

Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA

Т.В. Коротаева^{1*}, В.И. Мазуров², А.М. Ли́ла¹, И.З. Гайдукова^{2,3}, А.Л. Бакулев⁴, А.В. Самцов⁵, В.Р. Хайрутдинов⁵, А.В. Еремеева⁶, М.А. Морозова⁶

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25»

190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30

⁴ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава России 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России 194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁶ ЗАО «БИОКАД», г. Санкт-Петербург, Россия. 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34а

Нетакимаб — гуманизированное моноклональное антитело против интерлейкина-17 А, разрешенное для применения у пациентов с псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и бляшечным псориазом. В данной статье представлены результаты 24-недельного периода клинического исследования III фазы PATERA.

Целью исследования PATERA являлась оценка эффективности и безопасности нетакимаба в сравнении с плацебо у пациентов с активным псориатическим артритом.

Пациенты и методы. 194 больных с активным псориатическим артритом с недостаточным ответом на предшествующую терапию, включающую нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические базисные противовоспалительные препараты или генно-инженерные биологические препараты, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу нетакимаба 120 мг или группу плацебо. Препараты вводились подкожно на неделях 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22. Пациенты группы плацебо, у которых не было зафиксировано 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) на неделе 16, были переведены на лечение нетакимабом с сохранением заслепления. Основным показателем эффективности являлась доля пациентов, достигших ACR20 на 24 нед.

Результаты. 82,5% пациентов в группе нетакимаба и 9,3% пациентов в группе плацебо достигли ACR20 на 24 нед. (95% ДИ [0,63; 0,84] ($P < 0,0001$)). На фоне терапии нетакимабом наблюдалось значимое улучшение состояния кожных покровов и снижение выраженности аксиальных проявлений псориатического артрита. Пациенты хорошо переносили нетакимаб. По спектру нежелательных явлений он в целом не отличался от плацебо. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением (повышение уровня аланинаминотрансферазы, инфекции, лимфопения), были ожидаемыми и соответствовали данным о безопасности применения других ингибиторов ИЛ-17.

Выводы. Нетакимаб в дозе 120 мг достоверно превосходит по эффективности плацебо при лечении пациентов с активным псориатическим артритом. Показан благоприятный профиль безопасности нетакимаба, соответствующий классу ингибиторов ИЛ-17.

Ключевые слова: нетакимаб, псориатический артрит, ингибиторы интерлейкина-17

Для цитирования: Коротаева Т. В., Мазуров В. И., Ли́ла А. М., Гайдукова И. З., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Еремеева А. В., Морозова М. А. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. Научно-практическая ревматология. 2020;58 (5):480–488.

EFFICACY AND SAFETY OF NETAKIMAB IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS OF THE PHASE III PATERA CLINICAL STUDY

Tatiana V. Korotaeva^{1*}, Vadim I. Mazurov², Aleksandr M. Lila¹, Inna Z. Gaydukova^{2,3}, Andrey L. Bakulev⁴, Aleksey V. Samtsov⁵, Vladislav R. Khairutdinov⁵, Anna V. Eremeeva⁶, Maria A. Morozova⁶

Netakimab (NTK) is a humanized anti-interleukin-17A (IL-17A) monoclonal antibody approved for the treatment of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, moderate to severe psoriasis. Here, we present the results of the 24-weeks double blind period of the PATERA study.

Objective. The objective of the study was to evaluate the efficacy and safety of NTK compared to placebo in patients with psoriatic arthritis (PsA).

Patients and methods. 194 patients with active PsA with an inadequate response to previous therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs, were randomized in a 1:1 ratio to receive subcutaneous 120 mg NTK or placebo at weeks 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22. At week 16 ACR20 (20% improvement in the American College of Rheumatology response criteria) non-responders in placebo group were reassigned to NTK in a blinded manner. The primary endpoint was the proportion of patients achieved ACR20 response at week 24.

Results. 82,5% of patients in the NTK group and 9.3% of patients in the placebo group achieved ACR20 at week 24 with the 95% CI [0,63; 0,84] ($p < 0,0001$). Skin manifestations and axial disease significantly improved with NTK.

The safety profile of NTK was comparable to placebo. The most frequent treatment-related AEs were expected and common for all other IL-17 inhibitors: increased alanine aminotransferase (ALT), infections, lymphopenia.

Conclusion. NTK in the dose of 120 mg has superior efficacy over placebo in patients with active psoriatic arthritis. The safety profile is consistent with other IL-17 inhibitors.

Key words: netakimab, psoriatic arthritis, interleukin-17 inhibitors

For citation: Korotaeva T.V., Mazurov V.I., Lila A.M., Gaydukova I.Z., Bakulev A.L., Samtsov A.V., Khairutdinov V.R., Eremeeva A.V., Morozova M.A. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):480–488 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-480-488

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое иммунопосредованное воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, которое часто развивается у пациентов с кожным псориазом. ПсА характеризуется наличием периферического артрита, дактилита, энтезита, а также аксиальных проявлений в виде спондилита и сакроилиита, которые обнаруживаются у 25–70% пациентов [1, 2]. Основные клинические симптомы ПсА, такие как боль, скованность и припухлость суставов, могут значительно снизить активность пациента. В зависимости от клинической формы ПсА может быть представлен асимметричным олигоартритом (с вовлечением ≤ 4 суставов), преимущественным поражением дистальных межфаланговых суставов, ревматоидоподобной формой с симметричным или асимметричным поражением мелких суставов кистей (с вовлечением ≥ 5 суставов), реже регистрируется мутилирующий артрит (примерно у 5% пациентов), характеризующийся распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп. ПсА может значительно снижать качество жизни больных. Кроме того, высокая активность заболевания сопряжена с прогрессирующим повреждением суставов и увеличением риска смертности [2, 3].

