

Результаты прямого сравнения клинической эффективности иксекизумаба и адалимумаба: данные исследования SPIRIT H2H

Коротаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — анализ данных литературы об эффективности и безопасности применения иксекизумаба (ИКСЕ) и адалимумаба (АДА) в рамках прямых сравнений при лечении псориатического артрита (ПсА).

Пациенты и методы. Проанализированы результаты исследования SPIRIT H2H, целью которого было изучение потенциального превосходства ИКСЕ над АДА в отношении артрита и кожных проявлений в группе пациентов с активным ПсА, стабильным бляшечным псориазом с неадекватным ответом на синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Дизайн исследования — 52-недельное многоцентровое рандомизированное в параллельных группах. Пациенты были рандомизированы в группы 1:1 для открытого введения ИКСЕ или АДА в течение 52 нед. В настоящем обзоре представлены данные, полученные на 24-неделе наблюдения.

Из 684 скринированных пациентов 566 (82,7%) включены в исследование, при этом распределение между группой АДА (n=283) и группой ИКСЕ (n=283) было с одинаковым. Через 6 мес продолжили участие в исследовании 269 (95%) пациентов, рандомизированных в группу АДА, и 262 (93%) пациентов, рандомизированных в группу ИКСЕ. Анализ эффективности проводили на основании достижения первичной конечной точки, которой считали относительное количество пациентов, достигших одновременно улучшения состояния суставов и кожи по критериям ACR50 и PASI100.

Результаты и обсуждение. На 24-й неделе доля пациентов, достигших одновременно ответа по ACR50 и по PASI100, оказалась значимо выше в группе ИКСЕ (36%) по сравнению с группой АДА (28%), $p=0,036$. Установлено, что пациенты группы ИКСЕ не уступали пациентам группы АДА по уровню ответа по ACR50 (ИКСЕ — 51%, АДА — 47%) и превосходили их по достижению PASI100 (ИКСЕ — 60%, АДА — 47%; $p=0,001$). У пациентов, получавших ИКСЕ, зарегистрирован более высокий ответ, чем в группе АДА, и по другим проявлениям заболевания: по показателям тяжести псориаза кожи и ногтей, энтезита, достижения ремиссии, минимальной и очень низкой активности заболевания и улучшения качества жизни. Сопоставимая эффективность отмечена по влиянию на дактилит, а также по достижению одновременно ремиссии и низкой активности псориатического артрита по DAPSA. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) зарегистрированы у 8,5% пациентов, получавших АДА, и у 3,5% больных, использовавших ИКСЕ.

Безопасность и переносимость обоих ГИБП соответствовала представленному ранее профилю их безопасности. Полученные результаты были подтверждены и на 52-й неделе наблюдения, доложены на заседаниях Американской коллегии ревматологов в ноябре 2019 г., Европейской антиревматической лиги в июне 2020 г. и опубликованы в ведущих ревматологических изданиях.

Заключение. В первом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании прямого сравнения двух ГИБП с разными механизмами действия — SPIRIT H2H — продемонстрировано преимущество ИКСЕ по сравнению с АДА в одновременном снижении активности артрита и псориаза а также сопоставимая эффективность данных препаратов в отношении суставных проявлений ПсА. Применение ИКСЕ по сравнению с АДА сопровождалось более частым достижением пациентами с ПсА комбинированной конечной точки, включавшей признаки поражения суставов и кожи, а также меньшей частотой СНЯ у больных с активным ПсА с предшествующей неэффективностью сБПВП. Полученные результаты имеют большое значение для клинической практики с точки зрения обоснованного выбора терапевтической стратегии у таких пациентов.

Ключевые слова: псориатический артрит; псориаз; иксекизумаб; адалимумаб; поражение суставов; генно-инженерные биологические препараты; нежелательные явления.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева Т.В. Результаты прямого сравнения клинической эффективности иксекизумаба и адалимумаба: данные исследования SPIRIT H2H. Современная ревматология. 2020;14(3):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-50-56

Results of direct comparison of the clinical efficacy of ixekizumab and adalimumab: data from the SPIRIT H2H study

Korotaeva T.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to analyze the data available in the literature on the efficacy and safety of ixekizumab (IXE) and adalimumab (ADA) via their direct comparisons in the treatment of psoriatic arthritis (PsA).

Patients and methods. The results of the SPIRIT H2H study were analyzed, the aim of which was to investigate the potential superiority of IXE to ADA for arthritis and skin manifestations in a group of patients with active PsA, stable plaque psoriasis with an inadequate response to synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs) who had not previously received biological agents (BAs).

