

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эфлейра, 60 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нетакимаб*.

Каждый мл раствора содержит 60 мг нетакимаба.

Каждый шприц или автоинжектор содержит 60 мг нетакимаба.

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

*Нетакимаб – гуманизированное моноклональное антитело по типу иммуноглобулина G1 человека. Получено с использованием модифицированных клеток яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий от бесцветного до светло-желтого или светло-желтого с коричневатым оттенком цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эфлейра показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет по следующим показаниям:

- Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени, когда показана системная терапия или фототерапия.
- Лечение активного анкилозирующего спондилита при недостаточном ответе на стандартную терапию.
- Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение препарата Эфлейра должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт лечения заболеваний, при которых показан препарат Эфлейра. После соответствующего

обучения возможно самостоятельное введение препарата пациентом при условии динамического наблюдения со стороны лечащего врача. Препарат Эфлейра может применяться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Режим дозирования

Препарат Эфлейра вводится в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл препарата с концентрацией 60 мг/мл.

Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени, когда показана системная терапия или фототерапия

Рекомендуемая доза 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая. Препарат вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.

Лечение активного анкилозирующего спондилита при недостаточном ответе на стандартную терапию

Рекомендуемая доза 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая. Препарат вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.

Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию

Рекомендуемая доза 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая. Препарат вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10 включительно. Далее с недели 14 препарат вводится в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) каждая 1 раз в 4 недели. Пациентам с наличием спондилита или не достигшим клинической эффективности при применении нетакимаба 1 раз в 4 недели, возможно назначение препарата 1 раз в 2 недели.

Показание	Разовая доза	Индукция	Поддерживающая терапия
Бляшечный псориаз	120 мг	0, 1, 2 недели	1 раз в 4 недели, начиная с недели 6
Анкилозирующий спондилит	120 мг	0, 1, 2 недели	1 раз в 2 недели, начиная с недели 4
Псориатический артрит	120 мг	0, 1, 2 недели	1 раз в 2 недели, начиная с недели 4 по неделю 10 включительно, далее 1 раз в 4 недели с недели 14. Пациентам с наличием спондилита или не достигшим клинической эффективности при применении нетакимаба 1 раз в 4 недели, возможно назначение препарата 1 раз в 2 недели.

Пропуск дозы

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

Способ применения

Подкожно.

Инструкции по применению лекарственного препарата см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к нетакимабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез;
- беременность, грудное вскармливание (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживание

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует регистрировать наименование и серию введенного препарата в медицинской документации.

Инфекции

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами.

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

Пациентам следует рекомендовать незамедлительно обратиться за медицинской помощью в случае появления у них признаков или симптомов, предполагающих развитие инфекции, для проведения своевременной диагностики и назначения терапии. При реактивации гепатита В или развитии серьезных инфекций терапия нетакимабом должна быть прекращена и назначена соответствующая этиотропная терапия. Пациент должен находиться под наблюдением, возобновление терапии нетакимабом возможно после разрешения инфекции.

Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит)

Сообщалось о случаях возникновения или обострения воспалительных заболеваний кишечника при применении нетакимаба. Нетакимаб не рекомендуется пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника. Если у пациента развиваются признаки и симптомы воспалительного заболевания кишечника или наблюдается обострение ранее существовавшего воспалительного заболевания кишечника, применение нетакимаба следует прекратить и начать соответствующее медикаментозное лечение.

Туберкулез

Пациентам с активным туберкулезом терапия препаратом Эфлейра противопоказана. Перед назначением препарата Эфлейра и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра.

Реакции гиперчувствительности

При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. В рамках проведенных клинических исследований нетакимаба анафилактических реакций не зарегистрировано, нечасто отмечались реакции гиперчувствительности и крапивница. Однако при использовании других ингибиторов ИЛ-17 крапивница и анафилактические реакции отмечались в редких и очень редких случаях. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра следует немедленно прекратить без последующего возобновления и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Алкогольная/наркотическая зависимость

Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что в свою очередь может привести к снижению эффективности терапии. Необходим более тщательный мониторинг за пациентами с указанными состояниями в связи с отсутствием результатов клинических исследований на данной категории пациентов и возможностью повышенного риска развития гепатотоксичности и других неблагоприятных последствий.

Вакцинация

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

Иммуногенность

В ходе клинических исследований препарата Эфлейра при лечении псориаза, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита были зарегистрированы связующие антитела (САТ) у 2,1% пациентов, а также нейтрализующие антитела (НАТ) у 0,2 % пациентов. Полученные данные демонстрируют низкую иммуногенность нетакимаба у пациентов с псориазом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом.

Пациенты пожилого возраста

Данные об эффективности и безопасности препарата у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничены. В связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы. Не предполагается наличия существенных возрастных различий в распределении и выведении препарата.

Пациенты с нарушениями функции почек и печени

Эффективность и безопасность препарата у данной категории пациентов не изучались.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в разовой дозе препарата (120 мг), то есть, по сути, «не содержит натрия».

Дети

Исследование эффективности и безопасности препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не проводилось.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Сведений о наличии неблагоприятных лекарственных взаимодействий нетакимаба с другими лекарственными препаратами до настоящего времени не получено. Предполагается, что нетакимаб может усиливать иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов, метотрексата, сульфасалазина, лефлуномида и других базисных противовоспалительных препаратов.

Смешивание препарата с другими лекарственными средствами, введение в виде инфузии строго запрещено.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

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

Фертильность

В исследованиях у животных не обнаружено негативного воздействия нетакимаба на фертильность. Данные о влиянии препарата на фертильность у людей отсутствуют. Женщины детородного возраста и их половые партнеры должны использовать эффективные средства контрацепции в период проведения терапии и на протяжении не менее 12 недель после окончания терапии.

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

Отсутствуют данные о влиянии препарата Эфлейра на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В рамках проведенных клинических исследований у пациентов с бляшечным псориазом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом препарат Эфлейра показал благоприятный профиль безопасности. Явлений дозолимитирующей токсичности не выявлено.

Большинство зарегистрированных нежелательных реакций, связанных с применением препарата Эфлейра, имели легкую или среднюю степень тяжести и не требовали прекращения терапии. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом Эфлейра, в ходе клинических исследований выявлено не было.

Наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести,

носили транзитный характер и не требовали дополнительной терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с медицинским словарем для регуляторной деятельности MedDRA. Ниже приведен перечень нежелательных реакций, зарегистрированных у пациентов, получавших нетакимаб в рамках клинических исследований, и имеющих определенную, вероятную или возможную связь с применением препарата. Частота указана с учетом следующих критериев: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$).

Таблица 1. Перечень нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	инфекции верхних дыхательных путей
	Нечасто	инфекция нижних дыхательных путей, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, кандидоз пищевода, кандидоз полости рта, конъюнктивит, простой герпес, стафилококковое импетиго, фурункул, туберкулезная инфекция
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто	фиброаденома молочной железы
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, лимфопения
	Нечасто	тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания	Часто	гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	головная боль, головокружение, парестезия, поражение лицевого нерва
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	эписклерит
Нарушения со стороны сосудов	Часто	гипертензия (в том числе изолированная систолическая/диастолическая гипертензия)
	Нечасто	гипертонический криз
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	боль в животе, диарея
	Редко	воспалительные заболевания кишечника
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	экзема, дерматит, сыпь, зуд, крапивница

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	протенинурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	гриппоподобное заболевание*, местная реакция**
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), положительный результат исследования на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , повышение уровня холестерина в крови
	Нечасто	повышение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), увеличение веса
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нечасто	головокружение во время процедуры (во время инъекции)

*«Гриппоподобное заболевание» характеризуется появлением ряда симптомов, сходных с выявляемыми при гриппе или простуде, включая, например, но не ограничиваясь: повышение температуры, озноб, ломоту в теле, недомогание, слабость, снижение аппетита, сухой кашель, которые имеют временную связь с проведением инъекции препарата.

**Местные реакции могут включать в себя любые неблагоприятные проявления, возникающие в месте инъекции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am, info@ampra.am

Сайт: <https://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

«Департамент лекарственных средств и медицинских изделий»

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: 0 (800) 800 26 26, +996 (312) 21 05 08

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт: <http://pharm.kg>

4.9. Передозировка

Клинические данные о передозировке отсутствуют. Максимальная переносимая доза для человека не установлена. В клинических исследованиях явлений дозолимитирующей токсичности не зарегистрировано: при подкожном введении нетакимаба в максимальной дозе 3 мг/кг (195–255 мг для взрослого человека с весом 65–85 кг) патологических отклонений не было выявлено.