Точный механизм развития ПсА не установлен. Имеются доказательства значимой роли ИЛ-17 в патогенезе как псориаза, так и ПсА. ИЛ-17 демонстрирует выраженную провоспалительную активность как *in vitro*, так и *in vivo*, а также оказывает влияние на различные клеточные мишени в коже и суставах, способствуя развитию воспаления, повреждению костей и суставов. Клетки, продуцирующие ИЛ-17, в большом количестве обнаруживаются в сыворотке крови, синовиальной жидкости и псориатических бляшках у пациентов с ПсА, причем количество этих клеток коррелирует с тяжестью заболевания [4]. Блокада ИЛ-17 уменьшает синтез провоспалительных цитокинов и замедляет процессы резорбции в костной ткани.

Нетакимаб (НТК) – оригинальное рекомбинантное гуманизованное моноклональное IgG1 антитело против ИЛ-17 А. Важнейшей особенностью структуры НТК является использование иммуноглобулиновой ламы в качестве основы антитела. Тяжелые цепи были гуманизованы, в результате чего все аминокислотные последовательности были заменены на человеческие, за исключением нескольких фрагментов в CDR-области (CDR-области – части молекулы, обеспечивающие плотность связывания с антигеном). Далее к модифицированным цепям были добавлены полностью человеческие легкие цепи. Таким образом, были достигнуты две

цели: сохранена высокая связывающая способность (аффинность) и значительно снижена потенциальная иммуногенность гуманизованного антитела. С целью улучшения профиля безопасности и фармакокинетических свойств препарата модификации подвергся и Fc-фрагмент. Изменения были направлены на снижение антителозависимой цитотоксичности и, соответственно, уменьшение числа возможных нежелательных реакций за счет уменьшения влияния НТК на клетки иммунной системы.

Превосходство НТК в дозе 120 мг над плацебо было ранее подтверждено в двух исследованиях III фазы у пациентов с бляшечным псориазом (BCD-085–7/PLANETA, NCT03390101) и анкилозирующим спондилитом (BCD-085–5/ASTERA, NCT03447704) [5–8].

Цель. Целью исследования PATERA являлась оценка эффективности и безопасности НТК в сравнении с плацебо у пациентов с активным ПсА.

Пациенты и методы

PATERA – это продолжающееся международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы, проводимое в 24 исследовательских центрах в Российской Федерации и в Республике Беларусь в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики. Исследование было одобрено центральными регуляторными органами Российской Федерации и Республики Беларусь и этическими комитетами каждого из участвующих центров. Исследование было зарегистрировано в базе Национальных институтов здравоохранения США (ClinicalTrials.gov; NCT03598751).

В данной статье представлены результаты 24-недельного двойного слепого периода исследования. В него включались пациенты в возрасте 18 лет и старше, которым не менее чем за 6 мес. до включения был установлен диагноз ПсА в соответствии с критериями CASPAR [9], с числом болезненных суставов (ЧБС) ≥ 3 из 68 и числом припухших суставов (ЧПС) ≥ 3 из 66, имеющие по крайней мере одну псориатическую бляшку диаметром ≥ 2 см и/или псориаз ногтей и/или документальное подтверждение бляшечного псориаза в анамнезе. В исследование включались пациенты с неадекватным ответом на предыдущую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). На протяжении анализируемого периода допускалось продолжение применения

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34A

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41

³St-Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No 25

190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

⁴Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky 410012, Russian Federation, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112

⁵Military medical academy of S.M. Kirov 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6

⁶JSC BIOCAD 198515, Russian Federation, Saint Petersburg, Strelna, Svyazi str., 34A

Контакты: Коротаева Т.В., e-mail: tatianakorotava@gmail.com

Contact: Korotava T.V., e-mail: tatianakorotava@gmail.com

Поступила: 20.06.2020

НПВП, пероральных глюкокортикоидов (в дозе ≤ 10 мг в пересчете на преднизолон) и метотрексата в стабильной дозе.

Основными критериями невключения являлись предшествующая терапия моноклональными антителами против ИЛ-17 или его рецептора, а также против ИЛ-12/23, или использование более двух препаратов моноклональных антител или их фрагментов. В случае предшествующего применения каких-либо других ГИБП требовался соответствующий отмывочный период. Глюкокортикоиды для парентерального введения и любые препараты для внутрисуставных инъекций подлежали отмене по крайней мере за 4 нед. до подписания формы информированного согласия (ИС). Топические/пероральные ретиноиды, фототерапия или другие местные лекарственные средства для лечения псориаза должны были быть отменены после подписания формы ИС. Применение БПВП (кроме метотрексата) не допускалось со дня подписания ИС и на протяжении всего исследования.

Пациенты, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев невключения, стратифицировались по следующим факторам: предшествующее применение ГИБП (да/нет), текущая терапия метотрексатом (да/нет). Далее пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу НТК или группу плацебо.

