

<https://doi.org/10.25208/vdv14864>



Эффективность и безопасность терапии наталимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в реальной клинической практике

© Бакулев А.Л.^{1*}, Притуло О.А.², Кунцевич Ж.С.³, Хотко А.А.⁴, Юновидова А.А.⁵, Городничев П.В.⁶, Зиганшин О.Р.⁷, Руднева Н.С.⁸, Бильдюк Е.В.⁹, Репина Т.В.¹⁰, Дудко В.Ю.¹¹, Максимова М.Д.¹¹

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

² Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

⁴ Краевой клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Россия

⁵ Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, Нижний Новгород, Россия

⁷ Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Челябинск, Россия

⁸ Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Тула, Россия

⁹ Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер, Казань, Россия

¹⁰ Клинический кожно-венерологический диспансер, Омск, Россия

¹¹ Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Данные рандомизированных клинических исследований могут отличаться от результатов эффективности и безопасности лекарственных средств в условиях повседневной работы.

Цель исследования. Получить данные о долгосрочной эффективности и безопасности применения генно-инженерного биологического препарата наталимаб в условиях реальной клинической практики.

Методы. В условиях повседневной клинической практики проведено многоцентровое неинтервенционное наблюдательное исследование BCD-085-NIS-01 (ORION), в котором приняли участие 260 взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Результаты. Установлено, что выживаемость генно-инженерной биологической терапии наталимаба при анализе данных 104 недель наблюдения остается высокой как у бионаивных пациентов, так и у лиц, ранее получавших лечение данного дерматоза с использованием препаратов моноклональных антител. Долгосрочный профиль безопасности наталимаба в условиях реальной клинической практики сопоставим с данными, ранее полученными в рандомизированных клинических исследованиях, и остается благоприятным при наблюдениях длительностью до 2 лет.

Заключение. Терапия генно-инженерным биологическим препаратом наталимаб с использованием стандартной дозы 120 мг и схемы применения у больных псориазом эффективна и безопасна на протяжении 104 недель.

Ключевые слова: псориаз; лечение; генно-инженерные биологические препараты; эффективность; безопасность

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Биокад».

Для цитирования: Бакулев А.Л., Притуло О.А., Кунцевич Ж.С., Хотко А.А., Юновидова А.А., Городничев П.В., Зиганшин О.Р., Руднева Н.С., Бильдюк Е.В., Репина Т.В., Дудко В.Ю., Максимова М.Д. Эффективность и безопасность терапии наталимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в реальной клинической практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):84–95.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14864>



<https://doi.org/10.25208/vdv14864>

Efficacy and safety of netakimab therapy in patients with moderate to severe psoriasis in real clinical practice

© Andrey L. Bakulev^{1*}, Olga A. Pritulo², Zhanna S. Kuntsevich³, Alkes A. Khotko⁴, Anastasiya A. Yunovidova⁵, Pavel V. Gorodnichev⁶, Oleg R. Ziganshin⁷, Natalya S. Rudneva⁸, Evgeniya V. Bildyuk⁹, Tatiana V. Repina¹⁰, Valentina Yu. Dudko¹¹, Mariya D. Maksimova¹¹

¹ Central State Medical Academy, Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy" of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia

⁴ Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

⁵ Skin Clinic of Pierre Volkenshtein, Saint Petersburg, Russia

⁶ Nizhny Novgorod Branch of the State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Nizhny Novgorod, Russia

⁷ Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenereology Dispensary, Chelyabinsk, Russia

⁸ Tula Regional Dermatovenereologic Dispensary, Tula, Russia

⁹ Republican Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Kazan, Russia

¹⁰ Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Omsk, Russia

¹¹ City Skin and Venereological Dispensary, Saint Petersburg, Russia

Rationale. Data from randomized clinical trials (RCTs) may differ from the results of the efficacy and safety of medicines in the conditions of daily work.

Purpose. To obtain data on the long-term efficacy and safety of the use of the genetically engineered biological drug netakimab in real clinical practice.

Methods. In everyday clinical practice, a multicenter non-interventional observational study BCD-085-NIS-01 (ORION) was conducted, which involved 260 adult patients with moderate to severe psoriasis.

Results. It was established that the survival rate of genetically engineered biological therapy of netakimab, when analyzing data of 104 weeks of observation, remains high both in bionative patients and in persons who have previously received treatment for this dermatosis using monoclonal antibodies. The long-term safety profile of netakimab in real clinical practice is comparable to data previously obtained in RCTs and remains favorable for follow-ups up to 2 years.

Conclusion. Therapy with GIBA netakimab using a standard dose of 120 mg and regimen in patients with psoriasis is effective and safe for 104 weeks.

Keywords: psoriasis; treatment; genetically engineered biological preparations; efficiency; safety

Source of funding: The study was financed by JSC "BIOCAD".

For citation: Bakulev AL, Pritulo OA, Kuntsevich ZS, Khotko AA, Yunovidova AA, Gorodnichev PV, Ziganshin OR, Rudneva NS, Bildyuk EV, Repina TV, Dudko VYu, Maksimova MD. Efficacy and safety of netakimab therapy in patients with moderate to severe psoriasis in real clinical practice. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):84–95. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14864>



Обоснование

Псориаз является широко распространенным, социально значимым хроническим заболеванием. В последнее десятилетие все чаще встречаются тяжелые, резистентные к терапии формы заболевания, что значительно влияет на качество жизни пациентов и в ряде случаев приводит к инвалидизации больного (около 1% пациентов с псориазом). По мнению J.G. Krueger и соавт. (2002), псориаз как фактор снижения качества жизни и медико-социальная проблема разделяет первое место с депрессией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом [1].

Для лечения среднетяжелых и тяжелых форм дерматоза применяют фототерапию, метотрексат, ароматические ретиноиды и циклоспорин А, обладающие широким иммуносупрессивным действием. В последние 15 лет произошло изменение взглядов на патофизиологию псориаза, что позволило внедрить в практику новые фармакологические агенты, обладающие более селективным действием в отношении ключевых факторов иммунопатогенеза псориаза.

Одним из главных достижений в лечении пациентов с псориазом стало появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Их внедрение в практику позволило осуществить прорыв в терапии заболевания и изменило представление о возможных ее результатах. Данные лекарственные средства отличаются более высокой эффективностью в сравнении с традиционными. Благодаря высокой специфичности действия моноклональные антитела малотоксичны, оказывают минимальное количество побочных эффектов [2].

