sunrise, Швейцария).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) и языка программирования R.

Результаты

Популяция

Всего в открытое исследование BCD-085-2-ext были включены 103 пациента, завершивших участие в 12-недельном исследовании препарата натакимаб



2-й фазы. Из них ранее в рамках плацебо-контролируемого основного исследования 77 пациентов получали нетакимаб (26 пациентов получали 40 мг, 26 пациентов получали 80 мг, 25 пациентов получали 120 мг препарата) и 26 пациентов получали плацебо.

Исходные демографические характеристики пациентов, данные анамнеза заболевания, а также показатели выраженности псориазического процесса, представленные ниже, оценивались на период включения пациентов в основное плацебо-контролируемое исследование BCD-085-2 и публиковались ранее [9].

Распределение пациентов по группам на 1-й и 12-й неделях исследования BCD-085-2-ext представлено на рисунке 3. Согласно представленной схеме, популяция пациентов, прошедших все визиты согласно протоколу (Per Protocol, PP), составила 101 человек.

Оценка эффективности

Количество пациентов, вошедших в анализ эффективности, составило 101. Проведенный анализ показал, что доля пациентов, достигших PASI75 к 38-й неделе BCD-085-2-ext (52-я неделя от начала лечения в основном исследовании), составила 98,02 %.

К концу исследования ответа PASI90 и PASI100 достигли 90,1 и 58,42 % пациентов соответственно. Значений 0–1 балл по шкале sPGA достигли 95,05 % пациентов.

Потеря ответа по индексу PASI75, достигнутого к 12-й неделе терапии основного исследования, к концу года терапии была выявлена только у двух пациентов (3,1 %), по индексу PASI90 — у 3 (5,8 %) пациентов, по индексу PASI100 — у 7 (21,2 %) пациентов (рис. 4).

Анализ динамики абсолютных значений балла PASI показывает тенденцию к значительному снижению балла в рамках основного исследования, незначительного подъема значений на скрининге продленной фазы и достижению нулевых значений к 38-й неделе продленной

фазы, что также подтверждает сохранение выраженного терапевтического эффекта нетакимаба на протяжении длительного лечения (рис. 5).

В группе, получавшей нетакимаб в дозе 120 мг в течение последнего полугодия лечения, все пациенты, перешедшие на режим введения 1 раз в 4 недели, сохранили ответ PASI100. В группе пациентов, получавших нетакимаб в дозе 80 мг, снижение кратности введения привело к потере ответа PASI100 у 17,95 % пациентов.

Оценка безопасности

В анализ безопасности вошли все пациенты, получившие хотя бы одно введение препарата нетакимаб (n = 103).

Препарат нетакимаб, независимо от дозы и режима введения, показал благоприятный профиль безопасности, по спектру нежелательных явлений (НЯ) достоверно не отличающийся между группами с дозировками 80 и 120 мг, а также режимом введения 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели. Данные по частоте НЯ, зарегистрированных при применении препарата нетакимаб на протяжении исследования BCD-085-2-ext, представлены в таблице 1.

В ходе исследования было зарегистрировано два не связанных с исследуемой терапией СНЯ у одного пациента, получавшего 80 мг нетакимаба 1 раз в 2 недели на протяжении всего открытого исследования (2,56 %):

- левосторонний обструктивный пиелонефрит (мочекаменная болезнь);
- острый панкреатит.

В обоих случаях критерием серьезности являлась госпитализация. Пациент был в группе нетакимаба в основном этапе исследования. Первое СНЯ случилось после 3-й инъекции в рамках открытого исследования (10 инъекция с учетом участия в основном исследовании BCD-085-2), второе — после 14-й инъекции.