Основной период терапии включает заслепленную фазу (0–24 нед.), за которой следует открытый период. В течение первых 3 нед. все пациенты получали подкожные инъекции НТК в дозе 120 мг или плацебо один раз в неделю (фаза индукции). Далее пациенты группы НТК получали его в прежней дозе на неделях 4, 6, 8 и 10, а затем один раз каждые 4 нед. начиная с недели 14. Пациентам второй группы вводилось плацебо на неделях 4, 6, 8, 10 и 14. Участники, у которых не было достигнуто 20% улучшения по критериям ACR (ACR20) на неделе 16, были переведены на активную терапию с сохранением заслепления и получали НТК на неделях 18 и 22. Пациенты, достигшие ACR20, продолжали получать плацебо на 18 и 22 нед. На 24 нед. был проведен анализ эффективности.

НТК и плацебо поставлялись в идентичных преднаполненных шприцах, содержащих 60 мг НТК в 1,0 мл или 1,0 мл плацебо, в неотличимой упаковке. НТК и плацебо вводили в виде двух подкожных инъекций по 1,0 мл каждая. Инъекции проводились уполномоченным персоналом в исследовательском центре. В настоящее время все пациенты завершили двойной слепой период исследования.

Параметры оценки

Основным показателем эффективности являлась доля пациентов, достигших ACR20 на неделе 24. Дополнительными показателями эффективности были:

- достижение ACR20, 50% (ACR50) и 70% (ACR70) улучшения по критериям ACR;
- ответ в соответствии с критериями Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC);
- минимальная активность заболевания, определяемая наличием как минимум 5 из 7 следующих критериев: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≤ 15 мм, оценка активности заболевания пациентом по ВАШ ≤ 20 мм, HAQ-DI $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 ;
- 75% (PASI75), 90% (PASI90) и 100% (PASI100) улучшение индекса площади и степени тяжести псориаза

(Psoriasis Area Severity Index, PASI) у пациентов с общей площадью поражения кожи псориазом (Body Surface Area, BSA) ≥ 3 ;

- активность заболевания по индексам DAS28-CPB (4) и DAPSA (Disease Activity Score 28-joint count C-reactive protein и Disease Activity in Psoriatic Arthritis);
- оценка функционального статуса по HAQ-DI;
- Лидский индекс энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI) у пациентов с LEI >0 ;
- Лидский индекс дактилита (Leeds Dactylitis Index, LDI) у пациентов с LDI >0 ;
- индекс тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) у пациентов с NAPSI >0 .

НЯ регистрировали в соответствии с Общими терминологическими критериями для обозначения нежелательных явлений (CTCAE), версией 5.0, и обобщали с использованием медицинского словаря MedDRA (версия 22.0). В соответствии с терминологией, принятой в ICH E2A, любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее применением, определялось как НЯ. Под нежелательными реакциями понимали все негативные реакции, связанные с применением исследуемой терапии.

Образцы крови для анализа иммуногенности забирались до введения первой дозы НТК/плацебо и далее на неделях 2, 12 и 24. Образцы анализировали с использованием валидированного метода иммуноферментного анализа (ИФА). Показателем иммуногенности являлась доля пациентов с наличием связывающих/нейтрализующих антител к препарату.

Объем выборки

Для расчета объема выборки были использованы литературные данные о клинической эффективности иксекизумаба при применении у пациентов с активным ПсА [10]. Критерием эффективности являлась разница между группами в частоте достижения ACR20 на неделе 24. При предположительной частоте такого ответа в группах препарата и плацебо 53 и 19% соответственно, выборка из 176 пациентов (по 88 в каждой группе) обеспечивает 80% мощность для доказательства превосходства с предустановленной границей 15% и ошибкой I рода 2,5%. Учитывая ожидаемую частоту выбывания около 10%, итоговый объем выборки составил 194 пациента (по 97 участников в каждой группе).

Статистические методы

Гипотезой исследования являлось превосходство исследуемого препарата над плацебо по основному показателю эффективности. Проверка гипотезы осуществлялась путем расчета 95% доверительного интервала (ДИ) для разницы по частоте ACR20 в основной и контрольной группах. Для подтверждения правильности гипотезы нижняя граница рассчитанного 95% ДИ для отношения числа пациентов, достигших ACR20, должна была превышать предустановленный предел клинически незначимых различий, равный 15%.

Анализ эффективности проводили в популяции intent-to-treat (ИТТ), представленной всеми рандомизированными пациентами. Данные пациентов группы плацебо, которые были переведены на лечение НТК

после 16 нед., обрабатывались согласно стратегии while-on-treatment: значения, полученные на неделе 16, были использованы при анализе эффективности на неделях 20 и 24. Для сравнения категориальных данных использовали точный критерий Фишера и критерий *хи-квадрат* Пирсона. Пациенты с отсутствующими данными или досрочно прекратившие участие в исследовании расценивались как неотвечники (non-responder imputation). Для сравнения количественных данных использовали t-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ повторных измерений. Пропущенные значения замещались методом множественной импутации (multiple imputation).

Анализ безопасности включал всех пациентов, которые получили по крайней мере одно введение НТК или плацебо. Доли пациентов с НЯ, серьезными НЯ (СНЯ), связанными и не связанными с исследуемой терапией, доли пациентов с местными реакциями, а также досрочно выбывших по причинам, связанным с безопасностью, оценивались в каждой группе. Данные о безопасности были проанализированы с помощью точного критерия Фишера и критерия *хи-квадрат* Пирсона.

