

# Вопросы переключения терапии при ускользании эффекта биологических генно-инженерных препаратов

**Л. С. Круглова**, д.м.н., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии<sup>1</sup>

**А. А. Хотко**, к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части<sup>2</sup>

**М. Ю. Помазанова**, зав. женским стационарным отделением<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

## Issues of switching therapy when effect of biological genetically engineered drugs escapes

L. S. Kruglova, A. A. Hotko, M. Yu. Pomazanova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar; Russia

### Резюме

Эффект «ускользания» или вторичная неэффективность генно-инженерных биопрепаратов (ГИБП) определяет смену тактики ведения пациентов, в том числе переключение на другой генно-инженерный препарат. В клинической практике это довольно сложная задача, которая прежде всего касается выбора последующего препарата. Решение проблемы вторичной неэффективности может быть достигнуто, например, при переключении на ГИБП с иным механизмом действия. В исследовании VOYAGE 1 у 73% пациентов, не достигших ответа на фоне 48-недельной терапии адалимумабом, отмечалось достижение ответа PASI 90 к 100-й неделе после переключения на терапию гуселькумабом. В исследовании VOYAGE 2 75 и 43% пациентов, достигли PASI 90 и 100 к 100-й неделе после переключения на терапию гуселькумабом с адалимумаба при его неэффективности к 28-й неделе. В исследовании NAVIGATE прирост эффективности у пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб при переключении их на терапию гуселькумабом составил 27% ( $p < 0,001$ ) при оценке доли пациентов, достигших PASI 90 к 52-й неделе терапии. Таким образом, данные клинических исследований позволяют рекомендовать гуселькумаб в качестве препарата выбора при эффекте «ускользания» или недостаточной эффективности ГИБП других классов. Опыт применения гуселькумаба в реальной клинической практике показал его высокую эффективность у пациентов с эффектом «ускользания» анти-ФНО-а и анти-ИЛ-17 – препаратов.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, генно-инженерные препараты, интерлейкин-23, гуселькумаб, эффект ускользания.

### Summary

The escape effect or secondary ineffectiveness of genetically engineered bio-drugs GEBD determines the change in patient management tactics, including switching to another genetically engineered drug. In clinical practice, this is a rather difficult task, which primarily concerns the choice of the next drug. The solution to the problem of secondary inefficiency can be achieved, for example, by switching to a GIBP with a different mechanism of action. In the VOYAGE 1, 73% of patients who did not respond to 48 weeks of adalimumab therapy achieved a PASI response of 90 by the 100th weeks after switching to guselkumab therapy. In the VOYAGE 2 study, 75 and 43% of patients achieved PASI 90 and 100 at week 100 after switching to guselkumab therapy from adalimumab with failure at 28 weeks. In the NAVIGATE study, the increase in efficacy in patients with an insufficient response to ustekinumab when switching to guselkumab therapy was 27% ( $p < 0.001$ ) when assessing the proportion of patients who achieved PASI 90 by 52nd weeks of therapy. Thus, the data of clinical trials make it possible to recommend guselkumab as the drug of choice in the case of the “escape” effect or insufficient effectiveness of GEBDs of other classes. The experience of using guselkumab in real clinical practice has shown its high efficiency in patients with the «escape effect» of anti-TNF- $\alpha$  and anti-IL-17 drugs.

Key words: psoriasis vulgaris, genetically engineered drugs, interleukin-23, guselkumab, escape effect.

## Введение

На современном этапе развития медицинской науки псориаз рассматривается как хроническое системное воспалительное заболевание с поражением кожи, ассоциацией с коморбидной патологией и выраженным отрицательным влиянием на качество жизни пациентов. Распространенность псориаза в среднем составляет от 2 до 4% населения планеты [1, 2].