Специфический антидот отсутствует. Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы интерлейкинов.

Код АТХ: L04AC20

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

Нетакимаб обладает высокой термодинамической константой специфического связывания с ИЛ-17А человека. По данным доклинических исследований специфическое связывание нетакимаба в нормальных тканях человека ограничено тканями легкого, тимуса, лимфатического узла, миндалин, что согласуется с данными об экспрессии ИЛ-17 клетками этих тканей.

Применение нетакимаба не сопровождается статистически значимым изменением уровня Т-лимфоцитов и не влияет на уровень и соотношение иммуноглобулинов классов А, G и М.

Специфическая противовоспалительная активность нетакимаба продемонстрирована в тестах *in vitro* и *in vivo*. Нетакимаб дозозависимо ингибирует ИЛ-17А и ФНОα-зависимую продукцию ИЛ-6 на культуре клеток при IC₅₀ 40 pM. На модели коллаген-индуцированного артрита у яванских макаков (*Macaca fascicularis*) многократное (один раз в неделю в течение 4-х недель) подкожное введение нетакимаба сопровождается снижением выраженности воспалительной реакции в суставах, что подтверждено при гистологическом исследовании (суставной хрящ остается интактным, синовиальные оболочки - без признаков поражения и воспалительной реакции, пролиферации синовиоцитов не отмечено).

У пациентов с псориазом использование нетакимаба сопровождается угасанием явлений воспаления и гиперкератоза в коже, достоверным снижением уровня С-реактивного белка и СОЭ, являющихся маркерами воспаления. У пациентов с активным анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом на фоне применения нетакимаба отмечается уменьшение симптомов воспаления в позвоночнике, энтезисах и суставах, а также быстрое снижение концентрации С-реактивного белка.

Клиническая эффективность и безопасность

Бляшечный псориаз

Клиническая эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с бляшечным псориазом оценивалась в ходе рандомизированных клинических исследований II-III фазы. Общее число пациентов, получавших нетакимаб в рамках исследований BCD-085-2, BCD-085-2-ext, BCD-085-7/PLANETA, составило 327 человек.

Основным исследованием нетакимаба у пациентов с псориазом являлось рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы BCD-085-7/PLANETA. В исследование было включено 213 взрослых пациентов с диагнозом среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза, как наивных к системной терапии, так и ранее получавших фототерапию или системную терапию без достаточного клинического эффекта. Допускалось включение пациентов, ранее использовавших небиологическую терапию или один генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) за исключением ингибиторов ИЛ-17 и синтетические таргетные препараты.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 в 3 группы. В первой группе пациенты получали нетакимаб подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трёх недель (индукция), затем 1 раз в 2 недели (Q2W) до недели 10 включительно; во второй группе – подкожно в дозе 120 мг один раз в неделю в течение первых трёх недель (индукция) и затем 1 раз в 4 недели (Q4W); в третьей группе пациентам вводилось плацебо. На 12 неделе пациенты из всех групп начинали получать нетакимаб в режиме 120 мг Q4W. Терапия нетакимабом в рамках открытого периода исследования продолжалась 154 недели в каждой группе с проведением оценки сохранения ответа на терапию.

Первичной конечной точкой исследования BCD-085-7/PLANETA была доля пациентов, достигших PASI75 (75%-ное улучшение в Psoriasis Area Severity Index – индекс площади поражения и тяжести псориаза) к 12 неделе терапии.

Применение натакимаба ассоциировалось с быстрым и выраженным развитием терапевтического ответа, что заключалось в снижении медианы показателя PASI более чем на 80% к неделе 8 с дальнейшим снижением к неделе 12 (Рисунок 1).

Рисунок 1. Уменьшение площади поражения и тяжести высыпаний в сравнении с исходным значением в исследовании BCD-085-7/PLANETA до недели 12 (среднее значение, популяция ITT, n=213)

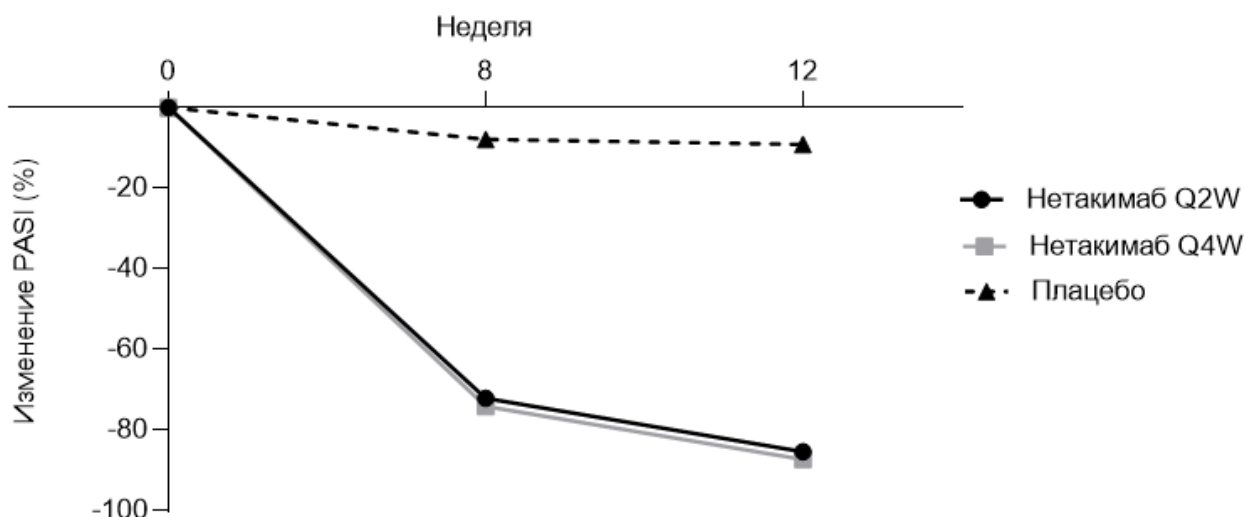
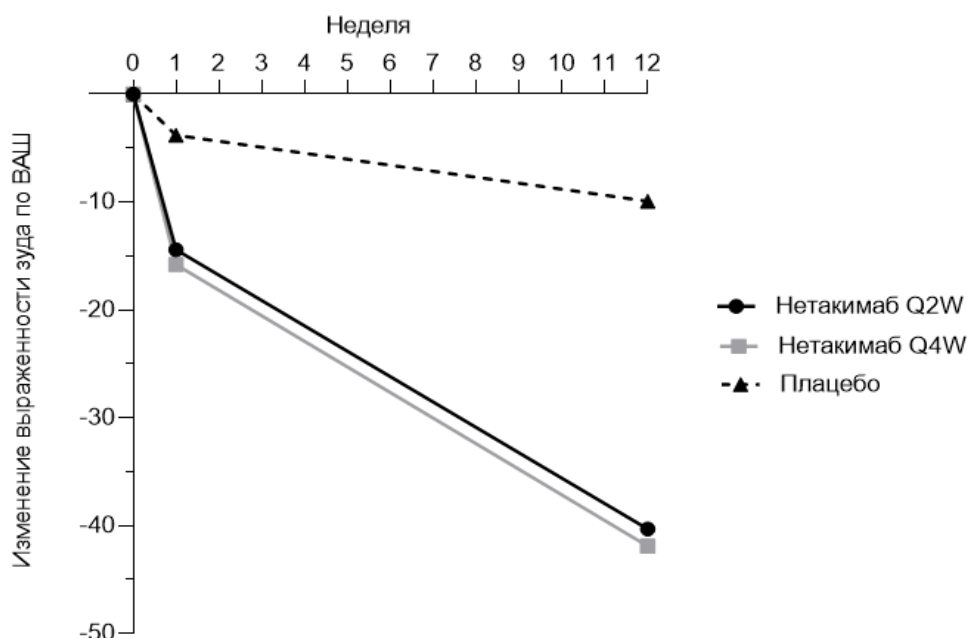


Рисунок 2. Изменение выраженности зуда в сравнении с исходным значением в исследовании BCD-085-7/PLANETA до недели 12 (среднее значений балла ВАШ, популяция ITT, n=213)



На неделе 12 доля пациентов, достигших PASI75, составляла 77,7% в группе натакимаба Q2W и 83,3% в группе натакимаба Q4W. В группе плацебо ни один из пациентов не достиг PASI75 ($p < 0,0001$). Натакимаб в обоих режимах превосходил плацебо и по другим конечным точкам

эффективности, включая оценку состояния ногтей по индексу NAPSИ (Nail Psoriasis Severity Index) (табл. 2). Снижение выраженности зуда по ВАШ на фоне применения нетакимаба отмечалось с 1 недели терапии с дальнейшим нарастанием эффекта к неделе 12 (рис. 2).

