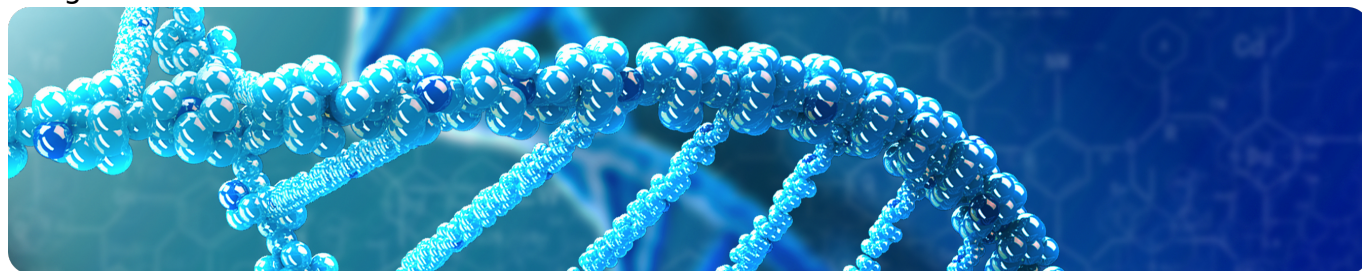


MAXIMISE: двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности секукинумаба у пациентов с аксиальной формой псориатического артрита

Image



MAXIMISE: двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности секукинумаба у пациентов с аксиальной формой псориатического артрита

Введение

Псориатический артрит (ПсА) может вовлекать не только периферические суставы, но и осевой скелет¹. Распространенность аксиальной формы ПсА варьирует от 5–28% при ранних стадиях псориаза до 25–70% при поздних стадиях заболевания². Эти цифры нельзя считать окончательными. Бремя аксиальной формы ПсА явно недооценено, поскольку сами пациенты не понимают значения аксиальных симптомов, так как периферическая боль более выражена и длительна^{3,4}. Недавно обновленный гайдлайн Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) рекомендует при аксиальном ПсА лечение таргетными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)⁵, но единые унифицированные рекомендации по терапии этой формы ПсА на сегодняшний день не разработаны. Рандомизированные контролируемые клинические исследования ГИБП при аксиальном ПсА также отсутствуют, известны лишь два наблюдательных исследования^{3,6}. Это обусловило необходимость разработки качественной доказательной базы для биологических препаратов при данной форме заболевания.

Дизайн исследования

MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in psorIatic arthritis with SEcukinumab) представляло собой двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование III фазы по изучению эффективности секукинумаба у пациентов с аксиальной формой ПсА⁷. Секукинумаб является полностью человеческим антителом

класса иммуноглобулин G1 (IgG1), которое таргетно ингибирует провоспалительный цитокин интерлейкин-17A (IL-17A). В программу MAXIMISE включали пациентов старше 18 лет с подтвержденным диагнозом ПсА по критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), с выраженностью боли в спине не менее 40 баллов из 100 по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и баллом оценки аксиальной и периферической боли, скованности и энтезопатий BASDAI $\geq$ 4, несмотря на применение по меньшей мере двух нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) в течение 4 недель. Участники не должны были ранее применять биологическую терапию. Допускалось применение метотрексата.

Всего в исследовании были выделены 3 группы пациентов:

- Принимали секукинумаб в дозе 300 мг (167 пациентов).
- Принимали секукинумаб в дозе 150 мг (165 пациентов).
- Принимали плацебо (166 пациентов).

На 12-й неделе пациенты, получавшие плацебо, были рандомизированы в одну из групп приема активного препарата (секукинумаб в дозе 300/150 мг, 1:1). За первичную конечную точку была принята частота ответа на секукинумаб в дозе 300 мг через 12 недель лечения, соответствующего ASAS20 Международного общества по оценке [спондилоартритов](#) (Assessment of SpondyloArthritis international Society). Основной вторичной конечной точкой был ответ ASAS20 на секукинумаб в дозе 150 мг на 12-й неделе после регистрации преимущества дозировки 300 мг.