Патогенез псориаза является результатом генетически детерминированного aberrантного иммунного ответа в коже, опосредованного цитокинами в ответ на действие различных триггеров (стресс, травма, инфекция и прием препаратов) [2]. Активация Т-лимфоцитов предшествует нару-

шению пролиферации кератиноцитов и акантозу, однако в дальнейшем миграция Т-клеток из дермы в эпидермис связана с синтезом цитокинов кератиноцитами [1, 2]. Важность интраэпидермальных Т-клеток была подтверждена тем, что антитела к VLA-1 рецептору, экспрессируются исключительно на интраэпидермальных Т-клетках [2, 3]. Иммуноопосредованные воспалительные реакции, связанные с псориазом кожи часто сопровождаются поражением суставов (псориазический артрит, ПсА) и возможно с рядом соматических заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром (ожирение, гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет), хронические заболевания почек, за-

болевание органов ЖКТ, аффективные расстройства и злокачественные новообразования [2, 3]. Данные состояния рассматриваются как коморбидности псориаза и оказывают влияние как на течение, так и на выбор терапии. ПсА встречается, по данным различных авторов, у 30–40% пациентов с псориазом [4, 5]. Клиническая картина ПсА включает проявления периферического артрита, дактилиты, энтезиты, поражения осевого скелета (спондилит и/или сакроилеит), в ряде случаев у одного пациента может встречаться несколько клинических форм ПсА [5]. В связи с этими данными активно изучается вопрос возможности раннего назначения таргетных препаратов, эффективных не только в отношении кожных вы-

Таблица

Уровень соглашения по основным вопросам стратегии T2T [7]

Положение	Уровень соглашения, %
Стратегия T2T (лечение до достижения терапевтических целей) является приемлемой реальной практике	90,9
Оценка DLQI необходима как терапевтическая цель только в случае абсолютного значения PASI > 3, PGA > 0/1	72,7
Активность заболевания рассматривается как минимальная только при достижении DLQI 0/1 независимо от клинического ответа	90,9
Дезэскалация (редукция) биологической терапии показана пациентам с полным или почти полным ответом (PGA 0/1; PASI 90; PASI < 2–3)	100,0
Критерии для возвращения к начальной дозе после де-эскалации: абсолютный индекс PASI ≥ 5 и потеря ответа PASI 75	72,7
Переключение на другой ГИБП является предпочтительной стратегией в сравнении с интенсификацией дозы и кратностью введения в случае недостаточного ответа на терапию	72,7
Увеличение дозы и частоты введения биологического препарата является адекватной стратегией в клинической практике в случае недостаточного ответа на лечение	81,8
Добавление традиционной терапии к биологической терапии (комбинация) предпочтительнее интенсификации дозы и режима введения биологической терапии при недостаточном ответе на лечение	81,8

сыпаний, но и проявлений ПсА, в том числе и на доклинической стадии заболевания, что может рассматриваться как вторичная профилактика [6].

При псориазе выбор метода терапии проводится с учетом степени тяжести, локализации поражения, значимых сопутствующих заболеваний (коморбидностей), эффективности предыдущих методов, комплаентности [2]. За последнее десятилетие благодаря появлению биологических генно-инженерных препаратов существенно улучшилась эффективность лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, поменялись взгляды на возможности достижения конечных целей (чистая и практически чистая кожа) и долгосрочного контроля над заболеванием. Ведущие специалисты сходятся во мнении, что концепция «лечение до цели» работает при снижении PASI на 90 и 100% или до достижения показателя дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) ≤ 5 баллов (см. табл.). Концепция T2T включает и вопросы повышения эффективности применения ГИБП, в основном за счет изменения режима введения и дозы препарата, а также возможности использования комбинированных с ГИБП методов (метотрексат, УФВ-фототерапия 311 нм, топический препарат кальципотриол + бетаметазон, возможно, малые молекулы).

Согласно российским клиническим рекомендациям [8] генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) показаны при среднетяжелом и тяжелом бляшечном псориазе, в случаях, если системные иммуносупрессоры или фототерапия оказываются недостаточно эффективными либо у пациента развивается непереносимость или имеются противопоказания к их применению. На сегодняшний день по показаниям «бляшечный псориаз» на территории РФ зарегистрированы 11 препаратов четырех классов ГИБП с различным механизмом действия: ингибиторы фактора некроза опухоли (анти-ФНО-α), ингибиторы интерлейкина-17 (анти-ИЛ-17), ингибитор интерлейкинов -12,-23 (анти-ИЛ-12/23), ингибиторы интерлейкина-23 (анти-ИЛ-23) [8].

