

Применение ингибитора интерлейкина-17А секукинумаба при псориатическом артрите. Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических исследований FUTURE 1 и FUTURE 2

Коротаева Т.В.¹, Зоткин Е.Г.¹, Несмеянова О.Б.², Везикова Н.Н.³,
 Ершова О.Б.⁴, Измозжерова Н.В.⁵, Петрова М.С.⁶, Кастанян А.А.⁷, Якупова С.П.⁸,
 Агафина А.С.⁹, Станислав М.Л.¹, Новодерезкина Е.А.¹⁰, Насонов Е.Л.^{1,11}, Mease P.J.¹²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ³ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия; ⁴ГАОУ ЯО «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева», Ярославль, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ⁶СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ⁸ООО «Научно-исследовательский медицинский комплекс «Ваше здоровье»», Казань, Россия; ⁹СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰ООО «Новартис Фарма», Москва, Россия; ¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ¹²Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle WA, USA
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²454076 Челябинск, ул. Воровского, 70; ³185019 Петрозаводск, ул. Пирогова, 3; ⁴150003 Ярославль, ул. Загородный сад, 11; ⁵620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3; ⁶190068 Санкт-Петербург, Большая Подъяечская ул., 30; ⁷344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок,

Выполнен анализ эффективности и безопасности секукинумаба (СЕК) в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) FUTURE 1 и FUTURE 2, а также субанализ данных, полученных на российской популяции пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА). В исследования FUTURE 1 и FUTURE 2 суммарно были включены 1003 пациента с активным ПсА. Они получали СЕК (n=703) или плацебо (ПЛ; n=300). Применение СЕК в дозе 300 или 150 мг без предварительной внутривенной (в/в) нагрузочной дозы либо в дозе 150 или 75 мг с в/в нагрузочной дозой приводило к значительному улучшению состояния пациентов с ПсА. Наблюдаемая на 24-й неделе положительная динамика основных клинических проявлений ПсА сохранялась до 52-й недели терапии. Применение СЕК было эффективным как в группе пациентов, не получавших в прошлом ингибиторы фактора некроза опухоли α , так и у больных, которым ранее назначались эти препараты, а результат терапии не зависел от сопутствующего приема метотрексата. Частота развития онкологических заболеваний была низкой и сопоставимой в группах СЕК и ПЛ. Как показал анализ объединенных данных о безопасности двух РПКИ, частота возникновения злокачественных новообразований, скорректированная по длительности применения препарата, составила 0,5 на 100 пациенто-лет в группах СЕК и 0,9 в группах ПЛ. Профиль безопасности СЕК в этих РПКИ соответствует таковому в предыдущих исследованиях препарата.

Данные объединенного анализа российской субпопуляции больных ПсА полностью согласуются с результатами, полученными при оценке всех пациентов, включенных в FUTURE 1 и FUTURE 2 и подтверждают важнейшую роль ИЛ17А в патогенезе ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; секукинумаб; эффективность; безопасность; интерлейкин 17.
Для ссылки: Коротаева ТВ, Зоткин ЕГ, Несмеянова ОБ и др. Применение ингибитора интерлейкина 17А секукинумаба при псориатическом артрите. Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических исследований FUTURE 1 и FUTURE 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):151-158.

USE OF THE INTERLEUKIN-17A INHIBITOR SECUKINUMAB IN PSORIATIC ARTHRITIS: A SUBANALYSIS OF THE RUSSIAN POPULATION IN THE INTERNATIONAL RANDOMIZED CLINICAL TRIALS FUTURE 1 AND FUTURE 2

Korotaeva T.V.¹, Zotkin E.G.¹, Nesmeyanova O.B.², Vezikova N.N.³,
 Ershova O.B.⁴, Izmozherova N.V.⁵, Petrova M.S.⁶, Kastanyan A.A.⁷, Yakupova S.P.⁸,
 Agafina A.S.⁹, Stanislav M.L.¹, Novoderzhkina E.A.¹⁰, Nasonov E.L.^{1,11}, Mease P.J.¹²

The investigators carried out an analysis of the efficacy and safety of secukinumab (SEC) in the randomized placebo-controlled trials (RPCTs) FUTURE 1 and FUTURE 2, as well as a subanalysis of the data obtained in the Russian population of patients with active psoriatic arthritis (PsA). The FUTURE 1 and FUTURE 2 trials enrolled a total of 1003 patients with active PsA. They received SEC (n = 703) or placebo (PL) (n = 300). The use of SEC 300 or 150 mg without previous intravenous (IV) loading dose or either 150 or 75 mg with the IV loading dose led to a significant improvement in patients with PsA. The positive changes in the main clinical manifestations of PsA at 24 weeks persisted until 52 weeks of therapy. SEC was effective in both the patients who had not previously received tumor necrosis factor- α inhibitors and those who had previously taken these drugs, and the result of therapy did not depend on concomitant methotrexate use.

The incidence of cancer was low and comparable in the SEC and PL groups. Analysis of the combined data on the safety of the two RPCTs showed that the treatment duration-adjusted incidence of malignant neoplasms was 0.5 per 100 patient-years in the SEC groups and 0.9 in the PL groups. The safety profile of SEC in these RPCTs corresponds to that in the previous studies of the drug.

The data from the pooled analysis of the Russian subpopulation of patients with PsA fully agree with the results obtained in the evaluation of all the patients included in FUTURE 1 and FUTURE 2 and confirm the most important role of IL-17A in the pathogenesis of PsA.

Key words: psoriatic arthritis; secukinumab; efficacy; safety; interleukin-17.

