

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-52-63

Эффективность и безопасность препарата VCD-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

Самцов А. В.¹, Хайрутдинов В. Р.¹, Бакулев А. Л.², Кубанов А. А.³, Карамова А. Э.³, Артемьева А. В.⁴, Коротаева Т. В.⁵

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

² Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России
410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

³ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

⁴ ЗАО «БИОКАД»
198515, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А

⁵ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой
115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Исследования последних лет подтверждают важную роль интерлейкина-17 (ИЛ-17) в развитии псориаза. Ингибирование данного цитокина приводит к значимому улучшению в течении заболевания. Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» был разработан инновационный препарат VCD-085 – моноклональное антитело против ИЛ-17. В настоящей статье изложены ключевые результаты II фазы клинического испытания этого лекарственного средства у больных псориазом.

Материалы и методы

Проведено международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности многократного подкожного введения различных доз препарата VCD-085 больным среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в 4 группы: группа 1 получала препарат VCD-085 в дозе 40 мг, группа 2 – в дозе 80 мг, группа 3 – в дозе 120 мг и группа 4 получала плацебо. Введение VCD-085/плацебо проводилось подкожно в день 1 на неделях 0, 1, 2, а затем в день 1 на неделях 4, 6, 8, 10.

Результаты

Все исследуемые дозы препарата VCD-085 продемонстрировали достоверное превосходство над плацебо и высокую эффективность препарата в терапии вульгарного псориаза. PASI 75 на 12-й неделе лечения достигли 92,68% пациентов в группе 3 (120 мг VCD-085), 83,33% в группе 2 (80 мг VCD-085), 80,0% в группе 1 (40 мг VCD-085) и 23,08% в группе 4 (плацебо) ($p < 0,0001$). В ходе исследования был продемонстрирован дозозависимый эффект препарата. VCD-085 показал благоприятный профиль безопасности (ни одного случая серьезных нежелательных явлений, досрочного выбывания по причине нежелательного явления, отсутствие нежелательных явлений 4-й степени по СТСАЕ 4.03). По результатам оценки фармакокинетики препарат характеризуется линейным нарастанием концентрации в сыворотке крови, достигающей своего максимума к концу 1-й недели наблюдения, а также медленной элиминацией.

Заключение

Препарат VCD-085 имеет высокую эффективность (более 90% пациентов достигли PASI 75 к 12-й неделе лечения), а также благоприятный профиль безопасности. По результатам исследования оптимальной терапевтической дозой была выбрана доза 120 мг.

Ключевые слова: псориаз, моноклональное антитело против интерлейкина-17, биологическая терапия, PASI 75, VCD-085

Конфликт интересов: авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов.

А. В. Самцов, В. Р. Хайрутдинов, А. Л. Бакулев, А. А. Кубанов, А. Э. Карамова, Коротаева Т. В. являлись главными исследователями/соисследователями в рамках данного клинического исследования и получали фиксированную оплату за его проведение. А. В. Артемьева – сотрудник компании ЗАО «БИОКАД».

Для цитирования: 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 VCD-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. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-52-63

Efficacy and Safety of BCD-085, a Novel Interleukin-17 Inhibitor. Results of Phase II Clinical Trial in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis

Alexey V. Samtsov¹, Vladislav R. Khairutdinov¹, Andrey L. Bakulev², Alexey A. Kubanov³, Arfenya E. Karamova³, Antonina V. Artem'eva⁴, Tat'yana. V. Korotaeva⁵

¹ Military Medical Academy of S. M. Kirov of the Ministry of Defence of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, lit. Ж, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

² Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation
Bol'shaya Kazach'ya str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

³ State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

⁴ Closed Joint-stock Company BIOCAD
Svyazi str., 34, lit. A, Strel'na, St. Petersburg, 198515, Russian Federation

⁵ Research Institute of Rheumatology named after V. A. Nasonova
Kashirskoe shosse, 34A, Moscow, 115522, Russian Federation

Recent studies on psoriasis confirmed that interleukin-17 (IL-17) plays a crucial role in the progression of the disease. Inhibition of this cytokine leads to significant improvement in the course of the disease. Russian biotechnology company BIOCAD have developed an innovative drug, a monoclonal antibody against IL-17, BCD-085. The main objective of the phase II study was to determine the optimal therapeutic dose of BCD-085 in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. The efficacy, safety, and pharmacokinetics of the drug have also been investigated.

Materials and methods

The study was an international multicenter, comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy and safety of multiple subcutaneous administration of various doses of BCD-085 to patients with moderate to severe plaque psoriasis. Patients were randomized into 4 groups in 1:1:1:1 ratio: group 1 received BCD-085 at a dose of 40 mg, group 2 – 80 mg, group 3 – 120 mg, and group 4 received placebo. Administration of BCD-085/placebo was performed subcutaneously on day 1 at weeks 0, 1, 2, and then on day 1 at weeks 4, 6, 8, 10.

Results

All studied doses of BCD-085 demonstrated significant superiority over placebo and high efficacy in the treatment of plaque psoriasis. PASI 75 at week 12 was reached by 92.68% of patients in group 3 (120 mg of BCD-085), 83.33% in group 2 (80 mg of BCD-085), 80.0% in group 1 (40 mg of BCD-085), and 23.08% in group 4 (placebo) ($p < 0.0001$). In the course of the study, the dose-dependent effect of the drug was demonstrated. The drug showed favorable safety profile (no cases of serious adverse events or early withdrawal due to adverse events, no cases of adverse events with 4 grade of severity according to CTCAE 4.03). According to the results of pharmacokinetics study, the drug is characterized by a linear increase in serum BCD-085 concentration, reaching its maximum by the end of the first week of observation, and by slow elimination.

Conclusion

BCD-085 showed high efficiency, more than 90% of patients reached PASI 75 by the 12th week of treatment, and a favorable safety profile. Based on the results of the phase II study, the optimal therapeutic dose was 120 mg.

Keywords: psoriasis, monoclonal antibody against interleukin-17, biological therapy, PASI 75, BCD-085

Conflict of interest: the authors declare that they have a potential conflict of interest. A. V. Samtsov, V. R. Khairutdinov, A. L. Bakulev, A. A. Kubanov, A. E. Karamova, A. V. Artem'eva, T. V. Korotaeva were the main researchers/co-researchers under this clinical research and received fixed payment. A. V. Artem'eva is an employee of Closed Joint-stock Company BIOCAD.

For citation: Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Bakulev A. L., Kubanov A. A., Karamova A. E., Artem'eva A. V., Korotaeva T. V. Efficacy and Safety of BCD-085, a Novel Interleukin-17 Inhibitor. Results of Phase II Clinical Trial in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):52–63.

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-52-63

Введение

Несмотря на то, что псориаз не является классическим аутоиммунным заболеванием, на сегодняшний день очевидно, что процессы гиперпролиферации эпидермальных клеток, нарушение кератинизации и хронический воспалительный процесс в дерме в данном случае обусловлены четкими иммунными механизмами [1, 2].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило существенно повысить эффективность терапии псориаза. Первыми одобренными за рубежом ГИБП для лечения псориаза были алефацепт (анти-CD2; одобрен в США) и эфализумаб (анти-CD11; одобрен в США и Европе) [3]. Несмотря на существенный терапевтический эффект, в 2009 г. эфализумаб был отозван с рынка в связи с развитием нескольких случаев мультифокальной лейкоэнцефалопатии после длительного применения препарата [4].

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α) заняли прочное место в терапии псориаза и представляются хорошо изученными (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб). Однако использование иФНО- α в отдельных случаях может сопровождаться медленным ответом на проводимую терапию, потерей эффективности лечения с течением времени, а также имеет риски присоединения тяжелых инфекций на фоне лечения, в том числе туберкулеза, что в совокупности может ограничивать использование данного класса ГИБП [5].

