Клиническая дерматология и венерология
2019, т. 18, № 4, с. 479-484
https://doi.org/10.17116/klinderma201918041479

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2019, vol. 18, no 4, pp. 479-484
https://doi.org/10.17116/klinderma201918041479

Инновационный отечественный препарат — новая эра терапии больных псориазом

© Л.С. КРУГЛОВА[1], А.А. ХОТКО[2], М.Ю. ПОМАЗАНОВА[2]

[1]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;
[2]ГУЗ «Краснодарский клинический кожно-венерологический диспансер», Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования BCD-085-7 (PLANETA, NCT03390101), выполненного на клинической базе ГУЗ «Краснодарский клинический кожно-венерологический диспансер». Были рандомизированы 11 пациентов в три группы: 3 человека — в группу, получавшую нетакимаб по 120 мг каждые 2 нед после индукции на неделях 0,1,2; 6 — в группу, получавшую нетакимаб 120 мг каждые 4 нед после индукции на неделях 0,1,2; 2 — в группу плацебо.

Результаты. Положительная динамика у большинства пациентов отмечена уже после инициирующего курса и в дальнейшем имеет тенденцию к нарастанию. К 12-й неделе терапии ответ по PASI75 достигли 3 (100%) пациента, получавшие нетакимаб 1 раз в 2 нед; 5 (83,3%) пациентов, применявших нетакимаб 1 раз в 4 нед; ответ по PASI90 — 33,3 и 50% пациентов соответственно. В группе плацебо на 12-й неделе терапии не был зафиксирован ответ PASI75 и PASI90 ни в одном случае. Высокая эффективность нетакимаба подтверждалась купированием зуда и положительным влиянием на качество жизни пациентов. Препарат показал благоприятный профиль безопасности, не было выявлено достоверных различий между группами (p=0,443), в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений 4-й степени тяжести, а также случаев досрочного выбывания по их причине.

Ключевые слова: псориаз, ИЛ-17, нетакимаб, эффективность, безопасность.

Круглова Л.С. — https://orcid.org/0000-0002-5044-5265
Хотко А.А. — https://orcid.org/0000-0002-8688-4876
Помазанова М.Ю. — https://orcid.org/0000-0003-0122-5319

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Круглова Л.С., Хотко А.А., Помазанова М.Ю. Инновационный отечественный препарат — новая эра терапии больных псориазом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):479-484. https://doi.org/10.17116/klinderma201918041479

Innovative domestic product — a new era of psoriasis therapy

© L.S. KRUGLOVA[1], A.A. KHOTKO[2], M.YU. POMAZANOVA[2]

[1]Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;
[2]Krasnodar Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

The article presents the results of the study BCD-085-7 (PLANETA, NCT03390101), performed on the clinical base of the Krasnodar Clinical Dermato-Venereological Dispensary. Eleven patients were randomized into three groups: 3 persons — in the group receiving 120 mg netakimab every 2 weeks after induction in weeks 0, 1, 2; 6 — in the group receiving 120 mg netakimab every 4 weeks after induction in weeks 0, 1, 2; 2 — in the placebo group.

The results. Positive dynamics in the majority of patients was noted after the initiating course and tends to increase in the future. By the 12th week of therapy, the PASI75 response had reached 3 (100%) patients who received netakimab once in 2 weeks; 5 (83.3%) patients who used netakimab once in 4 weeks; the PASI90 response was 33.3 and 50%, respectively. In the placebo group in the 12th week of therapy there was no response of PASI75 and PASI90 in any case. The high efficacy of netakimab was confirmed by itching and its positive effect on the quality of life of patients. The drug showed a favorable safety profile, there were no significant differences between the groups (p=0.443), during the study there were no cases of serious adverse events and adverse events of the 4th degree of severity, as well as cases of early withdrawal because of them.

Keywords: psoriasis, IL-17, netakimab, efficiency, safety.

