



Применение нетакимаба для лечения анкилозирующего спондилита и псориатического спондилита в реальной клинической практике

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.Л. Лучихина, к.м.н.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Применение нетакимаба для лечения анкилозирующего спондилита и псориатического спондилита в реальной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (29): 8-14.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-29-8-14

Спондилоартриты (SpA) – группа хронических воспалительных заболеваний с вовлечением позвоночника, периферических суставов, энтезисов, имеющая большое медико-социальное значение. Среди них анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический спондилит (аксиальный псориатический артрит – аксПсА) наиболее часто требуют назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Поэтому вопросы позиционирования и выбора конкретных препаратов весьма актуальны. Сейчас особое внимание привлекает российский оригинальный препарат из группы ингибиторов интерлейкина 17А нетакимаб. Нетакимаб доказал свою эффективность в рамках рандомизированных клинических исследований фазы III при псориазе, АС и псориатическом артрите (ПсА).

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности применения нетакимаба при SpA с преимущественно аксиальным поражением.

Материал и методы. Настоящее открытое наблюдательное исследование основано на данных Московского областного регистра больных ревматическими заболеваниями, получающих генно-инженерную биологическую и таргетную терапию. В исследование включались пациенты с диагнозами АС (код М45 по МКБ-10) и аксПсА (код М07.2 по МКБ-10) в возрасте старше 18 лет, которые получали нетакимаб на протяжении трех месяцев и более в условиях дневного стационара с января 2021 г. по июнь 2023 г. Диагноз АС устанавливался по модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984 г.), все больные АС также соответствовали классификационным критериям ASAS для аксиального SpA (2009 г.). Диагноз аксПсА устанавливался пациентам, которые соответствовали критериям CASPAR для ПсА, а также имели инструментально доказанный (рентгенологически или с помощью магнитно-резонансной томографии) сакроилиит и другую симптоматику спондилита (боль воспалительного характера в спине, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника, синдесмофиты). Нетакимаб назначался при активном АС, а также при активном аксПсА в режиме монотерапии или в комбинации с синтетическими базисными препаратами при недостаточном ответе на стандартную терапию в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая в соответствии с инструкцией по применению. Для оценки активности болезни в динамике применялся BASDAI. Показатель BASDAI четыре балла или выше рассматривался как высокий уровень активности процесса.



Результаты. Включены 45 больных, из них 27 (60%) мужчин и 18 (40%) женщин. Средний возраст пациентов – $46,89 \pm 12,69$ года. Диагноз АС установлен у 19 (42,2%) больных, аксПсА – у 28 (57,8%). Средняя длительность заболевания составила $87,42 \pm 71,91$ месяца. HLA-B27-позитивных было 37,8%, негативных – 46,7%. У 15,6% тест не проведен. Исходное значение BASDAI составило $4,72 \pm 1,39$ балла. 31,1% пациентов ранее имели опыт применения других ГИБП. Продолжительность лечения нетакимабом составила $9,40 \pm 4,07$ месяца (от трех до 24 месяцев). 39 (86,7%) больных продолжали получать нетакимаб на момент окончания периода наблюдения, у 6 (13,3%) препарат был отменен из-за неэффективности – первичной у одного больного и вторичной у пяти. Случаев отмены нетакимаба из-за непереносимости не зафиксировано. Уже через три месяца от начала лечения нетакимабом значения BASDAI снизились до уровня умеренной активности заболевания ($3,58 \pm 1,62$ балла) и оставались такими на протяжении всего последующего периода наблюдения, демонстрируя тенденцию к дальнейшему снижению, – к 15-му месяцу $3,39 \pm 0,72$ балла ($p < 0,05$ во всех контрольных точках). Статистически значимых различий в отношении динамики BASDAI на фоне лечения в зависимости от диагноза (АС или аксПсА), пола, позитивности по HLA-B27, наличия в анамнезе опыта лечения другими ГИБП не выявлено ($p > 0,05$).

