Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1)

Е.Л. Насонов^{1,2}, Т.А. Лисицына¹, Е.В. Зонова³, С.М. Кузькина⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный проспект, 52
⁴АО «Р-Фарм» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект, 1116

Введение. Олокизумаб — новый ингибитор интерлейкина-6 (ИЛ-6), продемонстрировавший хорошую эффективность и безопасность для лечения взрослых пациентов с ревматоидным артритом средней и высокой степени активности в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом.

Цель исследования — оценить эффективность олокизумаба в отношении исходов, оцениваемых самим пациентом (patient's reported outcomes, PROs) на основании результатов, полученных в исследовании III фазы CREDO 1.

Материал и методы. В исследование были включены 428 пациентов с ревматоидным артритом, получающие препарат подкожно, которые были рандомизированы в 3 группы: 1-я группа — получавшие олокизумаб в дозе 64 мг каждые 2 недели ($n=143$); 2-я группа — получавшие олокизумаб в дозе 64 мг каждые 4 недели ($n=142$); 3-я группа — получавшие плацебо каждые 2 недели ($n=143$). PROs включали: функциональную недостаточность по индексу HAQ-DI; общую оценку активности заболевания пациентом (PtGA) по ВАШ; боль по ВАШ; усталость по шкале FACIT-F, качество жизни по опроснику EQ-5D, физическому и психическому компонентам шкалы SF-36. Эффективность олокизумаба оценивалась по динамике средних значений PROs и доле пациентов, сообщивших об улучшении по сравнению с исходным уровнем $\geq$ минимального клинически значимого различия (minimum clinically important differences, MCID) для каждого PROs к 12-й и 24-й неделям наблюдения.

Результаты. Закончили исследование 396 пациентов из 428 включенных в него. При включении в исследование пациенты разных терапевтических групп не отличались между собой по социально-демографическим показателям, длительности, активности заболевания, а также по показателям PROs. Терапия ОКЗ вне зависимости от режима дозирования препарата привела к значительному улучшению всех показателей, оцениваемых самими пациентами (PROs), по сравнению с плацебо через 12 недель, и это улучшение продолжилось до 24-й недели терапии. Доля пациентов, достигших и превысивших MCID через 12 и 24 недели наблюдения, была статистически значимо больше в обеих группах олокизумаба по сравнению с плацебо для общей оценки активности заболевания пациентом (PtGA), боли по ВАШ, HAQ-DI, FACIT-F. Число больных, достигших или превысивших MCID по физическому компоненту шкалы SF-36 на 12-й неделе, было статистически значимо больше в обеих группах олокизумаба, а на 24-й неделе — только во 2-й группе — по сравнению с плацебо. Психический компонент SF-36 улучшился у значимо большего процента пациентов из 2-й группы по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 12-й и 24-й неделях, в то время как показатели пациентов 1-й группы по улучшению психического компонента SF-36 статистически значимо не отличались от таковых у пациентов 3-й группы.

Выводы. Терапия олокизумабом пациентов с ревматоидным артритом средней и высокой степени активности ассоциируется со значимым улучшением всех исходов, оцениваемых самим пациентом (PROs). Не отмечено существенной разницы между режимами дозирования олокизумаба.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы ИЛ-6, олокизумаб, CREDO 1, исходы, оцениваемые пациентом

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Лисицына ТА, Зонова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):62–69.

THE EFFECT OF OLOKIZUMAB ON RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENT'S REPORTED OUTCOMES: RESULTS OF A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED MULTICENTER PHASE III TRIAL (CREDO 1)

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Tatiana A. Lisitsyna¹, Elena V. Zonova³, Sofia M. Kuzkina⁴

Background. Olokizumab is a new interleukin-6 (IL-6) inhibitor that has demonstrated good efficacy and safety for the treatment of adult patients with moderate to high-grade activity of rheumatoid arthritis in combination with methotrexate with insufficient efficacy of methotrexate monotherapy.

Aim of the study was to evaluate the effectiveness of olokizumab in relation to the patient's reported outcomes (PROs) based on the results obtained in the CREDO 1 phase III study.