Kruglova L.S. — https://orcid.org/0000-0002-5044-5265
Khotko A.A. — https://orcid.org/0000-0002-8688-4876
Pomazanova M.Yu. — https://orcid.org/0000-0003-0122-5319

TO CITE THIS ARTICLE:
Kruglova LS, Khotko AA, Pomazanova MYu. Innovative domestic product — a new era of psoriasis therapy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(4):479-484. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma201918041479

Автор, ответственный за переписку: Круглова Л.С. —
e-mail: kruglovals@mail.ru

Corresponding author: Kruglova L.S. —
e-mail: kruglovals@mail.ru

Псориаз относится к системным иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям. В конце XX и начале XXI века достигнуты значительные успехи в изучении патогенеза псориаза, что легло в основу прорывных технологий в его лечении. Были созданы принципиально новые противовоспалительные препараты, объединенные общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), применение которых, за счет целевого/таргетного (англ. *target* — цель, мишень) действия на сигнальные пути позволило значительно повысить эффективность терапевтических мероприятий при различных заболеваниях [1]. К группе ГИБП относятся моноклональные антитела (мАТ) к определенным детерминантам иммунокомпетентных клеток или провоспалительным цитокинам, а также гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие Т- и В-лимфоцитов [2].

По современным представлениям, CD4+ Т-хелперные (Th) клетки играют ведущую роль в инициировании и поддержании иммунного ответа при псориазе. Образование Th-клеток связано с активацией наивных Т-клеток посредством факторов врожденного иммунитета, Т-клеточных рецепторов и цитокинов. Основными при иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях являются два типа ответа: Th_1-тип (клеточный) с активацией ИЛ-12, интерферона-γ (ИФНγ) и Th_2-тип (гуморальный) с активацией ИЛ-4 и ИЛ-13. Открытую в недавнее время субпопуляцию Th17-клеток (ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-22) в настоящее время считают ключевой в поляризации иммунного ответа при широком спектре иммуновоспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, аллергические заболевания, а также в формировании трансплантационного иммунитета, ожирении, канцерогенезе и атерогенезе [3—5].

Новейшие данные о патофизиологии псориаза также подтвердили ведущую роль аберрантной регуляции и секреции ряда провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-17 [6—8].

Семейство ИЛ-17 включает шесть лигандов (ИЛ-17A, ИЛ-17B, ИЛ-17C, ИЛ-17D, ИЛ-17E (ИЛ-25) и ИЛ-17F). В кровотоке ИЛ-17A циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ-17A, или гетеродимера ИЛ-17A/ИЛ-17F [8]. Поляризация по пути ИЛ-17 приводит к гиперэкспрессии хемокинов на поверхности кератиноцитов, эндотелиальных клеток, хондроцитов, фибробластов, моноцитов, гиперпролиферации кератиноцитов, развитию акантоза, папилломатоза эпидермиса [9]. Ведущая роль ИЛ-17 в поддержании хронического воспаления заключается в индукции других провоспалительных цитокинов и выраженном синергическом действии с такими цитокинами, как ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-22, интерферон-γ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Понимание ключевой роли ИЛ-17 легло в основу разработок препаратов с целевым действием на данную мишень. В настоящее время в РФ зарегистрировано три препарата, блокирующих ИЛ-17: секукинумаб (полностью человеческое антитело IgG1, селективно связывающее и нейтрализующее ИЛ-17A), иксекизумаб (гуманизированное моноклональное антитело к цитокину ИЛ-17A и ИЛ-17A/F из подкласса иммуноглобулинов IgG4) и нетакимаб (оригинальное высокогуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с ИЛ-17A и ИЛ-17F, ингибирующее в терапевтических концентрациях ИЛ-17A) [10]. Нетакимаб (BCD-085, *Эфлейра*) является отечественной разработкой и принципиально отличается от аналогов. Препарат характеризует уникальная структура CDR-регионов с использованием аминокислотных и структурных особенностей VHH-антител ламы, что позволяет сохранять высокую аффинность при крайне низкой иммуногенности препарата. Нетакимаб имеет модификацию F_c-фрагмента для повышения сродства к F_cRn-рецептору, снижения ADCC, что приводит к улучшению фармакокинетических свойств и переносимости препарата **(см. таблицу)**.

