

*Ревматоидный артрит/Клиническая наука***Комбинация олокизумаба с метотрексатом: безопасность и эффективность за 106 недель терапии***

**Eugen Feist^{1,2}, Roy M. Fleischmann^{3,4}, Saeed Fatenejad⁵, Дарья Буханова⁶,
Сергей Гришин⁶, София Кузькина⁶, Michael Luggen⁷, Евгений Насонов^{8,9},
Михаил Самсонов⁶, Josef S. Smolen¹⁰**

¹Отделение ревматологии и клинической иммунологии, Больница «Хелиос» Фогельзанг/Гоммерн, Фогельзанг, Германия; ²кафедра экспериментальной ревматологии Магдебургского университета им. Отто фон Герике, Магдебург, Германия; ³Медицинский факультет Юго-Западного Техасского университета, Даллас, штат Техас, США; ⁴Центр клинических исследований «Метроплекс», Даллас, штат Техас, США; ⁵SFC Medica, LLC, Шарлотт, штат Северная Каролина, США; ⁶ОА «Р-Фарм», Москва, Россия; ⁷Медицинский факультет Университета Цинциннати, Цинциннати, штат Огайо, США; ⁸ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия; ¹⁰Подразделение ревматологии, кафедра терапии №3 Венского медицинского университета, Вена, Австрия

¹Sophie-v.-Boetticher-Straße 1, 39245 Gommern, Germany; ²Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, Germany; ³5323 Harry Hines Blvd. Dallas, TX 75390, USA; ⁴4800 West Campbell Road Richardson, TX 75080-3021, USA; ⁵17349 Saranita Ln, Charlotte, NC, 28278, USA; ⁶Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111, корп. 1; ⁷231 Albert Sabin Way, ML 7501 Cincinnati, OH 45267-0563, USA; ⁸Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2; ¹⁰Spitalgasse 23, 1090 Wien, Austria

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

Ответственный редактор: David S. Pisetsky

Дополнительный вспомогательный материал опубликован только онлайн: <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225473>

© Авторские права сохранены за автором/авторами (или их работодателями) 2024. Повторное использование разрешается согласно условиям CC BY-NC. Повторное использование в коммерческих целях не разрешается. См. права и разрешения. Опубликовано BMJ от имени EULAR.

Цель — описать долгосрочную безопасность и переносимость олокизумаба (ОКЗ) в комбинации с метотрексатом (МТ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на основании единого пула данных рандомизированных клинических исследований с последующим периодом открытого продолжения терапии (ОПТ).

Методы. Были проанализированы кумулятивные данные, полученные в трех основных предшествующих исследованиях III фазы с последующим общим периодом ОПТ. Оцениваемые параметры безопасности включали возникающие во время лечения нежелательные явления (НЯ), серьезные НЯ (СНЯ), НЯ, представляющие особый интерес, а также результаты лабораторных анализов. Для оценки эффективности определяли частоту ответа по ACR20/50/70, снижения DAS28-СРБ <3,2, ремиссии и низкой активности заболевания по CDAI, ремиссии и низкой активности по SDAI, снижения HAQ-DI на 0,22 и ремиссии по булевым критериям 2.0.

Результаты. В общей сложности 2304 пациента получили ОКЗ в комбинации с МТ в режиме либо 1 раз в 2 нед, либо 1 раз в 4 нед. Частота НЯ на 100 пациенто-лет в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и ОКЗ 1 раз в 4 нед составила соответственно 9,57 и 9,13 для СНЯ; 2,95 и 2,34 для серьезных инфекций; 0,09 и 0,05 для случаев перфорации желудочно-кишечного тракта; 0,58 и 0,83 для значимых сердечно-сосудистых НЯ; 0,45 и 0,50 для злокачественных новообразований. Повышения частоты каких-либо НЯ на протяжении 106 нед терапии не выявлено. При изучении лабораторных параметров наблюдаемые изменения носили ожидаемый характер, в частности, включали нейтропению, повышение уровня печеночных ферментов и липидов в крови. Частота клинических ответов во время ОПТ оставалась стабильной.

Заключение. При применении ОКЗ в комбинации с МТ в течение длительного времени безопасность и переносимость остаются на прежнем уровне. Эффективность ОКЗ сохранялась вплоть до недели 106. Полученные результаты подтверждают целесообразность применения ОКЗ в качестве одного из методов терапии пациентов с активным РА.

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

*Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, et al. Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. Ann Rheum Dis. 2024 Oct 21;83(11):1454-1464. doi: 10.1136/ard-2023-225473. Correction November 01, 2024: Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225473corr> Публикуется с разрешения ООО «Контент Эд Нэт», обладающего правами на републикацию статьи.

Для ссылки: Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, Буханова Д, Гришин С, Кузькина С, Luggen M, Насонов Е, Самсонов М, Smolen JS. Комбинация олокизумаба с метотрексатом: безопасность и эффективность за 106 недель терапии. Современная ревматология. 2024;18(6):21–35. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-21-35

Rheumatoid arthritis/Clinical Science

Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment

Eugen Feist^{1,2}, Roy M. Fleischmann^{3,4}, Saeed Fatenejad⁵, Daria Bukhanova⁶, Sergey Grishin⁶, Sofia Kuzkina⁶, Michael Luggen⁷, Evgeniy Nasonov^{8,9}, Mikhail Samsonov⁶, Josef S. Smolen¹⁰

¹Rheumatology and Clinical Immunology, HELIOS Fachklinik Vogelsang/Gommern, Vogelsang, Germany;

²Experimental Rheumatology, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany;

³Medicine University of Texas Southwestern, Dallas, Texas, USA; ⁴Metroplex Clinical Research Center, Dallas, Texas, USA; ⁵SFC Medica, LLC, Charlotte, North Carolina, USA; ⁶R-Pharm JSC, Moscow, Russia;

⁷University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA; ⁸V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ¹⁰Division of Rheumatology, Department of Medicine 3, Medical University of Vienna, Wien, Austria

¹Sophie-v.-Boetticher-Straße 1, 39245 Gommern, Germany; ²Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, Germany;

³5323 Harry Hines Blvd. Dallas, TX 75390, USA; ⁴4800 West Campbell Road Richardson, TX 75080-3021, USA;

⁵17349 Saranita Ln, Charlotte, NC, 28278, USA; ⁶111, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119421, Russia;

⁷231 Albert Sabin Way, ML 7501 Cincinnati, OH 45267-0563, USA; ⁸34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁹8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ¹⁰Spitalgasse 23, 1090 Wien, Austria

Objective. To report long-term safety and tolerability of olokizumab (OKZ) in combination with methotrexate (MTX) in subjects with active rheumatoid arthritis (RA), using pooled data from three randomised clinical trials (RCT) followed by open-label extension (OLE) study.

Methods. Cumulative data from three phase 3 core trials and their OLE were analysed. Safety variables assessed included treatment-emergent adverse events (AEs), serious AEs (SAEs), AEs of special interest and laboratory results. Efficacy assessments included ACR20/50/70 responses, Disease Activity Score 28 (C-reactive protein) <3.2, CDAI remission and low disease activity (LDA), SDAI remission and LDA, HAQ-DI decrease of 0.22 unit and Boolean 2.0 remission.

Results. A total of 2304 patients received OKZ in combination with MTX either once every 2 weeks or once every 4 weeks. Event rates per 100 patient-years in OKZ every 2 weeks and OKZ every 4 weeks, respectively, were 9.57 and 9.13 for SAEs; 2.95 and 2.34 for serious infections; 0.09 and 0.05 for gastrointestinal perforations; 0.58 and 0.83 for major adverse cardiovascular events; and 0.45 and 0.50 for malignancies. No increase in the rate of any AE was observed over 106 weeks of treatment. The evaluation of laboratory variables demonstrated the expected changes, like neutropenia, elevation of liver enzymes and blood lipids. Clinical response rates remained stable during the OLE.

Conclusion. The long-term safety and tolerability of OKZ in combination with MTX remained stable. The efficacy of OKZ was maintained through week 106. These findings support OKZ as a treatment option for patients with active RA.

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

For reference: Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, Bukhanova D, Grishin S, Kuzkina S, Luggen M, Nasonov E, Samsonov M, Smolen JS. Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(6):21–35. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-21-35

Что известно по данному вопросу

Эффективность олокизумаба (ОКЗ), ингибитора лиганда интерлейкина 6 (ИЛ6), установлена в трех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы у пациентов с ревматоидным артритом (РА) с недостаточным ответом на метотрексат (МТ) и ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО).

Какие дополнительные данные получены в этом исследовании

Данный анализ представляет собой всестороннее описание долгосрочной безопасности применения ОКЗ при РА.

ОКЗ в комбинации с МТ был в целом безопасен и хорошо переносился при использовании у пациентов с РА в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед подкожно (п/к) на протяжении 106 нед.

Как это исследование может повлиять на научные разработки, практические подходы к терапии или подготовку стандартов

ОКЗ — новый препарат для терапии РА, предназначенный как для пациентов, не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), так и для пациентов, у которых не достигнут ответ на иФНО. Долгосрочный профиль

безопасности определяется механизмом действия препарата — ингибированием ИЛ6. Это следует учитывать при лечении пациентов в будущем.