К неделе 12 на фоне терапии нетакимабом отмечалось значимое улучшение качества жизни пациентов по параметру DLQI (Dermatology Life Quality Index, дерматологический индекс качества жизни) по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Средний балл DLQI значимо снизился относительно исходных значений в обеих группах нетакимаба (Q2W и Q4W), тогда как в группе плацебо снижение было менее выраженным (табл. 2).

Таблица 2. Данные по эффективности в исследовании BCD-085-7/PLANETA на неделе 12. Популяция ИТТ

Показатель	Неделя	Группа		
		Нетакимаб Q2W (n=85)	Нетакимаб Q4W (n=84)	Плацебо (n=44)
		n (%)	n (%)	n (%)
PASI75	12	66 (77,7) ¹	70 (83,3) ¹	0
PASI90	12	47 (55,3) ¹	47 (56,0) ¹	0
PASI100	12	25 (29,4) ¹	28 (33,3) ¹	0
sPGA 0-1	12	69 (81,2) ¹	67 (79,8) ¹	1 (2,3)
Изменение DLQI от исходных значений *	12	-10,7±7,4 ¹	-10,7±6,9 ¹	-2,7±7,9
Изменение зуда (ВАШ, мм) от исходных значений *	1	-14,4±22,2 ²	-15,8±23,7 ²	-3,8±18,2
	12	-40,3±29,1 ¹	-41,9±64,1 ¹	-9,9±26,8
Изменение индекса NAPSИ от исходных значений *	12	-13,1±11,4 ¹	-11,3±12,9 ¹	-1,0±6,7

n – число пациентов в ИТТ-популяции (ИТТ – intention-to-treat);

¹ $p < 0,0001$ сравнение нетакимаба и плацебо;

² $p < 0,05$ сравнение нетакимаба и плацебо;

*Среднее ± стандартное отклонение;

PASI 75/90/100 – 75%/90%/100%-ное улучшение в Psoriasis Area and Severity Index (индекс площади поражения и тяжести псориаза);

sPGA 0-1 – Static Physicians Global Assessment of 0 or 1 (статическая шкала общей оценки врача, балл 0-1 чистая или почти чистая кожа);

DLQI – Dermatology Life Quality Index (дерматологический индекс качества жизни);

ВАШ – визуальная аналоговая шкала;

NAPSИ – Nail Psoriasis Severity Index (индекс тяжести псориагической ониходистрофии), оценивался у пациентов, имевших проявления псориагической ониходистрофии на скрининге.

К 52 неделе терапии в группах, получавших нетакимаб Q2W, а затем Q4W (нетакимаб Q2W/Q4W) и получавших нетакимаб Q4W исходно, более 90% пациентов достигли PASI75, свыше 75% – PASI90, а более половины достигли PASI100. Более 80% пациентов достигли показателя «чистая или почти чистая кожа» по параметру sPGA 0-1 в обеих группах. Около 70% пациентов сообщали об улучшении качества жизни по показателю DLQI 0-1. В обеих группах сохранялось снижение выраженности зуда по ВАШ, достигнутое на 12 неделе терапии нетакимабом. Средний балл NAPSИ продолжал снижаться относительно исходных значений в обеих группах. Статистически значимых различий по показателям эффективности между режимами Q2W/Q4W и Q4W выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 3).

Эффективность терапии нетакимабом сохранялась в течение длительного периода: к неделе 154 у большинства пациентов поддерживались высокие показатели PASI75/90/100 и sPGA 0-1 наряду с улучшением качества жизни по DLQI и удержанием достигнутого эффекта. На протяжении 154 недель терапии наблюдалось продолжающееся снижение выраженности зуда по ВАШ и уменьшение тяжести псориагической ониходистрофии по NAPSИ. Между

режимами дозирования Q2W и Q4W статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$). В обеих группах к неделе 154 отмечалось сохранение терапевтического ответа по всем оцениваемым параметрам (табл. 3).

Таблица 3. Сохранение ответа на терапию, данные по эффективности в исследовании BCD-085-7/PLANETA до недели 154. Популяция ITT

Показатель	Неделя	Группа	
		Нетакимаб Q2W/Q4W (n = 85)	Нетакимаб Q4W (n = 84)
		n (%)	n (%)
PASI 75	24	81 (95,3)	75 (89,3)
	52	80 (94,1)	78 (92,9)
	154 ¹	60 (70,6)	64 (76,2)
PASI 90	24	67 (78,8)	67 (79,8)
	52	67 (78,8)	65 (77,4)
	154 ¹	43 (50,6)	34 (40,5)
PASI 100	24	47 (55,3)	47 (56,0)
	52	52 (61,2)	47 (56,0)
	154 ¹	23 (27,1)	21 (25,0)
sPGA 0-1	24	78 (91,8)	75 (89,3)
	52	72 (84,7)	72 (85,7)
	154 ¹	45 (52,9)	40 (47,6)
DLQI 0-1	24	58 (68,2)	57 (67,9)
	52	59 (69,4)	58 (69,1)
	154 ¹	38 (44,7)	31 (36,9)
Изменение DLQI от исходных значений *	24	-11,9±8,2	-11,6±6,6
	52	-11,8±8,4	-11,8±6,9
	154 ¹	-13,2±7,9	-11,4±7,0
Изменение зуда (ВАШ, мм) от исходных значений *	24	-40,3±27,9	-41,3±27,1
	52	-36,9±31,4	-40,3±27,9
	154 ¹	-38,9±30,2	-39,0±30,1
Изменение индекса NAPSI от исходных значений *	24	-20,1±16,6	-17,9±15,3
	52	-19,9±16,1	-20,8±16,0
	154 ¹	-22,0±15,8	-17,7±15,0

n – число пациентов в ITT-популяции (ITT – intention-to-treat);

$p > 0,05$ для сравнения нетакимаба Q2W/Q4W и Q4W на неделях 24, 52; на неделе 154 сравнение между группами не проводилось;

¹ включены пациенты, сохранявшие ответ после недели 52; результат рассчитан не на основе фактического количества недель участия в КИ, а пересчитан на недели применения активной терапии с учётом 12-недельного сдвига для группы плацебо/нетакимаб;

*Среднее ± стандартное отклонение;

PASI 75/90/100 – 75%/90%/100%-ное улучшение в Psoriasis Area and Severity Index (индекс площади поражения и тяжести псориаза);

sPGA 0-1 – Static Physicians Global Assessment of 0 or 1 (статическая шкала общей оценки врача, балл 0-1 чистая или почти чистая кожа);

DLQI – Dermatology Life Quality Index (дерматологический индекс качества жизни), оценивался у пациентов с исходным значением BSA ≥ 3 ;

ВАШ – визуальная аналоговая шкала;

NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index (индекс тяжести псориагической ониходистрофии), оценивался у пациентов, имевших проявления псориагической ониходистрофии на скрининге.