Такие свойства нетакимаба определяют более продолжительное время нахождения в организме по сравнению с «диким» типом IgG1, а направленный мутагенез в области CDR-регионов позволяет минимизировать риск формирования нейтрализующих антител. Прочность связи комплекса антиген—антитело определяется таким показателем, как константа диссоциации (KD). Опубликованные данные о константах диссоциации ингибиторов ИЛ-17 позволяют предполагать лучшее связывание нетакимаба с ИЛ-17. В клеточных тестах концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) выработки ИЛ-6 для препарата нетакимаб (BCD-085) составила приблизительно 8 нг/мл в сравнении с IC50 для секукинумаба — примерно 37 нг/мл, что подтверждает сравнительную высокую противовоспалительную активность препарата нетакимаб [11—14].

По результатам исследования II фазы российского инновационного препарата нетакимаб (BCD-085, *Эфлейра*) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом отмечались достоверное превосходство всех изучаемых доз над плацебо, высокая эффективность и быстрый ответ на терапию, профиль безопасности препарата не отличался от применения плацебо. Анализ иммуногенности не выявил формирования связывающих антител к препарату нетакимаб ни у одного пациента. Оптимальной терапевтической дозой была определена доза 120 мг, так как в группе, получавшей эту дозу, был достигнут наилучший ответ на терапию по большинству конечных точек [15].

Материал и методы

В данной статье представлены результаты исследования BCD-085-7 (PLANETA), выполненного на

Непрямое сравнение нетакимаба с ближайшими аналогами [12—14]
Indirect comparison of netakimab with the nearest analogues [12—14]

Показатель	Секукинумаб (Novartis)	Иксекизумаб (Eli Lilly)	Нетакимаб (БИОКАД)
	оригинальный препарат	оригинальный препарат	оригинальный препарат
Тип антитела	Человеческое	Гуманизированное	Гуманизированные тяжелые цепи и человеческие легкие цепи
Изменения в F_c-фрагменте	IgG1 без модификаций	IgG4 с модификацией S228P	IgG1 с модификацией, направленной на снижение ADCC* и сродство с F_cRn**
Прочность связи с ИЛ-17 (КД)***	$122—370 \cdot 10^{-12}$	$1,8—3 \cdot 10^{-12}$	Менее $1 \cdot 10^{-12}$
Форма выпуска и способ введения	Концентрированный раствор для подкожного введения		

Примечание. * — ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) — антителозависимая клеточная цитотоксичность; ** — F_cRn — неонатальный F_c-рецептор; *** — метод определения прочности связи антитела с IL-17 для нетакимаба — BLI, для секукинумаба и иксекизумаба — SPR.

клинической базе ГУЗ «Краснодарский клинический кожно-венерологический диспансер». Исследование BCD-085-7 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 было международным и многоцентровым: в Российской Федерации участвовало 22 центра, в Республике Беларусь — 2 центра. Общая продолжительность лечения одного больного в рамках исследования составляет 3 года (154 нед). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good clinical practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации, Республики Беларусь, Советом по этике Российской Федерации, этическими комитетами всех участвующих центров. Набор пациентов осуществляли с января по май 2018 г. В исследование были включены 213 взрослых пациентов с установленным диагнозом среднетяжелого или тяжелого бляшечного псориаза, с длительностью заболевания не менее 6 мес. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 в три группы:

— больные 1-й группы (BCD-085 Q2W) получали нетакимаб подкожно в дозе 120 мг первые 3 введения 1 раз в нед (индукция) и затем 1 раз в 2 нед по 10-ю неделю включительно;

— во 2-й (BCD-085 Q4W) — нетакимаб подкожно в дозе 120 мг 1 раз в нед в течение первых 3 нед лечения (индукция), затем 1 раз в 4 нед по 10-ю неделю включительно;

— в 3-й — плацебо подкожно в 1-й день на 0-й, 1-й и 2-й неделях, а затем в 1-й день 4-й, 6-й, 8-й, 10-й неделях **(рис. 1)**.

