

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ
КЛИНИЧЕСКАЯ НАУКА**Олоклизумаб, моноклональное антитело к интерлейкину 6, в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом и неадекватным контролем заболевания на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли: результаты оценки эффективности и безопасности в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы*****Eugen Feist¹, Saeed Fatenejad², Сергей Гришин³, Елена Корнева³, Michael E. Luggen⁴, Евгений Насонов⁵, Михаил Самсонов³, Josef S. Smolen⁶, Roy M. Fleischmann^{7,8}**¹Отделение ревматологии и клинической иммунологии, Больница Хелиос Фогельзанг/Гоммерн, Фогельзанг, Саксония-Анхальт, Германия; ²SFC Medica LLC, Шарлотт, штат Северная Каролина, США;³Медицинский отдел группы компаний «Р-Фарм», Москва, Россия; ⁴Подразделение ревматологии, аллергологии и иммунологии кафедры внутренних болезней медицинского факультета Университета Цинциннати, штат Огайо, США; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁶Подразделение ревматологии, кафедра терапии Венского медицинского университета, Вена, Австрия; ⁷Отделение терапии Юго-Западного медицинского центра при Техасском университете, Даллас, штат Техас, США; ⁸Центр клинических исследований Метроплекс, Даллас, штат Техас, США¹Sophie-v.-Boetticher-Straße 1, 39245 Gommern, Germany; ²17349 Saranita Ln, Charlotte, NC, 28278, USA;³Россия, 119421, Москва, Ленинский проспект, 111, корп. 1; ⁴231 Albert Sabin Way, ML 7501 Cincinnati, OH 45267-0563, USA; ⁵Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁶Spitalgasse 23 1090 Wien, Austria;⁷5323 Harry Hines Blvd. Dallas, TX 75390, USA; ⁸800 West Campbell Road Richardson, TX 75080-3021, USA

Ответственный редактор – Desiree van der Heijde.

► Дополнительно приводится вспомогательный материал, который опубликован только онлайн. Для ознакомления с ним, пожалуйста, обратитесь к онлайн-версии журнала (<http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-222630>).**Адрес для корреспонденции:**

Professor Eugen Feist, Rheumatology and Clinical Immunology, HELIOS Fachklinik Vogelsang/Gommern, Vogelsang, Sachsen-Anhalt, Germany; Eugen.Feist@helios-gesundheit.de

Материал получен 27 апреля 2022 г.

Материал принят 28 июля 2022 г.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность олоклизумаба (ОКЗ), моноклонального антитела к интерлейкину (ИЛ) 6, по сравнению с плацебо у больных ревматоидным артритом (РА) с предшествующим неадекватным ответом на ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНОα).**Методы.** В данном 24-недельном многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании пациенты рандомизировались в соотношении 2:2:1 для проведения терапии ОКЗ подкожно в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед; ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 4 нед либо плацебо, в комбинации с метотрексатом. На неделе 16 пациентов, получавших плацебо, рандомизировали для проведения терапии ОКЗ в одном из двух режимов. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, у которых был достигнут ответ по ACR20 (20% улучшение согласно критериям ACR) на неделе 12. Важнейшей из вторичных конечных точек было достижение значения DAS28-СРБ <3,2 на неделе 12. Проводилась оценка безопасности и иммуногенности.

*Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. Ann Rheum Dis. 2022 Dec;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630. Epub 2022 Sep 15.

Статья публикуется с разрешения ООО «Контент Эд Нэт», обладающего правами на публикацию статьи.

Результаты. У 368 рандомизированных пациентов частота ответа по ACR20 составила 60,9% в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед, 59,6% в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед и 40,6% в группе плацебо ($p < 0,01$ для обоих сравнений). Между группами отмечались значимые различия по частоте достижения DAS28-СРБ $< 3,2$ в пользу групп ОКЗ. Достигнутое улучшение сохранялось на протяжении всех 24 нед, а у пациентов, которым плацебо заменялось на ОКЗ, улучшение выявлялось после недели 16.

Частота связанных с терапией серьезных нежелательных явлений составила 7% в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 3,2% в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед, в то время как в группе плацебо их не было.

Заключение. Прямое ингибирование ИЛ6 ОКЗ привело к значительному уменьшению выраженности проявлений РА по сравнению с плацебо у пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α , при этом профиль безопасности был схож с таковым при назначении моноклональных антител к рецептору ИЛ6.

Контакты: Eugen Feist; Eugen.Feist@helios-gesundheit.de

Для ссылки: Feist E, Fatenejad S, Гришин С, Корнева Е, Luggen ME, Насонов Е, Самсонов М, Smolen JS, Fleischmann RM. Олокизумаб, моноклональное антитело к интерлейкину 6, в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом и неадекватным контролем заболевания на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли: результаты оценки эффективности и безопасности в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы. Современная ревматология. 2023;17(2):23–36. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-23-36

Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study

Eugen Feist¹, Saeed Fatenejad², Sergey Grishin³, Elena Korneva³, Michael E. Luggen⁴, Evgeniy Nasonov⁵, Mikhail Samsonov³, Josef S. Smolen⁶, Roy M. Fleischmann^{7,8}

¹Rheumatology and Clinical Immunology, HELIOS Fachklinik Vogelsang/Gommern, Vogelsang, Sachsen-Anhalt, Germany; ²SFC Medica LLC, Charlotte, North Carolina, USA; ³Medical, R-Pharm Group, Moscow, Russia;

⁴Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA; ⁵VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

⁶Division of Rheumatology, Department of Medicine, Medical University of Vienna, Wien, Austria; ⁷Medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; ⁸Metroplex Clinical Research Center, Dallas, Texas, USA

Objectives To assess the efficacy and safety of olokizumab (OKZ), a monoclonal antibody against the interleukin-6 (IL-6) cytokine, versus placebo (PBO) in patients with prior inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors (TNFi-IRs).

Methods In this 24-week multicentre, placebo-controlled, double-blind study, the patients were randomised in a 2:2:1 ratio to receive subcutaneously administered OKZ 64 mg once every 2 weeks (q2w), OKZ 64 mg once every 4 weeks (q4w) or PBO plus methotrexate. At week 16, the patients on PBO were randomised to receive either OKZ regime. The primary endpoint was the proportion of patients achieving an American College of Rheumatology 20% (ACR20) response at week 12. Disease Activity Score 28-joint count C-reactive protein (DAS28 (CRP)) < 3.2 at week 12 was the major secondary efficacy endpoint. Safety and immunogenicity were assessed.

Results In 368 patients randomised, ACR20 response rates were 60.9% in OKZ q2w, 59.6% in OKZ q4w and 40.6% in PBO ($p < 0.01$ for both comparisons). Achievement of DAS28 (CRP) < 3.2 was significantly different, favouring the OKZ arms. Improvements in efficacy and patient-reported outcomes were maintained throughout 24 weeks and were noted after week 16 in patients who switched from PBO. Dose-related treatment-emergent serious adverse events were 7% in OKZ q2w, 3.2% in OKZ q4w and none in the PBO group.

Conclusions Direct inhibition of IL-6 with OKZ resulted in significant improvements in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis compared with PBO in TNFi-IR patients with a similar safety profile as observed for monoclonal antibodies to the IL-6 receptor.

Contact: Eugen Feist; Eugen.Feist@helios-gesundheit.de

For reference: Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, Samsonov M, Smolen JS, Fleischmann RM. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):23–36. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-23-36

Регистрационный номер исследования: NCT02760433.

Что уже известно по данной теме

- Олокизумаб (ОКЗ) представляет собой новое гуманизированное моноклональное антитело к интерлейкину (ИЛ) 6, мишенью которого является сам лиганд, созданное для лечения ревматоидного артрита (РА).
- Безопасность и эффективность ОКЗ были продемонстрированы ранее в двух плацебо-контролируемых исследованиях II фазы с изучением различных доз у пациентов с РА и неэффективностью предшествующей терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), а также в двух исследованиях III фазы у пациентов с неадекватным ответом на метотрексат (МТ).

Дополнительные данные, полученные в настоящем исследовании

- Это плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы, проведенное у пациентов с сохраняющейся активностью РА, несмотря на предшествующую терапию ингибиторами ФНО α .
- Растущая потребность в назначении эффективной терапии пациентам с РА, получавшим без эффекта ингибиторы ФНО α , указывает на необходимость проведения исследований III фазы с адекватным дизайном, которые позволили бы получить объективную информацию о клинических результатах конкретно в данной субпопуляции.
- В исследовании CREDO 3 были достигнуты заранее выбранные ключевые конечные точки эффективности, а также получены значимые данные о безопасности и эффективности ОКЗ в двух режимах дозирования.
- Настоящее исследование расширяет объем имеющихся знаний о возможностях воздействия на сигнальную активность ИЛ6 в целом и ИЛ6-лиганда в частности.

Как настоящее исследование может повлиять на научные разработки, клиническую практику или стандарты

- Программа CREDO состоит из трех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) III фазы, каждое из которых имеет свои особенности и позволяет получить значимые для врачей клинические данные в различных клинических сценариях.
- В этом исследовании представлены дополнительные данные, доказывающие безопасность и высокую эффективность ОКЗ, прямого ингибитора ИЛ6, что дает возможность рассматривать этот препарат в качестве нового подхода к лечению рефрактерного РА.