Выводы. Данная работа, которая является первой публикацией открытого регистрового исследования нетакимаба при АС и аксПсА в реальной клинической практике, подтвердила высокую эффективность препарата при хороших показателях безопасности (не было серьезных нежелательных реакций, а также отмены из-за непереносимости).

Ключевые слова: нетакимаб, анкилозирующий спондилит, псориатический спондилит, реальная клиническая практика, регистр

Спондилоартриты (SpA) – группа хронических воспалительных заболеваний с вовлечением позвоночника, крестцово-подвздошных суставов, периферических суставов, энтезисов, которые могут привести к необратимым структурным повреждениям опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

SpA – довольно крупная и разнообразная по клиническим проявлениям группа заболеваний. Она включает как преимущественно аксиальные (классический представитель – анкилозирующий спондилит), так и периферические (псориатический артрит (ПсА)) формы. Тем не менее именно аксиальное поражение (вовлечение позвоночника) является наиболее характерным для SpA, и зачастую аксиальные формы представляют собой наиболее проблемные в плане терапии варианты болезни. Так, если при ПсА с преимущественным поражением периферических суставов можно рассчитывать на эффективность стандартных базисных препаратов, таких как метотрексат, то при псориатическом спондилите (аксиальном псориатическом артрите – аксПсА) в случае недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) стандартные базисные препараты заведомо малоэффективны, поэтому необходимо обсудить возможность назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Раннее выявление и своевременное вмешательство имеют решающее значение для предотвращения

долгосрочных структурных повреждений, улучшения качества жизни и снижения бремени болезни. При этом имеется достаточно узкое окно возможностей для назначения наиболее активных ГИБП с целью получения максимального эффекта [1].

Помимо своевременности применения современной терапии необходим правильный выбор препарата. Важно учитывать не только клиническую эффективность, но и возможность предотвращения прогрессирования структурных изменений в позвоночнике, лежащее в основе необратимых функциональных нарушений [2]. Если в течение десятилетий наиболее распространенными ГИБП при SpA были ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), за последние несколько лет на первое место в терапии как анкилозирующего спондилита (АС), так и ПсА вышли ингибиторы интерлейкина 17А (ИЛ-17А). Это обусловлено патогенетически – ИЛ-17А является ключевой мишенью терапевтического воздействия при SpA [3]. Кроме того, получено множество доказательств клинической и структурно-модифицирующей эффективности ингибиторов этого важнейшего противовоспалительного цитокина [2, 4].

На сегодняшний день особое внимание привлекает российский оригинальный препарат из группы ингибиторов ИЛ-17А нетакимаб (Эфлейра®, ЛП-005439, АО «БИОКАД»). Нетакимаб доказал свою эффективность в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ) фазы III при



псориазе [5], АС [6] и ПсА [7]. В настоящее время нетакимаб широко применяется для лечения разных форм СпА. Однако исследований, посвященных оценке его применения в реальной клинической практике, пока недостаточно.

Целью данного исследования стала оценка эффективности и безопасности нетакимаба при СпА с преимущественно аксиальным поражением – анкилозирующим и псориатическим спондилитами.

Материал и методы

Проведено открытое наблюдательное исследование, в основу которого легли данные Московского областного регистра больных ревматическими заболеваниями, получающих генно-инженерную биологическую и таргетную терапию. Регистр был создан на инициативной основе в отделении ревматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и утвержден приказом Министерства здравоохранения Московской области от 18.03.2019 № 256 «О создании Московского областного ревматологического центра».

Нами были проанализированы случаи лечения нетакимабом пациентов с наиболее клинически значимыми заболеваниями из группы СпА. В исследование включали лиц с диагнозами «анкилозирующий спондилит» (код М45 по Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10)) и «псориатический спондилит», «аксиальный псориатический артрит» (код М07.2 по МКБ-10), старше 18 лет, которые получали терапию нетакимабом на протяжении трех месяцев и более в условиях дневного стационара с января 2021 г. по июнь 2023 г.