В патогенезе псориаза участвуют как врожденные, так и приобретенные иммунные механизмы, влияющие на кератиноциты и другие клетки кожи, такие как фибробласты, тучные клетки и эндотелиальные клетки [3–5]. Псориазическая бляшка оказывается инфильтрирована активированными Т-лимфоцитами, которые продуцируют ряд цитокинов, в том числе интерферон гамма, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-17 (ИЛ-17) и интерлейкин-22 [6–8]. Ряд веществ вырабатывается дендритными клетками (интерлейкин-23, интерлейкин-20 и ФНО- α) и кератиноцитами (CXCL8, CXCL1, CCL20) [9, 10]. После того как была показана роль цитокинов в патогенезе псориаза, предпринято огромное количество исследований, в которых изучался эффект блокады той или иной молекулы. Результаты данных исследований указывают, что наиболее важную роль в повреждении кожи играет интерлейкин-17, который вырабатывается Т-клетками в ответ на интерлейкин-23 [11].

Интерлейкин-17 провяляет выраженную провоспалительную активность *in vitro* и *in vivo*, способен индуцировать синтез различных медиаторов воспаления, включая ФНО- α , интерлейкины 1, 6 и 8 (CXCL8) [12–14], стимулирует кератиноциты к продукции различных хемокинов [12, 15, 16], тем самым способствуя развитию воспаления при псориазе.

Блокада интерлейкина-17 приводит к уменьшению синтеза провоспалительных цитокинов, секреции хемокинов кератиноцитами и, соответственно, угнетению активности воспалительной реакции. Клинический эффект заключается в уменьшении выраженности патологических процессов в псориазической бляшке и ограничении площади пораженной кожи [17]. Ряд препаратов, блокирующих этот цитокин, в проведенных регистраци-

онных клинических исследованиях показали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности, были одобрены для медицинского применения FDA и EMA и в настоящее время широко используются в клинической практике [12–14]. Известные препараты, блокирующие интерлейкин-17, отличаются между собой типом антитела, структурой Fc-фрагмента, а также рядом физико-химических свойств.

В России был разработан оригинальный препарат на основе моноклональных антител против интерлейкина-17 нетакимаб, который обладает рядом конкурентных преимуществ. Модификации Fc-фрагмента и CDR-регионов молекулы препарата позволили увеличить время ее нахождения в организме и снизить иммуногенность. АО «БИОКАД» проведены полный спектр необходимых доклинических исследований, а также исследования I–III фаз, в которых нетакимаб продемонстрировал высокую эффективность, благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность у пациентов с псориазом длительностью от 12 до 110 недель [18–22].

Данные клинических исследований, полученные на тщательно отобранной ограниченной популяции пациентов, не всегда коррелируют с эффективностью, безопасностью, длительностью ответа на терапию препаратом в условиях реальной клинической практики [23]. Для получения данных о безопасности нетакимаба при применении в максимально широкой популяции пациентов, в том числе с различными соматическими заболеваниями (ограничиваясь лишь противопоказаниями для применения нетакимаба), а также для оценки длительности выживаемости терапии нетакимабом в условиях повседневной клинической практики проведено многоцентровое неинтервенционное наблюдательное исследование ORION.

Методы

Протокол и процедуры данного исследования BCD-085-NIS-01 были одобрены независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (адрес: 125468, Москва, Ленинградский пр-т, 51) на заседании 12 июля 2019 г.

Цель исследования — оценка длительности выживаемости терапии и профиля безопасности нетакимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в условиях реальной клинической практики.

Первичная конечная точка: доля пациентов, продолжающих терапию препаратом нетакимаб, частота и профиль нежелательных реакций при применении препарата нетакимаб к 104-й неделе участия в исследовании. **Вторичные конечные точки:** доля пациентов, продолжающих терапию препаратом нетакимаб на 52-й неделе участия в исследовании; доля пациентов, у которых были зафиксированы серьезные нежелательные реакции при применении нетакимаба; доля пациентов, прекративших терапию нетакимабом из-за развития нежелательных реакций.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 лет включительно на момент подписания информационного согласия;
- подтвержденный диагноз среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза;
- оценка пациента по индексам BSA, PASI, sPGA, NAPSI, DLQI на момент начала терапии нетакимабом;

- прием нетакимаба по зарегистрированному показанию согласно инструкции по медицинскому применению. Пациент получил не менее 1 и не более 3 введений препарата нетакимаб до включения в исследование;
- проведенный согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с псориазом скрининг, включая, но не ограничиваясь скринингом на туберкулез, сифилис, ВИЧ и вирусные гепатиты.

Критерии не включения:

- участие пациента в любом интервенционном исследовании;
- препарат назначен с нарушением требований инструкции по медицинскому применению;
- неспособность, по мнению врача-исследователя, пациента регулярно осуществлять визиты и следовать рекомендациям врача.

Критерии исключения:

- отзыв информированного согласия пациентом;
- пациент включен в исследование с нарушениями критериев включения/невключения;
- перевод пациента на другую системную, таргетную или фототерапию либо необходимость добавления любого системного препарата или фототерапии при недостаточной эффективности нетакимаба (потеря ответа по индексу PASI на 50% или более);
- решение врача-исследователя о выведении пациента из исследования с обязательным указанием причины принятия решения;
- прекращение исследования по решению АО «БИОКАД», этического комитета или регуляторных органов;
- смерть пациента.

В исследование первоначально были скринированы 273 пациента. На этапе скрининга были 13 (4,7%) человек, в том числе: из-за отсутствия оценки по индексу NAPSI — 10 человек (3,66%); вследствие участия в других клинических исследованиях — 2 (0,73%); по другой причине — 1 (0,37%).

Таким образом, в данном протоколе приняли участие 260 взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, из них мужчин — 172 (66,15%), женщин — 88 (33,85%). Средний возраст — 42,68 ± 13,94 года. Длительность заболевания в среднем — 169,00 (72,0–269,25) месяцев. Индекс массы тела — 26,97 (23,80–28,97) кг/м².

Величины исходных дерматологических индексов у участников исследования составили: PASI — 21,65 (14,85–31,10); BSA — 38,02 (20,00–54,23); sPGA — 4,00 (4,00–5,00); NAPSI — 9,50 (0,00–24,25); DLQI — 15,00 (11,00–22,00).

Ранее по поводу данного дерматоза большинство пациентов получали лечение метотрексатом — 169 (65%) человек, циклоспорином А — 5 (1,92%), ароматическим ретиноидом ацитретином — 6 (2,31%), системными глюкокортикостероидами — 13 (5%), селективными ингибиторами сигнальных путей — 11 (4,23%), из них апремиластом — 9 (3,46%), тофацитинибом — 2 (0,77%). Фототерапия проводилась 110 (42,31%) пациентам, в том числе фотохимиотерапия — 51 (19,62%), другие виды — 75 (28,85%).

