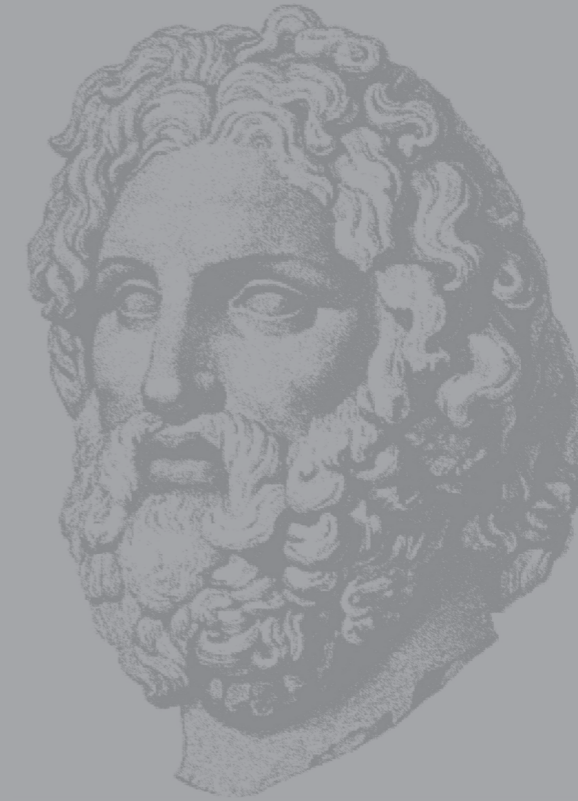


Clinical and Experimental
RHEUMATOLOGY



*Первичная эффективность нового ингибитора
интерлейкина-17 нетакимаба в лечении активного
анкилозирующего спондилита у взрослых*

*Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor,
in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults*

*Ш. Эрдес, Е. Насонов, Е. Кундер, А. Пристром, Н. Сорока, П. Шестерня, Т. Дубинина,
С. Смакотина, Т. Раскина, Д. Кречикова, Т. Поварова, Т. Плаксина, И. Гордеев, В. Мазуров,
О. Решетько, Е. Зонова, А. Еремеева, Е. Черняева, Т. Макулова, Р. Иванов*

Том 37

2019

(ahead of print)

www.clinexprheumatol.org



Издание на русском языке осуществлено ООО «Глобал Репринт Сервис» с разрешения Clinical and Experimental Rheumatology.
ООО «Глобал Репринт Сервис» не несет ответственности за любые возможные ошибки в оригинальном тексте
или переводе и любые связанные с ними последствия.



Отпечатано на бумаге, сертифицированной EU Ecolabel. EU Ecolabel FR/011/003

Этот репринт, включая обложку, на 100% состоит из бумаги, произведенной по бездревесной технологии из материалов вторичной переработки.

Первичная эффективность нового ингибитора интерлейкина-17 нетакимаба в лечении активного анкилозирующего спондилита у взрослых

Ш. Эрдес¹, Е. Насонов¹, Е. Кундер², А. Пристром², Н. Сорока³, П. Шестерня⁴,
Т. Дубинина¹, С. Смакотина⁵, Т. Раскина⁶, Д. Кречикова⁷, Т. Поварова⁸, Т. Плаксина⁹,
И. Гордеев¹⁰, В. Мазуров¹¹, О. Решетько¹², Е. Зонова¹³, А. Еремеева¹⁴,
Е. Черняева¹⁴, Т. Макулова¹⁵, Р. Иванов¹⁴

¹Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²Академия последипломного образования, Минск, Беларусь; ³Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь; ⁴Красноярский государственный медицинский университет, Красноярск, Россия; ⁵Кемеровская областная клиническая больница, Кемерово, Россия; ⁶Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия; ⁷Смоленская областная клиническая больница, Смоленск, Россия; ⁸Дорожная клиническая больница, Саратов, Россия; ⁹Клиническая больница, Нижний Новгород, Россия; ¹⁰Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Россия; ¹¹Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ¹²Областная клиническая больница, Саратов, Россия; ¹³Городская клиническая поликлиника № 1, дневной стационар, Новосибирск, Россия; ¹⁴ЗАО БИОКАД, Санкт-Петербург, Россия; ¹⁵Институт медицинских исследований, Санкт-Петербург, Россия.

Резюме

Цель

Нетакимаб (НТК) представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, связывающее интерлейкин-17А. Ранее эффект препарата был изучен в исследовании I фазы у здоровых добровольцев. В настоящей статье представлены результаты исследования II фазы, посвященного оценке безопасности и фармакокинетики (ФК) препарата и выполненного с целью установления терапевтической дозы НТК в целевой популяции пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (АС).

Методы

89 пациентов с активным АС на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) были рандомизированы в группы НТК в дозировках 40, 80 или 120 мг в форме для подкожных инъекций либо плацебо; исследуемые препараты вводили на 0, 1, 2-й неделе и в дальнейшем 1 раз в 2 недели до 12-й недели лечения. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших $\geq 20\%$ улучшения от исходного уровня согласно критериям ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society – Международное общество по изучению спондилоартритов) на 16-й неделе лечения.

Результаты

Частота ответа ASAS20 на 16-й неделе в группе НТК составила 72,73% (95%-ный ДИ [1,69%; 58,05%]), 81,82% (95%-ный ДИ [12,36%; 65,56%]) и 90,91% (95%-ный ДИ [23,71%; 72,39%]) для доз 40, 80 и 120 мг. Частота ответа в группе плацебо составила 42,86%. Предусмотренный протоколом исследования предел клинически незначимого различия составил 10%. Было подтверждено превосходство в клинической эффективности для доз препарата 80 и 120 мг по сравнению с плацебо. Наиболее распространенные нежелательные явления (НЯ) включали лимфоцитоз, нейтропению и бессимптомную бактериурию. Случаев дозозависимой токсичности или серьезных нежелательных явлений (СНЯ) зарегистрировано не было. Доза НТК 120 мг была признана наиболее эффективной с самым быстрым началом действия и благоприятным профилем безопасности.

Вывод

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и благоприятном профиле безопасности НТК у пациентов с активным АС. Клиническое изучение НТК продолжится в рамках исследования III фазы, целью которого является оценка эффективности НТК в дозировке 120 мг у пациентов с АС при приеме в течение 1 года.

Ключевые слова:

анкилозирующий спондилит, лечение, генно-инженерные биологические препараты.