Диагноз АС устанавливался по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [8], включая наличие двустороннего сакроилиита не менее второй стадии по данным рентгенографии таза. Все больные АС также соответствовали классификационным критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS) 2009 г. для аксиального СпА [9]. Пациенты с аксПсА соответствовали Классификационным критериям псориатического артрита (CASPAR) для ПсА [10]. Кроме того, у них инструментально (с помощью рентгенографии или магнитно-резонансной томографии) был подтвержден сакроилиит, а также имела место другая симптоматика спондилита, а именно: боль воспалительного характера в спине, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника, синдесмофиты [11].

В соответствии с инструкцией по применению нетакимаб назначался при активном АС пациентам с недостаточным ответом на стандартную терапию, а также при активном ПсА (включая аксПсА) в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию. До назначения нетакимаба больные могли получать другие ГИБП.

При АС нетакимаб применялся в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая. Препарат вводился один раз в неделю на нулевой, первой и второй неделях, затем – каждые две недели. При аксПсА нетакимаб вводился в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая по следующей схеме: один раз в неделю на нулевой, первой и второй неделях, затем – каждые две недели до десятой недели включительно. С 14-й недели нетакимаб вводился в дозе 120 мг один раз в четыре недели. При недостаточном ответе он применялся в дозе 120 мг один раз в две недели.

В качестве основного метода оценки патологического процесса использовали Батский индекс активности анкилозирующего спондилита (BASDAI) [12]. Это один из основных индексов, применяющихся при СпА, отличающийся простотой, доступностью и высокой скоростью оценки. В клинических рекомендациях Минздрава России данный индекс рекомендован также при ПсА [13].

Значения BASDAI четыре балла или более рассматривались как высокий уровень активности болезни, требующий коррекции терапии.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.22. Числовые значения непрерывных параметров представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения. С целью установления значимости различий для ранговых значений применялся хи-квадрат Пирсона. Для определения значимости различий средних значений использовались непараметрические тесты: критерий знаковых рангов Вилкоксона, U-критерий Манна – Уитни. Принимался 5%-ный уровень статистической значимости ($p < 0,05$).

Результаты

В исследование включены 45 больных, из них 27 (60%) мужчин и 18 (40%) женщин. Средний возраст участников исследования составил $46,89 \pm 12,69$ года. Диагноз АС установлен у 19 (42,2%) больных, аксПсА – у 28 (57,8%).

Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Длительность болезни к моменту назначения нетакимаба в среднем составила около семи лет.

Пациенты с АС и аксПсА статистически значимо не различались по полу, возрасту и длительности болезни, а также исходному значению BASDAI. HLA-B27-позитивность наблюдалась у 37,8%, однако это число может быть заниженным, поскольку у части пациентов тест не был проведен, так как расходы на него не покрываются в рамках системы обязательного медицинского страхования.

У всех больных имели место признаки спондилита: инструментально подтвержденный сакроилиит, у большинства в сочетании с такими симптомами, как воспалительная боль в спине, ограничение



подвижности в поясничном отделе позвоночника, наличие синдесмофитов. Среди внескелетных проявлений наиболее часто наблюдались периферический артрит (73,3%) и энтезиты (62,2%). Развитие дактилитов зафиксировано у 13,3% больных. У двух пациентов с аксПсА обнаружены рентгенологические признаки акроостеолиза.

До назначения нетакимаба 64,0% больных получали стандартные базисные противовоспалительные препараты (от одного до четырех), большинство – метотрексат. Системную терапию глюкокортикоидами (внутрь или внутривенно в виде пульс-терапии) применяли 17,8% пациентов.