В последнее десятилетие прорыв в лечении псориаза был связан с внедрением в клиническую практику биологических препаратов, действие которых направлено на интерлейкин-17 (ИЛ-17)/ИЛ-23-зависимый этап патогенеза данного заболевания [6, 7]. Так, более благоприятным профилем безопасности и высокой эффективностью, в том числе превосходящей иФНО- α [8], обладает препарат устекинумаб, моноклональное антитело против субъединицы p40, общей для сигналинга ИЛ-12 и ИЛ-23 [9].

В течение последних 3–5 лет медицинское сообщество активно анализирует результаты использования новых антицитокиновых препаратов, ингибирующих ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб) или его рецептор (бродалумаб), высокая эффективность которых доказана у больных псориазом, псориатическим артритом и рефрактерным к лечению анкилозирующим спондилитом [10–14].

С точки зрения иммунопатогенеза псориаза ИЛ-17 имеет ключевое значение в развитии и поддержании заболевания. Начало изучения данного цитокина связано с открытием отдельной субпопуляции Т-хелперов (Th), так называемых Th17-клеток [15], синтезирующих широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-22 [16]. Сдвиг иммунного ответа в сторону Th17-клеток способствует повышенной продукции ИЛ-17 и может приводить к развитию широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, включая псориаз и псориатический артрит [17]. ИЛ-17 был впервые описан E. Rouvier и соавт. в 1993 г. и первоначально был назван CTLA8, поскольку был обнаружен на мембране цитотоксических лимфоцитов мышей [18].

Семейство ИЛ-17 включает 6 лигандов (ИЛ-17A, ИЛ-17B, ИЛ-17C, ИЛ-17D, ИЛ-17E (ИЛ-25) и ИЛ-17F). ИЛ-17 является гомодимерным гликопротеином, состоящим из 155 аминокислот, молекулярная масса его составляет 17,5 кДа [19]. В крови пациентов с псориазом выявляется преимущественно ИЛ-17A, который обладает наиболее мощным провоспалительным действием, также он явля-

ется самым изученным представителем данного семейства [20]. В кровяном русле ИЛ-17A циркулирует в виде гомодимера, состоящего из 2 цепей ИЛ-17A, или гетеродимера ИЛ-17A/ИЛ-17F [19]. Физиологическая роль ИЛ-17 заключается в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций, однако повышение уровня данного цитокина приводит к гиперэкспрессии хемокинов на поверхности кератиноцитов, эндотелиальных клеток, хондроцитов, фибробластов и моноцитов, способствует привлечению нейтрофилов (а также ингибирует их апоптоз), ингибирует экспрессию молекул клеточной адгезии. Вовлеченные нейтрофилы по механизму положительной обратной связи поддерживают повышенную продукцию ИЛ-17A. Это приводит к гиперпролиферации кератиноцитов, развитию акантоза, папилломатоза эпидермиса, появлению таких признаков псориаза, как эритема, инфильтрация и шелушение кожи [19].

Сам по себе ИЛ-17 обладает относительно слабой активностью, но проявляет мощное синергическое действие с другими цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-22, интерферон- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) в отношении как индукции синтеза других провоспалительных цитокинов, так и последствий хронического воспаления в целом. Особое значение может иметь синергизм между ИЛ-17 и ФНО- α [16]. Имеются данные о том, что ИЛ-17 стабилизирует информационную РНК ФНО- α , тем самым усиливая его синтез, индуцирует экспрессию ФНО- α -рецепторов II типа на различных клетках, участвующих в ФНО- α -зависимом воспалении [21]. С открытием ключевой роли ИЛ-17A в формировании аутовоспаления стартовало огромное количество исследований по изучению блокады данного цитокина и связанного с этим терапевтического эффекта. Проведено значительное число исследований на животных моделях [22, 23], а затем и клинических исследований у людей [10–14].

В 2016 г. в России был зарегистрирован первый биологический препарат, направленный на блокаду ИЛ-17, – секукинумаб производства компании Новартис Фарма АГ (Швейцария), который представляет собой полностью человеческое антитело (IgG1), селективно связывающее и нейтрализующее ИЛ-17A [12, 16]. По результатам регистрационных исследований III фазы секукинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом порядка 80% пациентов достигли PASI 75 (первичной конечной точки) к 12-й неделе лечения, также препарат продемонстрировал превосходство над этанерцептом и устекинумабом [12, 24].

С 2011 г. в российской биотехнологической компании «БИОКАД» велась разработка собственного оригинального моноклонального антитела против ИЛ-17. Основанием для нее стали имевшиеся в то время в научной литературе ограниченные результаты доклинических исследований ингибиторов ИЛ-17 на модельных заболеваниях у животных, а также первые сведения об использовании препаратов против этой мишени у человека, позволявшие предположить, что блокада ИЛ-17 у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани и псориазом может сопровождаться значимым терапевтическим эффектом, существенно превосходящим имеющиеся методы лечения [25–27]. Кроме очевидного научного интереса, разработка отечественных оригинальных препаратов для направленной, или таргетной, терапии является задачей государственного значения,

так как не только позволяет освоить новые экспериментальные и производственные методики, но и создает почву для так называемого «технологического отрыва», что способствует накоплению компетенций внутри страны и дает возможность России войти в число ведущих биотехнологических производителей, способных выпускать на фармацевтический рынок высокотехнологичные лекарственные средства в соответствии с наиболее современным взглядом на патогенез социально значимых заболеваний человека.

Помимо создания уникального по структуре моноклонального антитела, перед разработчиками отечественного препарата стояла задача по его усовершенствованию по сравнению с зарубежными ингибиторами ИЛ-17, поскольку их исследования существенно по меркам фармацевтической разработки (на 3–4 года) опережали по времени российский препарат. С целью создания конкурентных преимуществ методами генной инженерии российский препарат гуманизированных моноклональных антител против ИЛ-17, BCD-085, претерпел ряд модификаций: в частности, благодаря изменению средства Fc-фрагмента к Fc-рецепторам иммунокомпетентных клеток препарат должен иметь более продолжительное время нахождения в организме по сравнению с «диким» типом IgG1, а направленный мутагенез в области CDR-регионов – минимизировать риск формирования антилекарственных антител. Константа диссоциации (KD) препарата BCD-085 составляет от $1,4 \times 10^{-11}$ до $6,0 \times 10^{-11}$ M, что значительно меньше KD секукиумаба ($\sim 20 \times 10^{-11}$ M [28]), это свидетельствует о лучшем связывании BCD-085 с ИЛ-17. В клеточных тестах концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) препарата BCD-085 составила ~ 8 нг/мл в сравнении с IC_{50} секукиумаба – ~ 37 нг/мл [29]. Это позволяет предположить, что терапевтическая доза препарата BCD-085 может быть ниже, чем у зарубежного препарата.

В соответствии с российскими и международными правилами по разработке лекарственных препаратов [30–32] до начала клинических испытаний был проведен полный цикл физико-химических испытаний и исследований активности в условиях *in vitro* и *in vivo* у релевантного к действию препарата вида животных, что в совокупности позволило получить исчерпывающие данные о структуре, свойствах и биологической активности разработанного препарата, подтверждающие наличие у него специфического действия как в отношении прямого ингибирования ИЛ-17, так и подавления воспалительного ответа на *in vivo* модели заболевания у животных в условиях доказанной малой токсичности [33]. Фармакокинетика, переносимость и безопасность препарата BCD-085 были изучены в рамках клинического исследования I фазы у здоровых добровольцев [34]. Были показаны благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость препарата и линейный характер фармакокинетики. Основной целью исследования II фазы, результаты которого подробно изложены в данной статье, было определение оптимальной терапевтической дозы у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, также исследовались эффективность, безопасность и фармакокинетика препарата.