Псориагический артрит

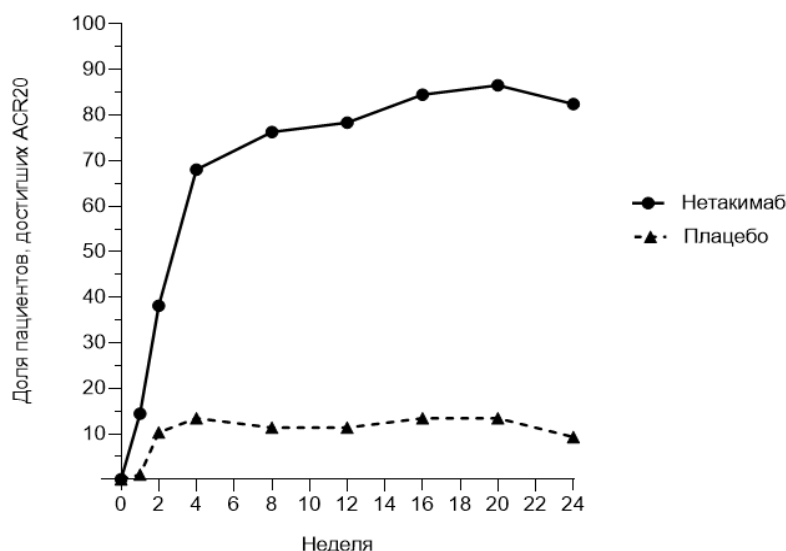
Клиническая эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориагическим артритом (ПсА) изучалась в рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы BCD-085-8/PATERA. В исследование было включено 194 взрослых пациента с установленным диагнозом активного ПсА, соответствующего

критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis – диагностические критерии ПсА), с числом болезненных суставов ≥ 3 из 68 и числом припухших суставов ≥ 3 из 66, наличием как минимум одной псориатической бляшки диаметром ≥ 2 см и/или псориатической ониходистрофии и/или с бляшечным псориазом. Допускалось включение пациентов, которые ранее получали терапию ГИБП. Также на момент включения в исследование разрешалось получать терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). 85,6% и 10,3% пациентов получали метотрексат и глюкокортикоиды на момент включения в исследование, соответственно, 20,1% пациентов ранее получали ингибиторы ФНО- α . Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу нетакимаба 120 мг или группу плацебо. В течение первых трех недель все пациенты получали подкожно нетакимаб или плацебо один раз в неделю (фаза индукции). Далее пациентам выполнялось введение нетакимаба или плацебо один раз каждые 2 недели (недели 4, 6, 8, 10), затем один раз каждые 4 недели (Q4W). На неделе 16 пациенты группы плацебо, не достигшие ACR20 (20%-ное улучшение по критериям American College of Rheumatology), переводились на нетакимаб Q4W, а при наличии ответа ACR20 продолжали получать плацебо. На неделе 24 было проведено расслепление терапии, после чего все пациенты перешли на терапию нетакимабом Q4W. Продолжительность терапии нетакимабом составила 154 недели в каждой группе.

Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, достигших ACR20 на неделе 24.

Начиная с недели 1, в группе нетакимаба наблюдалось увеличение доли пациентов, достигших ACR20. К неделе 4 отмечался выраженный рост доли пациентов, после чего доля пациентов-ответчиков продолжала увеличиваться к неделе 24, оставаясь стабильно высокой, существенно превосходя результаты группы плацебо (рис. 4).

Рисунок 3. Динамика достижения ответа ACR20 на протяжении 24 недель (популяция ITT, n=194)



На 24 неделе на фоне применения нетакимаба 82,5% пациентов достигли ответа ACR20 по сравнению с 9,3% пациентов группы плацебо ($p < 0,0001$). Также, в группе нетакимаба значимо большее число пациентов достигло ответов ACR50/70 (50%/70%-ное улучшение по критериям у American College of Rheumatology) и ответа по критериям PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) по сравнению с плацебо. Более 40% пациентов в группе нетакимаба достигли

минимальной активности заболевания, тогда как в группе плацебо этот показатель был зарегистрирован лишь у 1 из 97 пациентов.

Нетакимаб продемонстрировал значимое улучшение функциональной активности пациента по индексу HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) по сравнению с плацебо, а также снижение активности заболевания согласно индексам DAS28-CPБ(4) (Disease Activity Score с учетом С-реактивного белка) и DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) (табл. 4). Кроме того, к неделе 24 на фоне терапии нетакимабом наблюдалось снижение активности заболевания по индексам ASDAS-CPБ (Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score с учетом С-реактивного белка) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) у пациентов с аксиальными проявлениями ПсА.

У пациентов с исходным BSA ≥ 3 (Body Surface Area, $\geq 3\%$ пораженного кожного покрова) наблюдалось уменьшение площади и степени тяжести псориатического поражения кожи на протяжении 24 недель применения нетакимаба. Ответ PASI75 был зафиксирован у 82,9% пациентов в группе нетакимаба и у 11,1% пациентов в группе плацебо. Доли пациентов с ответами PASI90/100 были также значительно выше при применении нетакимаба. Более трети пациентов группы нетакимаба, исходно имевших признаки псориатической ониходистрофии, достигли значения NAPSИ 0 баллов на неделе 24.

К неделе 24 разрешение энтезита (LEI 0) и дактилита (LDI 0) зафиксировано у значимо большего количества пациентов, получавших нетакимаб, чем у пациентов группы плацебо (оценка проводилась у пациентов, исходно имевших хотя бы один пораженный энтезис и признаки дактилита, табл. 4).

Таблица 4. Данные по эффективности в исследовании BCD-085-8/PATERA на неделе 24. Популяция ITT

Показатель	Группа	
	Нетакимаб Q4W (n=97)	Плацебо (n=97)
	n (%)	n (%)
ACR20	80 (82,5) ¹	9 (9,3)
ACR50	68 (70,1) ¹	6 (6,2)
ACR70	44 (45,4) ¹	3 (3,1)
PsARC	84 (86,6) ¹	28 (28,9)
Минимальная активность заболевания	41 (42,3) ¹	1 (1,0)
PASI75	63 (82,9) ¹	8 (11,1)
PASI90	52 (68,4) ¹	5 (6,9)
PASI100	37 (48,7) ¹	5 (6,9)
NAPSИ 0	23 (31,5) ¹	4 (5,3)
LEI 0	29 (63,0) ¹	2 (4,2)
LDI 0	23 (76,7) ¹	3 (9,7)
Изменение индексов от исходных значений		
DAS28-CPБ(4) *	-2,1 $\pm$ 1,0 ¹	-0,3 $\pm$ 0,9
DAPSA *	-22,7 $\pm$ 12,2 ¹	-3,8 $\pm$ 11,8
BASDAI *	-2,8 $\pm$ 2,2 ¹	-0,2 $\pm$ 1,7
ASDAS-CPБ *	-1,6 $\pm$ 1,1 ¹	-0,1 $\pm$ 1,0
HAQ-DI *	-0,6 $\pm$ 0,5 ¹	-0,1 $\pm$ 0,5

n – число пациентов в ITT-популяции (ITT – intention-to-treat);

¹ p<0,0001 сравнение нетакимаба и плацебо

*Среднее $\pm$ стандартное отклонение;

ACR20/50/70 – 20%/50%/70%-ное улучшение по критериям у American College of Rheumatology;

PsARC – Psoriatic Arthritis Response Criteria (критерии ответа при псориатическом артрите);

PASI 75/90/100 – 75%/90%/100%-ное улучшение в Psoriasis Area and Severity Index (индекс площади поражения и тяжести псориаза), оценивалось у пациентов с исходным значением BSA ≥ 3 ;

NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index (индекс тяжести псориагической ониходистрофии), оценивался у пациентов с исходным значением NAPSI >0;
 LEI – Leeds Enthesitis Index (Лидский индекс энтезита), оценивался у пациентов с исходным значением LEI>0;
 LDI – Leeds Dactylitis Index (Лидский индекс дактилита), оценивался у пациентов с исходным значением LDI>0;
 DAS28-CPБ(4) – Disease Activity Score (шкала оценки активности с учетом С-реактивного белка);
 DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis (индекс активности ПсА);
 BASDAI – индекс оценки активности AC Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, оценивался у пациентов с исходным наличием воспалительной боли в спине;
 ASDAS-CPБ – индекс оценки активности AC Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score с учетом С-реактивного белка, оценивался у пациентов с исходным наличием воспалительной боли в спине;
 HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index (опросник для оценки функциональной активности).

К 54 неделе исследования эффект в группе плацебо/нетакимаб был соизмерим с эффектом у пациентов группы нетакимаба (табл. 5). Терапевтический ответ, достигнутый на 54 неделе, сохранялся у большинства пациентов до недели 154 по всем параметрам оценки эффективности и клиническим доменам заболевания. На неделе 154 более чем у половины пациентов сохранялась минимальная активность заболевания. Ответ PASI75/90/100 также присутствовал более чем у половины пациентов, включая значительную долю с достижением PASI75 и PASI90. Не отмечалось нарастания активности заболевания по сравнению с уровнями, достигнутыми через 24 недели терапии, в том числе у пациентов с аксиальными проявлениями (индексы DAS28-CPБ(4), DAPSA, ASDAS-CPБ, BASDAI) (табл. 5).

