

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Талс, 80 мг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иксекизумаб*.

Каждый мл раствора для подкожного введения в шприце содержит 80 мг иксекизумаба.

* Иксекизумаб получен с использованием клеток яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Раствор от прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до слегка желтого цвета или слегка коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Талс показан к применению у взрослых и детей.

- Показан взрослым пациентам, детям и подросткам в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела от 50 кг для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести при необходимости проведения системной терапии.
- Показан взрослым пациентам в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом для лечения активного псориатического артрита при недостаточном ответе на предшествующую терапию одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или ее непереносимости.
- Показан взрослым пациентам для лечения активного аксиального спондилоартрита, включая анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение препарата Талс должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения состояний, при которых показан препарат Талс.

Режим дозирования

Взрослые

Бляшечный псориаз

В первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг каждая). Следующее введение препарата осуществляют через 2 недели: проводится одна инъекция в дозе 80 мг. В последующем препарат вводится 1 раз в 2 недели в дозе 80 мг через 4, 6, 8, 10 и 12 недель с момента первого введения. После 12 недель лечения рекомендуется введение 80 мг (одна инъекция) каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии.

Псориатический артрит

В первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг каждая). Спустя 4 недели с момента первого введения препарат вводится 1 раз каждые 4 недели в дозе 80 мг (одна инъекция) (см. раздел 5.1). У пациентов с сопутствующим псориазом среднетяжелой или тяжелой степени тяжести рекомендуемый режим дозирования соответствует таковому для бляшечного псориаза.

Аксиальный спондилоартрит

- Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемая доза составляет 80 мг каждые 4 недели. Для пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью как минимум одного ингибитора фактора некроза опухоли (ФНО) следует рассмотреть следующий режим введения: в первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг), далее препарат вводят в дозе 80 мг каждые 4 недели.

- Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

Рекомендуемая доза составляет 80 мг каждые 4 недели.

При аксиальном спондилоартрите наряду с препаратом Талс могут применяться традиционные БПВП, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или обезболивающие.

При отсутствии ответа на терапию препаратом Талс при любом из показаний через 16-20 недель следует рассмотреть необходимость отмены препарата. Однако у некоторых пациентов с изначально частичным ответом возможно улучшение состояния при продолжении терапии более 20 недель.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется (см. раздел 5.2).

Имеются ограниченные данные по применению препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше.

Пациенты с печеночной и почечной недостаточностью

Исследований применения препарата Талс у пациентов с нарушением функции печени или почек не проводилось. Рекомендации относительно коррекции дозы отсутствуют.

Дети

Бляшечный псориаз (у детей и подростков от 12 до 18 лет и с массой тела от 50 кг)

В первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг каждая). Спустя 4 недели с момента первого введения препарат вводится 1 раз каждые 4 недели в дозе 80 мг (одна инъекция).

Бляшечный псориаз (у детей младше 12 лет и с массой тела менее 50 кг)

Препарат не следует применять у детей младше 12 лет и с массой тела менее 50 кг с бляшечным псориазом среднетяжелой или тяжелой степени тяжести для данной лекарственной формы. Массу тела следует записывать и регулярно проверять перед введением препарата.

Псориатический артрит и аксиальный спондилоартрит

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для подкожного введения.

Препарат Талс вводят подкожно с использованием автоинъектора. Рекомендуется чередовать места инъекции. По возможности следует избегать в качестве места для инъекции участки кожи, пораженные псориазом. Раствор и автоинъектор нельзя встряхивать.

После прохождения обучения технике подкожных инъекций пациенты могут самостоятельно вводить препарат Талс, если врач считает это возможным. Однако врачу следует надлежащим образом контролировать состояние пациента. Необходимо строго следовать инструкциям по применению препарата, указанным в листке-вкладыше и указаниям «Руководства по использованию автоинъектора».

Инструкции по подготовке лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к иксекизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Клинически значимые активные инфекции (например, активная форма туберкулеза, см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для обеспечения прослеживаемости биологических лекарственных средств следует четко записывать название и номер серии вводимого лекарственного препарата.

Инфекции

Терапия препаратом Талс связана с повышенной частотой развития инфекций, таких как инфекции верхних дыхательных путей, кандидоз полости рта, конъюнктивит и дерматофитные инфекции (см. раздел 4.8).

С осторожностью следует назначать препарат пациентам с клинически выраженными, хроническими или рецидивирующими инфекциями. Пациентов следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью при возникновении признаков и симптомов, свидетельствующих о развитии инфекции. При возникновении признаков инфекции необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациента. В случае отсутствия ответа на стандартную терапию или в случае осложнения течения инфекции необходимо прекратить терапию препаратом Талс до устранения инфекции.

Не рекомендуется проведение терапии препаратом Талс пациентам с активным туберкулезом. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом лечения препаратом Талс.

Гиперчувствительность

Сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности, включающих анафилактический шок, ангионевротический отек, крапивницу и, редко, отсроченные, развивающиеся на 10–14 день после инъекции, серьезные реакции гиперчувствительности (включающие обширную крапивницу, диспноэ, высокие титры антител). При возникновении серьезных реакций гиперчувствительности терапию препаратом Талс следует незамедлительно прекратить и начать соответствующую терапию.

Воспалительные заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит)

Отмечались случаи развития или обострения воспалительного заболевания кишечника при применении препарата Талс (см. раздел 4.8). Препарат Талс не рекомендуется для применения пациентами с воспалительным заболеванием кишечника. В случае развития у пациента признаков и симптомов воспалительного заболевания кишечника или при обострении ранее наблюдавшегося воспалительного заболевания кишечника, следует прекратить терапию препаратом Талс и начать соответствующее лечение.

Иммунизации

Не следует проводить иммунизацию живыми и инактивированными вакцинами одновременно с терапией препаратом Талс. Отсутствуют данные об адекватности иммунного ответа на живые вакцины у пациентов, применяющих препарат Талс. Недостаточно данных об адекватности иммунного ответа на инактивированные вакцины у пациентов, применяющих препарат Талс (см. раздел 5.1).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 80 мг, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В клинических исследованиях у пациентов с бляшечным псориазом безопасность применения препарата Талс в комбинации с другими иммуномодулирующими средствами или фототерапией не изучалась.

По данным популяционного фармакокинетического анализа клиренс иксекизумаба не менялся при сопутствующем применении пероральных кортикостероидов, НПВП, сульфасалазина или метотрексата.

Субстраты изоферментов цитохрома P450

Результаты исследования лекарственных взаимодействий у пациентов с псориазом умеренной и тяжелой степени тяжести показали, что в течение 12 недель введения иксекизумаба с препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP3A4 (например, мидазоламом), CYP2C9 (например, варфарином), CYP2C19 (например, омепразолом), CYP1A2 (например, кофеином) или CYP2D6 (например, декстрометорфаном) не было выявлено клинически значимого влияния на фармакокинетику этих препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщинам детородного возраста необходимо применять эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Талс и на протяжении как минимум 10 недель после введения последней дозы иксекизумаба.

Беременность

Данные о применении иксекизумаба у беременных женщин ограничены. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на течение беременности, развитие плода, роды или постнатальное развитие (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности применение препарата Талс не рекомендуется во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли иксекизумаб в грудное молоко, или всасывается в желудочно-кишечном тракте новорожденного. Данные, полученные при проведении исследований на животных, свидетельствовали о наличии иксекизумаба в небольшом количестве в молоке самок яванских макаков. При принятии решения о прерывании кормления грудью или отмене терапии препаратом Талс следует принимать во внимание пользу от грудного вскармливания для ребенка и пользу от продолжения терапии для матери.

Фертильность

Данные о влиянии иксекизумаба на фертильность человека не изучались. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Талс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются реакции в месте введения (15,5%) и инфекции верхних дыхательных путей (16,4%) (чаще всего назофарингит).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата, приведены в соответствии с классами систем органов, представленными в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). В каждом классе систем органов нежелательные реакции распределены и представлены по частоте развития (начиная с самых частых) и степени тяжести (в порядке убывания степени тяжести):

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В слепых и открытых клинических исследованиях препаратом Талс лечили в общей сложности 8956 пациентов с бляшечным псориазом, псориазическим артритом, аксиальным спондилоартритом и другими аутоиммунными заболеваниями. Из них 6385 пациентов принимали Талс в течение как минимум одного года, что в совокупности составляет 19833 пациенто-лет воздействия на взрослых пациентов и 196 — на детей, что в совокупности составляет 207 пациенто-лет воздействия.

Таблица 1. Список нежелательных реакций в клинических исследованиях и пострегистрационном применении препарата

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекция верхних дыхательных путей
	Часто	Дерматофитные инфекции Простой герпес (кожи и слизистых оболочек)
	Нечасто	Грипп Ринит Кандидоз ротовой полости Конъюнктивит Флегмона
	Редко	Кандидоз пищевода
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Нейтропения Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Ангioneвротический отек
	Редко	Анафилаксия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Боль в ротоглотке
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота
	Нечасто	Воспалительное заболевание кишечника
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Крапивница
		Сыпь
		Экзема
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Реакции в месте введения ^a

^a См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции в месте введения

Наиболее частыми реакциями, наблюдавшимися в месте введения, были эритема и боль. Большинство реакций в месте введения оценивались как легкие или умеренные и не требовали прекращения приема препарата.

В исследованиях у взрослых пациентов с бляшечным псориазом реакции в месте введения чаще встречались у пациентов с массой тела < 60 кг, в исследованиях у пациентов с псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом – у пациентов с массой тела < 100 кг. Повышенная частота реакций в месте введения не приводила к увеличению случаев прекращения приема препарата в исследованиях бляшечного псориаза, псориатического артрита или аксиального спондилоартрита.

Инфекции

В течение плацебо-контролируемого периода клинических исследований (наблюдение до 12 недель) инфекции были выявлены у 27,2 % взрослых пациентов с бляшечным псориазом, получавших терапию препаратом Талс, и у 22,9 % пациентов, получавших плацебо.

В большинстве случаев инфекции оценивались как несерьезные и легкие или умеренно выраженные и не требовали прекращения приема препарата. Серьезные инфекции были зарегистрированы у 0,6 % пациентов, получавших терапию препаратом Талс, и у 0,4 %

пациентов, получавших плацебо. За весь период лечения инфекции наблюдались у 52,8 % пациентов, получавших терапию препаратом Талс. Серьезные инфекции отмечались у 1,6 % пациентов, получавших препарат Талс.

Частота возникновения инфекций была схожей в ходе клинических исследований у пациентов с бляшечным псориазом, псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом, за исключением частоты развития гриппоподобных реакций и конъюнктивита, которые у пациентов с псориатическим артритом отмечались часто.

Лабораторные показатели: нейтропения и тромбоцитопения

Нейтропения развивалась у 9 % пациентов с бляшечным псориазом, получавших препарат Талс в ходе клинических исследований. В большинстве случаев число нейтрофилов составляло $\geq 1000/\text{мм}^3$ крови. Выраженность нейтропении могла сохраняться, изменяться или носить транзиторный характер. У 0,1 % пациентов число нейтрофилов составляло $<1000/\text{мм}^3$. В большинстве случаев нейтропения не требовала отмены препарата. У 3 % пациентов, получавших терапию препаратом Талс, наблюдалось отклонение числа тромбоцитов от $<150\ 000/\text{мм}^3$ до $\geq 75\ 000/\text{мм}^3$. Выраженность тромбоцитопении могла сохраняться, изменяться или носить транзиторный характер.

Частота развития нейтропении и тромбоцитопении была схожей в клинических исследованиях у пациентов с бляшечным псориазом, псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом.

Иммуногенность

Антитела к иксекизумабу были выявлены у 9–17 % взрослых пациентов с бляшечным псориазом, получавших терапию препаратом Талс в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования. Титр большинства антител был низким, и снижения клинической активности не наблюдалось при длительности терапии до 60 недель. При этом у 1 % пациентов были обнаружены нейтрализующие антитела к иксекизумабу, что было сопряжено с более низкой концентрацией препарата и снижением клинического ответа.