Material and methods. The study included 428 patients with rheumatoid arthritis who were randomized into 3 groups: group 1 — patients who received 64 mg of olokizumab subcutaneously every 2 weeks (q2w) ($n=143$); group 2 —

patients who received 64 mg of olokizumab every 4 weeks (q4w) ($n=142$); group 3 — patients who had placebo q2w ($n=143$). PROs included: Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI); Patient Global Assessment of Disease Activity (PtGA-VAS); Subject's Assessment of Pain (VAS); fatigue according to the FACIT-F scale; quality of life according to the EQ-5D questionnaire; physical and mental components of the SF-36 scale. The effectiveness of olokizumab was evaluated by the dynamics of the average PROs values and the proportion of patients who reported improvement compared to the baseline level of $\geq$ minimum clinically important differences (MCID) for each PROs by weeks 12 and 24 of follow-up.

Results. 396 patients out of 428 included completed the study. When included in the study, patients of different therapeutic groups did not differ in socio-demographic indicators, duration, activity of rheumatoid arthritis, as well as in PROs indicators. Olokizumab therapy, regardless of the dosage regimen of the drug, resulted in a significant improvement in all PROs compared to placebo after 12 weeks, and this improvement sustained until 24 weeks of therapy. The proportion of patients who reached and exceeded MCID at weeks 12 and 24 of follow-up was statistically significantly higher in both olokizumab groups compared to placebo for PtGA, VAS pain, HAQ-DI, FACIT-F. The number of patients who reached or exceeded the MCID on the physical component of the SF-36 scale at week 12 was significantly higher in both olokizumab groups, and at week 24 only in the group 2 compared to the placebo group. The mental component of SF-36 improved in a significantly higher percentage of patients in the group 2 compared to placebo group at weeks 12 and 24, while the group 1 did not significantly differ from placebo group in improving the mental component of SF-36.

Conclusions. Olokizumab therapy in patients with moderate to high-grade activity of rheumatoid arthritis is associated with a significant improvement in all PROs. There was no significant difference between the dosage regimens of olokizumab.

Keywords: rheumatoid arthritis, IL-6 inhibitors, olokizumab, CREDO 1, patient's reported outcomes

For citation: Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1): 62–69 (in Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69

Ревматоидный артрит (РА) — иммуно-спалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. У пациентов с РА часто наблюдается снижение качества жизни в отношении как физического функционирования, так и эмоционального состояния из-за боли, скованности, усталости, инвалидизации и депрессии [3, 4]. Согласно современным рекомендациям, для всесторонней оценки прогрессирования заболевания и эффективности лечения РА следует оценивать исходы, сообщаемые самим пациентом (patient's reported outcomes, PROs) [5–8]. Примечательно, что, по мнению пациентов с РА, показатели, характеризующие качество их жизни, более важны в оценке эффективности терапии, чем стандартные показатели клинической активности заболевания, определяемые врачом [9].

В настоящее время для лечения РА разработан широкий спектр инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [10], среди которых особый интерес представляют моноклональные антитела против рецептора (Р) интерлейкина-6 (ИЛ-6) или самого ИЛ-6 [11–13]. Олокизумаб (ОКЗ) — гуманизированное моноклональное антитело (IgG4 каппа), специфически нейтрализующее ИЛ-6, фармакокинетические характеристики, эффективность и безопасность которого при РА были доказаны в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) фазы I и в двух клинических исследованиях фазы II [14–17]. В РКИ

фазы III CREDO 1 (NCT02760368) изучалась эффективность подкожной формы препарата ОКЗ в дозе 64 мг каждые 2 недели (к2н) и каждые 4 недели (к4н) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым РА, недостаточно контролируемым терапией метотрексатом (МТ). ОКЗ в обеих дозировках оказался значительно эффективнее плацебо в отношении снижения активности РА вне зависимости от пола, индекса массы тела, уровня ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), длительности РА [18, 19]. В мае 2020 г. ОКЗ был зарегистрирован Министерством здравоохранения РФ для лечения взрослых пациентов с РА средней и высокой степени активности в комбинации с МТ при недостаточной эффективности монотерапии МТ. Данные РКИ CREDO 1, касающиеся эффективности ОКЗ в отношении компонентов PROs (боль, усталость, функциональные способности, качество жизни), представлены в настоящей публикации.

Материал и методы

В исследование были включены 428 пациентов с РА из России, Беларуси и Болгарии, рандомизированных в 3 группы, получавших препарат подкожно: 1-я группа — ОКЗ в дозе 64 мг к2н (ОКЗ 64 мг к2н) ($n=143$); 2-я группа — ОКЗ в дозе 64 мг к4н (ОКЗ 64 мг к4н) ($n=142$); 3-я группа — плацебо к2н ($n=143$). Длительность исследования составила 24 недели терапии и 20 недель последующего наблюдения/перехода в открытую фазу. Закончили исследование 396 больных.