Представитель нового класса ГИБП гуселькумаб – это моноклональное человеческое антитело типа IgG1λ, кото-

рое селективно связывается с белком интерлейкина-23 (ИЛ-23) с высокой специфичностью и аффинностью. ИЛ-23 – регуляторный цитокин, который влияет на дифференцировку, распространение и жизнеспособность субпопуляций Т-клеток (например, Th17 и Tc17) и незрелых субпопуляций иммунокомпетентных клеток, являющихся источником эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22, способствующих развитию воспалительных заболеваний и играющих ключевую роль при псориазе. В исследованиях было показано, что селективная блокада ИЛ-23 нормализует выработку данных цитокинов [9]. Клинические эффекты гуселькумаба при бляшечном псориазе связаны с блокадой цитокинового пути ИЛ-23 [9, 10].

По данным клинических исследований, гуселькумаб обладает рядом преимуществ: более высокой эффективностью в сравнении с ингибиторами ФНО-α, устекинумабом и секукинумабом, благоприятным профилем безопасности и минимальной иммуногенностью [11–14].

Применение препарата гуселькумаб позволяет достичь полного (PASI 100) и почти полного (PASI 90) очищения кожи уже к 16-й неделе от начала терапии у 37,4 и 73,3% пациентов соответственно, с последующим нарастанием доли пациентов с чистой и почти чистой кожей к 24-й неделе до 44,4 и 80,2% соответственно и удержанием достигнутых показате-

лей эффективности в течение 3 лет на уровне у 51,7 и 84,0% пациентов соответственно [13–15].

В последнее время важным параметром, отражающим долгосрочную терапевтическую эффективность в условиях реальной клинической практики, стал показатель «выживаемости» терапии, который определяется как совокупность клинической эффективности, безопасности препарата и приверженности пациента. По данным клинических исследований, применение гуселькумаба обеспечивает длительный и стойкий эффект. Так, достижение PASI90 и PASI 100 на 1-м, 2-м, 3-м и 4-м годах терапии составляет 80,6, 83,3; 84,0, 84,3% и 49,7, 51,8 и 51,8, 57,1% соответственно [16].

Актуальными вопросами применения ГИБП являются первичная неэффективность препаратов (первичные неотвечки) и «ускользание» эффекта (вторичные неотвечки). В отношении первичных неотвечкиков и недостаточной эффективности ГИБП при инициации в большей степени возникли вопросы в отношении антиФНО-α препаратов. Новые классы ГИБП с более таргетным механизмом действия вызывают достаточный эффект у большинства пациентов. Однако первичная неэффективность отмечается при применении практически всех ГИБП и может быть связана с преимущественными путями иммунопатогенеза, то есть генотипами псориаза. Данный вопрос активно изучается в отношении Пс А.



Фото 1. Пациент К, до терапии и после терапии гуселькумабом (12-я неделя, PASI 100).

Так, Такака У. предложил выделять четыре генотипа ПсА в зависимости от преимущественной активации пулов Т-хелперов: Th17-доминантный, Th1-доминантный, оба и ни один из них [17]. В других исследованиях доказана связь клинических проявлений псориаза и ПсА с шифрами аллелей: аллели HLA-Cw\*0602 отмечаются при более тяжелых кожных поражениях и длительном интервале ( $\geq 10$  лет) между появлением псориаза и развитием скелетно-мышечных проявлений ПсА, аллели HLA-B27 или HLA-B39 связаны с преимущественным поражением костно-мышечной системы с минимальными кожными высыпаниями [18].

Необходимость отмены препарата и смена тактики ведения связана с развитием нежелательных явлений или эффекта «ускользания». Безопасность применения ГИБП хорошо изучена в клинических исследованиях и реальной практике. Основными нежелательными явлениями остаются инфекции верхних дыхательных путей. В то же время определены класс-специфичные нежелательные явления: для анти-ФНО- $\alpha$  – это серьезные инфекции (включая туберкулез), злокачественные новообразования (лимфома, меланоцитарный рак кожи), рассеянный склероз, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, постинъекционные реакции; для анти-ИЛ-17 – это кандидозы, терапия может ассоции-

роваться с возникновением и обострением воспалительных заболеваний кишечника; для анти-ИЛ-12/23 наиболее частые нежелательные явления – назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, тошнота [19]. В клинических исследованиях гуселькумаб показал хороший профиль безопасности: менее 3% пациентов прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений (НЯ) и менее 7% пациентов испытали серьезные нежелательные явления (СНЯ). Наиболее частыми НЯ были инфекции [20]. При этом в клинических исследованиях не сообщалось о развитии у пациентов, получавших гуселькумаб, оппортунистических инфекций, реактивации туберкулеза или реакций гиперчувствительности [20].