Шандор Эрдес (Shandor Erdes, MD, PhD)
 Евгений Насонов, д.м.н., профессор
 (Evgeny Nasonov, MD, Prof.)
 Елена Кундер, д.м.н., профессор
 (Elena Kunder, MD, Prof.)
 Андрей Пристром, д.м.н., профессор
 (Andrey Pristrom, MD, Prof.)
 Николай Сорока, д.м.н., профессор
 (Nikolay Soroka, MD, Prof.)
 Павел Шестерня (Pavel Shesternya, MD, PhD)
 Татьяна Дубинина
 (Tatiana Dubinina, MD, PhD)
 Светлана Смакотина
 (Svetlana Smakotina, MD, PhD)
 Татьяна Раскина (Tatiana Raskina, MD)
 Диана Кречикова (Diana Krechikova, MD)
 Татьяна Поварова (Tatiana Povarova, MD)
 Татьяна Плаксина (Tatyana Plaksina, MD)
 Иван Гордеев (Ivan Gordeev, MD, PhD)
 Вадим Мазуров, д.м.н., профессор
 (Vadim Mazurov, MD, Prof.)
 Ольга Решетько (Olga Reshetko, MD, PhD)
 Елена Зонова, д.м.н., профессор
 (Elena Zonova, MD, Prof.)
 Анна Еремеева (Anna Ereemeeva, MD, PhD)
 Екатерина Чернышева
 (Ekaterina Chernysheva, MD)
 Татьяна Макулова
 (Tatiana Makulova, MD, PhD)
 Роман Иванов (Roman Ivanov, MD, PhD)

Адрес для корреспонденции:
 Анна Еремеева,
 ЗАО «БИОКАД»,
 191186, ул. Итальянская, 17-А,
 Санкт-Петербург, Россия
 (Dr Anna Ereemeeva,
 JSC BIOCAD,
 Ul. Italiyskaya 17-A,
 191186 St. Petersburg, Russia)
 E-mail: eremeevaav@biocad.ru

Статья получена 15 октября 2018 г.;
 принята в печать в исправленном варианте
 25 февраля 2019 г.

© CLINICAL AND EXPERIMENTAL
 RHEUMATOLOGY, 2019.

Результаты исследования
 были представлены на конгрессе EULAR 2018
 Ann Rheum Dis 2018; 77 Suppl.: A64.

Финансирование: исследование выполнено
 при поддержке ЗАО «БИОКАД».

Сведения о конфликте интересов:
 не заявлены.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание, поражающее главным образом крестцово-подвздошные суставы и осевой скелет, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Заболевание приводит к снижению качества жизни и функциональным нарушениям [1] в связи со структурным повреждением позвоночника [2].

Основными препаратами первой линии терапии АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) эффективны при периферическом артрите. Однако их нельзя рассматривать в качестве предпочтительного варианта лечения в связи с отсутствием данных об уменьшении выраженности симптомов поражения позвоночника [3]. Следующим этапом лечения в случае сохраняющейся высокой активности заболевания на фоне НПВП является использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

АС – многофакторное заболевание, имеющее определенную генетическую основу (HLA-B27 генотип). Оно характеризуется иммунным дисбалансом, в частности, активацией оси интерлейкина-17 (ИЛ-17) [4,5]. Роль ИЛ-17 в поддержании воспалительного процесса в костной ткани была доказана ранее [6]. В дугоотростчатых суставах пациентов с АС число клеток, секретирующих ИЛ-17, значительно превышало аналогичный показатель у пациентов с другими заболеваниями суставов [7]. Более того, у пациентов с АС был отмечен повышенный уровень ИЛ-17 в сыворотке по сравнению со здоровыми добровольцами [8,9]. В модели спонтанного анкилозирующего энтезита терапия антителами к ИЛ-17 ассоциировалась со значительным снижением прогрессирования заболевания, а профилактическое назначение анти-ИЛ-17-препаратов животным предотвращало развитие анкилоза [10]. Результаты этих исследований способствовали повышению интереса к применению ИЛ-17 в качестве потенциальной терапевтической мишени в лечении АС и увенчались

разработкой первого одобренного анти-ИЛ-17-препарата секукинумаб, который с успехом используют у пациентов с АС [11–13].

НТК является рекомбинантным гуманизированным анти-ИЛ-17А моноклональным антителом (IgG1) с модифицированными CDR-областями и Fc-фрагментом. Первым этапом клинического изучения НТК было исследование I фазы, проведенное в группе здоровых добровольцев. В этом исследовании НТК назначали в форме однократной подкожной инъекции в возрастающих дозах. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость. Наиболее распространенными НЯ были отклонения лабораторных показателей от нормы I-й степени тяжести. Случаев дозолимитирующей токсичности лекарственного препарата зарегистрировано не было. Также в исследовании оценивали основные параметры фармакокинетики (ФК).

В дальнейшем было выполнено исследование II фазы, целью которого было установление терапевтически эффективной дозы НТК. Кроме того, в исследовании оценивали безопасность препарата и его эффективность в целевой популяции пациентов.

Материалы и методы

Настоящее многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование подбора дозы (ClinicalTrials.gov NCT02763111) проходило в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и руководством по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации (ICH GCP) в 14 клинических центрах Российской Федерации и Республики Беларусь. Протокол исследования был одобрен регуляторными и этическими комитетами уполномоченных органов власти каждой страны. Все пациенты подписали письменное информированное согласие; исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и рекомендациями по надлежащей клинической практике. По истечении скринингового периода 89 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы НТК (40, 80 или 120 мг) или плацебо. НТК или плацебо вводили в виде подкожных

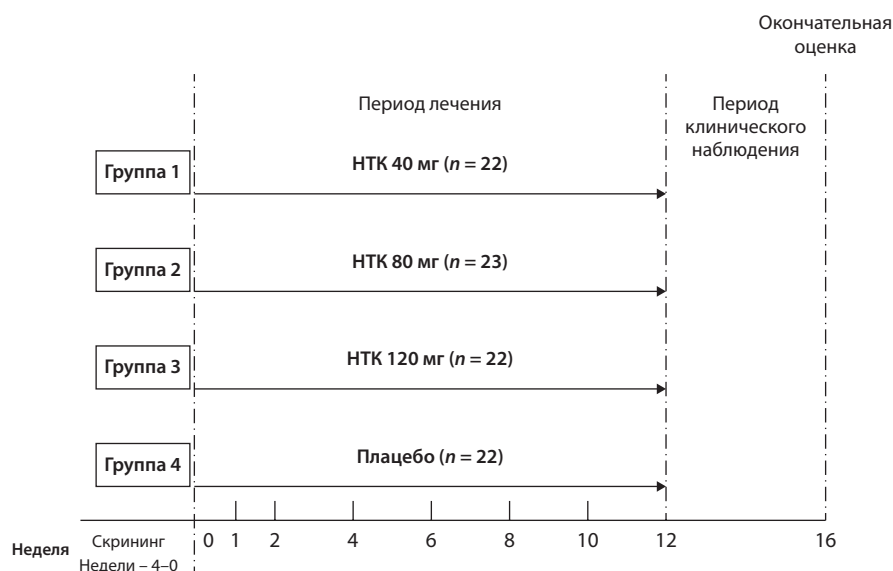


Рисунок 1. Дизайн исследования.

инъекций на 0, 1, 2-й (индукция) неделе и в дальнейшем 1 раз в 2 недели вплоть до 12-й недели исследования.