Введение

ИЛ6 — плеiotропный цитокин, оказывающий провоспалительное действие. ИЛ6 связывается со своим рецептором и гликопротеином 130 (gp130) на поверхности большинства клеток. Образование данного тримера вызывает передачу провоспалительного сигнала через клеточную мембрану. Продemonстрирована эффективность ГИБП, мишенями которых являются рецептор ИЛ6 и связанный с ИЛ6 сигнальный путь при РА [1]. ОКЗ, представляющий собой гуманизованное моноклональное антитело, воздействует на лиганд ИЛ6 напрямую, ингибируя опосредованное ИЛ6 формирование тримера, которое является необходимым условием для передачи сигнала; этот механизм отличается от непрямого действия путем ингибирования рецептора ИЛ6, которое имеет место при назначении ингибиторов ИЛ6 (иИЛ6), зарегистрированных на данный момент для лечения РА [2].

ОКЗ в комбинации с МТ изучался в программе клинических исследований III фазы CREDO, в которую вошли три рандомизированных двойных слепых многоцентровых 24-недельных исследования — как плацебо-контролируемых, так и с активным контролем. ОКЗ уменьшал выраженность объективных проявлений и жалоб при РА, а также улучшал функциональный статус и качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с умеренной и высокой активностью РА, рефрактерных к МТ (CREDO 1 — NCT02760368 и CREDO 2 — NCT02760407) или иФНО (CREDO 3 — NCT02760433). Кроме того, ОКЗ в комбинации с МТ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед превосходил плацебо и по крайней мере не уступал адалимумабу (АДА) [2, 3].

Пациенты, участвовавшие в основных предшествующих двойных слепых РКИ, могли продолжить терапию ОКЗ в рамках исследования открытого продолжения терапии (ОПТ) CREDO 4 (NCT03120949, с 4 июля 2017 г. по 1 сентября 2021 г.). В этом отчете описаны данные долгосрочной безопасности и эффективности ОКЗ, объединенные в общий пул в рамках всех исследований III фазы, что позволяет получить информацию, важную для будущей клинической практики, поскольку в тех случаях, когда препарат оказывается эффективным, терапия обычно продолжается на протяжении многих лет.

Методы

Популяция пациентов

В основные предшествующие РКИ включали взрослых пациентов с активным РА с недостаточным ответом на МТ, другой традиционный синтетический базисный противовоспалительный препарат (сБПВП) или иФНО. Пациентам, завершившим 24-недельный период терапии, предлагали продолжить лечение ОКЗ в рамках ОПТ. Критерии включения/исключения основных предшествующих исследований были описаны ранее [2, 3].

Дизайн исследования

В рамках основных предшествующих РКИ, в зависимости от конкретного протокола, пациенты, у которых не был достигнут ответ на МТ или иФНО, были рандомизированы для проведения п/к инъекций ОКЗ 1 раз в 2 нед, ОКЗ 1 раз в 4 нед, плацебо (CREDO 1, 2, 3) или АДА 1 раз в 2 нед

(CREDO 2). На неделе 16 исследования CREDO 3 все пациенты в группе плацебо были рандомизированы повторно для проведения терапии ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед.

Пациенты, завершившие основные предшествующие РКИ и давшие согласие на участие в ОПТ, либо продолжали терапию ОКЗ в прежнем режиме, либо на неделе 24 были рандомизированы повторно для перехода с АДА или плацебо на один из двух режимов ОКЗ. Открытое продолжение терапии включало 82 нед лечения с последующим 20-недельным периодом наблюдения за безопасностью (дополнительный рис. S1, доступный онлайн).

Оценка безопасности

Оценка безопасности включала регистрацию нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ), кодируемых с помощью Медицинского словаря для регуляторной деятельности (версия 25.1), а также анализ отклонений лабораторных показателей. К НЯ, представлявшим особый интерес, отнесены инфекции и серьезные инфекции, злокачественные новообразования, повышение уровня липидов, системные инъекционные реакции и реакции гиперчувствительности, случаи перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистые события, цитопении, потенциальная гепатотоксичность, реакции в области инъекций, демиелинизирующие явления со стороны периферической или центральной нервной системы, аутоиммунные нарушения и венозные тромбозы (ВТЭ). Потенциальная гепатотоксичность определялась как повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) >3 верхних границ нормы (ВГН) и регистрировалась в качестве СНЯ в следующих случаях: АЛТ или АСТ от >3 до ≤5 ВГН в сочетании с клиническими симптомами, которые, по оценке исследователя, были связаны с повреждением печени; АЛТ или АСТ >5 ВГН на протяжении ≥2 нед, независимо от уровня общего билирубина или имеющейся симптоматики; АЛТ >8 ВГН в любой момент времени, а также АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН (подробнее в дополнительных материалах, с. 4).

Представлявшие особый интерес лабораторные параметры включали отклонение уровня креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина, гемоглобина, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, числа тромбоцитов, нейтрофилов, положительные результаты теста на *Mycobacterium tuberculosis*, а также увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

За определение значимых сердечно-сосудистых НЯ отвечали независимый комитет по мониторингу безопасности препарата и комитет стандартизированной оценки сердечно-сосудистых явлений.

Клинический ответ

Оценка эффективности включала регистрацию ответа по ACR20/50/70 (20%, 50% и 70% ответ по критериям American College of Rheumatology), снижения DAS28-CPB (Disease Activity Score 28 по уровню CPB) <3,2, ремиссии и низкой активности заболевания по CDAI (Clinical Disease Activity Index), ремиссии и низкой активности заболевания по SDAI (Simplified Disease Activity Index), значимые изменения (снижение на >0,22) по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) и ремиссию по булевым критериям 2.0 [4] (табл. S1 в дополнительном материале, представленном онлайн). Эти

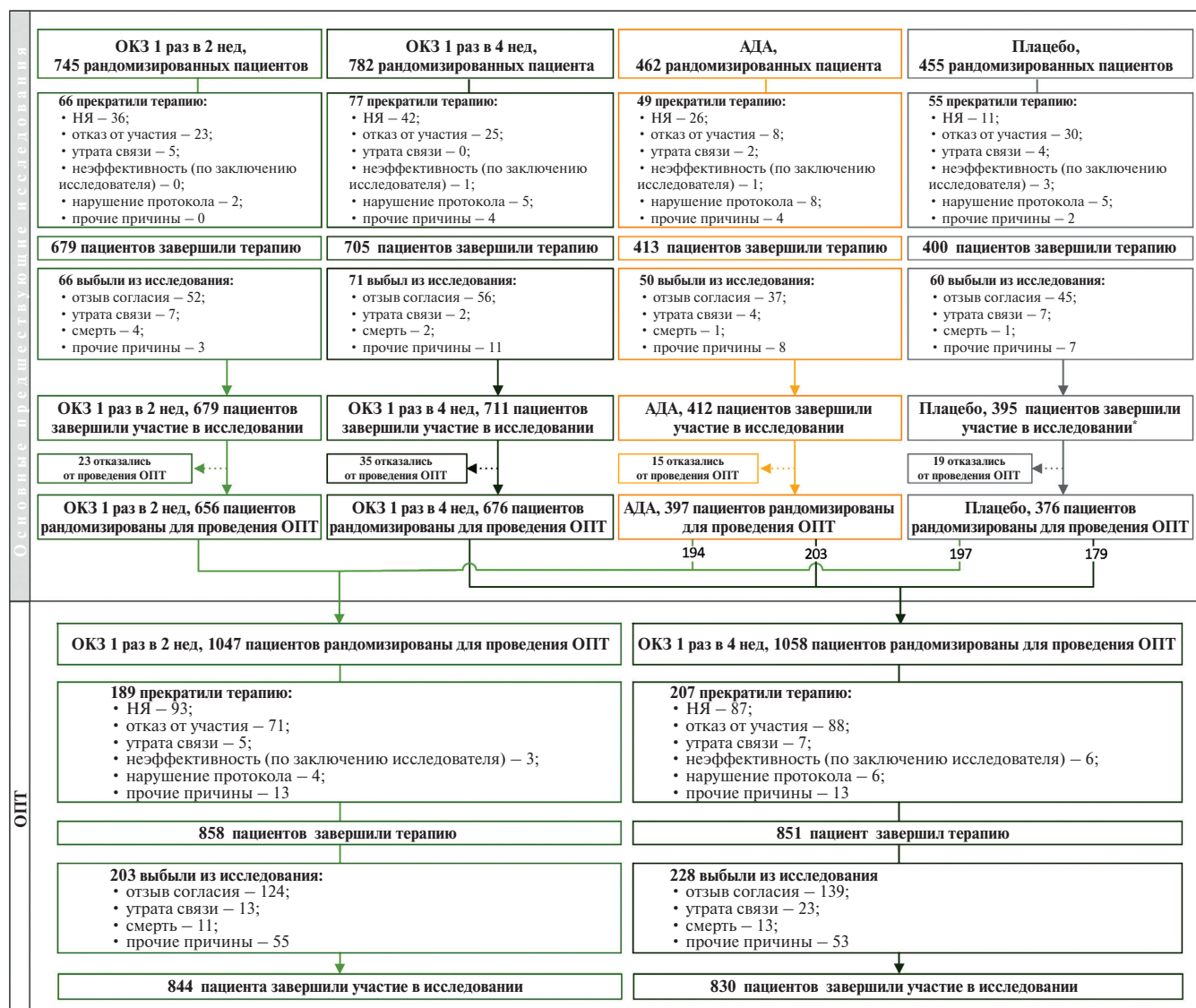


Рис. 1. Распределение пациентов. * — 32 пациента были рандомизированы повторно для проведения терапии ОКЗ 1 раз в 2 нед и 26 пациентов — для проведения терапии ОКЗ 1 раз в 4 нед в рамках исследования CREDO 3 на неделе 16

Fig. 1. Patient disposition. *32 patients were re-randomised to OKZ every 2 weeks and 26 patients to OKZ every 4 weeks in CREDO3 study at week 16

оценки проводились в соответствии с рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по представлению данных исследований продолжения терапии [5].