Design: a 52-week multicenter, randomized, parallel-group study. The patients were randomized 1:1 to open IXE or ADA administration groups for 52 weeks. This review presents the data obtained at 24-week follow-up.

Of the 684 screened patients, 566 (82.7%) were included in the study; moreover, the distribution of the patients was equal between the ADA ($n=283$) and IXE ($n=283$) groups. At 6 months, 269 (95%) patients in the ADA group and 262 (93%) in the IXE one continued to participate in the study. Efficacy analysis was made based on the achievement of the primary endpoint that was considered to be related to the relative number of patients, who had simultaneously achieved improvements in the joints and skin according to the ACR50 and PASI100 criteria.

Results and discussion. At 24 weeks, the proportion of patients who had simultaneously achieved ACR50 and PASI100 responses was significantly higher in the IXE group (36%) than in the ADA one (28%) ($p=0.036$). It was found that the IXE group was not inferior to the ADA one in terms of ACR50 response rates (in 51% (IXE) and 47% (ADA) patients) and was superior in achieving PASI100 response rates (in 60% (IXE) and 47% (ADA) patients) ($p=0.001$). The IXE group was recorded to have a higher response than the ADA group and in terms of other manifestations of the disease: the severity of skin and nail psoriasis, enthesitis, remission achievement, minimal and very low disease activity, and improved quality of life. Comparable effectiveness was noted for the effect of the drugs on dactylitis, as well as for the simultaneous achievement of remission and low disease activity in psoriatic arthritis according to DAPSA. Serious adverse events (SAEs) were recorded in 8.5% (ADA) and 3.5% (IXE) patients.

The safety and tolerability of both BAs corresponded to their previously presented safety profile. The findings were also confirmed at 52-week follow-up, presented at the Meetings of the American College of Rheumatology in November 2019 and the European League Against Rheumatism in June 2020, and published in the leading journals of rheumatology.

Conclusion. The first randomized placebo-controlled study (SPIRIT H2H) directly comparing the two BAs with different mechanisms of action demonstrated the advantage of IXE over ADA in simultaneously reducing the activity of arthritis and psoriasis and showed their comparable efficacy comparable efficacy regarding joint symptoms. The use of IXE versus ADA was accompanied by the more frequent achievement of a combined endpoint related to the signs of joint and skin damages in patients with PSA, as well as by the quantitatively lower frequency of SAEs in patients with active PSA who had failed previous sDMARD therapy. The findings are of great importance for clinical practice from the point of view of the reasonable choice of a treatment strategy in these patients.

Keywords: psoriatic arthritis; psoriasis; ixekizumab; adalimumab; joint damage; biological agents; adverse events.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

For reference: Korotaeva TV. Results of direct comparison of the clinical efficacy of ixekizumab and adalimumab: data from the SPIRIT H2H study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-50-56

Цель терапии пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА) – снижение выраженности всех клинических проявлений заболевания: артрита, спондилита, энтезита, дактилита и псориаза. Показано, что одновременное улучшение состояния суставов и кожи способствует повышению качества жизни пациентов с ПсА и является важнейшим критерием эффективности лечения [1, 2].

Терапия ПсА включает применение лекарственных средств, уменьшающих симптомы артрита: нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, вводимых внутрисуставно, синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с различными механизмами действия, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), интерлейкинов (ИЛ) 12/23 и 17 [1, 3–5].

Несмотря на быстрое расширение спектра ГИБП, иФНО α продолжают активно применяться в клинической практике, что связано с их высокой эффективностью при спондилоартритах, включая ПсА. Среди иФНО α «золотым стандартом» терапии считается адалимумаб (АДА). В настоящее время эффективность иФНО α доказана, однако в клинической практике остается ряд нерешенных проблем, важнейшей из которых является развитие первичной и вторичной неэффективности при применении этих препаратов – так называемое ускользание эффекта из-за образования нейтрализующих антител (НА) [6].

Обнаружено, что на фоне использования АДА у 26% больных через год наблюдения выявляются НА, в то же время применение метотрексата (МТ) ассоциировано с более высоким уровнем сывороточной концентрации АДА по сравнению с монотерапией этим препаратом [7]. Поэтому для снижения уровня НА и повышения биодоступности ряд иФНО α применяют совместно с МТ [8]. В то же время имеются данные, что ингибиторы ИЛ12/23, ИЛ17 характеризуются низкой иммуногенностью и могут применяться в режиме монотерапии и, следовательно, имеют определенные преимущества по сравнению с некоторыми иФНО α в отношении как биодоступности, так и безопасности при длительном использовании [9].