Введение

РА представляет собой хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением суставов, для которого характерны значительная частота осложнений и летальных исходов, а также снижение качества жизни при недостаточной эффективности проводимого лечения [1–3]. На ранних этапах рекомендуется начинать терапию РА стандартными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), например метотрексатом (МТ), в рамках концепции treat-to-target («Лечение до достижения цели»). Хотя в тех случаях, когда у пациентов с активным РА терапия МТ не позволяет достичь цели лечения, часто применяются ингибиторы ФНО α [4, 5], рекомендациями как ACR (American College of Rheumatology), так и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) после МТ предусматривается использование либо генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), либо таргетного синтетического БПВП, особенно при неблагоприятном прогнозе [3, 6]. Зарегистрированы несколько ГИБП и таргетных синтетических БПВП, мишенями которых являются молекулы, отличные от ФНО α , продемонстрировавшие эффективность у пациентов с отсутствием ответа на ингибиторы ФНО α . ИЛ6 – провоспалительный цитокин, ключевая роль которого в патогенезе РА доказана [7]. На сегодняшний день зарегистрированы два ГИБП для лечения РА, действующие на ИЛ6 путем блокады соответствующего рецептора [8, 9]. Несмотря на то, что изучались и другие препараты, также действующие непосредственно на ИЛ6, ни один из них не зарегистрирован [10]. Потенциально значимое отличие механизма действия всех этих моноклональных антител к ИЛ6 заключается в том, что их мишенью является сайт 1 цитокина, в то время как ОКЗ связывается с сайтом 3 [11]. Ранее в двух относительно небольших и краткосрочных РКИ II фазы было установлено, что терапия ОКЗ в целом безопасна и позволяет эффективно уменьшать выраженность клинических проявлений РА у па-

циентов с неполным ответом на ингибиторы ФНО α [12, 13]. Кроме того, ранее были опубликованы благоприятные результаты двух исследований III фазы применения ОКЗ у пациентов с неадекватным ответом на МТ [14, 15]. В данном международном исследовании III фазы изучались эффективность и безопасность назначения ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на ингибитор ФНО α .

Методы

Дизайн исследования. Настоящая работа представляет собой 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы (идентификационный номер в регистре ClinicalTrials.gov NCT02760433, CREDO 3), которое проводилось в 123 центрах, расположенных в 11 странах Азии, Европейского Союза, Латинской Америки, России и США, с января 2017 г. по октябрь 2019 г. После недели 24 пациентам предоставлялась возможность принять участие в открытом исследовании продолжения терапии либо прекратить терапию и перейти в период наблюдения за безопасностью длительностью 20 нед.

Критерии включения/исключения. Включались взрослые пациенты с активным РА: число припухших суставов (ЧПС) ≥ 6 (из 66), число болезненных суставов (ЧБС) ≥ 6 (из 68) и уровень СРБ >6 мг/л, соответствовавшие пересмотренным классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. [8] на протяжении по крайней мере 24 нед до скрининга, получавшие терапию МТ в дозе 15–25 мг/нед (или ≥ 10 мг/нед в случае непереносимости более высоких доз) в течение по крайней мере 12 нед перед скринингом. У пациентов не был достигнут адекватный ответ на терапию ≥ 1 ингибитором ФНО α , проводившуюся не менее 12 нед. Предшествующее применение других ГИБП, за исключением ингибиторов ИЛ6 и рецептора ИЛ6 (ИЛ6Р), и препаратов, вызывающих деплецию клеток,

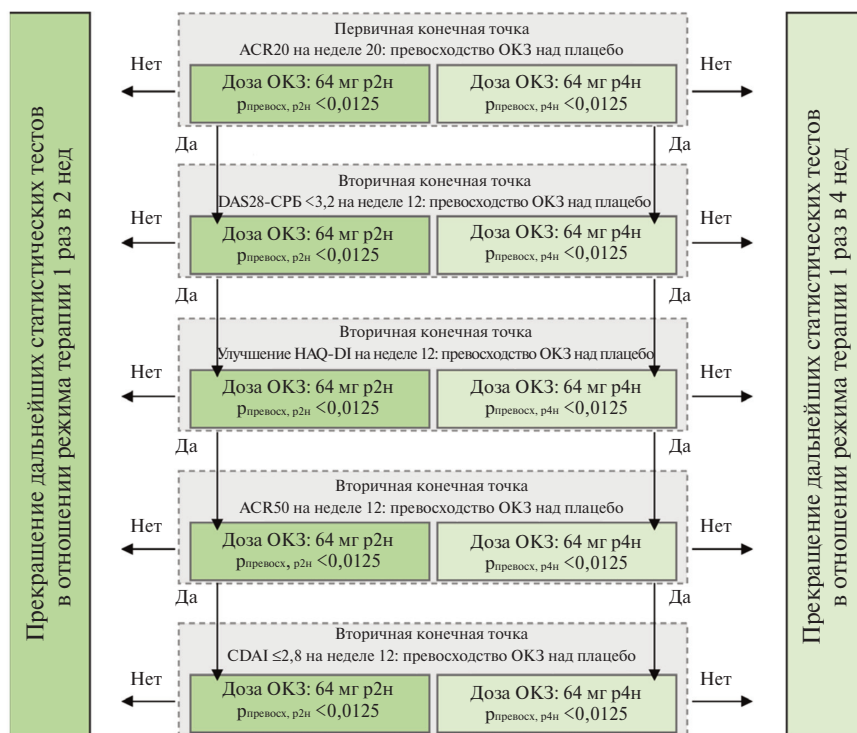


Рис. 1. Стратегия гейткипинга. $p_{\text{превосх. p2н}}$ и $p_{\text{превосх. p4н}}$ — значения p в одностороннем тесте доказательства превосходства ОКЗ над плацебо в режимах дозирования по 64 мг 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно. $p_{2н}$ — 1 раз в 2 нед; $p_{4н}$ — 1 раз в 4 нед

Fig. 1. Gatekeeping strategy. $p_{\text{Sup. q2w}}$ and $p_{\text{Sup. q4w}}$ represent p values from a one-sided test of superiority vs placebo for OKZ dose regimens 64 mg q2w and q4w, respectively. q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks

за исключением ритуксимаба, допускалось при условии их отмены на протяжении по крайней мере определенных периодов времени перед рандомизацией. Разрешалось использование нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов (ГК) в дозах, эквивалентных <10 мг/сут преднизона. Допускалось участие пациентов с латентным туберкулезом, если им была начата надлежащая противотуберкулезная терапия по крайней мере за 30 дней до рандомизации.

Рандомизация и обеспечение слепого режима. Пациенты рандомизировались в соотношении 2:2:1 для проведения терапии ОКЗ подкожно в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед, ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 4 нед или плацебо на протяжении 24 нед; распределение по терапевтическим группам осуществляла автоматическая рандомизационная система. На неделе 16 все пациенты в группе плацебо рандомизировались в соотношении 1:1 в слепом режиме для проведения терапии ОКЗ подкожно в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед или 64 мг 1 раз в 4 нед. Пациентов, у которых рандомизированная терапия была прекращена до недели 24, просили продолжить участие без проведения исследуемой терапии.

В отношении всех пациентов, исследователей, сотрудников клинических центров, контрактно-исследовательской организации и спонсора, участвующих в исследовании, соблюдался слепой режим. Оценка суставов выполнялась независимыми специалистами, не обладавшими информацией о характере исследуемого препарата и обо всех других оценках, проводимых в исследовании.

«Терапия поддержки». На неделе 14 пациентам, не достигшим 20% улучшения по критериям ACR20 во всех терапевтических группах, в дополнение к исследуемой терапии назначалась «терапия поддержки».

Конечные точки. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, достигших ответа по ACR20 на неделе 12. Вторичными конечными точками, в отношении которых соблюдался иерархический порядок, были достижение значения DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 based on CRP) <3,2, улучшение индекса HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), ответ по ACR50 и доля пациентов со значением CDAI (Clinical Disease Activity Index) $\leq 2,8$ балла (что соответствует ремиссии); все они оценивались на неделе 12.

Другими параметрами, регистрируемыми самими пациентами (Patient Reported Outcomes, PRO), были опросники SF-36 (Short Form-36 Health Survey), FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) и EQ-5D (EuroQol 5-Dimensions).

Многократно проводился мониторинг безопасности, включая оценку нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и лабораторных анализов, выполнявшихся

в центральной лаборатории.

Определение антител к препарату в образцах плазмы проводилось с помощью электрохемилюминисцентного метода (Covance Laboratories, Otley Road, Harrogate, North Yorkshire, HG3 1PY, UK). Для выявления нейтрализующих антител к препарату использовался клеточный анализ (Eurofins Bio-Pharma Product Testing Munich GmbH, Robert-Koch-Str. 3a-Haus 2, 82152 Planegg/Munich, Germany).