Антитела к иксекизумабу были выявлены у 11 % пациентов с псориатическим артритом, получавших терапию препаратом Талс в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования при длительности терапии до 52 недель. Титр большинства антител был низким, при этом у 8 % пациентов были обнаружены нейтрализующие антитела к иксекизумабу. Очевидной взаимосвязи между наличием нейтрализующих антител и влиянием на концентрацию или эффективность препарата выявлено не было.

Антитела к иксекизумабу были выявлены у 18 % детей и подростков с бляшечным псориазом, получавших терапию препаратом Талс в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования до 12 недель. Примерно в половине случаев титр антител был низким, при этом у 4 % пациентов были обнаружены нейтрализующие антитела к иксекизумабу, ассоциированные с низкими концентрациями лекарственного препарата. Взаимосвязи с клиническим ответом или нежелательными явлениями выявлено не было.

Антитела к иксекизумабу были выявлены у 5,2 % пациентов с анкилозирующим спондилитом, получавших терапию препаратом Талс в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования при длительности терапии до 16 недель. Титр большинства антител был низким, при этом у 1,5 % пациентов (3 пациента) были обнаружены нейтрализующие антитела к иксекизумабу. У этих пациентов с нейтрализующими антителами отмечалась низкая концентрация иксекизумаба, и никто из них не достиг ответа по ASAS40 (ASAS – Assessment of SpondyloArthritis International Society, Международное общество по изучению спондилоартрита). Антитела к иксекизумабу были выявлены у 8,9 % пациентов с перентгенологическим аксиальным спондилоартритом, получавших терапию препаратом Талс в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования при длительности терапии до 52

недель, при этом титр антител был низким. Нейтрализующих антител выявлено не было. Очевидной взаимосвязи между наличием антител к иксекизумабу и концентрацией препарата, его эффективностью или безопасностью выявлено не было.

Очевидной взаимосвязи между иммуногенностью и возникшими нежелательными явлениями выявлено не было ни для одного из показаний препарата.

Дети

Профиль безопасности, наблюдаемый у детей с бляшечным псориазом, получавших терапию препаратом Талс каждые 4 недели, сопоставим с профилем безопасности у взрослых пациентов с бляшечным псориазом, за исключением частоты развития конъюнктивита, гриппоподобных реакций и крапивницы, которые встречались часто. Воспалительные заболевания кишечника также чаще встречались у пациентов детского и подросткового возраста, хотя по-прежнему были нечастыми. В клиническом исследовании у детей и подростков болезнь Крона встречалась у 0,9 % пациентов в группе препарата Талс и у 0 % пациентов в группе плацебо в течение 12-недельного плацебо-контролируемого периода. Болезнь Крона возникла в общей сложности у 2,0 % пациентов, получавших препарат Талс в течение плацебо-контролируемого периода и периода поддерживающей терапии в клиническом исследовании у детей и подростков.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля

Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: + 7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях случаев дозолимитирующей токсичности при подкожном введении препарата в дозах до 180 мг не отмечалось. В клинических исследованиях сообщалось о случаях передозировки без развития серьезных нежелательных реакций при однократном подкожном введении препарата до 240 мг. В случае передозировки рекомендуется отслеживать любые признаки и симптомы побочных реакций и немедленно проводить соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы интерлейкинов.

Код АТХ: L04AC13

Механизм действия

Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к цитокину интерлейкина 17А (ИЛ-17А и ИЛ-17А/Ф) из подкласса иммуноглобулинов G4 (IgG4). Повышение концентрации ИЛ-17А участвует в патогенезе псориаза посредством стимуляции пролиферации и стимуляции кератиноцитов, а также в патогенезе псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, нерентгенологического спондилоартрита посредством воспаления, которое приводит к эрозивному поражению костной ткани и патологическому образованию новой костной ткани. Иксекизумаб селективно связывается с ИЛ-17А и подавляет его действие за счет нейтрализации активности. Иксекизумаб не связывается с лигандами ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е и ИЛ-17F.

В ходе исследований *in vitro* было доказано, что иксекизумаб не связывается с I, IIa и IIIa Fcγ-рецепторами человека или C1q компонентом комплемента.

Фармакодинамические эффекты

Иксекизумаб модулирует биологические реакции, которые индуцируются или регулируются посредством ИЛ-17А. Результаты биопсии кожи больных псориазом, полученные в ходе исследования I фазы, свидетельствуют о дозозависимой тенденции к уменьшению толщины эпидермиса, а также к снижению количества пролиферирующих кератиноцитов, Т-лимфоцитов, дендритных клеток и локальных маркеров воспаления относительно исходных значений к 43-му дню наблюдения. Как следствие, терапия иксекизумабом уменьшает покраснение, уплотнение и шелушение кожного покрова на участках, пораженных бляшечным псориазом.

В течение первой недели применения препарата Талс было продемонстрировано снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), являющегося маркером воспаления.

Клиническая эффективность и безопасность

Бляшечный псориаз у взрослых пациентов

Эффективность и безопасность препарата Талс оценивалась в трех рандомизированных, двойных-слепых, плацебо- контролируемых клинических исследованиях III фазы у взрослых пациентов (N=3866) с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести, которые являлись кандидатами на фототерапию или систематическую терапию (UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3). Эффективность и безопасность препарат Талс также оценивали в сравнении с этанерцептом (UNCOVER-2 и UNCOVER-2).

Пациенты, рандомизированные в группу препарата Талс с ответом (0,1) по sPGA (общая оценка тяжести псориаза врачом), на 12 неделе были повторно разделены для получения плацебо или препарата Талс в течение дополнительных 48 недель (UNCOVER-1 и UNCOVER-2); пациенты, рандомизированные в группу плацебо, этанерцепта или препарата Талс, у которых не было sPGA (0,1), получали Талс на срок до 48 недель. Кроме того, во всех 3 исследованиях оценивалась долгосрочная эффективность и безопасность препарата в течение 5 лет у пациентов, принимавших участие в течение всего исследования.

64 % пациентов ранее получали системную терапию (биологическую, традиционную системную терапию или псорален и ультрафиолет А (ПУВА)), 43,5 % – фототерапию, 49,3 % – традиционную системную терапию и 26,4 % – биологическую терапию. 14,9 % пациентов

получали, по крайней мере, один ингибитор ФНО-альфа, а 8,7 % – ингибиторы IL-12/IL-23. У 23,4 % пациентов в анамнезе на исходном этапе был псориаатический артрит.

Во всех 3 исследованиях комбинированными первичными конечными точками были доля пациентов, достигших балл 75 индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI) и степень проявления «0» («отсутствие проявлений») или 1 («минимальная») по шкале общей оценки тяжести псориаза врачом (sPGA) на 12-й неделе по сравнению с плацебо. Средний исходный балл PASI варьировал от 17,4 до 18,3; от 48,3 % до 51,2 % пациентов имели исходную степень проявления по sPGA как тяжелая или очень тяжелая, а средний исходный балл по цифровой оценочной шкале зуда (itch NRS) варьировал от 6,3 до 7,1.

Клинический ответ через 12 недель

В исследовании UNCOVER-1 рандомизировали 1296 пациентов (1:1:1), которым назначали либо плацебо, либо Талс (80 мг раз в 2 или 4 недели [Q2W или Q4W] после начальной дозы 160 мг) в течение 12 недель.

Таблица 2. Результаты эффективности на 12-й неделе исследования UNCOVER-1

Конечные точки	Количество пациентов (%)			Разница в частоте ответов от плацебо (95 % ДИ)	
	Плацебо (N = 431)	Талс 80 мг Q4W (N = 432)	Талс 80 мг Q2W (N = 433)	Талс 80 мг Q4W	Талс 80 мг Q2W
sPGA «0» (отсутствие проявлений) или «1» (минимальный)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA «0» (отсутствие проявлений)	0	149 (34,5) ^a	160 (37) ^a	34,5 (30, 39)	37 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1; 38)	35,3 (30,8; 39,8)
Снижение зуда по NRS ≥ 4 ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Сокращения: N = количество пациентов в популяции, включенных в исследование

Примечание: пациенты, в отношении которых отсутствовали данные, считались не ответившими на лечение.

^a $p < 0,001$ по сравнению с плацебо

^b Пациенты с NRS зуда ≥ 4 на исходном уровне: плацебо N = 374, Талс 80 мг Q4W, N = 379, Талс 80 мг Q2W, N = 391

В исследование UNCOVER-2 было рандомизировано 1224 пациента (1:2:2:2), которым назначили либо плацебо, либо Талс (80 мг раз в 2 или 4 недели [Q2W или Q4W] после начальной дозы 160 мг), либо этанерцепт по 50 мг 2 раза в неделю в течение 12 недель.

Таблица 3. Результаты эффективности на 12-й неделе исследования UNCOVER-2

Конечные точки	Количество пациентов (%)				Разница в частоте ответов от плацебо (95 % ДИ)	
	Плацебо (N = 168)	Талс 80 мг Q4W (N = 347)	Талс 80 мг Q2W (N = 351)	Этанерцепт 50 мг 2 раза в неделю (N = 358)	Талс 80 мг Q4W	Талс 80 мг Q2W
sPGA «0» (отсутствие проявлений) или «1» (минимальный)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36) ^a	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA «0» (отсутствие проявлений)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36, 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2; 80,0)	87,4 (83,4; 91,4)

					80,1)	91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8, 64,4)	70,1 (65,2, 75)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2, 35,2)	39,9 (34,6, 45,1)
Снижение зуда по NRS $\geq 4^d$	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1, 70,3)	71,1 (64, 78,2)

Сокращения: N = количество пациентов в популяции, включенных в исследование

Примечание: пациенты, в отношении которых отсутствовали данные, считались не ответившими на лечение.

^a $p < 0,001$ по сравнению с плацебо; ^b $p < 0,001$ по сравнению с этанерцептом;

^c $p < 0,01$ по сравнению с плацебо

^d Пациенты с зудом по NRS ≥ 4 на исходном уровне: плацебо N = 135, Талс 80 мг Q4W, N = 293, Талс 80 мг Q2W, N = 303, этанерцепт, N = 306

В исследование UNCOVER-3 было рандомизировано 1346 пациентов (1:2:2:2), которым назначили либо плацебо, либо Талс (80 мг раз в 2 или 4 недели [Q2W или Q4W] после начальной дозы 160 мг), либо этанерцепт 50 мг 2 раза в неделю в течение 12 недель.