ГИБП, мишенями которых является ФНО α , значительно замедляют образование структурных повреждений суставов при ПсА. Однако у части пациентов на фоне такой терапии по-прежнему наблюдается рентгенологическое прогрессирование в суставах и позвоночнике: формирование синдесмофитов, ускоренное костеобразование (костная пролиферация, оссификаты в местах прикрепления периферических энтезисов), костная резорбция (остеолиз). Предполагают, что в патогенезе этих процессов участвует не только ФНО α , но и ИЛ12, ИЛ23 и ИЛ17 [10, 11].

Также показано, что длительное применение иФНО α ассоциируется с нежелательными явлениями (НЯ), в первую очередь с инфекционными осложнениями и развитием злокачественных новообразований, в частности лимфом [12]. Однако при анализе более 11 000 терапевтических эпи-

зодов обнаружено, что частота возникновения серьезных инфекций на фоне терапии ингибиторами ИЛ12/23 (устекинумаб) и ИЛ17 ниже по сравнению с таковой при использовании иФНОα [13].

Таким образом, несмотря на высокую эффективность ГИБП при ПсА, имеются существенные возможности для ее повышения, в частности при терапии препаратом иксекизумаб (ИКСЕ, моноклональное антитело – гуманизированный IgG подкласса 4, направленное против ИЛ17А). Препарат состоит из двух идентичных полипептидов легких цепей и двух идентичных полипептидов тяжелых цепей [14].

Учитывая, что ИЛ17А принадлежит к семейству цитокинов ИЛ17, которые характеризуются наличием гомологии, составляющей от 20 до 50%, специфичность ИКСЕ к ИЛ17А является весьма высокой: ИКСЕ высокоспецифичен к ИЛ17А *in vitro* и нейтрализует гомодимеры ИЛ17А и гетеродимеры ИЛ17А/Ф. Константа равновесия при диссоциации ИЛ17А человека составляет 1,8 пмоль/л, аффинность связывания с ИЛ17А или ИЛ17А/Ф человека – <3 пмоль/л. В результате при введении ИКСЕ в организм развивается ответ в виде связывания с ИЛ17А или ИЛ17А/Ф, при этом насыщение связывания наблюдается при концентрации этого антитела 10 нмоль/л [14]. Мутационный анализ ИЛ17А человека позволил охарактеризовать состав ключевого региона эпитопа (DGNVDYH) данного ИЛ, с которым связывается ИКСЕ [15].

ИКСЕ – стерильный, не содержащий консерванта раствор для подкожного введения. Выпускается в 1 мл однодозовом заранее заполненном автоинжекторе или в однодозовом предварительно заполненном шприце.

Недавно Р.Д. Меасе и соавт. [16] представили результаты первого рандомизированного многоцентрового клинического исследования (РКИ) SPIRIT H2H, в котором было проведено прямое сравнение в параллельных группах клинической эффективности и безопасности двух ГИБП – АДА и ИКСЕ.

Цель настоящего исследования – анализ данных литературы о сравнительной эффективности и безопасности применения ИКСЕ и АДА в рамках прямых сравнений.

Пациенты и методы. В исследовании SPIRIT H2H оценивали потенциальное превосходство ИКСЕ, представляющего собой высокоаффинное моноклональное антитело против ИЛ17А, над АДА, являющимся иФНОα, в отношении артрита и кожных проявлений у пациентов с активным ПсА (≥3 припухших и болезненных сустава), соответствующих критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic Arthritis) 2006 г., со стабильным бляшечным псориазом и неадекватным ответом на сБПВП, не получавших ранее ГИБП. В период исследования было разрешено одновременное использование стабильной дозы сБПВП [16].

Дизайн исследования – 52-недельное многоцентровое рандомизированное в параллельных группах. Оценка клинических параметров выполнялась слепым методом. После 28-дневного периода скрининга участники были рандомизированы в режиме 1:1 для открытого введения ИКСЕ или АДА (в лекарственной форме без содержания цитрата) в течение 52 нед. В настоящем обзоре представлены данные сравнения на 24-й неделе наблюдения.

Из 684 скринированных пациентов 566 (82,7%) были рандомизированы либо в группу АДА (n=283), либо в группу ИКСЕ (n=283). 14 пациентов из группы АДА и 21 паци-

ент из группы ИКСЕ прекратили участие в исследовании по разным причинам (НЯ, отклонение от протокола, отзыв информированного согласия, недостаточная эффективность). Таким образом, к 24-й неделе продолжили участие в исследовании 269 (95%) пациентов, рандомизированных в группу АДА, и 262 (93%) пациентов, рандомизированных в группу ИКСЕ. Исходные демографические показатели и характеристики заболевания в группах пациентов были сопоставимыми. У всех больных имелся активный бляшечный псориаз с площадью поражения кожи (Body surface area, BSA) ≥3%.