Опыт предшествующего лечения ГИБП имел 31 (11,92%) участник исследования, ранее получавших 35 различных лекарственных средств. Из них терапия

ингибиторами ФНО-α была проведена 10 (3,85%) пациентам, в том числе адалимумабом — 4 (1,54%), инфликсимабом — 4 (1,54%), этанерцептом — 2 (0,77%). Лечение ингибитором IL12/23 устекинумабом проводилось в 6 (2,31%) случаях. Указания на терапию в анамнезе препаратами на основе моноклональных антител — ингибиторами IL-17 имели 18 (6,92%) пациентов, в том числе секукинумабом — 16 (6,15%), иксекизумабом — 1 (0,38%), нетакимабом — 1 (0,38%). Курс лечения ингибитором IL-23 рисанкизумабом ранее был проведен 1 (0,38%) человеку.

Протоколом исследования было предусмотрено 11 визитов пациентов, которые проводились в следующие сроки: 0-я, 2-я, 12-я, 24-я, 36-я, 48-я, 52-я, 64-я, 76-я, 88-я и 104-я недели. Для оценки эффективности проводимого лечения в запланированные протоколом сроки осуществлялась динамическая оценка распространенности и тяжести псориаза с помощью индексов BSA, PASI, sPGA, NAPSI, а также оценка качества жизни с помощью опросника DLQI.

Для оценки безопасности проводился мониторинг общих расстройств на фоне лечения, включая случаи лихорадки, гриппоподобного синдрома, патологических изменений физикальных показателей (артериального давления, числа сердечных сокращений), инфекционных осложнений, отклонений со стороны отдельных лабораторных показателей (гемограмма — гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, включая изменения формулы, СОЭ; биохимический анализ крови — глюкоза, общий билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, креатинин).

Скрининг на латентный туберкулез, HBV, HCV, ВИЧ, сифилис проводили согласно существующим клиническим рекомендациям, динамический мониторинг осуществляли не реже 1 раза в 6 месяцев.

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями введение препарата нетакимаб пациентам проводили на 0-, 1-, 2-й неделе, далее — 1 раз в 4 недели подкожно [24]. Так как данное клиническое исследование носило наблюдательный характер, вопрос о назначении иной терапии не решался заранее в протоколе исследования. Пациенты получали медицинскую помощь в соответствии с рутинной клинической практикой лечения данного заболевания. Участие пациента в исследовании никак не должно было влиять на характер и объем терапии.

Для анализа полученных результатов применяли стандартные методы статистического анализа данных. Для описания времени от начала до прекращения терапии использовали оценки Каплана–Мейера и соответствующие кривые. Факторы риска для преждевременного прекращения терапии оценивали с помощью регрессионной модели Кокса. Серьезные нежелательные реакции суммировали с помощью количества случаев, количества и процента пациентов.

Результаты

У больных среднетяжелым и тяжелым псориазом на фоне терапии ГИБП нетакимаб в сроки наблюдения до 104 недель констатировали отчетливое, статистически достоверное снижение распространенности патологического процесса на коже (по индексу BSA), тяжести дерматоза (по индексам PASI и sPGA), тяжести и распространенности поражения ногтевых пластин (по индексу NAPSI) и улучшение качества жизни (по индексу DLQI) (табл. 1). При этом у наблюдавшихся лиц не от-

мечалось снижение терапевтической эффективности проводимой терапии ГИБП нетакимаб (рис. 1).

Через 104 недели проводимой генно-инженерной биологической терапии значения PASI75 достигли 198 (91,24%); PASI90 — 156 (71,89%); PASI100 — 106 (48,85%). В процессе терапии ГИБП нетакимаб подавляющее количество пациентов достигли значительного снижения тяжести и распространенности псориатического процесса на коже, что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности данного лекарственного препарата при его долгосрочном применении

длительностью до 104 недель (рис. 2). Интересным представляется тот факт, что в процессе длительно-го лечения нетакимабом доля пациентов, достигших PASI50, прогрессивно увеличивалась — с 193 (78,14%) на визите 4 до 211 (97,24%) на визите 11.

Потеря ответа на терапию ГИБП является одним из факторов, которые могут привести к прекращению лечения пациентов. В связи с этим оценка стойкого снижения эффективности проводимой терапии среди участников исследования представляется особенно важной. У 4 (1,68%) наблюдавшихся лиц констати-

Таблица 1. Абсолютные величины индексов BSA, PASI, sPGA, NAPS, DLQI у больных псориазом в процессе терапии нетакимабом в условиях реальной клинической практики, $M(Q1-Q3)$
Table 1. Absolute values of BSA, PASI, sPGA, NAPS, DLQI indices in patients with psoriasis treated with netakimab in real clinical practice, $M(Q1-Q3)$

Индекс	Визит 1 (n = 260)	Визит 4 (n = 244)	Визит 7 (n = 237)	Визит 9 (n = 226)	Визит 11 (n = 217)
BSA	38,02 (20,00–54,23)	16,20 (0,00–26,00), $p < 0,001$	10,93 (0,00–10,80), $p < 0,001$	5,70 (0,00–5,60), $p < 0,001$	5,78 (0,00–6,00), $p < 0,001$
PASI	23,95 (14,85–31,10)	4,36 (0,00–6,78), $p < 0,001$	3,05 (0,00–3,30), $p < 0,001$	2,76 (0,00–2,50), $p < 0,001$	1,59 (0,00–2,00), $p < 0,001$
sPGA	3,52 (3,00–4,00)	1,17 (0,00–2,00), $p < 0,001$	0,97 (0,00–2,00), $p < 0,001$	0,76 (0,00–1,00), $p < 0,001$	0,78 (0,00–1,00), $p < 0,001$
NAPSI	17,28 (0,00–24,25)	6,06 (0,00–4,50), $p < 0,001$	3,42 (0,00–0,50), $p < 0,001$	2,06 (0,00–0,00), $p < 0,001$	2,05 (0,00–0,00), $p < 0,001$
DLQI	15,97 (11,00–22,00)	4,17 (0,00–6,00), $p < 0,001$	2,60 (0,00–4,00), $p < 0,001$	1,80 (0,00–2,00), $p < 0,001$	1,67 (0,00–2,00), $p < 0,001$

Примечание. значение p — в сравнении с величиной показателя на визите 1.

Note. p -value is compared to the value of the indicator at visit 1.