Результаты

Исследуемая популяция

Анализируемый период (0–24 нед.) продолжался с июля 2018 г. (дата первого стартового визита) до июня 2019 г. (дата завершения анализируемого периода последним участником). В общей сложности 194 пациента были рандомизированы в две группы: НТК ($n=97$) и плацебо ($n=97$), все участники получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата или плацебо, 2 пациента выбыли из исследования досрочно по причине отзыва ИС и некомплаентности (рис. 1).

Исходные характеристики

Исходные демографические характеристики пациентов, а также исходные характеристики заболевания в обеих группах были сопоставимы. Средний возраст пациентов составил 44 и 43 года в группе НТК и плацебо соответственно. Большинство участников были представителями европеоидной расы. Средняя продолжительность заболевания была сходной. Группы были сопоставимы по исходной активности заболевания, которая оценивалась по DAPSA и DAS28-СРБ (4), а также предшествующей терапии ПсА (табл. 1). 85,6% участников получали метотрексат на момент подписания ИС, 20,1% участников из общей популяции сообщили о предшествующем лечении ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО). Только у 13 пациентов, получавших плацебо, был ответ ACR20 на неделе 16. Они продолжили получать плацебо вплоть до недели 24.

Основной показатель эффективности

82,5% пациентов группы НТК и 9,3% пациентов группы плацебо достигли ACR20 на неделе 24. 95% ДИ для разницы частот достижения ACR20 составил [0,63; 0,84] ($p<0,0001$). Нижняя граница 95% ДИ превышает предположенную границу превосходства ($\delta=0,15$). Таким образом, подтверждено превосходство НТК над плацебо.

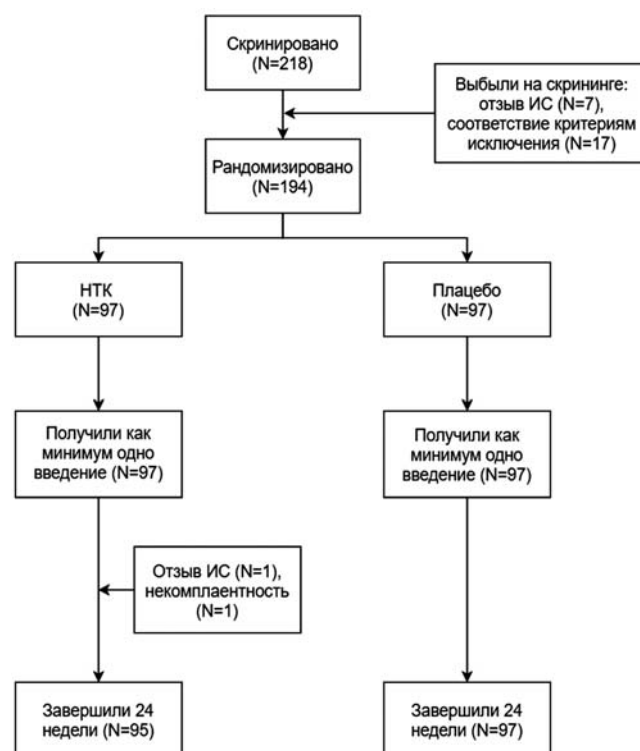


Рис. 1. Распределение пациентов
Примечание: ИС – информированное согласие; НТК – нетакимаб.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	НТК (n=97)	Плацебо (n=97)
Возраст, лет, М±б	44,0±11,7	43,1±11,9
Раса, n (%)		
Европеоидная*	96 (99)	96 (99)
Монголоидная*	1 (1)	1 (1)
Мужчины, n (%)	52 (53,6)	50 (51,6)
Продолжительность заболевания, лет, М±б	5,3±6,1	5,7±6,5
ИМТ, кг/м ² , М±б	28,5±5,4	27,7±5,4
DAPSA, М±б	32,2±12,2	33,5±16,0
DAS28-СРБ (4), М±б	4,6±1,0	4,4±1,0
HAQ-DI, М±б	1,2±0,6	1,2±0,6
ЧБС (66/68), М±б	12,9±10,0	12,0±9,9
ЧПС (66/68), М±б	7,0±4,9	7,2±7,2
BSA≥3%, n (%)	76 (78,4)	72 (74,2)
PASI*, М±б	14,6±11,4	12,3±10,0
Дактилит, n (%)	30 (30,9)	31 (32,0)
Энтезит, n (%)	46 (47,2)	48 (49,5)
NAPSI, n (%)	73 (75,3)	76 (78,4)
Воспалительная боль в спине, n (%)	54 (55,7)	50 (51,5)
Терапия ПсА		
Прием метотрексата в настоящее время, n (%)	83 (85,6)	83 (85,6)
Продолжительность применения метотрексата, лет, М±б	2,2±4,4	2,1±2,9
Применение глюкокортикоидов в настоящее время, n (%)	7 (7,2)	13 (13,4)
Применение ингибиторов ФНО, n (%)	22 (22,7)	17 (17,5)

Примечание. * пациенты с исходным BSA≥3; ИМТ – индекс массы тела; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ФНО – фактор некроза опухоли.