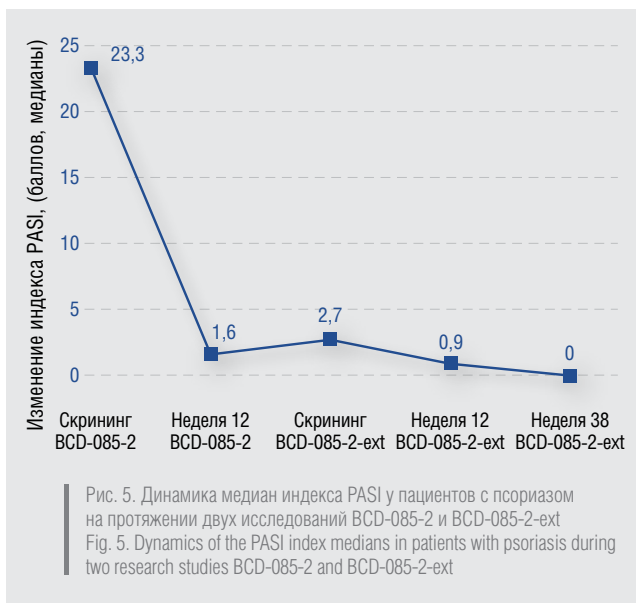
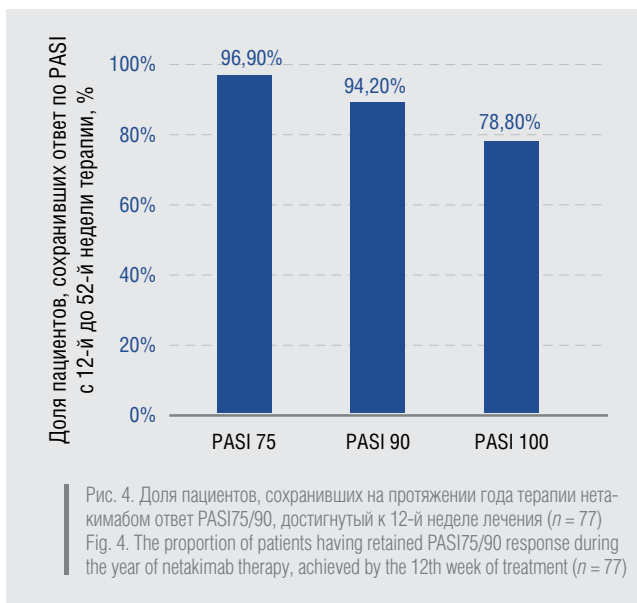


Таблица 1. Частота НЯ, СНЯ, НЯ 3–4 степени тяжести, зарегистрированных в ходе продленного исследования BCD-085-2-ext (n = 103)
 Table 1. Frequency of AE, SAE and 3-4 grade AE recorded during the extended study BCD-085-2-ext (n = 103)

	Группа									
	Все пациенты		120 мг 1 раз в 2 недели — 1 раз в 4 недели (n = 6)		80 мг 1 раз в 2 недели — 1 раз в 4 недели (n = 39)		120 мг 1 раз в 2 недели (n = 21)		80 мг 1 раз в 2 недели (n = 37)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Любые НЯ/СНЯ	38	36,89	2	33,33	14	35,90	8	38,10	14	37,84
Значение p ¹	1,00									
Связанные с терапией НЯ/СНЯ	6	5,83	0	0	4	10,26	1	4,76	1	2,70
Значение p ¹	0,65									
Любые СНЯ	1	0,97	0	0	1	2,56	0	0	0	0
Значение p ¹	1,00									
Связанные с терапией СНЯ	Отсутствуют									
НЯ 3–4 ст.	5	4,85	1	16,67	2	5,13	0	0	2	5,41
Значение p ¹	0,35									
Связанные с терапией НЯ 3–4 ст.	5	4,85	1	16,67	2	5,13	0	0	2	5,41
Значение p ¹	1,00									
Местные реакции	Отсутствуют									
Отмена лечения вследствие НЯ/СНЯ	Отсутствуют									

Примечание: ¹ — двусторонний точный критерий Фишера.
 Note: ¹ — 2-sided Fisher's exact test.

Среди НЯ наиболее часто регистрировались лимфоцитоз, повышение активности печеночных ферментов, повышение непрямого билирубина и повышение артериального давления (табл. 2). Прочие НЯ регистрировались в единичных случаях. Зарегистрированные НЯ преимущественно имели легкую и умеренную степень (1–2) по СТСАЕ v4.03. В ходе исследования не было случаев отмены лечения по причине НЯ или СНЯ. Местных реакций на введение исследуемого препарата также не выявлялось. Достоверных различий по частоте и профилю НЯ в группах с разными дозировками и при переходе на редкий режим введения нетакимаба

не отмечалось в большинстве случаев, исключение — достоверно большая частота повышения АЛТ в группе пациентов, получавших нетакимаб в дозе 80 мг на протяжении всего открытого исследования (табл. 2).