На протяжении всего исследования данные о безопасности рассматривались независимым внешним Советом мониторинга данных о безопасности. Значимые сердечно-сосудистые события анализировались Комитетом стандартизированной оценки сердечно-сосудистых событий. К значимым сердечно-сосудистым событиям относились: сердечно-сосудистая смерть или смерть по неустановленной причине, инфаркт миокарда без летального исхода, инсульт без летального исхода, транзиторная ишемическая атака, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, в связи с которой требовалась внеплановая реваскуляризация, а также процедуры реваскуляризации коронарных артерий.

Статистическая обработка. Для выявления различий между по крайней мере одним режимом дозирования ОКЗ и плацебо, согласно расчетным оценкам, размер выборки в 320 пациентов, рандомизированных в соотношении 2:2:1, позволял добиться достаточной разграничивающей статистической мощности (99% в статистическом тесте основной гипотезы — ответ по ACR20 на неделе 12 — и 82% в отношении

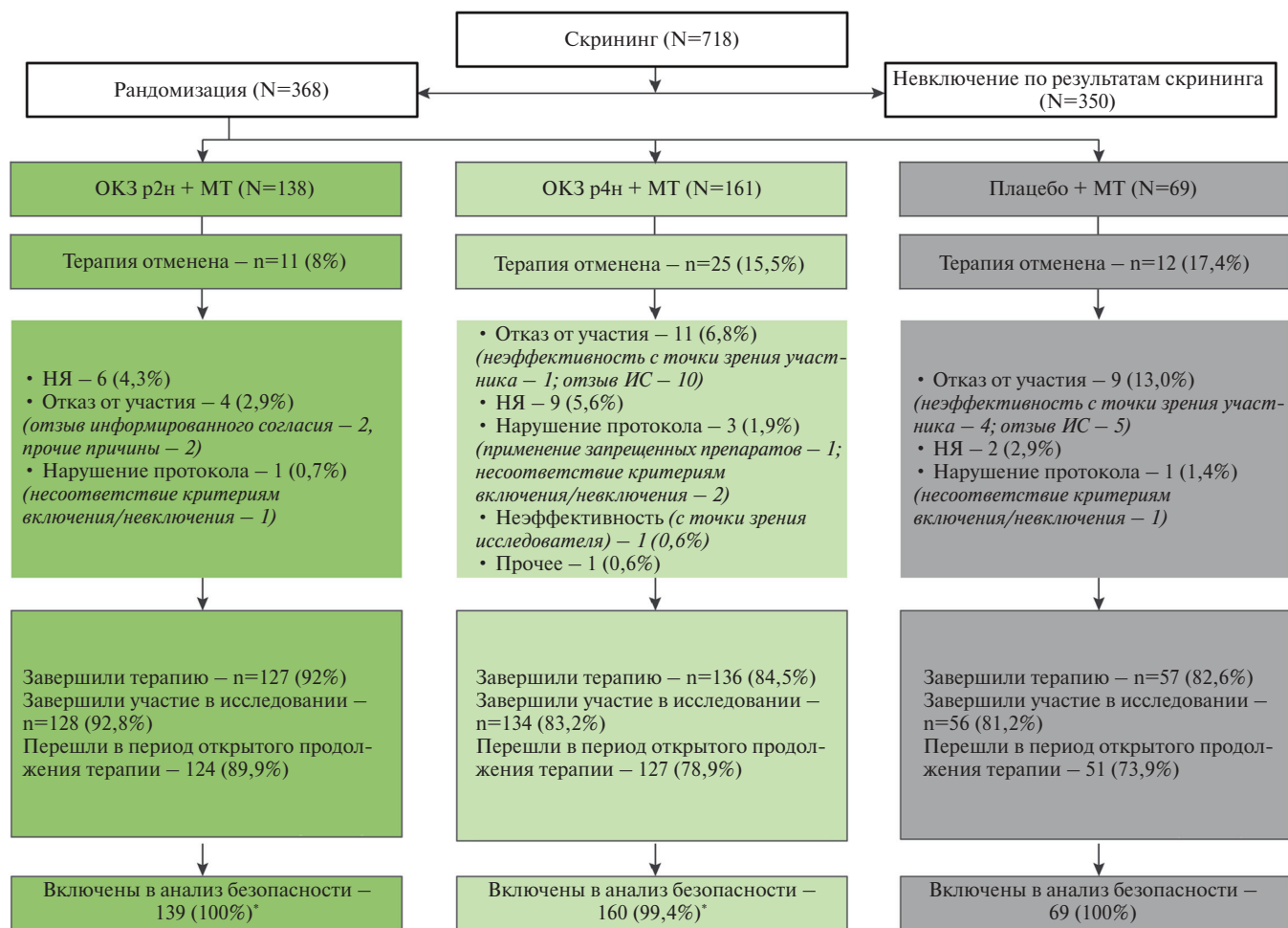


Рис. 2. Распределение пациентов. * – один пациент был рандомизирован в группу ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 4 нед, но фактически получал ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед. Пациентов, у которых терапия была досрочно прекращена и которые перешли в период наблюдения за безопасностью, считали завершившими участие в исследовании в целом, если у них были проведены все три визита наблюдения. Поэтому число пациентов, завершивших участие в исследовании, может превышать число пациентов, завершивших терапию. ИС – информированное согласие; N – количество пациентов в группе; N (%) – количество (%) пациентов; % – процент участников, рассчитанный от общего числа участников в популяции; p2n – 1 раз в 2 нед; p4n – 1 раз в 4 нед

Fig. 2. Patient disposition. *One patient was randomised to OKZ 64 mg q4w but actually received OKZ 64 mg q2w. Patients who discontinued treatment early and entered safety follow-up period were considered completers for the whole study if they performed all three follow-up visits. Therefore, the number of those who completed study can be higher than the number of treatment completers. IC, informed consent; N, number patient in the arm; N (%), number (%) patients; %, the percentage of subjects is calculated relative to the total number of subjects in the population; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks

важнейшей из вторичных конечных точек – частоты достижения значения DAS28-СРБ <3,2 на неделе 12).

Ответ по ACR20 на неделе 12 в каждой из групп активной терапии сравнивался с ответом на плацебо с использованием критерия χ^2 . Для контроля над общей частотой ошибок I типа при одностороннем уровне $\alpha=0,025$ проводилась коррекция по методу Бонферрони в отношении тестов, относящихся к сравнению каждого режима дозирования ОКЗ с плацебо (т. е. $\alpha=0,0125$ в одностороннем тесте для каждой группы дозирования в отношении первичной и вторичных конечных точек). Анализ бинарных вторичных конечных точек выполнялся так же, как и анализ первичной конечной точки. Анализ непрерывных конечных точек эффективности проводился с использованием ковариационной модели с коррекцией по исходным значениям соответствующих па-

раметров. В отношении первичной и вторичных конечных точек, в рамках каждого из режимов дозирования ОКЗ независимо, применялась стратегия гейткиппинга с фиксированной последовательностью оценки гипотез (рис. 1).

При проведении анализа бинарных параметров невозможность продолжения рандомизированной терапии вплоть до рассматриваемой точки времени определялась как отсутствие ответа по соответствующей конечной точке. В случаях пропуска визитов или невыполнения оценок по причинам, отличным от прекращения терапии или выбывания из исследования, пропущенные промежуточные данные восполнялись на основании результатов, полученных во время ближайших визитов. При проведении анализов непрерывных конечных точек пациенты, у которых к рассматриваемой точке времени рандомизированная терапия была досрочно

Таблица 1. Демографические и прочие исходные характеристики в популяции ИТТ*
Table 1. Demographic and other baseline characteristics (ITT population)*