For reference: Korotaeva TV, Zotkin EG, Nesmeyanova OB, et al. Use of the interleukin-17A inhibitor secukinumab in psoriatic arthritis: A subanalysis of the Russian population in the international randomized clinical trials FUTURE 1 and FUTURE 2. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):151-158 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-151-158>

29; *420097 Казань, ул. Достоевского, 52; *197706, Санкт-Петербург, г. Стрелок, ул. Борисова, 9; *125315 Москва, Ленинградский проспект, 72, к. 3; *119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; *747 Broadway, Seattle, WA 98122-4307, USA

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ³V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia; ⁴N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Yaroslavl, Russia; ⁵Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ⁶Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia; ⁷Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; ⁸ООО «Your Health» Research Medical Complex, Kazan, Russia; ⁹City Hospital Forty, Kurortnyi District, Saint Petersburg, Russia; ¹⁰ООО «Novartis Farma», Moscow, Russia; ¹¹Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ¹²Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle WA, USA; ¹³4A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552; ¹⁴70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ¹⁵3, Pirogov St., Petrozavodsk 185019; ¹⁶11, Zagorodnyi Sad St., Yaroslavl 150003; ¹⁷3, Repin St., Yekaterinburg 620028; ¹⁸30, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 119068; ¹⁹29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022; ²⁰52, Dostoevsky St., Kazan 420097; ²¹9, Borisov St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706; ²²72, Leningradsky Prospect, Build. 3, Moscow 125315; ²³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²⁴747 Broadway, Seattle, WA 98122-4307, USA

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotava@gmail.com

Contact: Tatiana Korotava; tatianakorotava@gmail.com

Поступила 10.08.17

Псориазический артрит (ПсА) представляет собой гетерогенное хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся такими клиническими проявлениями, как периферический артрит, спондилит, дактилит, энтезит и псориаз. ПсА сопровождается функциональными нарушениями, главным образом, за счет необратимого повреждения суставов, снижением качества и продолжительности жизни больных [1–3]. Считается, что возникновение ПсА может быть обусловлено генетическими факторами, а также воздействием окружающей среды на организм. Несмотря на наличие ряда общих с псориазом признаков и генетических маркеров, вероятность развития ПсА имеет более тесную связь с аллелями лейкоцитарного антигена человека HLA-B, в частности, HLA-B27 и HLA-B39 [4]. ПсА страдает от 0,3 до 1% населения [2]. Примерно у 30% пациентов в течение 5–10 лет после возникновения псориаза кожи развивается ПсА [2, 3]. По нашим данным, ПсА выявлен у 59,2% из 103 обследованных больных с псориазом [5]. Заболевание обычно возникает в возрасте 30–40 лет с одинаковой частотой у представителей обоего пола [2, 3, 6]. Кроме того, до 20% больных псориазом страдают не выявленным в связи с недостатками диагностики ПсА [7].

Несмотря на активное внедрение в последние годы терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в первую очередь ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), лечение ПсА остается сложной проблемой, так как около половины пациентов, которые их получают, не удовлетворены результатами [8]. Значительная часть больных либо не отвечают на проводимое лечение, либо не переносят ингибиторы ФНО α ; кроме того, их эффективность может снижаться со временем [3]. Таким образом, актуальной является разработка новых направлений патогенетически обоснованного лечения ПсА.

Последние исследования продемонстрировали ключевую роль провоспалительного цитокина интерлейкина 17 (ИЛ17) в патогенезе заболевания [9, 10]. Например, было показано, что количество циркулирующих Th17-клеток памяти у пациентов с ПсА выше, чем у больных ревматоидным артритом [11], уровень Th17 в синовиальной жидкости при ПсА выше, чем при остеоартрите, и у здоровых людей [12]. Кроме того, при ПсА в синовиальной ткани повышена экспрессия ИЛ17А и рецептора ИЛ17 [13], а также количество ИЛ17А-позитивных тучных клеток [14]. При этом увеличение числа клеток, продуцирующих ИЛ17А, связано с повышением активности заболевания и тяжестью структурных повреждений суставов [15]. Полагают, что ИЛ17А играет ключевую роль в патогенезе псориаза и ПсА, способствуя не только усиле-

нию воспалительного процесса в суставах и энтезисах, но и прогрессированию повреждения и ремоделирования их тканей [16].

Недавно компанией Novartis был разработан и исследован в рамках рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) препарат секукинумаб (СЕК), представляющий собой человеческое моноклональное антитело к ИЛ17А, которое препятствует его связыванию с рецептором и тем самым подавляет эффекторные функции этого цитокина.

В статье представлены результаты оценки эффективности и безопасности СЕК в РПКИ FUTURE 1 и 2, а также субанализ данных, полученных на российской популяции пациентов с активным ПсА.

Материал и методы

С целью оценки эффективности и безопасности применения СЕК при активном ПсА были проведены два международных РПКИ – FUTURE 1 [17] и FUTURE 2 [18]. В них были включены 1003 пациента с активным ПсА. Участники исследования получали СЕК (n=703) или плацебо (ПЛ; n=300).

Российская популяция была представлена 27 и 55 пациентами, получавшими СЕК в исследованиях FUTURE 1 и FUTURE 2 соответственно. В целом, 23 российских пациента получали ПЛ (13 и 10 пациентов соответственно во FUTURE 1 и FUTURE 2). Субанализ российской популяции включал оценку следующих показателей: ACR20, ACR 50, PASI 75 и PASI90, а также изменение по сравнению с исходным средних значений следующих параметров: DAS28-СРБ, SF-36 ФК и HAQ-DI на 24-й и 52-й неделях.

Продолжительность FUTURE 1 составила 2 года, а завершившие его пациенты смогли принять участие в дополнительном открытом исследовании (рис. 1). Длительность РПКИ FUTURE 2 составляет 5 лет (пациенты получают препарат каждые 4 нед до 256-й недели; рис. 2).

В рамках РПКИ FUTURE 1 пациенты получали нагрузочную внутривенную (в/в) дозу, составляющую 10 мг/кг, исходно, на 2-й и 4-й неделях лечения. Затем выполнялись подкожные (п/к) инъекции СЕК 150 или 75 мг каждые 4 нед (см. рис. 1).