В данной статье приведены данные, полученные в центре №25 КИ BCD-085-7/PLANETA. Анализируемый этап (12 нед) был завершен последним участником в июле 2018 г.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, установленный диагноз «вульгарный псориаз» среднетяжелой и тяжелой степени в течение последних 6 мес, подписание информированного согласия. На момент скрининга тяжесть псориаза у каждого пациента должна подтверждаться следующими показателями: псориатические высыпания, занимающие не менее 10% площади кожного покрова (BSA⩾10%), не менее 10 баллов по индексу распространенности и тяжести псориаза (PASI⩾10), не менее 3 баллов по общей оценке тяжести псориаза врачом (sPGA⩾3). В исследование включали пациентов, которым была показана системная терапия или фототерапия, а также пациенты, не ответившие ранее на данные виды лечения. Допускалось включение пациентов, ранее использовавших один ГИБП (за исключением ингибиторов ИЛ-17) и синтетические таргетные препараты. В исследование не включались пациенты с активными воспалительными заболеваниями, острыми или хроническими инфекциями, тяжелыми соматическими заболеваниями, которые могли бы исказить результаты исследования или создать избыточные риски для жизни и здоровья субъектов.

В центре №25 КИ BCD-085-7/PLANETA были рандомизированы 11 пациентов: в 1-ю группу — 3 пациента, получавших нетакимаб 120 мг каждые 2 нед после индукции на 0-й, 1-й и 2-й неделях; во 2-ю — 6 больных, получавших нетакимаб 120 мг каждые 4 нед после индукции на 0-й, 1-й и 2-й неделях; в группу плацебо — 2 пациента. Мужчин было 6 (55%); средний возраст составил 42,5 года, минимальный — 27 лет, максимальный — 61 год. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 26 кг/м^2 (разброс значений 21—30 кг/м^2); 4 (36%) пациента имели массу тела 90 кг и более. Средняя продолжительность заболевания на момент включения в исследование составила 184 мес, минимальная — 96 мес, максимальная — 276 мес. До исследования топические препараты с глюкокортикоидами применяли 10 (91%) из 11 пациентов, системные небиологические иммуносупрессоры (метотрексат) — 1 (9%), процедуры узкополосной средневолновой фототерапии — 2 (18%).

Среднее значение индекса PASI на момент скрининга в исследование составило 40,4 балла (минимум — 27, максимум — 56,4).

Результаты

К 12-й неделе терапии ответ по PASI75 достигли 3 (100%) пациента 1-й группы, 5 (83,3%) пациентов — 2-й, ответ по PASI90 составил 33,3 и 50% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. В группе плацебо на 12-й неделе терапии не был зафиксирован ответ PASI75 и PASI90 ни у одного из пациентов **(рис. 2)**.

Анализ показал, что использование нетакимаба в дозе 120 мг при различных режимах введения (1 раз в 2 нед, 1 раз в 4 нед) обладает статистически достоверным превосходством над использованием плацебо у больных тяжелым вульгарным псориазом. При оценке относительного изменения индекса PASI все группы исследуемого препарата характеризовались нарастанием медиан показателя во времени, т.е. относительное изменение индекса PASI увеличивалось на протяжении периода наблюдений.

Анализ относительного изменения показателя BSA показал значимое сокращение площади поражения в группах нетакимаба в дозе 120 мг при различных режимах введения, динамика нарастала на протяжении всего исследования. Медианы и средние значения относительного изменения BSA были достоверно выше в группах, получающих нетакимаб, в сравнении с группой плацебо (критерий Манна—Уитни). При анализе изменения BSA и оценки доли пациентов с 0—1 баллом sPGA составили 33 и 17% в 1-й и 2-й группах соответственно, что было подтверждено как при одномоментном сравнении всех групп, так и при попарном сравнении группы плацебо с каждой из групп исследуемого препарата (двусторонний точный критерий Фишера).

В группах, получавших нетакимаб, у четырех пациентов исходно были отмечены проявления псориатической ониходистрофии, индекс NAPSI составил 14,4 балла (минимум — 10, максимум — 22). Динамика индекса NAPSI к 12-й неделе составила 65%.