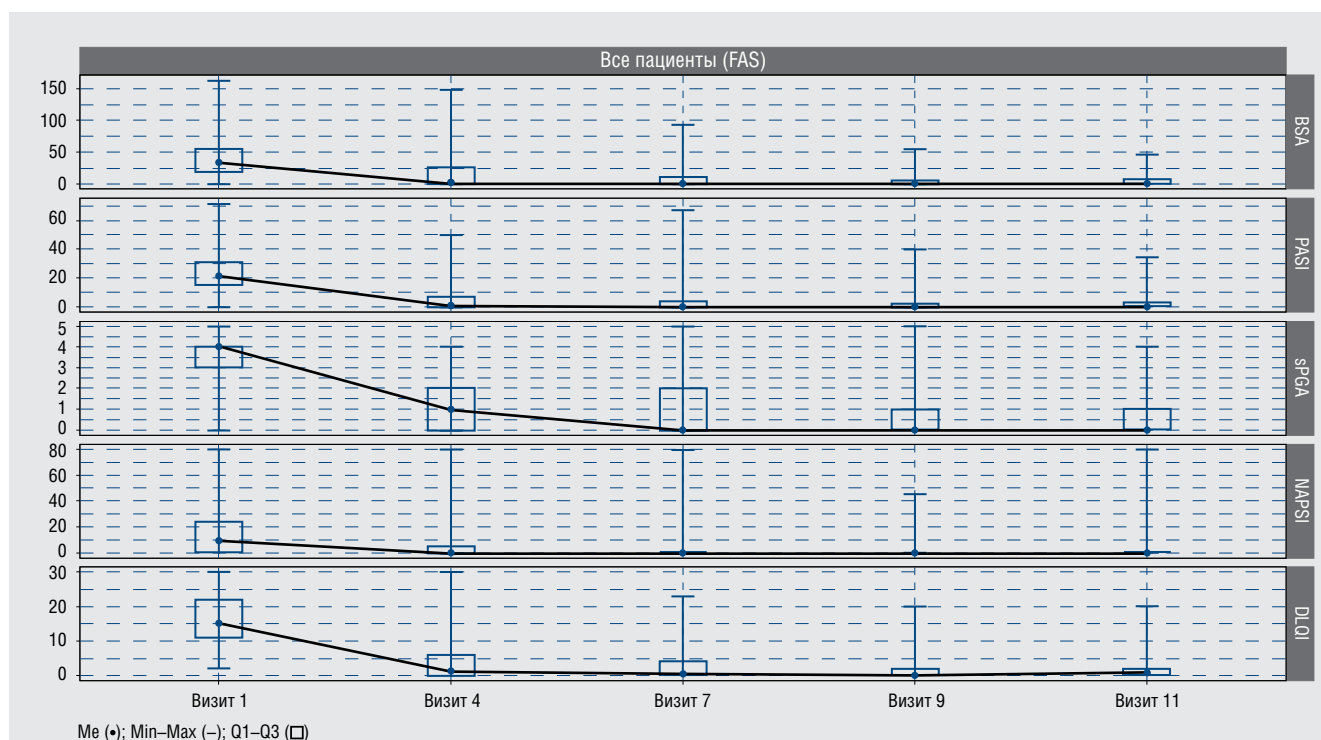
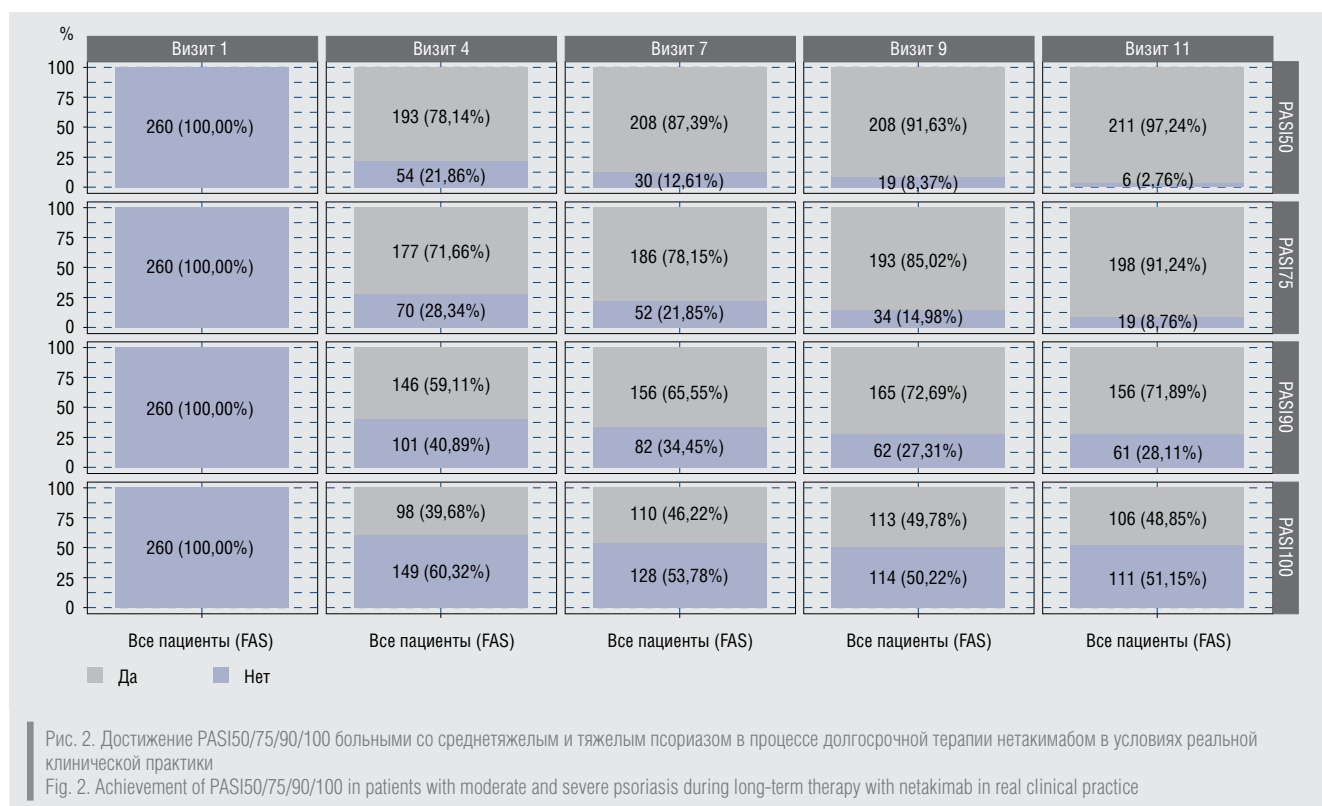


Рис. 1. Динамика значений индексов BSA, PASI, sPGA, NAPS, DLQI у больных с псориазом на фоне терапии нетакимабом в условиях реальной клинической практики
Fig. 1. Dynamics of BSA, PASI, sPGA, NAPS, DLQI indices in patients with psoriasis treated with netakimab in real clinical practice



ровали потерю ответа на проводимую долгосрочную терапию нетакимабом на визите 7 (52-я неделя исследования). Через 88 недель непрерывного лечения (визит 9) стойкое снижение терапевтической эффективности данного лекарственного препарата отметили у 10 (4,41%) пациентов. Наконец через 2 года применения нетакимаба (визит 11) потеря терапевтического ответа была отмечена в 8 (3,69%) случаях.