На неделях 1, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 и 52 в обеих группах была проведена оценка числа болезненных и припухших суставов, энтезита по LEI (Leeds Enthesitis Index) и SPARCC (Spondylarthritis Research Consortium of Canada), дактилита по LDI-B (Leeds Dactylitis Index-Basic), тяжести и распространенности псориаза по PASI (Psoriasis Area Severity Index) и BSA, тяжести поражения ногтей по NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) и распространенности и выраженности псориаза на основании sPGA (static Physician Global Assessment – оценка врачом состояния кожных покровов, пораженных псориазом). На 24-й и 52-й неделях исследования оценивались достижение минимальной активности болезни (МАБ), очень низкой активности (достижение 7 из 7 критериев МАБ), а также ответ на терапию по критериям PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), динамика специфичных для ПсА интегральных индексов активности – CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index) в модификации, PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) и DAS28-СРБ.

Исследуемые препараты вводили в виде подкожных инъекций. В группе ИКСЕ все пациенты получали нагрузочную дозу 160 мг (2 инъекции по 80 мг) на неделе 0, затем – 80 мг препарата каждые 4 нед, начиная с 4-й недели (7 доз до 24-й недели). Пациентам, у которых имелся псориаз умеренной – тяжелой степени тяжести, ИКСЕ назначали по 80 мг каждые 2 нед со 2-й по 12-ю неделю исследования, затем ИКСЕ вводили каждые 4 нед (10 доз до 24-й недели и 3 дополнительные дозы).

В группе АДА препарат назначали по 40 мг каждые 2 нед (12 доз до 24-й недели). Больные, которые соответствовали критериям тяжести псориаза (от умеренной до тяжелой степени), получали 80 мг АДА (2 инъекции по 40 мг) на неделе 0, затем 40 мг препарата каждые 2 нед, начиная с недели 1 (14 доз до 24-й недели и 2 дополнительные дозы).

Анализ эффективности проводили на основании достижения первичной конечной точки РКИ, которой считали относительное количество пациентов с одновременным улучшением состояния суставов и кожи по ACR50 и PASI100.

Основная вторичная конечная точка (ACR50) позволяла определить, являлось ли применение ИКСЕ менее эффективным, чем терапия АДА, на 24-й неделе исследования; оценка проводилась по доле пациентов, достигших критерия ACR50.

Вторая основная конечная точка (PASI100) оценивала превосходство применения ИКСЕ над АДА на 24-й неделе терапии, что определяли по относительному количеству пациентов, достигших PASI100.

Другие вторичные конечные точки включали: доли пациентов, достигших улучшения по критериям ACR20,

ACR70, PASI75, PASI90, NAPSИ=0, МАБ, а также MCID (Minimal Clinically Important Difference – показатель минимально значимого улучшения) – изменение $\geq 0,35$ пункта по сравнению с исходным уровнем по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) и DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Результаты. При оценке эффективности терапии на 24-й неделе было установлено достижение первичной и всех основных вторичных конечных точек исследования. Доля пациентов, одновременно достигших ACR50 и PASI100, была статистически значимо выше ($p=0,036$) в группе ИКСЕ (36%), чем в группе АДА (28%). Существенные различия наблюдались уже на 8-й неделе исследования.

В частоте ответа по ACR50 статистически значимых различий между группой ИКСЕ (50,5%) и группой АДА (46,6%) не отмечено. Более высокий ответ по показателю PASI100 ($p=0,001$) был установлен для ИКСЕ по сравнению с АДА: соответственно 60 и 47% пациентов. Статистически значимые различия наблюдались по данному показателю, начиная с первого визита (4-я неделя), и сохранялись до 24-й недели исследования.

В группе ИКСЕ по сравнению с группой АДА значительно больше пациентов достигли МАБ (различия показателей составило 12,4%; 95% доверительный интервал, ДИ 4,3–20,4%) и очень низкой активности ПсА (различия 7,1%; 95% ДИ 1,4–12,7%) на 24-й неделе. Несмотря на отсутствие существенных межгрупповых различий в динамике DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) по сравнению с исходным уровнем (различия при лечении составило -1,64; 95% ДИ от -3,94 до 0,66), а также в снижении активности болезни по DAPSA, включая ремиссию (DAPSA ≤ 4 ; различия 1,1%; 95% ДИ от -7,0 до 9,1%), на 24-й неделе в группе ИКСЕ было значительно больше пациентов, достигших ремиссии, чем в группе АДА (различия 8,5%; 95% ДИ от 1,7 до 15,3%).