На протяжении исследования отмечалось достоверное уменьшение выраженности зуда в группах нетакимаба в дозе 120 мг при различных режимах введения (критерий Фридмана). Для группы плацебо подобных изменений не выявлено.

В группах исследования, получавших нетакимаб, отмечалось улучшение качества жизни по данным динамики индекса ДИКЖ **(рис. 3)**.

Оценка безопасности

По результатам исследования BCD-085-7/PLANETA нетакимаб показал благоприятный профиль безопасности, нежелательные явления (НЯ) по спектру достоверно не отличались от применения плацебо. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая серьезных НЯ (СНЯ) и НЯ 4-й степени токсичности по CTCAE 4.03. За весь период

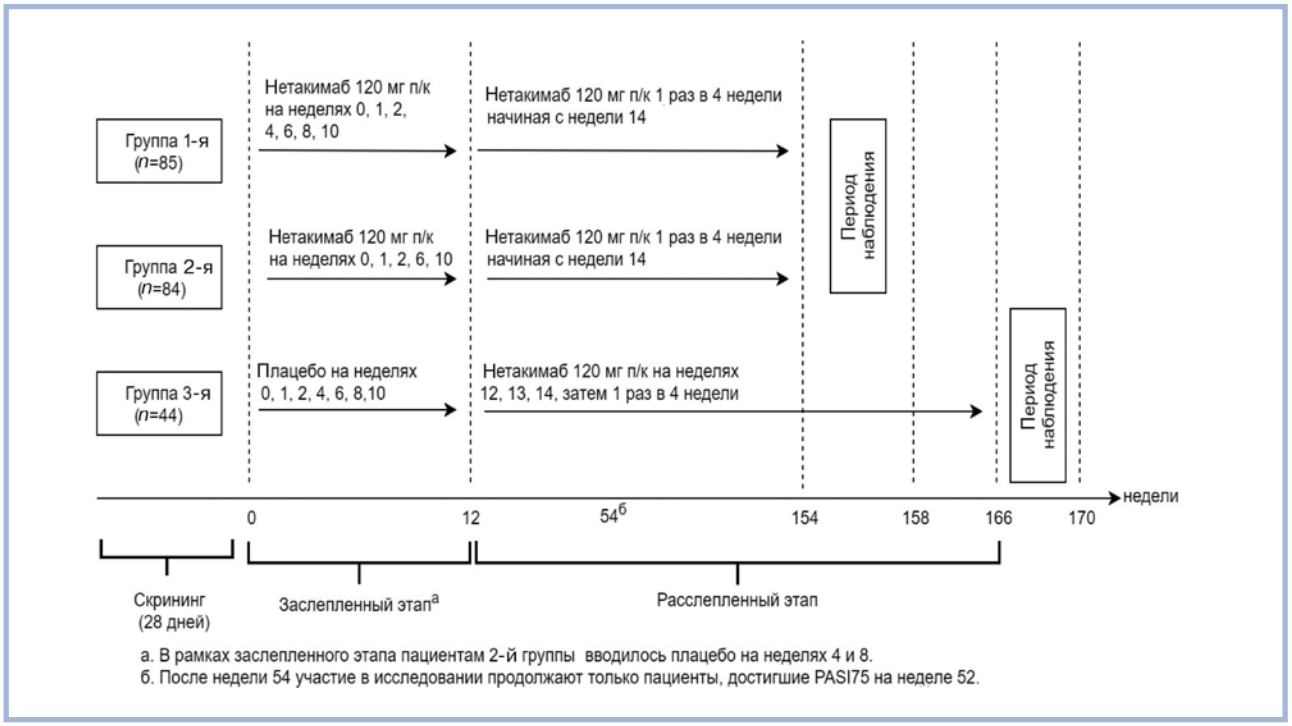


Рис. 1. **Дизайн исследования BCD-085-7 (PLANETA).**

Fig. 1. **Research design BCD-085-7 (PLANETA).**

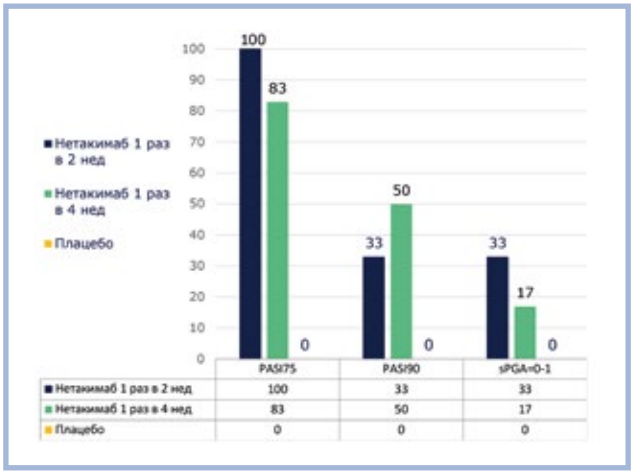


Рис. 2. **Результаты применения нетакимаба у пациентов с тяжелым вульгарным псориазом (конечная точка 12 нед), по данным динамики индекса PASI.**

Fig. 2. **Results of Netakimab application in patients with severe vulgar psoriasis (endpoint 12 weeks), according to PASI index dynamics.**

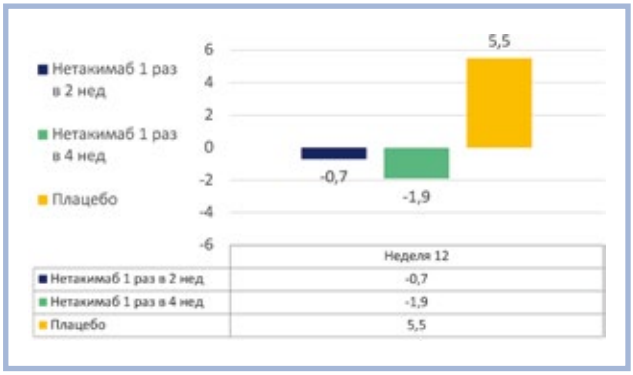


Рис. 3. **Динамика индекса ДИКЖ: среднее изменение в сравнении с исходным к 12-й неделе терапии.**

Fig. 3. **Dynamics of the DICG index: average change compared to the initial one by the 12th week of therapy.**

исследования ни у одного участника не была отменена терапия вследствие НЯ/СНЯ [13].