Материалы и методы

Проведено международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плаце-

бо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности многократного подкожного введения различных доз препарата BCD-085 большим среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. После подписания информированного согласия и прохождения всех процедур скринингового обследования в случае соответствия всем критериям включения в исследование пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в 4 группы. Препарат BCD-085 использовался у пациентов в 3 группах из 4, в дозе 40, 80 или 120 мг в виде подкожных инъекций по следующему алгоритму: 1 раз в неделю в течение первых 3 нед лечения (период индукции) и затем 1 раз в 2 нед (период поддерживающего лечения). Таким образом, введение препарата осуществлялось в день 1 недель 0, 1, 2 (индукционный этап), затем в день 1 недель 4, 6, 8, 10 (этап поддерживающей терапии). С целью заслепления в группах доз BCD-085 40 и 80 мг одновременно с введением исследуемого препарата больному выполнялись 2 или 1 подкожная инъекция (соответственно) плацебо в объеме 1,0 мл каждая. В группе контроля использовалось плацебо, вводимое в виде 3 подкожных инъекций в объеме 1,0 мл каждая. По своему составу плацебо во всех 3 группах не отличалось и было представлено комплексом вспомогательных веществ готовой лекарственной формы препарата BCD-085.

Эффективность терапии оценивалась путем определения доли пациентов, достигших PASI 75 к 12-й неделе исследования. Достижение PASI 75 определялось при как минимум 75% улучшении общего значения индекса PASI на неделе 12 по сравнению с исходными значениями. Подтверждение предустановленной Протоколом гипотезы о превосходстве эффективности BCD-085 в сравнении с плацебо осуществлялось путем расчета 95% доверительного интервала (ДИ) для разницы частот достижения PASI 75 в группах (проводилось сравнение группы плацебо с каждой из групп препарата BCD-085 в отдельности). Гипотеза считалась подтвержденной в случае, если нижняя граница рассчитанного 95% ДИ для отношения числа пациентов, достигших PASI 75, превышала предустановленный предел клинически незначимых различий («марджин», или δ), равный 10% (0,10). В качестве вторичных конечных точек для оценки эффективности изучались: доля больных, достигших PASI 75 к 4-й и 8-й неделям лечения; доля больных, достигших PASI 50/90 на неделях 4, 8 и 12; относительное изменение индекса PASI и площади поверхности тела, пораженной псориазом (BSA), на неделях 4, 8 и 12; относительное изменение индекса тяжести псориаза ногтевых пластин (NAPSI) в каждой из групп на неделе 12; среднее изменение оценки выраженности зуда по визуальной аналоговой шкале (0–100 мм) в каждой из групп на неделях 1, 4, 8 и 12; доля больных в группах с оценкой 0–1 балл по шкале sPGA на неделях 4, 8 и 12; среднее изменение балла оценки качества жизни больных в каждой группе согласно дерматологическому индексу качества жизни (DLQI) на неделях 4, 8 и 12.

Безопасность оценивалась путем определения в каждой группе доли больных, у которых отмечалось развитие нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ (СНЯ), местных реакций, НЯ и СНЯ 3–4-й степени токсичности, а также досрочно выбывших по причине НЯ/СНЯ. Оценка иммуногенности проводилась путем выявления связывающих и нейтрализующих антител к препарату BCD-085.

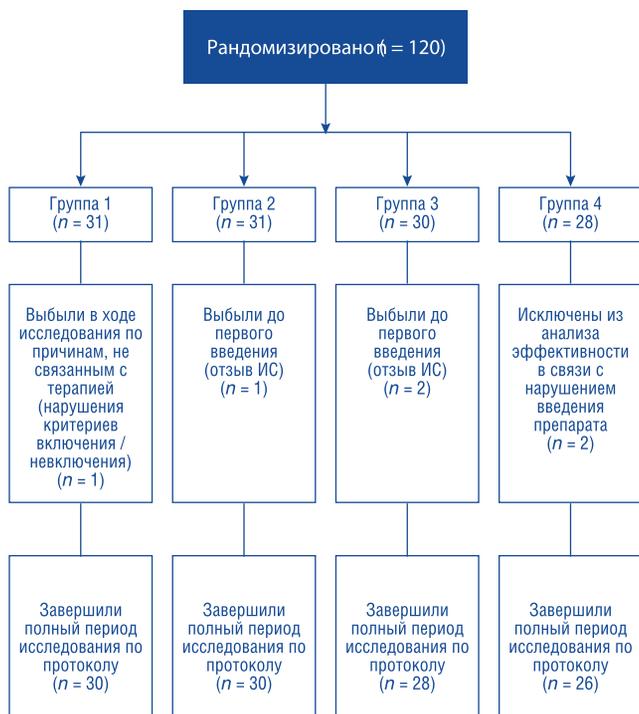


Рис. 1. Общая схема включения пациентов и их распределения по группам. ИС – информированное согласие

Фармакокинетика изучена после однократного и многократного введения в соответствии со стандартными конечными точками: изучались максимальная концентрация препарата в сыворотке крови (C_{max}) после однократного введения, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) после однократного введения, общий

клиренс (CL) после однократного введения, площадь под кривой «концентрация–время» (AUC – от англ. area under curve) от момента приема препарата до 168 ч ($AUC_{(0-168)}$) и минимальная концентрация при многократном введении препарата (C_{min}).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 и языка программирования для статистической обработки данных R. Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных и видом распределения. Для данных, распределенных по нормальному закону распределения, использовались следующие критерии: двухвыборочный критерий Стьюдента и дисперсионный анализ. Для данных, распределенных по закону, отличному от нормального, применялись следующие критерии: критерий Манна–Уитни и дисперсионный анализ. Для проверки на нормальность использовался критерий Шапиро–Уилка. Обработка категориальных данных проводилась с применением точного критерия Фишера (для таблиц размерности больше чем 2x2 использовался критерий Фишера с расширением Фримана–Холтона), критерия равенства частот, критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и теста Кохрана–Мантеля–Хайнца.

Результаты

В соответствии с утвержденным протоколом в исследование было включено 120 взрослых больных средне-тяжелым и тяжелым вульгарным псориазом: 31 пациент в группе 1 (40 мг BCD-085), 31 пациент в группе 2 (80 мг BCD-085), 30 пациентов в группе 3 (120 мг BCD-085) и 28 пациентов в группе 4 (плацебо) (рис. 1).

Досрочно завершили участие в исследовании 4 пациента. Из них 3 пациента прекратили участие по причине отзыва информированного согласия до первого введения препарата (1 пациент группы BCD-085 80 мг, 2 пациента группы BCD-085 120 мг), 1 пациент группы BCD-085 40 мг был исключен в связи с выявленным несоответствием

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметр	BCD-085, 40 мг (n = 30)	BCD-085, 80 мг (n = 30)	BCD-085, 120 мг (n = 28)	Плацебо (n = 26)
Возраст (годы), медиана [IQR]	41,50 [32,00–50,00]	35,00 [29,00–45,00]	45,00 [35,00–54,00]	41,50 [32,00–48,00]
Индекс массы тела (кг/м ²), медиана [IQR]	25,81 [23,7–28,09]	26,85 [23,62–29,59]	29,72 [24,15–31,94]	24,95 [22,95–30,12]
Пол (мужчины), n (%)	23 (76,67)	19 (63,33)	22 (78,57)	15 (57,69)
Длительность заболевания (мес), медиана [IQR]	178 [76,00–224,00]	137 [73,00–187,00]	137 [46,00–191,00]	112 [69,00–211,00]
PASI (баллы), медиана [IQR]	25,7 [17,4–30,7]	21,9 [17,4–28,2]	23,55 [16,4–30,6]	26,4 [17,8–31,1]
BSA (%), медиана [IQR]	31 [18–39]	23,05 [17,5–36,0]	31,8 [21,9–40,0]	31 [16–38]
sPGA (баллы), медиана [IQR]	4 [3–4]	4 [3–4]	4 [3–4]	4 [3–4]
Предшествующее использование системных глюкокортикостероидов, n (%)	6 (20,0)	4 (14,33)	4 (14,29)	3 (11,54)
Предшествующее использование фототерапии, n (%)	21 (70)	19 (63)	19 (67,86)	20 (76,92)
Предшествующее использование ГИБП, n (%)	1 (3,33)	1 (3,33)	1 (3,57)	0 (0)

Примечание: IQR – интерквартильный размах.