О выживаемости генно-инженерной биологической терапии нетакимабом судили с помощью медианы времени в сутках между началом и окончанием наблюдения за пациентами, применявшими данный лекарственный препарат. Показатель выживаемости терапии у пациентов, участвовавших в исследовании, составил $724,87 \pm 2,23$ дня. Важно подчеркнуть, что протокол исследования не предполагал дальнейший сбор данных об эффективности терапии нетакимабом в сроки больше 104 недель. Кривые выживаемости долгосрочного лечения данным ГИБП у наблюдавшихся пациентов, построенные с помощью метода Каплана–Мейера, представлены на рис. 3.

Проведена оценка связи между исходными потенциальными прогностическими факторами и вероятностью преждевременного прекращения терапии. В качестве предикторов были рассмотрены следующие исходные характеристики: возраст, пол, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии и/или сахарного диабета, значение индекса PASI, длительность заболевания псориазом, факт предшествующей системной терапии. Многофакторная регрессия Кокса была построена для всех факторов, показавших значимость в однофакторных моделях. Результаты представлены отношениями рисков и их 95%-ми доверительными интервалами (табл. 2). Установлено, что наиболее значимым фактором, ассоциированным с преждевременным прекра-

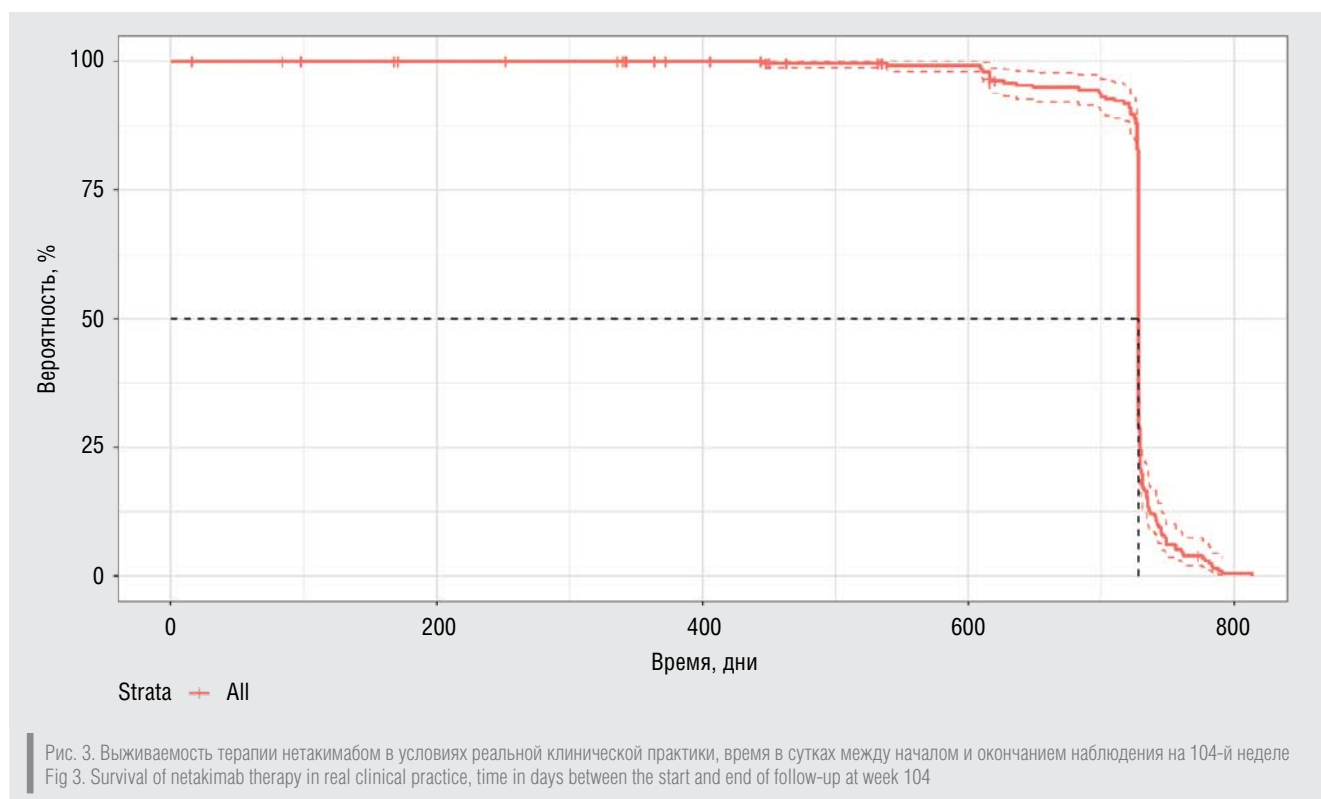
щением долгосрочного лечения ГИБП нетакимабу у наблюдавшихся пациентов, оказалась предшествующая системная иммуносупрессивная терапия дерматоза. Наличие в анамнезе факта предшествующей терапии с использованием ГИБП, наоборот, ассоциировалось с большой длительностью непрерывного лечения нетакимабом (при длительности наблюдений до 2 лет).

Нежелательные явления зарегистрированы у 9 пациентов, из них у 2 человек — серьезные. Всего было зарегистрировано 12 нежелательных явлений, из них: 2 серьезных нежелательных явления (включая одну серьезную нежелательную реакцию) и 2 несерьезные нежелательные реакции. Остальные события не имели достоверной причинно-следственной связи с применением препарата. Количество пациентов, прекративших терапию нетакимабом из-за развития нежелательных реакций, — 3 человека (1,15%).

Структура зарегистрированных нежелательных явлений у участников исследования включала в себя инфекции, изменения со стороны лабораторных показателей, заболевания легких, общие нарушения, а также нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (табл. 3). Наибольший удельный вес среди нежелательных явлений имели инфекции — 7 (2,67%).

Обсуждение результатов

Современная стратегия лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза при неэффективности, непереносимости или возникновении нежелательных явлений иммуносупрессивной или фототерапии у пациентов предполагает назначение ГИБП. Нетакимаб представляет собой отечественный оригинальный лекарственный иммуносупрессивный препарат, содержащий моноклональные антитела к IL-17. IL-17 является ключевым провоспалительным цитокином, играющим



важную роль в иммунопатогенезе псориаза. Его блокирование позволяет не только эффективно уменьшить клинические проявления дерматоза, очистить кожный покров от псориазических эфлоресценций, но также осуществлять контроль над течением дерматоза в долгосрочной перспективе. В рандомизированных клинических исследованиях ранее была показана высокая эффективность и безопасность нетакимаба в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Обобщенные данные о применении данного препарата в условиях реальной клинической практики ранее не публиковались. В связи с этим результаты неинтервенционного наблюдательного исследования ORION будут весьма полезны для врачей-дерматовенерологов, занимающихся лечением больных псориазом.