Дополнительными вторичными конечными точками был ответ, соответствующий ASAS40, BASDAI50 и ACR20 по рекомендациям Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology). Динамика боли в спине оценивалась на 12-й неделе на основе ВАШ, индекса нарушения жизнедеятельности по причине здоровья (HAQ-DI), функциональной оценки терапии хронических заболеваний по субшкале хронической усталости (FACIT) и индексу состояния здоровья ASAS. Схема рандомизации представлена на рис. 1.

Image

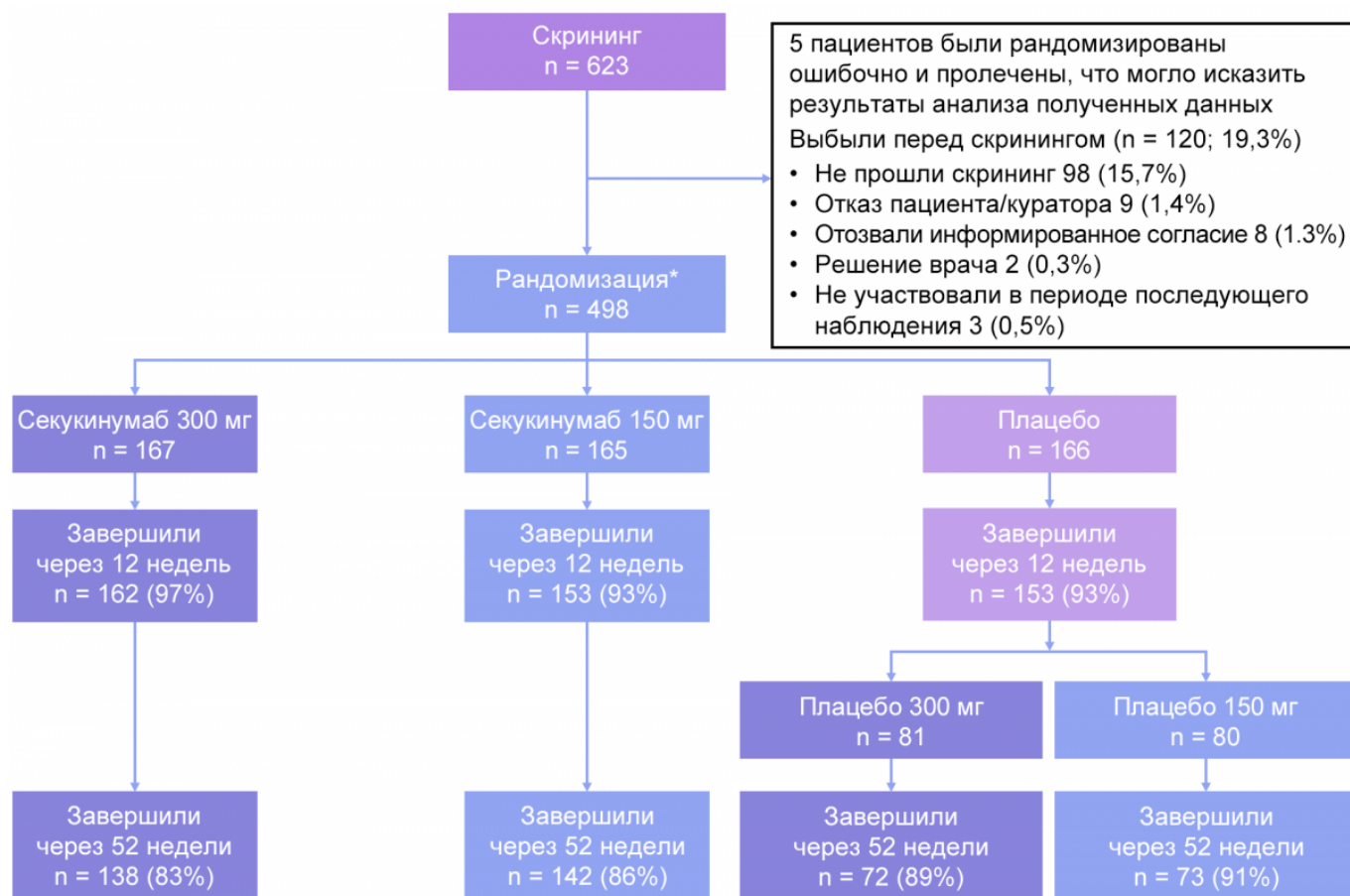


Рисунок 1. Рандомизация пациентов в исследовании MAXIMISE.

Всем пациентам в исходной точке и на 12-й и 52-й неделях проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений (КПС) для выявления признаков воспаления в КПС и сочленениях позвоночного столба в качестве исследовательской конечной точки для определения влияния лечения секукинумабом на воспалительные явления. Результаты МРТ анализировались централизованно по модифицированным берлинским критериям активности анкилозирующего спондилита по данным магнитно-резонансной томографии позвоночного столба. По возможности пациентам определяли HLA-B27 статус.

Результаты

Эффективность

В исследовании была отмечена высокая приверженность пациентов терапии — к 52-й неделе во всех группах более 80–90% включенных лиц продолжали участие в испытании. В качестве самых частых причин выбытия из исследования называли желание пациента или решение врача, продиктованные нежелательными явлениями (НЯ) терапии, а также недостаточной эффективностью лечения.

В исходной точке признаки воспалительного процесса по МРТ были выявлены примерно у 60% пациентов. HLA-B27 был выявлен у 33% пациентов из 261, которым в принципе проводился этот анализ.