Таблица 5. Сохранение ответа на терапию, данные по эффективности в исследовании BCD-085-8/PATERA до недели 154. Популяция ITT

Показатель	Неделя	Группа	
		Неакимаб Q4W (n=97)	Плацебо (n=97)
		n (%)	n (%)
ACR20	54	92 (94,9)	92 (94,9)
	102 ¹	73 (75,3)	83 (85,6)
	154 ¹	76 (78,4)	75 (77,3)
ACR50	54	78 (80,4)	73 (75,3)
	102 ¹	61 (62,9)	65 (67,0)
	154 ¹	64 (66,0)	62 (63,9)
ACR70	54	61 (62,9)	49 (50,5)
	102 ¹	45 (46,4)	44 (45,4)
	154 ¹	49 (50,5)	43 (44,3)
PsARC	54	93 (95,9)	94 (96,9)
	102 ¹	78 (80,4)	87 (89,7)
	154 ¹	81 (83,5)	80 (82,5)
Минимальная активность заболевания	54	59 (60,8)	59 (60,8)
	102 ¹	53 (54,6)	54 (55,7)
	154 ¹	53 (54,6)	48 (49,5)
PASI75	54	68 (89,5)	63 (87,5)
	102 ¹	57 (75,0)	59 (81,9)
	154 ¹	61 (80,3)	54 (75,0)
PASI90	54	60 (78,9)	50 (69,4)
	102 ¹	48 (63,2)	50 (69,4)
	154 ¹	48 (63,2)	49 (68,1)
PASI100	54	42 (55,3)	43 (59,7)
	102 ¹	40 (52,6)	47 (65,3)
	154 ¹	38 (50,0)	44 (61,1)
NAPSI 0	54	43 (58,9)	52 (68,4)
	102 ¹	32 (52,5)	47 (70,1)
	154 ¹	36 (61,0)	44 (67,7)
LEI 0	54	34 (73,9)	35 (72,9)

Показатель	Неделя	Группа	
		Нетакимаб Q4W (n=97)	Плацебо (n=97)
		n (%)	n (%)
	102 ¹	34 (89,5)	42 (97,7)
	154 ¹	38 (97,4)	41 (100)
LDI 0	54	27 (90,0)	28 (90,3)
	102 ¹	25 (100)	25 (100)
	154 ¹	24 (100)	24 (100)
Изменение индексов от исходных значений			
DAS28-CPB(4) *	54	-2,5±0,9	-2,1±1,1
	102 ¹	-2,3 (1,1)	-2,0 (1,2)
	154 ¹	-2,5 (1,0)	-2,0 (1,3)
DAPSA *	54	-26,5±11,3	-26,2±14,6
	102 ¹	-25,1 (11,2)	-23,5 (15,2)
	154 ¹	-25,9 (12,4)	-22,9 (16,6)
BASDAI *	54	-3,6±1,8	-3,2±1,9
	102 ¹	-3,5 (1,9)	-3,2 (2,2)
	154 ¹	-3,2 (2,0)	-3,2 (2,4)
ASDAS-CPB *	54	-1,8±0,9	-1,6±1,0
	102 ¹	-1,7 (1,0)	-1,6 (1,2)
	154 ¹	-1,7 (1,1)	-1,6 (1,3)
HAQ-DI *	54	-0,7±0,6	-0,6±0,6
	102 ¹	-0,7 (0,6)	-0,6 (0,5)
	154 ¹	-0,7 (0,6)	-0,6 (0,5)

n – число пациентов в ИТТ-популяции (ИТТ – intention-to-treat);

¹ результат рассчитан не на основе фактического количества недель участия в КИ, а пересчитан на недели применения активной терапии с учётом 24-недельного сдвига для группы плацебо/нетакимаб;

*Среднее ± стандартное отклонение;

ACR20/50/70 – 20%/50%/70%-ное улучшение по критериям у American College of Rheumatology;

PsARC – Psoriatic Arthritis Response Criteria (критерии ответа при псориазическом артрите);

PASI 75/90/100 – 75%/90%/100%-ное улучшение в Psoriasis Area and Severity Index (индекс площади поражения и тяжести псориаза), оценивалось у пациентов с исходным значением BSA ≥3;

NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index (индекс тяжести псориазической ониходистрофии), оценивался у пациентов с исходным значением NAPSI >0;

LEI – Leeds Enthesitis Index (Лидский индекс энтезита), оценивался у пациентов с исходным значением LEI>0;

LDI – Leeds Dactylitis Index (Лидский индекс дактилита), оценивался у пациентов с исходным значением LDI>0;

DAS28-CPB(4) – Disease Activity Score (шкала оценки активности с учетом С-реактивного белка);

DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis (индекс активности ПсА);

BASDAI – индекс оценки активности AC Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, оценивался у пациентов с исходным наличием воспалительной боли в спине;

ASDAS-CPB – индекс оценки активности AC Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score с учетом С-реактивного белка, оценивался у пациентов с исходным наличием воспалительной боли в спине;

HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index (опросник для оценки функциональной активности).

Анкилозирующий спондилит

Клиническая эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) оценивалась в рандомизированных клинических исследованиях II и III фазы BCD-085-3, BCD-085-3-ext, BCD-085-5/ASTERA. Общее число пациентов с АС, получивших нетакимаб в рамках клинических исследований, составило 308 человек.

Основным исследованием нетакимаба у пациентов с АС являлось рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы BCD-085-5/ASTERA. В исследование было включено 228 взрослых пациентов с диагнозом АС, установленным в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями, имевших активное заболевание (BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) ≥4,0, и интенсивность боли в позвоночнике по числовой

ранговой шкале (0-10) $\geq 4,0$, несмотря на терапию НПВП, БПВП или ингибиторами ФНО- α (24,6% пациентов до включения в исследование получали терапию ингибиторами ФНО- α , которая была прекращена по причине неэффективности или непереносимости).

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу нетакимаба в дозе 120 мг (n=114) или в группу плацебо (n=114). Введение нетакимаба или плацебо осуществлялось на неделях 0, 1, 2 (период индукции) и далее 1 раз в 2 недели. Начиная с недели 16, все пациенты группы плацебо, не достигшие ответа ASAS20 (20%-ное улучшение по критериям Assessment of Spondyloarthritis International Society), переводились на терапию нетакимабом в дозе 120 мг. Пациенты группы плацебо, достигшие ASAS20 на неделе 16, исключались из исследования. Терапия нетакимабом продолжалась 156 недель в обеих группах с проведением оценки сохранения ответа на терапию.

Первичной конечной точкой исследования BCD-085-5/ASTERA являлась доля пациентов, достигших ответа ASAS40 (40%-ное улучшение по критериям Assessment of Spondyloarthritis International Society) на 16 неделе исследования.

В группе нетакимаба (популяция ITT) ответ ASAS40 на неделе 16 был достигнут в 40,4%, в группе плацебо - в 2,6% ($p < 0,0001$). По частоте достижения ответа по критериям ASAS20, ASAS5/6 и частичной ремиссии ASAS группа, получавшая нетакимаб, также достоверно превосходила группу плацебо на 16 неделе (табл. 6). В период с 16 по 52 неделю терапии наблюдалось дальнейшее увеличение доли пациентов, достигших ответов по критериям ASAS. На протяжении 156 недель применения нетакимаба отмечалось сохранение ответа по критериям ASAS у большинства пациентов (табл. 7).

Уже через неделю после начала применения нетакимаба отмечалось снижение интенсивности боли в спине и концентрации С-реактивного белка. В группе плацебо наблюдалось лишь кратковременное улучшение на неделе 1 с последующим повышением указанных показателей, начиная с недели 2 (рис. 4, 5). Кроме того, у пациентов, получавших нетакимаб, наблюдалось быстрое снижение активности заболевания по критериям BASDAI и ASDAS-CPB (Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score с учетом С-реактивного белка). Изменения регистрировались начиная с недели 4, нарастали на протяжении первого года лечения и сохранялись вплоть до 156 недели терапии (табл. 6, 7).

