

**РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ VCD-085-8/PATERA
ПО ПРЕПАРАТУ ЭФЛЕЙРА®
(НЕТАКИМАБ) У ПАЦИЕНТОВ
С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

BIOSCAD
Biotechnology Company

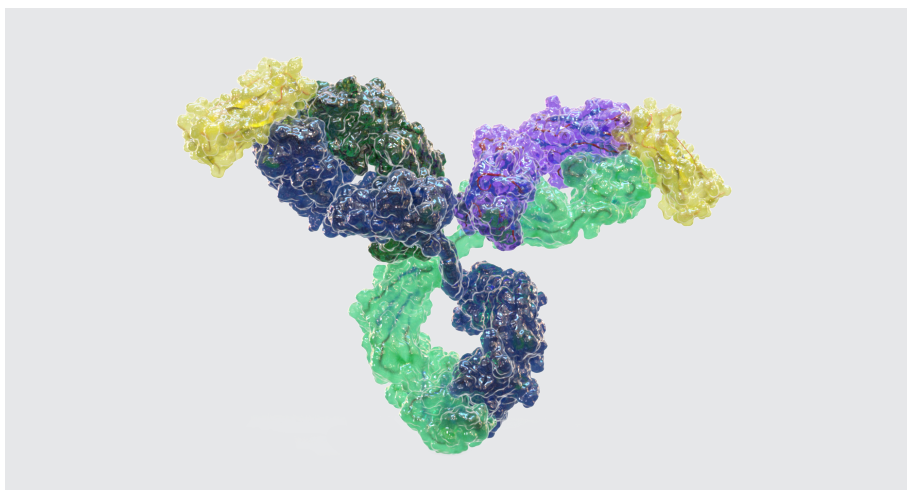
СОДЕРЖАНИЕ

Эфлейра® (нетакимаб) 4

Сравнение с ингибиторами ИЛ-17 5

Клиническое исследование BCD-085-8/PATERA 6

ЭФЛЕЙРА® (НЕТАКИМАБ)



ОРИГИНАЛЬНЫЙ NEXT-IN-CLASS ИНГИБИТОР ИЛ-17

За основу антитела взят иммуноглобулин ламы, максимально близкий к иммуноглобулинам человека и уникальный по структуре наличием только 2 тяжелых цепей.

В процессе «умной гуманизации» последовательности аминокислот лам остались только в CDR-регионах, и в структуру антитела были добавлены легкие человеческие цепи. Все это позволило обеспечить максимальную аффинность к ИЛ-17 и низкую иммуногенность препарата.

«Тройная мутация» в Fc-фрагменте препарата нетакимаб увеличивает время полужизни антитела по сравнению с природными иммуноглобулинами и обеспечивает лучший профиль переносимости.

Нетакимаб связывается с IL-17A и IL-17F, ингибирует в терапевтических концентрациях IL-17A.

СРАВНЕНИЕ С ИНГИБИТОРАМИ ИЛ-17

| | Secukinumab (Novartis) ¹ | Ixekizumab (Eli Lilly) ² | Netakimab (BIOCAD) ³ |
|--|---|---|---|
| Тип антитела | Человеческое | Гуманизированное | Гуманизированные тяжелые цепи (лама) и человеческие легкие цепи |
| Fc-фрагмент | IgG1 дикий | IgG4 мутант S228P | IgG1 (сниженной ADCC) |
| Константа диссоциации (ИЛ17A) | 122 × 10 ⁻¹² М | 1,8 × 10 ⁻¹² М | <1 × 10 ⁻¹² М |
| IC50 | 500 pM | 50 pM | 40 pM |
| Разовая доза | 150-300 мг | 80 мг | 120 мг |
| Форма выпуска и способ введения | Концентрированный раствор для ПК введения | | |

ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) – антителозависимая клеточная цитотоксичность.
IC50 (half-maximal inhibitory concentration) – концентрация полумаксимального ингибирования.

¹ Cosentix. Assessment report EMA/CHMP/389874/2014.

² Taltz. Assessment report EMA/CHMP/190631/2016.

³ Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-210.

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата нетакимаб у пациентов с псориатическим артритом.