Таблица 4. Результаты эффективности на 12-й неделе исследования UNCOVER-3

Конечные точки	Количество пациентов (%)				Разница в частоте ответов от плацебо (95 % ДИ)	
	Плацебо (n = 193)	Талс 80 мг Q4W (N = 386)	Талс 80 мг Q2W (N = 385)	Этанерцепт 50 мг 2 раза в неделю (N = 382)	Талс 80 мг Q4W	Талс 80 мг Q2W
sPGA «0» (отсутствие проявлений) или «1» (минимальный)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1, 74,2)	73,8 (68,5, 79,1)
sPGA «0» (отсутствие проявлений)	0	139 (36) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36 (31,2, 40,8)	40,3 (35,4, 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8, 82,1)	80 (75,1, 85)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8, 67,5)	64,9 (59,7, 70,2)
PASI 100	0	135 (35) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2, 39,7)	37,7 (32,8, 42,5)
Снижение зуда по NRS $\geq 4^c$	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59 (51,2, 66,7)	61,6 (54, 69,2)

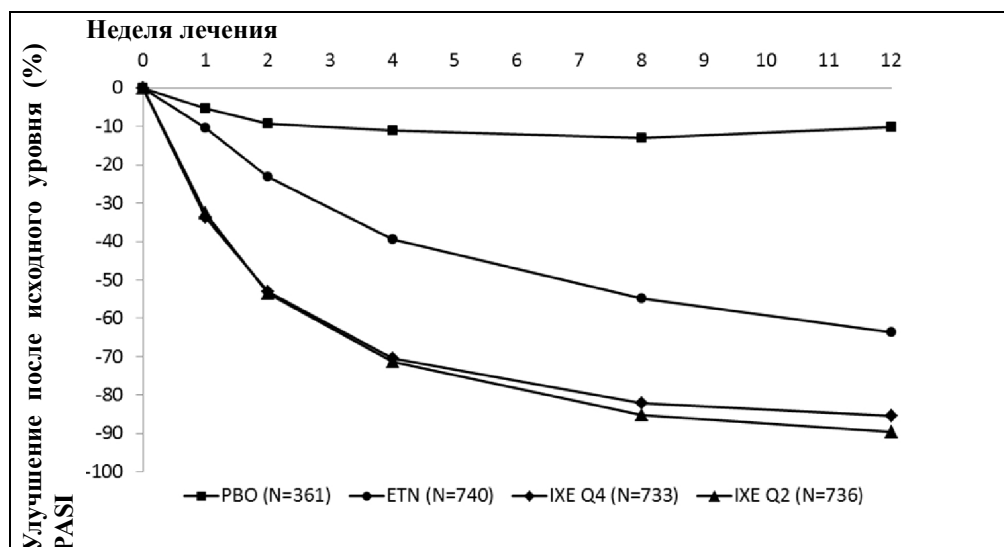
Сокращения: N = количество пациентов в популяции, включенных в исследование

Примечание: пациенты с отсутствующими данными были отнесены к категории не ответивших, ^a $p < 0,001$ по сравнению с группой плацебо, ^b $p < 0,001$ по сравнению с этанерцептом.

^c Пациенты с зудом по NRS = 4 на исходном этапе: плацебо, N = 158, Талс 80 мг Q4W, N = 313, Талс 80 мг Q2W, N = 320, этанерцепт, N = 312

Действие препарата Талс связано с быстрым наступлением эффективности с $> 50\%$ снижением среднего значения PASI ко 2 неделе (рис. 1). Процент пациентов, достигших PASI 75, был значительно выше при применении препарата Талс по сравнению с плацебо и этанерцептом уже на 1 неделе. Примерно у 25 % пациентов, получавших Талс, показатель PASI был < 5 на 2 неделе, у более чем 55 % < 5 на 4 неделе, а к 12 неделе он увеличился до 85 % (по сравнению с 3 %, 14 % и 50 % для этанерцепта). Значительное уменьшение выраженности зуда наблюдалось на 1-й неделе у пациентов, получавших Талс.

Рисунок 1. Показатель PASI, процент улучшения при каждом последующем визите после исходного уровня (mBOCF) у пациентов, включенных в испытание, в течение периода вводного дозирования: исследования UNCOVER-2 и UNCOVER-3.



Эффективность и безопасность препарата Талс были продемонстрированы независимо от возраста, пола, расы, массы тела, исходной тяжести по PASI, локализации бляшек, сопутствующего псориатического артрита и предшествующего лечения биологическими препаратами. Талс был эффективен при системном лечении пациентов, ранее не лечившихся, не принимавших биологические препараты, у пациентов, принимавших биологические препараты/анти-ФНО, и у пациентов с резистентностью к биологическим препаратам/анти-ФНО.

У пациентов, у которых на 12-й неделе исследования UNCOVER-2 (N = 200) был определен sPGA (0,1), но они не реагировали на этанерцепт и были переведены на Талс в дозе 80 мг Q4W после 4-недельного периода отмены, 73 % и 83,5 % пациентов достигли показателя sPGA (0,1) и PASI 75, соответственно, после 12 недель лечения препаратом Талс.

В 2 клинических исследованиях, которые включали активный препарат сравнения (UNCOVER-2 и UNCOVER-3), частота серьезных НЯ составила 1,9 % как для этанерцепта, так и для препарата Талс, а частота прекращения лечения из-за них составила 1,2 % для этанерцепта и 2 % для препарата Талс. Частота инфекций составила 21,5 % для этанерцепта и 26 % для препарата Талс, при этом 0,4 % были серьезными для этанерцепта и 0,5 % для препарата Талс.

Поддержание лечения на 60-й неделе и до 5 лет

Пациенты, первоначально зачисленные в группу препарата Талс и ответившие на терапию на 12-й неделе (т.е. оценка sPGA = 0,1) в UNCOVER-1 и UNCOVER-2, были повторно рандомизированы на дополнительные 48 недель лечения плацебо или препаратом Талс (80 мг 1 раз в 4 или 12 недель [Q4W или Q12W]).

У пациентов с sPGA (0,1), ответивших на терапию на 12-й неделе, повторно рандомизированных для отмены лечения (т.е. плацебо), среднее время до рецидива (sPGA $\geq$ 3) составило 164 дня в интегрированных исследованиях UNCOVER-1 и UNCOVER-2. Среди этих пациентов у 71,5 % наблюдался ответ по крайней мере на уровень sPGA (0,1) в течение 12 недель после возобновления лечения препаратом Талс 80 мг Q4W.

Таблица 5. Поддержание ответа и эффективности на 60-й неделе (исследования UNCOVER-1 и UNCOVER-2)

Конечные точки	Количество пациентов (%)				Разница в частоте ответов от плацебо (95 % ДИ)	
	80 мг Q4W (индукционная терапия)/плацебо (поддерживающий курс) (N = 191)	80 мг Q2W (индукционная терапия)/плацебо (поддерживающий курс) (N = 211)	80 мг Q4W (индукционная терапия)/плацебо (поддерживающий курс) (N = 195)	80 мг Q2W (индукционная терапия)/плацебо (поддерживающий курс) (N = 221)	80 мг Q4W (индукционная терапия)/плацебо (поддерживающий курс)	80 мг Q2W (индукционная терапия)/плацебо (поддерживающий курс)
Поддерживающий sPGA 0 (отсутствие проявлений) или «1» (минимальный)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1, 69,8)	70,7 (64,2, 77,2)
Поддерживающий или достигнутый sPGA 0 (отсутствие проявлений)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4, 54,9)	56 (49,1, 62,8)
Поддерживающий или достигнутый PASI 75	15 (7,9)	19 (9)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3, 73,7)	74,3 (68, 80,5)
Поддерживающий или достигнутый PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62 (54,7, 69,2)	71,7 (65,4, 78)
Поддерживающий или достигнутый PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9, 55,4)	54,6 (47,7, 61,5)

Сокращения: N = количество пациентов в анализируемой популяции.

Примечание: пациенты с отсутствующими данными рассматривались как не ответившие на лечение.

^a $p < 0,001$ по сравнению с плацебо

Талс был эффективен при поддерживающем лечении пациентов, ранее не лечившихся системно, не принимавших биологические препараты, у пациентов, принимавших биологические препараты/анти-ФНО, и у пациентов с резистентностью к биологическим препаратам/анти-ФНО.

Значительно большее улучшение на 12-й неделе от исходного уровня по сравнению с плацебо и этанерцептом было продемонстрировано при лечении псориаза ногтей (индекс тяжести псориаза ногтей [NAPSI]), псориаза волосистой части головы (индекс тяжести псориаза волосистой части головы [PSSI]) и ладонно-подошвенного псориаза (индекс тяжести ладонно-подошвенного псориаза [PPASI]), которое сохранялось на 60-й неделе у пациентов, получавших Талс, у которых на 12-й неделе наблюдался ответ sPGA (0,1).

Из 591 пациентов, которые получали Талс Q2W при индукционной терапии, а затем Q4W в ходе исследований UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3, 427 пациентов завершили 5-летний курс лечения препаратом Талс, из них 101 пациенту потребовалось увеличение дозы. Среди пациентов, прошедших обследование на 264-й неделе (N = 427), у 295 пациентов (69 %), 289 пациентов (68 %) и 205 пациентов (48 %) наблюдалось достижение sPGA (0,1), PASI 90 и PASI 100, соответственно, на 264-й неделе. DLQI был получен после индукционной терапии в UNCOVER-1 и UNCOVER-2, у 113 пациентов (66 %) был отмечен ответ на DLQI (0,1).

Качество жизни/Исход заболевания по результатам опроса пациентов

На 12-й неделе и во всех исследованиях прием препарата Талс был связан со статистически значимым улучшением качества жизни, связанного со здоровьем, о чем свидетельствовало среднее снижение дерматологического индекса качества жизни (DLQI) по сравнению с

исходным уровнем (Талс 80 мг Q2W с -10,2 до -11,1, Талс 80 мг Q4W с -9,4 до -10,7, этанерцепт с -7,7 до -8 и плацебо -1 до -2). Значительно большая доля пациентов, получавших терапию препаратом Талс, достигла показателя DLQI 0 или 1. Во всех исследованиях значительно большая доля пациентов, получавших Талс, достигла снижения NRS зуда более чем на 4 балла на 12-й неделе (84,6 % в группе препарата Талс Q2W, 79,2 % в группе препарата Талс Q4W и 16,5 % в группе плацебо), и эффект сохранялся в течение 60 недель у пациентов, получавших Талс, достигших sPGA (0 или 1) на 12-й неделе. Не было выявлено каких-либо признаков ухудшения депрессии в течение 60 недель лечения препаратом Талс согласно самооценке по быстрому опроснику депрессивной симптоматики.

Пострегистрационные прямые сравнительные исследования

IXORA-S: в двойном слепом исследовании препарат Талс превосходил устекинумаб по достижению первичной цели ответа PASI 90 на 12-й неделе (таблица 6). Достижение ответа было выше у PASI 75 уже на 2-й неделе ($p < 0,001$), а PASI 90 и PASI 100 – на 4-й неделе ($p < 0,001$). Превосходство препарата Талс по сравнению с устекинумабом также было продемонстрировано в подгруппах, разделенных по весу.

Таблица 6. Частота ответов PASI по результатам сравнительного исследования иксекизумаба и устекинумаба

	Неделя 12		Неделя 24		Неделя 52	
	Талс*	Устекинумаб**	Талс*	Устекинумаб**	Талс*	Устекинумаб**
Пациенты (количество)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88,2 %)	114 (68,7 %)	124 (91,2 %)	136 (81,9 %)	120 (88,2 %)	126 (75,9 %)
PASI 90, n (%)	99 (72,8 %)§	70 (42,2 %)	113 (83,1 %)	98 (59 %)	104 (76,5 %)	98 (59 %)
PASI 100, n (%)	49 (36 %)	24 (14,5 %)	67 (49,3 %)	39 (23,5 %)	71 (52,2 %)	59 (35,5 %)

*Иксекизумаб в дозе 160 мг вводится в качестве нагрузочной дозы, затем в дозе 80 мг на неделе 2, 4, 6, 8, 10 и 12, а затем в дозе 80 мг Q4W

**Дозировка в зависимости от веса: пациенты из группы устекинумаба получали 45 мг или 90 мг на неделе 0 и 4, затем каждые 12 недель до 52-й недели (дозирование по весу в соответствии с утвержденным режимом).

§ $p < 0,001$ по сравнению с устекинумабом (значение p указано только для первичной конечной точки)

IXORA-R: эффективность и безопасность препарата Талс также были изучены в ходе 24-недельного рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах, в ходе которого сравнивали Талс и гуселькумаб, причем уже на 4-й неделе Талс показал большую эффективность в достижении полного очищения кожи и основной цели исследования (PASI 100 на 12-й неделе) и не уступал показателю PASI 100 на 24-й неделе (таблица 7).