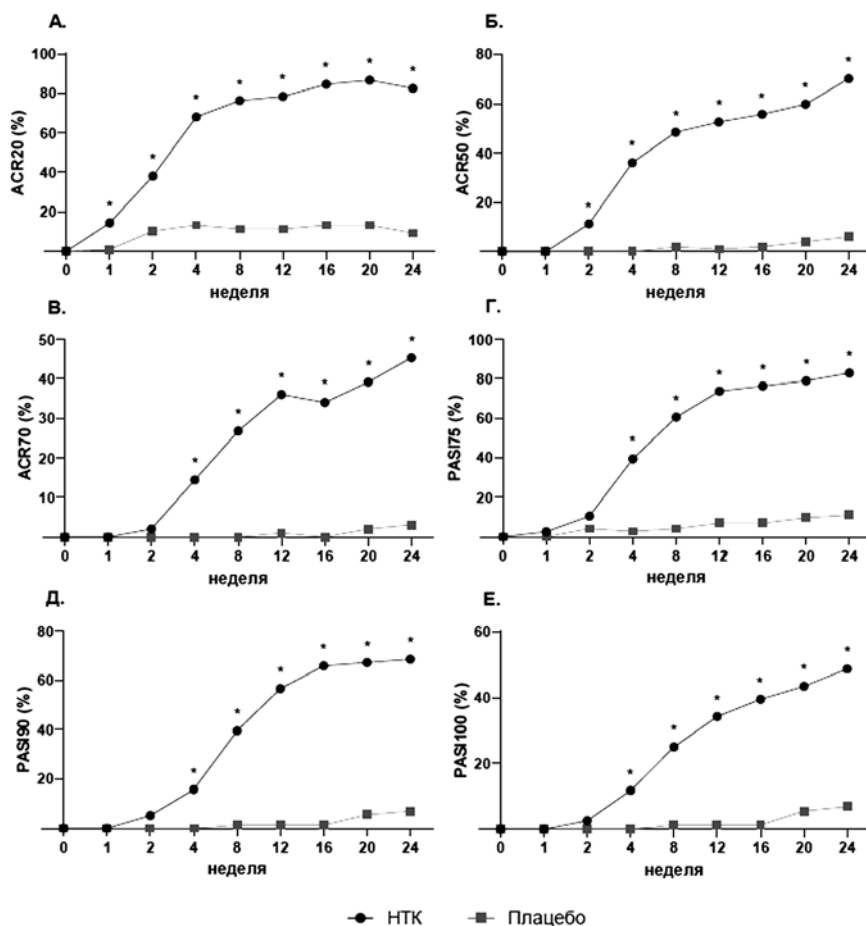


Рис. 2. Эффективность терапии на протяжении 24 нед. исследования (частота показателей эффективности на разных сроках наблюдения)
Примечание. * НТК в сравнении с плацебо, $p < 0,05$.

Дополнительные показатели эффективности

Уже в первую неделю лечения между группами НТК и плацебо была отмечена значимая разница почти по всем показателям эффективности.

Доля пациентов, достигших ACR20, была значимо выше в группе НТК уже на неделе 1 ($p = 0,0013$). Частота ACR50 и ACR70 также была значимо выше у пациентов, получавших НТК, в сравнении с группой плацебо, начиная с недель 2 и 4 соответственно, с сохранением превосходства вплоть до недели 24 ($p < 0,05$) (рис. 2).

86,6% пациентов в группе НТК и 28,9% пациентов в группе плацебо достигли ответа по критериям PsARC на неделе 24 ($p < 0,0001$).

Группа НТК характеризовалась значимым снижением активности заболевания согласно индексам DAS28-СРБ (4) и DAPSA, а также улучшением функционального статуса, оценивавшегося по индексу HAQ-DI, начиная с недели 1. Средние изменения относительно исходного уровня индексов DAS28-СРБ (4), DAPSA и HAQ-DI значительно различались в группах НТК и плацебо на неделе 24 и составляли $-2,1$ и $-0,3$; $-22,7$ и $-3,8$; $-0,6$ и $-0,1$ соответственно ($p < 0,0001$). Критериям минимальной активности заболевания на неделе 24 соответствовали 42,3% пациентов в группе НТК и 1,0% в группе плацебо ($p < 0,0001$).

На фоне терапии НТК отмечалось выраженное снижение интенсивности аксиальных проявлений. Оценка проводилась у пациентов, исходно имевших

воспалительную боль в спине. Среднее изменение индекса ASDAS-СРБ на неделе 24 составило $-1,6$ и $-0,1$ для НТК и плацебо соответственно ($p < 0,0001$). Аналогичные результаты были получены для индекса BASDAI со средним изменением на 24 нед. $-2,8$ и $-0,2$ соответственно ($p < 0,0001$).

У большинства пациентов с исходным BSA ≥ 3 наблюдалось уменьшение площади и степени тяжести псориатического поражения кожных покровов на протяжении 24 недель применения НТК. Значимые различия между группами терапии наблюдались уже на неделе 4. Ответ PASI75 на неделе 24 был зафиксирован у 82,9% пациентов в группе НТК и у 11,1% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Доли пациентов с ответами PASI90 и PASI100 при использовании НТК встречались значительно чаще, чем в группе плацебо (рис. 2). Среди пациентов, исходно имевших псориатическое поражение ногтей, значение NAPS1 0 баллов на неделе 24 в группе НТК отмечалось в 31,5% и в группе плацебо – в 5,3% случаев ($p < 0,0001$).

На фоне лечения НТК к неделе 24 разрешение имевшегося исходно энтезита (LEI=0) зафиксировано значимо чаще, чем у пациентов, получавших плацебо (63,0 и 4,2%, $p < 0,0001$), значимо больший процент пациентов с исходной оценкой LDI > 0 достиг LDI=0 к этой же временной точке (76,7 vs 9,7% в группах НТК и плацебо соответственно, $p < 0,0001$) (табл. 2).