В исследовании MAXIMISE удалось достичь первичной конечной точки: на 12-й неделе

ответ ASAS20 регистрировался в группах лечения секукинумабом в дозе 300 и 150 мг достоверно чаще, чем в группе плацебо (63% и 66% соответственно vs 31% для плацебо; ДИ 95%: 2,4–6,1 и 2,7–7,0; $p < 0,0001$). Ответ ASAS40 в обеих группах лечения был также достоверно выше в сравнении с плацебо. Терапия секукинумабом позволила также достичь других вторичных конечных точек, запланированных на 12-й неделе.

Среднее значение наименьших квадратов разницы берлинской шкалы изменений по MPT на 12-й неделе в обеих группах лечения составило -0,4 по отношению к плацебо ($p < 0,01$ для дозировки секукинумаба 300 мг и $p < 0,05$ для 150 мг). Отдельно для КПС этот показатель составил -0,5 в обеих группах лечения по отношению к плацебо ($p < 0,01$ в обеих группах лечения секукинумабом). Частота ответов ASAS20 на 12-й неделе в подгруппе пациентов с положительной MPT позвоночника и/или КПС на исходном уровне была аналогична общей популяции: 66% (58/88) для секукинумаба 300 мг, 70% (51/73) для секукинумаба 150 мг против 27% (26/95) для плацебо. Ответ ASAS20 на 12-й неделе среди пациентов, получавших метотрексат, зарегистрирован у 67% (секукинумаб 300 мг), 67% (секукинумаб 150 мг) и 40% (плацебо), а соответствующие показатели в группе без применения метотрексата составили 61%, 67% и 25% соответственно. Предварительный исследовательский анализ ответа ASAS20/40 и BASDAI50 на 12-й неделе по баллу берлинской шкалы оценки MPT не выявил заметной разницы шансов достижения ответа между пациентами с положительным или отрицательным исходным берлинским баллом MPT в обеих группах лечения секукинумабом.