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; достоверный диагноз РА длительностью ≥ 12 недель

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

³Novosibirsk State Medical University 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52

⁴АО «R-Pharm» 119421, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 111B

Контакты: Лисицына Татьяна Андреевна, e-mail: talisitsyna@rambler.ru

Contacts: Tatiana Lisitsyna, e-mail: talisitsyna@rambler.ru

Поступила 23.07.2020
Принята 26.01.2021

до скрининга; недостаточный эффект терапии МТ (в течение ≥ 12 недель до скрининга); умеренная или высокая активность РА (≥ 6 болезненных и припухших суставов из 68); уровень С-реактивного белка (СРБ) выше нормальных значений. Активность РА оценивалась по индексу DAS28-СРБ и CDAI [20]. Исходы, которые оценивали сами пациенты (PROs) включали: функциональную недостаточность по индексу HAQ-DI (от 0 до 3 баллов) [5, 6]; общую оценку активности заболевания пациентом (ООАЗП; Patient's Global Assessment of Disease Activity, PtGA) (от 0 до 100 мм) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [5]; боль по ВАШ (от 0 до 100 мм) [5]; усталость по шкале FACIT Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) (от 0 до 52 баллов) [21]; качество жизни по опроснику EQ-5D (European Quality of Life- Five-Dimension Questionnaire) [22] и физическому и психическому компонентам шкалы SF-36, включающим физическое функционирование, влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей), интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненную активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциями и психическое здоровье [23]. Для каждого компонента шкалы SF-36 счет кодировали, суммировали и трансформировали по шкале от 0 (худшее состояние) до 100 (наилучшее состояние) [23].

Эффективность терапии ОКЗ оценивалась по динамике критериев Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70) [24], индекса DAS28-СРБ [25], клинического индекса активности болезни (CDAI) [26] через 12 и 24 недели, а также средних значений PROs и числа пациентов, сообщивших об улучшении по сравнению с исходным уровнем $\geq$ минимального клинически значимого различия (minimum clinically important differences, MCID) [27] для каждого PROs к 12-й и 24-й неделям наблюдения. Средние баллы доменов SF-36 определялись в исходном состоянии и через 12 и 24 недели и сравнивались с соответствующими возрасту и полу нормативными значениями для исследуемой популяции [28]. MCID по сравнению с исходными значениями считали следующим образом: для HAQ-DI — снижение $\geq 0,22$ балла [29]; для ООАЗП (PtGA) по ВАШ и боли по ВАШ — уменьшение ≥ 10 мм [22]; для усталости по FACIT-F — увеличение ≥ 4 баллов [21]; для качества жизни по физическому и психическому компонентам шкалы SF-36 — увеличение $\geq 2,5$ балла [30].

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся для популяции пациентов, которым было назначено лечение (intention-to-treat, ITT), и включал всех рандомизированных пациентов. Участники исследования были проанализированы в соответствии с группой лечения, в которую они были рандомизированы. Из всех конечных точек, представленных в данной статье, HAQ-DI была единственной вторичной конечной точкой эффективности, остальные конечные точки эффективности относились к поисковому (исследовательскому) анализу. Данная непрерывная конечная точка анализировалась с использованием модели ANCOVA, скорректированной на исходное значение (различия считались статистически значимыми при $p < 0,0125$ для сравнения каждого из режимов введения

ОКЗ с плацебо). Для всех исследовательских конечных точек эффективности была представлена описательная статистика. Для ООАЗП (ВАШ), выраженности боли (ВАШ), HAQ-DI, SF-36 и FACIT-F оценивалось абсолютное и относительное количество пациентов, сообщающих как минимум об улучшении (MCID), достигшем минимальной клинически значимой разницы по сравнению с исходным. Для всех непрерывных исследовательских конечных точек эффективности средние значения рассчитывались методом наименьших квадратов (значения LSM из модели ANCOVA) по группам лечения. Для определения разницы средних значений, рассчитанных методом наименьших квадратов (LSM), между каждым из протоколов ОКЗ и плацебо были предусмотрены 97,5% доверительные интервалы (ДИ). Статистическую значимость разности пропорций между группами ОКЗ и плацебо определяли при помощи точечных оценок и 97,5% ДИ методом Ньюкомба — Уилсона. Различия считались статистически значимыми, если 97,5% ДИ не включали ноль. Для статистической обработки результатов использовалась программа Statistical Analysis System®, версия не ниже 9.4 (SAS Institute, Inc., США).