Отмена терапии анти-ФНО- $\alpha$  препаратами по причине «ускользания» эффекта у 30–50% пациентов происходит в первые 2–3 года терапии, при этом частота выработки нейтрализующих антител отмечается к инфликсимабу до 83%, к адалимумабу – до 54%, к этанерцепту – до 13% пациентов [21, 22]. Гуселькумаб характеризуется низкой иммуногенностью. Доля пациентов, у которых развились антитела к препарату, составила 5,5%, при этом не было отмечено влияния антител к препарату на показатели эффективности и безопасности проводимой терапии [10].

Эффект «ускользания» или вторичная неэффективность ГИБП определяет смену тактики ведения пациентов, в том числе переключение на другой генно-инженерный препарат. В клинической практике это довольно сложная задача, которая прежде всего касается выбора последующего препарата. Решение проблемы вторичной неэффективности может быть достигнуто, например, при переключении на ГИБП с иным механизмом действия.

В исследовании VOYAGE 1 у 73% пациентов, не достигших ответа на фоне 48-недельной терапии адалимумабом, отмечалось достижение ответа PASI 90 после переключения на терапию гуселькумабом [23]. В исследовании VOYAGE 2 75 и 43% пациентов достигли PASI 90 и 100 к 100-й неделе после переключения на терапию гуселькумабом с адалимумаба при его неэффективности к 28-й неделе [23]. В исследовании NAVIGATE прирост эффективности у пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб при переключении их на терапию гуселькумабом составил 27% ( $p < 0,001$ ) при оценке доли пациентов, достигших PASI 90 к 52-й неделе терапии [10, 11]. Таким образом, данные клинических исследований позволяют рекомендовать гуселькумаб в качестве препарата выбора при эффекте «ускользания» или недостаточной эффективности ГИБП других классов.



Фото 2. Пациент Р. до терапии и после терапии гуселькумабом (8-я неделя, PASI 90).

### Клинический случай 1

*Пациент К.*, 1991 года рождения, болен в течение 10 лет. Лечился амбулаторно с использованием топических ГК-средств, фототерапии с хорошим эффектом. В 2016 году в связи с тяжестью течения кожного процесса (PASI 23 балла) был назначен метотрексат в дозе 20 мг в неделю. После 6 месяцев было отмечено повышение трансаминаз крови в два и более раза (АЛТ-85 Е/л, АСТ 76 Е/л, ГГТ 194 Е/л), в связи с чем метотрексат был отменен. Учитывая распространенность кожного патологического (PASI 34 балла) процесса, в 2017 году был назначен секукинумаб в дозе 300 мг раз в месяц после инициации. Отмечалось быстрое купирование кожных симптомов и достижение PASI 90 (4-я неделя терапии). Через 18 месяцев применения секукинумаба было отмечено появление новых высыпаний, в связи с чем препарат был отменен. Процесс прогрессировал, индекс PASI составил 24 балла. Пациенту был назначен препарат гуселькумаб (Тремфея) в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. К 12-й неделе терапии гуселькумабом было отмечено достижение PASI 100. После 12 месяцев терапии ремиссия сохраняется.

### Клинический случай 2

*Пациент Р.*, 1989 года рождения, болен псориазом в течение 9 лет. Лечился самостоятельно. В 2016 году пациент был госпитализирован в стационарное отделение ГБУЗ «ККВД» с диагнозом «вульгарный псориаз», прогрессирующая стадия (индекс PASI 37 баллов). После консультации с ревматологом был поставлен диагноз «псориазический артрит II степени активности с поражением периферических суставов ФН I–II ст.» Учитывая тяжесть кожного процесса, поражение суставов, был назначен препарат адалимумаб в дозировке 40 мг 1 раз в 2 недели. После четвертой инъекции пациент отмечал значительное улучшение кожного процесса, уменьшение боли в суставах, отсутствие припухлости. Констатировано достижение PASI 75. Через 12 месяцев от начала приема препарата адалимумаб пациент отметил появление новых высыпаний, препарат был отменен. В дальнейшем пациент отказался от лечения. В 2019 году пациент был госпитализирован в стационарное отделение ГБУЗ «ККВД». В анализе крови: СОЭ 45 мм/ч, С-реактивный белок 50 мг/л. Индекс PASI 46 баллов. Отмечается деформация мелких суставов кистей и стоп. Учитывая прогрессирование кожного патологического процесса, суставного синдрома на фоне приема препарата адалимумаб (эффект «ускользания»), пациенту