Статистический анализ

Анализ данных безопасности и эффективности выполнялся с использованием описательной статистики, при этом статистического сравнения между терапевтическими группами не проводилось.

Популяция оценки безопасности включала всех участников, получивших по крайней мере одну дозу ОКЗ. Анализ пациентов проводился в соответствии с фактически полученной терапией: 1) ОКЗ 1 раз в 2 нед (ОКЗ 1 раз в 2 нед во время РКИ или ОПТ либо и в том, и в другом периоде), 2) а также ОКЗ 1 раз в 4 нед (ОКЗ 1 раз в 4 нед во время РКИ или ОПТ либо и в том, и в другом периоде). В качестве исходных значений параметров безопасности использовались последние значения до первого введения ОКЗ.

Данные о НЯ были представлены в виде количества НЯ и частоты развития НЯ с коррекцией по объему применения препарата, что определялось как число НЯ на 100 пациенто-лет продолжительности наблюдения. Общая продолжительность наблюдения определялась как интервал от первого введения до последней оценки безопасности. При подсчете скорректированных по объему применения препарата значений частоты НЯ в качестве знаменателя выступала общая продолжительность наблюдения. Объем применения препарата рассчитывался как дата последнего введения минус дата первого введения плюс 14/28 дней для режимов терапии 1 раз в 2 нед/4 нед независимо от внеплановых случаев приостановки терапии.

Анализ оценок эффективности проводился в популяции «согласно назначенному лечению» (Intention-to-treat population, ИТТ), включавшей всех рандомизированных пациентов в РКИ, и по группам, в которые пациенты были рандомизированы ис-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Demographics and other baseline characteristics

Показатель	ОКЗ 1 раз в 2 нед	ОКЗ 1 раз в 4 нед	АДА	Плацебо
Число рандомизированных пациентов	745	782	462	455
Возраст, годы, М±σ	53,1±12,0	52,9±12,1	54,3±12,3	53,8±12,0
Возраст, годы (минимум—максимум)	19,0—84,0	20,0—83,0	19,0—78,0	23,0—88,0
Женщины, n (%)	590 (79,2)	626 (80,1)	363 (80,3)	365 (80,2)
Раса, n (%):				
азиатская	16 (2,1)	9 (1,2)	4 (0,9)	8 (1,8)
негроидная или афроамериканцы	31 (4,2)	26 (3,3)	23 (5,0)	12 (2,6)
европеоидная	635 (85,2)	687 (87,9)	385 (83,3)	398 (87,5)
прочая/смешанная	63 (8,5)	60 (7,7)	50 (10,8)	37 (8,1)
Этническая принадлежность, n (%):				
латиноамериканцы	239 (32,1)	260 (33,2)	174 (37,7)	127 (27,9)
нелатиноамериканцы	506 (67,9)	522 (66,8)	288 (62,3)	328 (72,1)
Длительность РА, годы, М±σ	8,5±8,1	8,5±7,7	7,4±7,5	7,8±7,4
Доза МТ, мг*, М±σ	16,7±3,9	16,9±3,9	17,3±4,0	16,7±3,9
Непереносимость доз МТ ≥15 мг/нед, n (%)	102 (13,7)	100 (12,8)	46 (10,0)	60 (13,2)
Системное применение ГК, n (%)	415 (55,7)	424 (54,2)	256 (55,4)	236 (51,9)
ИМТ, кг/м ² , М±σ	28,3±6,2	28,4±6,2	28,5±6,2	28,0±6,0
СРБ, мг/л,† М±σ	20,2±21,6	19,8±20,7	18,6±18,5	20,1±22,2
ЧБС‡, М±σ	24,4±12,5	23,8±12,5	23,9±12,7	23,8±12,4
ЧПС‡, М±σ	15,1±7,4	15,6±8,3	15,5±8,0	15,5±8,4
DAS28-СРБ, М±σ	5,93±0,82	5,91±0,82	5,88±0,87	5,94±0,87
CDAI, М±σ	40,2±11,3	40,1±11,1	39,8±12,0	40,5±11,6
SDAI, М±σ	42,2±11,6	42,1±11,5	41,6±12,4	42,4±12,2
HAQ-DI, М±σ	1,74±0,55	1,70±0,58	1,72±0,57	1,74±0,58
ООЗБ по ВАШ, мм, М±σ	67,6±19,6	67,4±19,5	66,7±21,0	68,8±18,6
Боль по ВАШ, мм, М±σ	68,6±19,6	67,6±20,1	66,8±21,5	67,5±20,0
ООЗВ по ВАШ, мм, М±σ	66,8±16,1	66,6±15,9	65,2±17,1	66,9±15,6
Утомляемость по FACIT, М±σ	26,8±10,3	27,1±10,1	27,4±11,3	21,1±9,6

Примечание. * — 100 пациентов получали МТ. † — ВГН составляет 6 мг/л. ‡ — оценка проводилась на основании подсчета по 66–68 суставам. ГК — глюкокортикоиды; ИМТ — индекс массы тела; ООЗБ — общая оценка активности заболевания больным; ООЗВ — общая оценка активности заболевания врачом; FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) — шкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний; ЧПС — число припухших суставов; ЧБС — число болезненных суставов; ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

ходно. Анализ выполнялся в следующих группах: 1) ОКЗ 1 раз в 2 нед (пациенты, получавшие ОКЗ 1 раз в 2 нед во время РКИ и ОПТ); 2) ОКЗ 1 раз в 4 нед (пациенты, получавшие ОКЗ 1 раз в 4 нед во время РКИ и ОПТ); 3) АДА (пациенты, получавшие АДА во время РКИ и ОКЗ во время ОПТ); 4) плацебо (пациенты, получавшие плацебо во время РКИ и ОКЗ во время ОПТ). В зависимости от интервала между введениями ОКЗ пациенты из групп АДА и плацебо были отнесены к группе с тем или иным режимом дозирования ОКЗ (рис. 1). Исходными параметрами эффективности являлись первоначальные исходные значения, полученные в РКИ. При пропуске промежуточных данных подставляли соответствующие значения из ближайших

визитов. Пациенты, выбывшие из исследования или не перешедшие в ОПТ, считались не достигшими ответа. Кроме того, проводился анализ эффективности, основанный на популяции завершивших исследование, включавшей пациентов, у которых были доступны данные на момент выполнения анализа (согласно фактическим наблюдениям). Подтверждающего анализа параметров эффективности не проводилось.

Результаты

Распределение пациентов

Всего в рамках основных предшествующих РКИ было рандомизировано 2444 пациента (см. дополнительную таблицу S2,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. НЯ

Table 2. Summary of adverse events

Показатель	ОКЗ 1 раз в 2 нед N=1150, 2235,68 пациенто-лет		ОКЗ 1 раз в 4 нед N=1154, 2178,44 пациенто-лет	
	п	частота НЯ на 100 пациенто-лет	п	частота НЯ на 100 пациенто-лет
По крайней мере одно НЯ	4947	221,28	4682	214,92
Отмена терапии вследствие НЯ	131	5,86	141	6,47
Повышение уровня АЛТ	17	0,76	19	0,87
Флегмона	5	0,22	8	0,37
Пневмония	6	0,27	7	0,32
Смерть	17	0,76	15	0,69
По крайней мере одно СНЯ	214	9,57	199	9,13
Распространенные СНЯ				
Инфекции и инвазии*	66	2,95	51	2,34
Лабораторные и инструментальные нарушения	15	0,67	21	0,96
Повышение уровня АЛТ	10	0,45	15	0,69
Повышение уровня АСТ	1	0,04	3	0,14
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	19	0,85	16	0,73
Остеоартрит	7	0,31	6	0,28
Распространенные серьезные инфекции				
Пневмония	8	0,36	9	0,41
Флегмона	5	0,22	10	0,46
Рожистое воспаление	5	0,22	6	0,28
Сепсис	5	0,22	1	0,05
Острый пиелонефрит	2	0,09	2	0,09
НЯ, представлявшие особый интерес	2524	112,90	2357	108,20
Инфекции	1016	45,44	978	44,89
Цитопении	540	24,15	486	22,31
Повышение уровня липидов в крови	334	14,94	260	11,94
Системные инъекционные реакции	224	10,02	230	10,56
Потенциальная гепатотоксичность	150	6,71	154	7,07
Реакции в области инъекций	213	9,53	196	9,00
Аутоиммунные нарушения	65	2,91	71	3,26
Опportunистические инфекции	25	1,12	26	1,19
Злокачественные новообразования	10	0,45	11	0,50
Базальноклеточная карцинома	1	0,04	3	0,14
Перфорации ЖКТ	2	0,09	1	0,05
Демиелинизирующие явления со стороны периферической или центральной нервной системы	1	0,04	0	0,00
Лабораторные отклонения				
Повышение уровня билирубина	24	1,07	27	1,24
Повышение уровня креатинина	20	0,89	21	0,96
Положительный результат теста на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14	0,94	21	0,64
Снижение уровня гемоглобина	11	0,49	16	0,73
Увеличение АЧТВ	3	0,13	12	0,55
По крайней мере одно потенциальное значимое сердечно-сосудистое НЯ	13	0,58	18	0,83
Количество смертельных исходов по любой причине	17	0,76	15	0,69
Сердечно-сосудистые причины смерти	1	0,04	7	0,32
Причины смерти, не связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями	13	0,58	7	0,32
Летальный исход по неустановленной причине	3	0,13	1	0,05
Инфаркт миокарда без смертельного исхода	2	0,09	3	0,14
Инсульт без смертельного исхода — любые категории/ТИА	6	0,27	6	0,28