В 68,9% случаев нетакимаб назначался в качестве первого ГИБП. Ранее 31,1% больных получали другие ГИБП (либо ингибиторы ФНО, либо другие ингибиторы ИЛ-17А – секукинумаб или иксекизумаб). При этом трое больных получали препараты обеих групп. Основной причиной отмены предшествовавшей терапии ГИБП была вторичная неэффективность.

Среднее значение исходной активности болезни по BASDAI составило $4,72 \pm 1,39$ балла, что соответствовало высокому уровню активности болезни.

Средняя продолжительность лечения нетакимабом в указанный период составила $9,4 \pm 4,07$ месяца. Длительность приема – от трех до 24 месяцев. Так, 44 (98,0%) больных получали нетакимаб шесть месяцев и более, 17 (37,7%) – 12 месяцев и более. На момент окончания периода наблюдения 39 (86,7%) пациентов продолжали получать нетакимаб. У шести (13,3%) нетакимаб был отменен. Причиной отмены нетакимаба у пяти (11,1%) пациентов была вторичная неэффективность (ускользание эффекта) через 9–12 месяцев от начала лечения, у одного (2,2%) – первичная неэффективность через три месяца от начала лечения. Случаев отмены нетакимаба из-за непереносимости не зафиксировано.

Двое больных были переведены на адалимумаб, один – на голимумаб, один – на инфликсимаб, двое пациентов – на секукинумаб.

Динамика значений BASDAI на фоне лечения представлена в табл. 2.

Если средние значения BASDAI исходно соответствовали высокому уровню активности процесса и требовался пересмотр терапии, то уже через три месяца от начала лечения нетакимабом его значения соответствовали уровню умеренной/приемлемой активности и оставались такими на протяжении всего периода наблюдения с тенденцией к дальнейшему снижению. Небольшое повышение среднего значения BASDAI к 15-му месяцу может быть объяснено малым количеством пациентов, которые находились на лечении 15 месяцев и более. Таковых было восемь человек.

Изменение значения BASDAI на всех контрольных точках (с третьего до 15-го месяца) относительно исходного значения было статистически значимым ($p < 0,05$).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СпА, получавших терапию нетакимабом в реальной клинической практике

Показатель	Значение
Диагноз, абс. (%):	
■ анкилозирующий спондилит	19 (42,2)
■ псориатический спондилит	28 (57,8)
Длительность болезни к моменту назначения нетакимаба, мес.	$87,42 \pm 71,91$
Тест на HLA-B27, абс. (%):	
■ позитивный	17 (37,8)
■ негативный	21 (46,7)
■ нет данных	7 (15,6)
Основные клинические характеристики, абс. (%):	
■ спондилит	45 (100)
■ периферический артрит	33 (73,3)
■ энтезит	28 (62,2)
■ дактилит	6 (13,3)
■ остеоз	2 (4,4)
Стандартные базисные препараты, принимаемые до назначения нетакимаба, абс. (%):	29 (64,0)
■ метотрексат	23 (51,1)
■ сульфасалазин	13 (28,9)
■ лефлуномид	4 (8,9)
Глюкокортикоиды системные, абс. (%)	8 (17,8)
Генно-инженерные биологические препараты, принимаемые до назначения нетакимаба:	14 (31,1)
■ ингибиторы ФНО	7 (15,6)
■ ингибиторы ИЛ-17А	10 (22,2)