Безопасность

Представлены результаты, полученные в рамках заслепленного периода исследования. Участники, рандомизированные в группу плацебо и не достигшие ACR20 на неделе 16, были переведены на активную терапию и получили первую дозу НТК на неделе 18. Оценка профиля безопасности у данных пациентов проводилась отдельно (далее – группа плацебо/НТК).

В течение всего анализируемого периода не зафиксировано СНЯ, случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причинам, связанным с безопасностью, и местных реакций. Летальных исходов не было.

Анализ безопасности в группах НТК и плацебо (0–24 нед.)

В группе НТК значимо большее число пациентов имели как минимум одно НЯ. Доля пациентов с НЯ составила 41,2 и 24,7% в группе НТК и плацебо соответственно ($p = 0,0146$). Большинство НЯ имели легкую или среднюю степень тяжести. Наиболее частыми НЯ (зарегистрированными более чем у 3% пациентов) являлись лимфопения (2–3-й степени), нейтропения (2–3-й степени),

гиперхолестеринемия (1–3-й степени), повышение уровня АЛТ (1–2-й степени), инфекции (1–2-й степени). Значимое различие между двумя группами было зафиксировано только для частоты гиперхолестеринемии. Она отмечалась у 12,4% пациентов в группе НТК и у 1,0% в группе плацебо ($p=0,0025$). По-видимому, указанные различия обусловлены тем, что исходный уровень холестерина у пациентов, рандомизированных в группу НТК, был значительно выше ($p=0,0487$). Инфекционные НЯ были представлены двумя случаями инфекций верхних дыхательных путей 1–2-й степени (по одному в каждой группе) и одним случаем латентного туберкулеза, подтвержденного положительным тестом T-SPOT.TB, в группе НТК. Пациенту была назначена терапия изониазидом и пиразинамидом, участие в клиническом исследовании было продолжено. Дальнейшее наблюдение не выявило активной туберкулезной инфекции.

Частота НЯ, связанных с терапией, в обеих группах была сопоставима. Как минимум одно НЯ, связанное с лечением, было зафиксировано у 12,4 и 7,2% участников, получавших НТК и плацебо соответственно. Наиболее частыми из них были повышение уровня АЛТ, инфекции, лимфопения и гипербилирубинемия легкой и средней степени тяжести.

Связанные с терапией тяжелые НЯ (3-й степени) отмечались редко: один случай в группе НТК (повышение артериального давления) и два случая (лимфопения) в группе плацебо.

Анализ безопасности в группе плацебо/НТК

После переключения на НТК (18–24 нед.) как минимум одно НЯ было зарегистрировано у 13,1% пациентов в группе плацебо/НТК. Все НЯ не были связаны с исследуемой терапией.

Большинство НЯ имели легкую или среднюю степень тяжести (1–2-й степени). Единичные тяжелые НЯ (3-й степени) были представлены случаями пародонтита, ангионевротического отека и метроррагии. Ангионевротический отек и метроррагия потребовали госпитализации и являлись СНЯ, не связанными терапией. Наиболее частым НЯ была гиперхолестеринемия (3,6%). Другие НЯ встречались в единичных случаях (табл. 3).

Иммуногенность

Анализ иммуногенности включал 96 пациентов в группе НТК и 97 в группе плацебо. Антитела к препарату не были обнаружены.

Обсуждение

Основной период исследования PATERA проводился с целью оценки эффективности и безопасности НТК в сравнении с плацебо у пациентов с ПсА.

Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве НТК над плацебо и подтверждают, что ингибирование сигнального пути ИЛ-17 с помощью НТК приводит к значительному снижению активности ПсА. Так, в ходе 24 недель исследования PATERA на фоне применения НТК отмечалось существенное уменьшение симптомов артрита. Показано выраженное улучшение состояния кожных покровов и снижение интенсивности аксиальных проявлений у пациентов, получавших НТК. Кроме того,

Таблица 2. Оценка эффективности лечения на неделе 24

Параметр	НТК (n=97)	Плацебо (n=97)	p
Частота показателей эффективности, n (%)			
ACR20	80 (82,5)	9 (9,3)	<0,0001
ACR50	68 (70,1)	6 (6,2)	<0,0001
ACR70	44 (45,4)	3 (3,1)	<0,0001
PsARC	84 (86,6)	28 (28,9)	<0,0001
Минимальная активность заболевания	41 (42,3)	1 (1,0)	<0,0001
PASI75 †	63 (82,9)	8 (11,1)	<0,0001
PASI90 †	52 (68,4)	5 (6,9)	<0,0001
PASI100 †	37 (48,7)	5 (6,9)	<0,0001
NAPSI 0 ‡	23 (31,5)	4 (5,3)	<0,0001
LEI 0 §	29 (63,0)	2 (4,2)	<0,0001
LDI 0 ¶	23 (76,7)	3 (9,7)	<0,0001
Изменение относительно исходных значений, M±δ			
DAS28-CPB (4)	-2,1±1,0	-0,3±0,9	<0,0001
HAQ-DI	-0,6±0,5	-0,1±0,5	<0,0001
DAPSA	-22,7±12,2	-3,8±11,8	<0,0001
PASI †	-87,5±32,8	-4,4±63,5	<0,0001
ASDAS-CPB ††	-1,6±1,1	-0,1±1,0	<0,0001
BASDAI ††	-2,8±2,2	-0,2±1,7	<0,0001

Примечание. † пациенты с исходным значением BSA≥3; ‡ пациенты с исходным значением NAPSI>0; § пациенты с исходным значением LEI>0; ¶ пациенты с исходным значением LDI>0; †† пациенты с исходным наличием воспалительной боли в спине.

