ПРИМЕНЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НЕТАКИМАБ ПРИ ПСОРИАЗЕ

Учебное пособие для врачей-дерматовенерологов

Москва – 2020

Методические рекомендации утверждены и рекомендованы к использованию в клинической практике

ПОТЕКАЕВЫМ НИКОЛАЕМ НИКОЛАЕВИЧЕМ,

д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

РАЗНАТОВСКИМ КОНСТАНТИНОМ ИГОРЕВИЧЕМ,

д.м.н., профессор, декан терапевтического факультета СЗГМУ, заведующий кафедрой дерматовенерологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, главный внештатный специалист по дерматологии и косметологии СЗФО, главный дерматовенеролог Комитета Здравоохранения Администрации Санкт-Петербурга

Составители:

Круглова Лариса Сергеевна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации

Шатохина Евгения Афанасьевна — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации

Хотко Алкес Асланчериевич — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации

Медико-социальная значимость псориаза заключается в широкой распространенности среди различных возрастных групп, выраженном снижении качества жизни пациентов, возможном тяжелом исходе, особенно при ассоциации с коморбидной патологией. По данным эпидемиологических исследований распространенность псориаза в России превышает 2% населения, а по влиянию на качество жизни данный дерматоз занимает лидирующее место. Учитывая, что пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза составляют около 30% от общего числа больных псориазом и тот факт, что большинство пациентов данной категории получают недостаточно эффективную терапию, назначение лечения должно проводиться с позиции системности воспалительного процесса и в соответствие с концепцией T2T, которая подразумевает своевременное назначение таргетных генно-инженерных биологических препаратов.

В 2019 году был зарегистрирован новый отечественный генно-инженерный биологический препарат Эфлейра® (МНН: нетакимаб) с показаниями к применению псориаз среднетяжелого и тяжелого течения.

Пособие состоит из традиционных блоков информации, включающих общие современные сведения об этиологии и патогенезе, семиотику клинических симптомов. В методическом пособии отражены основные положения, касающиеся терапии тяжелых форм дерматоза с применением отечественного генно-инженерного препарата Эфлейра®, приведены данные эффективности в различные периоды наблюдений. Данное пособие отражает специфику назначения генно-инженерных препаратов, начиная от отбора пациентов и дальнейшей тактики ведения. Делается акцент на мониторинге безопасности, что необходимо при длительном применении системной терапии.

Рекомендуется для врачей-дерматовенерологов, врачей смежных специальностей и студентов (ординаторов) медицинских вузов.

СОДЕРЖАНИЕ

Псориаз 7

Определение 7

Этиология псориаза 7

Патогенез псориаза 8

Псориаз и коморбидная патология 9

Клиническая картина 11

Качество жизни 12

Терапия псориаза 12

Генно-инженерные биологические препараты 14

Российский оригинальный ингибитор ИЛ-17 16

Эффективность и безопасность препарата нетакимаб 21

Обследование пациентов перед назначением ГИБП 30

Возможные побочные эффекты применения ГИБП и их купирование 32

Мониторинг и оценка эффективности препарата нетакимаб 33

Комбинированная терапия 33

Переход на другие виды терапии 33

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, с недостаточно изученными этиологией и патогенезом и выраженным негативным воздействием на качество жизни пациентов. Распространенность псориаза в мире колеблется от 0,09% до 11,43%, по крайней мере 125 миллионов человек во всем мире страдают этим заболеванием, что ставит проблему лечения псориаза в разряд глобальных. Для псориаза характерно непредсказуемое течение, а также множество внешних триггеров и сопутствующих (коморбидных) заболеваний, в том числе псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника и депрессия.

В 2014 году государства-члены ВОЗ признали псориаз серьезным заболеванием (NCD) в мировом масштабе [Резолюция WHA67 Ассамблеи ВОЗ, 2012.]. В принятой резолюции подчеркивается, что многие больные в мире страдают из-за неправильного или несвоевременного диагноза, неадекватных способов лечения и недостаточного доступа к медицинской помощи и из-за социальной стигматизации. Этот глобальный доклад о псориазе преследовал цель привлечь всеобщее внимание к данной проблеме и обязать всех, имеющих отношение к принятиям решения, нести ответственность и предпринимать меры практическими решениями для улучшения медицинской помощи и социальной интеграции данной категории пациентов. В докладе подчеркивается, что большую часть проблем, вызванных этим распространенным и сложным заболеванием, можно избежать. Для этого необходимо обеспечить раннюю диагностику и доступность высокоэффективных методов терапии.

Глобальное исследование заболеваемости в 2010 году [Global Burden of Disease Study; 2012.] было попыткой измерить степень инвалидности или потери здоровья из-за различных заболеваний. Один из показателей, обычно используемых для этого измерения, является год жизни с поправкой на инвалидность — Daly, который равен сумме лет, прожитых с инвалидностью (YLDs), и лет, потерянных из-за заболевания (YLLs). Один Daly равен одному потерянному году здоровой жизни. Анализ показал, что бремя псориаза является высоким, а среднее значение Daly для псориаза в 2010 году оценивалось в 1 050 660, что вдвое больше, чем для острого гепатита С.

ПСОРИАЗ

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10 L40

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Псориаз — генетически детерминированное мультифакторное заболевание, характеризующееся повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, обусловленной активированными Т-лимфоцитами и синтезом провоспалительных цитокинов. Псориаз — это не только разнообразная клиническая (различные формы псориаза), но и сложная генетическая (генотипы псориаза) гетерогенность, его связь перекрывается с коморбидностями и аутоиммунными заболеваниями.

ЭТИОЛОГИЯ ПСОРИАЗА

Этиология псориаза до сих пор остается неясной, хотя имеются доказательства генетической предрасположенности, ведущей роли иммунной системы в причинно-следственной связи псориаза. Развитие псориаза может провоцироваться внешними и внутренними триггерами, включая травму, ультрафиолет, инфекции, системные препараты и стресс. На сегодняшний день выявлено по крайней мере девять хромосомных локусов со статистически значимой связью с псориазом; эти локусы называют генами восприимчивости (PSORS1-PSORS9). Основные генетические детерминанты псориаза связаны с PSORS1, на остальные 8 приходится от 35 до 50%. Исследования последних лет доказали, что клинические варианты псориаза генетически неоднородны как минимум на уровне PSORS1. Наиболее значимая ассоциация на сегодняшний день была определена для кодирования генов рецептора интерлейкина-23 и в нетранслируемой области гена интерлейкина-12B (ИЛ-12B P40), которые расцениваются как повышенный риск развития псориаза. Варианты ИЛ-23R также связаны с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. Еще один ген, CDKAL1, связан с псориазом, болезнью Крона и сахарным диабетом 2 типа. Эти данные подтверждают возможную связь псориаза с болезнью Крона, сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями и системность процесса.

ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗА

Причины развития псориаза сложны и определяются в первую очередь аберрантным иммунным ответом в коже, модифицируемым генетической восприимчивостью и различными стимулами окружающей среды (травма кожи, инфекция и прием препаратов). Врожденная иммунная система обеспечивает раннее реагирование на факторы внешней среды. В качестве индуктора воспаления выступают дендритные клетки и интерферон-α, затем через комплексы антимикробного пептида LL-37 кателицидин и TLR посредством трансляции ДНК формируется провоспалительный стимул, который реализует иммунологическую толерантность при псориазе. Сами кератиноциты являются источником антимикробных пептидов, в том числе LL-37, дефензинов и S100A7 (psoriasin). В дополнение к их антимикробной активности, антимикробные пептиды обеспечивают хемотаксис иммунокомпетентных клеток, в том числе дендритных клеток и Т-лимфоцитов. Кератиноциты также имеют потенциал в иммунной реактивности. Они реагируют на цитокины дендритных клеток и Т-лимфоцитов, включая интерфероны, ФНО, ИЛ-17, ИЛ-20, и, в свою очередь, они секретируют провоспалительные цитокины (например, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α) и хемокины (например, интерлейкин-8). Таким образом реализуется взаимодействие между эффекторами врожденной и адаптивной иммунной системами и формируется воспалительный процесс.

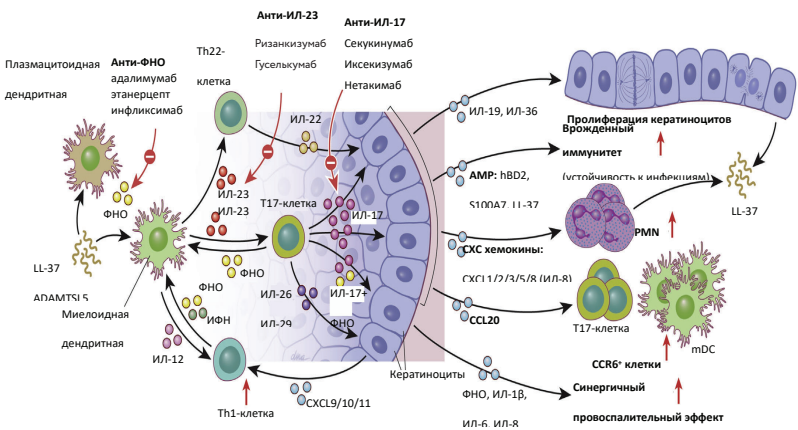


Рис. 1 — Основные сигнальные пути при псориазе
[адаптировано из Jason E. Hawkes, et al., 2017]

По последним данным основной осью девиации при псориазе является ИЛ-17, когда ряд типов клеток, обнаруженных в очагах псориатических высыпаний, вырабатывает ИЛ-17, включая CD4+ Т-клетки (Th17), CD8+ Т-клетки (TC17), врожденные лимфоидные клетки. Выработка ИЛ-17 в этих клетках определяется ИЛ-23, который преимущественно синтезируется в дендритных клетках кожи. После презентации специфических аутоантигенов псориаза и (или) определенных стимулов внешней среды (например, травма или инфекция) в препсориатическом очаге Th17-продуцирующие клетки начинают производить значительное количество ИЛ-17 (ИЛ-17A/ИЛ-17F), а также ФНО, ИЛ-26 и ИЛ-29 (ИФН-γ). Совместно эти сигналы цитокинов формируют «упреждающий» воспалительный ответ в кератиноцитах. ИЛ-17 также синергично взаимодействует с ФНО, потенцируя ИЛ-17 индуцированную транскрипцию нескольких провоспалительных генов (например, ФНО, ИЛ-1b, ИЛ-6 и ИЛ-8), что активирует дендритные клетки и способствует дифференцировке Th17-клеток в коже и их миграции в лимфоузлы.

ПСОРИАЗ И КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ

В последнее десятилетие растет осознание того, что псориаз — это больше, чем просто поражение кожи, и что он имеет системные проявления, которые являются общими с другими хроническими воспалительными заболеваниями, такими как болезнь Крона, сахарный диабет, метаболический синдром, депрессия, и возможно, онкологические заболевания кожи. Псориатический артрит имеет общие пути в патогенезе и отчетливый терапевтический спектр.

Возникающее понимание связи между псориазом тяжелого течения и риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни и увеличения смертности из-за ССЗ, также свидетельствует о наличии системного воспалительного процесса. Связующими звеньями при этом могут быть как сигнальные пути воспаления, так и эндотелиальная активация. Эти данные обосновывают целесообразность «раннего» назначения системных препаратов.

Таблица 1. Данные систематических обзоров литературы и метаанализа 79 исследований

Признаки (%)	Исследования (N)	Точечная оценка (%)	95% ДИ
Тревожность	11	30,2	21,7-38,8
Псориатический артрит	34	24,1	19,3-29,0
Депрессия	21	21,7	15,1-28,3
Гипертензия	20	21,2	19,2-23,3
Ожирение	9	11,9	7,2-16,8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	10,2	7,7-12,8
Диабет	21	8,5	7,4-9,6
Гиперлипидемия, дислипидемия, Гипергликемия	7	7,4	6,5-8,4
ВЗК (болезнь Крона, НЯК)	3	0,8	0,1-1,4
Лимфома	5	0,2	0,1-0,3

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника;
ДИ — доверительный интервал.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Псориаз поражает кожу и ногтевые пластины и связан с риском развития ряда сопутствующих (коморбидных) заболеваний, которые могут влиять на клиническую картину.

Вульгарный псориаз характеризуется появлением на коже папулезных элементов розово-красного цвета с четкими границами, склонных к слиянию и образованию бляшек, покрытых серебристо-белыми чешуйками. Бляшки располагаются преимущественно на волосистой части головы, разгибательной поверхности локтевых, коленных суставов, в области поясницы, крестца, однако могут локализоваться на любых других участках кожного покрова. У больных с ожирением, сахарным диабетом, дисфункцией щитовидной железы отмечается повышенная экссудация в очагах поражения, при этом появляются серовато-желтые чешуйко-корки (экссудативный псориаз). Каплевидный псориаз является острой формой заболевания, характеризуется появлением на коже многочисленных каплевидных папул ярко-красного цвета с небольшим шелушением и инфильтрацией. Часто возникает в детском или подростковом возрасте и развивается после перенесенных инфекционных заболеваний стрептококковой этиологии. Каплевидный псориаз может трансформироваться в вульгарный. Пустулезный псориаз может проявляться в виде генерализованных (тип Цумбуша) или ограниченных (тип Барбера) высыпаний, чаще располагающихся в области ладоней и подошв, представленных поверхностными пустулезными элементами. Псориатическая эритродермия чаще возникает в результате обострения уже существующего обыкновенного псориаза под влиянием раздражающих факторов или нерационального лечения (отмена системных кортикостероидов, прием ванн в прогрессирующей стадии, избыточная инсоляция или передозировка ультрафиолетовых лучей, использование высоких концентраций мазей при обострении).