Показатель	ОКЗ 1 раз в 2 нед N=1150, 2235,68 пациенто-лет		ОКЗ 1 раз в 4 нед N=1154, 2178,44 пациенто-лет	
	п	частота НЯ на 100 пациенто-лет	п	частота НЯ на 100 пациенто-лет
Процедуры коронарной реваскуляризации без смертельного исхода	1	0,04	2	0,09
ВТЭ	11	0,58	7	0,37
Нарушения со стороны глаз	1	0,04	0	0
Окклюзия вены сетчатки	1	0,04	0	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	5	0,22	2	0,09
Тромбоэмболия легочной артерии	5	0,22	2	0,09
Нарушения со стороны сосудов	6	0,31	6	0,28
Тромбоз глубоких вен	3	0,13	2	0,09
Посттромботический синдром	0	0	1	0,05
Тромбофлебит	1	0,09	1	0,05
Венозный тромбоз	1	0,04	0	0
Тромбоз вен конечности	1	0,04	2	0,09

Примечание. N — количество участников. * — дозозависимые СНЯ. ТИА — транзиторная ишемическая атака.

доступную онлайн). Из них 2104 (86,1%) было включено в ОПТ и 1709 (69,9%) завершили ОПТ (см. рис. 1). Всего у 396 пациентов (16,2% первоначально рандомизированных) терапия была прекращена во время ОПТ: у 180 (7,4%) — вследствие НЯ, у 159 (6,5%) — по решению пациента, у 12 (0,5%) — в связи с утратой связи, у 9 (0,4%) — вследствие неэффективности, у 10 (0,4%) — из-за нарушения протокола и у 26 (1,1%) — по другим причинам.

Всего 2304 пациента получали ОКЗ 1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед в комбинации с МТ. Общий объем применения ОКЗ составил 3625 пациенто-лет при средней продолжительности терапии 1,6 года (максимум — 2,4 года). Объем применения составил 1839,5 пациенто-лет для режима введения ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1785,8 пациенто-лет для режима введения ОКЗ 1 раз в 4 нед.

Демографические и клинические характеристики были сопоставимыми в разных группах ОКЗ (табл. 1; дополнительная таблица S3, доступная онлайн).

Безопасность НЯ

Всего НЯ отмечены у 1873 пациентов в группах ОКЗ (82,1% — в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед; 80,5% — в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед), а частота их развития на 100 пациенто-лет составила 221,28 в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 214,92 в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (табл. 2). Терапия ОКЗ была прекращена вследствие НЯ у 257 пациентов (соответственно в 11,2 и 12,0% случаев; см. рис. 1). Частота НЯ, приведших к отмене терапии, составила 5,86/100 пациенто-лет и 6,47/100 пациенто-лет в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно. Среди наиболее распространенных НЯ, приведших к отмене терапии, было повышение уровня АЛТ, флегмона и пневмония (см. табл. 2).

Наиболее часто отмечавшиеся НЯ относились к системно-органному классу «инфекции и инвазии»: частота развития НЯ составила 45,44/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 44,89/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Частота развития оппортунистических инфекций достигала 1,12/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1,19/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (см. табл. 2). Частота развития инфекций в период ОПТ была такой же, различий

между группами не отмечено (рис. 2). Частота инфекций была сходной в основных предшествующих исследованиях и в ОПТ (дополнительная табл. S4, доступная онлайн). Из 51 случая оппортунистических инфекций 48 были вызваны вирусом *Varicella zoster* (ни один из них не был диссеминированным и не затрагивал более одного дерматомы), было также 3 случая легочного туберкулеза, развившегося у получавших ОКЗ пациентов с исходно отрицательным результатом квантиферонов теста, проживавших в эндемичных по туберкулезу регионах.

Частота развития системных инъекционных реакций была сходной и составила 10,02/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 10,56/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Имел место 1 случай анафилактической реакции в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (во время основного предшествующего РКИ). Частота реакций в области инъекций была сравнима при использовании ОКЗ в обоих режимах дозирования: 9,53/100 пациенто-лет при введениях 1 раз в 2 нед и 9,00/100 пациенто-лет при введениях 1 раз в 4 нед.

Скорректированная по объему применения частота развития аутоиммунных нарушений составила 2,91/100 и 3,26/100 пациенто-лет в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно (см. табл. 2); в основном эти нарушения представляли собой обострения РА, ревматоидные узелки и псориаз.

Злокачественные новообразования отмечались у 10 (0,9%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 11 (1,0%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед; частота их составила соответственно 0,45 и 0,50 на 100 пациенто-лет (см. табл. 2). Каких-либо необычных типов злокачественных новообразований или тенденции к преобладанию каких-либо опухолей не наблюдалось.

Случаи перфорации ЖКТ отмечены у 2 пациентов при назначении ОКЗ 1 раз в 2 нед, и у 1 пациента при режиме дозирования ОКЗ 1 раз в 4 нед (см. табл. 2). Из этих пациентов 2 получали сопутствующую терапию ГК и у 1 в анамнезе имелся дивертикулит.

Демиелинизирующие явления со стороны периферической или центральной нервной системы встречались редко; отмечен 1 случай энцефаломиелита в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед.

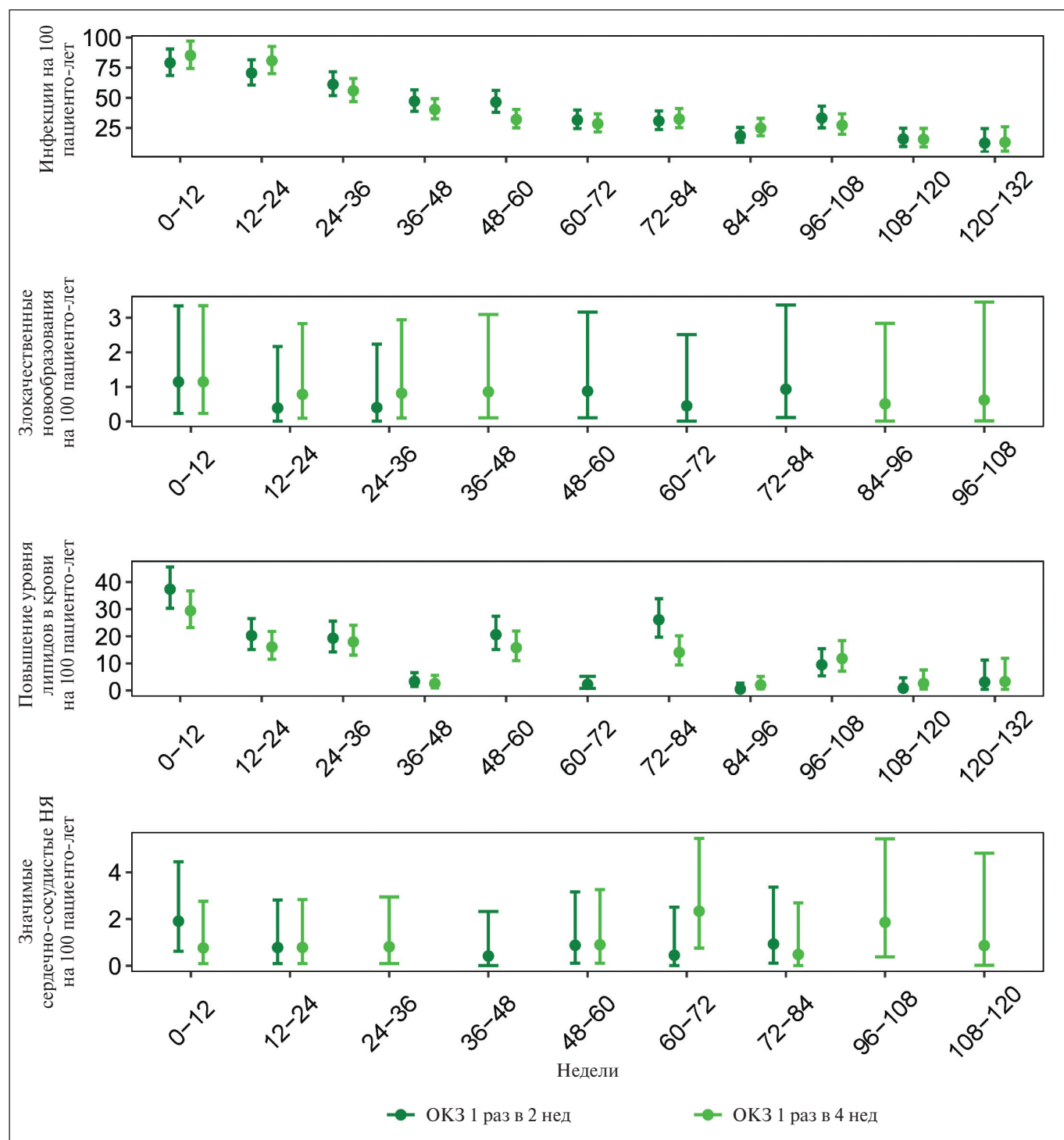


Рис. 2. Скорректированная по объему применения препарата частота НЯ по 12-недельным интервалам ($\pm 95\%$ доверительный интервал, ДИ): инфекции, злокачественные новообразования, повышение уровня липидов крови, значимые сердечно-сосудистые НЯ