Фаза III

Исследование продолжается. Завершены 24 недели исследования

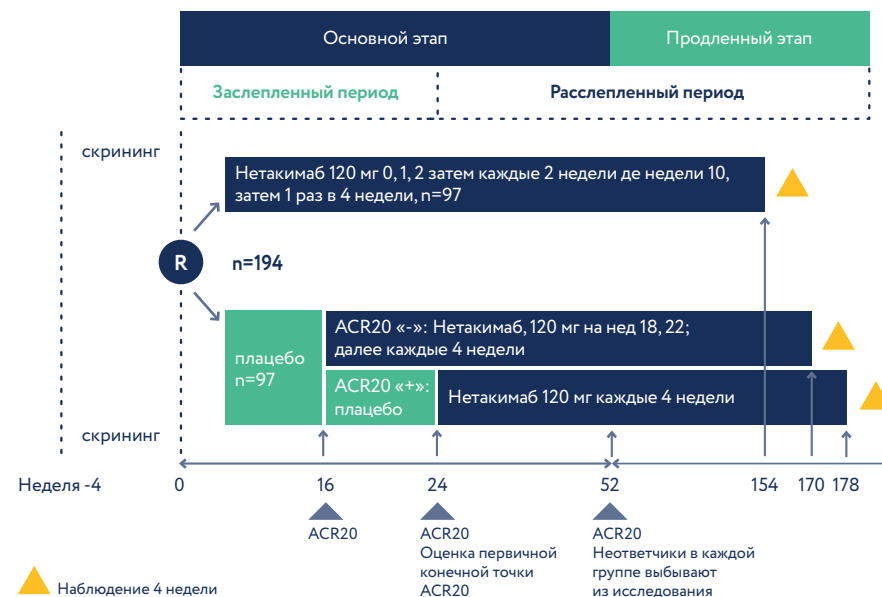
Исследование проводится на территории РФ и Республики Беларусь.

Цель исследования: Изучить эффективность и безопасность нетакимаба в сравнении с плацебо у пациентов с псориатическим артритом.

Популяция пациентов: 194 пациента с активным псориатическим артритом несмотря на стандартную терапию (наличие ≥ 3 болезненных суставов из 66 и ≥ 3 припухших суставов из 68).

Лечение: Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 одну из 2-х групп исследования и получали нетакимаб в дозе 120 мг или плацебо в виде подкожных инъекций еженедельно первые 3 недели (индукция) и далее 1 раз в 2 недели до недели 10 включительно, затем каждые 4 недели начиная с недели 14. На неделе 16 оценивалась эффективность проводимой терапии, пациенты из группы плацебо, достигшие ACR20 продолжали получать плацебо на неделе 18 и 22, пациенты не достигшие ACR20 получали нетакимаб в дозе 120 мг на неделе 18 и 22. На 24-й неделе завершён заслепленный период исследования, у пациентов была определена эффективность терапии (первичная конечная точка – ACR20). Начиная с недели 26 все пациенты получают терапию нетакимаб в дозе 120 мг каждые 4 недели. Исследование продлится до 3-х лет.

Первичная конечная точка: ACR20 на неделе 24.



Дополнительные конечные точки для оценки эффективности (1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 30, 38, 46, 54, 62, 70, 78, 86, 94, 102, 114, 126, 138, 146 и 154 неделя): ACR20/50/70, PsARC, DAS28-CRP, HAQ-DI, DAPSA, PASI75/90/100, NAPS1, LEI, LDI ASDAS-CРБ BASDAI, оценка боли в течение суток, С-реактивный белок, оценка числа болезненных и припухших суставов (из 68/66). На неделе 2, 4, 8, 16, 24, 38, 54, 78, 102, 126 и 154: WPAI, EuroQoL 5D, DLQI. На неделе 16, 24, 54, 78, 102, 126 и 154: доля пациентов, достигших минимальной активности заболевания. На неделе 24, 54, 102 и 154: доля пациентов с отсутствием рентгенологической прогрессии (изменение модифицированного (van der Heijde) балла по методу Шарпа ≤ 0), SF-36.

Оценка безопасности (0-182 неделя): частота развития нежелательных явлений, включая серьезные нежелательные явления, нежелательные явления 3-4 степени токсичности в каждой группе; частота случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития нежелательных явлений.

Оценка иммуногенности: Частота образования связывающих и нейтрализующих антител к препарату нетакимаб.