Таблица 2. Доверительные интервалы для разницы частот достижения PASI 75

Разница в частоте достижения PASI 75		95% ДИ	p*
Сравнение групп 1 (40 мг BCD-085) и 4 (плацебо)	56,92%	[31,72%; 82,13%]	< 0,0001
Сравнение групп 2 (80 мг BCD-085) и 4 (плацебо)	60,25%	[35,69%; 84,83%]	< 0,0001
Сравнение групп 3 (120 мг BCD-085) и 4 (плацебо)	69,78%	[47,28%; 92,28%]	< 0,0001

Примечание: *двусторонний критерий χ^2 с поправкой Йетса.

критериям включения/невключения. Всего 116 пациентов завершили участие в исследовании. Однако анализ концентраций препарата в крови выявил наличие препарата в 2 образцах крови у 2 пациентов из группы, получавшей плацебо, в связи с этим данные этих пациентов были включены только в анализ безопасности и исключены из других видов анализа. Таким образом, в анализ эффективности вошли данные 114 пациентов, в анализ безопасности – 117 пациентов (получивших хотя бы 1 введение препарата), фармакокинетика оценивалась у ограниченного числа больных ($n = 78$). Общая схема распределения пациентов по группам представлена на рис. 1.

Характеристика исследуемой популяции

В исследование были включены пациенты (мужчины и женщины) 18–65 лет с установленным диагнозом вульгарного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени со стабильным течением на протяжении 6 мес или более до включения в исследование. Главным критерием необходимости назначения BCD-085 в популяции включаемых в исследование больных служило наличие у пациента на момент скрининга BSA $\geq 10\%$, оценки распространенности и тяжести псориаза по индексу PASI ≥ 12 баллов и общей оценки тяжести псориаза врачом по шкале sPGA ≥ 3 баллов. Все включенные в исследование пациенты подписали форму информированного согласия с обязательством придерживаться всех необходимых правил для данного клинического исследования. Включение в исследование проводилось по результатам скринингового об-

следования, включавшего физикальный осмотр, оценку по индексам PASI, BSA, sPGA, NAPSI, оценку зуда, клинический и биохимический анализы крови, обследование на туберкулез и инфекционные заболевания. Все включенные пациенты соответствовали критериям включения и не имели критериев не включения. Группы были уравновешены по основным демографическим показателям, в частности возрасту, полу, весо-ростовым показателям и характеристикам вульгарного псориаза (табл. 1).

В качестве предшествующей терапии в большинстве случаев использовалась фототерапия (см. табл. 1). Также у больных ранее применялись такие препараты, как метотрексат, системные глюкокортикостероиды. Предшествующее использование ГИБП имело место у 3 пациентов (по одному пациенту из групп 1, 2, 3) (см. табл. 1).

Эффективность

Проведенный анализ показал, что использование препарата BCD-085 во всех исследуемых дозах обладает статистически достоверным превосходством над использованием плацебо у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом для всех исследуемых дозовых уровней (40, 80 и 120 мг) (табл. 2).

На 12-й неделе лечения PASI 75 достигли 92,68% пациентов в группе 3 (120 мг BCD-085), 83,33% в группе 2 (80 мг BCD-085), 80,0% в группе 1 (40 мг BCD-085) и 23,08% в группе 4 (плацебо) ($p < 0,0001$) (рис. 2).

При оценке относительного изменения PASI все группы исследуемого препарата характеризовались нарастающим медиан показателем во времени, т.е. относительное изменение PASI увеличивалось на протяжении исследования (рис. 3). Данные изменения характеризовались статистической достоверностью во всех 3 группах BCD-

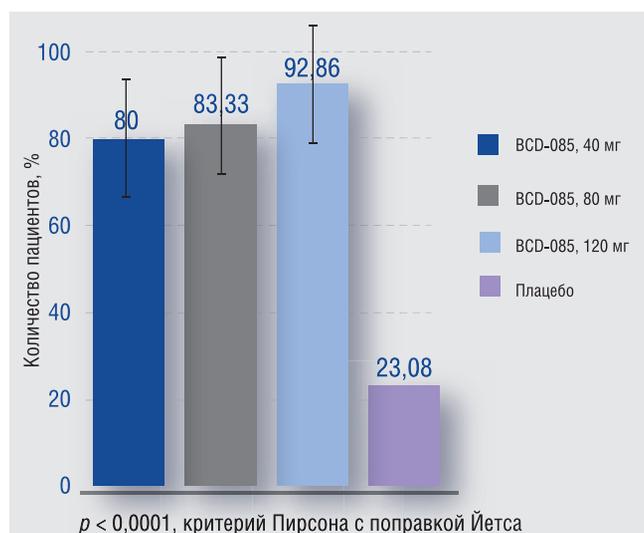


Рис. 2. Доля пациентов, достигших PASI 75, на 12-й неделе лечения в каждой группе