Fig. 2. Exposure-adjusted rate of AEs by 12-week interval: infection, malignancies, MACE. AEs, adverse events; MACE, major adverse cardiac event

СНЯ

СНЯ зарегистрированы у 317 (13,8%) пациентов, частота их составила 9,57/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 9,13/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед во время РКИ + ОПТ. Наиболее часто СНЯ относились к классам

«инфекции и инвазии», «лабораторные и инструментальные данные» (в основном в связи с повышением уровня АЛТ), а также «нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани» (главным образом обусловленные госпитализациями по поводу эндопротезирования суставов

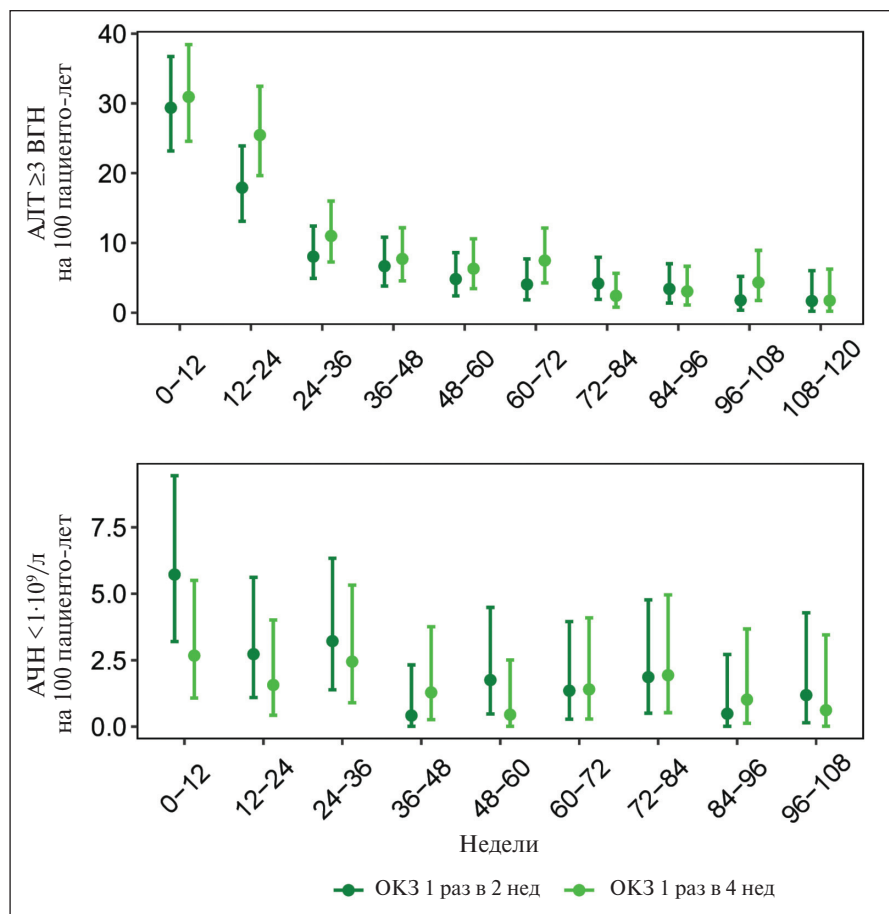


Рис. 3. Скорректированная по объему применения препарата частота лабораторных отклонений ($\pm 95\%$ ДИ) по 12-недельным интервалам: АЛТ ≥ 3 ВГН и АЧН $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$

Fig. 3. Exposure-adjusted rate of laboratory abnormalities by 12-week interval:

ALT $\geq 3 \cdot \text{ULN}$ and ANC $< 1 \cdot 10^9/\text{L}$. ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal; ANC, absolute neutrophil count; OKZ, olokizumab

при их прогрессирующем повреждении у пациентов с остеоартритом, согласно заключению лечащих врачей). Частота серьезных инфекций была сходной при назначении ОКЗ 1 раз в 2 нед (2,95/100 пациенто-лет) и 1 раз в 4 нед (2,34/100 пациенто-лет). Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония (0,36/100 в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 0,41/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед), флегмона (0,22/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 0,46/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед) и рожистое воспаление (0,22/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 0,28/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед; см. табл. 2). У пациентов, переведенных с АДА на ОКЗ 1 раз в 4 нед, отмечалось небольшое увеличение частоты инфекций во время первых 12 нед после смены терапии (дополнительная табл. S4, доступная онлайн).

Смертельные исходы

Частота смертельных исходов была сходной в обеих группах пациентов, получавших препарат в различных дозах — 0,76/100 и 0,69/100 пациенто-лет в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно (см. табл. 2). У пациентов, получавших ОКЗ, зафиксировано 32 случая смерти. Наиболее распространенными причинами смерти были инфекции (11 случаев), которые чаще встречались в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед,

а также значимые сердечно-сосудистые НЯ (8 случаев), которые чаще отмечались в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Частота случаев смерти была сходной на протяжении всех периодов этого исследования (дополнительный рис. S2, доступный онлайн).

Значимые сердечно-сосудистые НЯ

Количество пациентов со значимыми сердечно-сосудистыми НЯ, подтвержденными при стандартизированной оценке, составило 11 (1,0%) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 17 (1,5%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Частота на 100 пациенто-лет равнялась соответственно 0,58 и 0,83. Отмечен 1 случай смерти от сердечно-сосудистых причин в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 7 — в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Прочие значимые сердечно-сосудистые НЯ в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и ОКЗ 1 раз в 4 нед включали 5 случаев инфаркта миокарда без смертельного исхода, 12 случаев инсульта без смертельного исхода и 3 случая коронарной реваскуляризации без смертельного исхода (см. табл. 2). Частота значимых сердечно-сосудистых НЯ оставалась неизменной за весь период лечения (см. рис. 2). Во время основных предшествующих исследований частота значимых сердечно-сосудистых НЯ составила 0,49 на 100 пациенто-лет при использовании плацебо и 0,91 на 100 пациенто-лет при назначении АДА.

Венозные тромбозмболические явления

ВТЭ развивались с частотой 0,58/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 0,37/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Большинство этих явлений представляли собой тромбоз глубоких вен (см. табл. 2).

Лабораторные отклонения

Нейтропения различной степени тяжести имела у 413 (36,9%) и 378 (33,90%) пациентов в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно. Тромбоцитопения была выявлена у 130 (11,5%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 121 (10,6%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Прослеживалась тенденция к дозозависимости частоты развития цитопений (нейтропении, тромбоцитопении, лейкоцитопении и панцитопении) на 100 пациенто-лет: 24,15 — в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 22,31 — в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Зарегистрированы 3 случая нейтропении 4-й степени; однако лишь об 1 из них сообщалось как о СНЯ (с уменьшением до 1-й степени тяжести после отмены терапии) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед. Большинство случаев нейтропении разрешились спонтанно — отмена ОКЗ во время визитов по этой причине отмечена лишь у 16,8 и 15,6% пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед соответственно (дополнительная табл. S5, доступная онлайн). Частота развития нейтропении не возрастала по мере увеличения продолжительности терапии (рис. 3). Результаты дополнительного анализа показали от-