В исследовании FUTURE 2 пациенты были рандомизированы в 4 группы, где п/к вводили ПЛ, СЕК в дозе 300, 150 или 75 мг 1 раз в неделю в течение первых 4 нед, а затем, начиная с 4-й недели, – каждые 4 нед (см. рис. 2). На 16-й неделе пациентов классифицировали как «ответивших» (при уменьшении на 20% и более числа болезненных – ЧБС – и припухших – ЧПС – суставов по сравнению с исходным уровнем) или как «ранних не ответивших» на терапию (не достигли указанного выше улучшения). Пациенты, ответившие

на терапию, — на 24-й, а ранние «не ответившие» — на 16-й неделе были повторно рандомизированы в лечебные группы в соотношении 1:1 для получения СЕК 150 или 75 мг п/к (РПКИ FUTURE 1; см. рис. 1) и СЕК 300 или 150 мг п/к (РПКИ FUTURE 2) каждые 4 нед (см. рис. 2).

Основными критериями включения в исследования FUTURE 1 и FUTURE 2 являлись:

- Диагноз активного ПсА, установленный в соответствии с критериями CASPAR.
- Возраст >18 лет.
- Длительность ПсА ≥6 мес.
- Наличие ЧБС >3 из 78 и ЧПС >3 из 76, при этом дактилит каждого пальца считался как один сустав.
- Отсутствие ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).
- Активный бляшечный псориаз, который определялся наличием как минимум одной псориатической бляшки диаметром ≥2 см (кроме инверсного псориаза с локализацией высыпаний в подмышечных впадинах, под молочными железами или в паху), наличие псориаза ногтей, а также подтвержденный дерматологом бляшечный псориаз в анамнезе
- Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) как минимум в течение 4 нед до начала рандомизации. При этом доза НПВП должна была оставаться стабильной за 2 нед до рандомизации и до 24-й недели терапии.
- Стойкая активность ПсА, несмотря на прием НПВП или базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая метотрексат в дозе 25 мг/нед, или глюкокортикоидов (ГК) в дозе 10 мг/сут в пересчете на преднизолон.
- Пациенты, получавшие ингибиторы ФНО α , должны были демонстрировать недостаточный ответ на ранее проводимую или текущую терапию ингибитором ФНО α при применении в рекомендованных дозах в течение как минимум 3 мес или прекратить лечение ингибитором ФНО α в связи с плохой переносимостью или наличием противопоказаний для продолжения лечения.

Критериями исключения были:

- Выявление в момент скрининга РФ или АЦЦП.
- Наличие других активных воспалительных заболеваний суставов или позвоночника.
- Недавно перенесенные генерализованные инфекции, за исключением простудных заболеваний, а также наличие или анамнез текущих хронических или рецидивирующих заболеваний на момент включения в исследование.
- Злокачественное новообразование или лимфопролиферативное заболевание в анамнезе (за исключением леченой базально-клеточной карциномы, актинического кератоза, цервикальной карциномы *in situ*, а также состояния после удаления неинвазивных злокачественных полипов толстого кишечника).
- Ранее проведенная терапия антилимфоцитарными препаратами или недавняя вакцинация живыми вакцинами.
- Предыдущая терапия ГИБП, не являющимися ингибиторами ФНО α .

Было разрешено проведение сопутствующей терапии пероральными ГК (≤ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) и метотрексатом (≤ 25 мг/нед) в стабильных дозах. Прием других БПВП был запрещен.

По окончании скрининга пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы в исследовании FUTURE 1 и в четыре группы в соотношении 1:1:1:1 — в исследовании FUTURE 2.

Основным показателем эффективности СЕК в обоих исследованиях была доля пациентов, достигших 20% ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20).

В качестве дополнительных показателей эффективности оценивались:

- доля пациентов с ответом **PASI75** и **PASI90** (PASI оценивали только у пациентов с общей площадью поражения кожи 3%);
- динамика **DAS28-СРБ**;
- динамика физического компонента (ФК) **SF-36**;
- динамика функционального индекса **HAQ-DI** (Health assessment questionnaire disability index);
- доля пациентов, достигших по меньшей мере 50% улучшения по критериям ACR (**ACR50**);
- динамика дактилитов и энтезитов (анализ объединенных данных по всем дозам СЕК у пациентов с дактилитами и энтезитами до начала терапии);
- динамика рентгенологических изменений по **модифицированному счету Шарпа** (выполняли только в исследовании FUTURE 1 на основании анализа объединенных данных для всех исследуемых доз СЕК).

Оценивались также безопасность и переносимость СЕК.

Статистический анализ. Анализ данных, полученных в общей популяции FUTURE 1 и FUTURE 2, выполняли в иерархической последовательности. Если на фоне лечения СЕК ответ ACR20 встречался статистически значимо чаще, чем в группе ПЛ, то дополнительные показатели эффективности анализировали в такой последовательности: PASI75, PASI90, DAS28-СРБ, SF-36 ФК, HAQ-DI, ACR50, динамика дактилита (объединенные данные по всем дозировкам) и энтезита. Совокупный анализ российской субпопуляции выполнялся ретроспективно по каждому из этих показателей без соблюдения утвержденной иерархической последовательности.

При оценке эффективности лечения по бинарным показателям в группах с недостающими данными или в случае досрочного прекращения лечения на 24-й и 52-й неделях использовали строгий статистический подход, при котором недостающие данные учитывались как отсутствие ответа на лечение, а сам больной оценивался как «не ответивший» (non-Responders Imputation). В анализе двоичных переменных на 24-й неделе пациенты, перешедшие из группы ПЛ в группу СЕК на 16-й неделе из-за отсутствия ответа, расценивались как ранние «не ответившие» (*early escape penalty, или ранний выход из группы*). Пациенты, не достигшие ответа на 16-й неделе, считались «не ответившими» и на 24-й неделе.