В течение всего периода исследования оценивали эффективность, иммуногенность и безопасность проводимого лечения. У ограниченного числа пациентов в каждой группе (не более 15 пациентов в одной группе) в период от начала исследования до 16-й недели выполняли забор образцов крови для ФК-анализа (рисунок 1).

В исследование включали пациентов в возрасте 18–65 лет с диагнозом АС, установленным в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (New York Criteria, 1984 г.) за ≥ 3 месяца до подписания информированного согласия (ИС). Оценка боли в позвоночнике по числовой рейтинговой шкале составляла ≥ 4 балла (диапазон 0–10) у всех пациентов. Величина BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита) ≥ 4 балла (диапазон 0–10) подтверждала наличие активного заболевания. Все пациенты должны были получать НПВП в стабильной дозе в течение всего периода исследования. Пациентам, ранее получавшим ≤ 2 ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО- α), разрешалось участвовать в исследовании при наличии у них недоста-

точного ответа (отсутствие клинического ответа через ≥ 3 месяца лечения) или неприемлемых побочных эффектов, связанных с проводимой терапией. Период «отмытки» от ингибиторов ФНО- α составлял не менее 12 недель. Допускалось применение пероральных глюкокортикоидов (в дозе, эквивалентной ≤ 10 мг/сутки преднизолона) и БПВП в стабильной дозе в течение 4 недель до подписания пациентами ИС.

В число основных критериев исключения вошли: тотальный анкилоз позвоночника, рак, туберкулез (на момент начала исследования или в анамнезе) и другие системные инфекционные заболевания, а также предшествующее лечение анти-ИЛ-17 и анти-ИЛ-17R-препаратами.

Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших ASAS20 на 16-й неделе лечения (улучшение $\geq 20\%$ и абсолютное улучшение на ≥ 1 балл по шкале от 0 до 10 хотя бы в трех из четырех разделов ASAS; для оставшегося раздела не допускалось ухудшения на 20% и хотя бы на 1 балл). Также оценивали долю пациентов, достигших ASAS20 на 4, 8, 12-й неделе.

Вторичные конечные точки включали ответ ASAS40 (улучшение на $\geq 40\%$ и абсолютное улучшение на ≥ 2 балла по шкале от 0 до 10 хотя бы в трех из четырех основных разделов ASAS при отсутствии ухудшения в оставшемся

разделе), ответ ASAS5/6 (улучшение на $\geq 20\%$ в пяти из шести разделов ASAS), а также изменение индексов активности АС: ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with CRP – Индекс активности анкилозирующего спондилита по уровню С-реактивного белка), BASDAI, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Батский индекс функциональных нарушений при АС), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index – Батский метрологический индекс АС), MASES (Maas-tricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score – Маастрихтский индекс счета энтезитов при анкилозирующем спондилите), экскурсия грудной клетки, боль в позвоночнике, уровень С-реактивного белка (СРБ) и показатели по опроснику SF-36. Оценку вторичных критериев эффективности проводили на 4, 8, 12 и 16-й неделе.

В анализ безопасности были включены все данные, полученные после первой инъекции НТК/плацебо. Регистрацию НЯ проводили в соответствии с терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE), версия 4.03 [14].

Вторичные ФК-конечные точки включали C_{\min} (минимальная сывороточная концентрация), AUC_{0-168} (площадь под кривой «концентрация–время» составляла от 0 до 168 ч), $AUC_{0-\infty}$ (площадь под кривой «концентрация–время» от 0 до бесконечности), C_{\max} (максимальная сывороточная концентрация), T_{\max} (время до достижения максимальной концентрации), $T_{1/2}$ (период полувыведения), K_{el} (константа элиминации), CL (общий клиренс). Забор образцов крови для оценки сывороточной концентрации НТК выполняли до инъекции и через 0,5, 1,5, 4, 8, 24, 48, 72, 144 и 168 часов после первого введения препарата; в дальнейшем забор проводили перед использованием препарата на 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й неделе, а также через 336 часов после введения на 12-й и 16-й неделе.

Забор образцов крови для оценки иммуногенности (ИГ) выполняли в начале исследования и на 8-й и 16-й неделе. Анализ образцов сывотки крови для количественного определения НТК и выявления антител к препарату (АП)