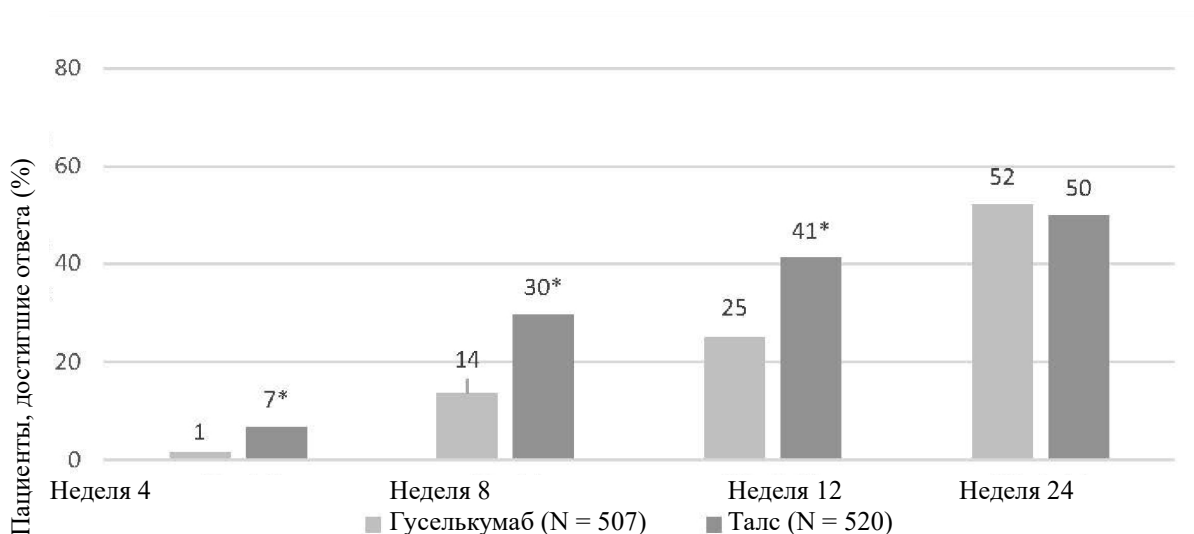
Таблица 7. Результаты сравнительного исследования эффективности иксекизумаба и гуселькумаба в популяции, участвующей в исследовании^a

Конечная точка	Временная точка	Гуселькумаб (N = 507) ответ, n (%)	Иксекизумаб (N = 520) ответ, n (%)	Разница (ИКС ГУС), % (ДИ)	p-значение
Основная цель					
PASI 100	Неделя 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8, 22,2)	< 0,001
Основные дополнительные цели					
PASI 75	Неделя 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	< 0,001
PASI 90	Неделя 4	40 (7,9)	109 (21)	13,1 (8,9, 17,3)	< 0,001
PASI 100	Неделя 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3, 7,7)	< 0,001
PASI 90	Неделя 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	< 0,001
sPGA 0	Неделя 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11, 22,4)	< 0,001
PASI 50	Неделя 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	< 0,001
PASI 100	Неделя 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16 (11,1, 20,9)	< 0,001
PASI 100	Неделя 24	265 (52,3)	260 (50)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Сокращения: ДИ = доверительный интервал; ГУС = гуселькумаб; ИКС = иксекизумаб; N = количество

пациентов в исследуемой популяции; n = количество пациентов в указанной категории; PASI = индекс площади и тяжести псориаза;
 $sPGA$ = общая оценка тяжести псориаза врачом.
^a Конечные точки были достигнуты в следующем порядке.

Рисунок 2. PASI 100 неделя 4, 8, 12 и 24, NRI



* $p < 0,001$ по сравнению с гуселькумабом, неделя 4, 8 и 12
NRI = подстановка недостающих данных при отсутствии ответа

Эффективность при генитальном псориазе

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (IXORA-Q) приняли участие 149 взрослых пациентов (24 % женщины) с генитальным псориазом средней и тяжелой степени ($sPGA$ по генитальной шкале ≥ 3); минимальная площадь поражения поверхности тела (BSA) составила 1 % (у 60,4 % был псориаз при $BSA \geq 10$ %) и предшествующая неэффективность или непереносимость по крайней мере одного местного препарата от генитального псориаза. У пациентов наблюдался, по крайней мере, умеренный бляшечный псориаз (определяемый как показатель $sPGA \geq 3$ и подходящий для фототерапии и/или системной терапии) в течение как минимум 6 месяцев.

Пациенты, рандомизированные в группу препарата Талс, получали начальную дозу 160 мг, затем по 80 мг каждые 2 недели в течение 12 недель. Первичной конечной точкой была доля пациентов, которые достигли ответа по крайней мере «0» (отсутствие проявлений) или 1 (минимальный) при $sPGA$ гениталий ($sPGA$ гениталий 0/1). На 12-й неделе значительно больше пациентов в группе препарата Талс, чем в группе плацебо, достигли $sPGA$ гениталий 0/1 и $sPGA$ 0/1 независимо от исходного уровня BSA (исходный $BSA 1 \% < 10 \%$, соответственно $\geq 10 \%$: $sPGA$ гениталий 0 или 1: Талс 71 % и 75 % соответственно; плацебо: 0 % и 13 % соответственно). У значительно большей части пациентов, получавших Талс, наблюдалось снижение выраженности боли и зуда в гениталиях, влияния генитального псориаза на сексуальную активность и дерматологический индекс качества жизни (DLQI).

Таблица 8. Результаты эффективности на 12-й неделе у взрослых с генитальным псориазом в исследовании IXORA-Q; NRI^a

Конечные точки	Талс	Плацебо	Разница в сравнении с плацебо (ДИ 95 %)
Количество пациентов (N) в группах	N = 75	N = 74	
sPGA гениталий «0» или «1»	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA «0» или «1»	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N с исходным GPSS оценка NRS зуда ≥ 3	N = 62	N = 60	
GPSS зуд в гениталиях (улучшение ≥ 3 баллов)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N с исходным SFQ зуда 2 балла ≥ 2	N = 37	N = 42	
Оценка SFQ по 2 баллам: 0 (никогда не ограничено) или 1 (редко ограничено)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^a Сокращения: NRI = подстановка недостающих данных при отсутствии ответа; sPGA = статическая общая оценка врачом; GPS = шкала симптомов генитального псориаза; SFQ = опросник частоты половых контактов; DLQI = дерматологический индекс качества жизни.; ^b Общий балл DLQI 0,1 указывает на то, что состояние кожи вообще не влияет на самочувствие пациента. sPGA «0» или «1» означает "отсутствие проявлений" или "минимальный"; NRS = числовая шкала оценки.

Бляшечный псориаз у детей

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании (IXORA-Peds) приняли участие 201 ребенок в возрасте от 6 до 18 лет с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени (по шкале sPGA ≥ 3, охватывающий ≥ 10 % поверхности тела, и по шкале PASI ≥ 12), которые подходили для фототерапии или системной терапии или не достигли достаточных результатов при местной терапии.

Пациенты были разделены на группы плацебо (n = 56), этанерцепта (n = 30) и препарата Талс (n = 115) с дозировкой в зависимости от веса:

< 25 кг: 40 мг на неделе 0, затем 20 мг Q4W (n = 4)

25–50 кг: 80 мг на неделе 0, затем 40 мг Q4W (n = 50)

> 50 кг: 160 мг на неделе 0, затем 80 мг Q4W (n = 147)

Пациенты из группы этанерцепта (пациенты с тяжелым псориазом), получали 0,8 мг/кг, но не более 50 мг на дозу, каждую неделю с 0-й по 11-ю неделю.

Ответ на лечение оценивался через 12 недель и определялся по доле пациентов, которые достигли комбинированной первичной конечной точки по шкале sPGA «0» (отсутствие проявлений псориаза) или «1» (минимальные), с улучшением по крайней мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем, и по доле пациентов, которые достигли снижения показателя PASI по крайней мере на 75 % (PASI 75) от исходного уровня.

Другие оцениваемые результаты на 12-й неделе включали долю пациентов, достигших PASI 90, PASI 100, sPGA 0, а также уменьшения выраженности зуда, которое измерялось снижением как минимум на 4 балла по 11-балльной цифровой шкале оценки зуда.

У пациентов исходная медиана PASI составляла 17 баллов и варьировалась от 12 до 49. Исходный sPGA был тяжелый или очень тяжелый у 49 % пациентов. Из всех пациентов 22 % ранее получали фототерапию, а 32 % ранее получали традиционную системную терапию для лечения псориаза.

25 % пациентов (n = 43) были моложе 12 лет (14 % пациентов [n = 24] были в возрасте 6-9 лет и 11 % пациентов [n = 19] были в возрасте 10-11 лет); 75 % (n = 128) были старше 12 лет.

Данные о клиническом ответе представлены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты эффективности лечения у детей с бляшечным псориазом, NRI

Конечные точки	Талс ^a (N = 115) n (%)	Плацебо (N = 56) n (%)	Разница сравнении плацебо (ДИ 95 %) ^b	Этанерцепт ^b (N = 30) n (%)	Разница сравнению этанерцептом (95 % ДИ) ^b
sPGA 0 (отсутствие проявлений) или 1 (минимальный) ^c					
неделя 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52) ^f	0 (0)	36,8 (21,5, 52,2)
Неделя 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81) ^f	16 (53)	23 (0,6, 45,4)
sPGA 0 (отсутствие проявлений) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75					
неделя 4	62 (54)	5 (9)	45 (33,2, 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
Неделя 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51, 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1, 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3, 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2, 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38, 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4, 64,3)
Шкала зуда NRS (улучшение ≥ 4 балла) ^{d,e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9) ^f	Не оценивалось	—

Сокращения: N = число пациентов, участвовавших в исследовании; NRI = подстановка недостающих данных при отсутствии ответа

^a На неделе 0 испытуемые получали 160 мг, 80 мг или 40 мг препарата Талс, затем по 80 мг, 40 мг или 20 мг каждые 4 недели в зависимости от весовой группы в течение 12 недель.

^b Сравнения с этанерцептом были проведены в подгруппе пациентов с тяжелой формой псориаза за пределами США и Канады (N для препарата Талс = 38).

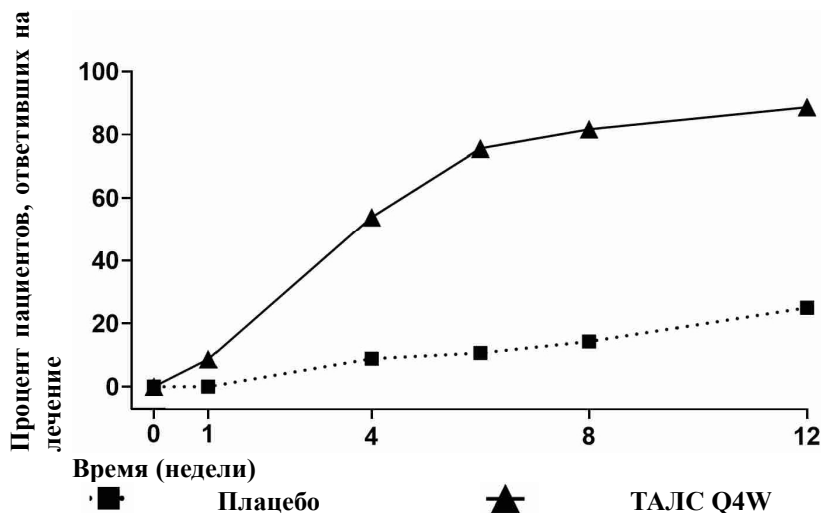
^c Комбинированные конечные точки

^d Результаты на 12-й неделе

^e NRS зуда (улучшение ≥ 4 балла) у пациентов с исходным NRS зуда ≥ 4 . Число пациентов, участвовавших в исследовании, у которых исходный NRS зуда ≥ 4 , было следующим: Талс = 83; плацебо = 40.

^f $p < 0,001$

Рисунок 3. Число детей с псориазом, достигших PASI 75 к 12-й неделе



Пациенты в группе иксекизумаба имели клинически значимые более высокие показатели DLQI/DLQI (0,1) на 12-й неделе (NRI) по сравнению с группой плацебо. Разница между группами лечения стала очевидна уже на 4-й неделе.