Для сравнения различных доз СЕК с ПЛ по проценту ответивших использовали бинарную логистическую регрессионную модель. Вычисляли отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и величину *p*.

Для непрерывных переменных при отсутствии данных или в случае досрочного прекращения лечения *p* вы-

числяли с помощью модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM – Mixed Model Repeated Measures). В анализе безопасности СЕК использовали данные всех пациентов, получивших по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата.

Полученные результаты анализировали с использованием программного обеспечения SAS (версия 9.3). Безопасность оценивали по данным 16-й недели, когда все пациенты находились в группах согласно исходному распределению, а также для всего периода исследования; эффективность оценивали на 24-й (первичный анализ) и 52-й неделях.

Эффективность и безопасность СЕК в российской субпопуляции оценивали с помощью анализа результатов международных РПКИ FUTURE 1 и FUTURE 2.

Результаты

Эффективность в общей популяции. В исследованиях FUTURE 1 и FUTURE 2 исходные характеристики пациентов были сопоставимы. Примерно 2/3 больных в обоих исследованиях ранее не получали терапию ингибиторами ФНОα, 44–62% пациентов принимали метотрексат.

СЕК продемонстрировал существенно более высокую эффективность, чем ПЛ, в отношении всех проявлений ПсА, включая активность артрита и псориаза, уровень физической активности, показатели качества жизни и признаки структурных изменений; при этом достигнутые уровни показателей сохранялись более 52 нед.

Ответ ACR20 на 24-й неделе в исследовании FUTURE 2 в группах СЕК наблюдался у статистически значимо большего числа больных по сравнению с ПЛ, составив 54; 51 (p<0,0001) и 29% (p<0,0399) соответственно в группах 300; 150 и 75 мг. В исследовании FUTURE 1 (с в/в загрузочной дозой) доля пациентов с ответом ACR20 к 24-й неделе в группе СЕК 150 мг составила 50%, в группе СЕК 75 мг – 50,5%, что статистически значимо выше, чем в группе ПЛ – 17,3% (p<0,0001) (рис. 3) [17, 18].

СЕК обеспечивал значительное уменьшение тяжести и активности псориаза. На фоне лечения СЕК в дозах 150 и 75 мг в исследовании FUTURE 1 и дозах 300 и 150 мг во FUTURE 2 ответ PASI75 и PASI90 отмечался достоверно чаще, чем при использовании ПЛ. В то же время у больных, получавших СЕК по 75 мг с п/к загрузочной дозой (FUTURE 2), частота ответа PASI75 не отличалась от группы ПЛ, поэтому последующие конечные точки в данной группе в иерархической последовательности не оценивались [17, 18].