Поражение суставов может развиваться одновременно с псориатическими высыпаниями на коже или предшествовать им. У примерно 40% больных развивается псориатический артрит, который может приводить к инвалидизации.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Псориаз негативно влияет не только на физическое состояние пациентов, но и вызывает большую эмоциональную и социальную нагрузку. Наиболее часто пациенты испытывают раздражение (гнев) или, наоборот, беспомощность, у них чаще присутствуют суицидальные идеи. В исследовании с включением 127 пациентов с псориазом 9,7% сообщили о суицидальных мыслях и 5,5% сообщили про активные суицидальные мысли во время учебы. В других исследованиях, проведенных в США, было выявлено, что 98% пациентов отмечают влияние псориаза на их эмоциональную жизнь (настроение, самооценка), 94% — на социальную жизнь, 70% — на семейную жизнь, 68% — на профессиональную карьеру, 38% — на физическую активность, 17% — на сексуальную жизнь.

Ряд исследований показали, что от 40% до 50% пациентов на сегодняшний день не удовлетворены лечением. При этом следует отметить, что от 30% до 50% пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом получают только топическую терапию или не получают никакого лечения. Таким образом, на сегодняшний день неоспоримым является тот факт, что бремя псориаза выходит за пределы физических страданий и даже пациенты с небольшими поражениями считают свою болезнь большой проблемой в повседневной жизни. Реальное улучшение качества жизни у пациентов с псориазом становится очевидно только тогда, когда достигается полное или почти полное очищение кожного покрова (PASI 90-PASI 100).

ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА

Цели лечения:

- уменьшение (полное купирование) клинических проявлений заболевания, достижение PASI 90-PASI 100;
- уменьшение частоты рецидивов дерматоза (длительный контроль над заболеванием);
- улучшение качества жизни больного (возможный критерий — ДИКЖ<5);
- контроль течения коморбидных заболеваний (купирование системного воспалительного процесса, выбор метода лечения с возможностью влиять и на псориаз, и на коморбидную патологию).

Европейский консенсус по определению задач терапии псориаза разработал фундамент для оптимизации лечения через стандартизацию терапевтических решений на основании конечных точек (регресс клинических симптомов, улучшение качества жизни) и объективных параметров эффективности (индексы дерматологического статуса), оцениваемых на протяжении определенных периодов времени (устанавливаются для каждого метода). Принципиальный выбор метода терапии зависит от степени тяжести: ограниченный псориаз — монотопическая терапия, фототерапия, комбинированные методы, при распространенном псориазе рассматривается вопрос о системной терапии (базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей) или фототерапии (ПУВА, УФВ).

Обобщая данные литературы, можно сделать вывод, что базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, циклоспорин и ацитретин) являются полностью интегрированными в набор терапевтических мероприятий для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Однако базисные системные методы лечения псориаза по данным различных авторов эффективны у 50-70% пациентов по PASI 75, при повторных курсах их эффективность значительно снижается. Новый класс препаратов ГИБП, действие которых направлено на ключевые сигнальные пути воспалительного каскада при псориазе, обладают большей эффективностью.

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Биологические препараты, созданные с помощью методов генной инженерии, чаще всего представляют собой моноклональные антитела, применяемые с терапевтической целью. При псориазе ГИБП назначаются при неэффективности или наличии противопоказаний для других видов системной терапии или фототерапии.

Согласно рекомендациям экспертов GRAPPA, заключению Экспертного совета российских ученных ГИБП в ряде клинических случаев могут быть использованы в качестве фармакотерапии первой линии (табл. 2).

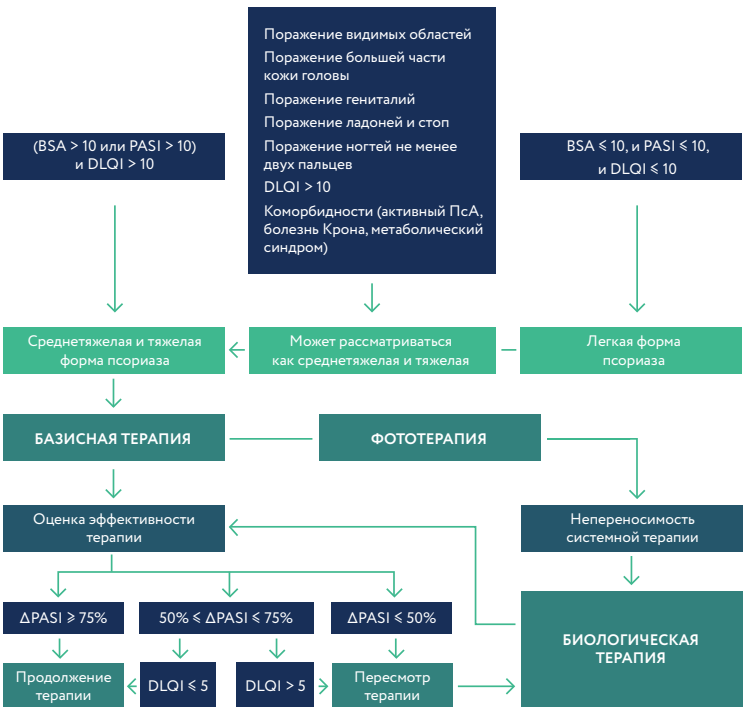


Рис. 2 — Тактика ведения пациентов с псориазом
(Адаптировано из Mrowietz U et al. Arch Dermatol Res. 2011)

Таблица 2. Клинические ситуации, в которых следует рассматривать вопрос о раннем назначении ГИБП

Тяжелый псориаз (PASI >20, BSA >20%)
Фенотипы псориаза: бляшечный псориаз (в том числе псориаз волосистой части головы, ладонно-подошвенный), инверсный псориаз
Тяжелая псориатическая ониходистрофия
* Умеренно выраженный активный ПсА в сочетании с тяжелым псориазом гладкой кожи
* Наличие дактилитов/энтезитов и недостаточный ответ на лечение НПВП
* Ассоциация псориаза со значимыми коморбидными заболеваниями (выбор ГИБП зависит от механизма действия самого ГИБП и нозологии)
* Субклиническое воспаление опорно-двигательного аппарата

Примечание: * при наличии псориаза кожи среднетяжелого течения, псориаза «трудных» локализаций (волосистая часть головы, ладонно-подошвенный, инверсный), псориатической ониходистрофии.

РОССИЙСКИЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

Эфлейра® (МНН: нетакимаб) — разработанное компанией BIOCAD оригинальное высокогуманизированное моноклональное антитело, ингибитор ИЛ-17. Препарат зарегистрирован на территории РФ для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у взрослых, когда показана системная или фототерапия. Номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата ЛП-005439-04042019.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА НЕТАКИМАБ

Фармакодинамика

Нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим интерлейкин-17A (ИЛ-17A), находящийся непосредственно в тканях или в крови и других биологических жидкостях. ИЛ-17A — провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th17-лимфоцитов. В рамках врожденного иммунитета ИЛ-17A выполняет защитную роль. При хронических иммуновоспалительных заболеваниях патологическая активация Th17-лимфоцитов и гиперпродукция ИЛ-17 стимулирует Т-клеточный ответ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а), факторов роста (G-CSF, GM-CSF) и различных хемокинов.

Нетакимаб обладает очень высокой прочностью связи с ИЛ-17A человека. По данным доклинических исследований специфическое связывание нетакимаба в нормальных тканях человека ограничено тканями легкого, тимуса, лимфатического узла, миндалин, что согласуется с данными об экспрессии ИЛ-17 клетками этих тканей.

Применение нетакимаба не сопровождается статистически значимым изменением уровня Т-лимфоцитов и не влияет на уровень и соотношение иммуноглобулинов классов A, G и M. Специфическая противовоспалительная активность нетакимаба продемонстрирована в тестах in vitro и in vivo. Нетакимаб дозозависимо ингибирует ИЛ-17 и ФНО-α-зависимую продукцию ИЛ-6 на культуре клеток

с константой полуингибирования IC50=40 pM. На модели коллаген-индуцированного артрита у яванских макак (Macaca fascicularis) многократное (один раз в неделю в течение 4 недель) подкожное введение нетакимаба характеризовалось снижением выраженности воспалительной реакции в суставах, что подтверждено при гистологическом исследовании (суставной хрящ остается интактным, синовиальные оболочки — без признаков поражения и воспалительной реакции, пролиферации синовиоцитов не отмечено).

Фармакокинетика

Изменение концентрации нетакимаба после его подкожного введения является дозозависимым (значения Cmax, Cmax-mult, AUCo-t находятся в прямой зависимости от дозы). Препарат характеризуется медленной фазой абсорбции с постепенным линейным нарастанием концентрации в сыворотке крови.

При однократном подкожном введении нетакимаба в дозе 120 мг пациентам с бляшечным псориазом препарат начинал обнаруживаться в сыворотке крови в течение 0,5-4 часов от момента введения. При повторных введениях отмечено накопление препарата в сыворотке крови с ростом концентрации в 1,8-3,6 раз.

Выведение

Характеристики выведения нетакимаба являются типичными для препаратов на основе моноклональных антител: показатели Kel, T1/2, MRT, Cl не зависят от дозы вводимого препарата, период полувыведения после однократного введения составляет около 16 суток. Средний клиренс нетакимаба при однократном введении дозы 120 мг пациентам с бляшечным псориазом составил 1 л/сутки.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: фармакокинетические данные у больных с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют. Препарат нетакимаб, являясь моноклональным антителом, не метаболизируется в печени и не выводится почками, а деградирует до аминокислотных цепочек путем внутриклеточного катаболизма, поэтому не стоит ожидать изменения фармакокинетики препарата у пациентов с нарушением функции печени или почек.

Пациенты старше 65 лет: фармакокинетические данные у лиц старше 65 лет отсутствуют.

Показания к применению

Лечение бляшечного (вульгарного) псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия.

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 препарата нетакимаб пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами. В связи с отсутствием данных клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов 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.

Применение при беременности

При применении нетакимаба у животных не выявлено отрицательного влияния на репродуктивную функцию, эмбриотоксичности или тератогенных эффектов. Исследований влияния на плод у беременных женщин не проводилось. Препарат противопоказан к применению во время беременности.

Применение при грудном вскармливании

Нет данных о проникновении нетакимаба в грудное молоко. Учитывая, что иммуноглобулины класса G, к которым относится нетакимаб, при циркуляции в крови матери могут выделяться с грудным молоком, применение в период грудного вскармливания противопоказано. Во избежание негативного воздействия на ребенка следует прекратить либо грудное вскармливание, либо терапию, учитывая соотношение риска и пользы для матери и ребенка.

Влияние на фертильность

В исследованиях у животных не обнаружено негативного воздействия нетакимаба на фертильность. Данные о влиянии препарата на фертильность у людей отсутствуют.

Способ применения и дозы

Препарат Эфлейра® вводится в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл препарата с концентрацией 60 мг/мл. Вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2 (фаза индукции), затем 1 раз каждые 4 недели, начиная с недели 6 (поддерживающая терапия).

При пропуске очередного введения по любой причине инъекция препарата Эфлейра® должна быть произведена как можно быстрее. Дата следующего введения рассчитывается, исходя из продолжительности задержки с введением препарата: если со времени пропуска введения прошло 3 дня и меньше, то следующую дозу препарата необходимо вводить по текущему графику, если с момента пропуска дозы прошло более 3 дней, то новый отсчет для даты следующего введения начинают с момента фактически проведенной инъекции препарата Эфлейра®.

Особые указания

Наличие таких потенциально тяжелых инфекций, как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба. Применение нетакимаба у данной группы больных не изучено. Учитывая иммуносупрессивное действие нетакимаба, терапия этим препаратом потенциально может приводить к обострению хронических инфекций и повышению риска первичного инфицирования. Необходимо проводить скрининг и оценивать соотношение риска и пользы терапии нетакимабом у этих пациентов.

При реактивации гепатита В терапия нетакимабом должна быть прекращена и назначена соответствующая противовирусная терапия.

Женщины детородного возраста и их половые партнеры должны использовать эффективные средства контрацепции в период проведения терапии.

При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. В рамках проведенных кли-

нических исследований нетакимаба подобные побочные явления зарегистрированы не были, однако при использовании других ингибиторов ИЛ-17 крапивница и анафилактические реакции отмечались в редких и очень редких случаях. 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. Необходим более тщательный мониторинг за пациентами с указанными состояниями в связи с отсутствием результатов клинических исследований на данной категории пациентов и возможностью повышенного риска развития гепатотоксичности и других неблагоприятных последствий.

Иммуногенность

В ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,7% случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было. Полученные данные демонстрируют низкую иммуногенность нетакимаба у пациентов с псориазом и пациентов с анкилозирующим спондилитом.

Пациенты в возрасте старше 65 лет

Данные об эффективности и безопасности препарата у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничены. Не предполагается наличия существенных возрастных различий в распределении и выведении препарата.

Пациенты с нарушениями функции почек и печени

Эффективность и безопасность препарата у данной категории пациентов не изучались.

Пациенты моложе 18 лет, дети

Исследование эффективности и безопасности препарата у детей и лиц моложе 18 лет не проводилось.