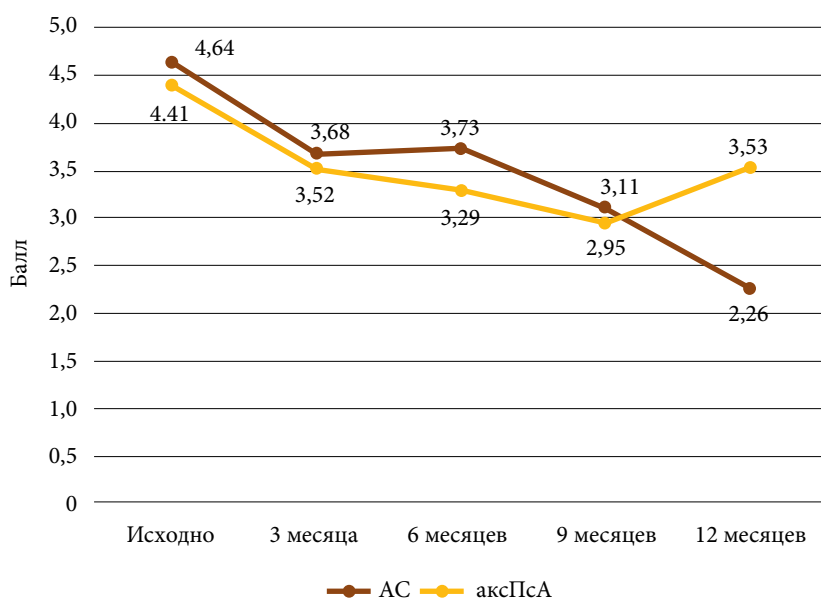
Таблица 2. Динамика значений BASDAI на фоне лечения нетакимабом, балл

Этапы оценки активности болезни	Среднее значение	p при сравнении с исходным значением*
Исходно	$4,50 \pm 1,12$	–
Через 3 месяца	$3,58 \pm 1,62$	0,000
Через 6 месяцев	$3,47 \pm 1,78$	0,001
Через 9 месяцев	$2,99 \pm 1,52$	0,003
Через 12 месяцев	$2,82 \pm 1,14$	0,015
Через 15 месяцев	$3,39 \pm 0,72$	0,021

* Критерий знаковых рангов Вилкоксона.

Динамика показателей BASDAI на фоне лечения нетакимабом у пациентов с АС и аксПсА представлена на рисунке. В целом по каждому из состояний в отдельности она повторяла динамику во всей группе. Так, значимое снижение значений BASDAI наблюдалось уже через три месяца терапии нетакимабом как при АС, так и при аксПсА. Статистически значимых различий между исходными значениями BASDAI и его значениями на всех контрольных точках (с третьего до 12-го месяца) не получено ($p < 0,05$).

Статистически значимых различий в отношении изменения показателей BASDAI на фоне лечения в зависимости от пола, позитивности по HLA-B27, наличия в анамнезе опыта лечения другими ГИБП не выявлено ($p < 0,05$).



Динамика значений BASDAI на фоне лечения нетакимабом у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим спондилитом на фоне лечения нетакимабом

Было также проведено исследование возможных факторов, отличавших пациентов, которым нетакимаб был отменен. Значимых различий в зависимости от пола, возраста, позитивности по HLA-B27, наличия в анамнезе опыта лечения другими ГИБП, исходного значения BASDAI не отмечено ($p < 0,05$). Значения BASDAI у больных, у которых нетакимаб был отменен уже к третьему месяцу терапии, увеличились на 0,97 балла, в то время как у продолживших лечение снизились на 1,07 балла. Однако данные различия не были статистически значимыми в связи с малым количеством наблюдений с отменой нетакимаба – всего шесть больных.

На фоне лечения нетакимабом серьезных нежелательных реакций не наблюдалось.

Обсуждение

Насколько нам известно, это первая публикация открытого регистрового исследования нетакимаба при АС и аксПсА в реальной клинической практике. Ранее были описаны отдельные клинические случаи успешного применения нетакимаба при псориазе [14]. При ревматической патологии подобные публикации нам неизвестны.

Результаты нашей работы подтвердили достаточно высокую эффективность нетакимаба при наиболее клинически важных формах СпА с преимущественно аксиальным поражением – АС и аксПсА (псориатическом спондилите). Полагаем, что данные нозологии могут быть функционально объединены общностью клинических проявлений и течения, хотя между ними, несомненно, имеются определенные различия.