Таблица 6. Данные по эффективности в исследовании BCD-085-5/ASTERA на неделе 16. Популяция ITT

Показатель	Неделя	Группа	
		Нетакимаб Q2W (n=114)	Плацебо (n=114)
		n (%)	n (%)
ASAS20	16	69 (60,5) ¹	3 (2,6)
ASAS40	16	46 (40,4) ¹	3 (2,6)
ASAS5/6	16	50 (43,9) ¹	1 (0,9)
ASAS частичная ремиссия	16	19 (16,7) ¹	2 (1,8)
Изменение боли в спине (ВАШ, мм) от исходных значений *	1	-2,0 $\pm$ 2,1 ¹	-1,0 $\pm$ 1,6
	4	-2,5 $\pm$ 2,3 ¹	-1,3 $\pm$ 2,0
	16	-3,0 $\pm$ 2,4 ¹	0,2 $\pm$ 1,8
Изменение индекса BASDAI от исходных значений *	4	-2,0 $\pm$ 1,8 ¹	-1,0 $\pm$ 1,5
	16	-2,6 $\pm$ 2,0 ¹	0,3 $\pm$ 1,7
Изменение индекса ASDAS-CPB от исходных значений *	4	-1,4 $\pm$ 1,0 ¹	-0,4 $\pm$ 0,7
	16	-1,6 $\pm$ 1,1 ¹	0,1 $\pm$ 0,7

Показатель	Неделя	Группа	
		Нетакимаб Q2W (n=114)	Плацебо (n=114)
		n (%)	n (%)
Изменение балла физического компонента SF-36 от исходных значений *	16	6,3±7,6 ¹	-2,6±8,0

n – число пациентов в ИТТ-популяции (ITT – intention-to-treat);

¹ p<0,0001 сравнение нетакимаба и плацебо;

*Среднее ± стандартное отклонение;

ASAS20/40 – 20%/40%-ное улучшение по критериям Assessment of Spondyloarthritis International Society;

ASAS5/6 – улучшение ≥20% как минимум в пяти доменах ASAS из шести;

частичная ремиссия ASAS – оценка не выше 2 пунктов по шкале 0–10 в каждом из четырех доменов ASAS;

ВАШ – визуальная аналоговая шкала;

BASDAI – индекс оценки активности AC Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index;

ASDAS-CPB – индекс оценки активности AC Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score с учетом C-реактивного белка;

SF-36 – опросник качества жизни the Short Form (36) Health Survey.

Рисунок 4. Изменение интенсивности боли в спине по сравнению с исходным значением в исследовании BCD-085-5/ASTERA до недели 16 (среднее значение балла по ВАШ, популяция ИТТ, n=228)

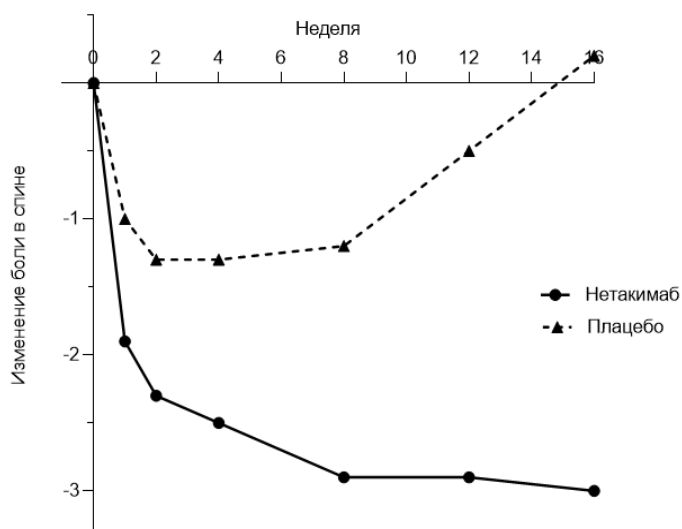


Рисунок 5. Изменение концентраций С-реактивного белка по сравнению с исходным значением в исследовании BCD-085-5/ASTERA до недели 16 (среднее значение, популяция ИТТ, n=228)

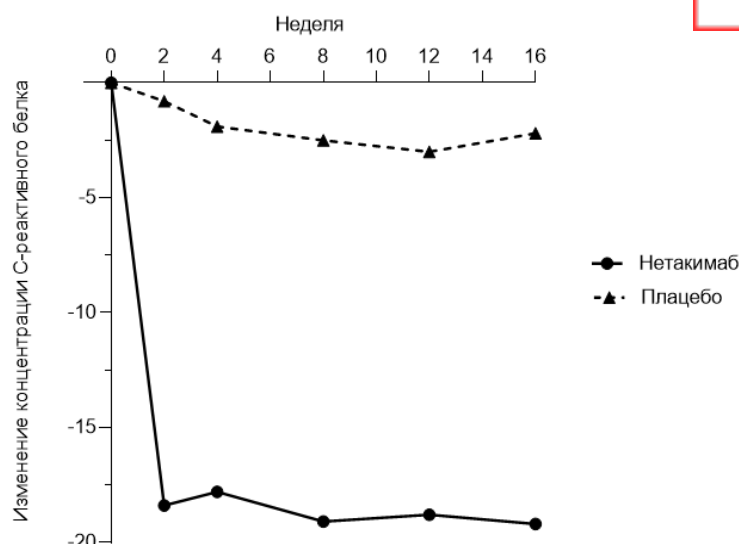


Таблица 7. Сохранение ответа на терапию, данные по эффективности в исследовании BCD-085-5/ASTERA до недели 156. Популяция ITT

Показатель	Неделя	Группа	
		Нетакимаб Q2W (n = 114)	Плацебо/Нетакимаб Q2W (n = 114)
		n (%)	n (%)
ASAS20	52	107 (93,9)	85 (74,6)
	104 ¹	76 (72,4)	66 (69,5)
	156 ¹	72 (68,6)	61 (64,2)
ASAS40	52	92 (80,7)	76 (66,7)
	104 ¹	56 (61,5)	45 (60,0)
	156 ¹	49 (53,8)	44 (58,7)
ASAS5/6	52	85 (74,6)	73 (64,0)
	104 ¹	52 (62,7)	44 (61,1)
	156 ¹	43 (51,8)	41 (56,9)
ASAS частичная ремиссия	52	53 (46,5)	30 (26,3)
	104 ¹	43 (51,8)	41 (56,9)
	156 ¹	17 (32,7)	10 (27,8)
Изменение боли в спине (ВАШ, мм) от исходных значений *	52	-4,7±2,1	-4,4±2,0
	104 ¹	-4,8±2,2	-5,0±2,1
	156 ¹	-4,9±2,2	-5,4±2,0
Изменение индекса BASDAI от исходных значений *	52	-4,2±1,8	-3,7±1,8
	104 ¹	-4,2±1,8	-4,3±1,8
	156 ¹	-4,3±1,9	-4,4±1,8
Изменение индекса ASDAS- СРБ от исходных значений *	52	-2,3±1,1	-2,2±1,0
	104 ¹	-2,4±1,1	-2,4±1,1
	156 ¹	-2,4±1,1	-2,5±1,0
Изменение балла физического компонента SF-36 от исходных значений *	52	13,3±9,0	10,2±10,6
	104 ¹	13,8±10,0	11,9±10,0
	156 ¹	14,6±10,0	15,0±10,2

n – число пациентов в ITT-популяции (ITT – intention-to-treat);

После недели 16 сравнение между группами не проводилось;

¹ результат рассчитан не на основе фактического количества недель участия в КИ, а пересчитан на недели применения активной терапии с учётом 16-недельного сдвига для группы плацебо/нетакимаб;

*Среднее ± стандартное отклонение;

ASAS20/40 – 20%/40%-ное улучшение по критериям Assessment of Spondyloarthritis International Society;

ASAS5/6 – улучшение ≥20% как минимум в пяти доменах ASAS из шести;

частичная ремиссия ASAS – оценка не выше 2 пунктов по шкале 0–10 в каждом из четырех доменов ASAS;

ВАШ – визуальная аналоговая шкала;

BASDAI – индекс оценки активности AC Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index;
ASDAS-CPB – индекс оценки активности AC Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score с учетом C-реактивного белка;
SF-36 – опросник качества жизни the Short Form (36) Health Survey.

Пациенты, получавшие терапию натакамибом, продемонстрировали улучшение подвижности позвоночника: по индексу BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index – метрологический индекс для оценки состояния больного AC) динамика к 16 неделе составила -0,4 в сравнении с +0,2 в группе плацебо ($p < 0,0001$). В общей популяции пациентов среднее изменение индекса BASMI через 52 недели активной терапии составило -0,7, через 104 недели – -0,88, через 156 недель – -0,96.

На фоне терапии натакамибом наблюдалось уменьшение числа пораженных энтезисов: снижение балла индекса MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score – индекс для оценки энтезита) к 16 неделе составило -1,0 и 0,0 группе натакамиба и плацебо, соответственно ($p < 0,0001$). В общей популяции пациентов изменение индекса MASES через 52 недели активной терапии составило -2,7 с сохранением достигнутого ответа на протяжении 156 недель терапии (среднее изменение MASES на неделях 104 и 156 лечения – -2,9).