За исследуемый период не было зарегистрировано ни одного случая развития воспалительного заболевания кишечника или случая развития кандидоза на фоне длительного применения препарата нетакимаб.

Частота возникновения НЯ, СНЯ, НЯ 3–4-й степени тяжести, рассчитанная на одного пациента за 1 год терапии для доз 80 и 120 мг, за период исследования BCD-085-2 и BCD-085-2-ext оказалась сопоставимой

Таблица 2. Профиль нежелательных явлений, зарегистрированных в двух и более случаях в ходе открытого исследования BCD-085-2-ext ($n = 103$)
 Table 2. Profile of adverse events recorded in two or more cases during the open study BCD-085-2-ext ($n = 103$)

Отклонение	120 мг 1 раз в 2 недели — 1 раз в 4 недели ($n = 6$)		80 мг 1 раз в 2 недели — 1 раз в 4 недели ($n = 39$)		120 мг 1 раз в 2 недели ($n = 21$)		80 мг 1 раз в 2 недели ($n = 37$)		Значения p^1	
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы										
Лимфоцитоз (2 ст.)	0	0,00	2	5,13	0	0,00	1	2,70	0,8287	
Нейтропения (2 ст.)	0	0,00	1	2,56	1	4,76	0	0,00	0,7253	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей										
Повышение активности АЛТ (всего)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	13,51	0,0434	
1 ст.	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	10,81	0,1018	
2 ст.	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	2,70	0,6214	
Повышение активности АСТ (1 ст.)	0	0,00	0	0,00	2	9,52	1	2,70	0,2127	
Повышение активности ГГТ (всего)	0	0,00	4	10,26	1	4,76	2	5,41	0,7992	
1 ст.	0	0,00	1	2,56	0	0,00	1	2,70	1,0000	
2 ст.	0	0,00	2	5,13	1	4,76	1	2,70	1,0000	
3 ст.	0	0,00	1	2,56	0	0,00	0	0,00	1,0000	
Повышение уровня непрямого билирубина (2 ст.)	0	0,00	2	5,13	0	0,00	0	0,00	0,4215	
Метаболические нарушения										
Гипергликемия (всего)	0	0,00	1	2,56	0	0,00	1	2,70	1,0000	
1 ст.	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	2,70	0,6214	
2 ст.	0	0,00	1	2,56	0	0,00	0	0,00	1,0000	
Нарушения со стороны сердца и сосудов										
Повышение артериального давления (всего)	0	0,00	0	0,00	2	9,52	3	8,11	0,1613	
2 ст.	0	0,00	0	0,00	2	9,52	1	2,70	0,2127	
3 ст.	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	5,41	0,2804	
Повышение систолического артериального давления (2 ст.)	0	0,00	0	0,00	1	4,76	1	2,70	0,5694	
Повышение диастолического артериального давления (всего)	0	0,00	1	2,56	1	4,76	1	2,70	1,0000	
2 ст.	0	0,00	0	0,00	1	4,76	1	2,70	0,5694	
3 ст.	0	0,00	1	2,56	0	0,00	0	0,00	1,0000	
Инфекционные заболевания										
ОРВИ (всего)	0	0,00	1	2,56	1	4,76	0	0,00	0,7253	
1 ст.	0	0,00	1	2,56	0	0,00	0	0,00	1,0000	
2 ст.	0	0,00	0	0,00	1	4,76	0	0,00	0,2621	

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

(табл. 3). Полученные данные показывают отсутствие нарастания частоты НЯ/СНЯ при применении нетакимаба за период продленного исследования.

Анализ иммуногенности

В анализ иммуногенности были включены данные 101 больного. В анализ не вошли данные 2 пациентов, отозвавших информированные согласия.