Полученные результаты подтверждают, что применение нетакимаба позволяет эффективно уменьшить

площадь и тяжесть поражения кожи и ногтевых пластин при псориазе. При долгосрочном наблюдении длительностью от 52 до 104 недель абсолютное большинство пациентов достигли величин PASI75 — соответственно 186 (78,15%) и 198 (91,24%) человек. Состояние чистой / почти чистой кожи по индексу PASI90 в указанные сроки констатировали соответственно у 156 (65,55%) и 156 (71,89%) пациентов. Наконец ответ по индексу PASI100 (абсолютно чистая кожа) через год и два года терапии нетакимабом был отмечен соответственно у 110 (46,22%) и 106 (48,85%) участников исследования. Таким образом, в условиях реальной клинической практики нетакимаб продемонстрировал эффективность, сопоставимую с результатами ранее проведенных рандомизированных клинических исследований. Важно отметить, что после инициации терапии данным лекарственным препаратом достижение величин индексов

Таблица 2. Факторы риска преждевременного прекращения терапии (регрессионная модель Кокса)
Table 2. Risk factors for premature discontinuation of therapy (Cox regression model)

Фактор	β	HR (95% CI for HR)	wald. test	<i>p</i>
Возраст	-0,01	0,99 (0,96–1,02)	0,66	0,415
Пол	-0,23	0,80 (0,37–1,69)	0,35	0,553
ИМТ	0,04	1,05 (0,98–1,12)	1,71	0,191
Длительность заболевания	0,00	1,00 (1,00–1,00)	0,00	0,984
Величина индекса PASI	0,01	1,01 (0,99–1,04)	1,42	0,233
Предшествующая системная иммуносупрессивная терапия	-0,41	0,66 (0,29–1,50)	0,98	0,323
Предшествующая терапия ГИБП	0,19	1,21 (0,37–4,00)	0,10	0,756

Таблица 3. Количество зарегистрированных нежелательных явлений по нозологиям ($n = 260$)
Table 3. Number of registered adverse events by nosology ($n = 260$)

Группа	Нежелательные явления	Абс. (%)	Пациенто-лет, среднее (min, max)
Инфекции	Инфекция дыхательных путей	2 (0,77)	4,73 (0,57–17,08)
	Латентный туберкулез	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,14)
	Оральный герпес	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,15)
	Периодонтит	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,15)
	Пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,14)
	Фурункул	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,15)
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня печеночных ферментов	1 (0,38)	2,35 (0,06–13,11)
	Снижение артериального давления в амбулаторных условиях	1 (0,38)	2,35 (0,06–13,12)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Бронхит, хронический	1 (0,38)	2,35 (0,06–13,11)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Слабость	1 (0,38)	2,35 (0,06–13,12)
Нарушения со стороны сердца	Синусовая тахикардия	1 (0,38)	2,36 (0,06–13,15)

PASI75/90/100 происходило несколько медленнее, чем ранее было установлено в рандомизированных клинических исследованиях. Этот факт следует учитывать специалистам в своей клинической практике.

Причинами прекращения терапии ГИБП могут быть различные факторы, но наиболее часто это связано со стойким снижением эффективности в долгосрочной перспективе. В основе так называемого ускользания терапевтического ответа могут лежать различные причины (образование антител к препарату, снижение сывороточной концентрации моноклональных антител, инактивация рецепторов к ГИБП). Выявление этих причин в условиях реальной клинической практики далеко не всегда возможно, а терапевтическая стратегия при потере ответа на терапию ГИБП сводится к смене препарата [23]. В таком случае важно ориентироваться на данные об иммуногенности препарата, представленные в инструкции по его медицинскому применению, и четко соблюдать сроки его введения в организм пациента. Производитель нетакимаба декларирует низкую иммуногенность препарата, в ходе клинических исследований связывающих антител выявлено менее 0,5% случаев, что объясняется особенностями самой структуры моноклональных антител. Так, модификации Fc-фрагмента и CDR-регионов молекулы препарата обеспечивают низкий уровень формирования антител к нетакимабу и большую длительность нахождения лекарственного препарата в организме. Результаты исследования ORION позволяют подтвердить, что потеря ответа на терапию через 52 недели была установлена лишь в 4 (1,68%) случаях, а через 104 недели — в 8 (3,69%).

Ранее в эпидемиологическом исследовании ATLAS (2018) было показано, что в России лишь 2% больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом получают си-

стемную терапию ГИБП [25]. Вместе с тем в рамках настоящего исследования ORION доля пациентов, ранее уже имевших опыт лечения ГИБП, составила 11,92%. С одной стороны, данное обстоятельство следует рассматривать как несомненный прогресс в вопросе внедрения современных высокоэффективных и безопасных системных иммуносупрессивных препаратов в терапии псориаза. С другой стороны, возрастание удельного веса лиц, ранее имевших опыт лечения псориаза с помощью ГИБП, могло бы оказать неблагоприятное влияние на показатель выживаемости долгосрочной терапии нетакимабом, так как известно, что биоинивные пациенты демонстрируют более высокие показатели выживаемости такого лечения. Тем не менее при длительности наблюдения до 104 недель средний показатель выживаемости лечения псориаза нетакимабом в условиях реальной клинической практики оказался высоким, составив $724,87 \pm 2,23$ дня. Данное обстоятельство позволяет заключить, что ГИБП нетакимаб может быть эффективен при среднетяжелом и тяжелом псориазе у пациентов, как ранее не имевших опыта лечения ГИБП, так и получавших лечение ГИБП в прошлом (в том числе с использованием других лекарственных средств, относящихся к группе ингибиторов IL-17). Построенные по итогам данного исследования кривые выживаемости долгосрочного лечения пациентов нетакимабом наглядно демонстрируют отсутствие феномена «ускользания терапевтического ответа» у подавляющего большинства пациентов.

С помощью регрессионной модели Кокса проанализированы связи между исходными потенциальными прогностическими факторами и вероятностью преждевременного прекращения терапии. Установлено, что факт проведения системной иммуносупрессивной

терапии в прошлом может рассматриваться в качестве предиктора возможного раннего прекращения курса лечения ГИБП нетакимаб из-за развития вторичной неэффективности. Возможно, что такие анамнестические данные при наличии факторов неблагоприятного прогноза заболевания могут помочь специалистам принять решение о раннем назначении терапии ГИБП нетакимаб.

Данные по безопасности нетакимаба, полученные в ходе анализируемого исследования, не выявили каких-либо новых особенностей. В целом профиль безопасности препарата оказался весьма благоприятным. Все установленные у участников исследования нежелательные явления были описаны в ходе ранее проведенных рандомизированных клинических исследований. Среди них доминировали инфекции.