Отмечалась стабилизация рентгенологических изменений в позвоночнике. К 156 неделе терапии натакамибом у 66% пациентов в общей популяции не наблюдалось рентгенологического прогрессирования: увеличение индекса mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) не превышало 2 баллов относительно исходного уровня.

Доля пациентов со снижением выраженности активных воспалительных изменений по индексам ASspi-MRI-a (Ankylosing Spondylitis Spine. MRI Activity Score) и SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) составила 55% к 52 неделе применения натакамиба, 77% к 104 неделе, 72% к неделе 156. К 52 неделе терапии натакамибом у более 80% пациентов не зарегистрировано ухудшения по данным MPT крестцово-подвздошных суставов и позвоночника (увеличения индексов ASspi-MRI-a и SPARCC). Достигнутые результаты сохранялись у подавляющего большинства пациентов на всем протяжении терапии натакамибом вплоть до 156 недели.

На фоне терапии натакамибом отмечалось повышение качества жизни. Балл оценки компонентов качества жизни, оцениваемые по опроснику SF-36 (опросник качества жизни the Short Form (36) Health Survey) увеличивался по сравнению с исходными значениями, что соответствовало позитивной динамике (табл. 6, 7).

Дети

Исследование эффективности и безопасности натакамиба у детей и подростков в возрасте до 18 лет не проводилось.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При однократном подкожном введении натакамиба в дозе 120 мг пациентам с бляшечным псориазом лекарственное средство начинало обнаруживаться в сыворотке крови в течение 0,5–4 часов после введения; максимальная концентрация натакамиба (C_{max}) составляла 15,1 [7,7–19,3] мкг/мл, время ее достижения – 144 [72–168] ч, AUC_{0-168} – 1667,8 [932,2–2270,8] (мкг/мл)·ч.

При повторных введениях отмечено накопление натакамиба в сыворотке крови с ростом концентрации в 1,8–3,6 раза. Максимальная концентрация при многократном введении ($C_{max-mult}$) составляла 33,0 [23,1–44,0] мкг/мл и достигалась ($T_{max-mult}$) через 1680 [672–2016] часов.

Распределение

Средний общий объем распределения в равновесном состоянии составлял 7,5 л.

Биотрансформация

Нетакимаб представляет из себя моноклональное антитело, поэтому предполагается, что он, как и эндогенные иммуноглобулины, будет деградировать, расщепляясь на небольшие пептиды и аминокислоты, по катаболическому пути.

Элиминация

Характеристики выведения нетакимаба являются типичными для препаратов на основе моноклональных антител: показатели K_{el} , $T_{1/2}$, MRT, Cl не зависят от дозы вводимого препарата, период полувыведения после однократного введения составляет около 16 суток.

Средний клиренс нетакимаба при однократном введении в дозе 120 мг пациентам с бляшечным псориазом составил 1,8 л/сутки.

Фармакокинетические параметры нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом схожи с таковыми у пациентов с бляшечным псориазом.

Линейность (нелинейность)

Изменение концентрации нетакимаба после его подкожного введения является дозозависимым (значения C_{max} , $C_{max-mult}$, AUC_{0-t} находятся в прямой зависимости от дозы). Нетакимаб характеризуется медленной фазой абсорбции с постепенным линейным нарастанием концентрации в сыворотке крови.

Особые группы пациентов

Почечная и печеночная недостаточность

Фармакокинетические данные у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические данные у пациентов в возрасте старше 65 лет отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные доклинических исследований нетакимаба не выявили особых рисков для организма человека.

Подкожное введение нетакимаба яванским макакам в дозе 2,0 мг/кг, 8,0 мг/кг и 40,0 мг/кг на протяжении 25 недель не вызвало развития органо-специфической токсичности или каких-либо нежелательных эффектов в отношении иммунной системы (в частности, изменения соотношения лимфоцитов в периферической крови, изменения уровня и баланса иммуноглобулинов M, G, A, E, отклонений в фагоцитарной активности, а также интенсивности пролиферации лимфоцитов). Наибольшая использованная в исследовании дозировка нетакимаба (40 мг/кг) была в 10 раз выше дозы, показавшей максимальную противовоспалительную активность в исследовании на модели коллаген-индуцированных артритов. Максимальная дозировка нетакимаба, примененная в данном исследовании была выше, чем дозировка, планируемая для дальнейших клинических исследований.

Исследования, проведенные на животных, не выявили канцерогенного потенциала у нетакимаба.

Исследования эмбриотоксичности на кроликах не выявили наличие эмбриотоксичности и тератогенного эффекта у нетакимаба при назначении беременным самкам в дозах от 8 до 80 мг/кг на протяжении 27 дней.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетата тригидрат
Трегалозы дигидрат
Полоксамер 188
Уксусная кислота ледяная
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

Упаковка в шприцы

По 1,0 мл лекарственного средства помещают в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Шприц с одной стороны имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутылкаучуковым уплотнителем. Шприц укупорен эластичным уплотнителем на поршень и поршнем.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 2 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Дополнительно возможна комплектация пачек спиртовыми салфетками в количестве 2 шт.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

Упаковка в автоинжекторы

По 1,0 мл лекарственного средства помещают в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Шприц с одной стороны имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутылкаучуковым уплотнителем. Шприц укупорен эластичным уплотнителем на поршень.

Шприц с препаратом встроен в пластиковый автоинжектор, состоящий из защитного колпачка, корпуса с прозрачной зоной контроля, верхнего корпуса и кнопки активации. Внутреннее устройство автоинжектора имеет цилиндр, защищающий иглу, и поршень, который через систему механического пуска соединен с кнопкой активации.

На каждый автоинжектор наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 2 автоинжектора помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Дополнительно возможна комплектация пачек спиртовыми салфетками в количестве 2 шт.

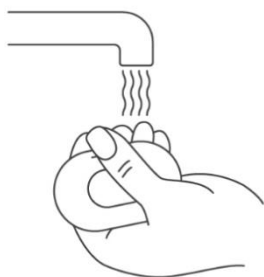
Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

Рекомендации по применению препарата

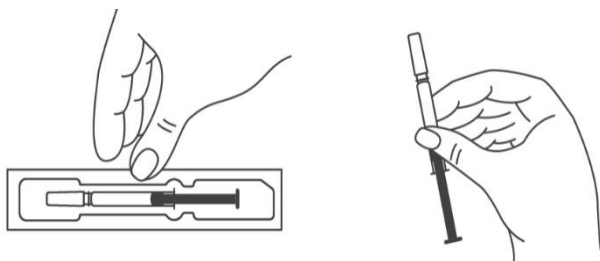
Подготовка к проведению подкожной инъекции

- Тщательно вымыть руки.

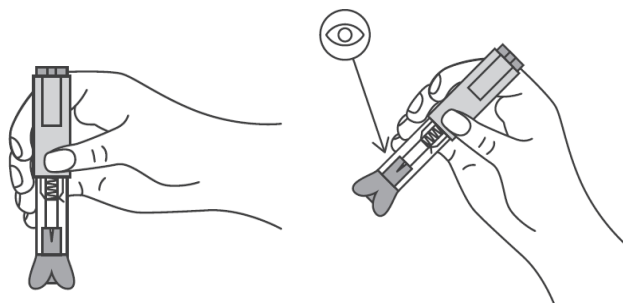


- Достать упаковку с двумя шприцами/автоинжекторами с препаратом Эфлейра из холодильника, затем извлечь из картонной пачки и ячейковой упаковки два шприца/автоинжектора и положить на чистую поверхность. Убедиться, что срок хранения препарата, указанный на картонной пачке и шприце/автоинжекторе, не истек.