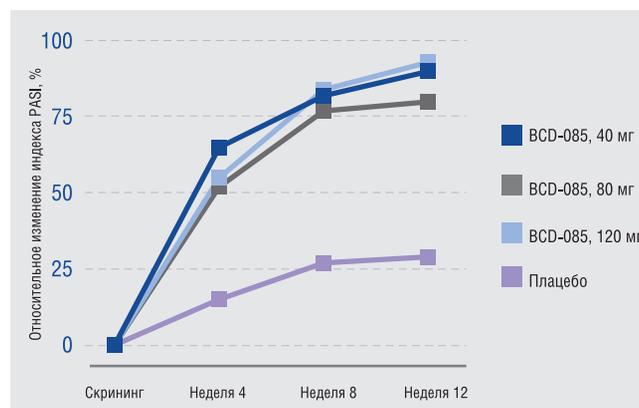
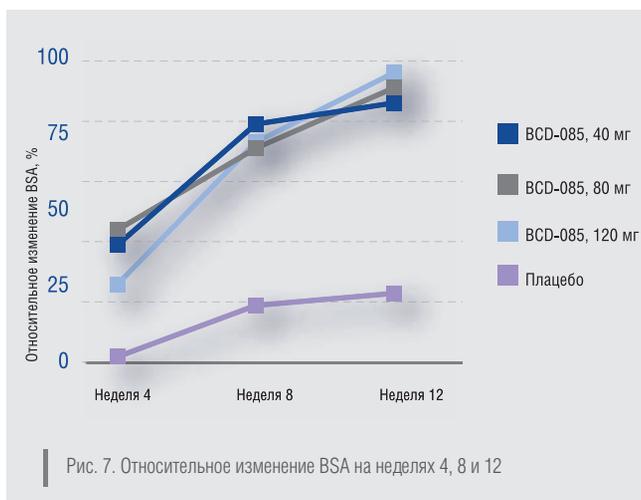
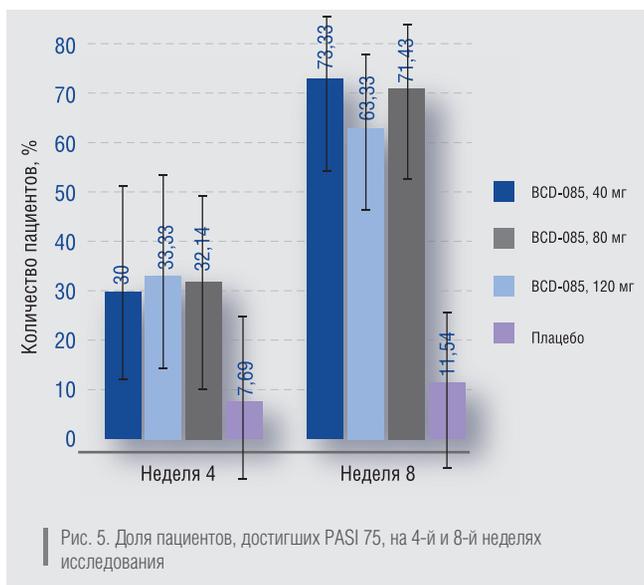
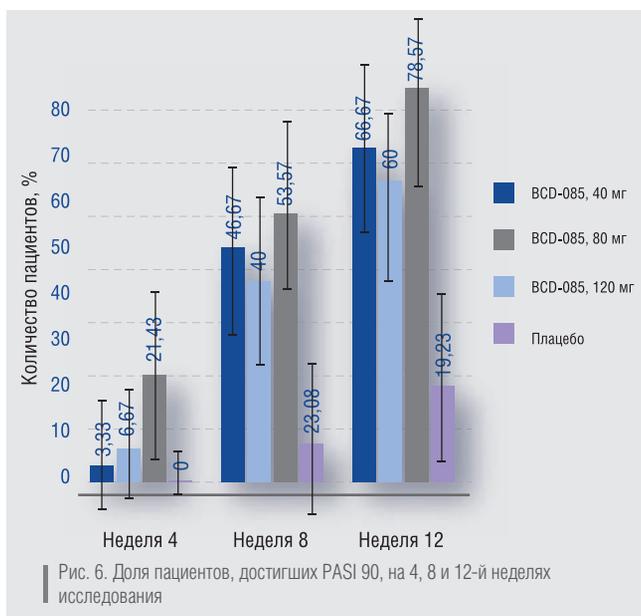
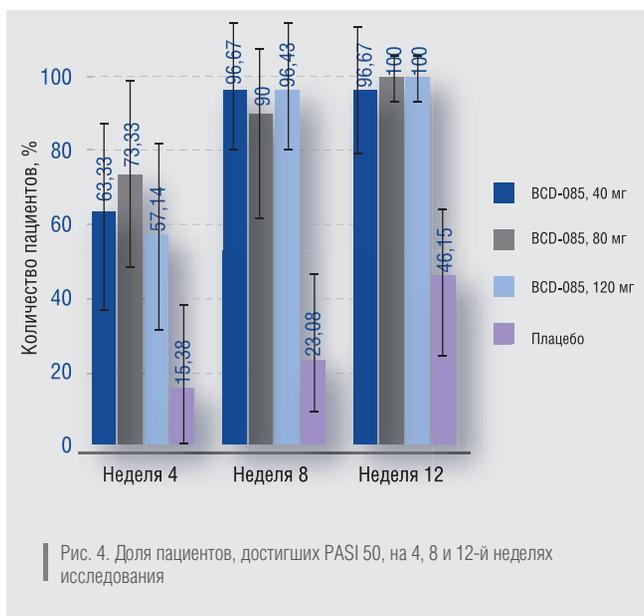


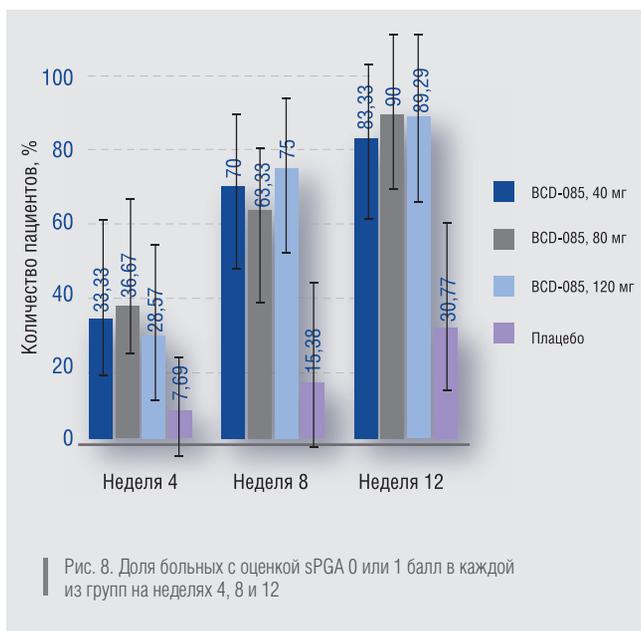
Рис. 3. Относительное изменение индекса PASI на неделях 4, 8 и 12 исследования



085 ($p < 0,0001$, критерий Фридмана) и не обнаруживались в группе плацебо.

Оценка PASI 50, PASI 75, PASI 90 (рис. 4–6) показала, что группы исследуемого препарата характеризовались достоверным снижением PASI на протяжении исследования. PASI 90 достигли 66,67% пациентов из группы 1, 60% из группы 2, 78,57% из группы 3 в сравнении с 19,23% пациентов из группы 4. Между группами 1, 2 и 3 отсутствовали статистически достоверные различия. Несмотря на то, абсолютные значения анализируемых показателей демонстрировали дозозависимость: доли пациентов, достигших ответа на терапию при оценке PASI 75 и PASI 90 на неделе 12, были максимальны в группе пациентов, получавших 120 мг BCD-085 (см. рис. 5, 6), PASI 50 достигли 100% пациентов в группах 2 и 3 (см. рис. 4).

Отдельная оценка относительного изменения BSA показала значимое сокращение площади поражения псориазом во всех группах, изменения нарастали на протяжении всего исследования. Медианы и средние значения относи-



тельного изменения BSA были достоверно выше в группах, получающих препарат BCD-085, в сравнении с группой плацебо ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни с поправкой Беньямини–Йекутили) (рис. 7).

При анализе изменения BSA и оценки доли пациентов с баллом sPGA 0–1 (рис. 8) группы 1, 2 и 3 характеризовались большими долями пациентов с оценкой sPGA 0 или 1 на неделе 12 (89,29% пациентов в группе 120 мг, 90% в группе 80 мг, 83,33% в группе 40 мг BCD-085 в сравнении с 30,77% пациентов в группе плацебо), что было подтверждено как при одномоментном сравнении всех 4 групп, так и при попарном сравнении группы плацебо с каждой из групп исследуемого препарата ($p < 0,05$, двусторонний точный критерий Фишера).

Для среднего изменения оценки выраженности кожного зуда (рис. 9) установлено наиболее выраженное влияние препарата BCD-085 в дозе 120 мг. На протяжении исследования отмечалось достоверное изменение выраженности кожного зуда в группах 1, 2 и 3 ($p < 0,0001$, критерий Фрийдмана). Динамика была представлена увеличением среднего изменения во времени, что указывает на снижение интенсивности зуда на фоне проводимой терапии. Для группы плацебо подобных изменений не выявлено. Наибольшим изменением показателя NAPSI (рис. 10) характеризовались пациенты, получавшие исследуемый препарат в дозах 80 и 120 мг. В группе 1 (BCD-085 40 мг) отмечалась положительная динамика балла NAPSI, по величине превышающая аналогичный показатель в группе плацебо (группа 4), тем не менее статистическая достоверность данных различий не была подтверждена.