Результаты

Исследование закончили 396 из 428 включенных в него пациентов. При включении в исследование пациенты разных групп не отличались между собой по социально-демографическим показателям, длительности и активности РА (табл. 1). Активность РА у пациентов всех групп была высокой (DAS28-СРБ $> 5,1$; число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов > 10 ; СРБ > 20 мг/л), все больные получали МТ в сравнимых дозировках в качестве БПВП, около 30% пациентов во всех группах получали глюкокортикоиды (ГК).

При включении в исследование пациенты различных групп статистически значимо не отличались между собой по всем показателям PROs (табл. 2).

Терапия препаратом ОКЗ 64 мг к2н и к4н привела к значительному улучшению показателей PROs по сравнению с плацебо через 12 недель, и это улучшение сохранялось до 24-й недели терапии (рис. 1–6). В частности, динамика среднего значения функциональной недостаточности отражена на графике: по сравнению с исходным уровнем значение индекса HAQ-DI уменьшилось через 12 и 24 недели в группе ОКЗ 64 мг к2н на $0,54 \pm 0,04$ и $0,55 \pm 0,05$ балла, в группе ОКЗ 64 мг к4н — на $0,56 \pm 0,04$ и $0,65 \pm 0,05$ балла, в группе плацебо — на $-0,20 \pm 0,04$ и $-0,28 \pm 0,05$ балла соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 1).

ООАЗП (PtGA) по ВАШ на фоне терапии ОКЗ 64 мг к2н уменьшилась через 12 и 24 недели, соответственно, на $30,6 \pm 1,72$ и $32,1 \pm 1,92$ мм, в группе ОКЗ 64 мг к4н — на $31,0 \pm 1,73$ и $36,3 \pm 1,96$ мм. Это на $17,5 \pm 2,45$ и $17,9 \pm 2,46$ мм больше по сравнению с показателями в группе плацебо на 12-й неделе и на $12,7 \pm 2,73$ и $16,8 \pm 2,76$ мм больше по сравнению с показателями в группе плацебо на 24-й неделе наблюдения для групп ОКЗ 64 мг к2н и ОКЗ 64 мг к4н соответственно (рис. 2).

Положительная динамика уменьшения выраженности боли по ВАШ была статистически значимо более существенной на фоне терапии ОКЗ: через 12 и 24 недели в группе ОКЗ 64 мг к2н боль уменьшилась на $31,6 \pm 1,82$ и $34,5 \pm 2,05$ мм, в группе ОКЗ 64 мг к4н — на $31,8 \pm 1,83$

Таблица 1. Общая характеристика пациентов РА при включении в исследование

Показатели	ОКЗ 64 мг к2н (n=143)	ОКЗ 64 мг к4н (n=142)	Плацебо (n=143)
Возраст, годы	52,0±11,8	49,1±12,1	52,7±11,3
Пол, ж/м, n (%)	116/27 (81,1/18,9)	118/24 (83,1/16,9)	120/23 (83,9/16,1)
Длительность РА, годы	8,7 [0,3; 36,3]	7,3 [0,3; 35,5]	8,4 [0,3; 37,0]
ЧБС	24,4±11,4	22,2±10,2	24,0±11,3
ЧПС	14,8±6,5	14,5±6,7	14,6±6,8
DAS28-СРБ, баллы	6,0±0,7	5,9±0,7	6,0±0,8
СРБ, мг/л	23,5±23,0	22,7±22,7	25,8±28,7
Принимают ГК, n (%)	52 (36,4)	50 (35,2)	41 (28,7)
Доза МТ, мг/нед.	16,1±3,3	16,3±3,4	16,1±3,7

Примечание: значения представлены как $M \pm SD / Me$ [25%-й; 75%-й квартили] или количество (доля в процентах) – n (%); статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Таблица 2. Исходы, оцениваемые пациентом (PROs) при включении в исследование

Исходы, оцениваемые пациентом (PROs) (M±SD)	ОКЗ 64 мг к2н (n=143)	ОКЗ 64 мг к4н (n=142)	Плацебо (n=143)
HAQ-DI, баллы	1,74±0,47	1,64±0,50	1,78±0,49
ОААЗП (PtGA) ВАШ, мм	70,4±16,0	68,5±14,5	69,6±15,9
Боль (ВАШ), мм	70,2±16,3	67,4±18,5	68,3±17,6
SF-36 (физический компонент), баллы	31,7±6,29	32,9±6,59	31,8±6,51
SF-36 (психический компонент), баллы	42,9±11,3	42,5±10,1	41,4±8,34
EQ-5D (ВАШ), мм	39,2±19,6	42,5±19,6	39,1±20,6
FACIT-F, балл	26,7±9,06	27,1±8,60	26,7±8,39

Примечание: значения представлены как среднее для группы $M \pm SD$; статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Рис. 1. Динамика средних значений индекса HAQ-DI (баллы) до 24-й недели наблюдения

Примечание: LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.