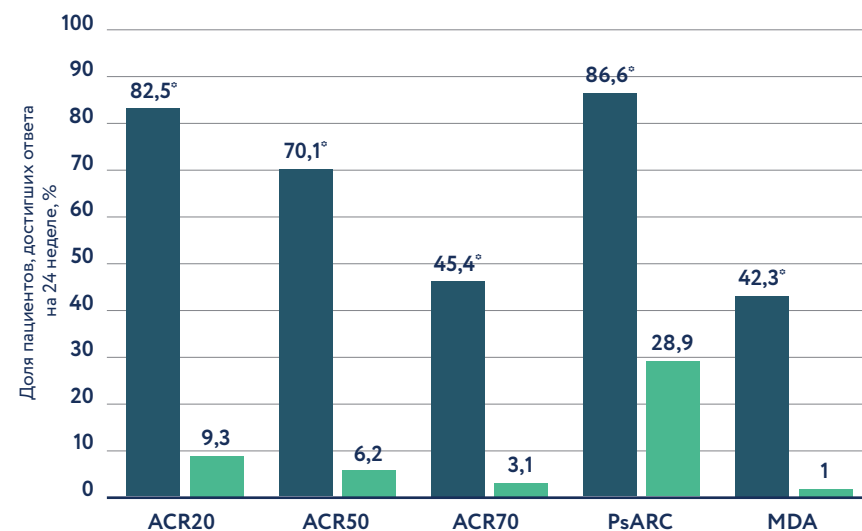
Основные исходные характеристики псориатического артрита

| Параметр | Нетакимаб (n=97) | Плацебо (n=97) |
|--|------------------|----------------|
| Длительность заболевания, месяцы | 63,1 | 68,2 |
| Индекс DAPSA | 32,2 (73,12) | 33,5 (77,49) |
| Количество болезненных суставов (68) | 12,9 (9,97) | 12,0 (9,88) |
| Количество припухших суставов (66) | 7,0 (4,93) | 7,2 (7,18) |
| Индекс ASDAS-CPB | N=54 | N=50 |
| | 3,4 (1,16) | 3,4 (1,28) |
| Индекс BASDAI | 5,58 (1,8) | 5,79 (1,94) |
| Индекс LDI | N=30 | N=31 |
| | 75,72 (89,96) | 98,50 (113,03) |
| Индекс LEI | N=46 | N=48 |
| | 2,3 (1,4) | 2,6 (1,3) |
| Терапия | N = 97 | N = 97 |
| НПВП | 97 (100%) | 97 (100%) |
| Приём метотрексата на момент скрининга | 83 (85,57%) | 83 (85,57%) |
| Предшествующая терапия иФНОα | 22 (22,68%) | 17 (17,53%) |

В исследование включались пациенты с активным ПсА (наличие на скрининге 3-х или более болезненных суставов из 68 и 3-х или более припухших суставов из 66 несмотря на предшествующую терапию БПВП и/или ингибиторами ФНО). Исследуемые группы были сопоставимы по основным характеристикам ПсА и предшествующей терапии заболевания. 77,3% пациентов в группе нетакимаба были ГИБП-наивными.

Эффективность

Первичной конечной точкой оценки эффективности являлось достижение ACR20 на неделе 24. В группе нетакимаба доля пациентов, достигших ACR20 на неделе 24, составила 82,5% пациентов, в группе плацебо – 9,3% ($p < 0,0001$).



* $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо ■ нетакимаб 120 mg (n=97) ■ плацебо (n=97)

Рис. 1 – Доли пациентов, достигших ACR20/50/70, PsARC, MDA на 24 неделе терапии.

Сравнение дополнительных параметров для оценки эффективности также подтвердило результаты, полученные при оценке первичной конечной точки. Так оценка ACR20/50/70, PsARC, минимальная активность заболевания (MDA) показала, что группа исследуемого препарата характеризовалась достоверно большей частотой достижения указанных ответов, в сравнении с плацебо.

BCD-085-8/PATERA

Эффективность

Максимальная скорость формирования ответа на терапию нетакимабом была зафиксирована на протяжении первого месяца лечения. Уже через неделю после первого введения нетакимаба около 14% пациентов отмечали улучшение, соответствующее ACR20.