в группе НТК значительная часть участников исследования, исходно имевших поражение ногтей пластин, дактилит и энтезит, достигли нулевых значений индексов NAPSI, LDI и LEI к неделе 24. По большинству параметров эффективности ответ на лечение наблюдался уже на неделе 1.

В группе НТК частота ACR20 на неделе 24 составила 82,5%, что на 20–30% выше аналогичного параметра в исследованиях секукинаумаба и иксекизумаба. Частота ACR20 при назначении ингибиторов ИЛ-17 на неделе 24 у пациентов с ПсА варьирует от 42,0 до 62,1% в зависимости от дозы и схемы применения [10–14].

Популяция исследования PATERA в основном была представлена больными, ранее не получавшими ГИБП. Около 80% пациентов, включенных в исследование, ранее не получали иФНО. Кроме того, пациенты имели небольшую длительность заболевания. Таким образом, можно предположить, что при ПсА раннее назначение НТК в качестве первого ГИБП приводит к значимому улучшению состояния больных.

Отдельно необходимо обсудить влияние НТК на аксиальные проявления заболевания. Присутствие воспалительной боли в спине ассоциировано с высокой активностью заболевания и выраженным поражением кожных покровов [15]. Исходные характеристики ПсА у пациентов, включенных в исследование PATERA, подтверждают литературные данные по распространенности аксиальных симптомов при этом заболевании. Так, доля пациентов, имевших исходно клинические проявления спондилита, составила примерно 50%. Согласно действующим рекомендациям по лечению ПсА, пациентам с аксиальными проявлениями при недостаточной эффективности НПВП показано назначение ГИБП. Препаратами выбора

Таблица 3. Резюме данных по безопасности

Параметр	НТК (n=97)		Плацебо (n=97)		Плацебо/НТК (n=84)	
	n (%)	Частота / 100 пациенто-лет	n (%)	Частота / 100 пациенто-лет	n (%)	Частота / 100 пациенто-лет
	0–24 нед				18–24 нед	
НЯ*	40 (41,2)	90,1	24 (24,7)	53,1	11 (13,1)	112,7
Тяжелые НЯ	4 (4,1)	9,0	4 (4,1)	8,8	2 (2,4)	20,5
НЯ, связанные с терапией	12 (12,4)	27,0	2 (7,2)	4,4	0	-
Тяжелые НЯ, связанные с терапией	1 (1,0)	2,3	2 (2,1)	4,4	0	-
СНЯ, связанные с терапией	0	-	0	-	0	-
Досрочное выбывание из исследования по причине НЯ	0	-	0	-	0	-
	Наиболее частые НЯ (≥3%)					
Лимфопения	4 (4,1)	9,0	5 (5,2)	11,1	-	-
Нейтропения	6 (6,2)	13,5	2 (2,1)	4,4	-	-
Гиперхолестеринемия*	12 (12,4)	27,0	1 (1,0)	2,2	-	-
Повышение уровня АЛТ	6 (6,2)	13,5	3 (3,1)	6,6	-	-
Инфекции	11 (11,3)	24,8	6 (6,2)	13,3	-	-
Повышение систолического АД	4 (4,1)	9,0	1 (1,0)	2,2	-	-
Гипергликемия	3 (3,1)	6,8	1 (1,0)	2,2	-	-
Гипербилирубинемия	3 (3,1)	6,8	1 (1,0)	2,2	-	-
Тяжелые НЯ						
Нейтропения (3-й степени)	2 (2,1)	4,5	1 (1,0)	2,2	-	-
Лимфопения (3-й степени)	0	-	2 (2,1)	4,4	-	-
Повышенное АД (3-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Гиперхолестеринемия (3-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Ангионевротический отек (3-й степени)**	-	-	-	-	1 (1,2)	10,2
Метроррагия (3-й степени)**	-	-	-	-	1 (1,2)	10,2
Периодонтит	-	-	-	-	1 (1,2)	10,2
	НЯ, связанные с терапией					
Нейтропения (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	1 (1,0)	2,2	-	-
Лейкопения (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	1 (1,0)	2,2	-	-
Лимфопения (2–3-й степени)	2 (2,1)	4,5	3 (3,1)	6,6	-	-
Лимфоцитоз (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Инфекции (2-й степени)	2 (2,1)	4,5	1 (1,0)	2,2	-	-
Гипербилирубинемия (1–2-й степени)	3 (3,1)	6,8	0	-	-	-
Повышение уровня АСТ (1–2-й степени)	1 (1,0)	2,3	1 (1,0)	2,2	-	-
Повышение уровня АЛТ (1–2-й степени)	3 (3,1)	6,8	2 (2,1)	4,4	-	-
Гиперхолестеринемия (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Повышение АД (3-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Повышение систолического АД (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Повышение диастолического АД (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-

Примечание. * p<0,05, НТК в сравнении с плацебо. НЯ – нежелательное явление, СНЯ – серьезное нежелательное явление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АД – артериальное давление; ** – серьезное нежелательное явление.

являются ингибиторы ИЛ-17 А [16]. Несмотря на то что аксиальная симптоматика при ПсА встречается достаточно часто, информация о влиянии ГИБП на данные проявления в рамках клинических исследований при ПсА ограничена.