Вакцинация

Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Вакцинация живыми вакцинами до начала терапии препаратом Эфлейра®, а также интервал между вакцинацией и началом терапии должны соответствовать действующим клиническим рекомендациям. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА НЕТАКИМАБ

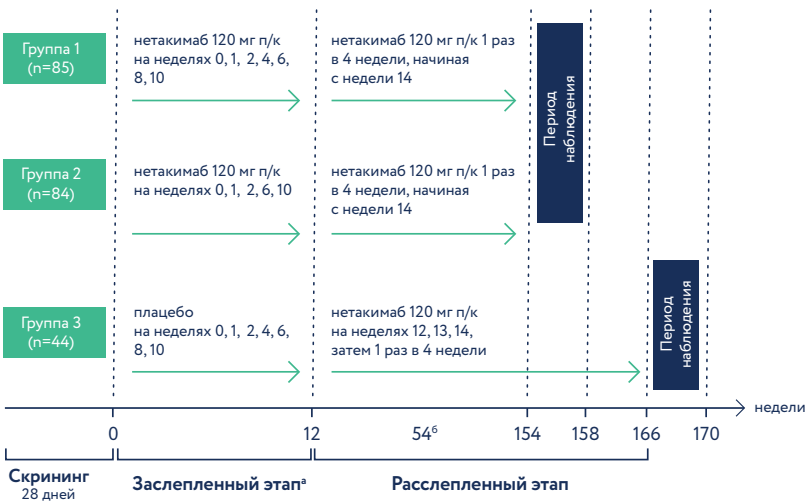
Клиническая разработка препарата нетакимаб проводилась в соответствии с международными и российскими требованиями, предъявляемыми к созданию и исследованиям биологических лекарственных препаратов. На доклиническом этапе были выявлены высокая специфическая активность препарата, отсутствие токсических эффектов, чистота препарата. Клинические исследования I и II фазы подтвердили отсутствие дозолимитирующей токсичности, фармакокинетические свойства, характерные для моноклональных антител, высокую эффективность в отношении проявлений псориаза, благоприятный профиль безопасности, низкую иммуногенность, а также позволили определить наиболее эффективную разовую дозу — 120 мг и возможные режимы дозирования.

Регистрационное клиническое исследование BCD-085-7/PLANETA представляет собой сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности III фазы препарата нетакимаб (BCD-085) у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом (NCT03390101). Исследование является международным и многоцентровым: 22 центра в Российской Федерации и 2 центра — в Республике Беларусь. Общая продолжительность лечения одного больного в рамках исследования составляет 3 года (154 недели). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Министерствами здравоохранения Российской Федерации, Республики Беларусь, Советом по этике Российской Федерации, этическими комитетами всех участвующих центров. Набор пациентов осуществлялся с января по май 2018 года.

Таблица 3. Клинические исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Эфлейра® (цветом выделены исследования, относящиеся к псориазу и псориатическому артриту)

КИ	Фаза	Популяция, полученные данные
BCD-085-1	1	данные по ФК и безопасности BCD-085 у здоровых добровольцев, 1 фаза
BCD-085-2	2	данные по ФК, эффективности и безопасности BCD-085в разных дозах у больных псориазом (14 недель), 2 фаза
BCD-085-2ext	2	данные по эффективности и безопасности годичного применения BCD-085 в разных режимах у больных псори азом, завершивших участие в BCD-085-2, 2 фаза open-label extension
BCD-085-3 (AILAS)	2	данные по ФК, эффективности и безопасности BCD-085 в разных дозах у больных АС (16 недель), 2 фаза
BCD-085-3ext	2	данные по эффективности и безопасности годичного применения BCD-085 в разных режимах у больных псориазом, завершивших участие в BCD-085-2, 2 фаза open-label extension
BCD-085-4 (LIBERTY)	3	данные по эффективности и безопасности BCD-085 у больных псориазом в сравнении с другим ингибитором IL-17, 1 год, 3 фаза
BCD-085-5 (ASTERA)	3	данные по эффективности и безопасности BCD-085 у больных АС в сравнении с плацебо 1 год, 3 фаза
BCD-085-6	2	данные по эффективности и безопасности BCD-085 у больных с первичным билиарным холангитом 24 недели, 2 фаза
BCD-085-7	3	данные по эффективности и безопасности BCD-085 у больных псориазом в сравнении с плацебо 1 год, 3 фаза
BCD-085-8 (PATERA)	3	данные по эффективности и безопасности BCD-085 у больных псориатическим артритом в сравнении с плацебо 1 год, 3 фаза

Анализируемый этап (12 недель) был завершен последним участником в июле 2018 года. В исследование были включены 213 взрослых пациентов с установленным диагнозом среднетяжелого или тяжелого вульгарного псориаза, с длительностью заболевания не менее 6 месяцев. После окончания скринингового обследования (не более 4 недель) пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 в 3 группы: группа 1 (нетакимаб 1 раз в 2 недели, НТК 1р/2нед) получала нетакимаб подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трех недель лечения (индукция) и затем 1 раз в 2 недели до недели 10 включительно; группа 2 (нетакимаб 1 раз в 2 недели, НТК 1р/2нед) получала нетакимаб подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трех недель лечения (индукция) и затем 1 раз в 4 недели до недели 10 включительно; группа 3 (Плацебо) получала плацебо подкожно в день 1 на неделях 0, 1, 2, а затем — на неделях 4, 6, 8, 10. С целью сохранения двойного слепого дизайна пациентам группы 2 (НТК 1р/4нед) вводилось плацебо на неделях 4 и 8.



а. В рамках заслепленного этапа пациентам группы 2 вводилось плацебо на неделях 4 и 8

б. После недели 54 участие в исследовании продолжают только пациенты, достигшие PASI75 на неделе 52

Рис. 3 — Дизайн исследования BCD-085-7 (PLANETA)

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

Анализ эффективности проводился в популяции всех включенных пациентов (популяция ITT, «intent to treat», n = 213, 85 — в группе нетакимаба НТК 1р/2нед, 84 — в группе нетакимаба НТК 1р/4нед и 44 — в группе Плацебо), дополнительно приведены результаты оценки среди пациентов, прошедших все визиты до 12-й недели, предусмотренные протоколом (популяция PP «per protocol», n = 210, 85 пациентов в группе нетакимаба 1р/2нед, 82 пациента в группе нетакимаба 1р/4нед и 43 пациента в группе Плацебо). На графиках приводятся результаты, полученные в популяции PP.