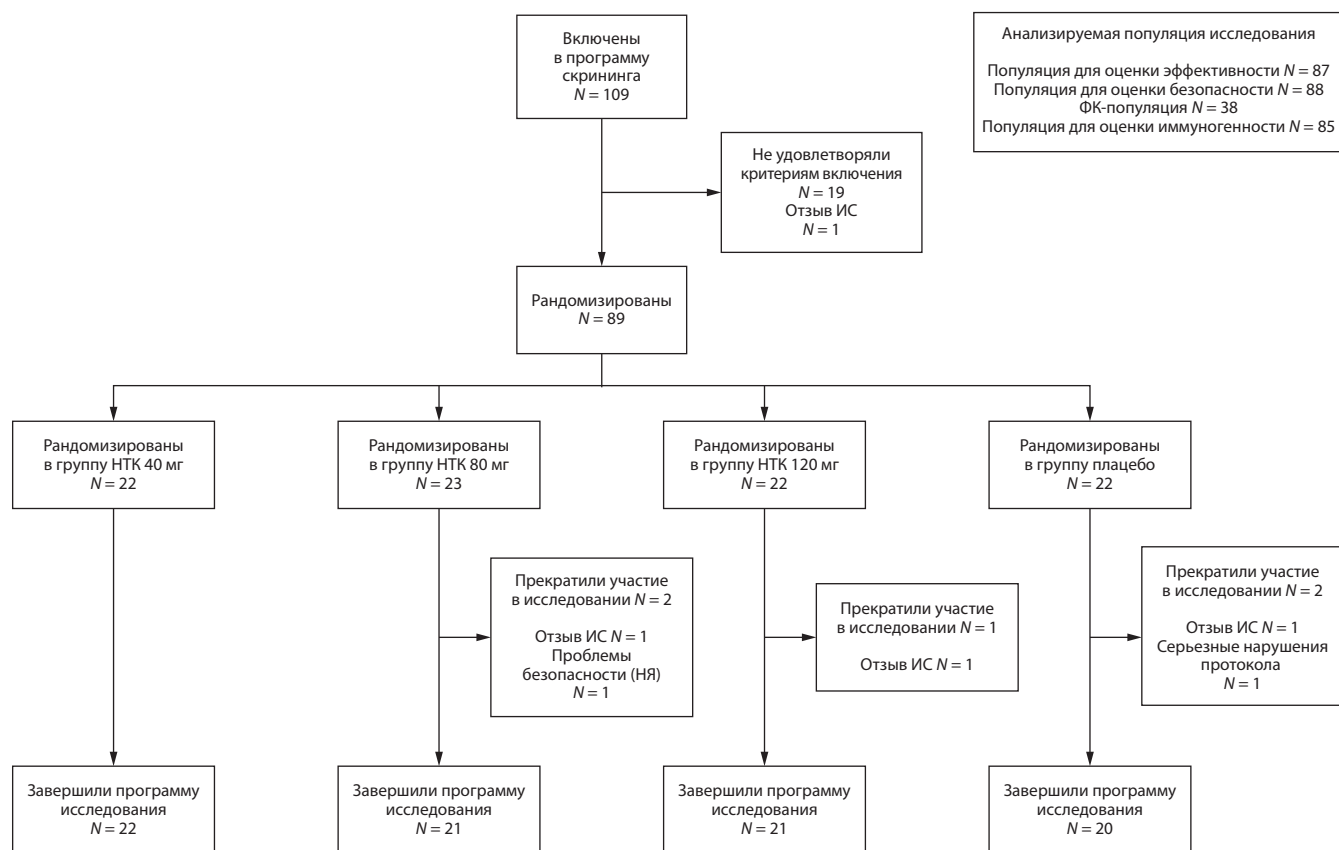


Рисунок 2. Распределение пациентов. ФК – фармакокинетика.

проводили с использованием валидированного твердофазного иммуферментного анализа (enzymelinked immunosorbent assay ELISA).

Статистический анализ

Размер выборки рассчитывали на основании данных научной литературы о клинической эффективности ингибиторов ИЛ-17 при лечении АС. Целью настоящего исследования являлось тестирование гипотезы о большей эффективности НТК по сравнению с плацебо. Тестирование гипотезы выполняли с учетом следующих погрешностей: 5%-ная вероятность ошибки I типа; статистическая мощность исследования 80%. Для оценки ответа ASAS20 в каждой группе и в группе плацебо проводили сравнение 95%-ных двусторонних ДИ с предуставленным пределом большей эффективности, равным 0,1 (10%). Если общие ДИ располагались ближе к правому краю предела

большой эффективности, гипотезу об отсутствии преимуществ НТК по сравнению с плацебо отвергали.

Статистический анализ выполняли с использованием двусторонних критериев проверки гипотезы. Для анализа эффективности применяли метод переноса вперед данных последнего наблюдения для замещения пропущенных данных. Для сравнения данных с нормальным распределением использовали двусторонний *t*-критерий Стьюдента, критерий Уэлча и дисперсионный анализ ANOVA. Сравнение данных с отсутствием нормального распределения выполняли с использованием следующих критериев: Манна–Уитни, Уилкоксона, Краскела–Уоллиса и Фридмана. Данные о частотах событий анализировали с использованием точного критерия Фишера, критерия χ^2 Пирсона и критерия Кокрейна–Мантеля–Гензеля. Для множественных сравнений применяли метод Беньямини–Йекутили.

Данные всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу НТК или плацебо, были включены в анализ безопасности. Оценку эффективности проводили в аналогичной популяции за исключением одного пациента из группы плацебо с серьезными нарушениями протокола. ФК-популяция включала не более 15 пациентов из каждой группы. Анализ образцов крови пациентов группы плацебо не проводили.

Результаты

Пациенты

В период с 10 октября 2016 г. по 13 февраля 2017 г. 89 пациентов с активным АС были рандомизированы в группы НТК (40, 80 или 120 мг) или плацебо. Исследуемые препараты вводили подкожно. Программу исследования завершили 84 участника. Причины досрочного завершения терапии включали отзыв ИС, НЯ и серьезные нарушения

Таблица 1. Основные демографические и исходные клинические характеристики АС (популяция для оценки безопасности)

Параметры	НТК			Плацебо (n = 22)
	40 мг (n = 22)	80 мг (n = 22)	120 мг (n = 22)	
Возраст, лет	40,0 (33,0–44,0)	34,0 (31,0–36,0)	38,0 (35,0–44,0)	41,0 (32,0–47,0)
Мужчины*	17 (77,27)	19 (86,36)	22 (100,0)	15 (68,18)
Женщины*	5 (22,73)	3 (13,64)	0	7 (31,82)
Масса тела, кг	75,5 (61,0–93,0)	79,0 (63,0–86,1)	79,1 (71,5–85,0)	81,3 (75,0–90,0)
Длительность АС, месяцы	26,5 (11–75)	37,5 (20–56)	46,5 (13–96)	26,5 (10–48)
Боль в позвоночнике, общая сумма баллов (0–10 баллов)	7,5 (6–8)	7 (6–8)	7 (6–8)	7 (6–7)
ASDAS-CRP, общая сумма баллов	4,52 (4,02–4,98)	4,04 (3,16–4,33)	3,67 (3,29–3,9)	3,915 (3,47–4,07)
BASDAI, общая сумма баллов	6,45 (5,4–7,4)	6,7 (5,8–7,1)	6,45 (4,7–7,3)	5,95 (5,1–7)
BASFI, общая сумма баллов	5,9 (4,3–7,2)	5,95 (4,5–6,9)	5,55 (3,9–6,8)	6 (4–6,7)
BASMI, общая сумма баллов	4,65 (3,2–5,2)	4,5 (2,8–5,1)	4,15 (3,5–5,4)	4,55 (3,3–5,1)
MASES, баллы	2 (0–4)	4 (2–5)	3 (2–3)	3 (0–6)
Увеличение экскурсии грудной клетки, см	3,5 (3–4)	3,5 (2–4)	3 (3–4)	3 (3–5)
СРБ, мг/л	43,6 (16–58,6)	18,5 (6,6–34,6)	12,55 (5,8–15,0)	19,95 (9,2–30,5)
Предшествующее лечение ингибиторами ФНО- α^*	4 (18,18)	2 (9,09)	3 (13,64)	4 (18,18)

Данные представлены в виде медиан и межквартильного диапазона за исключением параметров, отмеченных знаком *, которые представлены как *n* (%). BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита (диапазон шкалы от 0 до 10, где 10 указывает на наиболее тяжелую форму АС); BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) – Батский индекс функциональных нарушений при анкилозирующем спондилите (диапазон шкалы от 0 до 10, где 10 указывает на наиболее выраженные функциональные ограничения); BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) – Батский метрологический индекс анкилозирующего спондилита (диапазон шкалы от 0 до 10, где 10 указывает на наиболее выраженные ограничения подвижности позвоночника); MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) – Маастрихтский индекс счета энтезитов при анкилозирующем спондилите (диапазон шкалы от 0 до 13, где 13 указывает на наиболее тяжелую форму энтезита); СРБ – С-реактивный белок.

протокола. Один пациент в группе НТК 80 мг отозвал ИС до получения первой инъекции препарата и не был включен в анализируемую популяцию исследования (рисунок 2).

Демографические и исходные клинические параметры АС характеризовались клинически незначимыми различиями между группами (таблица 1). Медиана общей суммы баллов BASDAI варьировала в пределах от 5,95 до 6,7; оценка по шкале боли в позвоночнике находилась в диапазоне от 7,0 до 7,5. От 9,09 до 18,18% пациентов в каждой группе ранее получали ингибиторы ФНО- α . Число мужчин, включенных в исследование, значительно превышало число женщин. Эта диспропорция была ожидаемой в связи с известным преобладанием мужчин в общей популяции пациентов с АС.