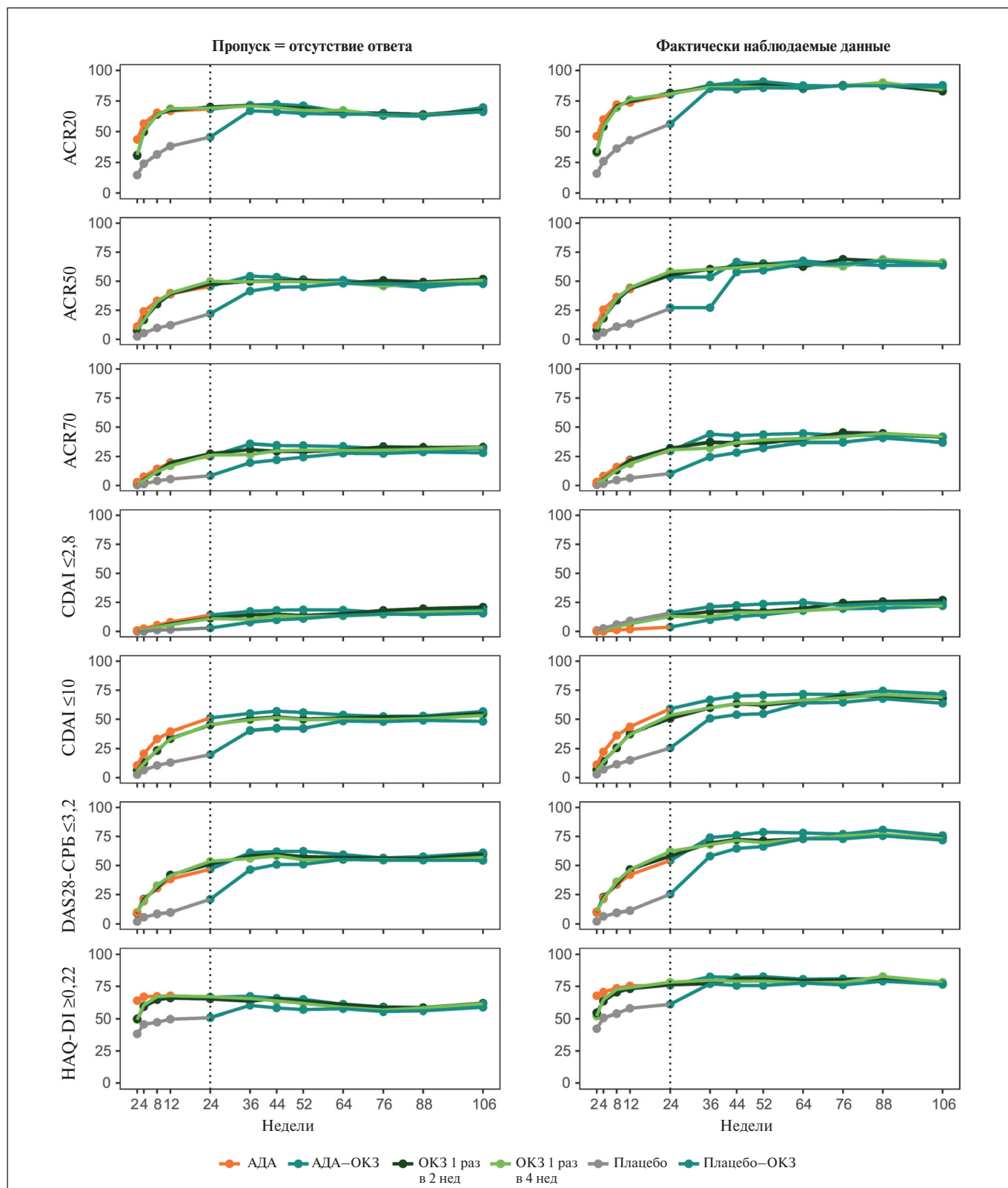


Рис. 4. Динамика ответов по результатам оценки эффективности

Fig. 4. Efficacy assessments response dynamics. ACR, American College of Rheumatology; ADA, adalimumab; CDAI, Clinical Disease Activity Index; CRP, C-reactive protein; DAS-28, Disease Activity Score-28; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; OKZ, olokizumab

сутствие стойких случаев 3-й или 4-й степени тяжести; нейтропения 2-й степени была зарегистрирована лишь у 10 (7,6%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 9 (6,7%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед в течение 30 нед после выявления максимально выраженной нейтропении (визит 0; дополнительный рис. S3, доступный онлайн). Более подробная информация о сроках нормализации показателей и случаях отмены терапии вследствие цитопений приведена в дополнительной таблице S6, доступной онлайн.

Частота инфекций и серьезных инфекций была сходной у пациентов, имевших и не имевших нейтропению в любой момент исследования. Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) было в пределах нормы на момент последней оценки (как правило, в течение 12 нед) до момента развития инфекции в большинстве случаев: в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед — 803/915 (87,8%), а в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед — 812/900 (90,2%). Не отмечалось увеличения доли пациентов с инфекциями после снижения числа нейтрофилов, а также корреляции между степенью нейтропении и числом инфекций (дополнительная табл. S7, доступная онлайн). Близкие результаты наблюдались и при оценке серьезных инфекций: значения АЧН оставались в норме на момент последнего измерения до возникновения серьезной инфекции в 51/56 (91,1%) и 37/41 (90,2%) случаях серьезных инфекций, развивающихся, как правило, в течение 12 нед после измерения АЧН. Частота случаев инфекций и серьезных инфекций была выше после снижения абсолютного числа лимфоцитов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ по сравнению с таковой при нормальном числе лимфоцитов или при его легком снижении (дополнительная табл. S8, доступная онлайн).

Повышение уровня АЛТ 3-й степени тяжести (от >5 до 10 ВГН) наблюдалось в 19 (1,9%) случаях в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и в 28 (2,8%) случаях в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (дополнительная табл. S9, доступная онлайн). Повышение уровня АЛТ >10 ВГН (4-й степени) было выявлено у 3 (0,3%) пациентов при использовании каждого режима дозирования. Повышение уровня АСТ 3-й степени имело у 12 (1,2%) и 14 (1,4%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед соответственно. У 1 пациента в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед отмечалось повышение уровня АСТ >10 ВГН (дополнительная табл. S9, доступная онлайн). Увеличение уровня АЛТ и АСТ не коррелировало с повышением концентрации билирубина (дополнительный рис. S4, доступный онлайн). Повышение уровня АЛТ >3 ВГН, сопровождавшееся увеличением содержания билирубина (>2 ВГН), наблюдалось в 2 случаях. У большинства пациентов с менее тяжелым нарушением функции печени повышенный уровень АЛТ снижался к следующему визиту после достижения максимального значения (дополнительный рис. S5, доступный онлайн). У 15 из 48 пациентов, имевших на момент визита 1 повышение уровня АЛТ 3-й или 4-й степени ($>5,0$ ВГН), к следующему визиту отмечалось снижение концентрации АЛТ до нормальных значений, а у 22 пациентов — до уровня <3 ВГН. Спустя два визита (средний срок — 74 дня) после достижения максимального уровня АЛТ его повышение 2-й степени отмечалось у 4 пациентов (2,2%), в то время как у других пациентов концентрация АЛТ была в норме или составляла <3 ВГН (дополнительная табл. S10, доступная онлайн). У подавляющего большинства участников повышенный уровень АЛТ нормализовался при отмене МТ или коррекции его доз. Во время эпизодов повышения уровня АЛТ различной степени МТ отменялся или его доза снижалась у 337 пациентов:

у 178 (21,6%) в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 159 (20,2%) в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. ОКЗ был отменен вследствие гепатотоксичности у 31 (3,8%) пациента в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 26 (3,3%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (дополнительная табл. S11, доступная онлайн). Более подробная информация о нормализации уровней АЛТ/АСТ при их повышении >3 ВГН и об отмене терапии в связи с этими явлениями приведена в дополнительной таблице S6, доступной онлайн. Корреляции между случаями повышения уровня АЛТ и ИМТ не выявлено.

НЯ в виде потенциальной гепатотоксичности развивались с одинаковой частотой при использовании обоих режимов дозирования — 6,71 и 7,07 на 100 пациенто-лет в группах ОКЗ 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед соответственно (см. табл. 2). Частота повышения уровня ферментов печени не увеличивалась со временем (см. рис. 3).

У 391 (17,4%) из общего числа рандомизированных пациентов исходное содержание гемоглобина было меньше нижней границы нормы (НГН). Его повышение до нормальных значений отмечалось у 173 (88,7%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 179 (91,3%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед. Исходно нормальное содержание гемоглобина имело у 1834 (81,7%) пациентов. Его уменьшение ниже НГН наблюдалось у 79 (8,5%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и у 94 (10,4%) пациентов в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (дополнительные рис. S6 и табл. S9, доступные онлайн).

Доли пациентов, у которых выявлены сдвиги уровня холестерина как ЛПНП, так и ЛПВП, а также концентрации триглицеридов, были сходными во всех группах ОКЗ. У 29,5 и 27,2% пациентов с низким уровнем ЛПВП наблюдалось его повышение до нормальных значений (дополнительная табл. S9, доступная онлайн). Такое НЯ, как повышение уровня липидов в крови, отмечалось с дозозависимой частотой: 14,94/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 11,94/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед (см. табл. 2), при этом максимальная частота этого НЯ приходилась на первые 12 нед в основных РКИ (см. рис. 2). Средний уровень липопротеина (а) — Lp(a) — во время лечения снижался (дополнительная табл. S12, доступная онлайн).

Прочие лабораторные НЯ в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и в группе ОКЗ 1 раз в 4 недели включали (частота на 100 пациенто-лет): повышение уровня креатинина (0,89 и 0,96 соответственно) и билирубина (1,07 и 1,24), снижение концентрации гемоглобина (0,49 и 0,73), положительные результаты теста на *Mycobacterium tuberculosis* (0,94 и 0,64), а также увеличение АЧТВ (0,13 и 0,55; см. табл. 2).

Клинический ответ

Результаты проведенных оценок продемонстрировали эффективность ОКЗ в качестве метода терапии активного РА; при этом у многих пациентов достигнуто как снижение активности РА, так и улучшение функционального статуса.

Частота клинического ответа при использовании обоих режимов дозирования ОКЗ была сопоставима. Во время терапии в рамках РКИ частота ответов по ACR20/50/70 в группах ОКЗ и АДА была выше, чем в группах плацебо, и эти ее значения оставались стабильными вплоть до недели 106 ОПТ. У пациентов, переведенных с плацебо, в течение 12 нед была достигнута частота ответов по ACR20 и ACR50, а также ответа по DAS28-СРБ, сходная с таковой у больных, изначально получавших ОКЗ и АДА (рис. 4). Частота ответа по ACR70, снижения HAQ-DI на 0,22, ремиссии и низкой активности

по CDAI у пациентов, переведенных с плацебо, не отличалась от таковой в группах ОКЗ через 24 нед. У пациентов также наблюдалось улучшение показателей эффективности при переводе с АДА на ОКЗ (см. рис. 4). Как и следовало ожидать, результаты оценки эффективности в популяции завершивших участие были лучше, чем в популяции ИТТ (см. рис. 4, дополнительная табл. S13, доступная онлайн). Следует отметить, что даже при использовании наиболее строгих методов оценки к моменту окончания ОПТ частота ответа по ACR70 стабилизировалась в диапазоне 28–41%, доля пациентов с низкой активностью заболевания по CDAI составила 48–69%, с ремиссией по CDAI – 15–27%, а с ремиссией по булевым критериям 2.0 – 15–25%, в зависимости от конкретных групп и анализов, что представляет собой весьма впечатляющий результат, учитывая предшествующий терапевтический анализ в этой популяции на основе общего пула данных (дополнительная таблица S13, доступная онлайн).