На 12-й неделе лечения псориаза ногтей (по индексу тяжести псориаза ногтей [NAPSI=0: Талс 18 % (6/34), плацебо 0 % (0/12)]), псориаза волосистой части головы (по индексу тяжести псориаза волосистой части головы [PSSI=0] по сравнению с плацебо наблюдались более значительные улучшения по сравнению с исходным уровнем: Талс – 69 % (70/102), плацебо –

16 % (8/50))] и при ладонно-подошвенном псориазе (по индексу тяжести ладонно-подошвенного псориаза [PPASI 75: Талс -53 % (9/17), плацебо – 11 % (1/9)]).

Псориатический артрит

Талс оценивался в ходе двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы у 780 пациентов с активным псориатическим артритом (≥ 3 опухших и ≥ 3 болезненных суставов). У пациентов с диагнозом псориатический артрит (критерии классификации псориатического артрита [CASPAR]) средний возраст составлял 5,33 года, и у них были поражения кожи при бляшечном псориазе на момент исследования (94 %) или документально подтвержденный анамнез бляшечного псориаза, при этом у 12,1 % пациентов на исходном уровне наблюдался бляшечный псориаз средней и тяжелой степени. Более 58,9 % и 22,3 % пациентов с псориатическим артритом на начальном этапе имели энтезит и дактилит соответственно. Первичной конечной точкой обоих исследований был ответ 20 согласно Американской коллегии ревматологов (ACR) на 24-й неделе, за которым последовал длительный период поддержки с 24-й по 156-ю неделю (3 года).

В исследовании псориатического артрита № 1 (SPIRIT-P1) пациенты с его активной фазой, не получавшие биологической терапии, были разделены на группы плацебо, адалимумаба 40 мг 1 раз в 2 недели (активная контрольная группа), препарата Талс 80 мг 1 раз в 2 недели (Q2W) или 80 мг 1 раз в 4 недели (Q4W). Обе группы препарата Талс включали начальную дозу 160 мг; 85,3 % пациентов, участвовавших в этом исследовании, ранее получали лечение традиционными синтетическими противоревматическими препаратами, модифицирующие течение болезни (сDMARD) ≥ 1 мг; 53 % пациентов одновременно принимали метотрексат (MTX) в средней недельной дозе 15,8 мг; 67 % пациентов, одновременно применявших MTX, получали дозу 15 мг или более. Пациенты с недостаточным ответом на 16-й неделе получали резервную терапию (в дополнение к фоновой терапии).

Пациенты, принимавшие Талс Q2W или Q4W, продолжали принимать его первоначально назначенную дозу. Пациенты, получавшие адалимумаб или плацебо, были повторно разделены в соотношении 1:1 на группы препарата Талс Q2W или Q4W на 16-й или 24-й неделе в зависимости от ответа на терапию; 243 пациента завершили 3-летний период дополнительного лечения препаратом Талс.

В исследование псориатического артрита № 2 (SPIRIT-P2) были включены пациенты, которые ранее получали ингибитор ФНО и прекратили его прием либо из-за недостаточной эффективности, либо из-за непереносимости (ингибитор ФНО с IR). Пациенты были разделены на группы плацебо, препарата Талс 80 мг 1 раз в 2 недели (Q2W) или 80 мг 1 раз в 4 недели (Q4W). Обе схемы лечения препаратом Талс включали начальную дозу 160 мг; 56 % и 35 % пациентов не имели достаточный ответ на 1 анти-ФНО или 2 анти-ФНО соответственно. В исследовании SPIRIT-P2 приняли участие 363 пациента, из которых 41 % одновременно принимали MTX в средней недельной дозе 16,1 мг; 73,2 % пациентов, одновременно принимавших MTX, получали дозу 15 мг или более. Пациенты с недостаточным ответом на 16-й неделе получали резервную терапию (в дополнение к фоновой терапии).

Пациенты, принимавшие Талс Q2W или Q4W, продолжали принимать его первоначально назначенную дозу. Пациенты, получавшие плацебо, были повторно разделены в соотношении 1:1 на группы препарата Талс Q2W или Q4W на 16-й или 24-й неделе в зависимости от ответа на терапию; 168 пациентов завершили 3-летний период дополнительного лечения препаратом Талс.

Признаки и симптомы

Лечение препаратом Талс привело к значительному снижению показателей активности заболевания по сравнению с плацебо на 24-й неделе (см. таблицу 10).

Таблица 10. Результаты эффективности в исследованиях SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 на 24-й неделе

Конечные точки	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
					Разница в частоте ответов от плацебо (95 % ДИ)					Разница в частоте ответов от плацебо (95 % ДИ)		
	Плацебо (N = 106)	Талс Q4W (N = 107)	Талс Q2W (N = 103)	АДА (N = 101)	Талс Q4W	Талс Q2W	Плацебо (N = 118)	Талс Q4W (N = 122)	Талс Q2W (N = 123)	Талс Q4W	Талс Q2W	
Ответ ACR 20 (%)												
Неделя 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,40,6) ^c	31,9 (19,1,44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48)	33,8 (22,4,45,2) ^c	28,5 (17,1,39,8) ^c	
Ответ ACR 50 (%)												
Неделя 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6,36,6) ^c	31,5 (19,7,43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8,39,5) ^c	28,3 (19,37,5) ^c	
Ответ ACR 70 (%)												
Неделя 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34)	26 (25,7)	17,7 (8,6,26,8) ^c	28,3 (18,2,38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8,29,5) ^c	12,2 (6,4,18) ^c	
Минимальная активность заболевания (MDA) n (%)												
Неделя 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8,25,8) ^a	25,7 (14,37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9,33,1) ^c	20,2 (12,28,4) ^c	
ACR 50 и PASI 100 у пациентов с поражением кожи псориазом при BSA ≥ 3 % на исходном этапе, n (%)												
Неделя 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5,38,1) ^c	30,7 (18,4,43) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6,26,7) ^c	14,7 (6,3,23,1) ^c	

Сокращения: ACR 20/50/70 = частота ответов Американского колледжа ревматологии 20 %/50 %/70 %; АДА = адалимумаб; BSA = площадь поверхности тела; ДИ = доверительный интервал; Q4W = Талс 80 мг каждые 4 недели; Q2W = Талс 80 мг каждые 2 недели; N = количество пациентов в исследуемой популяции; n = количество пациентов в указанной категории; NRI = подстановка недостающих данных при отсутствии ответа; PASI

100 = улучшение индекса площади и тяжести псориаза на 100 %; ПБО = плацебо.

Примечание: пациенты, которые подверглись резервной терапии на 16-й неделе, которые досрочно прекратили лечение или у которых отсутствовали данные, были отнесены к группе пациентов, не ответивших на лечение на 24-й неделе.

Сопутствующее cDMARDs включало MTX, лефлуномид и сульфасалазин. ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ по сравнению с плацебо.

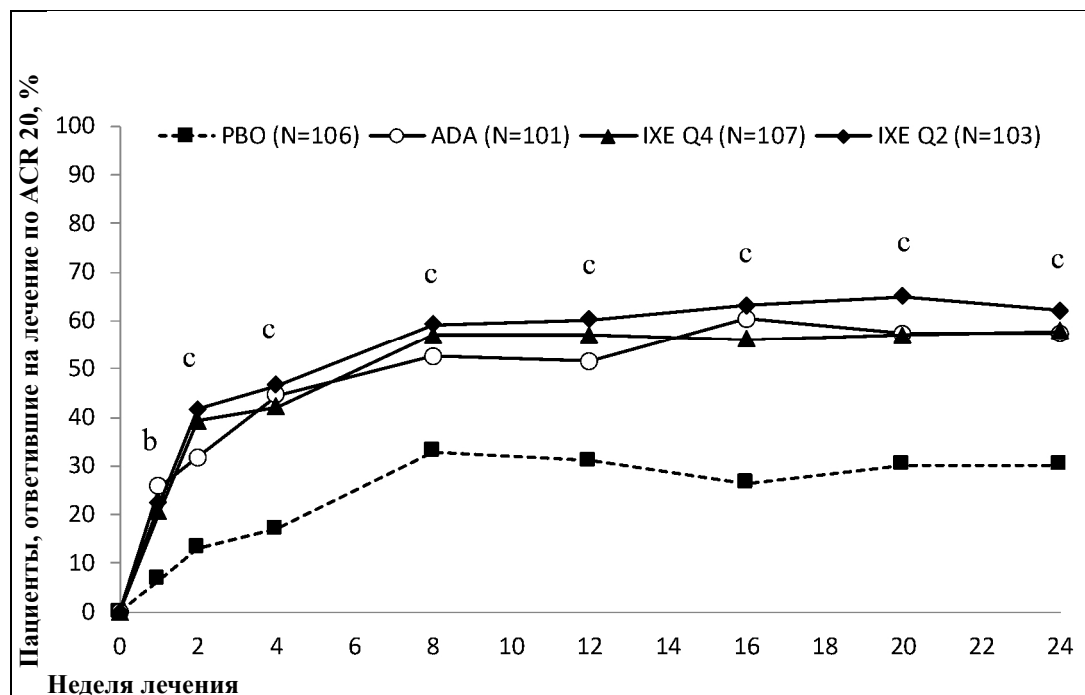
У пациентов с ранее существовавшим дактилитом или энтезитом лечение препаратом Талс Q4W приводило к улучшению состояния при дактилите и энтезите на 24-й неделе по сравнению с плацебо (выздоровление: 78 % против 24 %; $p < 0,001$ и 39 % против 21 %; $p < 0,01$ соответственно).

У пациентов с BSA ≥ 3 % очищение кожи на 12-й неделе, измеренное по 75 %-му улучшению индекса тяжести псориаза (PASI 75), составило 67 % (94/141) у пациентов, получавших дозировку Q4W, и 9 % (12/134) у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Доля пациентов, достигших ответа по PASI 75, PASI 90 и PASI 100 на 24-й неделе лечения, получавших Талс Q4W, была выше по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). У пациентов с сопутствующим псориазом средней и тяжелой степени и псориатическим артритом дозировка Талс Q2W показала значительно более высокую частоту ответа на терапию PASI 75, PASI 90 и PASI 100 по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) и продемонстрировала клинически значимое преимущество по сравнению с дозировкой Q4W.

Эффект лечения препаратом Талс был значительно выше, чем при применении плацебо, уже

на 1-й неделе при ACR 20, на 4-й неделе при ACR 50 и на 8-й неделе при ACR 70 и сохранился в течение 24 недель; у пациентов, которые продолжали участвовать в исследовании, эффект сохранялся в течение 3 лет.

Рисунок 4. Ответ по ACR 20 в исследовании SPIRIT-P1 в период до 24-й недели



Оба режима препарата Талс Q2W и Q4W: ^b $p < 0,01$ и ^c $p < 0,001$ по сравнению с плацебо.

В исследованиях SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 у пациентов с псориатическим артритом наблюдались сходные результаты при ACR 20/50/70, независимо от того, принимали ли они сопутствующие cDMARDs, включая лечение MTX, или нет.

В исследованиях SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 были показаны улучшения по всем баллам ACR, включая оценку пациентом боли. На 24-й неделе доля пациентов, достигших ответа по модифицированным критериям ответной реакции при псориатическом артрите (PsARC), была выше у пациентов, получавших Талс по сравнению с группой плацебо.

В SPIRIT-P1 эффективность сохранялась до 52-й недели, что оценивалось по показателям ACR 20/50/70, MDA, выздоровлению от энтезита и дактилита и PASI 75/90/100.

Эффективность и безопасность препарата Талс были продемонстрированы независимо от возраста, пола, расы, продолжительности заболевания, исходной массы тела, исходных уровней псориаза, СРБ и DAS28-CRP, сопутствующего применения кортикостероидов и предшествующего лечения биологическими препаратами. Талс был эффективен у пациентов, ранее не принимавших биологические препараты, принимавших их и резистентным к ним.

В SPIRIT-P1 63 пациента завершили 3-летнее лечение иксекизумабом Q4W. Среди 107 пациентов, которые были разделены для лечения иксекизумабом Q4W (анализ NRI в исследуемой популяции), у 54 пациентов (50 %), 41 пациента (38 %), 29 пациентов (27 %) и 36 пациентов (34 %) наблюдался ответ по ACR 20, ACR 50, ACR 70 и MDA, соответственно, на 156-й неделе.