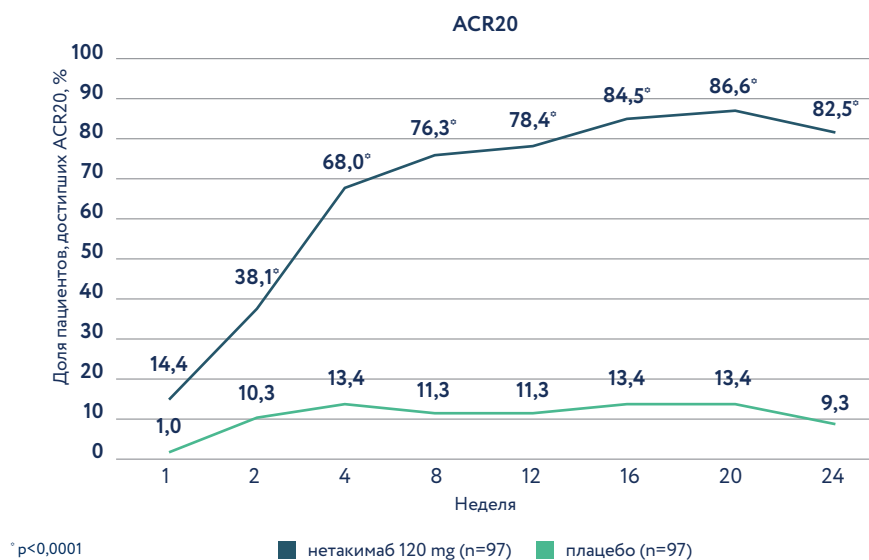


Рис. 2 – Доли пациентов, достигших ACR20 в каждой точке оценки на протяжении 24 недель исследования.

BCD-085-8/PATERA

Эффективность

Показано достоверное превосходство нетакимаба над плацебо для ответов ACR50/70 начиная с недели 2 и 4 (p < 0,05).

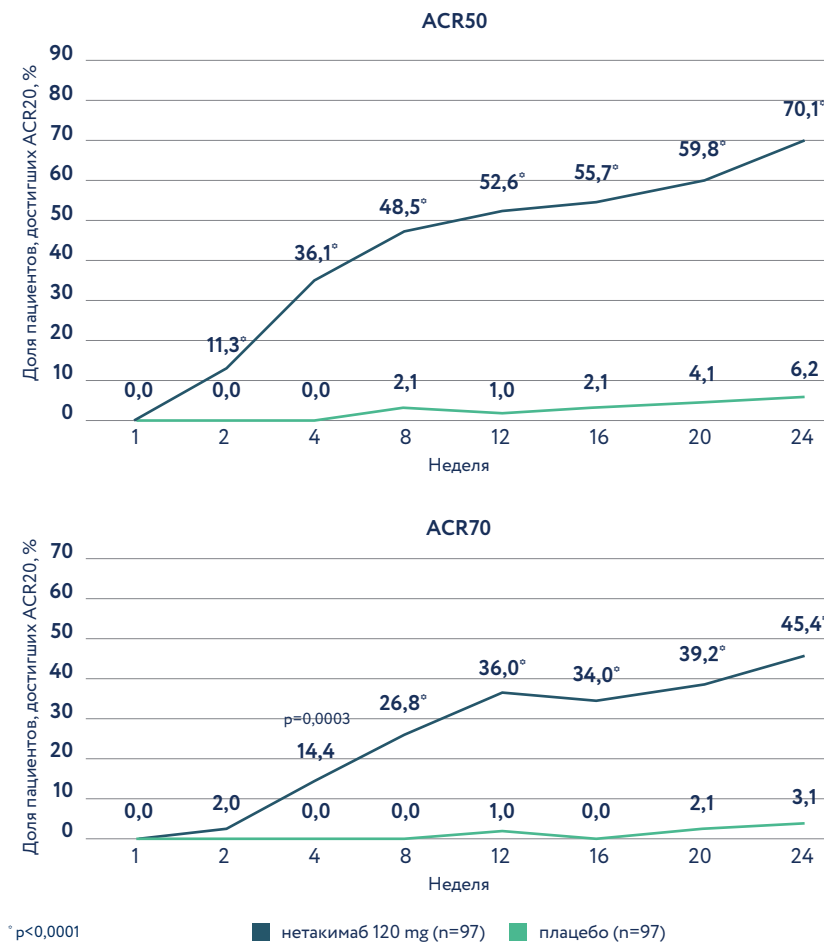


Рис. 3 – Доли пациентов, достигших ACR50/70 в каждой точке оценки на протяжении 24 недель исследования.

Эффективность

Более 50% пациентов отвечают на терапию нетакимабом по критериям PsARC уже на 2 неделе терапии.