Не отмечено статистически значимых различий между группами по изменению комбинированного индекса активности ПсА PASDAS относительно исходного уровня (различия составило -0,14; 95% ДИ от -0,38 до 0,10) или низкой активности болезни – PASDAS $\leq 3,2$ (различия -6,0%; 95% ДИ -2,2 до 14,2%), однако уровень PASDAS, близкий к ремиссии ($\leq 1,9$), был достигнут у значительно большего количества пациентов в группе ИКСЕ, чем в группе АДА (различия 9,5%; 95% ДИ 2,5–16,6%).

Не установлено существенных различий по показателю ACR20 (различия составило -3,2%; 95% ДИ от -10,7 до 4,3%) или ACR70 (различия 6,0%; 95% ДИ от -1,4 до 13,5%).

Изменение по сравнению с исходным уровнем комбинированного модифицированного индекса активности ПсА – mCPDAI (modified Composite Psoriatic Disease activity index) было значительно более выраженным в группе ИКСЕ по сравнению с группой АДА на 24-й неделе исследования (различия -0,53; 95% ДИ от -0,85 до -0,20) со статистически значимыми улучшениями уже при первой оценке на 12-й неделе. Эффективность ИКСЕ также оказалась выше и в отношении динамики индекса SPARCC: полное исчезновение энтезита (SPARCC=0) отмечалось у значительно большего количества пациентов данной группы (различия 11,6%; 95% ДИ 1,3–21,9%).

Статистически значимых различий в группах ИКСЕ и АДА в отношении ответа по показателю тяжести дактилита

не выявлено: более чем у 70% пациентов обеих групп отмечено полное исчезновение (LDI-B=0) данного признака (различия 5,0%; 95% ДИ от -16,8 до 6,8%).

Значительно больше пациентов в группе ИКСЕ достигли PASI75 (различия 11,3%; 95% ДИ 4,2–18,4%) и PASI90 (различия 15,9%; 95% ДИ 8,1–23,7%), чем в группе АДА. Выявленные различия данных показателей наблюдались при первой оценке на 4-й неделе.

Не найдено статистически значимых различий между группами по индексу тяжести поражения ногтей (NAPSИ=0; различия 8,4%; 95% ДИ от -1,8 до 18,6%), в то же время степень изменения этого показателя по сравнению с исходным была большей в группе ИКСЕ, чем в группе АДА: на 24-й неделе различия составило -3,37 (95% ДИ от -5,4 до -1,3), при этом существенное улучшение по показателю NAPSИ наблюдалось уже на 12-й неделе лечения.

Улучшение качества жизни, нарушенного в связи с псориазом, по динамике DLQI (0, 1) было значительно выше на 24-й неделе в группе ИКСЕ по сравнению с группой АДА (различия 9,5%; 95% ДИ 1,4–17,7%), выраженные различия были отмечены уже при первой оценке на 4-й неделе исследования. В то же время не выявлено статистически значимых различий в группах по функциональному индексу качества жизни – HAQ-DI (различия 1,3%; 95% ДИ от -6,9 до 9,6%).

Оценка безопасности исследуемых препаратов показала, что в группе ИКСЕ было больше НЯ по сравнению с группой АДА, в основном НЯ были легкой или средней степени тяжести. В то же время пациентов, прекративших участие в исследовании из-за развития НЯ, и количество серьезных НЯ (СНЯ) было меньше в группе ИКСЕ. Летальных исходов в период проведения исследования не зарегистрировано.

Большинство НЯ, вызванных развитием инфекции, были легкой или средней степени тяжести. Более тяжелые инфекционные НЯ зарегистрированы в группе АДА. Лечение было прервано у 3 пациентов из-за НЯ, связанных с инфекцией: у 2 в группе АДА (туберкулез лимфатических узлов, легионеллезная пневмония) и у 1 в группе ИКСЕ (бактериальный артрит). Случаев туберкулеза легких не зафиксировано.

НЯ, вызванные грибковой инфекцией (*Candida*), чаще наблюдались в группе ИКСЕ ($n=7$; у 4 пациентов – поражение полости рта и у 3 – генитальная локализация), чем в группе АДА (у 1 – поражение полости рта и у 1 – генитальная локализация). Все эти НЯ разрешились, кроме 1 случая в группе ИКСЕ, когда грибковая инфекция полости рта отмечалась до 24-й недели.