В SPIRIT-P2 70 пациентов завершили 3-летнее лечение иксекизумабом Q4W. Среди 122 пациентов, которые были разделены для лечения иксекизумабом Q4W (анализ NRI в исследуемой популяции), у 56 пациентов (46 %), 39 пациента (32 %), 24 пациентов (20 %) и 33 пациентов (27 %) наблюдался ответ по ACR 20, ACR 50, ACR 70 и MDA, соответственно, на 156-й неделе.

Рентгенологическое подтверждение ответа

В SPIRIT-P1 замедление прогрессирования структурных повреждений оценивалось рентгенологически и выражалось в изменении модифицированного общего счета Шарпа (mTSS) и его компонентов, в счете эрозии (ES) и в счете сужения суставной щели (ССЩ) на 24-й и 52-й неделях по сравнению с исходным уровнем. Данные за 24 неделю представлены в таблице 11.

Таблица 11. Изменения модифицированного общего счета Шарпа в исследовании SPIRIT-P1

					Разница в сравнении с плацебо (ДИ 95 %)	
	Плацебо (N = 106)	Талс Q4W (N = 107)	Талс Q2W (N = 103)	АДА (N = 101)	Талс Q4W	Талс Q2W
Исходный счет, среднее значение (CO)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	Н/П	Н/П
Изменение по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе, LSM (CO)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09) ^b	-0,42 (-0,66,-0,19) ^c

Сокращения: АДА = адалимумаб; ДИ = доверительный интервал; Q4W = Талс 80 мг каждые 4 недели; Q2W = Талс 80 мг каждые 2 недели; LSM = наименьшее однократное измерение; N = количество пациентов в исследуемой популяции; ПБО = плацебо; CO = стандартная ошибка; CO = стандартное отклонение.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ по сравнению с плацебо.

Прогрессирование рентгенологического повреждения суставов было замедлено препаратом Талс (таблица 11) на 24-й неделе, и процент пациентов без этого прогрессирования (определяемого как изменение по сравнению с исходным уровнем в mTSS $\leq 0,5$) после разделения на группы на 24-й неделе составил 94,8 % для препарата Талс Q2W ($p < 0,001$), 89 % для препарата Талс Q4W ($p = 0,026$), 95,8 % для адалимумаба ($p < 0,001$) по сравнению с 77,4 % для плацебо. На 52-й неделе среднее изменение mTSS по сравнению с исходным уровнем составило 0,27 для плацебо/препарата Талс Q4W, 0,54 для препарата Талс Q4W/препарата Талс Q4W и 0,32 для адалимумаба/препарата Талс Q4W. Процент пациентов с отсутствием прогрессирования поражения суставов по данным рентгенографии с момента рандомизации до 52-й недели составил 90,9 % для плацебо/препарата Талс Q4W, 85,6 % для препарата Талс Q4W/препарата Талс Q4W и 89,4 % для адалимумаба/препарата Талс Q4W. У пациентов не было структурного прогрессирования по сравнению с исходным уровнем (определяемым как mTSS $\leq 0,5$) в следующих группах лечения: плацебо/Талс Q4W - 81,5 % (N = 22/27), Талс Q4W/Талс Q4W – 73,6 % (N = 53/72) и адалимумаб/Талс Q4W – 88,2 % (N = 30/34).

Функциональный статус и качество жизни, связанное со здоровьем

Как в SPIRIT-P1, так и в SPIRIT-P2 у пациентов, получавших Талс Q2W ($p < 0,001$) и Q4W ($p < 0,001$), наблюдалось значительное улучшение функционального статуса по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, что было оценено с помощью опросника оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI) на 24-й неделе и сохранялось в течение 52 недель в SPIRIT-P1.

Пациенты, получавшие Талс, сообщали об улучшении качества жизни, связанного со здоровьем, которое измерялось по индексу физического здоровья в кратком опроснике здоровья по форме 36 (SF-36 PCS) ($p < 0,001$). Также было продемонстрировано снижение утомляемости, оцениваемое по шкале выраженности утомляемости NRS ($p < 0,001$).

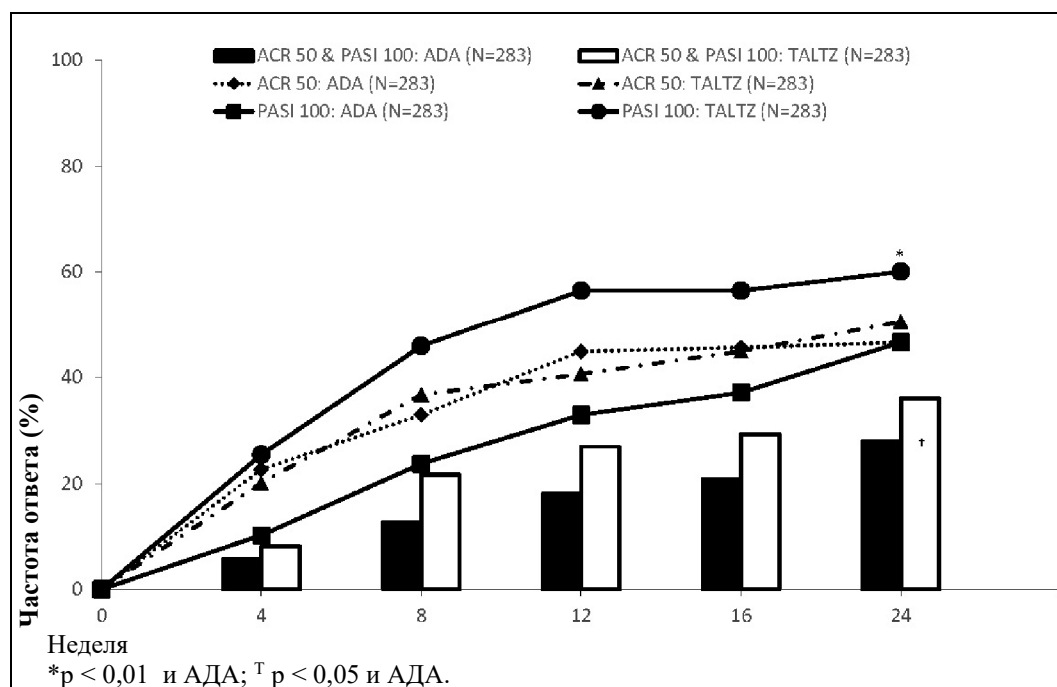
Пострегистрационная фаза 4, прямое сравнительное исследование

Эффективность и безопасность препарата Талс изучались в многоцентровом рандомизированном открытом слепом исследовании в параллельных группах (SPIRIT-H2H) в сравнении с адалимумабом (АДА) у 566 пациентов с ПА, которые ранее не принимали

биологические препараты (ГИБП). Пациенты на начальном этапе были разделены на группы в зависимости от сопутствующего приема ГИБП и наличия псориаза средней и тяжелой степени ($PASI \geq 12$, $BSA \geq 10$ и $sPGA \geq 3$).

Талс превосходил АДА по основной цели исследования – одновременному достижению ответа ACR 50 и PASI 100 на 24-й неделе (Талс 36 % и АДА 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % ДИ [0,5 %, 15,8 %]). Талс также не уступал АДА по ACR 50 (предварительно указанный предел 12 %) (анализ исследуемой популяции: Талс 50,5 % и АДА 46,6 %; разница в 3,9 % по сравнению с АДА; 95 % ДИ [-4,3 %; 12,1 %]; анализ PPS препарата Талс: 52,3 %, АДА: 53,1 %, разница: -0,8 % [ДИ: -10,3 %; 8,7 %]) и превосходил по PASI 100 на 24-й неделе (60,1 % для препарата Талс и 46,6 % для АДА, $p = 0,001$), которые были основными вторичными конечными точками исследования. На 52-й неделе более высокая доля пациентов, получавших Талс по сравнению с АДА, одновременно достигли ACR 50 и PASI 100 [39 % (111/283) против 26 % (74/283)] и PASI 100 [64 % (182/283) против 41 % (117/283)]. Лечение препаратом Талс и АДА привело к аналогичным результатам для ACR 50 [49,8 % (141/283) и 49,8 % (141/283)]. Действие препарата Талс было стабильным при приеме как в монотерапии, так и при совместном приеме с метотрексатом.

Рисунок 5. Частота ответов на первичную конечную точку (одновременно ACR 50 и PASI 100) и основные вторичные конечные точки (ACR 50; PASI 100) с 0-й по 24-ю неделю [исследуемая популяция, NRI]**



**Талс 160 мг на 0-й неделе, затем 80 мг каждые 2 недели до 12-й недели и каждые 4 недели после этого для пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени или 160 мг на 0-й неделе, затем 80 мг каждые 4 недели для других пациентов; АДА 80 мг на 0-й неделе, затем по 40 мг каждые 2 недели, начиная с 1-й недели, для пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени или 40 мг в неделю 0, затем 40 мг каждые 2 недели для других пациентов.

Уровень значимости предоставлен только для конечной точки, которая была предварительно определена и проверена на множественность.

Аксиальный спондилоартрит

В общей сложности 960 взрослых пациентов с аксиальным спондилоартритом (АксСПА) принимали Талс в 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (2 – рентгенологический аксиальный спондилоартрит и одно – нерентгенологический).

Рентгенографический аксиальный спондилоартрит

Талс принимали в общей сложности 657 взрослых пациентов в двух рандомизированных

двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (COAST-V и COAST-W), у которых было активное заболевание, определяемое по индексу активности анкилозирующего спондилоартрита Бата (BASDAI) ≥ 4 , и общая боль в спине ≥ 4 по числовой оценочной шкале, несмотря на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В обоих исследованиях исходные симптомы у пациентов наблюдались в среднем в течение 17 лет (медиана – 16 лет). На исходном этапе примерно 32 % пациентов одновременно принимали БПВП.

В COAST-V обследовались 341 пациент, не принимавших ранее биологические препараты, получавшие Талс в дозе 80 мг или 160 мг на 0-й неделе, затем по 80 мг каждые 2 недели (Q2W) или 4 недели (Q4W), адалимумаб в дозе 40 мг каждые 2 недели или плацебо. Пациенты, получавшие плацебо, были повторно рандомизированы на 16-й неделе для получения препарата Талс (начальная доза 160 мг, затем 80 мг Q2W или Q4W). Пациенты, получавшие адалимумаб, были повторно разделены на 16-й неделе для получения препарата Талс (80 мг Q2W или Q4W).

В COAST-W участвовали 316 пациентов, которые ранее принимали 1 или 2 ингибитора ФНО (90 % из них не имели адекватно ответа, а у 10 % была их непереносимость). Все пациенты получали Талс в дозе 80 или 160 мг на 0-й неделе с последующим приемом 80 мг Q2W или Q4W или плацебо. Пациенты, получавшие плацебо, были повторно разделены на 16-й неделе для получения препарата Талс (начальная доза 160 мг, затем 80 мг Q2W или Q4W).

Первичной конечной точкой в обоих исследованиях был процент пациентов, у которых на 16-й неделе был достигнут ответ по оценке Международного общества по изучению спондилоартрита 40 (ASAS40).

Клинический ответ

В обоих исследованиях пациенты, получавшие таблетки 80 мг Q2W или Q4W, продемонстрировали большее улучшение показателей ASAS40 и ASAS20 по сравнению с плацебо на 16-й неделе (таблица 12). Реакции были одинаковыми у пациентов независимо от сопутствующей терапии. В COAST-W реакции наблюдались независимо от количества ранее принимавшихся ингибиторов ФНО.