Характеристика	ОКЗ 1 раз в 2 нед (n=138)	ОКЗ 1 раз в 4 нед (n=161)	Плацебо (n=69)
Возраст, годы, M (σ)	53,4 (12,7)	53,9 (11,7)	53,0 (13,7)
Женщины, n (%)	122 (88,4)	130 (80,7)	55 (79,7)
Расовая принадлежность, n (%):			
азиаты	6 (4,3)	3 (1,9)	2 (2,9)
негроидная раса или афроамериканцы	11 (8,0)	11 (6,8)	1 (1,4)
европеоидная раса	110 (79,7)	139 (86,3)	53 (76,8)
прочие/смешанная	11 (8,0)	8 (5,0)	13 (18,8)
Этническая принадлежность, n (%):			
латиноамериканское происхождение	64 (46,4)	77 (47,8)	42 (60,9)
нелатиноамериканское происхождение	74 (53,6)	84 (52,2)	27 (39,1)
Длительность РА, годы, M (σ)	11,8 (9,2)	12,7 (8,8)	9,8 (7,0)
Доза МТ, мг*, M (σ)	16,3 (3,7)	16,7 (3,8)	16,5 (3,8)
Длительность предшествующей терапии МТ, мес, M (σ)	74,7 (68,2)	71,3 (56,7)	66,3 (56,7)
Системная терапия ГК, n (%)	78 (56,5)	94 (58,4)	46 (66,7)
Доза преднизона или эквивалентная доза, мг, M (σ)	5,9 (2,3)	6,0 (2,3)	5,9 (2,1)
Предшествующее применение ≥2 ГИБП, n (%)	26 (18,8)	36 (22,4)	16 (23,2)
Предшествующее применение ≥3 ГИБП, n (%)	4 (2,9)	10 (6,2)	6 (8,7)
ИМТ, кг/м ² , M (σ)	28,8 (7,0)	29,2 (6,0)	28,4 (5,6)
РФ+ (≥20 МЕ/мл), n (%)	105 (76,1)	128 (79,5)	55 (79,7)
АЦЦП+ (>10 Е/мл), n (%)	96 (69,6)	124 (77,0)	58 (84,1)
СРБ (мг/л) [†] , M (σ)	20,7 (21,7)	21,4 (24,3)	19,4 (20,2)
ЧБС ^{††} , M (σ)	26,0 (13,7)	25,6 (12,8)	28,2 (13,7)
ЧПС ^{††} , M (σ)	16,8 (8,2)	17,0 (7,8)	19,3 (9,5)
DAS28-СРБ, M (σ)	5,9 (0,9)	6,0 (0,8)	6,2 (0,9)
CDAI (0–76), M (σ)	40,7 (12,5)	41,7 (10,6)	44,4 (11,7)
HAQ-DI, M (σ)	1,8 (0,6)	1,8 (0,6)	1,8 (0,6)
HAQ-DI <0,5, n (%)	2 (1,4)	3 (1,9)	5 (7,2)
ООЗП по ВАШ, мм, M (σ)	64,8 (20,5)	68,1 (19,1)	72,1 (18,5)
Боль по ВАШ, мм, M (σ)	67,2 (19,5)	69,3 (19,1)	69,6 (21,9)
ОАЗВ по ВАШ, мм, M (σ)	64,6 (17,8)	65,9 (17,5)	69,5 (14,9)

Примечание. * – 100% пациентов получали МТ; † – верхняя граница нормы – 6 мг/л; †† – суставной счет определялся по данным исследования 66–68 суставов. АЦЦП+ – позитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду; ИМТ – индекс массы тела; N – количество пациентов; Боль – оценка боли пациентом; ОАЗВ – оценка активности заболевания врачом; ООЗП – общая оценка заболевания пациентом; РФ+ – позитивность по ревматоидному фактору; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Note. *100% patients were on MTX. †Upper limit of normal=6 mg/L. ††Joints were assessed based on 66–68 joint counts. Anti-CCP, anti-cyclic citrullinated peptide positivity; BMI, body mass index; N, number of subjects; Pain, patient assessment of pain; PGA, Physician Global Assessment of Disease Activity; PtGA, Patient Global Assessment of Disease Activity; RF+, rheumatoid factor positivity; VAS, visual analogue scale.

прекращена, но которые при этом продолжали участвовать в исследовании, включались с использованием данных по всем проведенным измерениям, в том числе и оценки уже после прекращения терапии; в случае пропуска значений действовало допущение о возврате к исходным показателям

с применением методологии множественного восполнения и с учетом неопределенности пропущенных данных по методу Рубина [16].

Основной анализ проводился в популяции «назначенного лечения» (intention-to-treat, ИТТ), которая определялась как

Таблица 2. Основные результаты оценки эффективности на неделе 12 в популяции ИТТ
Table 2. Main efficacy results at week 12 in the intent-to-treat population

Показатель	ОКЗ 1 раз в 2 нед (n=138)	ОКЗ 1 раз в 4 нед (n=161)	Плацебо (n=69)
Первичная конечная точка			
Ответ по ACR20 (NRI), n (%)	84 (60,9)	96 (59,6)	28 (40,6)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо	0,203 (от 0,038 до 0,353)**	0,190 (от 0,030 до 0,337)**	
Вторичные конечные точки			
DAS28-СРБ <3,2, n (%)	55 (39,9)	45 (28,0)	8 (11,6)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо [#]	0,283 (от 0,139 до 0,396)***	0,164 (от 0,029 до 0,268)**	
HAQ-DI по методу средних наименьших квадратов (стандартная ошибка), средняя разность с исходными значениями	-0,49 (0,05)	-0,39 (0,04)	-0,32 (0,07)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо [#]	-0,17 (от -0,35 до 0,02)*	-0,07 (от -0,26 до 0,11)	
Ответ по ACR50 (NRI), n (%)	46 (33,3)	52 (32,3)	11 (15,9)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо [#]	0,174 (от 0,027 до 0,294)**	0,164 (от 0,020 до 0,278)**	
CDAI ≤2,8 (NRI), n (%)	9 (6,5)	5 (3,1)	0
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо [#]	0,065 (от -0,023 до 0,134)*	0,031 (от -0,052 до 0,083)	
Прочие конечные точки			
DAS28 (СРБ) <2,6 [†] , n (%)	30 (21,7)	25 (15,5)	3 (4,3)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо [#]	0,174 (от 0,059 до 0,267)**	0,112 (от 0,005 до 0,192)*	
CDAI <10 [†] , n (%)	43 (31,2)	41 (25,5)	9 (13,0)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо [#]	0,181 (от 0,040 до 0,296)**	0,124 (от -0,011 до 0,231)*	
Ответ по ACR70 (NRI), n (%)	27 (19,6)	21 (13,0)	4 (5,8)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо [#]	0,138 (от 0,021 до 0,232)**	0,072 (от -0,037 до 0,153)	
Улучшение HAQ-DI на ≥0,22 (NRI), n (%)	75 (54,3)	89 (55,3)	33 (47,8)
Сравнение разности рисков при сопоставлении с плацебо [#]	0,08 (от -0,086 до 0,236)	0,074 (от -0,084 до 0,229)	

Примечание. * – $p \leq 0,025$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с плацебо. [#] – 97,5% доверительный интервал рассчитан для сравнения ОКЗ и плацебо; [†] – не было предусмотрено в протоколе заранее (апостериорная оценка).

n (%) – количество (%) пациентов, достигших ответа на терапию; N – число участников; NRI (non-responder imputation) – восполнение данных на основании допущения об отсутствии ответа.

Note. * $p \leq 0,025$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ compared with placebo. [#]97.5% CI was calculated for comparison of OKZ vs PBO. [†]Not predefined by protocol (post hoc). n (%), number and percentage of responders; N, number of subjects; NRI, non-responder imputation.

все рандомизированные пациенты. В популяцию оценки безопасности были включены все участники, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата.

Статистические анализы, предусмотренные протоколом, проводились с помощью программы SAS (Statistical Analysis System) версии 9.4 или выше (SAS Institute).

Результаты

Распределение пациентов. Всего рандомизировано 368 пациентов для проведения терапии ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед (n=138), ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 4 нед (n=161) или плацебо (n=69; рис. 2). Все три терапевтические группы были хорошо сбалансированы по исходным демографическим параметрам и характеристикам заболевания (табл. 1). Большинство пациентов ранее получали ингибиторы ФНО α более 6 мес.

Всего до недели 16 включительно в этом исследовании дошли 326 пациентов: 129 (93,5%) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед, 139 (86,3%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед и 58 (84,1%) в группе плацебо. Среди пациентов, рандомизированных в группу плацебо, 32 и 26 были повторно рандомизированы в группы ОКЗ 1 раз в 2 нед и ОКЗ 1 раз в 4 нед соответственно.

Завершили 24-недельный период терапии 320 (87,0%) из рандомизированных участников: 127 (92,0%) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед, 136 (84,5%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед, 31 (96,9%) в группе плацебо, перешедших на терапию ОКЗ 1 раз в 2 нед, и 26 (100%) в группе плацебо, перешедших на терапию ОКЗ 1 раз в 4 нед. Большинство пациентов в этом исследовании далее перешли в период открытого продолжения терапии, меньшая часть – в период наблюдения за безопасностью: 9 (6,5%) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед, 14 (8,7%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед, 2 (6,3%) в группе плацебо, переведенных на