Обсуждение

Данный отчет основан на анализе единого пула данных по безопасности и эффективности для применения ОКЗ в комбинации с МТ, изученного в трех РКИ III фазы и в долгосрочном исследовании ОПТ. Полученные данные продемонстрировали, что: 1) во время периода ОПТ не возникло новых проблем со стороны безопасности по сравнению с периодом РКИ; 2) во время периода ОПТ не выявлено новых проблем со стороны безопасности, которые не наблюдались бы ранее при применении других препаратов, ингибирующих связанный с ИЛ6 сигнальный путь [6, 7]. Как и при назначении тоцилизумаба и сарилумаба, наблюдались случаи инфекций, повышения уровня липидов, нейтропении, перфораций ЖКТ. Точно определить разницу в частоте развития этих НЯ в клинических исследованиях ОКЗ, тоцилизумаба и сарилумаба не представляется возможным, учитывая различия в их дизайне, характеристиках пациентов и сопутствующих заболеваниях, сроках проведения и др. Важно отметить, что при более длительном применении ОКЗ частота НЯ и СНЯ не увеличивалась, а новых проблем со стороны безопасности не выявлено. Частота НЯ, приведших к прекращению участия в исследовании, была сравнима с таковой при использовании других иИЛ6 [6, 8]. Вместе с тем, поскольку прямое ингибирование ИЛ6 представляет собой относительно новый механизм действия, для полного уточнения профиля безопасности требуется долгосрочное наблюдение.

Известно, что у пациентов с РА возрастает риск развития инфекций, а иммуносупрессивная терапия может дополнительно повышать этот риск [9, 10]. Наиболее частыми НЯ и СНЯ на фоне лечения ОКЗ были инфекции, при этом не отмечено различий между режимами терапии. В динамике не наблюдалось увеличения частоты и тяжести инфекций, изменения их характера. Частота развития серьезных инфекций (2,95/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и 2,34/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед) была несколько ниже, чем при использовании тоцилизумаба (3,5–4,9/100 пациенто-лет) и сарилумаба (3,7/100 пациенто-лет) в комбинации с традиционными СБПВП [8, 11], и соответствовала таковой в долгосрочных исследованиях других ГИБП или таргетных СБПВП [12–14]. Это позволяет предполагать, что блокада лиганда ИЛ6, по-видимому, не увеличивает риск инфекций по сравнению с блокадой ИЛ6R.

Наиболее распространенными лабораторными отклонениями при назначении иИЛ6 являются снижение числа

нейтрофилов и повышение активности печеночных ферментов наряду с дислипидемией. Частота повышения уровня печеночных ферментов на фоне терапии ОКЗ, согласно данным ОПТ, сравнима с таковой при использовании сарилумаба [15]. Сходные данные получены при применении тоцилизумаба [16] (дополнительная табл. S14, доступная онлайн). Серьезные случаи повышения уровня АЛТ встречались редко. Нейтропения была относительно распространенным НЯ, при этом значимых различий между режимами терапии 1 раз в 2 нед или 1 раз в 4 нед не отмечалось, а частота ее развития соответствовала таковой в ранее опубликованных исследованиях сарилумаба [11, 17]. Показано, что ингибирование ИЛ6 влияет на миграцию нейтрофилов в костный мозг, при этом не воздействуя на функцию нейтрофилов, процессы их активации или апоптоза, поэтому связь между нейтропенией и развитием инфекций в условиях ингибирования ИЛ6 представляется маловероятной [11, 18–20]. Отсутствие связи между снижением числа нейтрофилов во время терапии ОКЗ и развитием инфекций подтверждает эту гипотезу.

Как установлено, при ингибировании ИЛ6 уровень гемоглобина возрастает у многих пациентов с РА и анемией, что подтверждено и результатами настоящего исследования: уровень гемоглобина нормализовался у большинства пациентов с исходно низким его значением. Это соответствует данным, полученным при использовании большинства других противовоспалительных препаратов; только ингибиторы Янус-киназ не уменьшают выраженность анемии при хронических заболеваниях [21–23], за исключением филготиниба [24].

Хотя воспаление вызывает снижение уровня липидов, у пациентов с РА и сохраняющейся активностью заболевания повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [25]; данный феномен обозначается термином «липидный парадокс» [26], что отражает комплексный характер взаимодействия между липидами, липопротеинами и воспалительным процессом. Известно, что при назначении иИЛ6 у больных РА возрастает уровень как общего холестерина, так и холестерина ЛПНП в крови, однако это не сопровождается повышением риска значимых сердечно-сосудистых НЯ [27 28]. Частота развития значимых сердечно-сосудистых НЯ при РА составляет от 0,2 до 3,5 на 100 пациенто-лет [29]. В тщательно контролируемом исследовании сердечно-сосудистой безопасности тоцилизумаба по сравнению с этанерцептом не выявлено увеличения риска значимых сердечно-сосудистых НЯ при терапии иИЛ6 [30]. В объединенной базе данных частота значимых сердечно-сосудистых НЯ оставалась невысокой, при этом она не возросла с течением времени, хотя повышение уровня липидов встречалось относительно часто, что соответствует данным о применении тоцилизумаба и сарилумаба при РА [8 11]. У пациентов, получавших тоцилизумаб, частота развития инсульта (0,19 на 100 пациенто-лет) и инфаркта миокарда (0,25 на 100 пациенто-лет) была сравнима с таковой при использовании ОКЗ (см. табл. 2) [7]. Как показал анализ объединенных данных исследований других иИЛ6, частота значимых сердечно-сосудистых НЯ у пациентов с РА составила 0,4–0,8 на 100 пациенто-лет [17, 31, 32].

Значимые сердечно-сосудистые НЯ несколько чаще возникали в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед, что позволяет предполагать отсутствие дозозависимости у этих явлений. В основных предшествующих исследованиях ОКЗ частота значимых сер-

дечно-сосудистых НЯ у пациентов, получавших АДА и плацебо, была сходной с наблюдавшейся в обеих группах ОКЗ. Разница в отношении сердечно-сосудистой смертности могла быть обусловлена следующими причинами: различиями в семейном анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (который имеет определенное значение, но поиск соответствующих данных не проводился); различиями в контроле модифицируемых факторов риска (например, уровня гемоглобина A1c, артериального давления) или различиями в выраженности хронической болезни почек; потенциально также могло различаться и среднее количество факторов риска на 1 пациента в каждой группе. В целом смертность была сходной с наблюдаемой при использовании тоцилизумаба [8] или АДА [33], а также сравнима с таковой при назначении других новых препаратов для лечения РА (дополнительная таблица S15, доступная онлайн). Кроме того, учитывая сходство частоты значимых сердечно-сосудистых НЯ в двух группах ОКЗ, можно полагать, что различия в смертности могли быть обусловлены особенностями доступа к системе здравоохранения, но могли носить и случайный характер. Исследование CREDO 4 было завершено в условиях пандемии COVID-19, и некоторые значимые сердечно-сосудистые НЯ развивались во время пандемии, что могло повлиять на общую частоту этих явлений. Кроме того, отмечалось снижение уровня Lp(a), известного фактора риска возникновения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [34], что может говорить об уменьшении сердечно-сосудистого риска в условиях ингибирования ИЛ6 под воздействием ОКЗ.

Случаи перфорации ЖКТ — редкие и угрожающие жизни явления, наблюдаемые чаще у пациентов с РА, получающих ГК и нестероидные противовоспалительные препараты, а также препараты, вызывающие прямое или косвенное ингибирование сигнального пути ИЛ6 [35, 36]. Перфорации ЖКТ отмечены у 3 пациентов (0,09/100 и 0,05/100 пациенто-лет в группе ОКЗ 1 раз в 2 нед и в группе ОКЗ 1 раз в 4 нед соответственно), что совпадает с ранее описанной частотой развития перфораций ЖКТ при использовании тоцилизумаба (0,28/100 пациенто-лет) и сарилумаба (0,1/100 пациенто-лет).

Злокачественные новообразования встречались редко, при этом их частота на 100 пациенто-лет была сравнима с таковой для сарилумаба (0,6–0,7/100 пациенто-лет) и тоци-

лизумаба (1,4 и 0,7/100 пациенто-лет в зависимости от дозы) [8, 11]. Тромбозэмболические явления также отмечались редко и с той же частотой, что и при назначении сарилумаба для лечения РА (0,4–0,8 на 100 пациенто-лет) [11, 17, 37].