Оценка качества жизни с применением опросника DLQI продемонстрировала выраженное, прогрессирующее во времени снижение балла (что соответствует улучшению качества жизни) в группах исследуемого препарата и отсутствие изменений в группе плацебо.

Безопасность

Препарат BCD-085 во всех исследуемых дозах показал благоприятный профиль безопасности, по спектру НЯ достоверно не отличающийся от применения плацебо. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая СНЯ и НЯ 4-й степени токсичности по СТCAE 4.03. За весь период исследования ни у одного участника не была отменена терапия вследствие НЯ/СНЯ (табл. 3). В большинстве случаев НЯ имели легкую степень тяжести. НЯ 3-й степени были зарегистрированы у 3,23% пациентов в группе 1, у 3,33% в группе 2, у 3,57% в группе 3

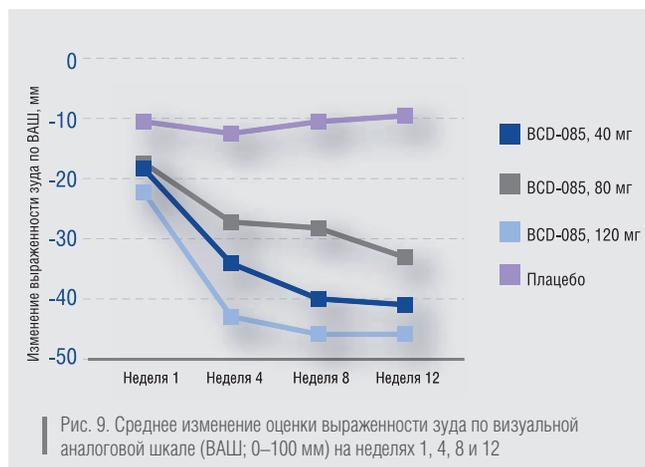


Рис. 9. Среднее изменение оценки выраженности зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; 0–100 мм) на неделях 1, 4, 8 и 12

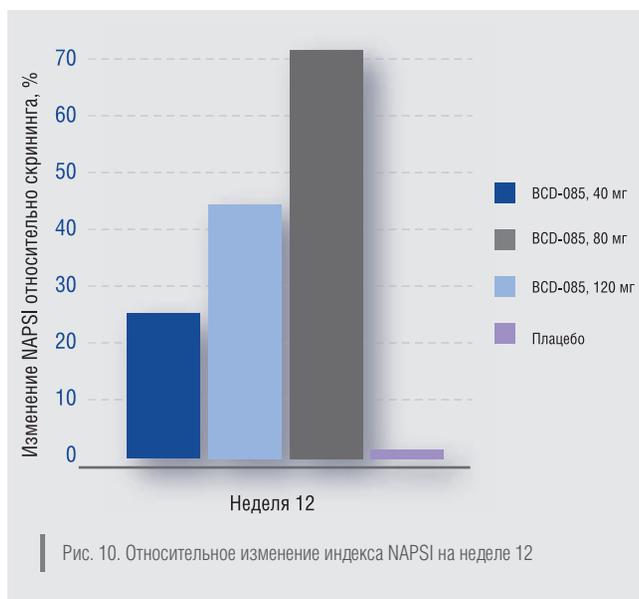


Рис. 10. Относительное изменение индекса NAPSI на неделе 12

и у 7,14% в группе 4 ($p = 0,872$, двусторонний точный критерий Фишера). Наиболее частыми НЯ (побочными эффектами) были нейтропения, острые респираторные заболевания и повышение активности печеночных ферментов, в подавляющем большинстве легкой степени тяжести (см. табл. 3). При оценке местных реакций был выявлен всего 1 случай местной реакции 1-й степени тяжести в группе 1, проявлявшейся припухлостью в месте введения. Это составило 3,23% от числа пациентов в группе 1 ($p = 1,000$, двусторонний точный критерий Фишера).

Анализ иммуногенности не выявил формирования связывающих антител к препарату BCD-085 ни у одного пациента. Таким образом, была показана низкая иммуногенность исследуемого препарата.

Анализ фармакокинетики показал, что при однократном подкожном введении препарата BCD-085 в дозах 40, 80 и 120 мг препарат обнаруживается в сыворотке крови пациентов в течение 0,5–4 ч от момента введения, его концентрация в сыворотке крови изменяется аналогичным для всех исследованных доз образом. Динамика изменений концентрации является дозопропорциональной и характеризуется медленной абсорбцией с постепенным линейным нарастанием концентрации BCD-085 в сыворотке крови, достигающей своего максимума к концу 1-й недели наблюдения. При многократном подкожном введении препарата BCD-085 в дозах 40, 80 и 120 мг минимальная концентрация имеет высокие значения (более 60% от C_{max}) и достигается перед 2-м введением препарата. При повторных введениях происходит накопление препарата в сыворотке крови с ростом концентрации в 1,8–3,6 раза. При этом дозы 80 и 120 мг характеризуются большим индукционным потенциалом (рис. 11, 12).

Обсуждение

Более 90% пациентов в группе максимальной дозы и порядка 80% в группах минимальной и средней доз достигли ответа на терапию на 12-й неделе лечения. Оценка вторичных конечных точек, таких как PASI 50, PASI 90 и относительное изменение PASI, также показала, что группы, получавшие исследуемый препарат, характеризовались достоверным снижением PASI на протяжении исследования, по своей интенсивности значимо превосходящим плацебо. Чистой (0 баллов) и почти чистой

Таблица 3. Общие данные о безопасности BCD-085

Параметр	BCD-085, 40 мг (n = 31)	BCD-085, 80 мг (n = 30)	BCD-085, 120 мг (n = 28)	Плацебо (n = 28)	p
Любые НЯ/СНЯ	14 (45,16%)	11 (36,67%)	7 (25,00%)	11 (39,29%)	0,443*
Любые СНЯ	НЕТ				
Связанные с терапией НЯ/СНЯ	6 (19,35%)	3 (10,00%)	2 (7,14%)	3 (10,71%)	0,534**
НЯ 3-й степени токсичности	1 (3,23%)	1 (3,33%)	1 (3,47%)	2 (7,14%)	0,872**
НЯ 4-й степени токсичности	НЕТ				
Местные реакции	1 (3,23%)	0	0	0	1,000**
Отмена лечения вследствие НЯ/СНЯ	НЕТ				
Наиболее частые НЯ					
Нейтропения	4 (12,90%)	2 (6,67%)	1 (3,57%)	1 (3,57%)	0,539**
Инфекции верхних дыхательных путей	3 (9,68%)	1 (3,33%)	1 (3,57%)	1 (3,57%)	0,721**
Повышение активности γ -глутамил-транспептидазы	0	3 (10,00%)	1 (3,57%)	2 (7,14%)	0,291**
Повышение активности аспартатами-нотрансферазы	0	1 (3,33%)	0	3 (10,71%)	0,065**
Повышение активности аланинаминотрансферазы	0	1 (3,33%)	0	3 (10,71%)	0,065**

Примечание: *критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса; **двусторонний точный критерий Фишера.

(1 балл) кожи по шкале sPGA на 12-й неделе достигли 89% пациентов из группы 3, 90% из группы 2, 83% из группы 1 в сравнении с 31% из группы 4 (плацебо) ($p < 0,0001$). Снижение выраженности зуда и улучшение состояния ногтевых пластин (по индексу NAPSI) нарастали на протяжении исследования в группах 1, 2 и 3 и были максимально выражены в группе 3.