К 24 неделе снижение индексов BASDAI и ASDAS-СРБ в группе НТК составило –2,8 и –1,6 баллов соответственно, в то время как в группе плацебо динамика этих показателей практически отсутствовала. Таким образом, НТК обеспечивал значимое уменьшение воспалительной боли в спине и может стать препаратом выбора у пациентов с аксиальными проявлениями, т. е. у значительной части больных ПсА.

Больные хорошо переносили НТК. Профиль его безопасности у пациентов с ПсА соответствовал профилю

безопасности в предыдущих клинических исследованиях НТК при бляшечном псориазе и анкилозирующем спондилите [5, 7]. Наиболее частые связанные с лечением НЯ – повышенный уровень АЛТ, инфекции, лимфопения – были ожидаемыми и соответствовали частым НЯ других ингибиторов ИЛ-17. Также ранее сообщалось о случаях инфекций верхних дыхательных путей при назначении секукиумаба и иксекиумаба [10, 11, 13, 14, 17].

В течение анализируемого периода исследования РАТЕРА инфекционные НЯ были представлены легкими и среднетяжелыми инфекциями верхних дыхательных путей и одним случаем положительного теста на туберкулез (тест Т-SPOT.TB), который был интерпретирован как латентный туберкулез. Для иксекиумаба или секукиумаба случаи латентного туберкулеза не описаны,

однако были зарегистрированы НЯ, представленные положительными результатами тестов на туберкулез [17]. Обсуждая случай латентного туберкулеза, следует принять во внимание несколько факторов. В настоящее время туберкулез широко распространен на территории Российской Федерации [18]. Несмотря на снижение общей заболеваемости туберкулезом, наблюдаемое в течение последнего десятилетия, ежегодный прирост числа больных составляет около 35%. При этом описан как повышенный риск реактивации туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП, так и риск получения ложноотрицательных диагностических результатов при скрининге из-за предшествующей длительной иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, НТК имеет благоприятный профиль безопасности. Большинство случаев НЯ соответствовали легкой и средней степени тяжести. В совокупности с низкой иммуногенностью и высокой эффективностью хорошая переносимость препарата позволяет предполагать длительную приверженность к терапии и, соответственно, отсутствие необходимости смены ГИБП.

Выводы

У пациентов с ПСА НТК демонстрирует высокую частоту клинического ответа уже в первые недели лечения и благоприятный профиль безопасности. Исследование продолжается. Дальнейшее наблюдение направлено на получение данных о долгосрочной эффективности и безопасности НТК.

Дополнительная информация

Авторы Еремеева А. В., Морозова М. А. являются сотрудниками компании ЗАО «БИОКАД».

Информация о конфликте интересов

Коротаяева Т. В. — получение грантов от фармацевтических компаний ООО «Пфайзер», ЗАО «Биокад», Янсен, фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон», ООО «ЮСБ Фарма», ООО «ЭббВи», ООО «Новартис Фарма», ООО «Лилли Фарма».

Мазуров В. И., Лила А. М., Гайдукова И. З., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р. заявляют об отсутствии конфликтов интересов, требующих сообщения в данной статье.

Исследование спонсировалось ЗАО «БИОКАД». Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Результаты исследования доложены в виде устного доклада на заседании Европейской антиревматической лиги (e-EULAR 2020), 3–6 июня, г. Франкфурт, Германия.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Gladman D.D. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(6):455–460. DOI: 10.1007/s11926-007-0074-2
- Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):5–32. DOI: 10.1002/art.40726
- Коротаяева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(6):650–659. [Korotayeva T.V. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Rheumatology. Science and Practice.* 2014;52(2):650–659 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-650-659
- Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):379–390. DOI: 10.1007/s12016-018-8702-3
- Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(2):15–28. [Kubanov A.A., Bakulev A.L., Samtsov A.V. Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol.* 2019;95(2):15–28 (In Russ.)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28
- Gaydukova I., Mazurov V., Erdes S., et al. FRI0391 Netakimab improves patient-related outcomes in patients with radiological axial spondyloarthritis: results from randomised phase 3 trial (ASTERA). *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):880–881. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6791
- Gaydukova I., Mazurov V., Erdes S., et al. OP0232 Netakimab reduces the disease activity of radiographic axial spondyloarthritis. *Results of ASTERA study.* *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):193–194. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6633
- Smirnov A., Gaydukova I., Mazurov V., et al. FRI0412 Spinal and sacroiliac joints inflammation in patients with radiographic axial spondyloarthritis treated with netakimab — 16-weeks results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III ASTERA study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):893–894. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7123
- Taylor W., Gladman D., Helliwell P., et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665–2673. DOI: 10.1002/art.21972
- Nash P., Kirkham B., Okada M., et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2317–2327. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0
- McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1137–1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
- Mease P., van der Heijde D., Landewé R., et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):890–897. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212687
- Mease P.J., Kavanaugh A., Reimold A., et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open.* 2018;4:e000723. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000723

14. Mease P.J., van der Heijde D., Ritchlin C.T., et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):79–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
15. Mease P.J., Palmer J.B., Liu M., et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: analysis from the Corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol.* 2018;45(10):1389–1396. DOI: 10.3899/jrheum.171094
16. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700–712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
17. Strober B., Leonardi C., Papp K.A., et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):432–440.e417. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.09.026
18. WHO | Tuberculosis country profiles. In WHO. World Health Organization 2020. <https://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Бакулев А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

Самцов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Хайрутдинов В.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>

Еремеева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1267-0074>

Морозова М.А. <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>