Первичная конечная точка

Ответа ASAS20 на 16-й неделе достигли 72,73, 81,82 и 90,91% пациентов

в группах НТК 40, 80 и 120 мг соответственно и 42,86% пациентов в группе плацебо. Для всех трех групп были выявлены клинически значимые различия показателей между НТК и плацебо ($p < 0,05$ для НТК 40 мг против плацебо, $p < 0,01$ для НТК 80 мг против плацебо, $p < 0,001$ для НТК 120 мг против плацебо) (рисунок 3). Однако исследуемая гипотеза (большая эффективность препарата по сравнению с плацебо) была подтверждена только для доз 80 и 120 мг: 95%-ные ДИ для отличий долей пациентов, достигших ответа ASAS20, составили 1,69 (58,05%) для НТК 40 мг против плацебо, 12,36 (65,56%) для НТК 80 мг против плацебо и 23,71 (72,39%) для НТК 120 мг против плацебо.

Вторичные конечные точки

Все вторичные конечные точки на протяжении всего исследования продемонстрировали большую эффективность НТК по сравнению с плацебо в отно-

шении ингибирования активности АС и снижения выраженности функциональных нарушений. Эффективность НТК носила дозозависимый характер. Наиболее выраженные изменения были отмечены в группе НТК 120 мг.

Частота ответа ASAS40 на 16-й неделе исследования была равна 40,91% (НТК 40 мг), 63,64% (НТК 80 мг), 72,73% (НТК 120 мг) и 14,29% (плацебо) ($p < 0,001$). Ответ ASAS5/6 был зарегистрирован у 50,0% (НТК 40 мг), 54,55% (НТК 80 мг), 68,18% (НТК 120 мг) и 14,29% (плацебо) пациентов ($p < 0,01$). Частота ответа ASAS40 и ASAS5/6 была значительно выше в группах НТК в течение всего периода исследования начиная с первой оценочной временной точки (4-я неделя).

Другие вторичные клинические исходы также свидетельствовали о наличии улучшений в группах НТК. Изменения ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI и уровня СРБ по сравнению с исходными величинами были значительно

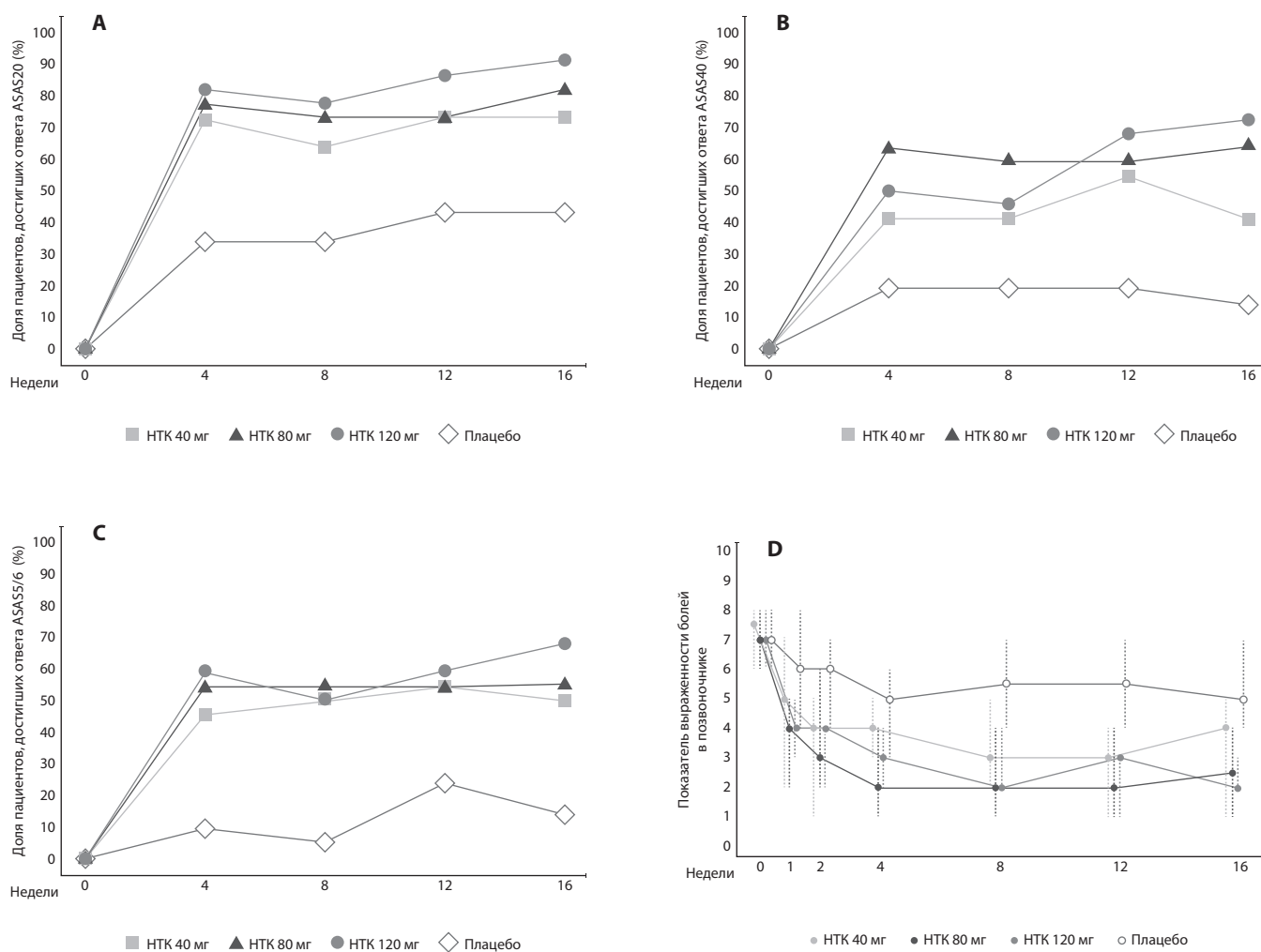


Рисунок 3. Данные по 16-недельной эффективности НТК в дозах 40, 80 и 120 мг по сравнению с плацебо. А: доля пациентов, достигших ответа ASAS20 (%); В: доля пациентов, достигших ответа ASAS40 (%); С: доля пациентов, достигших ответа ASAS5/6 (%); D: динамика выраженности болевого синдрома в позвоночнике (представлены абсолютные величины, медиана и межквартильный диапазон).

более выражены на фоне терапии НТК по сравнению с плацебо (таблица 2). В группах НТК также была продемонстрирована значительная позитивная межгрупповая динамика показателей BASMI, MASES, экскурсии грудной клетки и показателей по опроснику SF-36 на протяжении всего периода исследования. В целом наибольший уровень эффективности был продемонстрирован в группе НТК 120 мг.