был назначен препарат гуселькумаб (Тремфея) в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. К 12-й неделе терапии гуселькумабом была отмечена выраженная положительная динамика: уменьшение папул, шелушения, инфильтрации, достижение PASI 90. После четырех инъекций был отмечен полный регресс высыпаний – достижение PASI 100. В клиническом анализе крови и в биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. После 10 месяцев терапии ремиссия сохранялась, жалоб со стороны суставов нет.

### Обсуждение результатов

Препарат гуселькумаб активно внедряется в практику дерматовенерологов для лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения. Особенно актуально использование данного препарата у пациентов с «ускользанием» эффекта на ГИБП. Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность препарата гуселькумаб у пациентов с псориазом и псориазическим артритом при неэффективности анти-ФНО-α и секукинумаба. Также клинические случаи демонстрируют высокую эффективность гуселькумаба в отношении достижения PASI 90 и PASI 100. Лечение переносилось хорошо, нежелательных явлений в период наблюдения не выявлено.

## Выводы

Гуселькумаб является первым зарегистрированным на территории РФ представителем ГИБП с механизмом действия, направленным на блокаду регуляторного цитокина ИЛ-23. Гуселькумаб включен в российские клинические рекомендации РОДВК в 2020 году по ведению больных псориазом [8]. Препарат показан пациентам с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести с непрерывно рецидивирующим характером течения заболевания (частота госпитализаций в связи с обострением кожного процесса более трех раз в год), выраженным нарушением качества жизни, при отсутствии эффекта или плохой переносимости и наличии противопоказаний к применению системных противовоспалительных препаратов (метотрексат, ацитретин, циклоспорин или генно-инженерные биологические препараты) или угрозой утраты трудоспособности и инвалидизации.

По данным клинических исследований, гуселькумаб обладает высокой эффективностью в краткосрочной и долгосрочной перспективе и благоприятным профилем безопасности, улучшает качество жизни пациентов. Терапия гуселькумабом характеризуется удобным режимом дозирования, а также низкими показателями иммуногенности и позволяет существенно повысить эффективность и переносимость проводимой терапии, в том числе у пациентов с недостаточным ответом на терапию адалимумабом и устекинумабом.

мабом. Опыт применения гуселькумаба в реальной клинической практике показал его высокую эффективность у пациентов с эффектом «ускользания» анти-ФНО-α и анти-ИЛ-17 – препаратов.

## Список литературы

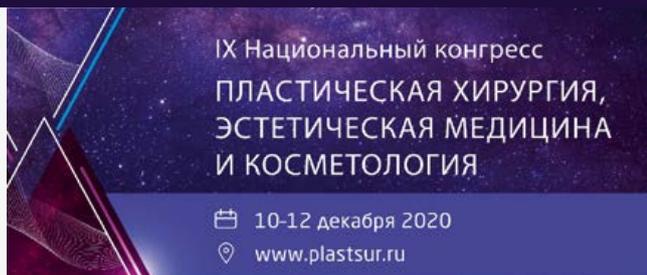
- Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 512–16.
- Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь. Москва. 2014. 264с.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76: 377–90.
- Van de Kerkhof PC, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Giralomoni G, Langley RG, Paul CF, Puig L, Lebwohl. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015. 29 (10).
- Коротаева ТВ, Корсакова ЮА, Логинова ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018; 12(2): 22–35.
- Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752 с.
- G. Carretero, L. Puig, J. M. Carrascosa, L. Ferrández, R. Ruiz-Villaverde, P. de la Cueva, I. Belinchon, E. Vilarraza, R. del Rio, J. L. Sánchez-Carazo, A. López-Ferrer, F. Peral, S. Armesto, N. Eiris, J. Miltelena, J. Vilar-Alejo, M. A. Martin, C. Soría & from the Spanish Group of Psoriasis (2018) Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy (SUPPLEMENTARY TABLES) *Journal of Dermatological Treatment*, 29:4, 334–346, DOI:10.1080/09546634.2017.1395794.
- Клинические рекомендации. Псориаз. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866> дата обращения: 23.07.2020.
- Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15 (6): 589–597. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1601014.
- Тремфез (гуселькумаб). Инструкция по медицинскому применению препарата ЛП-005686 от 28.05.2020.
- Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018; 178 (1): 114–123.
- Reich, Kristian & W Armstrong, April & G Langley, Richard & Flavin, Susan & Ranzazzo, Bruce & Li, Shu & Hsu, Ming-Chun & Branigan, Patrick & Blauvelt, Andrew. Guselkumab versus secukinumab for the