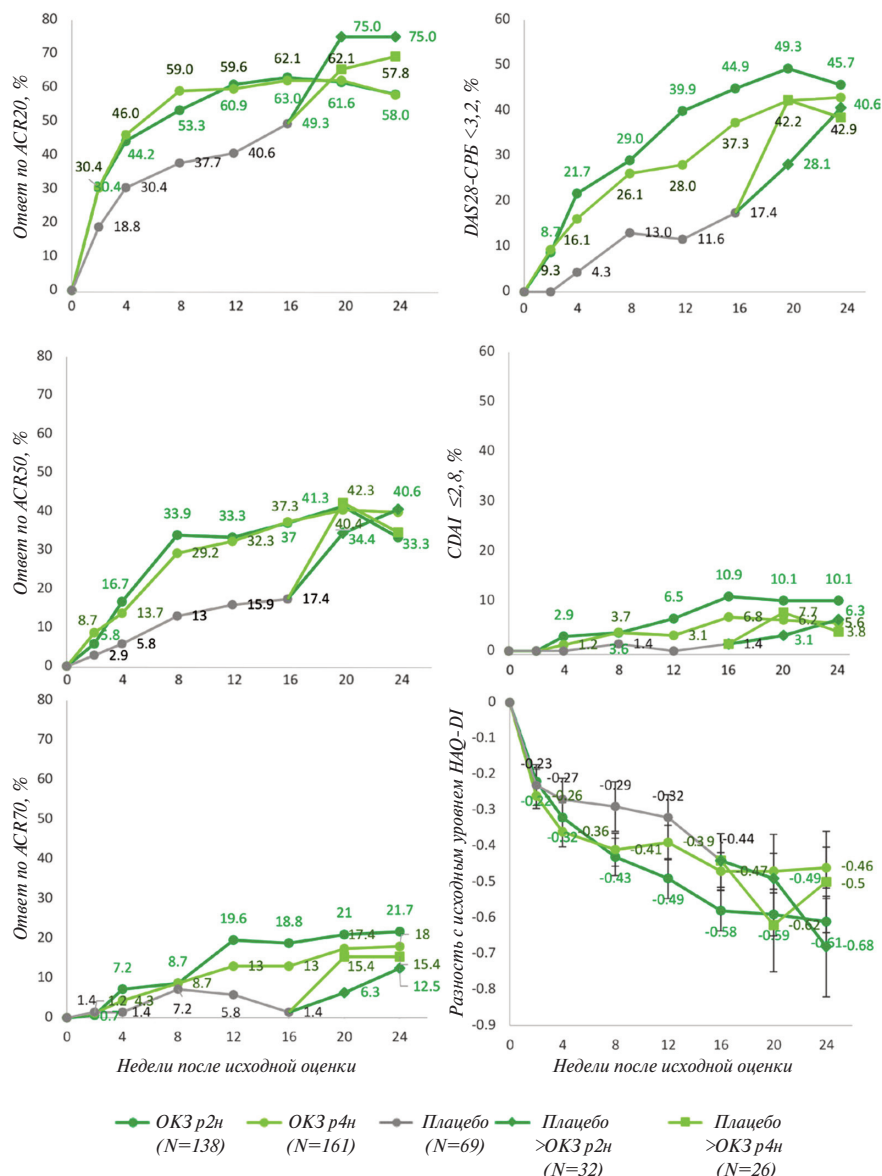


Рис. 3. Результаты оценки эффективности на всем протяжении двойного слепого периода терапии в популяции ИТТ

Fig. 3. Efficacy results during the double-blind treatment period (ITT population)

улучшение значений HAQ-DI по сравнению с исходными, при сопоставлении с группой плацебо это различие не достигало уровня статистической значимости, заранее определенного как $p < 0,0125$ ($p = 0,0227$ для группы ОКЗ 1 раз в 2 нед, $p = 0,1814$ для группы ОКЗ 1 раз в 4 нед).

Поскольку при проведении статистических тестов применялась стратегия гейткипинга, статистическую значимость различий по сравнению с плацебо в отношении таких ниже расположенных в иерархии параметров, как ответ по ACR50 и достижение ремиссии по CDAI ($CDAI < 2,8$), оценить не удалось, эти результаты следует рассматривать в качестве номинальных. Достижение ответа по ACR70 являлось поисковой конечной точкой, в связи с чем она не представлена в иерархической последовательности проведения статистических тестов.

При анализе частоты ответа по ACR20 в подгруппах не было выявлено влияния на эффективность ОКЗ таких факторов, как страна, пол, возраст, масса тела, ИМТ, исходная тяжесть заболевания, время после установления диагноза, длительность предшествующей терапии МТ, позитивность по АЦЦП и РФ.

Повторная рандомизация из группы плацебо для проведения терапии ОКЗ, выполнявшаяся на неделе 16, привела к быстрому улучшению всех оцениваемых параметров эффективности (см. рис. 3).

Параллельно основным конечным точкам эффективности наблюдалось и выраженное улучшение нескольких PRO, таких как психологические и соматические компоненты SF-36 (табл. 3).

Безопасность. Всего у 238 (64,7%) пациентов вплоть до недели 44 включительно

терапию ОКЗ 1 раз в 2 нед, и 3 (11,5%) в группе плацебо, переведенных на терапию ОКЗ 1 раз в 4 нед (см. рис. 2).

Эффективность. Частота ответа по ACR20 на неделе 12 составила 60,9% в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 59,6% в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед по сравнению с 40,6% в группе плацебо ($p < 0,01$ для обоих сравнений; табл. 2, рис. 3). Различия в частоте ответа по ACR20 в группах ОКЗ и группе плацебо отмечалось уже на неделе 2 и сохранялось на всем протяжении 24-недельного периода терапии (см. рис. 3). Статистически значимые различия по первой вторичной конечной точке – DAS28-CRP $< 3,2$ на неделе 12 – наблюдались у пациентов, получавших ОКЗ в любой дозе, по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$ в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и $p = 0,0035$ в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед; см. табл. 2).

Хотя на неделе 12 в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и ОКЗ 1 раз в 4 нед отмечалось количественно более выраженное

отмечались развивавшиеся во время лечения НЯ (НЯВЛ): 110 (64,3%) в целом у пациентов, получавших ОКЗ 1 раз в 2 нед (включая как получавших ОКЗ 1 раз в 2 нед с момента рандомизации, так и позже рандомизированных на неделе 16 в эту группу из группы плацебо), 111 (59,7%) в целом среди получавших ОКЗ 1 раз в 4 нед и 35 (50,7%) в группе плацебо вплоть до недели 16 включительно. Большинство НЯВЛ были легкими или умеренными и не относились к серьезным; наиболее распространенными НЯВЛ оказались инфекции. НЯВЛ, приводившие к отмене терапии, чаще наблюдались у пациентов группы ОКЗ 1 раз в 2 нед (7, или 4,1%) и ОКЗ 1 раз в 4 нед (10, или 5,4%), чем у пациентов, получавших плацебо (1, или 1,4%) на протяжении 16 нед перед повторной рандомизацией.

Всего до недели 16 включительно НЯВЛ отмечены у 197 пациентов (табл. 4). Серьезные НЯВЛ (СНЯВЛ) наблю-

Таблица 3. Средние исходные значения PRO и их изменения к неделе 12 по методу средних наименьших квадратов
Table 3. Mean baseline values and LSM changes from baseline to week 12 for PROs

Показатель	Исходно, M (σ)			Изменения по методу средних наименьших квадратов через 12 нед (стандартная ошибка)		
	ОКЗ 1 раз в 2 нед (n=138)	ОКЗ 1 раз в 4 нед (n=161)	плацебо (n=69)	ОКЗ 1 раз в 2 нед (n=138)	ОКЗ 1 раз в 4 нед (n=161)	плацебо (n=69)
ООЗП по ВАШ, мм	64,8 (20,5)	68,1 (19,1)	72,1 (18,5)	-24,9 (2,1)	-25,0 (1,9)	-16,9 (2,9)
Боль по ВАШ, мм	67,2 (19,5)	69,3 (19,1)	69,6 (21,9)	-28,2 (2,2)**	-27,5 (2,0)**	-15,0 (3,0)
HAQ-DI	1,79 (0,53)	1,78 (0,56)	1,78 (0,64)	-0,49 (0,05)*	-0,39 (0,04)	-0,32 (0,07)
SF-36 PCS	31,4 (6,8)	30,6 (7,2)	30,6 (5,9)	6,9 (0,7)**	5,7 (0,6)	3,9 (0,9)
SF-36 MCS	44,3 (12,6)	44,5 (11,1)	45,1 (10,2)	4,1 (0,8)*	3,4 (0,8)	0,5 (1,1)
FACIT-Fatigue	27,0 (10,2)	26,6 (10,6)	27,3 (9,9)	7,8 (0,9)	6,8 (0,8)	4,6 (1,2)
«Состояние здоровья сегодня» по EQ-5D	45,0 (23,35)	43,7 (22,42)	50,4 (28,31)	17,8 (2,06)	18,0 (1,92)	12,6 (2,92)

Примечание. Данные, пропущенные вследствие выхода из исследования, восполнялись на основании допущения о возврате к исходным параметрам. * – $p \leq 0,025$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с плацебо; # – вторичная конечная точка: для ОКЗ 1 раз в 2 нед $p = 0,0227$ и для ОКЗ 1 раз в 4 нед $p = 0,1814$ по сравнению с плацебо. MCS (Mental Component Summary) – психологический компонент здоровья; PCS (Physical Component Summary) – физический компонент здоровья.

Note. Missing data resulted from study withdrawal imputed based on the return to baseline assumption. * $p \leq 0,025$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ compared with placebo. #Secondary endpoint: OKZ q2w $p = 0,0227$ and OKZ q4w $p = 0,1814$ compared with placebo. MCS, Mental Component Summary; PCS, Physical Component Summary.