Анализ иммуногенности не выявил ни одного случая формирования связывающих антител к нетакимабу за указанный период.

Дискуссия

Анализ ключевых результатов открытого продленного клинического исследования BCD-085-2-ext представляет большой научный и практический интерес, так как позволяет получить сведения об эффективности и безопасности долгосрочного применения препарата нетакимаб в терапии псориаза длительностью до 52 недель.

Исходя из полученных данных, следует полагать, что применение первого отечественного оригинального

Таблица 3. Оценка риска нарастания частоты НЯ при длительном применении препарата нетакимаб у больных псориазом
Table 3. Assessment of the risk of AE occurrence under prolonged use of netakimab in patients with psoriasis

	№ BCD-085-2				№ BCD-085-2ext			
	80 мг		120 мг		80 мг		120 мг	
	<i>n</i>	EAIR	<i>n</i>	EAIR	<i>n</i>	EAIR	<i>n</i>	EAIR
НЯ/СНЯ	11	1,26	7	0,86	28	0,42	10	0,42
связанные с терапией НЯ/СНЯ	3	0,34	2	0,24	4	0,06	1	0,04
НЯ 3–4 ст.	1	0,11	1	0,12	2	0,03	2	0,08
связанные с терапией НЯ 3–4 ст.	1	0,11	0	0,00	0	0,00	0	0

Примечание: *n* — число случаев за исследуемый период.
Note: *n* — number of cases for the study period.

ингибитора IL17 под международным непатентованным наименованием нетакимаб в течение года в дозировке 120 мг позволяет достичь выраженного уменьшения кожных проявлений подавляющему большинству пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Известно, что биологическая терапия псориаза ингибиторами ФНО-α ассоциирована с потерей терапевтического ответа с течением времени. Согласно данным реальной клинической практики и клинических исследований уровень удержания ответа PASI75 для инфликсимаба на протяжении года терапии лежит в интервале 60–70 %, для PASI90 — около 55 % [15, 16]. Для препаратов моноклональных антител против интерлейкина-17 описан более высокий уровень сохранения достигнутого ответа на протяжении длительного времени: 80,5–84,3 % удержание ответа PASI75 за период 12–52 недели [7, 8]. Полученные в ходе клинического исследования BCD-085-2 ext данные говорят о том, что лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза препаратом нетакимаб на протяжении 52 недель характеризуется низкой частотой потери ответа на терапию — 96,9, 94,2 и 78,8 % пациентов длительно сохранили ответ PASI75, PASI90 и PASI100 соответственно, что позволяет практикующему врачу придерживаться выбранной стратегии терапии в долгосрочной перспективе.

Сохранение достигнутого ответа PASI100 при снижении частоты введения нетакимаба с 1 раза в 2 недели до 1 раза в 4 недели у 100 % пациентов продемонстрировано для нетакимаба в дозе 120 мг. Это делает возможным длительное применение нетакимаба в удобном режиме 120 мг 1 раз в 4 недели, повышая приверженность пациентов к проводимой терапии.

Полученные данные по безопасности препарата нетакимаб, проведенный анализ рисков нарастания частоты НЯ/СНЯ при длительном применении подтверждают возможность длительного применения препа-

рата нетакимаб, а также возможность использования для поддерживающей терапии режим дозирования 1 раз в 4 недели без риска нарастания частоты побочных эффектов.

Следует предполагать, что отсутствие формирования связывающих антител к препарату нетакимаб является результатом структурных особенностей его молекулы. Нулевая иммуногенность наряду с высокой специфической активностью нетакимаба, в свою очередь, дает предпосылки для высокой долгосрочной эффективности препарата.

Клиническое исследование BCD-085-2-ext имеет ряд ограничений: открытый дизайн, незначительное общее число пациентов; пациенты, включенные в обсуждаемое исследование, принимали различные дозы нетакимаба или плацебо, поэтому переход на дозировки 80 и 120 мг мог быть как повышением дозы, так и снижением; неравномерное количественное распределение пациентов по группам с разными дозами и режимами. Для создания полной картины о клинических эффектах препарата требуется дальнейшее изучение нетакимаба в терапии пациентов с вульгарным псориазом в рамках клинических исследований III фазы и в условиях реальной клинической практики.