Не установлено значимых различий в частоте местных реакций в области инъекции препарата, большинство из которых были легкой степени тяжести: одна тяжелая местная реакция (гиперчувствительность в области инъекции) выявлена в группе АДА, тогда как в группе ИКСЕ отмечен 1 случай появления сыпи в месте инъекции. Прекратили участие в исследовании из-за развития местных реакций 1 пациент из группы ИКСЕ и 3 пациента из группы АДА.

Большинство проявлений аллергии и гиперчувствительности имели легкую или среднюю степень тяжести, они не были анафилактическими, ни один случай не квалифицирован как СНЯ.

В каждой группе пациентов отмечено 1 серьезное сердечно-сосудистое событие: в группе ИКСЕ – мерцательная аритмия, в группе АДА – ишемия миокарда. У 1 пациента, получавшего ИКСЕ, лечение было прервано из-за брадикардии, развившейся в результате лечения сердечно-сосудистого события. Одно серьезное неблагоприятное цереброкровоцикулярное событие (геморрагический инсульт) зарегистрировано в группе АДА и квалифицировано как СНЯ, но не привело к выбыванию пациента из исследования.

В группе ИКСЕ не отмечено развития злокачественных новообразований, тогда как в группе АДА установлено 3 таких случая, 2 из которых были расценены как СНЯ (базальноклеточный рак и новообразование прямой кишки), при этом ни один пациент не прекратил участия в исследовании.

Не зафиксировано случаев цитопении, которые были бы расценены как СНЯ, ни у одного пациента не наблюдалось развития нейтропении 3-й или 4-й степени тяжести.

Ни в одной из групп пациентов не выявлено НЯ, связанных с суицидальными реакциями или травмами. Не отмечено СНЯ, вызванных депрессией, а также случаев прекращения участия в исследовании из-за развития депрессии.

Подозреваемые события, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), оценивались экспертами в соответствии с критериями EPIMAD (EPIdemiologique des Maladies de l'Appareil Digestif) для вынесения решения о подозрении на ВЗК, согласно которым «вероятные» и «определенные» события расцениваются как подтвержденные случаи заболевания [17]. Три НЯ были идентифицированы у 2 пациентов, получавших ИКСЕ, при этом имелось подозрение на ВЗК. Еще у 1 пациента, получавшего ИКСЕ (без признаков ВЗК в анамнезе), был зарегистрирован колит, который был расценен как болезнь Крона и явился единственным случаем, соответствовавшим критериям EPIMAD для подтвержденного ВЗК. В группе АДА не отмечено СНЯ вследствие ВЗК. Случаев потенциальных ВЗК не зафиксировано.

Обсуждение. РКИ SPIRIT H2H – первое законченное исследование, в котором проведено прямое сравнение двух ГИБП с разным механизмом действия у пациентов с активным ПсА и неадекватным ответом на сБПВП.

Применение ИКСЕ по сравнению с АДА сопровождалось более высоким уровнем клинического ответа со стороны как суставов, так и псориаза. На 24-й неделе у большего числа пациентов группы ИКСЕ отмечены значительное улучшение или исчезновение клинических проявлений энтезита и дактилита, положительная динамика псориаза кожи и ногтей, что ассоциировалось с уменьшением активности ПсА и достижением минимальной/очень низкой активности заболевания, при этом влияние на дактилит и одновременное достижение ремиссии и низкой активности по DAPSA оказалось сопоставимо [18]. Значительно больше пациентов, получавших ИКСЕ, достигли ремиссии по DAPSA по сравнению с группой больных, леченных АДА, и это позволяет предположить, что влияние на кожные изменения – не единственный клинический признак, с которым связаны различия в эффективности исследуемых биологических препаратов.

Наблюдалось также быстрое и значительно более выраженное улучшение качества жизни больных ПсА, связанно-

го с кожными проявлениями заболевания (по показателю DLQI). Отсутствие существенных различий между группами по критериям ACR20/50/70 свидетельствует как о сходной динамике развития ответа в отношении улучшения состояния суставов на фоне применения ИКСЕ и АДА, так и об уровне его выраженности.

Частота СНЯ, особенно связанных с инфекциями, была выше в группе АДА. В то же время инфекционные осложнения чаще наблюдались в группе ИКСЕ.

Частота местных реакций (включая болевые ощущения в месте инъекции) была выше в группе ИКСЕ, хотя большинство из них были слабо выраженными в обеих группах. В целом профиль безопасности обоих препаратов соответствовал представленной производителями информации.