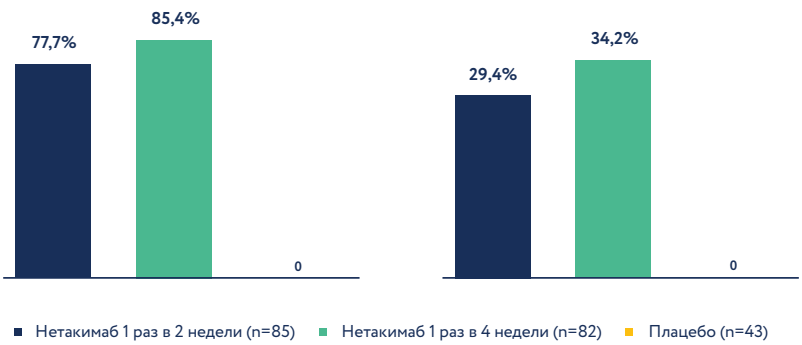


Рис. 4а — Количество пациентов, достигших ответа PASI75

Рис. 4б — Количество пациентов, достигших ответа PASI100

В популяции ITT (n = 213) доли пациентов, достигших PASI 75 на неделе 12, составили 77,65% при использовании нетакимаба 1 раз в 2 недели и 83,33% при использовании нетакимаба 1 раз в 4 недели. Проверка гипотезы не меньшей эффективности показала, что разница в частоте

PASI 75 к 12 неделе лечения между группой 2 и группой 1 составила 5,68% с 95% ДИ [–7,41%; 18,78%] (p = 0,46). Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ, равная –7,41%, не выходит за границу предустановленной (–20,38%), таким образом, использование нетакимаба в режиме 1 раз в 4 недели не менее эффективно, чем использование в режиме 1 раз в 2 недели. В двух группах, получавших нетакимаб, выявлены значимые различия с группой, получавшей плацебо, на 8-й и 12-й неделях (p < 0,0001) при оценке PASI 75/90/100 и sPGA 0–1. Сравнение между двумя режимами использования нетакимаба на 8-й и 12-й неделях не выявило статистически значимых различий (p > 0,05). В обеих группах нетакимаба отмечалось выраженное нарастание относительного изменения индекса. Сравнение между приростом индекса на неделе 8 и на неделе 12 показало наличие положительной динамики в группах нетакимаба независимо от режима использования.

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

Среди пациентов с псориатическим поражением ногтей (n = 131) изменения в группах исследуемого препарата характеризовались выраженной положительной динамикой состояния ногтей относительно скрининга, составившей 54,1% и 51,5% по индексу NAPSI в группах НТК 1р/2нед и НТК 1р/4нед соответственно. В группе Плацебо такая динамика отсутствовала.

Оценка качества жизни с помощью опросника ДИКЖ показала снижение негативного влияния псориаза на качество жизни пациентов в группах нетакимаба, в группах, получавших нетакимаб 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели через 3 месяца терапии 49,4% и 59,5% пациентов соответственно не ощущали влияния псориаза на качество их жизни (рис. 5).

Анализ результатов терапии пациентов с ПсА (n = 15) показал, что на 12-й неделе исследования ответа ACR20 достигли 83,33% и 85,71% пациентов в группах НТК 1р/2нед и НТК 1р/4нед соответственно. Несмотря на то, что оценка эффективности нетакимаба на

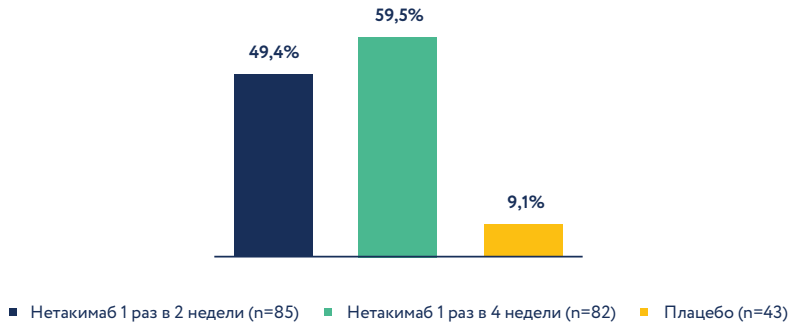


Рис. 5 — Количество пациентов, достигших ответа ДИКЖ=0-1 балл

состояние суставов не являлась целью данного исследования, вследствие чего выборка больных с ПсА мала, факт наличия динамики по критериям ACR у пациентов с псориатическим артритом, получавших нетакимаб, свидетельствует о положительном влиянии препарата на состояние суставов и купировании системного воспалительного процесса.

Применение нетакимаба характеризовалось хорошей переносимостью и продемонстрировало благоприятный профиль безопасности, по спектру нежелательных явлений (НЯ) достоверно не отличающийся от применения плацебо. В ходе анализируемого этапа исследования не зарегистрировано ни одного случая досрочного выбывания, случаев отмены терапии или переноса введения по причинам развития токсичности. Местная реакция была выявлена у одного пациента в группе Плацебо (покраснение в месте инъекции). Статистически значимых различий между группами по частоте НЯ выявлено не было. Большинство случаев НЯ регистрировались не более чем у одного пациента в каждой группе. Среди НЯ, наблюдавшихся более чем у 1 пациента, в группах исследуемого препарата регистрировались различные отклонения лабораторных показателей, не сопровождавшиеся клинической симптоматикой и не превышавшие по частоте 5%: лейкопения, нейтропения, гипербилирубинемия и гипергликемия. Зарегистрированные НЯ преимущественно имели легкую и умеренную степень (1-2) по критериям CTCAE 4.03. Случаи НЯ 3-й степени встречались как единичные эпизоды у пациентов всех групп: пневмония 3 ст. у одного (1,19%) пациента группы НТК

1р/4нед, нейтропения 3 ст. у одного (1,18%) пациента группы НТК 1р/2нед и повышение креатинина 3 ст. у одного (2,27%) пациента группы Плацебо. Все они, по мнению исследователей, имели возможную связь с исследуемой терапией. За 12 недель исследования было зарегистрировано 1 серьезное нежелательное явление в группе НТК 1р/4нед — правосторонняя нижнедолевая пневмония 3 ст. (критерий серьезности — госпитализация). Связь с терапией была оценена лечащим врачом как «возможная» на основании данных о риске развития инфекций на фоне применения других ингибиторов ИЛ-17А. Исходом пневмонии являлось выздоровление на фоне проведенной антибактериальной терапии без последствий. Пациент продолжил участие в исследовании.

Таким образом, анализ данных, полученных в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого периода исследования PLANETA, показал, что нетакимаб в дозе 120 мг, независимо от режима введения (1 раз в 2 недели или 1 раз в 4 недели) при его применении для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в течение 12 недель обладает благоприятным профилем безопасности, достоверно не отличающимся между группами активного препарата и группой Плацебо по частоте и спектру нежелательных явлений.

Анализ иммуногенности выявил формирование связывающих антител (САТ) у одного пациента из группы НТК 1р/2нед спустя 12 недель терапии, последующий анализ этого образца не показал нейтрализующей активности.

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

На момент подготовки данного материала результаты клинического исследования BCD-085-7/PLANETA на период 52 недель еще не были опубликованы, но были представлены в Дополнительном отчете №1 по результатам клинического исследования «Международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование

эффективности и безопасности двух режимов введения препарата BCD-085 (ЗАО «БИОКАД», Россия) у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом» от 12.09.2019. Наиболее значимые результаты по применению нетакимаба на протяжении года терапии представлены ниже.

Таблица 4. Оценка безопасности препарата Эфлейра®

Параметр	Нетакимаб 1 раз в 2 нед (n=85)		Нетакимаб 1 раз в 4 нед (n=84)		Плацебо (n=44)		p
	n	%	n	%	n	%	
Доля больных с НЯ	15	17,65	14	16,67	8	18,18	0,97
Доля больных с СНЯ	0	0,00	1	1,19	0	0,00	0,6
Доля больных с НЯ 3-4 степени тяжести	1	1,18	1	1,19	1	2,27	1,0
Доля больных с местными постинъекционными реакциями	0	0,00	0	0,00	1	2,27	0,21
Доля больных, досрочно выбывших из исследования из-за развития НЯ и/или СНЯ	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1,0
НЯ 3-4 степени тяжести	Нейтропения (3 ст.)		Правосторонняя нижнедолевая пневмония (3 ст., СНЯ)		Повышение креатинина (3 ст.)		-

Анализ ключевых вторичных конечных точек, таких как PASI 75/90/100, sPGA 0-1 и sPGA 0, оцениваемых у пациентов на протяжении года терапии (52-й недели включительно), показал значительное улучшение состояния здоровья пациентов.

При оценке распространенности и степени выраженности кожных проявлений псориаза выявлено, что в каждой из групп более чем 90% пациентов к 52 недели терапии достигли PASI75, более 75% участников PASI90 и 55-65% пациентов в группах разного режима дозирования препарата достигли PASI100. При этом ответ в обеих группах нетакимаба по частоте достижения PASI 75/90/100 на всех сроках оценки был сопоставим (p>0,05). Наиболее выраженный рост частоты достижения PASI75, PASI90 и PASI100 наблюдался в течение первых 12-16 недель терапии и сохранялся в дальнейшем. Основные результаты эффективности применения нетакимаба на протяжении 52 недель по индексам PASI представлены на рисунке 6.

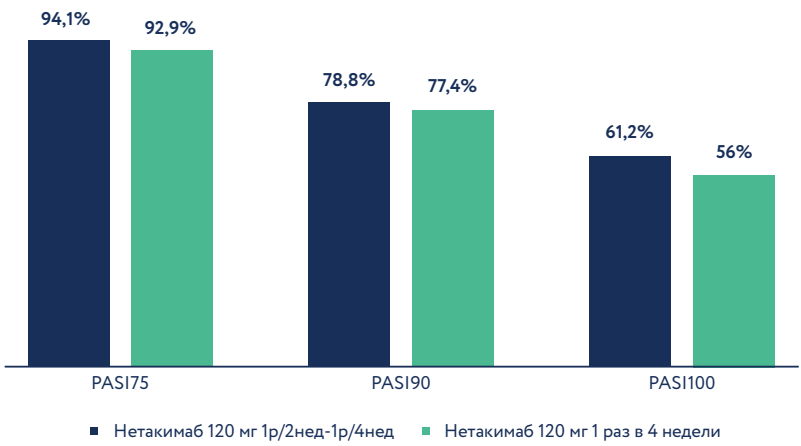


Рис. 6 — Доля пациентов, достигших ответа PASI75, PASI90, PASI100 к 52-й неделе терапии (n=169)

К 52-й неделе исследования в группах нетакимаба 1 раз в 2 недели – 1 раз в 4 недели и получавших изначально нетакимаб 1 раз в 4 недели у 84,71% и 85,71% пациентов наблюдалась «чистая и почти чистая» кожа (0-1 балла по шкале с sPGA), у 61,18% и 58,33% — «чистая» кожа (sPGA 0), различия между группами были недостоверными (p>0,05).

Отмечено нарастание положительного эффекта применения нетакимаба в отношении псориатической ониходистрофии, определяемой по индексу NAPSI. Динамика изменений представлена в таблице 5.

Таблица 5. Среднее изменение индекса NAPSI в сравнении со скринингом на 12-й, 24-й и 52-й неделях исследования (n=213)

Группа	Неделя 12	Неделя 24	Неделя 52	p
Нетакимаб 1р/2 нед – 1р/4 нед (n =85)	-11 [-24, -3]	-15 [-30, -6]	-16 [-28, -7]	<0,0001
Нетакимаб 1 р/4 нед (n =84)	-7 [-19, -2]	-15 [-25, -6]	-18 [-31, -9]	<0,0001
p	0,2381	0,5703	0,8332	

Применение препарата нетакимаб в течение 52 недель приводит к улучшению состояния пациентов уже через неделю после начала применения препарата нетакимаб с нарастанием положительной динамики в течение первых месяцев терапии и сохранением терапевтического эффекта к году терапии. Сопоставимые данные по эффективности также получены в группе пациентов, переключенных с плацебо на терапию препаратом нетакимаб в режиме 1 раз в 4 недели, начиная с недели 12.

За период 12-52 недели исследования был выявлен всего 1 случай образования связывающих антител без нейтрализующей активности, без снижения эффективности терапии (пациент достиг PASI100 и сохранял ответ к 52-й неделе терапии).

Анализ данных, полученных за 52 недели клинического исследования BCD-085-7, показал, что препарат нетакимаб в дозе 120 мг обладает благоприятным профилем безопасности, достоверно не отличающимся между группами по частоте и спектру нежелательных явлений.

Применение препарата нетакимаб в течение 52 недель приводит к улучшению состояния пациентов уже через неделю после начала применения препарата нетакимаб с нарастанием положительной

динамики в течение первых месяцев терапии и сохранением терапевтического эффекта к году терапии. Сопоставимые данные по эффективности также получены в группе пациентов, переключенных с плацебо на терапию препаратом нетакимаб в режиме 1 раз в 4 недели, начиная с недели 12.

За период 12-52 недели исследования был выявлен всего 1 случай образования связывающих антител без нейтрализующей активности, без снижения эффективности терапии (пациент достиг PASI100 и сохранял ответ к 52-й неделе терапии).

Анализ данных, полученных за 52 недели клинического исследования BCD-085-7, показал, что препарат нетакимаб в дозе 120 мг обладает благоприятным профилем безопасности, достоверно не отличающимся между группами по частоте и спектру нежелательных явлений.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ГИБП

1. Общий анализ крови, общий анализ мочи (давностью не более 10 дней с момента его сдачи).
2. Биохимический анализ крови, включая С-реактивный белок (дата анализа не должна быть позже 30 дней с момента его сдачи).
3. Анализ крови на сифилис – РМП (давность анализа не более 30 дней). При наличии серорезистентности – выписка о проведенном лечении и снятии с учета.
4. Анализ крови на инфекции – гепатит В и С, ВИЧ (давность анализа не более 90 дней). При наличии гепатита – заключение от инфекциониста о возможности проведения данной терапии перед первой инъекцией и далее каждые 6 месяцев.
5. Проба Манту + Диаскинтест (при невозможности проведения из-за наличия большого количества высыпаний – квантифероновый тест или T-spotTB), рентгенография легких в 2 проекциях. При наличии положительных результатов любого из тестов – консультация фтизиатра с заключением о возможности проведения данной терапии перед первой инъекцией и далее каждые 6 месяцев.
6. При наличии суставных жалоб — консультация ревматолога.

7. При наличии тяжелых сопутствующих заболеваний — выписка от врача соответствующего профиля перед первой инъекцией и далее каждые 6 месяцев.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИБП И ИХ КУПИРОВАНИЕ

При использовании ГИБП потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. Данные реакции не требуют отмены препарата и купируются внутривенным или внутримышечным введением антигистаминных препаратов (супрастин 1,0 мл или тавегил 2,0 мл одновременно с преднизолоном 90-120 мг).

Бактериальные и вирусные инфекции – при проведении терапии ГИБП, в первую очередь – ингибиторов ФНО, возможно развитие туберкулеза и реактивация латентного туберкулеза, а также других воспалительных заболеваний легких, реактивация хронических вирусных гепатитов С и В, инфекции мягких тканей, ОРВИ, герпетические инфекции, кандидозы и другие микозы. При развитии подобных осложнений рекомендована приостановка введения препарата, консультация профильного специалиста и назначение терапии, направленной на купирование данного осложнения, после чего введение препарата может быть возобновлено.

Для профилактики подобных осложнений необходимо информировать пациента о возможном их возникновении, а также тщательное обследование.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания. Назначение ГИБП при наличии в анамнезе злокачественных новообразований рекомендуется только по истечении 5-летнего периода наблюдения за пациентом врачом-онкологом и отсутствии данных о рецидивах заболевания. Данное правило разработано для применения ингибиторов ФНО и ингибиторов ИЛ-12/23, но экстраполируется на весь класс биологических препаратов и ингибиторов сигнальных путей.

При развитии любых осложнений, появлении клинически значимых отклонений в анализах необходима консультация смежным специалистом и при необходимости назначение соответствующей терапии, вопрос о продолжении терапии должен решаться коллегиально с сопоставлением потенциального риска и пользы от продолжения терапии.

МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА НЕТАКИМАБ

Оценку эффективности терапии после индукционного курса, а также при дальнейшем длительном мониторировании терапии у больных псориазом проводят в соответствии с динамикой индексов PASI и ДИКЖ. Первичная оценка эффективности проводится в конце индукционной фазы – 4 неделя, затем на 12-й недели терапии, когда решается вопрос о продолжении курса.

Длительность терапии оценивается врачом и при отсутствии развития нежелательных явлений, связанных с терапией, и противопоказаний к дальнейшему ее проведению может быть определена как неопределенно длительная.

Перед каждым следующим введением ГИБП рекомендуется проводить:

- осмотр и сбор анамнеза с целью исключить оппортунистические инфекции и новообразования;
- сведения о нежелательных явлениях;
- сведения о сопутствующих заболеваниях;
- история пациента между инъекциями (путешествия в страны тропического пояса, вакцинация и т.д.);
- данные о применении сопутствующих топических препаратов или системной терапии;
- оценку лабораторных показателей.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

ГИБП при псориазе (псориатическом артрите) применяется как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими БПВП или НПВП. Среди БПВП препаратом выбора первой очереди следует считать метотрексат, который используют в дозе 15-20 мг п\к 1 раз в неделю.

ПЕРЕХОД НА ДРУГИЕ ВИДЫ ТЕРАПИИ

При недостаточности эффекта препаратов ГИБП рекомендуются следующие пути преодоления: увеличить дозу (применимо для препаратов с несколькими эффективными дозами) или сократить интер-

вал введения препарата ГИБП; добавить препарат базисной терапии (препарат выбора – метотрексат в дозе 10-20 мг/неделю); перевести на другой препарат ГИБП с отличным механизмом действия. Надежность ответа должна быть ключевым моментом при изменении тактики; предпочтительны препараты или методы с предсказуемой, быстрой эффективностью.

Замена одного биологического препарата другим проводится по клиническим показаниям:

- При переводе с одного биологического препарата на другой следует избегать «перекреста» действия препаратов (необходимо соблюдать «отмывочный» период).
- Рекомендуемый интервал для перевода с одного препарата ингибиторов TNF-α на другой срок следующей инъекции составляет четырехкратный период полужизни препарата. Перевод на препараты с иным механизмом действия может быть произведен в момент требуемой инъекции предыдущего ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Знаменская Л.Ф. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4–18.
2. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Кохан М.М., Артемьева А.В., Черняева Е.В., Иванов Р.А. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(2):15–28.
3. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303(1):1-10.
4. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть 1. М., 2018. – 140 с.
5. 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.
6. Bissonnette R., Luger T., Thaci D., Toth D. et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile

in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(9):1507–1514.

7. Coates L. C., Murphy R., Helliwell P. S. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. Br J Dermatol. 2016;174(6):1174–1178.
8. Gisondi P., Altomare G., Ayala F., Bardazzi F. et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(5):774–790.
9. Jullien D., Prinz J. C., Nestle F. O. Immunogenicity of biotherapy used in psoriasis: the science behind the scenes. J Invest Dermatol. 2015;135(1):31–38.
10. Langley R. G., Kimball A. B., Nak H., Xu W. et al. Long-term safety profile of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: an integrated analysis from 11 clinical trials. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(2):333–339.
11. Maul J.-T., Navarini A. A., Sommer R., Anzengruber F., Sorbe C., Mrowietz U. et al. Gender and age significantly determine patient needs and treatment goals in psoriasis - a lesson for practice. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(4):700–708.
12. Michalek I. M., Loring B., John S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(2):205–212.
13. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 2010;62:114-35.
14. Nast A., Amelunxen L., Augustin M., Boehncke W. H. et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short

version part 1 - Systemic treatment. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16(5):645–669.

15. Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Bakulev A. L., Korotaeva T. V. et al. Long-term efficacy and safety of a novel IL17-inhibitor in moderate-to-severe plaque psoriasis: E-Poster. 27th EADV Congress Paris, France. 2018.

16. World Health Organization, Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. 2013. https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf 8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.3, U.S. Department of health and human services, 2010.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

При спонсорской
поддержке

BIOCAD
Biotechnology Company

RU.EFL.00267.27.03.2020