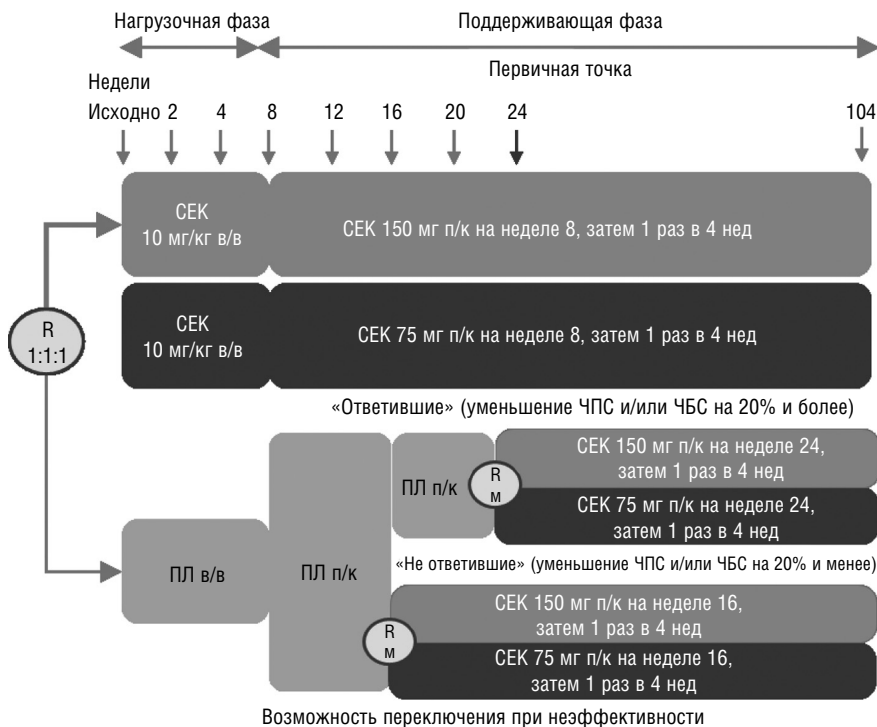


Рис. 1. Дизайн исследования FUTURE 1

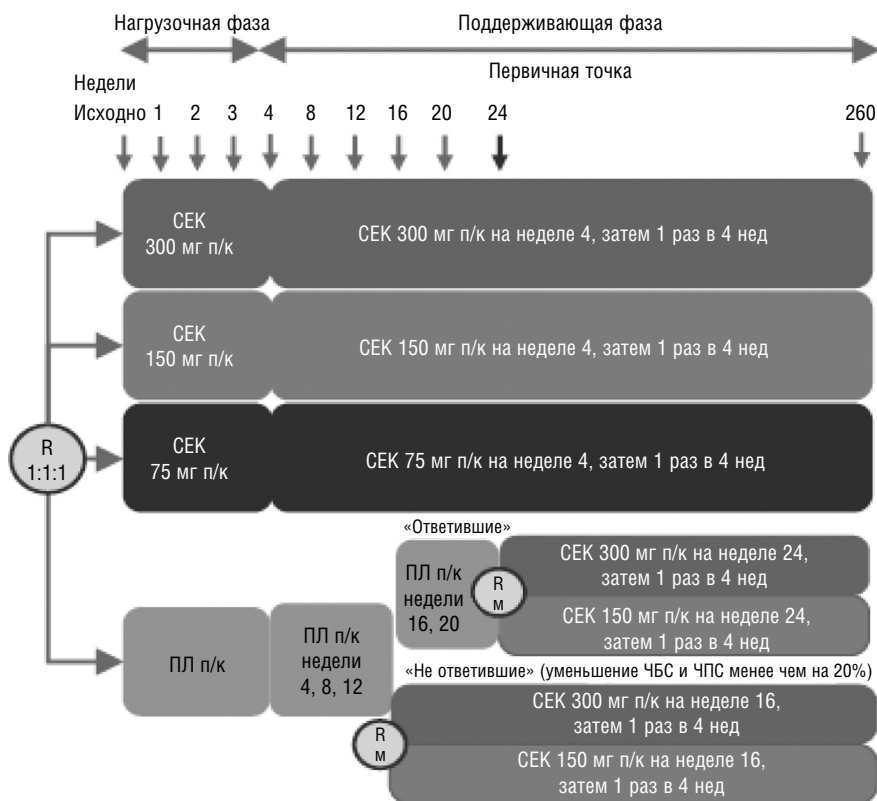


Рис. 2. Дизайн исследования FUTURE 2

Улучшение **DAS28-CPB** и **SF-36 ФК** в группах СЕК 150 и 75 мг в исследовании FUTURE 1 и в группах СЕК 300 и 150 мг во FUTURE 2 было достоверно более выраженным, чем на фоне введения ПЛ. Применение СЕК в дозе 300 мг с п/к загрузочной дозой и в дозах 150 и 75 мг с в/в нагрузочной дозой приводило к значительному улучшению состояния больных, о чем свидетельствовали динамика **HAQ-DI** и **ответ ACR50**. В целом, независимо от в/в или п/к введения загрузочной дозы, ответ ACR50 был статистически значимо выше в группах СЕК, чем в группах ПЛ, на 24-й неделе в обоих исследованиях. К 24-й неделе у пациентов, получавших СЕК, признаки рентгенологического прогрессирования были существенно менее выраженными, чем в группе ПЛ ($p < 0,05$). Доля пациентов с **разрешением энтезитов и дактилитов** к 24-й неделе также была статистически значимо выше в группе СЕК по сравнению с ПЛ как в РПКИ FUTURE 1, так и во FUTURE 2 ($p < 0,05$) [17, 18].

Как в исследовании FUTURE 1, так и во FUTURE 2 частота ответа ACR20 снижения активности заболевания к 24-й неделе в группах СЕК у больных, получавших и не получавших ранее ингибиторы ФНО α , была выше, чем в группе ПЛ. В исследовании FUTURE 1 у пациентов, не получавших в прошлом ингибиторов ФНО α , ответ ACR20 к 24-й неделе отмечался в 54,5% случаев при назначении СЕК по 150 мг и в 55,6% случаев при использовании 75 мг, по сравнению с 17,5% в группе ПЛ ($p < 0,001$). В то же время при наличии неадекватного ответа на ингибиторы ФНО α в анамнезе, ответ ACR20 отмечался у 39,0% пациентов, получавших 150 мг СЕК, и у 38,3%, получавших 75 мг СЕК, по сравнению с 16,9% в группе ПЛ ($p < 0,01$) [17].

В исследовании FUTURE 2 среди пациентов, не получавших ранее ингибиторы ФНО α , 58 и 63% достигли ACR20 соответственно в группах СЕК 300 и 150 мг ($p < 0,0001$ по сравнению с ПЛ), тогда как только 45% пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО α , в группе СЕК 300 мг достигли ACR20 ($p = 0,008$ по сравнению с ПЛ). Та же закономерность была выявлена и при оценке **PASI75**: доля пациентов, не получавших ранее ингибиторы ФНО α , достигших PASI75 к 24-й неделе, составила 63% ($p = 0,0006$) и 56% ($p = 0,0018$) соответственно в группах СЕК 300 и 150 мг, тогда как среди ранее получавших терапию ингибиторами ФНО α значительное превышение доли пациентов, достигших PASI75, относительно ПЛ, наблюдалось только в группе СЕК 300 мг (64%; $p = 0,0152$) [18].

Частота ответа по ACR20 не зависела от сопутствующей терапии метотрексатом.

Анализ российской субпопуляции показал статистически значимо лучшие результаты лечения в группе СЕК по сравнению с ПЛ в обоих исследованиях. Ответ ACR20 как в исследовании FUTURE 1 при применении СЕК в дозе 75 мг, так и во FUTURE 2 в группах СЕК 300 и 150 мг наблюдался достоверно ча-

ще, чем в группе ПЛ. Полученный эффект сохранялся в течение 52 нед наблюдения. Поскольку группа российских пациентов, получавших СЕК в исследовании FUTURE 1, составила всего 6,7%, а в исследовании FUTURE 2 – 18,4% от общей популяции, во избежание ошибочной интерпретации данных было решено выполнить объединенный анализ результатов, полученных в группах СЕК 150 и 75 мг в FUTURE 1 и группах пациентов, леченных СЕК по 300 и 150 мг в FUTURE 2.

Проведенный объединенный анализ показал, что эффективность СЕК в российской субпопуляции соответствует эффективности, наблюдавшейся в общей группе. Доля пациентов, достигших ACR20 на 24-й неделе, составила 58,7% ($p = 0,0017$) и была достоверно выше, чем в группе ПЛ. Частота ACR20 на 52-й неделе у российских больных, получавших СЕК, составила 73%, несмотря на то что пациенты с пропущенными данными рассматривались как не ответившие на терапию (non-Responders Imputation).