Таблица 12. Результаты эффективности в исследованиях COAST-V и COAST-W на 16-й неделе

	Исследование COAST-V, пациенты, ранее не принимавшие биологические препараты				Исследование COAST-W, пациенты, принимавшие ранее ингибиторы ФНО		
	Талс 80 мг Q4W ^a (N = 81)	Плацебо (N = 37)	Разница по сравнению с плацебо ^g	Адалимумаб 40 мг Q2W (N = 90)	Талс 80 мг Q4W ^c (N = 114)	Плацебо (N = 104)	Разница по сравнению с плацебо ^g
ASAS20 ответ ^b , n (%)	52 (64,2 %)	35 (40,2 %)	24 (9,3, 38,6)**	53 (58,9 %)	55 (48,2 %)	31 (29,8 %)	18,4 (5,7, 31,1)**
ASAS40 ответ ^{b,c} , n (%)	39 (48,1 %)	16 (18,4 %)	29,8 (16,2, 43,3)***	32 (35,6 %)	29 (25,4 %)	13 (12,5 %)	12,9 (2,7, 23,2)*
ASDAS							
Изменение относительно исходного уровня	-1,4 3,7	-0,5 3,9	-1,0 (-1,3, -0,7)***	-1,3*** 3,7	-1,2 4,2	-0,1 4,1	-1,1 (-1,3, -0,8)***
Исходный уровень							
Счет BASDAI							
Изменение относительно исходного уровня	-2,9 6,8 ⁱ	-1,4 6,8 ⁱ	-1,5 (-2,1, -0,9)***	-2,5*** 6,7 ⁱ	-2,2 7,5	-0,9 7,3	-1,2 (-1,8, -0,7)***
Исходный уровень							
MRI спинной SPARCCd							
Изменение	-11	-1,5	-9,5 (-12,6, -	-11,6***	-3,0	3,3	-6,3 (-10,0, -

относительно исходного уровня <i>Исходный уровень</i>	14,5	15,8	6,4)***	20,0	8,3	6,4	2,5)***
BASDAI50 ^e n (%), NRI	34 (42 %)	15 (17,2 %)	24,7 (11,4, 38,1)***	29 (32,2 %)*	25 (21,9 %) ⁱ	10 (9,6 %) ⁱ	12,3 (2,8, 21,8)*
ASDAS < 2,1, n (%) (низкая активность заболевания), NRI	35 (43,2 %) ^h	11 (12,6 %) ^h	30,6 (17,7, 43,4)***	34 (37,8 %)*** ^h	20 (17,5 %) ⁱ	5 (4,8 %) ⁱ	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS < 1,3, n (%) (болезнь в стадии ремиссии), NRI	13 (16 %)	2 (2,3 %)	13,8 (5,2, 22,3) **	14 (15,6 %) **	4 (3,5 %) ⁱ	1 (1 %) ⁱ	2,5 (-1,3, 6,4)
ASAS HI ^f Изменение относительно исходного уровня <i>Исходный уровень</i>	-2,4 7,5	-1,3 8,1	-1,1 (-2,0, -0,3)*	-2,3* 8,2	-1,9 10	-0,9 9	-1,0 (-1,9, -0,1)*
SF-36 PCS							
Изменение относительно исходного уровня <i>Исходный уровень</i>	7,7 34	3,6 32	4,1 (1,9, 6,2) ***	6,9** 33,5	6,6 27,5	1,4 30,6	5,2 (3,0, 7,4) ***

Сокращения: N = количество пациентов в исследуемой популяции; NRI = подстановка недостающих данных при отсутствии ответа; пациенты с отсутствующими данными рассматривались как не ответившие на лечение. ASAS HI = индекс здоровья Международного общества по изучению спондилоартрита; ASDAS = показатель активности заболевания при анкилозирующем спондилите; BASDAI = индекс активности анкилозирующего спондилоартрита Бата; CFB = изменение среднего значения наименьших квадратов по сравнению с исходным уровнем на 16-й неделе; MPT позвоночника SPARCC = Оценка магнитно-резонансной томографии позвоночника Канадским консорциумом по исследованию спондилоартрита (23 межпозвоночных диска)

^a На 0-й неделе пациенты получали 80 мг или 160 мг препарата Талс.

^b Реакция ASAS20 определяется как улучшение на ≥ 20 % и абсолютное улучшение по сравнению с исходным уровнем на ≥ 1 единицу (диапазон 0–10) в ≥ 3 из 4 областей (общее состояние пациента, боль в позвоночнике, функциональное состояние и воспаление) и отсутствие ухудшения на ≥ 20 % и ≥ 1 единицу (диапазон 0–10) в оставшейся зоне. Реакция ASAS40 определяется как улучшение на ≥ 40 % и абсолютное улучшение по сравнению с исходным уровнем на ≥ 2 единицы в ≥ 3 из 4 областей без какого-либо ухудшения в остальных областях.

^c Первичная конечная точка

^d Число испытуемых пациентов с исходными данными МРТ следующее: COAST-V: Талс, n = 81; ПБО, n = 82; АДА, n = 85. Исследование COAST-W: Талс, n = 58; ПБО, n = 51.

^e Ответ BASDAI50 определялся как улучшение на ≥ 50 % по сравнению с исходным уровнем по шкале BASDAI.

^f ASAS HI: оценка индекса здоровья международного общества по борьбе со спондилоартритом (ASAS HI) во всех зонах.

^g Указанные значения представляют собой разницу в % (95 % ДИ) для категориальных переменных и разницу в LSM (95 % ДИ) для непрерывных переменных.

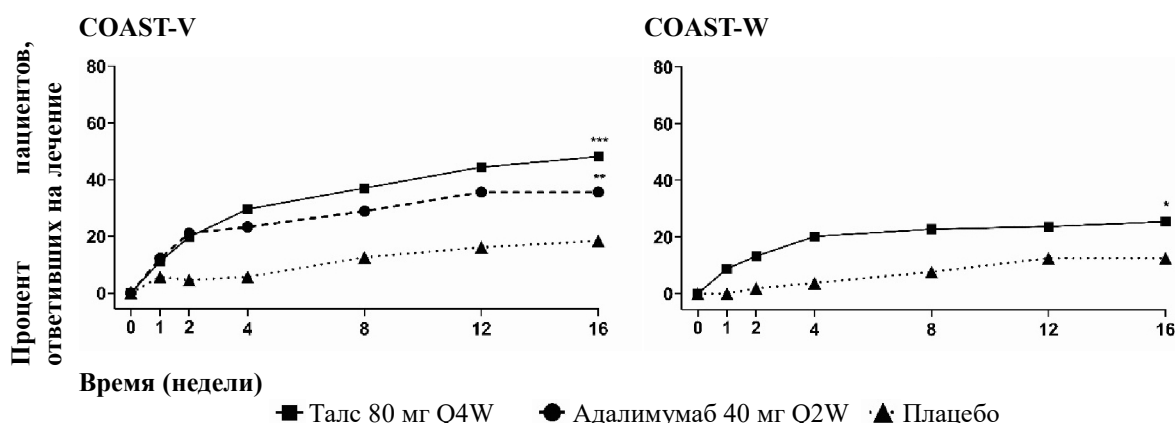
^h апостериорный анализ, множественность не корректировалась

ⁱ заранее заданная, но не управляемая множественность

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо

На 16-й неделе были отмечены улучшения в основных компонентах критериев ответа ASAS40 (боль в позвоночнике, BASFI, общая оценка состояния пациента, скованность) и других показателях активности заболевания, включая уровень СРБ.

Рисунок 6. Процент пациентов, достигших ответа по ASAS40 в исследованиях COAST-V и COAST-W к 16-й неделе, NRI^a



^a Пациенты, в отношении которых отсутствовали данные, считались не ответившими на лечение.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо

Аналогичный ответ по ASAS40 наблюдался у пациентов независимо от исходного уровня СРБ, исходных показателей ASDAS и показателей SPARCC на МРТ позвоночника. Ответ ASAS40 был продемонстрирован независимо от возраста, пола, расы, продолжительности заболевания, исходной массы тела, исходного BASDAI и предшествующего лечения биологическими препаратами.

В COATS-V и COAST-W эффективность сохранялась до 52-й недели, что оценивалось по конечным показателям, представленным в таблице 12, включая показатели ответа ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI и ASASHI.

Результаты, связанные со здоровьем

Боли в позвоночнике снизились по сравнению с плацебо уже на 1-й неделе и сохранялись до 16-й недели [Талс и плацебо: COAST-V -3,2 и -1,7; COAST-W -2,4 и -1]; усталость снизилась, а подвижность позвоночника улучшилась по сравнению с плацебо на 16-й неделе. Уменьшение боли в позвоночнике, снижение усталости и улучшение подвижности позвоночника сохранялись до 52 недель.

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

Талс оценивался в рандомизированном двойном слепом исследовании с 52-недельным плацебо-контролируемым периодом (COAST-X) у 303 взрослых пациентов с активным аксиальным спондилоартритом в течение как минимум 3 месяцев. У пациентов должны были быть объективные признаки воспаления, на которые указывал повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и/или сакроилеит при магнитно-резонансной томографии (МРТ), и отсутствие четких рентгенологических признаков структурных повреждений крестцово-подвздошных суставов. Несмотря на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), у пациентов было активное течение заболевания, определяемое индексом активности анкилозирующего спондилоартрита Бата (BASDAI) ≥ 4 , и боль в позвоночнике ≥ 4 по числовой оценочной шкале от 0 до 10 баллов (NRS). Пациенты получали Талс 80 мг или 160 мг на 0-й неделе, затем 80 мг каждые 2 недели (Q2W) или каждые 4 недели (Q4W) или плацебо. Коррекция дозы и/или назначение сопутствующих препаратов (НПВП, БПВП, кортикостероидов, анальгетиков) были разрешены начиная с 16-й недели.

В исходном состоянии пациенты имели симптомы нерентгенологического аксиального спондилоартрита в среднем в течение 11 лет. Примерно 39 % пациентов одновременно принимали БПВП.

Первичной конечной точкой был процент пациентов, у которых на 16-й неделе был достигнут ответ по оценке Международного общества по изучению спондилоартрита 40 (ASAS40).

Клинический ответ

Более высокая доля пациентов, получавших Талс 80 мг Q4W, достигла ответа ASAS40 по сравнению с группой плацебо на 16-й неделе (таблица 13). Ответы были одинаковыми у пациентов независимо от сопутствующей терапии.

Таблица 13. Результаты эффективности на 16 неделе в исследовании COAST-X, NRI^{a,b}

	Талс 80 мг Q4W ^c (N = 96)	Плацебо (N = 105)	Разница по сравнению с плацебо ^h
ASAS20 ответ ^d , n (%), NRI	52 (54,2 %)	41 (39 %)	15,1 (1,5, 28,8)*
ASAS20 ответ ^{d,e} n (%), NRI	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Изменение относительно исходного уровня	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8, -0,3)***
Исходный уровень	3,8	3,8	
Счет BASDAI			
Изменение относительно исходного уровня	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3, -0,1)*
Исходный уровень	7,0	7,2	
MPT КПС SPARCC^f			
Изменение относительно исходного уровня	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6, -1,6)***
Исходный уровень	5,1	6,3	
ASDAS < 2,1, n (%) (низкая активность заболевания), NRI ^g	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3, 26,3)**
SF-36 PCS			
Изменение относительно исходного уровня	8,1	5,2	2,9 (0,6, 5,1)*
Исходный уровень	33,5	32,6	

^a Сокращения: N = число пациентов, участвовавших в исследовании; NRI = подстановка недостающих данных при отсутствии ответа ASDAS = индекс активности анкилозирующего спондилита; BASDAI = индекс активности анкилозирующего спондилоартрита Бата; изменение по сравнению с исходным уровнем = среднеквадратичное изменение по сравнению с исходным уровнем на 16-й неделе; MPT SM SPARCC = оценка крестцово-подвздошного сустава с помощью магнитно-резонансной томографии Канадского консорциума по исследованию спондилоартрита.

^b Пациенты, в отношении которых отсутствовали данные, считались не ответившими на лечение.

^c На 0-й неделе пациенты получали 80 мг или 160 мг препарата Талс.