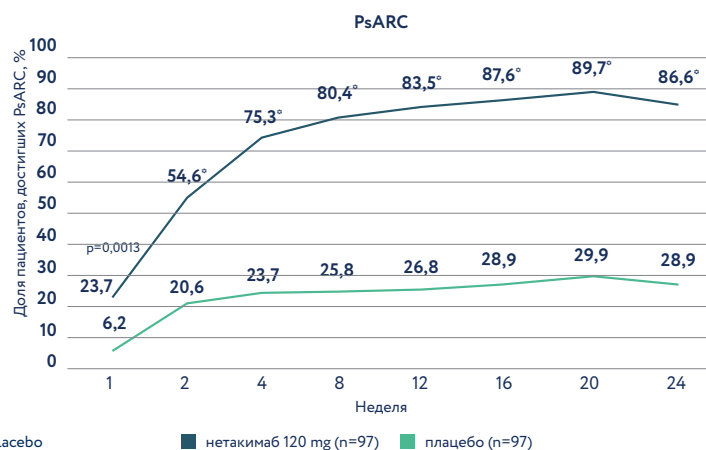


Рис. 4 – Доли пациентов, достигших ответа на терапию по критериям PsARC

40% пациентов достигают минимальной активности заболевания к 16 неделе терапии нетакимабом.



Рис. 5 – Доли пациентов, достигших минимальной активности заболевания на неделе 16 (А) и неделе 24 (Б)

Эффективность

Нетакимаб демонстрирует выраженный терапевтический эффект в отношении аксиальных проявлений ПсА.

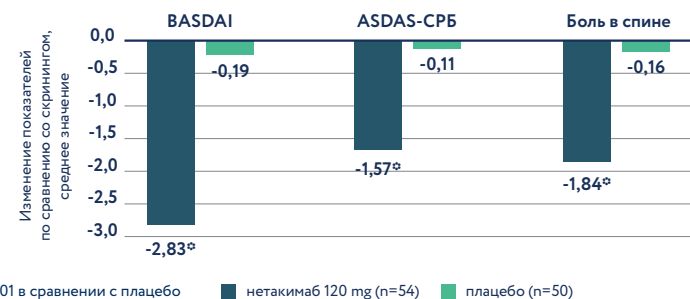


Рис. 6 – Динамика изменения индексов, характеризующих аксиальные проявления ПсА (BASDAI, ASDAS-CPB, боль в спине), по сравнению со скринингом на 24 неделе терапии

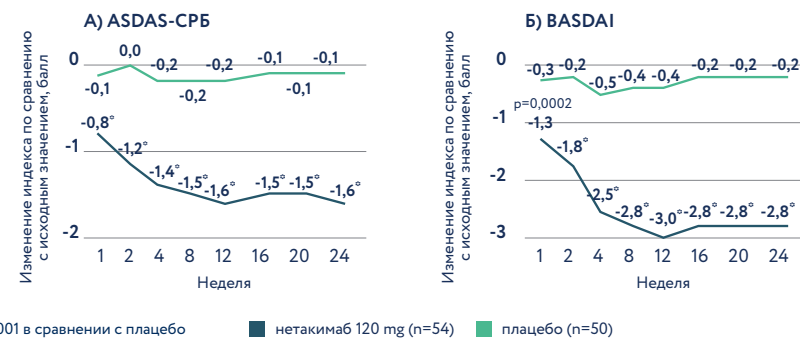


Рис. 7 – Изменение индекса ASDAS-CPB (А) и индекса BASDAI (Б) относительно исходных значений в ходе 24 недель терапии.

На протяжении анализируемого периода отмечалось значимое снижение индексов ASDAS-CPB и BASDAI в группе нетакимаба, в то время как в группе Плацебо динамика практически отсутствовала. Максимальная выраженность изменений индекса ASDAS-CPB в группе нетакимаба отмечалась в первые 4 недели от начала терапии, улучшение по индексу BASDAI формировалось несколько медленнее и достигало своего максимума к неделе 8. Достигнутый уровень улучшения сохранялся вплоть до недели 24.

Эффективность

Значимое снижение боли в спине у пациентов с болью в спине на скрининге, на фоне применения нетакимаба регистрировалось уже в первые 2 недели терапии.