Динамика выраженности боли в позвоночнике подтвердила быстрое достижение ответа на лечение. Начиная с 1-й недели лечения на фоне НТК в дозировке 120 мг отмечалось большее

уменьшение выраженности болевого синдрома по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Дальнейшая оценка подтвердила, что лечение НТК приводит к уменьшению выраженности боли в позвоночнике вплоть до полного ее исчезновения у некоторых пациентов в группах НТК (минимальная оценка по шкале боли в позвоночнике составила 0 баллов) (рисунок 3D).

Безопасность

Частота выявления НЯ была схожа во всех группах при отсутствии значительных различий между группами НТК и плацебо. Случаев дозозависимой токсичности зарегистрировано не было.

Более того, в группе, получавшей максимальную дозу НТК, отмечалась самая низкая частота НЯ.

Доля пациентов с любыми НЯ составила 50,0% в группе НТК 40 мг, 27,27% в группе НТК 80 мг, 18,18% в группе НТК 120 мг и 31,82% в группе плацебо ($p > 0,05$) (таблица 3). НЯ, обусловленные проводимым лечением, зарегистрированы у 22,73, 18,18, 4,55 и 22,73% пациентов соответственно и были представлены главным образом нарушениями со стороны системы кроветворения и лимфатической системы (анемия, нейтропения, тромбоцитопения

Таблица 2. Средние изменения вторичных критериев эффективности по сравнению с исходными величинами (16-я неделя)

Вторичная конечная точка, среднее значение (СО)	НТК			Плацебо (n = 22)
	40 мг (n = 22)	80 мг (n = 22)	120 мг (n = 22)	
ASDAS-CRP, баллы	-2,00 (0,85) [‡]	-1,80 (1,20) ^{**}	-1,91 (0,94) ^{**}	-0,48 (0,86)
BASDAI, баллы	-2,60 (2,24) [‡]	-3,52 (2,46) ^{**}	-3,71 (2,37) ^{**}	-1,43 (1,61)
BASFI, баллы	-1,71 (2,62) [‡]	-2,62 (2,57) [‡]	-2,70 (2,02) ^{**}	-0,95 (1,30)
BASMI, баллы	-0,85 (0,73) [‡]	-0,61 (0,72) [‡]	-0,69 (0,75) [‡]	-0,37 (1,00)
MASES, баллы	-1,68 (3,17)	-3,19 (2,40) [‡]	-2,05 (1,07) [‡]	-2,05 (2,54)
Увеличение экскурсии грудной клетки, см	0,32 (1,27)	0,90 (1,31)	1,17 (1,43) [‡]	0,45 (1,22)
СРБ, мг/л	-36,08 (28,55) [†]	-23,76 (38,76) [†]	-16,73 (29,05) [†]	-6,69 (24,34)
SF-36				
Физический компонент, баллы	6,72 (8,88) [‡]	11,46 (10,01) [‡]	12,24 (8,52) [‡]	2,36 (8,30)
Психологический компонент, баллы	6,98 (11,35) [‡]	7,66 (9,52) [‡]	6,96 (9,01) [‡]	3,28 (11,08)

[†]p < 0,05 по сравнению с плацебо.

[‡]p < 0,05 для межгрупповой динамики (на 16-ю неделю по сравнению с исходными величинами).

ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with CRP) – Индекс активности анкилозирующего спондилита по уровню С-реактивного белка (диапазон шкалы от 0 до 10, где 10 указывает на наиболее тяжелую форму АС); BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – индекс активности заболевания анкилозирующим спондилитом (диапазон шкалы от 0 до 10, где 10 указывает на наиболее тяжелую форму АС); BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) – Батский индекс функциональных нарушений при анкилозирующем спондилите (диапазон шкалы от 0 до 10, где 10 указывает на наиболее выраженные функциональные ограничения); BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) – Батский метрологический индекс анкилозирующего спондилита (диапазон шкалы от 0 до 10, где 10 указывает на наиболее выраженные ограничения подвижности позвоночника); MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) – Маастрихтский индекс счета энтезитов при анкилозирующем спондилите (диапазон шкалы от 0 до 13, где 13 указывает на наиболее тяжелую форму энтезита); СО – стандартное отклонение; СРБ – С-реактивный белок.

и лейкопения) (см. таблицу 3). Нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы были менее распространены и включали повышение диастолического артериального давления (2-й степени тяжести), синусовую брадикардию (1-й степени тяжести) и блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса (1-й степени тяжести). Общие расстройства и местные реакции, обусловленные лечением исследуемыми препаратами (слабость и сонливость 1-й степени тяжести), были отмечены только в группе плацебо. Нарушения со стороны кожи были представлены случаями пятнисто-папулезной сыпи (2-й степени тяжести) и кожным зудом в группах НТК в дозировках 40 и 80 мг соответственно. В группе НТК 80 мг был отмечен один эпизод инфекционных осложнений, связанных с лечением (синусит 2-й степени тяжести). Другие инфекционные осложнения (вирусные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей) протекали в легкой форме и не были связаны с лечением НТК или плацебо.

Редкие случаи тяжелых НЯ (3–4-й степени тяжести) были зарегистриро-

ваны во всех группах, за исключением НТК 120 мг. В их числе: анемия, нейтропения, эрозивный колит и эписклерит. Нейтропения (4-я степень тяжести, НТК 80 мг) разрешилась спонтанно ко времени последующего визита к врачу. Анемия (3-я степень тяжести) была диагностирована на 4-й неделе у пациента из группы плацебо, потребовала медикаментозной терапии и не разрешилась до завершения исследования. Как нейтропения, так и анемия носили бессимптомный характер и были единственными тяжелыми НЯ, связанными, по мнению исследователей, с исследуемой терапией.

У 1 пациента в группе НТК 40 мг на 4-й неделе были зарегистрированы снижение остроты зрения, боль и покраснение глаза, не связанные с лечением. Все симптомы разрешились без каких-либо последствий после проведения стандартной терапии эписклерита.

Единственным НЯ, приведшим к досрочному исключению пациента из исследования, был эрозивный колит (3-я степень тяжести, НТК 80 мг). Пациент умолчал о первых симптомах заболе-

вания, появившихся до проведения скрининга. На основании данных колоноскопии, выполненной за пределами исследовательского центра в течение активного периода исследования (на 1-й неделе), был диагностирован эрозивный колит; пациент сообщил о симптомах и результатах колоноскопии исследователю. Принимая во внимание результаты других клинических исследований ингибиторов ИЛ-17 (случаи воспалительных заболеваний кишечника) и инструкции по медицинскому применению секукинумаба и иксекизумаба (необходимо соблюдать осторожность при назначении этих препаратов пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника), было принято решение прекратить участие пациента в исследовании. Однако ни в период приема препарата, ни в период клинического наблюдения после исключения из исследования не было отмечено динамики симптомов колита. На основании этих данных исследователь заключил, что эрозивный колит был предсуществующим сопутствующим заболеванием, не связанным с лечением исследуемым препаратом.