Своеобразие же состояло в том, что проведение исследования совпало с пандемией коронавирусной инфекции COVID-19 в мире. Тем не менее лишь в 1 случае развития данной инфекции среди наблюдаемых пациентов констатировали пневмонию, которая не привела к летальному исходу. В данной работе не было цели

анализировать влияние ГИБП группы ингибиторов IL-17 на тяжесть и течение COVID-19, однако такие публикации в литературе имеются [26, 27].

Заключение

В условиях реальной практики показано, что терапия ГИБП нетакимаб с использованием стандартной дозы 120 мг и схемы применения у больных псориазом является весьма эффективной у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом на протяжении 104 недель.

Установлено, что выживаемость генно-инженерной биологической терапии нетакимаба при анализе данных 104 недель наблюдения остается высокой как у бионаивных пациентов, так и у лиц, ранее получавших лечение данного дерматоза с использованием препаратов моноклональных антител.

Долгосрочный профиль безопасности нетакимаба в условиях реальной клинической практики сопоставим с данными, ранее полученными в рандомизированных клинических исследованиях, и остается благоприятным при наблюдениях длительностью до 2 лет. ■

Литература/References

1. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):1–23. doi: 10.1067/mjd.2002.120568
2. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol.* 2010;160(4):810–820. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00702.x
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496–509. doi: 10.1056/NEJMra0804595
4. Albanesi C, De Pittà O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):581–588. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.013
5. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci (Lond).* 2011;120(1):1–11. doi: 10.1042/CS20100163
6. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1207–1211. doi: 10.1038/sj.jid.5701213
7. Ortega C, Fernández AS, Carrillo JM, Romero P, Molina IJ, Moreno JC, et al. IL-17-producing CD8+ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines. *J Leukoc Biol.* 2009;86(2):435–443. doi: 10.1189/JLB.0109046
8. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest.* 2009;119(12):3573–3585. doi: 10.1172/JCI40202
9. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):1–23. doi: 10.1067/mjd.2002.120568
10. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):568–573. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.011
11. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(8):993–1005. doi: 10.1517/13543784.2013.806483
12. Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol.* 2012;167(4):717–724. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11099.x
13. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183(6):2593–2603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593
14. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361(9):888–898. doi: 10.1056/NEJMra0707449
15. Ariza ME, Williams MV, Wong HK. Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application. *Clin Immunol.* 2013;146(2):131–139. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.004
16. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2175–2183. doi: 10.1038/jid.2009.65
17. Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(3):7–26. [Olisova OYu, Anpilogova EM. Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(3):7–26. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1162
18. Самцов А.В., Хайрутдинов В.П., 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 AV, Khairutdinov VR, Bakulev AL, Kubanov AA, Karamova AE, 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. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2017;5:52–63. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-52-63

19. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Кохан М.М., и др. 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. [Kubanov AA, Bakulev AL, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Sokolovskiy EV, Kokhan MM, et al. Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95(2):15–28. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28

20. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кубанов А.А., Хайрутдинов В.Р., Кохан М.М., Артемьева А.В., и др. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(3):54–64. [Bakulev AL, Samtsov AV, Kubanov AA, Khairutdinov VR, Kokhan MM, Artemyeva AV, et al. 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. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64

21. Пуч Л., Бакулев А.Л., Кохан М.М., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Морозова М.А., и др. Эффективность и безопасность нового моноклонального антитела к ИЛ-17 нетакимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Результаты 54-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования PLANETA. *Вестник дерматологии и венерологии* 2021;97(4):80–91. [Puig L, Bakulev AL, Kokhan MM, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Morozova MA, et al. Efficacy and safety of netakimab, a novel anti-IL-17 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Results of a 54-week randomized double-blind placebo-controlled PLANETA clinical trial. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2021;97(4):80–91. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1251

22. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Соколовский Е.В., Кохан М.М., Хобейш М.М., Хайрутдинов В.Р., и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии нетакимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-085-7/PLANETA. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(2):42–52. [Bakulev AL, Samtsov AV, Sokolovskiy EV, Kokhan MM, Khobeish MM, Khairutdinov VR, et al. Efficacy and safety profile of 2-year netakimab treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in terms of the randomized double-blind placebo-controlled BCD-085-7/PLANETA clinical trial. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(2):42–52. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1306

23. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В., Лиля А.М., Переверзина Н.О. Псориаз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 320 с. [Kruglova LS, Bakulev AL, Korotaeva TV, Lila AM, Pereverzina NO. Psoriasis. M.: GEOTAR-Media; 2022. 320 p. (In Russ.)]

24. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Карамова А.Э., Пritуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф., и др. Псориаз. Федеральные клинические рекомендации. М., 2020. [Kubanov AA, Bakulev AL, Karamova AE, Pritulo OA, Arshinsky MI, Znamenskaya LF, et al. Psoriasis. Federal clinical guidelines. Moscow; 2020. (In Russ.)]. URL: minzdrav.gov.ru

25. Kubanov A, Bakulev A, Fitileva T, Novoderezhkina E, Gilleteau I, Tian H, et al. Disease Burden and Treatment Patterns of Psoriasis in Russia: A Real-World Patient and Dermatologist Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8(4):581–592. doi: 10.1007/s13555-018-0262-1

26. Bashyam AM, Feldman SR. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(4):317–318. doi: 10.1080/09546634.2020.1742438

27. Yalici-Armagan B, Tabak GH, Dogan-Gunaydin S, Gulseren D, Akdogan N, Atakan N. Treatment of psoriasis with biologics in the early COVID-19 pandemic: A study examining patient attitudes toward the treatment and disease course. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(10):3098–3102. doi: 10.1111/jocd.14381

Конфликт интересов: финансирование исследования проводилось АО «БИОКАД». А.Л. Бакулев являлся национальным координатором исследования ORION, получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi), «ЮСБ» и «Зелдис Фарма» (Zeldis Pharma) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях; О.А. Пritуло являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «Лео-Фарма», «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi), «ЮСБ» (USB) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; Ж.С. Кунцевич являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «Лео-Фарма», «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi), «ЮСБ» (USB), «Пфайзер» (Pfizer) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; А.А. Хотко являлся главным исследователем ORION, получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях; А.А. Юн-видова являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний АО «БИОКАД», «Янссен» (Janssen), «Лилли» (Eli Lilly), «Новартис» (Novartis) «Санофи» (Sanofi) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; П.В. Городничев являлся главным исследователем ORION, получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях; О.Р. Зиганшин являлся главным исследователем ORION, получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях; Н.С. Руднева являлась исследователем ORION: нет конфликта интересов; Е.В. Бильдюк являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; Т.В. Репина являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; В.Ю. Дудко являлась главным исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi), «Лилли» (Eli Lilly) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях; М.Д. Максимова являлась исследователем ORION, получала гонорары консультанта/спикера от компаний «Янссен» (Janssen), АО «БИОКАД», «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Санофи» (Sanofi), «Лилли» (Eli Lilly) и/или принимала участие в спонсируемых ими исследованиях.