Если рассматривать литературные данные по эффективности наиболее близких по структуре ингибиторов ИЛ-17 (секукинумаба и иксекизумаба), то полученные в рамках обсуждаемого исследования препарата BCD-085 результаты близки к эффективности зарубежных препаратов, при этом есть основания полагать, что российский препарат может стать лучшим в классе. После 12 нед лечения секукинумабом PASI 75 достигли 82% (22 из 27) пациентов, получавших препарат в максимальной

дозе 150 мг, и 57% (12 из 21) пациентов из группы, получавшей препарат в дозе 75 мг, в сравнении с 9% (2 из 22) пациентов из группы плацебо ($p < 0,001$) [35]. По результатам II фазы исследований иксекизумаба у пациентов с вульгарным псориазом на 12-й неделе лечения PASI 75 достигли 77% (23 из 30) пациентов в группе, получавшей препарат в дозе 25 мг, 83% (24 из 29) пациентов в группе, получавшей 75 мг иксекизумаба, и 82% (23 из 28) пациентов в группе максимальной дозы (150 мг) в сравнении с 8% (2 из 26) пациентов в группе, получавшей плацебо ($p < 0,001$) [36].

Так же как и исследования секукинумаба и иксекизумаба, исследование II фазы BCD-085 продемонстрирова-

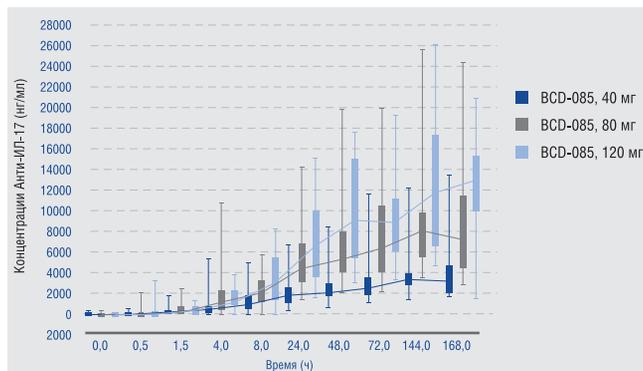


Рис. 11. Динамика концентрации препарата BCD-085 после 1-го введения в сыворотке крови пациентов, получавших BCD-085 в дозах 40, 80 и 120 мг (на графике приведены медианы с интерквартильными размахами, минимумы и максимумы) (нг/мл, нормальная шкала)

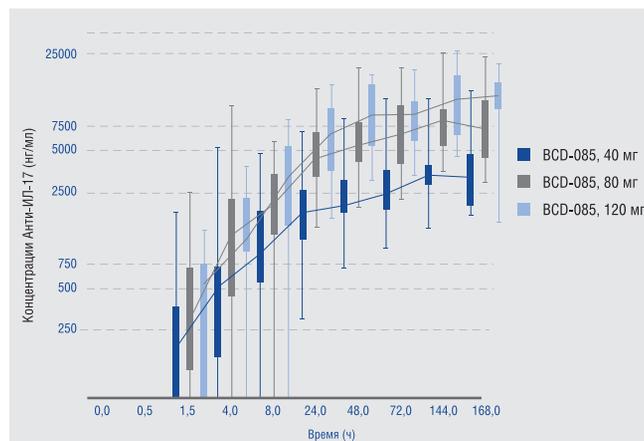


Рис. 12. Динамика концентрации препарата BCD-085 после 1-го введения в сыворотке крови пациентов, получавших BCD-085 в дозах 40, 80 и 120 мг (на графике приведены медианы с интерквартильными размахами, минимумы и максимумы) (нг/мл, логарифмическая шкала)

ло дозозависимый эффект препарата. Несмотря на то, что статистически достоверных различий между группами, получавшими 40, 80 и 120 мг BCD-085, выявлено не было, для большинства конечных точек наилучший ответ на терапию был показан в группе, получавшей 120 мг препарата. Это также подтвердила динамика изменений концентраций препарата при исследовании фармакокинетики.

По результатам исследования фармакокинетики BCD-085 характеризуется линейным нарастанием концентрации в сыворотке крови, достигающей своего максимума к концу 1-й недели наблюдения, а также медленной элиминацией.

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 нейтропения, острые респираторные заболевания, повышение артериального давления и увеличение активности печеночных ферментов.

Анализ безопасности BCD-085 в данном исследовании показал более благоприятный профиль в сравнении с результатами II фазы исследования секукиумаба. В исследовании секукиумаба наиболее высокий процент НЯ (89%) был в группе максимальной дозы (150 мг) в сравнении с группами других доз (73–76%) и группой плацебо (73%). Большинство НЯ были легкой (41,6%) и умеренной (26,4%) степени тяжести, тяжелая степень регистрировалась у 9,6% пациентов. Наиболее частыми НЯ при лечении секукиумабом были ухудшение течения псориаза (16,8%), назофарингит (12,0%) и инфекции верхних дыхательных путей (6,4%). Два пациента досрочно прекратили участие в исследовании по причине развития НЯ в группах, получавших 25 и 150 мг препарата соответственно. В ходе исследования в группе, получавшей 150 мг, регистрировались транзиторные повышения печеночных трансаминаз у 7,4% (2 из 27) пациентов и та-

кое же количество нейтропений. СНЯ на фоне терапии секукиумабом были отмечены у 4% пациентов [35].

Если рассматривать результаты II фазы исследования иксекизумаба, то BCD-085 показал схожий профиль безопасности. В исследовании иксекизумаба минимальное количество НЯ было зарегистрировано в группе, получавшей 150 мг препарата (у 35% пациентов), у 42–52% пациентов в группах, получавших меньшие дозы, и у 40% пациентов в группе плацебо, достоверных различий по частоте НЯ между группами не было. Также не было зарегистрировано ни одного случая СНЯ. Наиболее частыми НЯ были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, местные реакции и головная боль. По причине НЯ завершили участие в исследовании 4 пациента. Было зарегистрировано 6 случаев местных реакций, все были легкой степени тяжести. Нейтропения отмечена в 2 случаях (группы 75 и 150 мг) [36].

Заключение

По результатам исследования II фазы российского инновационного препарата BCD-085 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом были показаны 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 BCD-085 ни у одного пациента. Оптимальной терапевтической дозой была определена доза 120 мг, так как в группе, получавшей эту дозу, был показан наилучший ответ на терапию по большинству конечных точек. Эту дозу планируется использовать в рамках исследования III фазы.

Благодарности

Коллектив авторов и исследователей выражает глубокую благодарность руководителям лечебных учреждений, на базе которых было выполнено настоящее исследование, и всем сотрудникам исследовательских команд за неоценимый вклад в проведение данной научной работы. ■

Литература/References

1. Кубанов А. А., Зырянов С. К., Белоусов Д. Ю. Клинико-экономический анализ эффективности применения биологических препаратов для лечения псориаза. Качественная клиническая практика. 2015;(3):34–42. [Kubanov A. A., Zyryanov S. K., Belousov D. Yu. Kliniko-ehkonomicheskij analiz ehffektivnosti primeneniya biologicheskikh preparatov dlya lecheniya psoriaza. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2015;(3):34–42.]
2. Lowes M. A., Suárez-Fariñas M., Krueger J. G. Immunology of Psoriasis. Annu. Rev. Immunol. 2014;32:227–255.
3. Krueger J. G. The Immunologic Basis for the Treatment of Psoriasis with New Biologic Agents. J. Am. Acad. Dermatol. 2002;46(1):1–23.
4. Weger W. Current Status and New Developments in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis with Biological Agents. Br. J. Pharmacol. 2010;160(4):810–820.
5. FDA. Information for Healthcare Professionals: Cimzia (Certolizumab Pegol), Enbrel (Etanercept), Humira (Adalimumab), and Remicade (Infliximab). September 4, 2008.
6. Gaffen S. L., Jain R., Garg A. V., Cua D. J. The IL-23–IL-17 Immune Axis: from Mechanisms to Therapeutic Testing. Nat. Rev. Immunol. 2014;14(9):585–600.
7. Lowes M. A., Russell C. B., Martin D. A. et al. The IL-23/T17 Pathogenic Axis in Psoriasis is Amplified by Keratinocyte Responses. Trends Immunol. 2013;34(4):174–181.
8. Griffiths C. E., Strober B. E., van de Kerkhof P. et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. N. Engl. J. Med. 2010;362(2):118–128.