Выводы

Первый отечественный оригинальный ингибитор IL-17 нетакимаб представляет собой перспективное современное средство для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза.

Препарат демонстрирует высокий терапевтический ответ по индексам PASI90, PASI100 и sPGA при длительном непрерывном применении, не сопровождается «ускользанием» терапевтического ответа, обладает благоприятным профилем безопасности и отсутствием иммуногенности. ■

Литература/References

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Знаменская Л. Ф., Чикин В.В., Бакулев А. Л., Хобейш М. М. и др. Псориаз. В кн.: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 415–470. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Znamenskaya L. F., Chikin V. V., Bakulev A. L., Khobeys M. M. et al. Psoriasis. In: Federal clinical guidelines. Dermatovenereology, 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5th ed., revised and enlarged. Moscow: Delovoy ekspress, 2016. P. 415–470. (In Russ.)]
2. Бакулев А. Л. Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. BCD-085 — первый отечественный генно-инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):26–32. [Bakulev A. L. Evolution of the understanding of psoriasis and therapeutic approaches used to managesuch patients. BCD-085 is the first Russian genetically-engineered biological preparation for the treatment of patients suffering from psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(5):26–32. (In Russ.)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-26-32
3. Bovenschen H. J., Van de Kerkhof P. C., Van Erp P. E. et al. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. Journal of Investigative Dermatology. 2011;131:1853–1860.
4. Cua Daniel J., Tato Cristina M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. Nature Reviews Immunology. 2010/06/18/online. DOI: 10.1038/nri2800
5. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. IL-17 and Th17 Cells. Annu Rev Immunol. 2009;27:485–517.
6. Hawkes J. E., Chan T. C., Krueger J. G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):645–653.
7. Langley R. G., Elewski B. E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. N Engl J Med. 2014;371:326–338.
8. Gordon K. B., Blauvelt A., Papp K. A., Langley R. G. et al. UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):345–356.
9. 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 plaquepsoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;5:52–63. (In Russ.)]
10. Coates L., Murphy R., Helliwell P. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. Br J Dermatol. 2016;174:1174–1178. DOI: 10.1111/bjd.14667
11. Gisondi P. et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:774–790. DOI: 10.1111/jdv.14114
12. Nast A. et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update — Short version part 1 — Systemic treatment. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2018;16:645–669. DOI: 10.1111/ddg.13516
13. Насонов Е. Л., Мазуров В. И., Усачева Ю. В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-нженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201–210. [Nasonov E. L., Mazurov V. I., Usacheva Yu. V. et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):201–210. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
14. Chernyaeva E., Eremeeva A., Galustyan A. et al. Pharmacokinetics, Safety and Tolerance of BCD-085, a Novel IL-17 Inhibitor, Based on the Results of Phase 1 Clinical Study in Healthy Volunteers. Ann Rheum Dis. 2016; 75(Suppl 2):429.1–429. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.1615
15. Shear N., Hartmann M. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice. Br J Dermatol. 2014;171:631–641. DOI: 10.1111/bjd.13004
16. Reich K., Nestle F. O., Papp K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blindtrial. Lancet. 2005;366(9494):1367–1374. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67566-6
17. Strober B. E., Clay Cather J., Cohen D., Crowley J. J., Gordon K. B., Gottlieb A. B. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 1. Dermatol Ther (Heidelb). 2012 Dec; 2(1):1. Epub 2012 Mar 17
18. Strober B. E., Clay Cather J., Cohen D., Crowley J. J., Gordon K. B., Gottlieb A. B. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 2. Dermatol Ther (Heidelb). 2012 Dec; 2(1):2. Epub 2012 Mar 30

Информация об авторах

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

Алексей Алексеевич Кубанов — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и. о. директора Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения 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

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»

Сергей Иванович Дербин* — старший медицинский советник, ЗАО «Биокад»; тел. +7 (905) 274-65-59; e-mail: derbin@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

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

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Acting Director, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health 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

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

Sergey I. Derbin* — Senior Medical Advisor, BIOCAD company; tel. +7 (905) 274-65-59; e-mail: derbin@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