Conflict of interest: the study was financed by JSC BIOCAD. Andrey L. Bakulev was the national coordinator of the ORION study, received consultant/speaker fees from AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Lilly (Eli Lilly), MSD (MSD), Novartis (Novartis), Pfizer (Pfizer), Sanofi (Sanofi), YUSB and Zeldis Pharma (Zeldis Pharma) and/or participated in research sponsored by them; Olga A. Pritulo was the principal investigator for ORION, received consultant/speaker fees from Leo-Pharma, AbbVie, Amgen, Janssen, JSC BIOCAD, MSD (MSD), Novartis (Novartis), Sanofi, USB (USB), and/or participated in studies sponsored by them; Zhanna S. Kuntsevich was the principal investigator for ORION, received consultant/speaker fees from Leo-Pharma, AbbVie, Amgen, Janssen, JSC BIOCAD, Novartis, Sanofi (Sanofi), USB, Pfizer, and/or participated in research sponsored by them; Alkes A. Khotko was the main researcher of ORION, received consultant/speaker fees from AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Eli Lilly, MSD (MSD), Novartis, Pfizer, Sanofi and/or participated in their sponsored studies; Anastasiya A. Yunovidova was the principal researcher of ORION, received consultant/speaker fees from JSC BIOCAD, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Sanofi and/or participated in research sponsored by them; Pavel V. Gorodnichev was the principal researcher of ORION, received consultant/speaker fees from AbbVie, (Celgene), Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi and/or participated in research sponsored by them; Oleg R. Ziganshin was the principal investigator of ORION, received consultant/speaker fees from AbbVie, Amgen, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, Eli Lilly, MSD (MSD), Novartis, Pfizer, Sanofi and/or participated in their sponsored studies; Natalya S. Rudneva was an ORION researcher: no conflict of interest; Evgeniya V. Bilydyuk was the principal investigator for ORION, received consultant/speaker fees from AbbVie, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, MSD, Novartis, Sanofi (Sanofi) and/or participated in research sponsored by them; Tatiana V. Repina was the principal researcher of ORION, received consultant/speaker fees from AbbVie, Janssen, JSC BIOCAD, Leo-Pharma, MSD, Novartis, Sanofi (Sanofi) and/or participated in research sponsored by them; Valentina Yu. Dudko was the principal investigator for ORION, received consultant/speaker fees from Janssen, JSC BIOCAD, MSD, Novartis, Sanofi, Eli Lilly and/or participated in research sponsored by them; Mariya D. Maksimova was an ORION researcher, received consultant/speaker fees from Janssen, JSC BIOCAD, MSD, Novartis, Sanofi, Eli Lilly and/or participated in research sponsored by them.

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Дизайн исследования ORION был утвержден спонсором. Концепция и дизайн статьи — А.Л. Бакулев; сбор материала — О.А. Притуло, А.А. Хотко, Ж.С. Кунцевич, О.Р. Зиганшин, Е.В. Бильдюк, Н.С. Руднева, А.А. Юновидова, П.В. Городничев, Т.В. Репина, В.Ю. Дудко, М.Д. Максимова; написание текста и редактирование — А.Л. Бакулев.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of this article. The ORION study design was approved by the sponsor. The concept and design of the article — Andrey L. Bakulev; collection of material — Olga A. Pritulo, Alkes A. Khotko, Zhanna S. Kuntsevich, Oleg R. Ziganshin, Evgeniya V. Bilydyuk, Natalya S. Rudneva, Anastasiya A. Yunovidova, Pavel V. Gorodnichev, Tatiana V. Repina, Valentina Yu. Dudko, Mariya D. Maksimova; text writing and editing — Andrey L. Bakulev.

Информация об авторах

***Бакулев Андрей Леонидович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Притуло Ольга Александровна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>; eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: 55550256@mail.ru

Кунцевич Жанна Сергеевна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7135-9067>; eLibrary SPIN: 5923-4310; e-mail: j_s_k@mail.ru

Хотко Алкес Асланчериевич — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8688-4876>; eLibrary SPIN: 6929-3790; e-mail: alkes@inbox.ru

Юновидова Анастасия Александровна — врач-дерматовенеролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; eLibrary SPIN: 6883-3022; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com

Городничев Павел Викторович — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com

Зиганшин Олег Раисович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>; eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Руднева Наталья Сергеевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-5518>; eLibrary SPIN: 1758-2990; e-mail: Natalya.Rudneva@tularegion.ru

Бильдюк Евгения Владимировна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9069-7718>; eLibrary SPIN: 9541-5160; e-mail: zhenya-kazan@mail.ru

Репина Татьяна Викторовна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-9126>; eLibrary SPIN: 3755-8470; e-mail: t.v.repina@mail.ru

Дудко Валентина Юрьевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3480-1821>; eLibrary SPIN: 8288-4212; e-mail: dudkovalentina@yandex.ru

Максимова Мария Дмитриевна — врач-дерматовенеролог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4518-0458>; eLibrary SPIN: 7663-8273; e-mail: maryam5129@gmail.ru

Information about the authors

***Andrey L. Bakulev** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 19 bldg 1A Marshala Timoshenko street, 121359 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Olga A. Pritulo — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>; eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: 55550256@mail.ru

Zhanna S. Kuntsevich — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7135-9067>; eLibrary SPIN: 5923-4310; e-mail: j_s_k@mail.ru

Alkes A. Khotko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8688-4876>; eLibrary SPIN: 6929-3790; e-mail: alkes@inbox.ru

Anastasiya A. Yunovidova — MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; eLibrary SPIN: 6883-3022; e-mail: anastasiya.yunovidova@gmail.com

Pavel V. Gorodnichev — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>; eLibrary SPIN: 6103-0456; e-mail: gorpav@icloud.com

Oleg R. Ziganshin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>; eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Natalya S. Rudneva — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-5518>; eLibrary SPIN: 1758-2990; e-mail: Natalya.Rudneva@tularegion.ru

Evgeniya V. Bilyduk — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9069-7718>; eLibrary SPIN: 9541-5160; e-mail: zhenya-kazan@mail.ru

Tatiana V. Repina — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-9126>; eLibrary SPIN: 3755-8470; e-mail: t.v.repina@mail.ru

Valentina Yu. Dudko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3480-1821>; eLibrary SPIN: 8288-4212; e-mail: dudkovalentina@yandex.ru

Mariya D. Maksimova — Dermatovenerologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4518-0458>; eLibrary SPIN: 7663-8273; e-mail: maryam5129@gmail.ru

Статья поступила в редакцию: 01.08.2023

Принята к публикации: 31.10.2023

Опубликована онлайн: 16.11.2023

Submitted: 01.08.2023

Accepted: 31.10.2023

Published online: 16.11.2023