treatment of moderate-to-severe psoriasis [ECLIPSE]: results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. volume 394, issue 10201, p831–839, september 07, 2019.10.1016/S0140-6736(19)31773-8.

- Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Ranzazzo B, Wasfi YS, Shen YK. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE1 trial // *J. Am. Acad. Dermatol*. Elsevier Inc, 2017. T. 76, N3. C. 405–417.
- Reich K., Armstrong A.W., Foley P., Song M., Wasfi Y.S., Ranzazzo B., Li S.Z., Shen Y.-K., & Gordon K.B. (2017). Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76, 418–431.
- Griffiths C. et al. (2018). Maintenance of Response With Guselkumab for up to 3 Years' Treatment in the Phase 3 VOYAGE 1 Trial of Patients With Plaque Psoriasis. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*, 2, S90. <https://doi.org/10.25251/skin.2.suppl.91>.
- Griffiths C.E.M., et al. Continuous treatment with guselkumab maintains clinical responses through 4 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE 1. *J Dermatolog Treat*. 2020 Jul 13; 1-9. doi: 10.1080/09546634.2020.1782817. Online ahead of print.
- Tanaka Y. Psoriatic arthritis in Japan: Difference in clinical features and approach to precision medicine. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016. 34 (4): 1–4.
- Winchester R, Minevich G, Kane D, Bresnihan B, Greenberg D, FitzGerald O: Heterogeneity of the psoriasis phenotype revealed by HLA class I haplotype associations in psoriatic arthritis and psoriasis. *Clin Immunol* 2008, 127 (Suppl 1): S88–S89.
- Rønholdt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 1; 18 (11): 2297.
- Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Rev. Clin. Immunol*. Taylor & Francis, 2019. T. 0, N0. C. 1744666X.2019.1601014.
- Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. Springer International Publishing, 2017. Vol. 31, N4. P. 299–316.
- Каратеев Д.Е. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α? Фокус на иммуногенность. Современная Ревматология. 2014. С. 24–29.
- Griffiths C.E.M., Radtke M.A., Youn S.W., Bissone R., Song M., Wasfi Y., Ranzazzo B., You Y., Shen Y.-K., Strober B. Clinical response after guselkumab treatment among adalimumab PASI 90 nonresponders: Results from the VOYAGE 1 and 2 trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 79, Issue 3, AB78.

**Для цитирования:** Круглова Л.С., Хотко А.А., Помазанова М.Ю. Вопросы переключения терапии при ускользании эффекта биологических генно-инженерных препаратов. *Медицинский алфавит*. 2020; (24): 48–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-48-52>.

**For citation:** Kruglova L.S., Hotko A.A., Pomazanova M. Yu. Issues of switching therapy when effect of biological genetically engineered drugs escapes. *Medical alphabet*. 2020; (24): 48–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-48-52>.



Национальный конгресс «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» пройдет с 10 по 12 декабря 2020 года в Москве в формате онлайн. Трансляцию смотрите на сайте [www.plastsur.ru](http://www.plastsur.ru).

Национальный конгресс «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» – это федеральная площадка, которая обеспечивает обмен профессиональной информацией между врачами разных специальностей, исследователями и учеными, так или иначе связанными с пластической хирургией, эстетической медициной и косметологией.

В мероприятии примут участие более 4 тысяч пластических и челюстно-лицевых хирургов, оториноларингологов, офтальмохирургов, комбустиологов, травматологов-ортопедов, онкологов, гинекологов, урологов, неврологов, анестезиологов, дерматовенерологов и косметологов.

**Участие в форуме бесплатное.**

## Председатель организационного комитета

Мантурова Наталья Евгеньевна – д.м.н., главный внештатный специалист – пластический хирург Минздрава России и Департамента здравоохранения Москвы, президент Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов, заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии косметологии и клеточных технологий РНИМУ имени Н.И. Пирогова