Важной характеристикой исследования SPIRIT H2H является его актуальность в отношении реальных клинических условий – открытый дизайн и отсутствие группы плацебо. Приблизительно у 82% пациентов не было проявлений, соответствовавших критериям псориаза умеренной и тяжелой степени, что характерно для популяции пациентов, наблюдаемой в реальной клинической практике [19–21].

Высокая клиническая эффективность ИКСЕ отмечена и другими авторами. Так, W. Tillett и соавт. [22] оценена доля пациентов – участников исследований III фазы SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2, которые достигли минимальной клинически значимой разницы в отношении снижения производительности труда и нарушений функциональной деятельности, связанных с производительностью труда и ухудшением активности по опроснику WPAI-SHP (Work Productivity and Activity Impairment Specific Health Problem).

В исследовании SPIRIT-P1 (24-недельное двойное слепое лечение) были включены ГИБП-наивные пациенты с активным ПсА, которые были рандомизированы в группы приема 80 мг ИКСЕ каждые 4 нед (ИКСЕ4Н) или каждые 2 нед (ИКСЕ2Н, начальная доза 160 мг), АДА – по 40 мг каждые 2 нед (АДА2Н) или плацебо.

В двойное слепое исследование SPIRIT-P2 вошли пациенты, ранее получавшие иФНОα, которые были рандомизированы в группы в зависимости от приема ИКСЕ – каждые 4 нед (ИКСЕ4Н) или каждые 2 нед (ИКСЕ2Н) либо плацебо в течение 24 нед двойного слепого лечения. Авторы определяли относительное количество пациентов, которые достигли 15% улучшения по показателю производительности труда и 20% улучшения по показателям снижения активности WPAI-SHP в течение периода двойного слепого лечения. Установлено, что в исследовании SPIRIT-P1 на 24-й неделе 57,1 и 55,8% ГИБП-наивных пациентов в группах ИКСЕ4Н и АДА2Н соответственно достигли необходимого улучшения в отношении производительности труда, тогда как в группе плацебо – только 25,6%.

Доля пациентов, получавших ИКСЕ и АДА, достигших минимально значимого улучшения в отношении снижения активности заболевания, была значительно выше (для групп ИКСЕ4Н – $p < 0,001$; АДА2Н – $p = 0,001$) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 24-й неделе. В исследовании SPIRIT-P2 существенно большая доля пациентов группы ИКСЕ4Н, ранее леченных иФНОα, достигла минимально значимого улучшения по тому же критерию по сравнению с плацебо на 24-й неделе ($p < 0,001$).

В целом показано, что применение ИКСЕ было ассоциировано с клинически значимым улучшением трудоспособ-

ности по опроснику WPAI-SHP как у ГИБП-наивных пациентов с ПсА, так и у больных, ранее леченных иФНОα.

Следует отметить, что в исследовании SPIRIT H2H [16] клиническая эффективность и ИКСЕ, и АДА по критериям ACR 50/PASI100 была выше, чем в других РКИ, посвященных изучению ИКСЕ при ПсА [23–25]. Использование двух эффективных методов лечения, открытый дизайн и отсутствие группы плацебо, возможно, способствовали усилению реакции на SPIRIT H2H, поскольку все пациенты знали, что получают активную терапию. В связи с этим для минимизации систематической ошибки ключевые клинические оценки были выполнены «заслепленными» экспертами.

В данном исследовании применение ИКСЕ по сравнению с АДА сопровождалось более частым достижением пациентами с ПсА комбинированной конечной точки, включавшей одновременное уменьшение признаков поражения суставов и кожи, а также меньшей частотой СНЯ. Анализ результатов исследования продемонстрировал, что доля пациентов, достигших первичной конечной точки, была статистически значимо выше ($p=0,036$) в группе ИКСЕ (36%), чем в группе АДА (28%). Установлено, что пациенты группы ИКСЕ не уступали пациентам группы АДА по показателю ответа ACR50 (ИКСЕ – 51%, АДА – 47%) и превосходили их по PASI100 (ИКСЕ – 60%, АДА – 47%; $p=0,001$). У пациентов группы ИКСЕ зарегистрирован более высокий ответ по сравнению с пациентами группы АДА при оценке и других проявлений заболевания (поражение кожи, ногтей), лечения до достижения цели и качества жизни. О серьезных по-

бочных эффектах сообщалось у 8,5% пациентов группы АДА и у 3,5% больных группы ИКСЕ.