^d Реакция ASAS20 определяется как улучшение на $\geq 20\%$ и абсолютное улучшение по сравнению с исходным уровнем на ≥ 1 единицу (диапазон 0–10) в ≥ 3 из 4 областей (общее состояние пациента, боль в позвоночнике, функциональное состояние и воспаление) и отсутствие ухудшения на $\geq 20\%$ и ≥ 1 единицу (диапазон 0–10) в оставшейся зоне. Реакция ASAS40 определяется как улучшение на $\geq 40\%$ и абсолютное улучшение по сравнению с исходным уровнем на ≥ 2 единицы в ≥ 3 из 4 областей без какого-либо ухудшения в остальных областях.

^e Первичная конечная точка на 16 недели

^f Число испытуемых пациентов, у которых были получены данные MPT на исходном этапе и на 16-й неделе, следующее: Талс, n = 85; ПБО, n = 90.

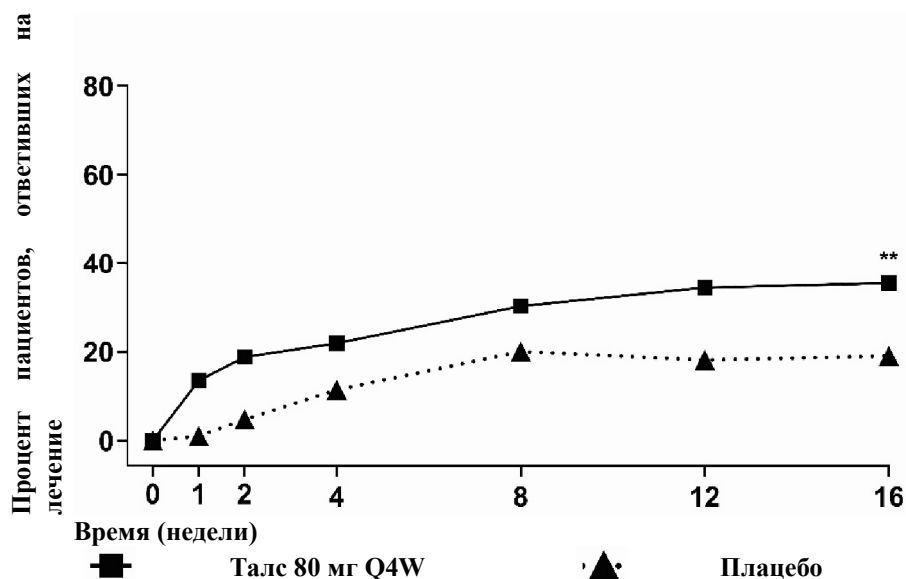
^g Пациенты, в отношении которых отсутствовали данные, считались не ответившими на лечение. Процентные показатели основаны на количестве испытуемых пациентов с исходным уровнем ASDAS $\geq 2,1$.

^h Указанные значения представляют собой разницу в % (95 % ДИ) для категориальных переменных и разницу в LSM (95 % ДИ) для непрерывных переменных.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо.

Улучшение основных компонентов критериев ASAS40 (боль в позвоночнике, BASFI, общая оценка состояния пациента, скованность) и других показателей активности заболевания продемонстрировали значительное клиническое улучшение на 16-й неделе.

Рисунок 7. Процент пациентов, достигших ответа на ASAS40 к 16-й неделе лечения в COAST-X, NRI^a



^a Пациенты, в отношении которых отсутствовали данные, считались не ответившими на лечение.

** $p < 0,01$ по сравнению с плацебо

Эффективность сохранялась до 52-й недели, что оценивалось по конечным точкам, представленным в таблице 13.

Результаты, связанные со здоровьем

Боль в позвоночнике уменьшилась по сравнению с плацебо уже на 1-й неделе, улучшение сохранялось до 16 недель [Талис и плацебо в COAST-X: -2,4 и -1,5]. Кроме того, на 16-й и 52-й неделе у большего числа пациентов, получавших Талис по сравнению с плацебо, было достигнуто хорошее состояние здоровья (ASAS HI ≤ 5).

Отдаленные последствия аксиального спондилоартрита

Пациентам, завершившим одно из трех ключевых исследований COAST-V/W/X (52 недели), было предложено принять участие в долгосрочном дополнительном исследовании с рандомизированной отменой (COAST-Y, в котором 350 и 423 пациентов были разделены на группы препарата Талис Q4W и Q2W соответственно). Среди тех, кто достиг ремиссии 157/773 (20,3 %), ASDAS $< 1,3$ по крайней мере один раз и ни один показатель ASDAS не превышал 2,1 на 16-й и 20-й неделях), 155 пациентов, получавших Талис в течение 76 недель, были разделены на 24-й неделе исследования COAST-Y. (плацебо, N = 53; Талис Q4W, N = 48; и Талис Q2W, N = 54); из них 148 (95,5 %) завершили 64-недельный визит (плацебо, N = 50; Талис Q4W, N = 47; Талис Q2W, N = 51). Первичной конечной точкой была доля пациентов в группе рандомизированной отмены, у которых не наблюдалось обострения в течение 24–64 недель (объединенные группы препарата Талис Q2W и Q4W по сравнению с плацебо). У значительно большей доли пациентов (NRI) в объединенных группах препарата Талис (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) и препарата Талис Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) не было обострений в течение 24–64 недель по сравнению с теми, кто перешел с препарата Талис на плацебо (54,7 % (29/53)). Талис (в обеих объединенных группах препарата Талис и в группе препарата Талис Q4W) значительно замедлял время обострения (лог-ранговый критерий $p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно) по сравнению с плацебо.

У пациентов, которые постоянно получали Талис Q4W (N = 157), показатели ASAS40, ASDAS $< 2,1$ и BASDAI 50 сохранялись в течение 116 недель.

Иммунизации

В ходе исследования, проведенного на здоровых добровольцах, не было выявлено опасений по

поводу безопасности двух инактивированных вакцин (против столбняка и пневмококка), полученных после двух доз иксекизумаба (160 мг с последующей повторной дозой 80 мг через 2 недели). Однако данных об иммунизации было недостаточно, чтобы сделать вывод об адекватном иммунном ответе на эти вакцины после введения препарата Талс.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного подкожного введения пациентам с псориазом иксекизумаба в диапазоне доз от 5 до 160 мг средняя максимальная концентрация препарата достигалась между 4 и 7 днем после начала терапии. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) иксекизумаба в плазме крови после введения начальной дозы 160 мг составляла 19,9 мкг/мл.

После введения начальной дозы 160 мг равновесное состояние достигалось к 8-й неделе при режиме введения 80 мг 1 раз в 2 недели. Средние значения максимальной концентрации в равновесном состоянии ($C_{max, ss}$) и минимальной концентрации в равновесном состоянии ($C_{trough, ss}$) составляли 21,5 мкг/мл и 5,23 мкг/мл, соответственно.

После перехода с режима введения препарата в дозе 80 мг 1 раз в 2 недели в течение 12 недель на режим 80 мг 1 раз в 4 недели равновесное состояние достигалось приблизительно через 10 недель. Средние значения $C_{max, ss}$ и $C_{trough, ss}$ составляли 14,6 мкг/мл и 1,87 мкг/мл, соответственно.

Биодоступность иксекизумаба при подкожном введении составляла в среднем от 54 до 90 %.

Распределение

По данным популяционного фармакокинетического анализа средний общий объем распределения в равновесном состоянии составлял 7,11 л.

Биотрансформация

Так как иксекизумаб является моноклональным антителом, предполагается, что он, как и эндогенные иммуноглобулины, будет расщепляться на небольшие пептиды и аминокислоты по катаболическому пути.

Элиминация

По данным популяционного фармакокинетического анализа средний клиренс в сыворотке крови составлял 0,0161 л/час. Клиренс не зависит от дозы препарата. У пациентов с бляшечным псориазом средний период полувыведения, рассчитанный с помощью популяционного фармакокинетического анализа, составляет 13 дней.

Линейность (нелинейность)

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) при подкожном введении увеличивалась пропорционально дозе в диапазоне от 5 до 160 мг.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Особые группы пациентов

Фармакокинетические параметры иксекизумаба были схожими у пациентов с бляшечным псориазом, псориазическим артритом, анкилозирующим спондилитом и рентгенологическим аксиальным спондилоартритом.

Пациенты пожилого возраста

По результатам популяционного фармакокинетического анализа клиренс иксекизумаба у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов в возрасте до 65 лет был схожим.

Пациенты с нарушением функции печени или почек

Исследования по изучению влияния нарушения функции печени и почек на фармакокинетику иксекизумаба не проводились. Предполагается, что выведение иксекизумаба в неизменном виде и моноклональных антител IgG почками минимально; аналогично, поскольку моноклональные антитела IgG выводятся, главным образом, за счет внутриклеточного катаболизма, предполагается, что наличие нарушения функции печени не влияет на клиренс иксекизумаба.

Дети

Пациентам детского и подросткового возраста (от 6 до 18 лет) с псориазом вводили препарат Талс в соответствии с рекомендуемой схемой дозирования в течение 12 недель. У пациентов с массой тела более 50 кг и с массой тела от 25 до 50 кг средние значения $C_{trough, ss}$ составляли 3,8 мкг/мл и 3,9 мкг/мл, соответственно.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам исследований токсичности при многократном введении, фармакологической безопасности, а также исследований репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Подкожное введение иксекизумаба яванским макакам в течение 39 недель в дозах до 50 мг/кг еженедельно не оказывало токсичности для органов или нежелательных реакций на иммунную функцию (например, Т-клеточно-зависимый гуморальный иммунный ответ и активность НК-клеток). Еженедельная подкожная доза 50 мг/кг для обезьян примерно в 19 раз превышает начальную дозу препарата Талс 160 мг, а у обезьян экспозиция (AUC) по меньшей мере в 61 раз превышает прогнозируемую среднюю равновесную экспозицию у людей, получающих рекомендованный режим дозирования.

Доклинические исследования для оценки канцерогенного или мутагенного потенциала иксекизумаба не проводились.

У половозрелых яванских макак, получавших иксекизумаб в течение 13 недель в еженедельной подкожной дозе 50 мг/кг, не наблюдалось никакого воздействия на репродуктивные органы, менструальный цикл или сперматозоиды.

В ходе исследований эмбриотоксичности было показано, что иксекизумаб проникает через плаценту и присутствует в крови потомства в возрасте до 6 месяцев. У потомства обезьян, получавших иксекизумаб, наблюдалась более высокая частота послеродовой смертности по сравнению с контрольной группой. Это было связано главным образом с ранними родами или пренебрежительным отношением матери к потомству, что было обычным явлением в исследованиях на нечеловекообразных приматах и считалось клинически несущественным.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия цитрата дигидрат (E331)

Лимонная кислота безводная

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Допускается хранить препарат вне холодильника до 5 дней при температуре не выше 30 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать и не встряхивать.

Условия временного хранения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1 мл препарата в шприц из бесцветного стекла типа I с небольшим ободком, укупоренный с одной стороны резиновым плунжером, а с другой стороны снабженный иглой для инъекций 27G с защитным колпачком. Шприц встраивают в автоинъектор.

По 1, 2 или 3 автоинъектора вместе с листком-вкладышем и «Руководством по использованию автоинъектора» в пачке картонной.

Допускается наличие стикера контроля первого вскрытия с логотипом производителя готовой лекарственной формы и/или кодом стикера (цифры и буквы английского алфавита).

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Необходимо тщательно соблюдать руководство по использованию автоинъектора, вкладываемое в пачку картонную.

Автоинъектор с всторенным шприцем предназначен только для однократного использования.

Талс не следует использовать при появлении частиц или если раствор мутный и/или ярко коричневого цвета.

Талс нельзя использовать, если он был заморожен.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

Адрес: 105064, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9.

Телефон: +7 495 229 06 61

Адрес электронной почты: russia.info@swixxbiopharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

Адрес: 105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Телефон: +7 495 229 06 61

Адрес электронной почты: russia.info@swixxbiopharma.com

Республика Казахстан

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)»

Адрес: г. Алматы, 050012, ул. Жамбыла дом 100

Телефон: +7 727 339 17 90

Адрес электронной почты: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Талс доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmpC