Эффективность и безопасность нового оригинального ингибитора интерлейкина 17А в лечении пациентов с активным анкилозирующим спондилитом – результаты основного (BCD-085-3/AILAS) и продленного (BCD-085-3ext/AILAS-II) клинического исследования II фазы

Эрдес Ш.[1], Мазуров В.И.[2], Дубинина Т.В.[1], Гайдукова И.З.[2], Лапшина С.А.[3], Зонова Е.В.[4], Кречикова Д.Г.[5], Плаксина Т.В.[6], Решетько О.В.[7], Смакотина С.А.[8], Шестерня П.А.[9], Гордеев И.Г.[10], Макулова Т.Г.[11], Поварова Т.В.[12], Раскина Т.А.[13], Сорока Н.Ф.[14], Пристром А.М.[15], Кундер Е.В.[15], Усачева Ю.В.[16], Стукалина Е.Ю.[16], Еремеева А.В.[16], Черняева Е.В.[16], Иванов Р.А.[16]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [3]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; [4]ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №1», Новосибирск, Россия; [5]НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО «РЖД», Смоленск, Россия; [6]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; [7]ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия; [8]ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия; [9]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; [10]ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» ДЗМ, Москва, Россия; [11]ООО «Институт медицинских исследований», Санкт-Петербург, Россия ; [12]НУЗ «Дорожная клиническая

В статье приведены результаты двойного слепого клинического исследования II фазы (BCD-085-3/AILAS) оригинального ингибитора интерлейкина 17А (ИЛ17А) – BCD-085, назначавшегося в разных дозах пациентам с активным анкилозирующим спондилитом (АС), и продленного исследования (BCD-085-3ext/AILAS-II), характеризующего эффективность и безопасность BCD-085 при применении в течение года.

Цель исследования AILAS – определение терапевтически эффективной и безопасной дозы препарата BCD-085 при лечении активного АС. Дополнительно в рамках продленного исследования оценивали эффективность, безопасность и иммуногенность препарата BCD-085 при его годичном применении.

Материал и методы. В исследование включены 89 пациентов с диагнозом активного (BASDAI ⩾4,0 балла, среднее значение боли в позвоночнике ⩾4,0 балла) АС, соответствующего Нью-Йоркским классификационным критериям (1984). По окончании периода скрининга пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1:1 в одну из четырех групп, в которых назначали подкожно в 1-й день недель 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед вплоть до 12-й недели по 40; 80 или 120 мг препарата BCD-085 или плацебо. Основным показателем для оценки эффективности являлось количество пациентов, достигших ответа ASAS20 на 16-й неделе. Оценку безопасности в исследовании производили путем подсчета общей частоты возникновения неблагоприятных реакций (НР) и серьезных НР (СНР), а также числа случаев досрочного прекращения терапии из-за НР.

Результаты и обсуждение. Ответ ASAS20 на 16-й неделе был достигнут у 72,7% больных в группе получавших 40 мг BCD-085, 81,8% в группе 80 мг BCD-085; 90,9% в группе 120 мг BCD-085 и у 42,9% в группе плацебо (p=0,004), при этом превосходство над плацебо было доказано для доз 80 и 120 мг. Наиболее быстрый и выраженный эффект отмечен у пациентов, получавших 120 мг BCD-085. В ходе продленного исследования ответ ASAS20 на 52-й неделе регистрировался у 86,4% пациентов. Одна или более НР в течение первых 16 нед терапии было зарегистрировано у 11 (50,0%) пациентов, получавших 40 мг; 6 (27,3%) – в группе 80 мг; 4 (18,2%) – в группе 120 мг BCD-085 и у 7 (31,8%) в группе плацебо (p=0,183). Частота и спектр НР достоверно не различались у пациентов, получавших плацебо и BCD-085 в разных дозах. Не было зафиксировано ни одной СНР.

Заключение. В ходе исследования II фазы получены данные, демонстрирующие высокую эффективность и хорошую переносимость BCD-085 при лечении активного АС. Наилучший эффект и оптимальная переносимость продемонстрированы для дозы 120 мг.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; рентгенологический аксиальный спондилоартрит; BCD-085; ингибитор интерлейкина 17А

Для ссылки: Эрдес Ш, Мазуров ВИ, Дубинина ТВ и др. Эффективность и безопасность нового оригинального ингибитора интерлейкина 17А в лечении пациентов с активным анкилозирующим спондилитом – результаты основного (BCD-085-3/AILAS) и продленного (BCD-085-3ext/AILAS-II) клинического исследования II фазы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):668-677.

EFFICACY AND SAFETY OF A NEW ORIGINAL INTERLEUKIN 17A INHIBITOR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS: RESULTS OF A BASIC (BCD-085-3/AILAS) AND EXTENDED (BCD-085-3EXT/AILAS-II) PHASE II CLINICAL TRIAL

Erdes Sh.[1], Mazurov V.I.[2], Dubinina T.V.[1], Gaydukova I.Z.[2], Lapshina S.A.[3], Zonova E.V.[4], Krechikova D.G.[5], Plaksina T.V.[6], Reshetko O.V.[7], Smakotina S.A.[8], Shesternya P.A.[9], Gordeev I.G.[10], Makulova T.G.[11], Povarova T.V.[12], Raskina T.A.[13], Soroka N.F.[14], Pristrom A.M.[15], Kunder E.V.[15], Usacheva Yu.V.[16], Stukalina E.Yu.[16], Eremeeva A.V.[16], Chernyaeva E.V.[16], Ivanov R.A.[16]

The paper presents the results of a double-blind (BCD-085-3/AILAS) phase II clinical trial of the original interleukin 17A (IL17A) inhibitor BCD-085 prescribed at different doses to patients with active ankylosing spondylitis (AS) and those of an extended (BCD-085-3ext/AILAS-II) trial characterizing the efficacy and safety of this drug when used for a year.

больница на станции Саратов II ОАО «РЖД», Саратов, Россия; [13]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; [14]УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; [15]УЗ «1-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; [16]ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия
[1]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [3]420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; [4]630099, Новосибирск, ул. Серебренниковская, 42; [5]214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; [6]603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; [7]410053, Саратов, Смирновское ущелье, 1; [8]650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; [9]660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; [10]111539, Москва, ул. Вешняковская, 23; [11]190013, Санкт-Петербург, Московский проспект, 22; [12]410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; [13]650099, Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10; [14]220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8; [15]220013, Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 64; [16]198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; [3]Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; [4]City Clinical Polyclinic One, Novosibirsk, Russia; [5]Regional Hospital at the Smolensk Station, OAO «RZhD», Smolensk, Russia; [6]N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; [7]Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia; [8]S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital,

The objective of the AILAS study is to determine the therapeutically effective and safe dose of BCD-085 in the treatment of active AS. The efficacy, safety, and immunogenicity of BCD-085 during its annual use were additionally evaluated in the extended trial.
Subjects and methods. The investigation enrolled 89 patients diagnosed as having active (BASDAI scores ⩾4.0; mean spinal pain scores ⩾4.0) AS that met the 1984 New York classification criteria. After the end of the screening period, the patients were randomized at a ratio of 1:1:1:1 in one of four groups that received 40; 80 or 120 mg of BCD-085 subcutaneously or placebo on day 1 of weeks 0, 1, 2 and then once every two weeks up to week 12. The primary end point was the number of patients who achieved an ASAS20 response at week 16. The investigation evaluated the safety of the drug, by calculating the total incidence of adverse events (AEs) and serious AEs (SAEs) and the number of cases of premature therapy termination because of AEs.
Results and discussion. An ASAS20 response at week 16 was achieved in 72.7% of patients receiving 40 mg of BCD-085, in 81.8% of those receiving 80 mg, in 90.9% of those receiving 120 mg, and in 42.9% of cases in the placebo group (p=0.004). The superiority of BCD-085 over placebo was proven for 80- and 120-mg doses. The fastest and most pronounced effect was observed in patients treated with 120 mg of BCD-085. In the extended study, an ASAS20 response at week 52 was recorded in 86.4% of patients. One or more AEs during the first 16 weeks of therapy were reported in 11 (50.0%) patients of the 40-mg group; in 6 (27.3%) of the 80 mg group; in 4 (18.2%) of the 120 mg group and in 7 (31.8%) of the placebo group (p=0.183). The frequency and spectrum of AEs did not significantly differ in patients who received placebo and BCD-085 in different doses. No SAE was recorded.
Conclusion. Phase II study yielded data demonstrating the high efficacy and good tolerance of BCD-085 in the treatment of active AS. The best effect and optimal tolerance were demonstrated for a dose of 120 mg.
Keywords: ankylosing spondylitis; radiographic axial spondyloarthritis; BCD-085; interleukin 17A inhibitor.
For reference: Erdes Sh, Mazurov VI, Dubinina TV, et al. Efficacy and safety of a new original interleukin 17A inhibitor in the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a basic (BCD-085-3/AILAS) and extended (BCD-085-3ext/AILAS-II) phase II clinical trial. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):668-677 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-668-677

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных суставов – КПС) и частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1–3]. АС чаще всего развивается в третьей декаде жизни, а у 10–20% пациентов первые симптомы возникают до 16 лет [4]. Хронический воспалительный процесс, постепенное ограничение подвижности позвоночника и функциональные нарушения у пациентов с АС приводят к серьезному ухудшению качества жизни и потере трудоспособности [5].

АС является многофакторным заболеванием, в основе которого лежит активация иммунного ответа при воздействии внешних (триггерных) факторов у генетически предрасположенных пациентов. Иммуновоспалительный процесс при АС включает системные и локальные реакции. Особенностью локального воспалительного процесса при АС является то, что он протекает преимущественно в КПС, позвоночнике и энтезисах, где наряду с изменениями воспалительного характера активизируются процессы остеопролиферации, что, возможно, служит проявлением избыточной репарации в ответ на повреждение [6, 7]. Тем не менее патогенез избыточной пролиферации костной ткани при СпА является очень сложным и до конца не изученным. Ключевая роль в развитии воспаления при АС отводится двум основным провоспалительным цитокинам: фактору некроза опухоли α (ФНОα) и интерлейкину 17 (ИЛ17), причем отмечена способность ИЛ17 потенцировать провоспалительный эффект ФНОα [8–10]. Имеются данные, демонстрирующие способность ИЛ17 не только поддерживать воспаление и вызывать повреждение тканей, включая остеорезорбцию, но и стимулировать избыточную остеопролиферацию при СпА за счет активации мезенхимальных стволовых клеток в области воспаленного энтезиса, дифференцировку остеобластов с последующим образованием синдесмофита (остеофита) [3, 10–12]. Результаты, полученные при изучении патогенеза АС и роли ИЛ17 в развитии этого заболевания, позволяют рассматривать ИЛ17 как одну из наиболее важных терапевтических мишеней.

Основными лекарственными препаратами для лечения АС на сегодняшний день являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): ингибиторы ФНОα (иФНОα) и ингибиторы ИЛ17А (иИЛ17А) [13]. В настоящее время накоплен большой опыт применения иФНОα, препараты этой группы обладают высокой эффективностью в отношении основных симптомов АС, обусловленных активным воспалительным процессом (боль, скованность, повышение острофазовых показателей). В течение длительного времени иФНОα были единственным классом ГИБП для лечения АС, и врачи-ревматологи имеют большой опыт их использования. Тем не менее у некоторых пациентов (примерно 40%) эта терапия по разным причинам (неэффективность, непереносимость, «ускользание» эффекта) от-

Kemerovo, Russia; [9]Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; [10]O.M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; [11]ООО «Medical Research Institute», Saint Petersburg, Russia; [12]Railway Clinical Hospital at the Saratov II Station, OAO «RZhD», Saratov, Russia; [13]Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; [14]City Clinical Hospital Nine, Minsk, Republic of Belarus; [15]City Clinical Hospital One, Minsk, Republic of Belarus; [16]ZAO «BIOCAD», Saint Petersburg, Russia.

[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; [3]49, Butlerov St., Kazan 420012; [4]42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099; [5]15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025; [6]190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; [7]1, Smirnovskoe Uschelie, Saratov 410053; [8]22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; [9]1, Partisan Zheleznyak St, Krasnoyarsk 660022; [10]23, Veshnyakovskaya St., Moscow 111539; [11]22, Moskovsky Prospect, Saint Petersburg 190013; [12]7, First Stantsionnyi Passage, Saratov 410004; [13]10, 50 Let Oktyabrya St., Kemerovo, 650099; [14]8, Semashko St., Minsk, Republic of Belarus 220045; [15]64, Nezavisimost Pr., Minsk, Republic of Belarus 220013; [16]34A, Svyaz St., Strelnya, Saint Petersburg 198515.

Контакты:
Юлия Валентиновна Усачева;
usacheva@biocad.ru

Contact:
Yulia Usacheva; **usacheva@biocad.ru**

Поступила 06.11.19

меняется [14]. В настоящее время активно изучается роль ИЛ17 в патогенезе СпА, особенно его участие в избыточной остеопролиферации, способность иИЛ17А предотвращать структурное прогрессирование АС уже подтверждается результатами исследований зарегистрированных препаратов этой группы [15]. Таким образом, ИЛ17А является перспективной мишенью для разработки таргетных препаратов, способных не только эффективно купировать системное и локальное воспаление, но и предотвращать структурное прогрессирование.

Профили эффективности и безопасности уже известных иИЛ17А позволяют рассматривать их в качестве ГИБП первой линии, что отражено в клинических рекомендациях российской экспертной группы по изучению СпА [13].

BCD-085 (нетакимаб) является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к ИЛ17А. В рамках I фазы клинических исследований был подтвержден благоприятный профиль безопасности препарата при назначении в возрастающих дозах здоровым добровольцам и изучена его фармакокинетика [16]. В настоящей работе приведены результаты клинического исследования II фазы, которое было направлено на определение эффективной и безопасной дозы препарата для лечения пациентов с активным АС, а также данные продленного этапа исследования, демонстрирующие эффективность и безопасность BCD-085 при использовании в течение года.

Цель исследования – определение эффективной и безопасной дозы препарата BCD-085 для лечения больных активным АС. Дополнительно в рамках продленного периода оценены эффективность, безопасность и иммуногенность BCD-085 при его годичном применении.

Материал и методы

Дизайн исследования. AILAS (BCD-085-3, NCT02763111) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование эффективности, безопасности и фармакокинетики разных доз препарата BCD-085 (II фаза) у больных активным АС. Набор пациентов осуществляли с октября 2016 г. по февраль 2017 г. в 14 аккредитованных клинических центрах на территории Российской Федерации и Республики Беларусь.

По окончании 28-дневного скринингового периода пациенты, соответствующие критериям отбора, централизованно «слепым» методом были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в одну из четырех групп: в первой назначался BCD-085 в дозе 40 мг подкожно в 1-й день недель 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед вплоть до 12-й недели; пациенты 2, 3 и 4-й групп получали BCD-085 в дозе 80 или 120 мг либо плацебо (ПЛ) соответственно в аналогичном режиме. Оценку эффективности осуществляли на 16-й неделе. После 16 нед лечения в рамках исследования AILAS, при согласии пациента на продолжение терапии, его включали в открытый продленный этап (AILAS-II, BCD-085-3ext), в ходе которого пациентам, достигшим ответа ASAS20 на 16-й неделе, BCD-085 вводили в дозе 80 мг каждые 2 нед вплоть до 56-й недели. Пациентам, не достигшим ASAS20 на 16-й неделе, BCD-085 вводили в дозе 120 мг по аналогичной схеме (рис. 1).

Исследование проводили в соответствии с требования Хельсинкской декларации, национального стандарта «Надлежащая клиническая практика», ICH GCP и регуляторными требованиями стран – участниц исследования. Основанием для проведения обоих

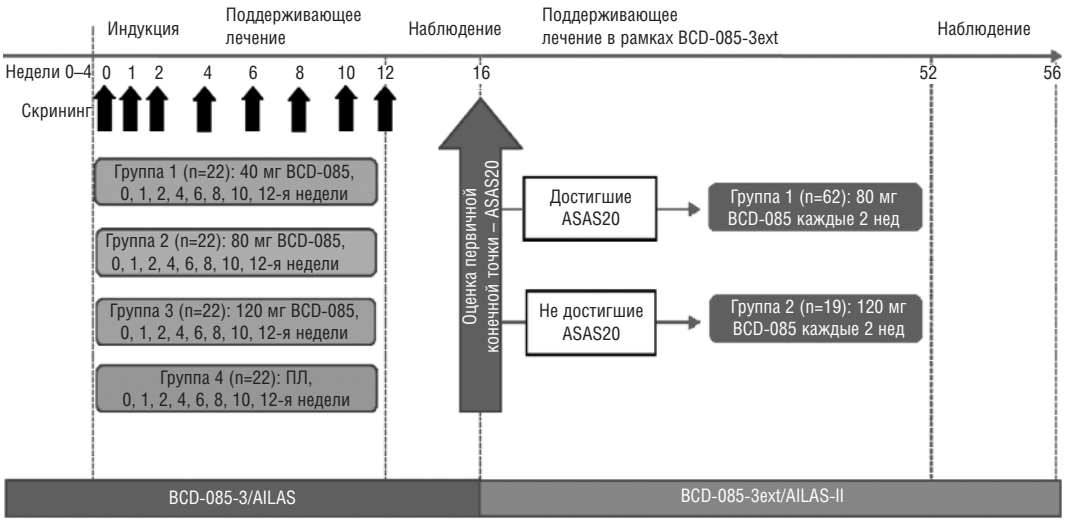


Рис. 1. Дизайн исследований BCD-085-3/AILAS и BCD-085-3ext/AILAS-II

этапов исследования послужили разрешения Минздрава Российской Федерации, Республики Беларусь, национальных комитетов по этике и локальных этических комитетов.

Пациенты. В исследование включали пациентов в возрасте 18–65 лет с установленным не менее чем за 3 мес до скрининга диагнозом АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии АС 1984 г.), который оставался активным (индекс BASDAI ⩾4,0 балла, среднее значение боли в позвоночнике ⩾4,0 балла), несмотря на проводимую стандартную терапию НПВП. Пациентов включали при отсутствии у них туберкулезной инфекции, других инфекционных, острых/хронических воспалительных заболеваний, а также признаков нарушения функции костного мозга, почек, печени, заболеваний, которые могут маскировать или искажать проявления АС или повышать риск возникновения тяжелых неблагоприятных реакций (НР). В исследование не включали пациентов с тотальным анкилозом позвоночника, предшествующим опытом использования иИЛ17А, более двух препаратов моноклональных антител или их фрагментов и получавших ГИБП менее 12 нед назад.

Оценка эффективности, безопасности, иммуногенности и фармакокинетики. Основным показателем эффективности в исследовании AILAS являлось число пациентов, достигших ответа ASAS20 к 16-й неделе, в исследовании AILAS-II – число пациентов, достигших ответа ASAS20 к 52-й неделе. В качестве дополнительных показателей эффективности в исследованиях на 4, 8, 12, 16-й неделях учитывали число пациентов, достигших ответа ASAS40, ASAS5/6, индексы BASMI[1], BASFI[2], MASES[3], позволяющие оценить подвижность, функциональную активность и активность энтезита соответственно, индекс ASDAS-СРБ[4], боль, оценку качество жизни по опроснику SF36. Под ответом, соответствующим ASAS20/40, понималось наличие у пациента как относительного, равного 20% (40%), так и абсолютного, равного 1 (2) единице, улучшения трех из четырех критериев интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), оценке активности АС пациентом по ЧРШ, функциональной активности по индексу BASFI, активности заболевания по индексу BASDAI[5]. При этом больной не должен был иметь ухудшения по одному критерию. Под ответом ASAS5/6 подразумевалось как минимум 20% улучшение в пяти из следующих доменов: интенсивность боли пациентом по ЧРШ, оценка поясничного сгибания при определении индекса BASMI, значение BASFI, BASDAI, концентрация С-реактивного белка.

Оценку безопасности в исследовании AILAS и AILAS-II производили путем подсчета общей частоты НР и серьезных НР (СНР), частоты возникновения НР 3–4-й степени, частоты случаев отмены препаратов из-за НР. Классификация и определение степени тяжести НР осуществлялись согласно CTCAE-4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events – Общие терминологические критерии неблагоприятных реакций, версия 4.03).

Оценку иммуногенности препарата BCD-085 осуществляли по количеству больных, у которых в сыворотке крови при использовании валидированной методики твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определялись связывающие антитела (САТ) к BCD-085. Забор крови для исследования иммуногенности осуществляли до первого введения препарата, на неделях 8, 14 и 56.

Забор крови для исследования фармакокинетики производили в 1-й день до первого введения препарата, через 30, 90 мин, 4, 8, 24, 48, 72, 144, 168 ч после первого введения и далее за 30 мин до третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого и восьмого введения, а также через 336 ч после восьмого введения.

Статистика. Гипотезой исследования AILAS являлось предположение о превосходстве эффективности BCD-085 над ПЛ при лечении больных с АС. Гипотезу проверяли при следующих значения ошибок: ошибка первого рода – 5% (α=0,05), ошибка второго рода – 20% (β=0,2), мощность критерия составляет 80%, уровень значимости – 5%. Целевой размер выборки составил не менее 80 пациентов (по 20 пациентов в каждой опытной группе и группе ПЛ); учитывая возможность выбывания пациентов, конечное число пациентов составило 88 (по 22 пациента в каждой группе). В AILAS-II вошли пациенты, прошедшие все визиты AILAS и изъявившие желание продолжить лечение в рамках его продленной фазы. Исследование AILAS-II носило поисково-наблюдательный характер, в связи с чем определение мощности не предусмотрено. Различия считались достоверными при стандартном значении $p<0,05$.

При анализе исходных демографических характеристик было выявлено статистически значимое на уровне 0,05 различие в половом составе при сравнении четырех групп. Однако при попарном сравнении значимых на уровне 0,05 различий выявлено не было, поэтому группы считались однородными по половому составу и при дальнейшем анализе стратификация по полу не производилась.

В анализ эффективности и безопасности включали всех пациентов, получивших хотя бы одно введение исследуемого препарата или ПЛ. Для оценки риска нарастания частоты НР при длительном применении препарата дополнительно была проанализирована частота НР/СНР, скорректированная по экспозиции (EAIR – exposure adjusted AEs incidence rate) за период продленной фазы и проведено сравнение с EAIR первых 16 нед исследования. Для оценки количественных показателей, в случае если данные визита на 16-й неделе (в исследовании AILAS) и/или 52-й неделе (в исследовании AILAS-II) отсутствовали, учитывали доступные данные последнего выполненного пациентом визита (last-observation-carried-forward). Данный вид анализа использовался как дополнительный при оценке основного показателя эффективности. При оценке ответа по ASAS в случае отсутствия данных на 16-й неделе пациент расценивался как не ответивший на лечение.

[1]BASMI – метрологический индекс для оценки состояния больного анкилозирующим спондилитом (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

[2]BASFI – индекс для оценки функциональной активности больного анкилозирующим спондилитом (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

[3]MASES – индекс для оценки энтезита у больного анкилозирующим спондилитом (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score).

[4]ASDAS-СРБ – индекс оценки активности анкилозирующего спондилита с учетом значений С-реактивного белка (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index with CRP).

[5]BASDAI – индекс для оценки активности анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

Таблица 1 Исходные характеристики пациентов при включении в исследование (популяция ITT)

Параметр	Группа				p[1]
	40 мг BCD-085 (n=22)	80 мг BCD-085 (n=22)	120 мг BCD-085 (n=22)	ПЛ (n=22)	
Возраст, годы	40 [33; 44]	34 [31; 36]	38 [35; 44]	41 [32; 47]	0,15[1]
Масса тела, кг	75,5 [61,0; 93,0]	79,0 [63,0; 86,1]	79,1 [71,5; 85,0]	81,3 [75,0; 90,0]	0,69[1]
Рост, см	172,0 [168,0; 178,0]	176,0 [167,0; 180,0]	176,5 [173,0; 180,0]	172,5 [170,0; 180,0]	0,58[1]
Мужчины, n (%)	17 (77,27)	19 (89,36)	22 (100)	15 (68,18)	0,03[2]
Длительность заболевания, мес	26,5 [11; 75]	37,5 [20; 56]	46,5 [13; 96]	26,5 [10; 48]	0,50[1]
Число болезненных суставов из 44	2 [2; 3]	3 [1; 4]	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0,61[1]
Число припухших суставов из 44	0 [0; 3]	0 [0; 3]	0 [0; 3]	0,5 [0; 3]	0,99[1]
BASMI	4,65 [3,2; 5,2]	4,5 [2,8; 5,1]	4,15 [3,5; 5,4]	4,55 [3,3; 5,1]	0,89[1]
Экскурсия грудной клетки, см	3,5 [3; 4]	3,5 [2; 4]	3 [3; 4]	3 [3; 5]	0,94[1]
MASES	2 [0; 4]	4 [2; 5]	3 [2; 3]	3 [0; 6]	0,27[1]
ASDAS-СРБ	4,52 [4,02; 4,98]	4,04 [3,16; 4,33]	3,67 [3,29; 3,9]	3,915 [3,47; 4,07]	0,05[1]
BASDAI	6,45 [5,4; 7,4]	6,7 [5,8; 7,1]	6,45 [4,7; 7,3]	5,95 [5,1; 7]	0,90[1]
BASFI	5,9 [4,3; 7,2]	5,95 [4,5; 6,9]	5,55 [3,9; 6,8]	6 [4; 6,7]	0,88[1]
Оценка боли	7,5 [6; 8]	7 [6; 8]	7 [6; 8]	7 [6; 7]	0,77[1]
Оценка ночной боли	7 [6; 8]	7,5 [6; 8]	7 [6; 8]	6,5 [5; 7]	0,55[1]
SF-36, физический компонент	29,9 [24; 33,3]	29,25 [22,6; 34,6]	31 [27,1; 32,6]	33,35 [27,3; 37]	0,45[1]
SF-36, психологический компонент	39,95 [35; 47]	40,75 [33,1; 46,7]	40,65 [33,5; 46,7]	40 [35,2; 46,6]	0,99[1]
НПВП, n (%)	22 (100)	22 (100)	22 (100)	22 (100)	–
Метотрексат, n (%)	3 (13,63)	1 (4,55)	4 (18,18)	2 (9,09)	0,68[2]
Глюкокортикоиды, n (%)	5 (22,73)	3 (13,63)	3 (13,63)	5 (22,73)	0,80[2]
Сульфасалазин, n (%)	6 (27,27)	10 (45,45)	6 (27,27)	4 (18,18)	0,27[2]
Инфликсимаб, n (%)	3 (13,63)	2 (9,09)	2 (9,09)	3 (13,63)	1,00[2]
Голимумаб, n (%)	1 (4,55)	0	1 (4,55)	1 (4,55)	1,00[2]

Примечание. Данные представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей], если не указано иное. [1] – критерий Краскелла–Уоллиса; [2] – точный критерий Фишера.

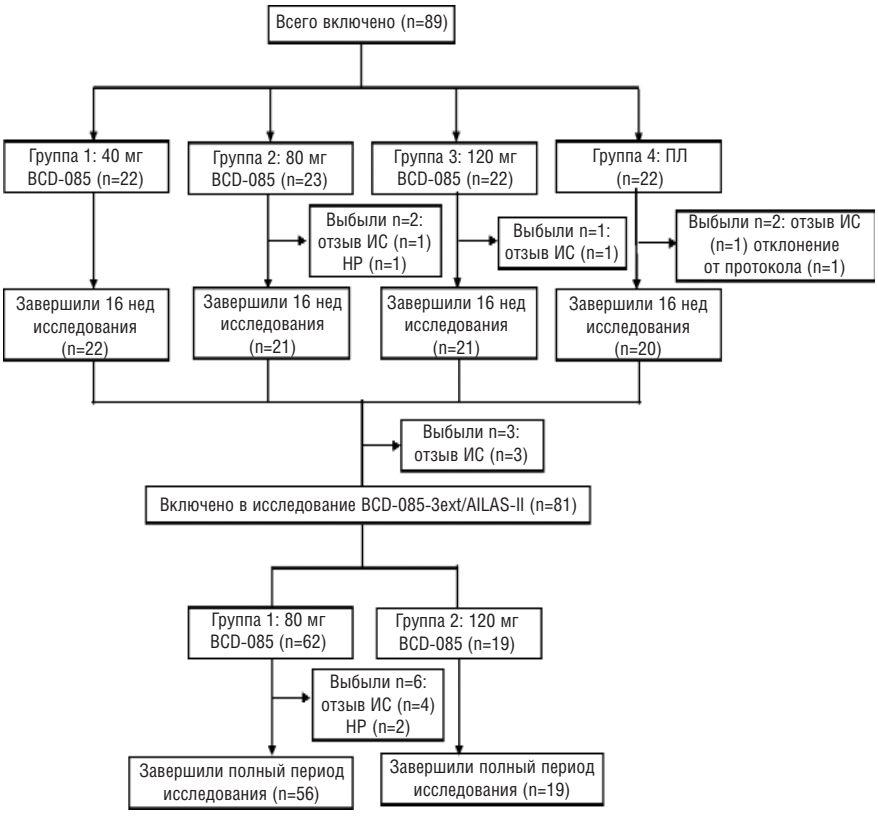


Рис. 2. Распределение пациентов по группам в ходе исследования BCD-085-3/AILAS и BCD-085-3ext/AILAS-II. ИС – информированное согласие

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и языка программирования R. Выбор метода статистического анализа определялся типом данных и видом их распределения.

Результаты

Популяция. В первый 16-недельный этап исследования было включено 89 пациентов: 1-я группа – 22, 2-я группа – 23, 3-я группа – 22, 4-я группа – 22 пациента (табл. 1). Один пациент 2-й группы отозвал информированное согласие (ИС) до первого введения препарата, в связи с чем полная популяция для анализа (ITT) в настоящем исследовании составляет 88 человек (по 22 в каждой группе; рис. 2).

Результаты анализа исходных демографических характеристик и анамнестических данных говорят о том, что в данное исследование включены больные с высокой активностью АС (см. табл. 1). Всем больным проводилось предшествовавшее лечение НПВП, не более

45,5% пациентов в отдельных группах ранее получали базисные противовоспалительные препараты, в единичных случаях ранее использовались моноклональные антитела.

Эффективность по данным 16 нед наблюдения. В итоговый анализ эффективности были включены пациенты, получившие хотя бы одно введение исследуемого препарата или ПЛ. В связи с ошибочным введением BCD-085 пациенту в группе ПЛ он был исключен из анализа, общая популяция для оценки эффективности составила 87 пациентов (по 22 в группах BCD-085 и 21 в группе ПЛ; см. рис. 2).

Ответ ASAS20 достигнут у 72,7% пациентов, получавших 40 мг BCD-085, у 81,8% получавших 80 мг, у 90,9% получавших 120 мг и у 42,9% в группе ПЛ. При этом превосходство по эффективности препарата BCD-085 над ПЛ было доказано для доз 80 и 120 мг (p=0,004; рис. 3).

Ответ ASAS20 регистрировался более чем у 70% пациентов через 4 нед после первой инъекции BCD-085 (рис. 4). Через 16 нед ASAS40 и ASAS5/6 (рис. 5 и 6) чаще наблюдались у пациентов, получавших 120 мг BCD-085.

Положительная динамика наблюдалась и по другим показателям (табл. 2).

Эффективность по данным 56 нед наблюдения. Полностью завершили участие в клиническом исследовании BCD-085-3/AILAS (16 нед) 84 пациента. Трое из них отозвали ИС; таким образом, в продленное исследование (BCD-085-3ext/AILAS-II) был включен 81 пациент (76,5% – ответившие по ASAS20 на момент включения, продолжившие лечение BCD-085 в разовой дозе 80 мг, и 23,5% – не ответившие согласно ASAS20, которым BCD-085 в дальнейшем вводили по 120 мг).

В ходе последующего наблюдения ответ ASAS20 отмечался более чем у 70% пациентов, независимо от использовавшейся дозы. На 52-й неделе он зафиксирован в 86,4% случаев (рис. 7).

Фармакокинетика. При однократном подкожном введении BCD-085 в дозах 40, 80 и 120 мг его концентрация в сыворотке крови изменялась пропорционально вводимой дозе. Наблюдалась медленная абсорбция BCD-085 с постепенным линейным нарастанием его концентрации в сыворотке крови, достигающей максимума к концу 1-й недели наблюдения. При введении 80 и 120 мг максимальная концентрация $AUC_{(0-168)}$ и AUMC были значительно выше, чем при использовании 40 мг. Во всех трех группах пациентов, получавших BCD-085, разница между максимальной концентрацией препарата после первого введе-

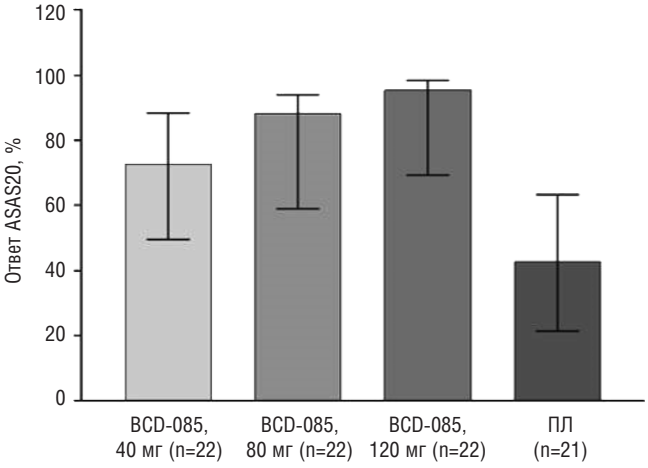


Рис. 3. Относительное количество пациентов, достигших ответа ASAS20 на 16-й неделе в каждой группе

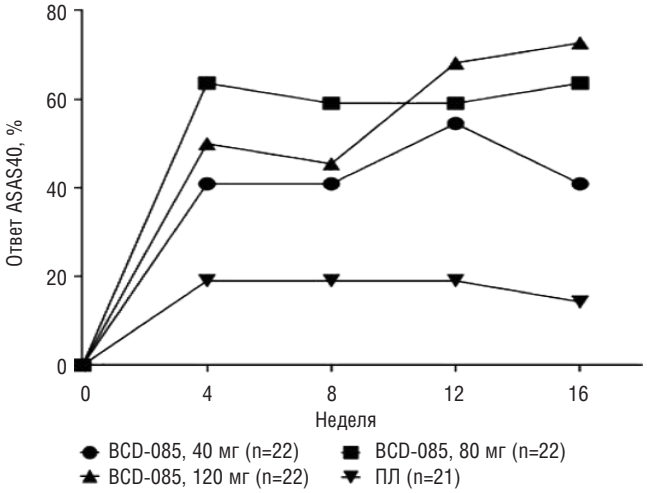


Рис. 5. Динамика ответа ASAS40

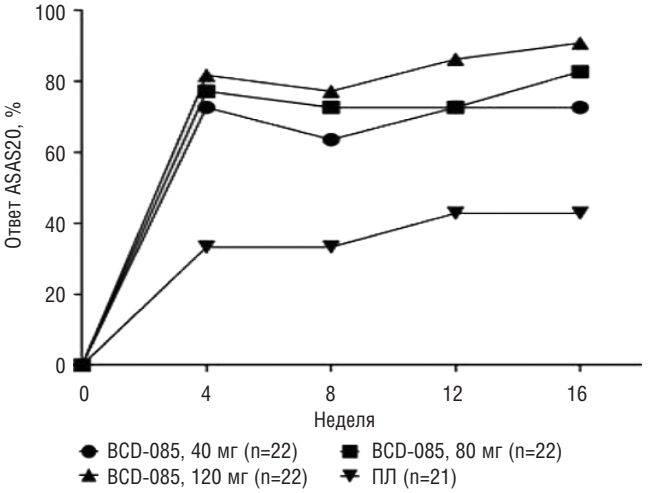


Рис. 4. Динамика ответа по ASAS20

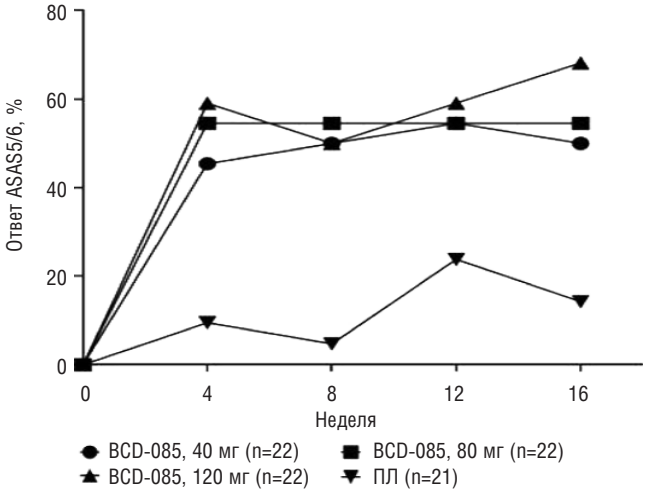


Рис. 6. Динамика ответа ASAS5/6

Таблица 2 Динамика показателей активности АС и функционального статуса

	Группа				p[1]
	40 мг BCD-085	80 мг BCD-085	120 мг BCD-085	ПЛ	
			Индекс BASDAI		
Скрининг	6,4±1,3	6,6±1,5	6,3±1,6	6,3±1,5	0,926
Неделя 4	3,7±2,5	3,2±2,1	3,1±1,9	5,2±2,0	0,006
Неделя 8	3,7±2,3	3,0±2,3	3,6±1,9	4,8±1,9	0,023
Неделя 12	3,5±2,3	2,9±2,4	2,8±2,2	4,7±1,8	0,005
Неделя 16	3,8±2,3	3,2±2,4	2,5±1,7	5,0±1,9	0,001
			Индекс ASDAS-СРБ		
Скрининг	4,4±0,9	4,0±1,0	3,7±0,9	3,9±1,0	0,0496
Неделя	42,6±1,0	2,1±1,0	2,0±0,8	3,5±1,2	0,0001
Неделя 8	2,5±1,0	2,1±0,8	2,1±0,8	3,5±0,9	<0,0001
Неделя 12	2,4±1,0	2,1±0,9	1,8±0,9	3,4±1,0	<0,0001
Неделя 16	2,4±1,0	2,3±1,0	1,8±0,8	3,5±1,1	<0,0000
			Оценка боли в течение суток		
Скрининг	7,1±1,6	7±1,6	6,9±1,3	6,8±1,6	0,8175
Неделя 1	4,6±2,9	4,3±2,5	4,2±2,0	6,2±1,9	0,0185
Неделя 2	3,8±2,5	3,8±2,3	3,9±1,8	5,9±1,7	0,0034
Неделя 4	4,0±2,5	2,8±2,0	3,3±1,8	5,3±2,1	0,0018
Неделя 8	3,6±2,5	3,0±2,1	3,1±2,1	5,6±1,8	0,0009
Неделя 12	3,2±2,6	3,1±2,3	2,7±1,7	5,5±1,7	0,0003
Неделя 16	3,5±2,5	3,2±2,5	2,7±1,7	5,6±2,1	0,0002
			Индекс BASFI		
Скрининг	5,7±2,0	5,6±2,5	5,2±2,2	5,5±2,4	0,8854
Неделя 4	3,9±2,6	3,0±2,5	3,3±2,4	4,7±2,7	0,148
Неделя 8	3,9±2,7	2,9±2,4	3,3±2,5	4,3±2,5	0,2818
Неделя 12	3,8±2,6	2,7±2,5	2,9±2,2	4,3±2,3	0,0582
Неделя 16	3,9±2,7	3,1±2,7	2,6±2,1	4,7±2,5	0,0280
			Индекс BASMI		
Скрининг	4,4±1,2	4,1±1,6	4,6±1,6	4,4±1,2	0,9089
Неделя 4	4,1±1,2	3,9±1,9	4,2±1,6	4,2±1,4	0,8776
Неделя 8	3,9±1,3	3,6±2,0	4,0±1,6	3,9±1,2	0,7876
Неделя 12	3,7±1,3	3,5±1,6	3,9±1,7	3,9±1,2	0,6985
Неделя 16	3,6±1,3	3,5±1,6	3,9±1,6	4,0±1,5	0,6349

Примечание. Представлены средние значения ± стандартное отклонение; [1] – критерий Краскелла–Уоллиса, сравнение четырех групп между собой.

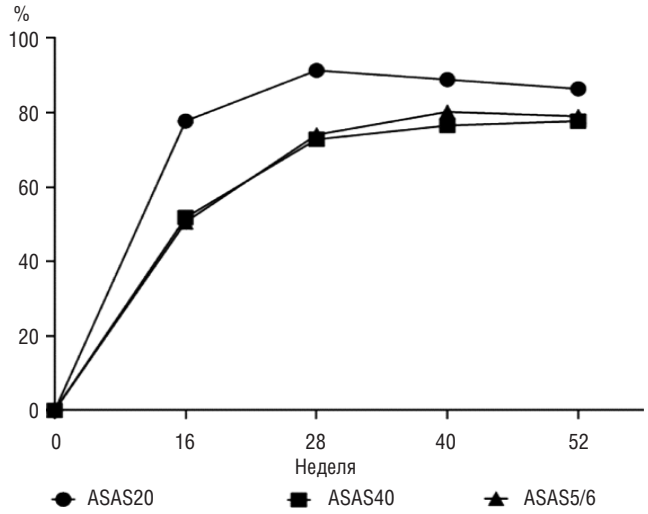


Рис. 7. Динамика ответа ASAS20/40, ASAS5/6 на протяжении 52 нед исследования (n=81)

ния и максимальной концентрацией при повторных введениях была сопоставимой, т. е. не зависела от дозы.

Безопасность. На протяжении 16 нед исследования AILAS общая частота НР и НР 3–4-й степени тяжести у больных, получавших BCD-085, и в контроле существенно не различались (табл. 3). Связанные с терапией НР 3–4-й степени были представлены эпизодом нейтропении у одного пациента в группе 80 мг BCD-085 и анемией у одного пациента в группе ПЛ (p=1,00). Был зарегистрирован единственный случай досрочного прекращения терапии в связи с НР в группе 2 (80 мг BCD-085) из-за развития НР «эрозивный колит» 3-й степени по CTCAE 4,03. При ретроспективной оценке было установлено, что симптомы колита присутствовали у пациента еще до подписания ИС, однако он не сообщил о них исследователю. Через 1 нед после начала лечения BCD-085 (пациент получил две дозы препарата) по инициативе больного выполнена плановая колоноскопия, при которой были выявлены признаки эрозивного колита. Исследователь получил эту информацию, и, принимая во внимание имеющиеся данные о возможном влиянии иИЛ17А на воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в интересах безопасности было решено исключить пациента из исследования. Эрозивный колит был расценен как предсуществующее состояние, не имеющее связи с исследуемой терапией. Не было зафиксировано ни одной СНР, местных реакций и летальных исходов.

На протяжении всего периода исследований AILAS и AILAS-II (56 нед) хотя бы одна НР была зарегистрирована у 33 (40,7%) пациентов, при этом связь с терапией, по мнению исследователей, присутствовала у 23 (28,4%) из них. При этом профиль НР свидетельствует о малой токсичности препарата даже при долговременном применении: большинство НР имели легкую степень и были представлены различными лабораторными отклонениями (табл. 4). За время исследования не было зафиксировано ни одной СНР. В ходе продленного этапа исследования зафиксированы два случая досрочного прекращения терапии в связи с НР (микробная экзема, положительный диаскин-тест). Не было зафиксировано НР 4-й степени и летальных исходов. Значения EAIR для основного этапа исследования составили 1,379, для продленного – 0,588. Таким образом, частота НР при длительном применении имела тенденцию к снижению, что позволяет сделать заключение об отсутствии риска нарастания частоты НР при длительном применении препарата BCD-085.

Иммуногенность. За все время исследования не выявлено ни одного случая формирования связывающих антител к препарату BCD-085. В связи с их отсутствием анализ на нейтрализующие антитела не проводился.

Обсуждение

По результатам клинического исследования II фазы, направленного на определение наиболее эффективной и безопасной дозы BCD-085 у пациентов с активным АС, превосходство по эффективности BCD-085 над ПЛ достоверно доказано для разовых доз 80 и 120 мг, причем частота и тяжесть НР при использовании BCD-085 и ПЛ существенно не различались. Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности сохранялись на протяжении года лечения.

В настоящее исследование были включены пациенты, как не получавшие (86%), так и получавшие ранее ГИБП. Согласно российским клиническим рекомендациям, возможно применение иИЛ17А в качестве «первого» ГИБП, а в ряде случаев использование препаратов этого класса является предпочтительным [13]. Таким образом, в исследовании AILAS было продемонстрировано, что BCD-085 способен высокоэффективно купировать основные симптомы АС у пациентов с разным лекарственным анамнезом, однако большинство из них ранее ГИБП не получали. BCD-085 в дозе 120 мг показал максимальную эффективность по всем изучавшимся показателям и наиболее быстро добиться эффекта. Так, в группе BCD-085 улучшения по критерию ASAS40 достигли 72,7%, в группе ПЛ – 14,3% пациентов ($p<0,001$). Только в группе 120 мг BCD-085 среднее значение индекса ASDAS-СРБ снизились со значения, оцениваемого как очень высокая активность, до низкой, тогда как в других группах активного препарата среднее значение индекса ASDAS-СРБ на 16-й неделе соответствовало высокой активности заболевания, а в группе ПЛ – очень высокой. Уменьшение боли в спине по ЧРШ только в группе 120 мг BCD-085 достоверно отличалось от группы ПЛ уже через неделю после первого введения препарата ($p=0,01$). Средний уровень СРБ в группе 120 мг снижался до нормальных значений уже на 4-й неделе лечения, в группах 40 и 80 мг – оставался умеренно повышенным, а в группе ПЛ – практически не изменился по сравнению с исходным значением. Высокая эффективность BCD-085 сохранялась на протяжении года терапии в ходе продленного исследования. В течение всего этого периода больные хорошо переносили препарат.

Для всех исследуемых доз BCD-085 частота и тяжесть НР значимо не отличались от соответствующих показателей группы ПЛ, а также не различались при сравнении групп между собой. Таким образом, не отмечено дозозависимого характера токсичности препарата. Наименьшее число НР отмечалось в группе 120 мг BCD-085. Был зафиксирован единственный случай досрочного прекращения терапии в связи с НР (эрозивный колит) в группе 80 мг BCD-085. Несмотря на то что данная НР, по-видимому, являлась предсуществующим состоянием и была расценена как не связанная с терапией, обострение или возникнове-

Таблица 3 Общие данные о НР в течение 16 нед исследования AILAS, n (%)

НР	Группа				p
	BCD-085 40 мг (n=22)	BCD-085 80 мг (n=22)	BCD-085 120 мг (n=22)	ПЛ (n=22)	
Любые	11 (50,0)	6 (27,3)	4 (18,2)	7 (31,8)	0,1831
Серьезные	0	0	0	0	–
Связанные с терапией	5 (22,7)	4 (18,2)	1 (4,6)	5 (22,7)	0,3541
3–4-й степени	1 (4,6)	2 (9,1)	0	1 (4,6)	0,9001
Связанные с терапией 3–4-й степени	0	1 (4,6)	0	1 (4,6)	1,001
Местные	0	0	0	0	–
Отмена лечения вследствие НР/СНР	0	1 (4,6)	0	0	1,001

Примечание. [1] – двусторонний точный критерий Фишера, [2] – критерий Пирсона.

Таблица 4 НР, зарегистрированные на продленном этапе исследования (AILAS-II, n=81) у 2% пациентов и более или имевшие ⩾2-ю степень тяжести по CTCAE 4.03

НР	Число пациентов, n (%)
Нарушения со стороны сердца:	
повышение диастолического артериального давления (2-я степень)	4 (4,9)
повышение систолического артериального давления (2-я степень)	3 (3,7)
тахикардия (1-я степень)	2 (2,5)
Инфекционные и паразитарные заболевания:	
кандидоз пищевода (2-я степень)	1 (1,2)
острый бронхит (2-я степень)	1 (1,2)
микробная экзема (2-я степень)	1 (1,2)
ОРВИ (2-3-я степень)	5 (6,2)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:	
лимфоцитоз (2-я степень)	9 (11,1)
лимфопения (1–2-я степень)	2 (2,5)
нейтропения (1–3-я степень)	2 (2,5)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:	
протеинурия (2-я степень)	1 (1,2)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:	
повышение активности АЛТ (2-я степень)	1 (1,2)
повышение активности АСТ (2-я степень)	1 (1,2)
повышение активности ГГТ (1–3-я степень)	2 (2,5)
Нарушения со стороны нервной системы:	
головная боль (2-я степень)	1 (1,2)
Лабораторные отклонения	
положительный диаскин-тест (2-я степень)	2 (2,5)
Нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта:	
множественный кариес (2-я степень)	1 (1,2)
Нарушения со стороны органа зрения:	
эписклерит (2-я степень)	1 (1,2)

Примечание. ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

ние ВЗК на фоне терапии иИЛ17А требуют дополнительного изучения. Учитывая тот факт, что ВЗК регистрировались при применении других иИЛ17А (секукинумаб) [17], пациенты, имеющие ВЗК в анамнезе, нуждаются в особом наблюдении при назначении BCD-085. В течении продленного исследования эпизодов ВЗК не зарегистрировано. Более точная информация о влиянии терапии BCD-085 на вероятность возникновения ВЗК будет изучена в ходе клинических исследований III фазы и в пострегистрационном наблюдении. Среди НР, также представляющих особый интерес, было зарегистрировано по одному случаю кандидоза пищевода, герпетической инфекции и эписклерита (в ходе продленного исследования), которые не привели к отмене исследуемого препарата и разрешились без последствий. На протяжении года наблюдения за пациентами на фоне терапии BCD-085 не зарегистрировано ни одного случая активного туберкулеза, онкологических заболеваний и суицидального поведения.

Данные клинических исследований подтверждают благоприятный профиль безопасности иИЛ17А, в частности препарата BCD-085, особенно в отношении оппортунистических инфекций и туберкулеза. В нормальных физиологических условиях ИЛ17А выполняет функцию иммунной защиты организма от проникновения микроорганизмов через эпителиальный и слизистый барьеры [18]. Очевидно, что иммуносупрессия на фоне применения иИЛ17А может способствовать развитию инфекций, однако достаточно продолжительный опыт применения этого класса препаратов для лечения иммуновоспалительных заболеваний позволяет утверждать, что данные инфекции в подавляющем большинстве случаев имеют легкую степень тяжести и не приводят к отмене терапии [19, 20]. Так, зарегистрированные при использовании BCD-085 НР преимущественно были представлены инфекциями респираторного тракта и нарушениями со стороны крови, которые в большинстве случаев имели легкую степень тяжести.

При анализе иммуногенности в течение 1 года лечения АС не было выявлено образования антител к BCD-085 ни у одного пациента. BCD-085 является гуманизированным моноклональным антителом, однако благодаря уникальной структуре молекулы препарат должен обладать низкой иммуногенностью, что уже находит подтверждение в ходе клинических исследований. Это связано с тем, что структура молекулы BCD-085 содержит чужеродный белок только в области CDR-регионов, причем представлен он вариабельными участками тяжелых цепей иммуноглобулина ламы (VHH – variable heavy chain domain of a heavy chain antibody), который является низкоиммуногенным для человека [21]. Кроме того, оптимизация антигенсвязывающего участка (CDR-региона) обеспечивает высокоаффинное связывание препарата с мишенью (ИЛ17А), что способствует его высокой эффективности. Низкая иммуногенность препарата позволяет избежать потери достигнутого эффекта терапии (ускользания эффекта), что особенно важно при лечении хронических иммуновоспалительных заболеваний. Кроме того, отсутствие антител к препарату позволяет достигнуть первоначального эффекта при повторном назначении, в случае вынужденного перерыва в терапии (например, при проведении хирургического лечения, вынашивании беременности и т. д.). Безусловно, данные свойства препарата должны быть подтверждены в ходе долгосрочных исследований и в реальной клинической практике.

Таким образом, BCD-085 в дозе 120 мг продемонстрировал быстрый и выраженный противовоспалительный эффект в отношении клинических и лабораторных симптомов АС при благоприятном профиле безопасности. Именно эта доза была выбрана для дальнейшего изучения в рамках III фазы клинического исследования BCD-085-5/ASTERA.

Ограничением нашего исследования было отсутствие данных о влиянии терапии BCD-085 на структурное прогрессирование при АС. В отличие от воспалительного процесса, процесс остеопролиферации при СпА, в развитии которого важную роль также играет ИЛ17А, протекает очень медленно, и для оценки структурного прогрессирования при АС требуется не менее 2 лет. В связи с этим в рамках данного исследования доказать влияние BCD-085 на прогрессирование структурных изменений не представлялось возможным и не планировалось. Оно будет оцениваться в ходе продленного этапа клинического исследования III фазы.

Заключение

По результатам проведенных исследований можно заключить, что новый иИЛ17А обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности при лечении пациентов с АС. Благодаря улучшенным характеристикам молекулы препарат надежно нейтрализует патологические эффекты ИЛ17А, лежащие в основе развития АС, и открывает новые перспективы для лечения этого заболевания.

Наилучший эффект при оптимальной переносимости продемонстрирован для дозы 120 мг. Изучение эффективности препарата у пациентов с АС продолжается в рамках клинического исследования III фазы, в котором изучается доза 120 мг, которая вводится 1 раз в 2 нед.

Прозрачность исследования

Спонсор исследования – ЗАО «БИОКАД». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84-8 [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Therapeutic Archive.* 2019;91(5):84-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208

3. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Prim*. 2015 Jul 9;1:15013. doi: 10.1038/nrdp.2015.13
4. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7
5. Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):863-7. doi: 10.1136/ard.2008.091793
6. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:700-7. doi: 10.1038/nrrheum.2011.156
7. Liu W, Wu YH, Zhang L, et al. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):17362-76.
8. De Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: consensus and controversies. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(5):e12913. doi: 10.1111/eci.12913
9. Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, Gonzalez-Reyes C, et al. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. *Int J Inflam*. 2013;2013:501653. doi: 10.1155/2013/501653
10. Osta B, Lavocat F, Eljaafari A, Miossec P. Effects of interleukin-17A on osteogenic differentiation of isolated human mesenchymal stem cells. *Front Immunol*. 2014;5:425. doi: 10.3389/fimmu.2014.00425
11. Gravallese EM, Schett G. Effects of the IL-23–IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:631-40. doi: 10.1038/s41584-018-0091-8
12. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):731-41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188
13. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-84 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritides. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
14. Lee J-W, Kang J-H, Yim Y-R, et al. Predictors of switching anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ankylosing spondylitis. Rosenbaum JT, ed. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131864. doi: 10.1371/journal.pone.0131864
15. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, et al. Secukinumab demonstrates low radiographic progression and sustained efficacy through 4 years in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:997-98. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1396
16. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
17. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373:2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066
18. Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: critical players in host defence and inflammatory diseases. *Immunology*. 2011 Sep;134(1):8-16. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03465.x
19. Baraliakos X, Braun J, Deodhar AA, et al. Long-term evaluation of secukinumab in ankylosing spondylitis: 5 year efficacy and safety results from a phase 3 trial [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018;70 Suppl 10. Available from: https://acrabstracts.org/abstract/long-term-evaluation-of-secukinumab-in-ankylosing-spondylitis-5-year-efficacy-and-safety-results-from-a-phase-3-trial/. Accessed November 8, 2018.
20. Martinis F, Caimmi C, Carletto A, et al. AB0833 Real-world efficacy and safety of secukinumab: data from verona's cohort. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1534-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1799
21. Arbabi-Ghahroudi M. Camelid single-domain antibodies: Historical perspective and future outlook. *Front Immunol*. 2017;8:1589. doi: 10.3389/fimmu.2017.01589