Согласно протоколу частота PASI75 и PASI90 оценивалась только у пациентов с исходным поражением по меньшей мере 3% площади кожи. В российской популяции доля таких больных в исследованиях FUTURE 1 и FUTURE 2 составляла 63 и 73% соответственно. На фоне лечения СЕК ответ PASI75 на 24-й неделе (см. рис. 3) отмечался достоверно чаще (54,8%), чем в группе ПЛ (0%; $p = 0,0046$). Улучшение состояния кожи сохранялось в течение всего времени проведения исследований, и на 52-й неделе доля пациентов, достигших PASI75, составила 71,4%, а PASI90 – 40,5%.

Проведение ретроспективного анализа влияния предшествующей терапии ингибиторами ФНО α на эффективность СЕК в российской субпопуляции было статистически некорректно в силу недостаточного числа больных: доля пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО α , составила в ней всего 12% (13 из 105 пациентов).

Динамика **DAS28-CPB** на фоне лечения СЕК в объединенной российской субпопуляции на 24-й неделе (снижение на 1,56) также соответствует данным, полу-

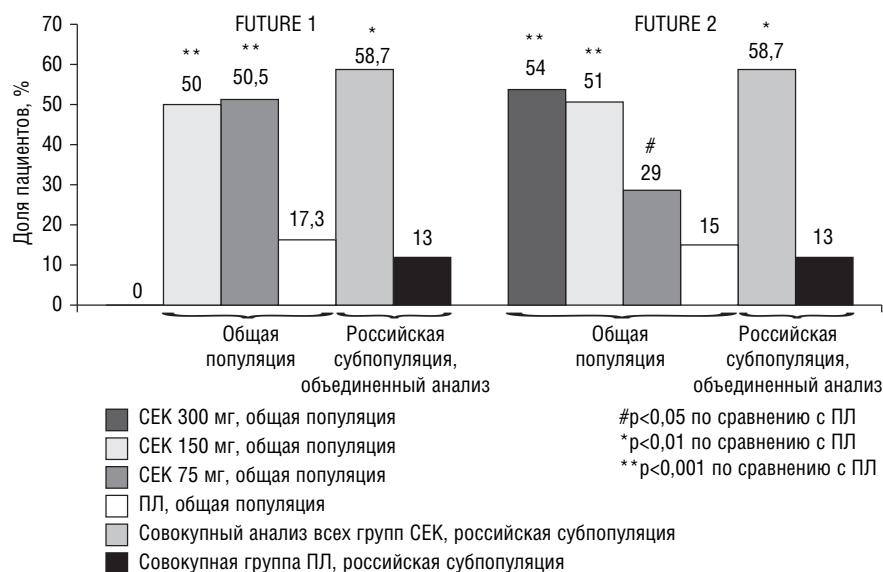


Рис. 3. Доля пациентов, достигших ответа ACR20 в общей популяции и в российской субпопуляции исследований FUTURE 1 и FUTURE 2 на неделе 24

ченным в общей выборке (в FUTURE 1 снижение на 1,62 и 1,67 в группах 150 и 75 мг соответственно, в исследовании FUTURE 2 снижение на 1,61 и 1,58 соответственно в группах 300 и 150 мг). Достигнутое улучшение сохранялось в течение 52 нед. К 52-й неделе **DAS28-CPB** снизился в среднем на 1,79. Улучшение SF-36 ФК, по сравнению с исходным уровнем в российской субпопуляции, при совокупном анализе групп СЕК составило 7,55; в общей группе изменение данного параметра на 24-й неделе в исследовании FUTURE 1 составило 5,91 при 150 мг и 5,41 при 75 мг СЕК, в исследовании FUTURE2 – 7,25 и 6,39 соответственно в группах 300 и 150 мг (рис. 4).

Выявленное на 24-й неделе улучшение SF-36 ФК сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, и на 52-й неделе Δ SF-36 ФК относительно исходного

уровня в российской субпопуляции составила 6,97. Снижение HAQ-DI на фоне лечения СЕК в российской субпопуляции к 24-й неделе на 0,52 также соответствует результатам, полученным в общей группе (в исследовании FUTURE 1 Δ HAQ-DI составила в среднем -0,4 и -0,41 соответственно в группах СЕК 150 и 75 мг, в FUTURE 2 – -0,56 в группе 300 мг). На 52-й неделе среднее снижение HAQ-DI составило -0,51, что подтверждает долгосрочную эффективность СЕК.

Кроме того, ответ ACR50 к 24-й неделе наблюдался достоверно чаще (34,9%), чем у больных, получавших ПЛ ($p=0,026$), что согласуется с результатами применения СЕК в общих группах больных: 34,7% в FUTURE 1, 35% – в FUTURE 2 (рис. 5).

Безопасность. Анализ нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в ходе РПКИ, свидетельствует о том, что СЕК характеризуется благоприятным профилем безопасности [17, 18].

Результаты оценки безопасности проводимого лечения представлены в таблице. Частота НЯ была сходной во всех группах. За весь период лечения частота серьезных НЯ (СНЯ) с поправкой на экспозицию в FUTURE 1 составила 11,5 и 7,4 события на 100 пациенто-лет для пациентов, которые получили хотя бы одну дозу СЕК 150 и 75 мг соответственно, по сравнению с 9,4 события для группы ПЛ [17].

В исследовании FUTURE 2 частота СНЯ за весь период наблюдения составила 6,4; 5,1 и 11,2 события на 100 пациенто-лет для пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу СЕК 300, 150 и 75 мг соответственно, по сравнению с 8,6 события на 100 пациенто-лет в группе ПЛ [18].