На 52-й неделе эффективность секукинумаба сохранялась на уровне ответа ASAS20 81% (113/139), 80% (113/141), 75% (54/72) и 80% (59/74) в группах приема секукинумаба в дозе 300 мг, 150 мг и плацебо, переведенной на прием секукинумаба на 12 неделе в дозе 300 мг и 150 мг соответственно. Уменьшение балла по берлинской шкале MPT также сохранялось как для позвоночного столба, так и для КПС. Балл по берлинской шкале MPT также значительно снизился в группах, ранее принимавших плацебо и переведенных на прием секукинумаба. Прочие конечные точки эффективности секукинумаба также достигались на 52-й неделе: в post-hoc анализе с использованием метода переноса данных последнего наблюдения (LOCF) сообщалось об ответе ASAS20 76% (123/163), 77% (119/154), 74% (60/81) и 75% (59/79) в группах приема секукинумаба в дозе 300 мг, 150 мг и плацебо, в сравнении с группами приема секукинумаба в дозе 300 мг и 150 мг соответственно. Аналогичные показатели для ASAS40 на 52-й неделе составили 63% (102/163), 60% (93/154), 63% (51/81) и 51% (40/79) (рис. 2). У пациентов, принимавших метотрексат, ASAS40 на 52-й неделе терапии составил 84% (лечение секукинумабом в дозе 300 мг), 82% (лечение секукинумабом в дозе 150 мг), 85% (перевод с плацебо на секукинумаб в дозе 300 мг) и 83% (перевод с плацебо на секукинумаб в дозе 150 мг); соответствующие значения без приема метотрексата составили 80%, 79%, 66% и 77%.