Изменение выраженности боли в спине относительно исходного уровня

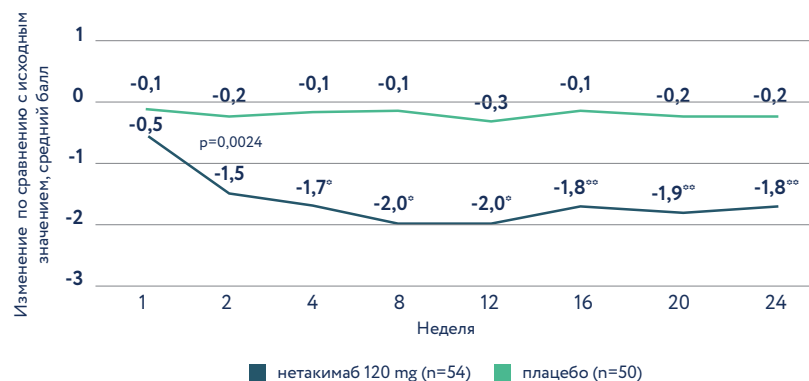


Рис. 8 — Изменение выраженности боли в спине относительно исходного уровня

На фоне терапии нетакимабом отмечалось уменьшение активности энтезита. Достоверные различия были зафиксированы на обеих точках оценки и были связаны с уменьшением энтезита в группе нетакмиаба и отсутствием динамики в группе Плацебо.

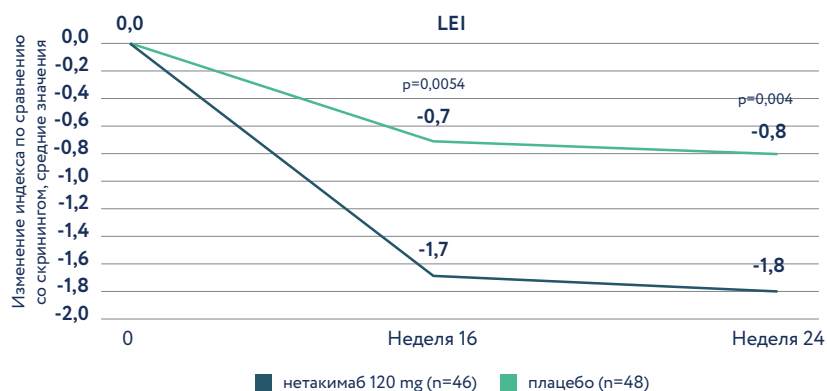
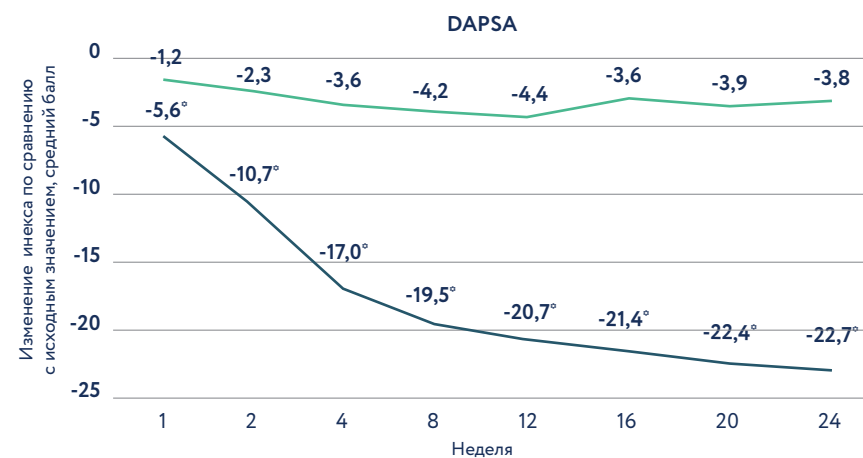


Рис. 9 — Динамика индекса LEI по сравнению со скринингом в ходе 24 недели терапии

Эффективность

Установлено выраженное снижение активности псориатического артрита согласно индексу DAPSA на фоне терапии нетакимабом с максимальной интенсивностью динамики в первые 8 недель и дальнейшими положительными изменениями вплоть до недели 24. При этом в группе Плацебо индекс DAPSA незначительно колебался относительно исходных значений.