Всего в российской субпопуляции во всех группах пациентов, получавших СЕК за весь период наблюдения (52 нед), было зарегистрировано 22 НЯ, отнесенных к инфекциям, тогда как в группе ПЛ – два таких случая. Однако анализ безопасности в группе ПЛ осуществлялся только до 16-й или 24-й недели, так как далее, в зависимости от ответа на терапию, пациенты группы ПЛ переходили на лечение СЕК. Как в российской субпопуляции, так и в общей группе, назофарингиты ($n=6$) и инфекции верхних дыхательных путей ($n=3$) были наиболее часто отмечающимися НЯ. Кроме того, в российской субпопуляции в группе СЕК было зарегистрировано три случая рожистого воспаления, отнесенных к СНЯ. У одного пациента в группе СЕК были выявлены сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Такие НЯ, как болезнь Крона или туберкулез, не были зафиксированы ни у одного пациента.

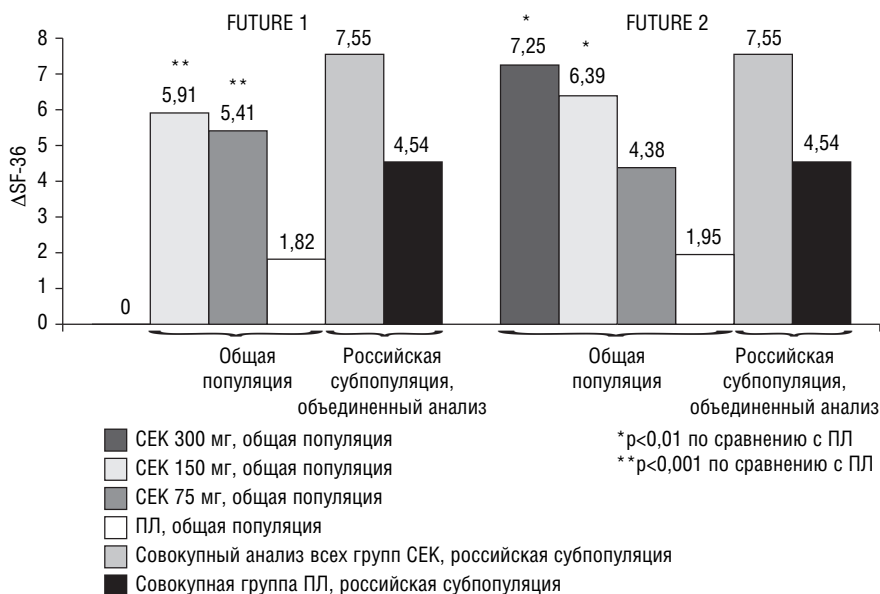


Рис. 4. Изменения физического компонента качества жизни (SF-36 ФК) у больных на 24-й неделе лечения относительно исходного показателя

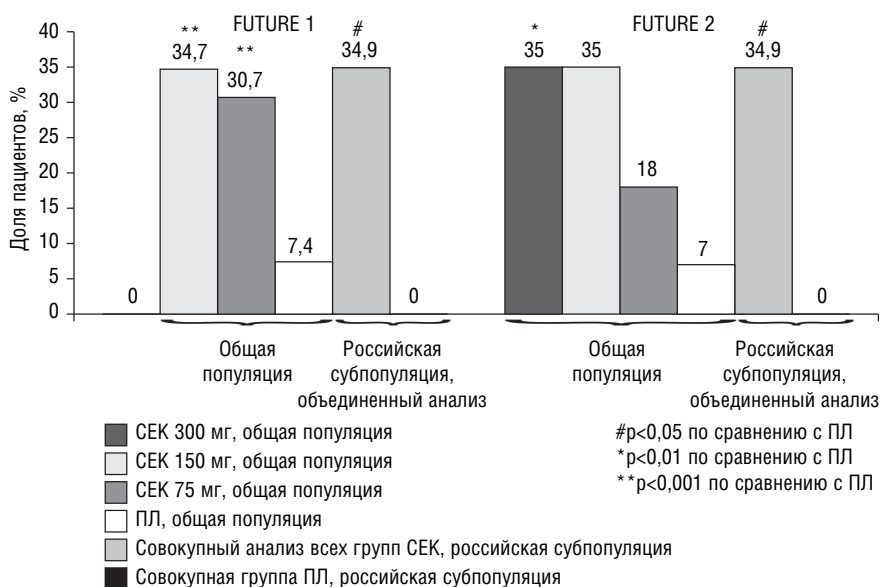


Рис. 5. Доля пациентов, достигших ответа ACR50 в общей популяции и в российской субпопуляции исследований FUTURE 1 и FUTURE 2 на 24-й неделе

Наиболее часто встречающиеся НЯ (русская субпопуляция исследований FUTURE 1 и FUTURE 2), n (%)

НЯ	Плацибоконтролируемый период				Весь период оценки безопасности	
	FUTURE 1		FUTURE 2		СЕК, объединенные данные	Пл
	СЕК (n=27)	Пл (n=13)	СЕК (n=27)	Пл (n=13)		
СНЯ	0	0	0	0	10 (10,0)	1 (4,3)
Смертельные исходы	0	0	0	0	0	0
Сердечно-сосудистые НЯ:						
сердечная недостаточность	0	0	0	0	1 (1,0)	0
ишемическая болезнь сердца	0	0	0	0	1 (1,0)	0
Инфекции:						
кандидозная инфекция	0	0	0	0	0	0
рожистое воспаление	0	0	2 (3,6)	0	3 (3,0)	0
синусит	0	0	0	0	0	1 (4,3)
туберкулез	0	0	0	0	0	0
Заболевания сосудов:						
тромбоз глубоких вен	0	0	0	0	1 (1,0)	0
некротизирующий васкулит	0	0	0	0	1 (1,0)	0
Другие НЯ	10 (37)	3 (23,1)	6 (10,9)	1 (10,0)	58 (58,0)	5 (21,7)
Болезни крови:						
лейкопения	0	0	0	1 (10,0)	3 (3,0)	1 (4,3)
тромбоцитопения	0	0	0	0	1 (1,0)	0
Инфекции и другие НЯ:						
назофарингит	1 (3,7)	0	0	0	6 (6,0)	0
конъюнктивит	1 (3,7)	0	1 (1,8)	0	2 (2,0)	0
фиброаденома молочной железы	0	0	0	0	1 (1,0)	0
лейомиома матки	0	0	0	0	1 (1,0)	0