В исследуемой когорте клинические проявления и активность болезни по BASDAI при АС и аксПсА были практически сопоставимы, что подтверждает мнение ряда зарубежных исследователей [15].

Нам представляется особенно важным получение доказательства эффективности нетакимаба при аксПсА, которая не отличалась от эффективности при АС, поскольку исследований, демонстрирующих положительный эффект ингибиторов ИЛ-17А при псориатическом спондилите немного. Так, в один из последних метаанализов РКИ при аксиальном СпА, включая АС, вошли девять крупных РКИ, посвященных лечению ингибиторами ИЛ-17А [4], в том числе нетакимабом [16].

Оценке лечения аксПсА ингибиторами ИЛ-17А было посвящено РКИ MAXIMIZE [17]. В исследовании показано, что секукинумаб в дозах 300 и 150 мг по сравнению с плацебо обеспечивал значительное улучшение признаков и симптомов аксиального заболевания у пациентов с ПсА и аксиальными проявлениями при неадекватном ответе на НПВП. Опубликованы результаты субанализов РКИ фазы III, демонстрирующие эффективность при аксПсА ингибитора ИЛ-17А иксекизумаба [18] и ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба [19], а также ингибитора янус-киназ упадациниба [20].

В рамках исследования фазы III PATERA также проводился субанализ эффективности нетакимаба по таким показателям, как значения BASDAI и шкалы активности заболевания при анкилозирующем спондилите (ASDAS) с определением уровня С-реактивного белка, используемой преимущественно для оценки аксиального поражения. Через год терапии более чем у 80% пациентов отмечались значения BASDAI менее четырех баллов, а у 38,9% – значения ASDAS менее 1,3 балла [7, 21].

Выводы

В отношении лечения ингибиторами ИЛ-17А в условиях реальной клинической практики в основном получены данные по секукинумабу. В частности, продемонстрированы хорошие результаты в отношении продолжительности лечения (retention rate) и клинического ответа при АС и ПсА [22–24], без конкретизации эффективности при аксПсА.

Результаты нашего исследования, проведенного в условиях клинической практики, подтвердили результаты РКИ нетакимаба при АС и ПсА, особенно при аксПсА. Так, доказана высокая эффективность и безопасность препарата. Это позволит правильно позиционировать его как препарат первого ряда биологической терапии при разных вариантах СпА.

С одной стороны, определенные ограничения накладывают небольшой объем когорты и открытый характер исследования. С другой стороны, подобные работы способствуют правильному позиционированию лекарственных препаратов.



Полученные нами данные позволяют рассматривать нетакимаб в качестве препарата с хорошим потенциалом при АС и псориатическом спондилите. За 2,5 года лечение нетакимабом продолжили 86,7% больных. Его безопасность можно оценить как высокую, поскольку не было произведено ни одной отмены в связи с развитием нежелательных реакций, а серьезные нежелательные реакции отсутствовали. Считаем, что целесообразно продолжить исследование нетакимаба при АС и аксПсА в реальной клинической практике, в том числе с применением методов инструментального контроля. 🌟