Таблица 3. Обобщенные данные по безопасности

Параметры	НТК			Плацебо (n = 22)	Значение p*
	40 мг (n = 22)	80 мг (n = 22)	120 мг (n = 22)		
Любые НЯ	11 (50,00)	6 (27,27)	4 (18,18)	7 (31,82)	0,183
НЯ, связанные с лечением	5 (22,73)	4 (18,18)	1 (4,55)	5 (22,73)	0,354
Тяжелые НЯ	1 (4,55)	2 (9,09)	0	1 (4,55)	0,900
Тяжелые НЯ, связанные с лечением	0	1 (4,55)	0	1 (4,55)	1,00
Серьезные НЯ	0	0	0	0	–
Прекращение лечения в связи с НЯ	0	1 (4,55)	0	0	1,00
Летальный исход	0	0	0	0	–
<i>Обобщенные данные о тяжелых НЯ</i>					
Анемия (3-я степень тяжести)	0	0	0	1 (4,55)	1,00
Нейтропения (4-я степень тяжести)	0	1 (4,55)	0	0	1,00
Эрозивный колит (3-я степень тяжести)	0	1 (4,55)	0	0	1,00
Эписклерит (3-я степень тяжести)	1 (4,55)	0	0	0	1,00
<i>Обобщенные данные о частых НЯ</i>					
Лимфоцитоз (2-я степень тяжести)	4 (18,18)	0	2 (9,09)	0	0,051
Нейтропения (2-я, 4-я степень тяжести)	1 (4,55)	2 (9,09)	0	0	0,612
Бессимптомная бактериурия (2-я степень тяжести)	2 (9,09)	0	0	1 (4,55)	0,612
<i>Обобщенные сведения о НЯ, связанных с проводимым лечением</i>					
Повышение диастолического артериального давления (2-я степень тяжести)	1 (4,55)	0	0	1 (4,55)	1,00
Синусовая брадикардия (1-я степень тяжести)	0	1 (4,55)	0	1 (4,55)	1,00
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (1-я степень тяжести)	1 (4,55)	0	0	0	1,00
Слабость (1-я степень тяжести)	0	0	0	1 (4,55)	1,00
Сонливость (1-я степень тяжести)	0	0	0	1 (4,55)	1,00
Анемия (3-я степень тяжести)	0	0	0	1 (4,55)	1,00
Нейтропения (2-я, 4-я степень тяжести)	1 (4,55)	2 (9,09)	0	0	0,612
Тромбоцитопения (1-я степень тяжести)	1 (4,55)	0	0	0	1,00
Лейкопения (1-я степень тяжести)	1 (4,55)	0	0	0	1,00
Повышение уровня АЛТ (2-я степень тяжести)	0	0	1 (4,55)	0	1,00
Гипергликемия (1-я степень тяжести)	1 (4,55)	0	0	0	1,00
Протеинурия (1-я степень тяжести)	1 (4,55)	0	0	0	1,00
Пятнисто-папулезная сыпь (2-я степень тяжести)	0	1 (4,55)	0	0	1,00
Кожный зуд (2-я степень тяжести)	1 (4,55)	0	0	0	1,00
Парестезии лица (1-я степень тяжести)	1 (4,55)	0	0	0	1,00
Синусит (2-я степень тяжести)	1 (4,55)	0	0	0	1,00

Данные представлены как n (%). *Двусторонний точный критерий Фишера.

Местных реакций, серьезных НЯ или летальных исходов зарегистрировано не было. Ни в одной из временных точек не было отмечено случаев выявления антител к НТК.

Фармакокинетика

После однократной инъекции НТК в дозах 40, 80 и 120 мг концентрация ле-

карственного средства менялась в динамике аналогичным образом для всех дозировок. Изменения концентрации НТК носили дозозависимый характер. Наблюдалась медленная абсорбция лекарственного средства с постепенным линейным увеличением сыровоточной концентрации НТК и достижением максимальных значений к концу 1-й неде-

ли. Более высокие дозы (80 и 120 мг) характеризовались большими C_{max} и АUC по сравнению с дозой 40 мг. При многократных инъекциях НТК накапливается в сыворотке крови и его C_{max} увеличивается. При этом различия в значениях C_{max} между группами остаются клинически значимыми ($p = 0,001$) (таблица 4).

Обсуждение

Целью настоящего двойного слепого рандомизированного исследования II фазы являлось установление терапевтически эффективной дозы НТК в целевой популяции пациентов с активным АС. Гипотеза о большей эффективности НТК по сравнению с плацебо была подтверждена для доз 80 и 120 мг: 95%-ные ДИ для разницы между методами лечения находились в предустановленном пределе большей эффективности, равном 10% (0,10).

Результаты исследования убедительно показали, что лечение НТК сопровождается снижением активности АС, улучшением функциональных и метрологических индексов, экскурсии грудной клетки, улучшением индекса счета энтезитов и качества жизни. Во всех группах, за исключением плацебо, было отмечено значительное снижение уровня СРБ к 4-й неделе по сравнению с исходными величинами; этот показатель оставался на достигнутых уровнях вплоть до 16-й недели. В группе плацебо динамики уровня СРБ в ходе проведения исследования зарегистрировано не было. Для оценки скорости развития ответа авторы использовали показатель шкалы боли в позвоночнике. Начиная с оценки в первой временной точке (1-я неделя исследования), то есть после первой инъекции НТК, было зарегистрировано уменьшение этого показателя во всех группах НТК. В дальнейшем отмечалось продолжение снижения выраженности болевого синдрома в позвоночнике.

Парные сравнения всех исследуемых групп не выявили каких-либо различий между дозой НТК 40 мг и плацебо в отношении некоторых оцениваемых параметров (BASDAI, BASFI, BASMI). Хотя на фоне терапии препаратом в дозировке 80 мг было отмечено значительное улучшение со стороны всех вторичных конечных точек, необходимо отметить, что дозировка 120 мг показала большую эффективность в отношении всех конечных точек на 16-й неделе лечения. Таким образом, дозировка НТК 120 мг была признана самой эффективной; более того, эффективность НТК была расценена как дозозависимая.