* $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо

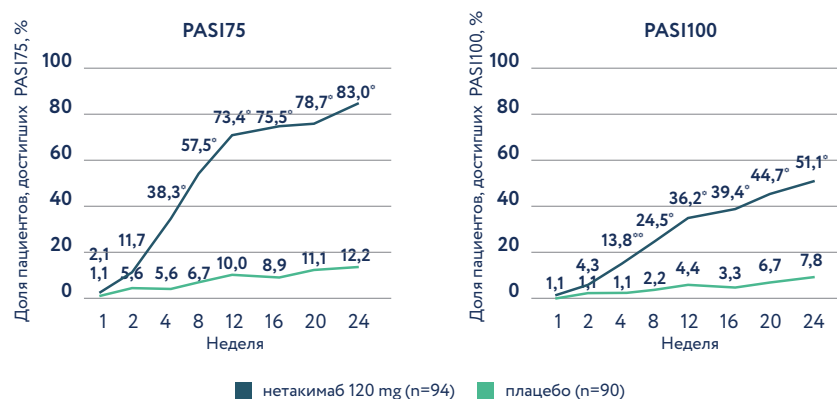
Рис. 10 — Динамика изменения индекса DAPSA относительно исходных значений на протяжении 24 недель терапии.

BCD-085-8/PATERA

Эффективность

Нетакимаб демонстрирует выраженный и быстрый эффект в отношении кожных проявлений псориаза при ПсА. Начиная с недели 4 доля пациентов, достигших PASI75/90/100 в группе нетакимаба, значительно превосходила таковую в группе Плацебо, при этом доля ответчиков по каждому варианту оценки индекса PASI (75%, 90% или 100% улучшение) постепенно нарастала.

Более 50% пациентов на фоне терапии нетакимабом достигли полного очищения кожных покровов (PASI100) на неделе 24.



* p<0,0001 в сравнении с плацебо
** p<0,005 в сравнении с плацебо

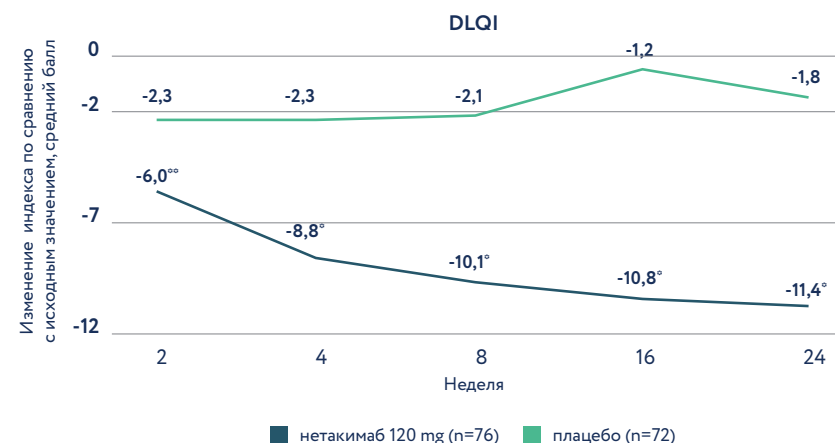
Рис. 11 — Доли пациентов, достигших PASI 75/100 в каждой точке оценки на протяжении 24 недель исследования

BCD-085-8/PATERA

Эффективность

Терапия нетакимабом сопровождалась улучшением качества жизни пациентов с ПсА при оценке по индексу DLQI (опросник оценки влияния поражения кожных покровов на качество жизни пациентов).

На протяжении 24 недель исследования отмечалась статистически значимая положительная динамика индекса DLQI в группе нетакимаба. Максимальная выраженность изменений отмечалась на протяжении первого месяца терапии. При этом в группе Плацебо значимая динамика качества жизни при оценке по индексу DLQI не зафиксирована.



* p<0,0001 в сравнении с плацебо
** p= 0,0012 5 в сравнении с плацебо

Рис. 12 — Изменение результатов оценки влияния поражения кожи на качество жизни согласно опроснику DLQI относительно исходных значений в течение 24 недель

Эффективность

При оценке качества жизни с применением опросника EuroQol 5D-5L в группе нетакимаба отмечалось изменение всех оцениваемых параметров (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия) с увеличением доли пациентов оценивающих выраженность тех или иных изменений как минимальные или средней выраженности и уменьшением доли пациентов, оценивающих нарушения данных параметров как выраженные. Оценка изменений по ВАШ свидетельствовала об улучшении состояния пациентов. Наибольшая выраженность изменений отмечалась в первые 2 месяца после начала лечения. Значимая положительная динамика в группе Плацебо отсутствовала.

На фоне терапии нетакимабом отмечалось уменьшение отрицательного влияния псориатического артрита на работоспособность и повседневную жизнь пациентов, оцененную с помощью опросника WPAI.