Результаты настоящей работы продемонстрировали сохранение клинического ответа на ОКЗ на протяжении 106 нед терапии. К 12–24 нед применения ОКЗ наблюдалась схожая частота ответов по большинству параметров оценки эффективности (по ACR20/50, DAS28-CPB <3,2, CDAI ≤10 и ≤2,8) при сравнении групп терапии 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед, и эти значения сохранялись в дальнейшем. Эффективность у пациентов, переведенных с плацебо на ОКЗ, соответствовала эффективности, показанной в основных предшествующих исследованиях у пациентов, изначально получавших ОКЗ. Следует отметить тенденцию к сопоставимой частоте ответов, рассчитанной по принципу замены данных, согласно которому пропуски рассматривались как отсутствие ответа, и по методу анализа фактически наблюдаемых данных. Установлено, что комбинации всех ГИБП с МТ, включая и другие иИЛ6, превосходят по эффективности монотерапию ГИБП [2, 38–41] и таким комбинациям следует отдавать предпочтение согласно рекомендациям EULAR по лечению РА [42].

Данная работа имеет ряд ограничений. Она представляет собой анализ единой базы данных различных исследований с различными популяциями пациентов. Кроме этого, пациенты получали либо активную терапию сравнения, либо плацебо только в той части наблюдения, которая основана на РКИ, что исключает возможность проведения сравнительного анализа за период ОПТ. Результаты оценки безопасности носят наблюдательный характер, и их не представляется возможным напрямую сравнивать с данными исследований, обладающих достаточной статистической мощностью для оценки безопасности. Наконец, в отсутствие каких-либо исследований с прямым сравнением безопасности ОКЗ и других иИЛ6 такое сравнение неизбежно носит лишь предположительный характер.

Заключение

Результаты оценки безопасности при долгосрочной терапии ОКЗ соответствуют аналогичным данным, полученным при оценке его более краткосрочного использования, а также при применении иИЛ6 [8]. Эффективность ОКЗ сохранялась вплоть до недели 106.

Благодарность

Авторы выражают признательность Алине Егоровой (сотруднице компании «Р-Фарм») за поддержку в проведении статистического анализа. Помощь в составлении научно-медицинского текста, согласно указаниям авторов, была оказана Анной Карпенко, к.м.н. и оплачена компанией «Р-Фарм».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, et al. Consensus statement on blocking Interleukin-6 receptor and Interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:773–87.
2. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022; 387:715–26.
3. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:469–79.
4. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, et al. American college of rheumatology/ EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75:15–22.
5. Buch MH, Silva-Fernandez L, Carmona L, et al. Development of EULAR recommendations for the reporting of clinical trial extension studies in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:963–9.
6. Kim GW, Lee NR, Pi RH, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res.* 2015;38:575–84.
7. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Longterm safety and efficacy of Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis.

- tis: A cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol*. 2013;40:768-80.
8. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in Tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R141.
 9. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2287-93.
 10. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:387-93.
 11. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y, et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years. *Rheumatology*. 2020;59:292-302.
 12. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:238-47.
 13. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:517-24.
 14. Fleischmann R, Wöllenhaupt J, Takiya L, et al. Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. *RMD Open*. 2017;3:e000491.
 15. Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open*. 2019;5:e000887.
 16. Kivitz A, Olech E, Borofsky MA, et al. Two-year efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab in combination with disease-modifying Antirheumatic drugs including escalation to weekly dosing in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45:456-64.
 17. Burmester GR, Strand V, Kivitz AJ, et al. Long-term safety and efficacy of Sarilumab with or without background csDMARDs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2023;62:3268-79.
 18. Lok LSC, Farahi N, Juss JK, et al. Effects of tocilizumab on neutrophil function and kinetics. *Eur J Clin Invest*. 2017;47:736-45.
 19. Wright HL, Cross AL, Edwards SW, et al. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo. *Rheumatology*. 2014;53:1321-31.
 20. Kasama T, Isozaki T, Takahashi R, et al. Clinical effects of tocilizumab on cytokines and immunological factors in patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2016;35:301-6.
 21. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open*. 2023;9:e002735.
 22. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol*. 2019;46:7-18.
 23. Schulze-Koops H, Strand V, Nduaka C, et al. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology*. 2017;56:46-57.
 24. Kavanaugh A, Westhovens RR, Winthrop KL, et al. Safety and efficacy of filgotinib: up to 4-year results from an open-label extension study of phase II rheumatoid arthritis programs. *J Rheumatol*. 2021;48:1230-8.
 25. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1524-9.
 26. Venetsanopoulou AI, Pelechas E, Voulgari PV, et al. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatol Int*. 2020;40:1181-91.
 27. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:722-32.
 28. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008;121:S9-14.
 29. Patel V, Ferri L, Han H, et al. The effect of dmards on cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Arthritis Rheumatol*. 2019.
 30. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72:31-40.
 31. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1042-55.
 32. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open*. 2020;6:e001395.
 33. Fleischmann R, Mysler E, Besette L, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open*. 2022;8:e002012.
 34. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42:e48-60.
 35. Xie F, Yun H, Bernatsky S, et al. Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments: GASTROINTESTINAL PERFORATION IN RA. *Arthritis Rheum*. 2016;68:2612-7.
 36. Curtis JR, Xie F, Chen L, et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2011;63:346-51.
 37. Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with Janus kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: how real is the risk. *Drug Saf*. 2018;41:645-53.
 38. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1917-23.
 39. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:803-9.
 40. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3B, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:19-26.
 41. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37.
 42. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:3-18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.11.2024/29.11.2024/30.11.2024

Роль авторов

Компания АО «Р-Фарм» участвовала в дизайне исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в проверке информации, предоставленной в публикации. Авторы MS, SG, SF и SK участвовали в разработке концепции и проводили анализ данных. Все авторы обладали неограниченным доступом к данным и участвовали в интерпретации результатов. Авторы не получали гонорар за составление данной публикации. Все авторы берут на себя ответственность за все содержание и все решения, относящиеся к редактированию. Все авторы соответствовали критериям авторства, согласно рекомендациям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Помощь в составлении научно-медицинского текста, согласно указаниям авторов, и помощь в редактировании была оказана Анной Карпенко, к.м.н. (АО «Р-Фарм»), согласно стандартам CONSORT 2010: пересмотренные руководства по предоставлению результатов рандомизированных исследований в параллельных группах (<https://www.bmj.com/content/340/bmj.c332>) и руководству по Надлежащей практике публикаций (<http://annals.org/aim/article/2424869>). Автор SG является гарантом выполнения этих стандартов.

Финансирование

Исследование NCT03120949RCT спонсировалось компанией АО «Р-Фарм».

Конфликты интересов

Данный анализ проведен компанией АО «Р-Фарм». EF: исследовательские гранты от компаний BMS, Eli Lilly, Novartis, Roche; гонорары за консультационные услуги от компаний AbbVie, BMS, Eli Lilly, Gilead Sciences, Galapagos, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi; участие в работе научных президиумов по поручению компаний AbbVie, BMS, Eli Lilly, Gilead Sciences, Galapagos, Medac, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi. RF: консультационные услуги компаниям AbbVie, Arthroci, BMS, Galvani, Genentech, Gilead, GSK, InventisBio, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Proviat, Recor, UCB, Vyne; гранты на проведение клинических исследований: AbbVie, Acceleron, Arthroci, Biosplice, BMS, Cugene, Flexion, Galvani, Gilead, GSK, Horizon, Idorsia, Janssen, LG Chem, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Proviat, Sankyo, UCB, Viela. SF: гонорары за консультационные услуги от контрактно-исследовательских организаций ICON и PPD, владение акциями компаний Pfizer и INC, гонорары за консультационные услуги от компании R-Pharm. ML: исследовательские гранты от компаний Amgen, Biogen, UCB, Sun Pharmaceuticals, AbbVie, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, GSK, R-Pharm. EH: участие в работе научных президиумов по поручению компаний AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer. ДБ, СГ, СК и МС: сотрудники компании R-Pharm, не владеющие акциями компании R-Pharm. JS: главный редактор ARD, исследовательские гранты от компаний AbbVie, AstraZeneca, Eli Lilly; гонорары за консультационные услуги от компаний AbbVie, Galapagos/Gilead, Novartis/Sandoz, BMS, Samsung, Sanofi, Chugai, R-Pharma, Eli Lilly; участие в работе научных президиумов по поручению компаний Samsung, Eli Lilly, R-Pharm, Chugai, MSD, Janssen, Novartis/Sandoz.

Участие пациентов и/или представителей общественности

Пациенты и/или представители общественности не участвовали в разработке дизайна, проведении исследования, составлении отчетов по его результатам или распространении информации о планируемом исследовании.

Согласие пациентов на публикацию

Не применимо.

Этическое одобрение

Исследования проводились в соответствии с Хельсинкской Декларацией и руководствами Надлежащей клинической практики, в соответствии с применимыми локальными регуляторными нормами и законодательством конкретных стран. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены экспертными советами организации / независимым этическим комитетом каждого из исследовательских центров. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Происхождение материала и его экспертное рецензирование

Без соответствующих поручений; внешнее экспертное рецензирование.

Заявление о доступности данных

Данные могут быть предоставлены на основании обоснованных запросов. Рассмотрев запрос, отправленный по электронной почте автору СГ, sa.grishin@rpharm.com, компания «Р-Фарм» предоставит доступ к деидентифицированным индивидуальным данным участников в спонсируемых компанией «Р-Фарм» международных интервенционных клинических исследованиях. Кроме того, компания «Р-Фарм» рассмотрит запросы о предоставлении протокола, словаря данных и плана статистического анализа. Данные могут быть запрошены у компании «Р-Фарм» в течение 24 мес после завершения исследования.

Feist E. <http://orcid.org/0000-0002-9872-5282>

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

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

Кузькина С. <http://orcid.org/0000-0002-2230-5847>

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