Препарат Эфлейра в преднаполненном шприце

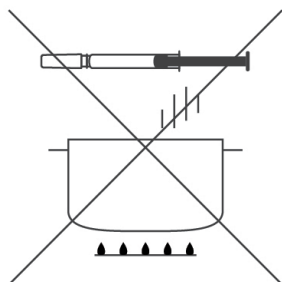


Препарат Эфлейра в автоинжекторе



- Осмотреть шприцы/автоинжекторы, а также лекарственный препарат, находящийся в них. Препарат Эфлейра представляет собой прозрачный или слегка опалесцирующий от бесцветного до светло-желтого или светло желтого с коричневатым оттенком цвета раствор. Нельзя использовать препарат в случае:
 - помутнения раствора, наличия в препарате посторонних видимых частиц;

- изменения цвета;
 - повреждения любых частей шприца/автоинжектора;
 - истечения срока годности (годен до...), указанного на картонной пачке, а также на этикетке шприца/автоинжектора.
- Перед введением шприцы/автоинжекторы с препаратом Эфлейра следует довести до комнатной температуры, для этого необходимо оставить шприц при комнатной температуре в течение приблизительно 25-30 минут. Не следует согревать шприц/автоинжектор каким-либо другим способом.



- Подготовить салфетку/ватный тампон, спиртовой раствор.

На данном этапе не следует снимать колпачок шприца/автоинжектора.

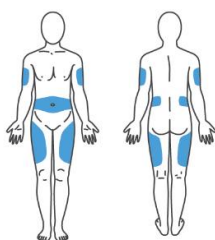
Рекомендации по выбору места инъекции

- Места инъекций и стороны следует менять с каждой последующей процедурой инъекции. Расстояние между двумя введениями должно составлять как минимум 5 см.
- Нельзя вводить препарат в место на коже, где имеется болезненность, покраснение, уплотнение или кровоподтек (эти признаки могут указывать на наличие инфекции). По возможности не следует вводить препарат в псориагическую бляшку.

Техника выполнения подкожной инъекции препарата Эфлейра в преднаполненном шприце

Выбор и подготовка места для инъекции

1)

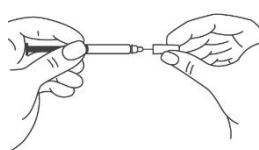


Выберите место инъекции (передняя брюшная стенка (отступая не менее 5 см от пупка), передняя и боковая поверхность бедра или средняя треть наружной части плеча) и обработайте кожу в области введения спиртовой салфеткой.

Шприц не встряхивать.

Инъекция

1)



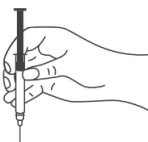
Снимите колпачок с иглы, не дотрагиваясь до иглы и избегая ее прикосновения к другим поверхностям.

2)



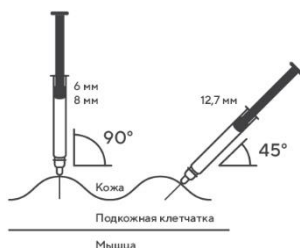
Большим и указательным пальцами одной руки возьмите в складку обработанную кожу.

3)



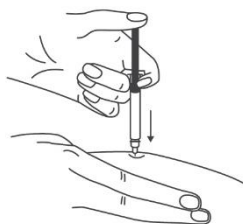
В другую руку возьмите шприц, держа его градуированной поверхностью вверх.

4)



Введение препарата необходимо осуществлять под углом 45 или 90 градусов к поверхности кожи в зависимости от толщины кожи и выраженности подкожно-жирового слоя (у худощавых пациентов введение препарата осуществляется под углом 45 градусов, у пациентов с толщиной кожной складки более 1,5 см допустимо введение под углом 90 градусов).

5)



Одним быстрым движением полностью введите иглу в кожную складку. После введения иглы отпустите складку кожи.

6)



Введите весь раствор медленным постоянным надавливанием на поршень шприца в течение 2-5 секунд.

7)



Когда шприц будет пустым, выньте иглу из кожи под тем же углом.

После инъекции

Сухой стерильной салфеткой/ватным шариком слегка прижмите область инъекции, но не растирайте область выполненной инъекции. Из места инъекции может выделиться небольшое количество крови. При необходимости можно воспользоваться пластырем.

После инъекции шприц повторно не использовать.

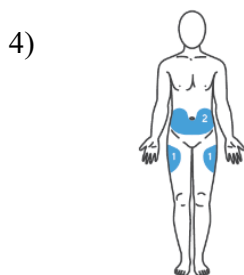


Видеоинструкция по технике выполнения подкожной инъекции препарата Эфлейра в преднаполненном шприце:

Техника выполнения подкожной инъекции препарата Эфлейра в автоинжекторе

Подготовка к инъекции

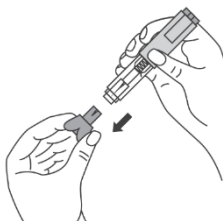
- 1) Автоинжектор не встряхивать.
- 2) Не снимайте защитный колпачок с автоинжектора до выполнения инъекции.
- 3) Разместите автоинжектор на чистой горизонтальной поверхности.



Выберите место введения (область брюшной стенки (отступая не менее 5 см от пупка) или передняя поверхность бедра) и обработайте кожу в области введения спиртовой салфеткой.

Инъекция

1)



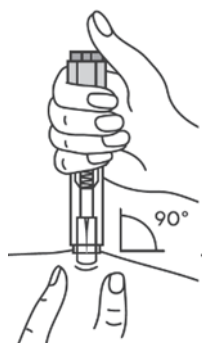
Непосредственно перед инъекцией одной с рукой с небольшим усилием снимите колпачок с автоинжектора.
Не прокручивайте колпачок!

2)



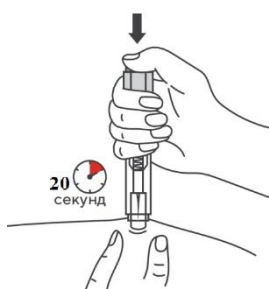
Одной рукой возьмите в складку обработанную спиртовой салфеткой кожу и **удерживайте в течение всей процедуры инъекции.**

3)



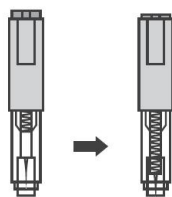
В другую руку возьмите автоинжектор, удерживая его за корпус. **Плотно прижмите автоинжектор к коже под углом 90 градусов и удерживайте плотно прижатым в течение всей процедуры инъекции. Надавливание автоинжектором на поверхность кожной складки приведет к разблокированию кнопки.**

4)



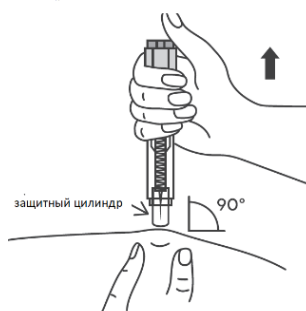
Надавите до упора на кнопку автоинжектора. Вы услышите щелчок, указывающий на начало инъекции. Удерживайте кнопку в течение 20 секунд до окончания инъекции, держите автоинжектор плотно прижатым к коже. Удерживайте автоинжектор плотно прижатым к коже еще несколько секунд для полного введения лекарственного вещества.

5)



Следите за введением препарата по движению поршня/пружины в зоне контроля. Когда вся доза препарата введена поршень будет полностью опущен.

6)



После окончания инъекции извлеките автоинжектор, игла автоматически закроется защитным цилиндром.

Возможные ошибки при выполнении инъекции: если инъекция не запустилась, отпустите кнопку и проверьте, плотно ли прижат автоинжектор к кожной складке. Прижмите плотно автоинжектор к коже и повторите процедуру инъекции, вновь нажав на кнопку.

После инъекции

Сухой стерильной салфеткой/ватным тампоном слегка прижмите область инъекции, не растирая кожу. Из места инъекции может выделиться небольшое количество крови. При необходимости можно воспользоваться пластырем.

Введите вторую дозу препарата Эфлейра аналогичным образом предпочтительно в ту же анатомическую область при условии, что место последующей инъекции должно быть не ближе 5 см от предыдущей. Время выполнения двух инъекций не должно превышать 10 минут.

После инъекции автоинжектор повторно не использовать.

Видеоинструкция по технике выполнения подкожной инъекции препарата Эфлейра в автоинжекторе:



Утилизация расходного материала

Неиспользованный раствор препарата, использованные шприцы/автоинжекторы, салфетки/ватные тампоны и другие расходные материалы подлежат утилизации с

применением закрывающегося, устойчивого к проколам контейнера для острых предметов из пластика или стекла. Не допускайте хранения использованных шприцев/автоинжекторов в местах, доступных для детей.



Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, пом. 89.

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Армения, Республике Беларусь, Республике Казахстан, Кыргызской Республике направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, пом. 89.

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005293)-(ПГ-RU)

ЛП-№005293-ГП-BY

ЛП-№(005293)-(ГП-AM)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Эфлейра 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