дались у 9 (6,5%) участников в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 3 (1,9%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед, в то время как в группе плацебо СНЯВЛ не выявлено (см. табл. 4). У пациента в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед развилась анафилактическая реакция в виде отека губ со снижением артериального давления. Эта нежелательная лекарственная реакция разрешилась на фоне приема преднизона в дозе 10 мг внутрь 2 раза в сутки и лоратадина в дозе 10 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 дней. Во время исследования не зарегистрировано НЯВЛ, приводивших к смерти, значимых сердечно-сосудистых событий, активного туберкулеза или перфораций желудочно-кишечного тракта. СНЯВЛ вплоть до недели 44 включительно чаще встречались у пациентов, получавших ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед. В исследовании отмечалась 1 оппортунистическая инфекция (случай опоясывающего герпеса, не являвшийся серьезным) у пациента, получавшего ОКЗ 1 раз в 2 нед.

Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке от 1 до ≤ 3 верхних границ нормы на протяжении исследования наблюдалось у 17 (12,2%) пациентов среди всех получавших ОКЗ 1 раз в 2 нед, у 12 (7,5%) пациентов среди всех получавших ОКЗ 1 раз в 4 нед и у 6 (8,7%) в группе плацебо; повышение уровня АЛТ > 3 верхних границ нормы зафиксировано только в группах, получавших ОКЗ: у 12 (8,7%) и 16 (10%) участников соответственно, при этом ни один из этих случаев не сопровождался увеличением содержания билирубина > 2 верхних границ нормы. Представлены также прочие отдельные отклонения в результатах общего клинического анализа крови и биохимического анализа крови и средняя динамика лабораторных параметров (рис. 4).

Всего у 23 (6,9%) участников среди получавших ОКЗ было подтверждено наличие антител к препарату когда-либо после исходных оценок, при этом случаев выявления ней-

трализующих антител не было. Хотя клиническая значимость этих данных для общей популяции пациентов с РА остается неясной, различий в клинических ответах или параметрах безопасности между пациентами в зависимости от того, появились ли у них антитела к препарату, в этом исследовании не установлено.

Обсуждение

Это исследование III фазы было проведено для оценки эффективности и безопасности ОКЗ у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α , т. е. в популяции с высокой потребностью в дополнительных видах терапии. В этом исследовании были достигнуты первичная конечная точка (ответ по ACR20 на неделе 12) и первая вторичная конечная точка (процент пациентов, у которых зафиксировано снижение DAS28-СРБ $< 3,2$): было доказано статистическое превосходство ОКЗ в обоих режимах дозирования над плацебо по этим двум важнейшим критериям. Кроме того, наблюдались количественно более выраженные клинические ответы со стороны большинства клинических параметров и некоторых параметров PRO при назначении ОКЗ 1 раз в 2 нед по сравнению с введением ОКЗ 1 раз в 4 нед, но ни дизайн, ни статистическая мощность данного исследования не позволяли выявить различия между отдельными дозами.

К неделе 12 не наблюдалось значимого улучшения нескольких клинических параметров, включая HAQ-DI, а также глубокого ответа, определявшегося как ремиссия по CDAI. Вместе с тем со стороны более строгих конечных точек, как правило, плато к неделе 12 не достигается (в то время как именно этот срок был выбран для оценки первичной конечной точки в силу этических соображений); в большинстве случаев плато и значимые отличия по сравнению с плацебо достигаются в промежутке между неделями 20 и 24 [17, 18]. В на-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Частота НЯВЛ, которые имели место у >3% пациентов, по системно-органному классам, и СНЯВЛ, развившихся вплоть до недели 16 включительно, в популяции оценки безопасности, n (%)
Table 4. Incidence of treatment-emergent adverse events by system organ class in >than 3% of patients and serious adverse events up to week 16 (safety population)

Системно-органный класс	ОКЗ 1 раз в 2 нед (n=139)	ОКЗ 1 раз в 4 нед (n=160)	Плацебо (n=69)
Число участников с ≥ 1 НЯВЛ	74 (53,2)	88 (55,0)	35 (50,7)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	7 (5,0)	8 (5,0)	5 (7,2)
Желудочно-кишечные нарушения	12 (8,6)	10 (6,2)	6 (8,7)
Общие нарушения и реакции в месте введения	7 (5,0)	12 (7,5)	3 (4,3)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	6 (4,3)	5 (3,1)	1 (1,4)
Инфекции и инвазии	28 (20,1)	36 (22,5)	18 (26,1)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	3 (2,2)	10 (6,2)	1 (1,4)
Отклонения лабораторных и инструментальных данных	21 (15,1)	21 (13,1)	4 (5,8)
Нарушения метаболизма и питания	9 (6,5)	11 (6,9)	1 (1,4)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	9 (6,5)	8 (5,0)	5 (7,2)
Нарушения со стороны нервной системы	3 (2,2)	5 (3,1)	2 (2,9)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	9 (6,5)	12 (7,5)	1 (1,4)
Нарушения со стороны сосудов	4 (2,9)	3 (1,9)	3 (4,3)
НЯВЛ, приведшие к смерти	0	0	0
Число участников с ≥ 1 СНЯВЛ	9 (6,5)	3 (1,9)	0

Примечание. n – число участников; % – процент участников от общего числа участников в терапевтической группе. Для кодирования НЯ использован Медицинский словарь для регуляторной деятельности (MedDRA) версии 21.1. НЯВЛ определяется как НЯ, которое произошло впервые или тяжесть которого увеличилась после первой дозы исследуемой терапии.

СНЯВЛ по системно-органному классам (*предпочтительным терминам*) были следующие: 1 пациент с нарушением со стороны печени и желчевыводящих путей (*холецистит*); 1 пациент с нарушением со стороны иммунной системы (*анафилактическая реакция*); 3 пациента с инфекциями и инвазиями (*воспаление подкожной клетчатки – 1, пилонидальная киста – 1, сепсис – 1*); 3 пациента с отклонениями со стороны лабораторных и инструментальных данных (*повышение уровня АЛТ – 1, аспаратаминотрансферазы – 1, трансаминаз – 1*); 2 пациента с нарушениями со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани (*грыжа межпозвоночного диска – 1, скелетно-мышечная боль в грудной клетке – 1*); 1 пациент с психическим нарушением (*тревожность*) и 1 пациент с нарушением со стороны сосудов (*гипертонический криз*).

Note. n, number of subjects; %, percentage of subjects calculated relative to the total number of subjects in the treatment arm. MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) V.21.1 was used to code AEs. A TEAE is defined as an AE that first occurred or worsened in severity after the first dose of the study treatment.

TEAE by organ class/preferred term were: 1 pt with hepatobiliary disorders/*cholecystitis*; 1 pt with immune system disorders/*anaphylactic reaction*; 3 pts with infections and infestations/*cellulitis* (1pt), *pilonidal cyst* (1pt), *sepsis* (1pt); 3 pts with investigations/*alanine aminotransferase increased* (1pt), *aspartate aminotransferase increased* (1pt), *transaminases increased* (1pt); 2 pts with musculoskeletal and connective tissue disorders/*intervertebral disc protrusion* (1pt), *musculoskeletal chest pain* (1pt); 1pt with psychiatric disorders/*anxiety* and 1 pt with vascular disorders/*hypertensive crisis*.

стоящем исследовании также отмечалось нарастание улучшения в интервале между неделями 12 и 24 (см. рис. 3). Что касается HAQ-DI, то хорошо известно, что с увеличением длительности заболевания различие между активной терапией и плацебо по этому показателю уменьшается, вплоть до полного исчезновения, предположительно вследствие нарастания числа необратимых функциональных нарушений по мере накопления повреждений, обусловленных длительностью РА [19, 20].

Поскольку по динамике HAQ-DI статистическая значимость различий достигнута не была, статистическая оценка последующих вторичных конечных точек могла проводиться лишь с использованием номинальных значений *p*. При использовании номинальных значений *p* результаты со стороны вторичных конечных точек ACR50 и CDAI <2,8, располо-

женных ниже в иерархии, подтверждали результаты со стороны первичной конечной точки. Клиническая эффективность ОКЗ сохранялась на всем протяжении 24-недельного периода терапии. Важно отметить, что повторная рандомизация из группы плацебо на терапию ОКЗ, проводившаяся на неделе 16, привела к быстрому улучшению всех параметров, отражающих активность заболевания, в такой степени, что этим пациентам удалось на неделе 24 приблизиться к той же степени контроля заболевания, что и у пациентов, получавших ОКЗ на всем протяжении 24-недельного периода.

Уменьшение активности заболевания сопровождалось параллельным улучшением большинства показателей PRO, включая SF-36 (как соматический, так и психологический компоненты), боли, EQ-5D и утомляемости.

В целом отмечались безопасность и хорошая переносимость ОКЗ, а число участников, у которых терапия была прекращена, было небольшим. Вместе с тем выявлено дозозависимое увеличение частоты СНЯ: больше СНЯ возникло при режиме терапии 1 раз в 2 нед; в других исследованиях ОКЗ при РА этого не наблюдалось [14, 21].