Литература

1. Benavent D., Capelusnik D., Ramiro S., Navarro-Compán V. Looking through the window of opportunity in axial spondyloarthritis? *Joint Bone Spine*. 2023; 90 (6): 105603.
2. Каратеев Д.Е. Как остановить прогрессирование структурных изменений при анкилозирующем спондилите? Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (40): 26–34.
3. Sánchez-Rodríguez G., Puig L. Pathogenic role of IL-17 and therapeutic targeting of IL-17F in psoriatic arthritis and spondyloarthropathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (12): 10305.
4. He C., Xue C., Zhu G., Kang P. Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: a combined and updated meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2021; 46 (4): 895–906.
5. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (2): 15–28.
6. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Эрдес Ш. и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17а, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (4): 376–386.
7. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лиля А.М. и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (5): 480–488.
8. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984; 27 (4): 361–368.
9. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R., et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (6): 777–783.
10. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (8): 2665–2673.
11. Poddubnyy D., Jadon D.R., van den Bosch F., et al. Axial involvement in psoriatic arthritis: an update for rheumatologists. *Semin. Arthritis Rheum.* 2021; 51 (4): 880–887.
12. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G., et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol.* 1994; 21 (12): 2286–2291.
13. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Клинические рекомендации // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/562_2 (дата обращения: 02.07.2023).
14. Хотко А.А., Круглова Л.С., Помазанова М.Ю., Хотко Р.А. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза. *Медицинский алфавит*. 2020; 6: 28–33.
15. Regierer A.C., Weiß A., Proft F., et al. Comparison of patients with axial PsA and patients with axSpA and concomitant psoriasis: an analysis of the German register RABBIT-SpA. *RMD Open*. 2023; 9 (1): e002837.
16. Erdes S., Nasonov E., Kunder E., et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020; 38 (1): 27–34.
17. Baraliakos X., Gossec L., Pournara E., et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (5): 582–590.
18. Kavanaugh A., Marzo-Ortega H., Vender R., et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37 (4): 566–574.
19. Mease P.J., Helliwell P.S., Gladman D.D., et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: a post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3: e715–e723.



20. Baraliakos X., Ranza R., Östör A., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active psoriatic arthritis and axial involvement: results from two phase 3 studies. *Arthritis Res. Ther.* 2023; 25 (1): 56.
21. Корогаева Т.В., Мазуров В.И., Лида А.М. и др. Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориазического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (1): 47–55.
22. Moskal M., Krawiec P., Zaręba W., et al. Drug retention and safety of secukinumab in a real-world cohort of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19 (23): 15861.
23. Sivera F., Núñez-Monje V., Campos-Fernández C., et al. Real-world experience with secukinumab in the entire axial spondyloarthritis spectrum. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1156557.
24. Gladman D.D., Choquette D., Khraishi M., et al. Real-world retention and clinical effectiveness of secukinumab for psoriatic arthritis: results from the canadian spondyloarthritis research network. *J. Rheumatol.* 2023; 50 (5): 641–648.

The Use of Netakimab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Spondylitis in Real Clinical Practice

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., E.L. Luchikhina, PhD

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

Spondyloarthritis (SpA) is a group of chronic inflammatory diseases involving the spine, peripheral joints, and entheses, which is of great medical and social importance. Among them, ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic spondylitis (axial psoriatic arthritis – axPsA) most often require the biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (biologics). Therefore, the issues of positioning and selection of specific drugs are very relevant. Special attention is drawn now to the netakimab, original Russian drug from the group of IL-17A inhibitors. Netakimab has been shown to be effective in phase III randomized clinical trials for psoriasis, AS, and psoriatic arthritis (PsA).

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of netakimab in SpA with a predominantly axial involvement.

Material and methods. *This open observational study is based on data from the Moscow Regional Register of Patients with Rheumatic Diseases Receiving Biological and Targeted Therapy. Patients ≥ 18 y.o. who received netakimab in real clinical practice for ≥ 3 months in a day care unit from January 2021 to June 2023 with the diagnosis of AS (ICD-10 code M45) and axPsA (ICD-10 code M07.2) were included. The diagnosis of AS was established according to the modified New York criteria (1984), all AS patients also met the ASAS classification criteria for axial SpA (2009). The diagnosis of axPsA was established in patients who met the CASPAR criteria for PsA, and also had sacroiliitis proven by visualization (radiological or magnetic resonance imaging) and other symptoms of spondylitis (inflammatory back pain, limited mobility in the lumbar spine, syndesmophytes). Netakimab was prescribed in active AS, as well as in active axPsA as monotherapy or in combination with synthetic basic medications in case of insufficient response to standard therapy in a dose of 120 mg in the form of two subcutaneous injections of 1 ml (60 mg) of the drug each in accordance with the instructions for use. The BASDAI index was used to assess disease activity, with a score of 4 or higher being considered a high disease activity level.*