Image

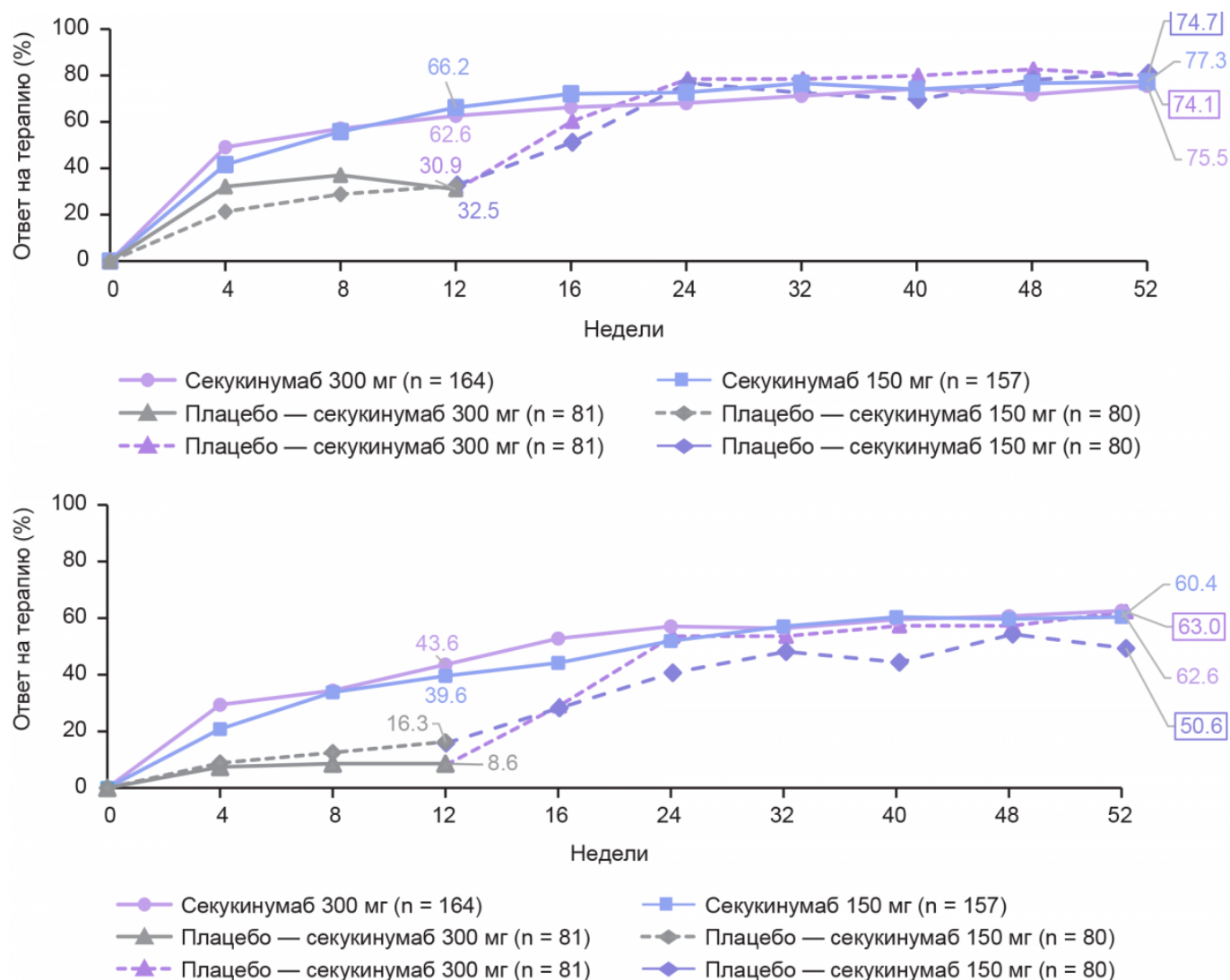


Рисунок 2. Ответ ASAS20 (А) и ASAS40 (Б) к 52-й неделе терапии.

Безопасность

Общая частота легких НЯ на 12-й неделе составила 65/167 (39%) и 60/165 (36%) в группах приема секукинумаба в дозе 300 мг и 150 мг соответственно, а в группе плацебо 78/166 (47%). Частота серьезных НЯ за весь период наблюдения во всех группах лечения секукинумабом составила 28/493 (6%); внутри каждой группы об одном и том же НЯ не сообщалось дважды за весь период. Самыми частыми НЯ в группах лечения активным препаратом были назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, диарея, а также кандидоз. Единственный случай смертельного исхода за период проведения исследования произошел у 70-летнего мужчины с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом по причине ишемии миокарда. Его сочли не связанным с исследуемой терапией.

Выводы

Аксиальная форма ПсА даже на сегодняшний день является недостаточно изученной в плане как естественного течения, так и возможностей лекарственной терапии. Исследование MAXIMISE – первое рандомизированное контролируемое исследование

эффективности ГИБП у бионаивных пациентов с аксиальной формой ПсА с активным течением и недостаточным ответом на НПВС. Ранее эффективность биологически активной терапии была исследована лишь в двух небольших наблюдательных исследованиях. По всем клиническим и рентгенологическим конечным точкам у пациентов с воспалительной болью в спине в исследовании MAXIMISE было достигнуто значительное улучшение на фоне приема секукинумаба в дозировках 150 мг и 300 мг. Тем не менее, в силу недостаточной изученности данной формы ПсА на момент реализации проекта, целесообразно продолжение исследований после разработки и внедрения единых унифицированных клинических и рентгенологических критериев аксиальной формы ПсА.

Список литературы

1. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. Clin Med 2017;17:65–70.

2. Feld J, Chandran V, Haroon N, et al. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:363–71.
3. Aydin SZ, Kucuksahin O, Kilic L, et al. Axial psoriatic arthritis: the impact of underdiagnosed disease on outcomes in real life. *Clin Rheumatol* 2018;37:3443–8.
4. Baddoura R, Ghanem A, Halaby E, et al. Screening for psoriatic arthritis: targeting phenotypes may improve case detection. *Joint Bone Spine* 2019;86:803–5.
5. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700–12.
6. Lubrano E, Spadaro A, Marchesoni A, et al. The effectiveness of a biologic agent on axial manifestations of psoriatic arthritis. A twelve months observational study in a group of patients treated with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:80–4.
7. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218808.
8. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S31–5.

716047/GenMed/DIG/09.23/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/rheumatology/axial-spondyloarthritis/maximise>