Злокачественные или неустановленные опухоли в общей группе FUTURE 1 отмечались у одного из 295 пациентов (0,3%), получавших СЕК по 150 мг, у 3 из 292 пациентов (1,0%), получавших СЕК по 75 мг, и у одного из 202 (0,5%) получавших ПЛ. У пациентов, получавших СЕК в исследовании FUTURE 2, выявлены случаи плоскоклеточного рака (два в группе 75 мг и один – в группе 150 мг), обусловивших выбывание пациентов (группа 75 мг) из исследования.

Антитела к СЕК были обнаружены в ходе лечения у одного из 587 пациентов (0,2%) в исследовании FUTURE 1 и у одного пациента в исследовании FUTURE 2, первоначально рандомизированного в группу ПЛ, а затем, на 24-й неделе, переведенного в группу СЕК 150 мг [17, 18].

В целом, НЯ, которые приводили к отмене исследуемого препарата, отмечались менее чем в 5% случаев и были сходны во всех группах.

Обсуждение

Введение СЕК в дозе по 300 или 150 мг с п/к загрузочной дозой, а также по 150 или 75 мг с в/в загрузочной дозой приводило к значительному улучшению состояния пациентов с ПсА. Наблюдаемая на 24-й неделе положительная динамика основных клинических проявлений ПсА сохранялась в течение 52 нед терапии. Применение СЕК было эффективным как в группе пациентов, не получавших в прошлом ингибиторы ФНО α , так и у пациентов с опытом их применения.

Большая доля НЯ, связанных с применением СЕК, относится к инфекциям. Данный факт объясняется тем, что ИЛ17 является важнейшим медиатором иммунного ответа на бактериальные и грибковые инфекции, особенно инфекции слизистых оболочек [9, 10, 20]. Как известно, применение ингибиторов ФНО α может быть связано с увеличением риска развития новообразований

[21], в связи с чем применение новых ГИБП требует онкологической настороженности и тщательного мониторинга. Частота развития злокачественных новообразований и опухолей кожи была низкой и сопоставимой в группах СЕК и ПЛ. Как показал анализ объединенных данных о безопасности двух исследований, частота возникновения злокачественных новообразований, скорректированная по длительности применения препарата, составила 0,5 на 100 пациенто-лет в группах СЕК и 0,9 в группах ПЛ.

Кроме того, применение ингибиторов ФНО α связано с увеличением риска развития туберкулезной инфекции [22]. На фоне терапии СЕК случаев реактивации туберкулеза пока не наблюдалось. В целом профиль безопасности СЕК в РПК FUTURE 1 и FUTURE 2 соответствует таковому в предыдущих исследованиях препарата [23–27].

Данные об эффективности и безопасности, полученные при объединенном анализе российской субпопуляции больных ПсА, полностью согласуются с результатами, полученными при оценке общей группы. Они подтверждают важнейшую роль ИЛ17A в патогенезе ПсА и свидетельствуют о возможности использования этого цитокина в качестве ключевой мишени при терапии ПсА.

Прозрачность исследования

Исследования, результаты которых представлены в статье, были спонсированы компанией Novartis.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:377-88. doi: 10.1007/s40257-013-0032-x
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74:423-41. doi: 10.1007/s40265-014-0191-y
- Winchester R, Minevich G, Stecenko V, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1134-44. doi: 10.1002/art.33415. Epub 2011 Oct 17.
- Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):636-42 [Chamurlieva MN, Loginova EY, Korotaeva TV, Batkaev EA. Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):636-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-636-642
- Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:441-7. doi: 10.2165/00128071-200304070-00001
- Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:242-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001
- Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1180-5. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5264
- Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763-76. doi: 10.1038/nrd3794
- Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology*. 2014;141:133-42. doi: 10.1111/imm.12142
- Jandus C, Bioley C, Rivals J, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2307-17. doi: 10.1002/art.23655
- Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem*. 2012;359:419-29. doi: 10.1007/s11010-011-1036-6
- Van Baarsen LGM, Lebre MC, van der Coelen D, et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: possible explanation for non-response to anti-IL-17 therapy? *Arthritis Res Ther*. 2014;16:426. doi: 10.1186/s13075-014-0426-z
- Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2012;64:99-109. doi: 10.1002/art.33396
- Menon B, Gullick N, Walter GJ, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1272-81. doi: 10.1002/art.38376
- Fitzgerald O, Winchester R. Editorial: emerging evidence for critical involvement of the interleukin-17 pathway in both psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1077-80. doi: 10.1002/art.38370
- Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373:1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
- McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (Lond)*. 2015;386:1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
- Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Mol Med*. 2016;22:230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-98. doi: 10.1056/NEJMra0707449
- Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:1001-17. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.031
- Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015;14:503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011
- McInnes IB, Sieper J, Emery P, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646
- Xiong H-Z, Gu JY, He ZG, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:3156-72.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis — results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.
- Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Secukinumab (AIN457) for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:1177-88. doi: 10.1586/1744666X.2015.1095092. Epub 2015 Oct 1.
- Ryoo JY, Yang H-J, Ji E, Yoo BK. Meta-analysis of the efficacy and safety of secukinumab for the treatment of plaque psoriasis. *Ann Pharmacother*. 2016;50:341-51. doi: 10.1177/1060028015626545. Epub 2016 Jan 18.