В целом полученные результаты согласуются с опубликованными данными

Таблица 4. Описательные статистические данные ФК-параметров в группах НТК

Параметры	НТК			Значение p^*
	40 мг (n = 12)	80 мг (n = 14)	120 мг (n = 12)	
AUC ₍₀₋₁₆₈₎	0,627 (0,272–0,698)	1,191 (0,926–1,483)	1,596 (1,288–2,188)	0,0001
C _{max}	0,005 (0,003–0,006)	0,01 (0,008–0,011)	0,013 (0,010–0,016)	0,0001
T _{max}	144 (144–168)	144 (144–168)	144 (144–168)	0,933
C _{max mult}	0,011 (0,009–0,013)	0,023 (0,015–0,027)	0,032 (0,025–0,038)	0,0001
T _{max mult}	1680 (1344–2016)	2016 (672–2016)	1680 (1344–2352)	0,599
C _{min}	0,005 (0,003–0,005)	0,009 (0,003–0,0099)	0,013 (0,001–0,013)	0,043

Данные представлены в виде медиан и межквартильного диапазона. * Критерий Краскела–Уоллиса. AUC₍₀₋₁₆₈₎ – площадь под кривой «концентрация–время» от 0 до 168 ч, мг × час/мл; C_{max} – максимальная сывороточная концентрация после однократного введения, мг/мл; T_{max} – время до достижения максимальной сывороточной концентрации после однократного введения, час; C_{max mult} – максимальная сывороточная концентрация после многократного введения, мг/мл; T_{max mult} – время до достижения максимальной сывороточной концентрации после многократного введения, час; C_{min} – минимальная сывороточная концентрация после многократного введения, мг/мл.

ми об эффективности анти-ИЛ-17-препаратов. В исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2 частота ответа ASAS20 на 16-й неделе в группе максимальной дозы секукинумаба приблизительно в 3 раза превышала аналогичный показатель в группе плацебо [11].

НТК характеризовался хорошей переносимостью. Значительных отличий между профилями безопасности всех групп НТК и плацебо выявлено не было. Доли пациентов с НЯ, включая НЯ, связанные с терапией, в группах НТК и плацебо были сопоставимы независимо от дозировки препарата. Случаев дозозависимой токсичности препарата зарегистрировано не было. Напротив, наибольшее число пациентов с НЯ отмечено в группе НТК 40 мг, а самое низкое – в группе НТК 120 мг. Эта разница может быть обусловлена большей частотой легких НЯ (1-й степени тяжести) в группе НТК 40 мг. В то же время частота НЯ, связанных с проводимой терапией, между группами НТК 40 мг и плацебо была сопоставимой.

Зарегистрированные НЯ были представлены главным образом событиями со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушениями со стороны системы кроветворения и лимфатической системы, инфекционными осложнениями и были легкой или средней степени тяжести. Хотя инфекции и инвазии, представляющие собой известные НЯ

при терапии секукинумабом, были ожидаемы на фоне терапии НТК, в настоящем исследовании не выявлено различий в частоте инфекций между группами НТК и плацебо.

Тяжелые НЯ были зарегистрированы во всех терапевтических группах, за исключением группы НТК 120 мг. Взаимосвязь с исследуемой терапией была установлена только для анемии и нейтропении (группы НТК 80 мг и плацебо). Единственным НЯ, приведшим к досрочному исключению пациента из исследования, был эрозивный колит (3-я степень тяжести, НТК 80 мг). Несмотря на то что ранее случаи воспалительных заболеваний кишечника были зарегистрированы на фоне терапии другими ингибиторами ИЛ-17, в настоящем исследовании эрозивный колит был расценен исследователем как не имеющий очевидной связи с исследуемой терапией. Тем не менее частоту воспалительных заболеваний кишечника у пациентов, получающих НТК, необходимо изучить в исследовании III фазы.

Случаев выявления антител к НТК зарегистрировано не было. Как известно, одобренные моноклональные антитела к ИЛ-17 секукинумаб и иксекизумаб обладают низкой иммуногенностью, так что полученный результат был ожидаемым [11,15–16]. Необходимо подчеркнуть, что НТК содержит

оптимизированные CDR-области, разработанные с целью снижения иммуногенности. С другой стороны, нельзя полностью исключить возможность образования антител к НТК в случае более длительной терапии этим препаратом; и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Фармакокинетика НТК носит линейный характер с постепенным повышением концентрации препарата в ходе исследования. Максимальные концентрации после многократных инъекций были отмечены на 10–12-й неделе. Достигнутые максимальные концентрации практически не изменялись в период наблюдения и не продемонстрировали выраженной тенденции к снижению. Таким образом, полученные данные могут указывать на накопление НТК при назначении препарата в режиме 1 раз в 2 недели. Все это свидетельствует о возможности назначения препарата с меньшей частотой инъекций.

Заключение

Результаты настоящего исследования содержат предварительные данные об эффективности нетакимаба и его благоприятном профиле безопасности, согласующиеся с результатами исследований других ингибиторов ИЛ-17. Клиническое изучение нетакимаба будет продолжено в исследовании III фазы в группе пациентов с активным анкилозирующим спондилитом с целью оценки терапевтической эффективности применения нетакимаба в дозе 120 мг 1 раз в 2 недели в течение 1 года.

Благодарности

Предварительные данные были представлены на конгрессе Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism, EULAR) 2018 г. (13–16 июня 2018 г., Амстердам, Нидерланды). Исследование выполнено при поддержке ЗАО «БИОКАД». Авторы благодарят сотрудника ЗАО «БИОКАД» Никиту Золкина за помощь в обработке статистических данных. Также авторы выражают благодарность всем исследователям и персоналу за сотрудничество и приверженность своему делу.

Список литературы

1. BRAUN J, SIEPER J: Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379-90.
2. LANDEWÉ R, DOUGADOS M, MIELANTS H et al.: Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 863-7.
3. van der HEIJDE D, RAMIRO S, LANDEWÉ R et al.: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 978-91.
4. de KONING A, SCHOONES JW, van der HEIJDE D, van GAALEN FA: Pathophysiology of axial spondyloarthritis: consensus and controversies. *Eur J Clin Invest* 2018; 48: e12913.
5. ZAMBRANO-ZARAGOZA JF, AGRAZ-CIBRIAN JM, GONZALEZ-REYES C et al.: Ankylosing Spondylitis: from cells to genes. *Int J Inflamm* 2013; 2013: 501653.
6. DI BENEDETTO G, LEMPEREUR L, VALLE D et al.: Redundant modulatory effects of proinflammatory cytokines in human osteo-

blastic cells in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 959-69.

7. APPEL H, MAIER R, WU P et al.: Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R95.
8. MEI Y, PAN F, GAO J et al.: Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 269-73.
9. LIU W, WU YH, ZHANG L et al.: Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 17362-76.
10. EBIHARA S, DATE F, DONG Y, ONO M: Interleukin-17 is a critical target for the treatment of ankylosing enthesitis and psoriasis-like dermatitis in mice. *Autoimmunity* 2015; 48: 259-66.
11. BAETEN D, SIEPER J, BRAUN J et al.: Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2534-48.
12. TERENCE R, MONTI S, TESEI G, CARLI L: One year in review 2017: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 1-14.
13. BARALIAKOS X, KIVITZ AJ, DEODAR AA et al.: Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 50-55.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.3, U.S. Department of health and human services, 2010.
15. REICH K, BLAUVELT A, ARMSTRONG A et al.: Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017; 176: 752-58.
16. SYED YY: Ixekizumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 147-58.