9. Reich K., Puig L., Paul C. et al. One-Year Safety and Efficacy of Ustekinumab and Results of Dose Adjustment after Switching from Inadequate Methotrexate Treatment: the TRANSIT Randomized Trial in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2014;170(2):435–444.
10. Fellner C. More Biologic Therapies Expected to Treat Advanced Plaque Psoriasis. *P. T.* 2016;41(6):388–390.
11. Miossec P. Update on Interleukin-17: a Role in the Pathogenesis of Inflammatory Arthritis and Implication for Clinical Practice. *RMD Open.* 2017;3(1):e000284.
12. Langley R. G., Elewski B. E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis – Results of Two Phase 3 Trials. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(4):326–338.
13. Griffiths C. E., Reich K., Lebwohl M. et al. Comparison of Ixekizumab with Etanercept or Placebo in Moderate-to-Severe Psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from Two Phase 3 Randomised Trials. *Lancet.* 2015;386(9993):541–551.
14. Farahnik B., Beroukhi K., Abrouk M. et al. Brodalumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)* 2016;6(2):111–124.
15. Malakouti M., Brown G. E., Wang E. et al. The Role of IL-17 in Psoriasis. *J. Dermatolog. Treat.* 2015;26(1):41–44.
16. Насонов Е. Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(1):68–86. [Nasonov E. L. Novye vozmozhnosti farmakoterapii immunovospalitel'nyh revmaticheskikh zabolevanij: fokus na inhibitory interlejkina 17. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2017;55(1):68–86.]
17. Zhu S., Qian Y. IL-17/IL-17 Receptor System in Autoimmune Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Clin. Sci.* 2012;122(11):487–511. Martin D. A., Towne J. E., Kricorian G. et al. The Emerging Role of IL-17 in the Pathogenesis of Psoriasis: Preclinical and Clinical Findings. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(1):17–26.
18. Rouvier E., Luciani M. F., Mattéi M. G. et al. CTLA-8, Cloned from an Activated T Cell, Bearing AU-Rich Messenger RNA Instability Sequences, and Homologous to a Herpesvirus Saimiri Gene. *J. Immunol.* 1993;150(12):5445–5456.
19. Elloso M. M., Gomez-Angelats M., Fourie A. M. Targeting the Th17 Pathway in Psoriasis. *J. Leukoc. Biol.* 2012;92(6):1187–1197.
20. Yilmaz S. B., Cicek N., Coskun M. et al. Serum and Tissue Levels of IL-17 in Different Clinical Subtypes of Psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2012;304(6):465–469. Yan K. X., Fang X., Han L. et al. Foxp3+ Regulatory T Cells and Related Cytokines Differentially Expressed in Plaque vs. Guttate Psoriasis Vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2010;163(1):48–56.
21. Miossec P., Kolls J. K. Targeting IL-17 and Th17 Cells in Chronic Inflammation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012;11(10):763–776.
22. Burchill M. A., Nardelli D. T., England D. M. et al. Inhibition of Interleukin-17 Prevents the Development of Arthritis in Vaccinated Mice Challenged with *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.* 2003;71(6):3437–3442.
23. Mangan P. R., Su L. J., Jenny V. et al. Dual Inhibition of Interleukin-23 and Interleukin-17 Offers Superior Efficacy in Mouse Models of Autoimmunity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015;354(2):152–165.
24. Reszke R., Szepletowski J. C. Secukinumab in the Treatment of Psoriasis: an Update. *Immunotherapy.* 2017;9(3):229–238.
25. Hofstetter H. H., Ibrahim S. M., Koczan D. et al. Therapeutic Efficacy of IL-17 Neutralization in Murine Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Cell Immunol.* 2005;237(2):123–130.
26. Genovese M. C., Van den Bosch F., Roberson S. A. et al. LY2439821, a Humanized Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody, in the Treatment of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):929–939.
27. Waite J. C., Skokos D. Th17 Response and Inflammatory Autoimmune Diseases. *Int. J. Inflam.* 2012;2012:819467.
28. FDA. Pharmacology Review(s). Application Number: 125504Orig1s000. 2013.
29. Ekimova V., Ulitin A., Evdokimov S. et al. High Affinity Anti-IL-17A Monoclonal Antibody. Poster presentation. PEGS 2015. Unpublished data.
30. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. [Federal'nyj zakon "Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv" ot 12.04.2010 N 61-FZ.]
31. FDA, Guidance for Industry S6 Addendum to Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (May 2012) as adopted by FDA at 77 Fed. Reg. 29665, 29666 (May 18, 2012).
32. Guidelines on the Quality, Safety, and Efficacy of Biotherapeutic Protein Products Prepared by Recombinant DNA Technology.
33. Patent WO2016048188 Publication Date 2016-03-3 High Affinity and Aggregatively Stable Antibodies on the Basis of Variable Domains VI and a Derivative VHH. Ulitin A., Evdokimov S., Solovyev V. et al.
34. Chernyaeva E., Ereemeeva A., Galustyan A. et al. Pharmacokinetics, Safety and Tolerance of BCD-085, a Novel IL-17 Inhibitor, Based on the Results of Phase 1 Clinical Study in Healthy Volunteers. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75:429.
35. Papp K. A., Langley R. G., Sigurgeirsson B. et al. Efficacy and Safety of Secukinumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Dose-Ranging Study. *Br. J. Dermatol.* 2013;168(2):412–421.
36. Leonardi C., Matheson R., Zachariae C. et al. Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody Ixekizumab in Chronic Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(13):1190–1199.

Информация об авторах

Алексей Викторович Самцов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России

Владислав Ренатович Хайрутдинов – д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России

Андрей Леонидович Бакулев – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

Алексей Алексеевич Кубанов – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России

Арфеня Эдуардовна Карамова – к.м.н., заведующая отделом дерматологии, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России

Антонина Васильевна Артемьева – медицинский эксперт, ЗАО «БИОКАД»; e-mail: artemevaav@biocad.ru

Татьяна Викторовна Коротаяева – д.м.н., руководитель лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

Рабочая группа

Сонин Д. Б.¹, Сухарев А. В.², Дубенский В. В.³, Зиганшин О. Р.⁴, Вылегжанина О. А.⁵, Юновидова А. А.⁶, Халилов Б. В.⁷, Зыкова О. С.⁸, Чумаченко И.В.⁹, Янко Н. Б.¹⁰, Иванов Р. А.¹¹, Черняева Е. В.¹¹

¹ Областной клинический кожно-венерологический диспансер

390046, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Спортивная, д. 9

² Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии

194021, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, проспект Пархоменко, д. 29, лит. А

³ Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

170100, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

⁴ Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер

454092, Российская Федерация, г. Челябинск, ул. Яблочкина, д. 24

⁵ Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства

630007, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Каинская, д. 13

⁶ ООО «Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна»

191123, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Рылеева, д. 24, лит. А, пом. 1Н

⁷ Казанский государственный медицинский университет Минздрава России

420012, Российская Федерация, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49

⁸ Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии

210015, Республика Беларусь, г. Витебск, ул. Богдана Хмельницкого, д. 9

⁹ Могилевский областной кожно-венерологический диспансер

212018, Республика Беларусь, г. Могилев, ул. Сосновая, д. 4

¹⁰ Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер

246144, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Медицинская, д. 10

¹¹ ЗАО «БИОКАД»

198515, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А