Безопасность

На протяжении анализируемого периода наиболее часто регистрировались нежелательные явления (НЯ), относящиеся к лабораторным и инструментальным отклонениям, нарушениям со стороны крови и лимфатической системы. Преимущественно зарегистрированные НЯ имели легкую и умеренную степень тяжести (1-2) по СТСАЕ 4.03.

Инфекционные заболевания возникали у 11,3% пациентов, получавших терапию неакимабом, и у 6,2% пациентов, получавших Плацебо ($p = 0,2042$). Все инфекционные заболевания были лёгкой или средней степени тяжести.

| Параметр | Нетакимаб (n = 97), n (%) | Плацебо (n = 97), n (%) | Значение p |
|---------------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------|
| Любые нежелательные явления (НЯ) | 12 (12.37) | 7 (7.22) | 0.2271 |
| Серьёзные нежелательные явления (СНЯ) | 0 (0) | 0 (0) | — |
| НЯ 3-4 степени тяжести | 1 (1.03) | 2 (2.06) | 1.0000 |
| Постинъекционные реакции | 0 (0) | 0 (0) | — |
| Наиболее частые НЯ | | | |
| Гиперхолестеринемия | 12 (12.37) | 1 (1.03) | 0.0025 |
| Повышение АЛТ | 6 (6.19) | 3 (3.09) | 0.4974 |
| Нейтропения | 6 (6.19) | 2 (2.06) | 0.2787 |
| Лимфопения | 4 (4.12) | 5 (5.15) | 1.0000 |
| Гипербилирубинемия | 3 (3.09) | 1 (1.03) | 0.6211 |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 3 (3.09) | 2 (2.06) | 1.0000 |
| ОРВИ | 3 (3.09) | 3 (3.09) | 1.0000 |
| Повышение систолического АД | 4 (4.12) | 1 (1.03) | 0.3685 |
| Гипергликемия | 3 (3.09) | 1 (1.03) | 0.6211 |
| НЯ 3-4 степени тяжести | | | |
| Артериальная гипертензия | 1 (1.03) | 0 (0) | 1.0000 |
| Лимфопения | 0 (0) | 2 (2.06) | 0.4974 |

BCD-085-8/PATERA

Иммуногенность

Терапия нетакимабом не сопровождалась формированием антител к препарату в течение анализируемого периода исследования.

Вывод

Применение нетакимаба в дозе 120 мг приводит к быстрому и выраженному терапевтическому эффекту в отношении основных клинических проявлений псориатического артрита, достоверно превосходящему Плацебо.

Терапия нетакимабом сопровождалась улучшением качества жизни и работоспособности пациентов.

Отмечен благоприятный профиль безопасности нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генноинженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-210.
2. Данные отчета о клиническом исследовании BCD-085-8/PATERA. Дата составления отчета 9 октября 2019г

РАСШИФРОВКА

ПсА – псориатический артрит

ACR 20/50/70 – 20%, 50% и 70% улучшение согласно критериям Американского Колледжа Ревматологии (American College of Rheumatology)

PsARC – Индекс оценки ответа псориатического артрита на терапию (Psoriatic arthritis response criteria)

DAS28-СРБ – Шкала для оценки активности ревматоидного артрита (Disease Activity Score)

HAQ-DI – Опросник для оценки функциональной активности (Health assessment questionnaire disability index)

DAPSA – Индекс оценки активности псориатического артрита (Disease Activity in Psoriatic Arthritis)

PASI75/90/100 – 75%, 90 % и 100% улучшение распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index)

LEI – Индекс оценки энтезита (Leeds Enthesitis Index)

LDI – Индекс оценки дактилита (Leeds Dactylitis Index)

WPAI – Опросник работоспособности и нарушения деятельности (Work productivity and activity impairment questionnaire)

EuroQol 5D – Европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire)

DLQI – Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Quality of Life Index)

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

CTCAE – Общие критерии токсичности для нежелательных явлений (Common Toxicity Criteria for Adverse Events)

ASDAS – Индекс активности АС (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

BASDAI – Индекс для оценки активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

СРБ – С-реактивный белок

SF-36 – Краткий опросник для оценки состояния здоровья (Short Form Health Survey)

BIOCAD
Biotechnology Company

RU.EFLP.00076.21.05.2020

Справочно-информационный материал. Информация, предназначена
исключительно для медицинских и фармацевтических работников