В центре №25 КИ BCD-085-7/PLANETA за 12 нед наблюдения у 4 участников были зафиксированы отклонения от референсных значений в ОАК; у 1 пациента дважды фиксировалась гипогемоглобинемия 1-й степени, по 1 разу тромбоцитопения и лимфопения; у 1 пациента дважды фиксировалась анемия; по 1 разу у 2 пациентов фиксировалась тромбоцитопения. Общее число зафиксированных отклонений составило 8.

За 12 нед в центре №25 КИ BCD-085-7/PLANETA у 4 (36,4%) пациентов была зафиксирована гипергликемия, у 3 (27,3%) — повышение аланинаминотрансферазы, у 2 (18,2%) — гипопротеинемия, у 1 (9,1%) — снижение уровня креатинина. Других нежелательных явлений отмечено не было.

Анализ иммуногенности не выявил формирования связывающих антител к препарату нетакимаб ни у одного пациента. Таким образом, была доказана низкая иммуногенность исследуемого препарата.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что положительная динамика у большинства пациентов отмечается уже после инициирующего курса и в дальнейшем имеет тенденцию к нарастанию. К 12-й неделе терапии ответа по PASI75 достигли 3 (100%) пациента 1-й группы (нетакимаб 1 раз в 2 нед), 5 (83,3%) пациентов — 2-й (нетакимаб 1 раз в 4 нед), ответ по PASI90 составил соответственно 33,3 и 50%. В группе плацебо на 12-й неделе терапии не был зафиксирован ответ PASI75 и PASI90 ни у одного из пациентов. При этом анализ динамики BSA показал, что доля пациентов с чистой или почти чистой кожей (sPGA 0—1 балл) составила 33 и 17% в 1-й и 2-й группах соответственно. Высокая эффективность нетакимаба подтверждалась купированием зуда и положительным влиянием на качество жизни пациентов.

Препарат показал благоприятный профиль безопасности, не было выявлено достоверных различий между группами (p=0,443), в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая СНЯ и НЯ 4-й степени тяжести, а также случаев досрочного выбывания по причине НЯ. Большинство НЯ были легкой степени тяжести, наиболее часто регистрировались гипергликемия и повышение содержания печеночных трансаминаз.

Выводы

По результатам исследования российского инновационного препарата нетакимаб (BCD-085, *Эфлейра*) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом были показаны высокая эффективность и быстрый ответ на терапию, профиль безопасности препарата не отличался от применения плацебо. Анализ иммуногенности не выявил формирования связывающих антител к препарату ни у одного пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Круглова Л.С., Хотко А.А., Петрий М.А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом. *Мед Алф*. Дерматол. 2019;7(382), Т1:25-28.
   Kruglova LS, Khotko AA, Petriy MA. Early appointment of genetic engineering biological therapy to patients with psoriasis. *Med Alph*. Dermatol. 2019;7(382), T1:25-28. (In Russ.).
2. Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatol Sci Pract*. 2013;51(5):545-552.
3. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. *Microbes Infect*. 2009;11(5):625-630.
4. Qu N, Xu M, Mizoguchi I. et al. Oivotal roles of T-helper 17-telated cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases. *Clin Devel Immunol*. 2013; ID 968549l.
5. Martin DA, Towne JE, Kricorian G. et al. The emerging role of IL-17 in the pathogeneasis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):17-26.
6. Chiricozzi A. Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105 Suppl 1:9-20.
7. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Hirahara K, O'Shea JJ. T helper 17 cell heterogeneity and pathogenicity in autoimmune disease. *Trends Immunol*. 2011;32:395-401.
8. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, Khatcherian A, Gonzalez J, Pierson KC, White TR, Pensabene C, Coats I, Novitskaya I, Lowes MA, Krueger JG. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol*. 2008;159:1092-1102.
9. Круглова Л.С., Хотко А.А. Опыт применения секукинумаба при различных формах псориаза в Краснодарском крае. *Леч врач*.2018;11:1-5.
   Kruglova LS, Khotko AA. Experience of using secukinumab in various forms of psoriasis in the Krasnodar region. *Lech vrach*.2018;11:1-5. (In Russ.).
10. Круглова Л.С., Осина А.В., Хотко А.А. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемость» препаратов. *Кремл мед. Клин вестн*. 2018;3:191-196.
    Kruglova LS, Osina AV, Khotko AA. Biological therapy in the treatment of psoriasis: the concept of «survival» of drugs. *Kremlin med. Clin Herald*. 2018;3:191-196. (In Russ.).
11. Ekimova V, Ulitin A, Evdokimov S. et al. High Affi nity Anti-IL17A Monoclonal Antibody. Poster presentation. PEGS 2015. Unpublished data.
12. Насонов Е.Л., Мазуров В.И. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Науч.-практ. ревматол*. 2017;55(2):201-210.
    Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YV, Chernyaeva EV, Ustyugov YY, Ulitin AB, Ivanov RA. Developments of russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Rheumatol Sci Pract*. 2017;55(2):201-210. (In Russ.).
    https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-201-210
13. Cosentix. Assessment report EMA/CHMP/389874/2014
14. Taltz. Assessment report EMA/CHMP/190631/2016
15. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Бакулев А.Л., Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артемьева А.В., Коротаева Т.В. 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. *Вестн дерматол венерол*. 2017;5:52-63.
    Samtsov AV, Khairutdinov VR, Bakulev AL, Kubanov AA, Karamova AE, Artemyeva AV, Korotaeva TV. Effectiveness and safety of the drug BCD-085 — the original monoclonal antibody against interleukin-17 in patients with moderate to severe vulgar psoriasis. The results of phase II of an international multicenter comparative randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Bull dermatol venereol*. 2017;5:52-63. (In Russ.).

Поступила в редакцию 15.07.19
Received 15.07.19
Принята к печати 19.07.19
Accepted 19.07.19