Results. *45 patients were included: 27 (60%) men and 18 (40.0%) women, mean age 46.89 ± 12.69 years, the diagnosis of AS was established in 19 (42.2%), axPsA in 28 (57.8%) patients. The average duration of the disease was 87.42 ± 71.91 months, HLA-B27 positive 37.8%, negative 46.7%, 15.6% were not tested. The initial BASDAI index was 4.72 ± 1.39 points. 31.1% of patients had previous experience with other biologics. The duration of treatment with netakimab was 9.40 ± 4.07 months (from 3 to 24 months). 39 (86.7%) patients continued to receive netakimab at the end of the observation period, in 6 (13.3%) patients netakimab was discontinued due to inefficiency – primary in 1 patient and secondary in 5 patients. There were no cases of discontinuation of netakimab due to intolerance. Already after 3 months from the start of treatment with netakimab, the BASDAI index decreased to the level of moderate disease activity (3.58 ± 1.62) and remained at this level during the entire follow-up period, demonstrating a trend towards a further decrease – 3.39 ± 0.72 at 15 month ($p < 0.05$ at all control points). There were no statistically significant differences in the BASDAI change during treatment, depending on the diagnosis (AS or axPsA), gender, HLA-B27 positivity, history of treatment with other biologics ($p > 0.05$).*

Conclusions. *This study, which is the first publication of an open registry study of netakimab in AS and axPsA in real clinical practice, confirmed the high efficacy of netakimab with a good safety profile (no serious adverse reactions, no withdrawals due to intolerance).*

Key words: *netakimab, ankylosing spondylitis, psoriatic spondylitis, real clinical practice, register*

ПРЕПАРАТ ЭФФЕКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ ВСЕХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

АРТРИТ

82%

пациентов
достигли ответа
по ACR20*

ПСОРИАЗ

83%

пациентов
достигли ответа
по PASI75*

ЭНТЕЗИТ

63%

пациентов достигли
разрешения
энтезита*

ДАКТИЛИТ

77%

пациентов достигли
разрешения
дактилитов*

**ВЫРАЖЕНО СНИЗИЛАСЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ
АКСИАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ* НА 24-Й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ**

2 РЕЖИМА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ**

**Разовая доза 120 мг
Индукция 0,1,2 недели**

Далее:
1 раз в 2 недели, начиная с недели
4 по неделю 10 включительно,
далее 1 раз в 4 недели с недели 14

Пациентам с наличием спондилита или не достигшим клинической эффективности при применении нетакимаба 1 раз в 4 недели возможно назначение препарата 1 раз в 2 недели

* Biocad Data on File, 2019

** ИМП ГРЛС

BCD-085-8 PATERA. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-085 у пациентов с псориатическим артритом.

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарат Эфлейра®.

Краткое описание препарата Эфлейра®:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

Показания к применению:

Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамnestическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

Режим дозирования:

• Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
• Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
• Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели. 2 режима введения препарата при псориатическом артрите*: Разовая доза 120 мг. Индукция 0,1,2 недели. Далее: 1 раз в 2 недели, начиная с недели 4 по неделю 10 включительно, далее 1 раз в 4 недели с недели 14. Пациентам с наличием спондилита или не достигшим клинической эффективности при применении нетакимаба 1 раз в 4 недели, возможно назначение препарата 1 раз в 2 недели.

Особые указания:

• Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез,

ACR20 – индекс оценки изменений симптомов артрита (20% улучшение).

PASI75 – % пациентов, достигших 75% улучшения в отношении проявлений псориаза.

относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.

- Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.
- При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.
- Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.
- Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5% случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.

RU.EFLP.00149.23.07.2020

РЕКЛАМА

BIOCAD
Biotechnology Company