Не зарегистрировано смертельных исходов, число серьезных инфекций было незначительным, а каких-либо проблем со стороны безопасности не выявлено. Профиль безопасности ОКЗ, включая эффект препарата в отношении липидов сыворотки и печеночных трансаминаз, соответствовал наблюдаемому в других исследованиях ОКЗ, а также профилю безопасности таких зарегистрированных ингибиторов ИЛ6Р, как тоцилизумаб и сарилумаб [8, 9]. Полученные результаты позволяют предполагать возможное количественное превосходство по некоторым клиническим параметрам при использовании режима 1 раз в 2 нед по сравнению с режимом 1 раз в 4 нед, в то же время нужно указать на лучшую безопасность режима 1 раз в 4 нед. Вместе с тем, возможно, ни дизайн, ни статистическая мощность в этом исследовании не позволяют сделать определенных выводов о выборе оптимальной дозы ОКЗ у отдельно взятого пациента. Для накопления дополнительной информации о редких проблемах со стороны безопасности необходимы постмаркетинговое наблюдение и сбор данных с помощью регистров, как это делается при изучении других препаратов.

Было установлено, что провоспалительные цитокины, одним из которых является ИЛ6, играют ключевую роль в патогенезе РА, а ингибирование сигнальной активности, связанной с ИЛ6Р, уже зарекомендовало себя как высокоэффективный подход к лечению РА. ИЛ6 в качестве лиганда потенциально может являться особенно привлекательной терапевтической мишенью, исходя из предположения о различиях между уровнями данного плейропотентного цитокина в крови и экспрессией его рецепторов — как растворимых, так и связанных с клетками. Поэтому важно в полном объеме изучить данный механизм действия, особенно у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии ингибиторами ФНО α .

Что касается потенциальных антигенных сайтов в молекуле ИЛ6 [22], мишенями сирукумаба и клзакизумаба является сайт 1; при этом нарушается связывание ИЛ6 с соответствующим ИЛ6 α трехмолекулярного комплекса

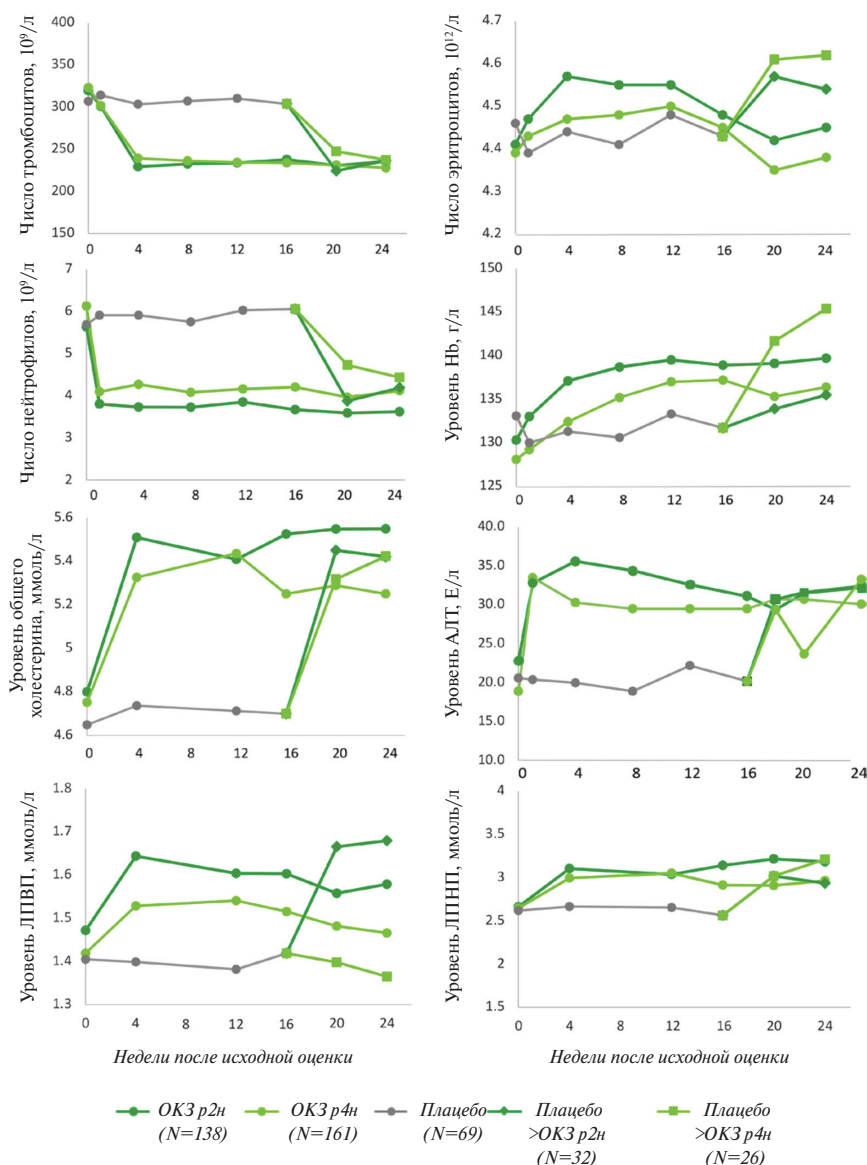


Рис. 4. Средняя динамика лабораторных показателей во время периода двойной слепой терапии в популяции оценки безопасности. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; Hb — гемоглобин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности. Эти данные были частично представлены на ежегодной конференции ACR в 2021 г. [29] и на конференции Британского общества ревматологии в 2021 г. [30].

Fig. 4. Mean changes in laboratory values during the doubleblind treatment period (Safety population). HDL, high-density lipoproteins; Hb, Hemoglobin; LDL, low-density lipoproteins. Elements of these data were presented at the annual meeting of the American College of Rheumatology 2021 [29] and the British Society of Rheumatology Conference 2021 [30]

ИЛ6–ИЛ6Р–gp130. Следует отметить, что ОКЗ связывается с сайтом 3 и ингибирует взаимодействие как ИЛ6, так и димера ИЛ6–ИЛ6Р с отвечающей за передачу сигнала β -рецепторной субъединицей gp130 в составе рецепторного комплекса [12–14, 21]. Вследствие этого ОКЗ блокирует формирование итогового гексамера на молекулярном уровне, в то время как другие ингибиторы ИЛ6 предотвращают формирование димера. Преимуществом такого подхода является то, что димеры ИЛ6 и растворимого ИЛ6Р более не могут связываться с отвечающим за передачу сигнала элементом

рецептора на клеточной мембране, что приводило бы к продолжающейся активации клеток.

Кроме того, механизм действия данного препарата также отличается от такового двух зарегистрированных ингибиторов сигнальной активности, связанной с ИЛ6, представляющих собой моноклональные антитела к его рецептору. Теоретически уровни растворимых ИЛ6Р у пациентов с РА намного превышают уровни самого этого цитокина (ИЛ6), в связи с чем для нейтрализации лиганда требуется меньшее количество моноклонального антитела, чем для воздействия на ИЛ6Р. Этим могут быть обусловлены значительные фармакокинетические и фармакодинамические отличия от ингибиторов ИЛ6Р [23, 24].

Преимущества ОКЗ заключаются в том, что при использовании данного препарата, представляющего собой прямой ингибитор ИЛ6, для достижения терапевтического ответа требуется вводить меньшее количество белка, при этом режим введения 1 раз в 4 нед может представлять определенные преимущества для пациента по сравнению с введениями 1 раз в неделю и 1 раз в 2 нед, которые необходимы при назначении двух зарегистрированных антител к ИЛ6Р.

Изучалось применение двух других блокаторов лиганда ИЛ6 – сирукумаба и клазакизумаба – при РА. Хотя продемонстрирована клиническая эффективность обоих препаратов, сирукумаб не зарегистрирован Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (Food and Drug Administration, FDA) для лечения РА вследствие увеличения смертности при более длительной терапии (NCT01604343) [10]. Несмотря на продемонстрированную эффективность клазакизумаба в исследовании II фазы (NCT02015520), компания прекратила его дальнейшую разработку при РА, сосредоточившись на изучении этого препарата по такому показанию, как хроническое отторжение почечного трансплантата (NCT03744910).

Основными ограничениями настоящего исследования являются относительно небольшой размер выборки, хотя и сравнимый с таковым в исследованиях других молекул в данной популяции, что лимитирует возможность широкой экстраполяции полученных результатов, а также небольшая длительность плацебо-контролируемого периода (что было обусловлено соображениями этического характера).

Еще одно ограничение – высокая частота ответов на плацебо. Этот феномен наблюдался и в других исследованиях, недавно проведенных при РА [25, 26]. Предполагаемыми причинами считаются улучшение приверженности терапии МТ вследствие особого внимания, уделяемого этому вопросу исследователями в текущих клинических исследованиях [27, 28]. Как и при проведении других испытаний у пациентов с РА и неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α , группа активного сравнения не использовалась.

В целом в настоящей работе подтверждены результаты двух ранее проведенных исследований III фазы, в которых была продемонстрирована существенная эффективность нового ингибитора ИЛ6 ОКЗ при приемлемом профиле токсичности, а также получены данные о более длительном его применении.