и 37,1±2,08 мм соответственно. Это больше, чем в группе плацебо в эти же сроки, соответственно на 18,7±2,60 и 13,0±2,91 мм для группы ОКЗ 64 мг к2н и на 19,0±2,61 и 15,7±2,94 мм – для группы ОКЗ 64 мг к4н (рис. 3).

Терапия ОКЗ была более эффективной в отношении улучшения физического компонента шкалы SF-36: средние значения (LSM) данной подшкалы увеличились через 12 и 24 недели в группе ОКЗ 64 мг к2н соответственно на 6,72±0,57 и 7,84±0,67 балла, что на 4,53±0,81 и 4,29±0,94 балла больше, чем в группе плацебо; в группе ОКЗ 64 мг к4н – соответственно на 6,03±0,57 и 8,73±0,68 балла, что на 3,84±0,82 и 5,19±0,96 балла больше, чем в группе плацебо. Психический компонент шкалы SF-36 также статистически значимо

Рис. 2. Динамика средних значений ОААЗП по ВАШ (мм) до 24-й недели наблюдения

Примечание: LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.

улучшился на фоне терапии ОКЗ через 12 и 24 недели: в группе ОКЗ 64 мг к2н – соответственно на 6,48±0,73 и 6,22±0,79 балла, что на 3,01±1,04 и 3,72±1,11 балла больше, чем в группе плацебо; в группе ОКЗ 64 мг к4н – соответственно на 7,04±0,73 и 8,86±0,80 балла, что на 3,57±1,04 и 6,37±1,14 балла больше, чем в группе плацебо (рис. 4).

Качество жизни (EQ-5D) на фоне терапии ОКЗ статистически значимо улучшилось через 12 и 24 недели: в группе ОКЗ 64 мг к2н – на 19,7±1,69 и 20,9±1,95 мм, в группе ОКЗ 64 мг к4н – на 18,7±1,72 и 23,6±2,01 мм соответственно. Это больше, чем в группе плацебо в те же сроки, соответственно на 12,2±2,42 и 12,6±2,72 мм для группы ОКЗ 64 мг к2н и на 11,2±2,44 и 15,3±2,84 мм для группы ОКЗ 64 мг к4н (рис. 5).

Рис. 3. Динамика средних значений выраженности боли по ВАШ (мм) до 24-й недели наблюдения

Примечание: LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.

Рис. 4. Динамика средних значений физического и психического компонентов шкалы качества жизни SF-36 (баллы) до 24-й недели наблюдения

Примечание: LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.

Выраженность усталости (FACIT-F) через 12 и 24 недели улучшилась в группе ОКЗ 64 мг к2н, соответственно на $8,2 \pm 0,67$ и $8,5 \pm 0,80$ балла, что на $4,6 \pm 0,97$ и $4,8 \pm 1,12$ балла больше, чем в группе плацебо. В группе ОКЗ 64 мг к4н данный показатель улучшился соответственно на $8,7 \pm 0,68$ и $10,6 \pm 0,81$ балла, что на $5,1 \pm 0,97$ и $6,9 \pm 1,14$ балла больше, чем в группе плацебо (рис. 6).

Число пациентов, достигших и превысивших минимальные клинически значимые различия (MCID) через 12 и 24 недели наблюдения, было статистически значимо больше в обеих группах ОКЗ по сравнению с группой плацебо для ООАЗП (PtGA), боли по ВАШ, HAQ-DI, FACIT-F. Число больных, достигших или превысивших MCID по физическому компоненту шкалы

Рис. 5. Динамика средних значений шкалы качества жизни EQ-5D до 24-й недели наблюдения

Примечание: LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.

Рис. 6. Динамика средних значений шкалы усталости FACIT-F (баллы) до 24-й недели наблюдения

Примечание: LSM – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; к4н – каждые 4 недели, к2н – каждые 2 недели. Для каждой временной точки представлена стандартная ошибка среднего.