Результаты исследования показали, что у пациентов с ПсА и неадекватным ответом на сБПВП превосходство ИКСЕ над АДА проявляется в отношении достижения одновременно-го улучшения состояния суставов и кожи (ACR50 и PASI100). Безопасность и переносимость обоих биологических препаратов соответствовали профилю их безопасности. Необходимо отметить, что основные результаты были подтверждены на 52-й неделе наблюдения: на фоне терапии ИКСЕ у значимо большего количества пациентов отмечались одновременное улучшение параметров артрита и снижение тяжести псориаза по критериям ACR50/PASI100. При этом достижение PASI100 сохранялось на высоком уровне в группе ИКСЕ по сравнению с группой АДА (64 против 41%; $p<0,001$). ИКСЕ продемонстрировал сопоставимое с АДА влияние на основные клинические домены ПсА независимо от сопутствующей терапии МТ.

Результаты РКИ SPIRIT H2H неоднократно обсуждались на заседаниях Американской коллегии ревматологов в ноябре 2019 г. и Европейской антиревматической лиги в июне 2020 г. и недавно были опубликованы в ведущем ревматологическом издании – *Annals of the Rheumatic Diseases* [26].

Заключение. Таким образом, в исследовании SPIRIT H2H применение ИКСЕ по сравнению с АДА сопровождалось более частым достижением пациентами с ПсА комбинированной конечной точки, включавшей признаки поражения суставов и кожи, а также меньшей частотой СНЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kavanaugh A, Gottlieb A, Morita A, et al. The contribution of joint and skin improvements to the health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of two randomised controlled studies. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1215-19. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-215003. Epub 2019 May 21.
- Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (MAPP) survey. *Rheumatol Ther*. 2016 Jun;3(1):91-102. doi: 10.1007/s40744-016-0029-z. Epub 2016 Feb 29.
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jan;71(1):2-29. doi: 10.1002/acr.23789. Epub 2018 Nov 30.
- Kerschbaumer A, Smolen J, Dougados M, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):778-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217163. Epub 2020 May 7.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
- Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakisri N, et al. Prevalence of TNF-α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Jan;42(1):73-8. doi: 10.3899/jrheum.140685. Epub 2014 Nov 15.
- Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2178-82. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205554. Epub 2014 Aug 12.
- Mease P, Collier D, Saunders K, et al. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the CORRONA registry. *RMD Open*. 2015 Dec 30;1(1):e000181. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000181. eCollection 2015.
- 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*. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5. Epub 2015 Jun 28.
- Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4–CD8–entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069-76. doi: 10.1038/nm.2817.
- McGonagle D, McInnes I, Kirkham B, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1167-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356. Epub 2019 Jul 5.
- Calip GS, Patel PR, Adimadhyam S, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and risk of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of adults with rheumatologic conditions. *Int J Cancer*. 2018 Sep 1;143(5):1062-71. doi: 10.1002/ijc.31407. Epub 2018 Apr 16.
- Li X, Andersen KM, Chang HY, et al. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb;79(2):285-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216102. Epub 2019 Oct 31.
- Lilly E. Taltz product monograph. Toronto; 2018.
- Liu L, Lu J, Allan BW, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*. 2016 Apr 19;9:39-50. doi: 10.2147/JIR.S100940. eCollection 2016.
- Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al.

- SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):123-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386. Epub 2019 Sep 28.
17. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut*. 1994 Oct;35(10):1433-8. doi: 10.1136/gut.35.10.1433.
18. Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international Task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
19. Busquets-Perez N, Rodriguez-Moreno J, Gymez-Vaquero C, et al. Relationship between psoriatic arthritis and moderate-severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):139-43. doi: 10.1007/s10067-011-1787-1. Epub 2011 Jun 24.
20. Feldman SR, Zhao Y, Shi L, et al. Economic and comorbidity burden among moderate-to-severe psoriasis patients with comorbid psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(5):708-17. doi: 10.1002/acr.22492.
21. Muller B, Stekhoven D, Villiger P. Major differences in the pattern of joint swelling and tenderness in a large psoriatic arthritis cohort – results from an exploratory hierarchical cluster analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:S141.
22. Tillett W, Lin CY, Trevelin Sprabery A, et al. Clinically Meaningful Improvement in Work Productivity Loss in Active Psoriatic Arthritis: Post-Hoc Analysis of SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 Trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 May 11. Online ahead of print.
23. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279-89. doi: 10.1002/art.21306.
24. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709. Epub 2016 Aug 23.
25. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2317-27. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0. Epub 2017 May 24.
26. Smolen JS, Mease P, Tahir H, et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul 13;annrheumdis-2020-217372. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217372. Online ahead of print.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.06.05.2020/15.07.2020/18.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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