Заключение

В настоящем исследовании III фазы, проведенном у пациентов с активным РА и неадекватным контролем активности заболевания при использовании ингибиторов ФНО α , терапия ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед и в дозе 64 мг 1 раз в 4 нед в комбинации с МТ сопровождалась значительным уменьшением выраженности клинических проявлений РА по сравнению с комбинацией плацебо и МТ на протяжении 24-недельного периода, при этом профиль безопасности был схож с таковым у уже зарегистрированных ингибиторов ИЛ6.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023–38.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1–26.
- Smolen JS, Landewij RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685–99.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA* 2018;320:1360–72.
- Johnson KJ, Sanchez HN, Schoenbrunner N. Defining response to TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis: the negative impact of anti-TNF cycling and the need for a personalized medicine approach to identify primary non-responders. *Clin Rheumatol* 2019;38:2967–76.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1108–23.
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015;16:448–57.
- Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-Term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open* 2019;5:e000887.
- Hushaw LL, Sawaqed R, Sweis G, et al. Critical appraisal of tocilizumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:143–52.
- Kenney B. Janssen receives complete response letter from U.S. FDA for sirukumab biologics license application, 2017. Available: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/janssen-receives-complete-response-letter-from-us-fda-for-sirukumabbiologics-license-application> [Accessed 1 Jul 2022].
- Shaw S, Bourne T, Meier C, et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs* 2014;6:774–82.
- Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised phase IIb study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1607–15.
- Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol* 2016;26:15–23.
- Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;387:715–26.
- Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomized controlled phase III study. *Ann Rheum Dis* 2022;81:469–79.
- Rubin DB. Multiple imputation for non-response in surveys. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 1987.
- Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y,

- et al. Sarilumab and Nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:277-90.
18. Fleischmann R, Pangan AL, Song I-H, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71: 1788-800.
19. Aletaha D, Strand V, Smolen JS, et al. Treatment-Related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: a pooled analysis of clinical trial results. *Ann Rheum Dis* 2008;67:238-43.
20. Smolen JS, Aletaha D, Grisar JC, et al. Estimation of a numerical value for joint-damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1058-64.
21. Feist E, Chohan S, Fatenejad S, et al. P131 Efficacy and safety of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active RA inadequately controlled by methotrexate: placebo and active controlled study. *Rheumatology* 2021;60:keab247.126.
22. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015;16:448-57.
23. Robak T, Gladalska A, Stepie H, et al. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 1998; 7:347-53.
24. Scheller J, Garbers C, Rose-John S. Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Semin Immunol* 2014;26:2-12.
25. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88-95.
26. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80:848-58.
27. Kerschbaumer A, Rivai ZI, Smolen JS, et al. OP0127 CONFOUNDING EFFECTS OF CONTINUED METHOTREXATE IN PLACEBO ARMS (PLC) OF RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) CLINICAL TRIALS – A POST-HOC ANALYSIS OF TWO RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS (RCTS). *Ann Rheum Dis* 2021;80:71-2.
28. Kerschbaumer A, Rivai ZI, Smolen JS. Impact of pre-existing background therapy on placebo responses in randomised controlled clinical trials of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022. [Epub ahead of print: 20 Jun 2022].
29. Fleischmann RM, Feist E, Fatenejad S. Efficacy and safety of Olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by TNF- α inhibitor therapy. *Arthritis Rheumatol* 2021;73
<https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-olokizumab-in-a-phase-iii-trial-of-patients-with-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis-inadequately-controlled-by-tnf-%ce%b1-inhibitor-therapy/>
30. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. P136 Efficacy and safety of olokizumab in a phase III trial in patients with moderately to severely active RA inadequately controlled by TNF- α inhibitor therapy. *Rheumatology* 2021;60: keab247.132.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2023/15.03.2023/18.03.2023

Вклад авторов

Компания АО «Р-Фарм» участвовала в дизайне исследования, сборе и анализе данных, интерпретации данных и проверке информации, приведенной в данной публикации. MS, SF и ЕК участвовали в разработке концепции и проведении анализа данных. Все авторы обладали неограниченным доступом к данным исследования и вносили вклад в интерпретацию результатов. Авторы не получали гонорар в связи с подготовкой данной публикации. Все авторы несут ответственность за все решения по содержанию и редактированию. Помощь в составлении научно-медицинского текста по указаниям авторов, а также поддержка в его редактировании была предоставлена доктором Софией Кузькиной (АО «Р-Фарм», Россия) в соответствии со стандартом CONSORT 2010: «Пересмотренные указания по предоставлению результатов рандомизированных исследований, проводимых в параллельных группах» (<https://www.bmj.com/content/340/bmj.c332>) и руководствами Надлежащей практики публикаций (<http://annals.org/aim/article/2424869>). EF отвечает за контент в целом в качестве гаранта.

Финансирование

РКИ NCT02760433 финансировалось АО «Р-Фарм».

Конфликт интересов

Анализ финансировался компанией АО «Р-Фарм». EF: гранты на проведение научных работ от компаний BMS, Eli Lilly, Novartis, Roche; гонорары за консультационные услуги от компаний AbbVie, BMS, Eli Lilly, Gilead Sciences, Galapagos, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi; участие в работе научных президиумов по поручению компаний AbbVie, BMS, Eli Lilly, Gilead Sciences, Galapagos, Medac, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi. SF: гонорары за консультационные услуги от контрактно-исследовательских организаций ICON и PPD, является владельцем акций Pfizer, INC, гонорары за консультационные услуги от компании «Р-Фарм». ЕК: является сотрудницей компании «Р-Фарм», не владеет акциями «Р-Фарм»; ML: гранты на проведение научных работ от компаний Amgen, Biogen, UCB, Sun Pharmaceuticals, AbbVie, Pfizer, Novartis, Lilly, GSK, «Р-Фарм». ЕН: участие в работе научных президиумов по поручению компаний AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer. СГ и МС: являются сотрудниками «Р-Фарм», не владеет акциями «Р-Фарм». JS: гранты на проведение научных работ от компаний AbbVie, Astra-Zeneca, Lilly; гонорары за консультационные услуги от компаний AbbVie, Galapagos/Gilead, Novartis, Sandoz, BMS, Samsung, Sanofi, Chugai, «Р-Фарм», Lilly; участие в работе научных президиумов по поручению компаний Samsung, Lilly, «Р-Фарм», Chugai, MSD, Janssen, Novartis-Sandoz; Editor, ARD. RF: гонорары за консультационные услуги от компаний AbbVie, BMS, Gilead, Galvani, GSK, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, «Р-Фарм», UCB; участие в работе научных президиумов по поручению компаний AbbVie; Pfizer; «Р-Фарм». Формы раскрытия интересов, предоставленные авторами, приводятся вместе с полным текстом данной статьи.

Участие пациентов и общественности

Пациенты и/или общественность не были задействованы при планировании дизайна, проведении, предоставлении или распространении результатов этого исследования.

Согласие пациентов на публикацию

Не применимо.

Этическое одобрение

Протокол исследования был одобрен этическими комитетами и регуляторными органами во всех отдельно взятых исследовательских центрах, а каждый пациент предоставил информированное согласие. Данное исследование проводилось в соответствии с требованиями ICH GCP и Хельсинкской декларации.

Происхождение материала и его экспертное рецензирование

Без соответствующих поручений; внешнее экспертное рецензирование.

Заявление о доступности данных

Данные находятся в общедоступном хранилище. Данные могут быть предоставлены в ответ на обоснованный запрос. Данные, полученные в этом исследовании, доступны на веб-сайте: <https://clinicaltrials.gov>, а дополнительные данные могут быть предоставлены по запросу Сергеем Гришиным: sa.grishin@rpharm.ru.

Вспомогательный материал

Данный материал предоставлен автором/авторами. Он не проверялся издательством BMJ Publishing Group Limited (BMJ) и, возможно, не подвергался процедуре экспертного рецензирования. Любые обсуждаемые мнения и рекомендации отражают исключительно точку зрения автора/авторов и не поддерживаются BMJ. BMJ не берет на себя никакой ответственности и обязательств в связи с какими-либо выводами, основанными на данном материале. В тех случаях, когда контент содержит какие-либо переведенные материалы, BMJ не гарантирует точность и достоверность переводов (включая, в частности, но не ограничиваясь этими примерами, локальные регуляторные требования, клинические руководства, терминологию, названия препаратов и их дозы), а также не отвечает ни за какие-либо ошибки и/или пропуски, допущенные в ходе перевода и адаптации либо иным образом.

Открытый доступ

Данная статья распространяется в открытом доступе, согласно лицензии Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), разрешающей прочим лицам распространение, объединение фрагментов, адаптацию и составление новых материалов на основании данной работы в некоммерческих целях, с лицензированием полученных в этой связи материалов на иных условиях, с обязательным оформлением надлежащей ссылки на оригинальную работу, адекватным ее упоминанием и указанием любых сделанных изменений, а также некоммерческого использования (см. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Данная статья была впервые опубликована в журнале *Annals of the Rheumatic Diseases*. Издатель, BMJ Group (Лондон), предоставил разрешение на перевод статьи и ее публикацию в журнале «Современная ревматология». BMJ не несет никакой ответственности за качество или точность этого перевода.

Fatenejad S. <http://orcid.org/0000-0002-3005-9439>

Корнева Е.В. <http://orcid.org/0000-0002-4085-5869>

Насонов Е.Л. <http://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Fleischmann R.M. <http://orcid.org/0000-0002-6630-1477>