качества жизни SF-36 на 12-й неделе, было статистически значимо больше в обеих группах ОКЗ, а на 24-й неделе – только в группе ОКЗ 64 мг к4н по сравнению с группой плацебо. Психический компонент SF-36 улучшился у статистически значимо большего процента пациентов из группы ОКЗ 64 мг к4н по сравнению с группой плацебо на 12-й и 24-й неделях, в то время как группа ОКЗ 64 мг к2н статистически значимо не отличалась от группы плацебо по улучшению психического компонента SF-36 (рис. 7, 8).

Обсуждение

РА относится к хроническим прогрессирующим заболеваниям, которые негативно влияют на качество жизни пациентов, прежде всего за счет постоянной боли, усталости, тревожно-депрессивной симптоматики и функциональных ограничений [4, 31, 32]. Помимо снижения воспалительной активности и прогрессирования деструкции суставов, одной из основных задач терапии пациентов с РА является улучшение качества их жизни. Так как нередко оценка исходов болезни, по мнению врача и пациента, различается, а влияние РА на повседневную жизнь может оценить только сам пациент, включение показателей PROs для оценки эффективности терапии РА представляется обоснованным [9].

Рис. 7. Доля пациентов, достигших и превысивших минимальную клинически значимую разницу (MCID) по PROs к 12-й неделе наблюдения

Примечание: для разности групп ОКЗ с группой плацебо были рассчитаны точечные оценки и 97,5% ДИ методом Ньюкомба – Уилсона. На 12-й неделе наблюдения 97,5% ДИ не включают ноль для всех показателей, кроме SF-36 (психический компонент) для группы ОКЗ 64 мг к2н. Разность группы ОКЗ 64 мг к4н с группой плацебо (97,5% ДИ): ОААЗП – 27,13% (16,67–38,52); HAQ-DI – 24,96% (13,95–36,92); боль по ВАШ – 20,77% (9,66–32,66); FACIT-F – 19,31% (7,96–31,41); SF-36 (физический компонент) – 19,29% (7,94–31,39); SF-36 (психический компонент) – 15,11% (3,62–27,19); Разность группы ОКЗ 64 мг к2н с группой плацебо (97,5% ДИ): боль по ВАШ – 25,17 (14,38–36,89); ОААЗП – 24,48% (13,82–35,99); HAQ-DI – 19,58% (8,29–31,63); FACIT-F – 18,88% (7,53–30,96); SF-36 (физический компонент) – 27,97% (17,06–39,96); SF-36 (психический компонент) – 9,09% (–2,60–21,14).

Применение ингибиторов ИЛ-6 в терапии больных РА ассоциируется прежде всего с высокой эффективностью в отношении снижения клинко-лабораторных симптомов воспаления, хорошим профилем безопасности, а также с возможностью монотерапии [11, 33]. Кроме того, поскольку ИЛ-6 принимает участие в развитии нейроэндокринных и нейрофизиологических нарушений при РА, его ингибция может быть особенно эффективной в отношении широкого спектра клинических симптомов, характеризующих качество жизни, оцениваемое пациентами [34–36]. Данные, полученные в РКИ CREDO 1, свидетельствуют о выраженном положительном эффекте нового ингибитора ИЛ-6 – ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 2 и каждые 4 недели – в отношении всех исходов, оцениваемых пациентом – ОААЗП (PtGA), боли, усталости, функциональных возможностей, физической и психической составляющих качества жизни, что совпадает с полученными ранее данными, касающимися ингибиторов ИЛ-6Р, таких как тоцилизумаб (ТЦЗ) [37, 38] и сарилумаб [39–41].

Несмотря на положительное влияние ингибиторов ИЛ-6 на психический компонент шкал качества жизни, а также на то, что депрессия, по данным многочисленных исследований, является самым частым коморбидным расстройством больных РА и оказывает существенное негативное воздействие на оценку эффективности проводимой терапии [42], прежде всего за счет негативного влияния на PROs [43], до настоящего времени ни в одном из исследований, посвященных оценке эффективности этих препаратов, в том числе ОКЗ, не проводилась оценка влияния препаратов на выраженность депрессии. В то же время предварительные результаты свидетельствуют о положительных эффектах ингибиторов ИЛ-6 в отношении большого депрессивного расстройства (БДР) [44], биполярного аффективного расстройства [45] и шизофрении [46]. В настоящее время инициированы РКИ фазы II, изучающие эффективность и переносимость

Рис. 8. Доля пациентов, достигших и превысивших минимальную клинически значимую разницу (MCID) по PROs к 24-й неделе наблюдения

Примечание: для разности групп ОКЗ с группой плацебо были рассчитаны точечные оценки и 97,5% ДИ методом Ньюкомба – Уилсона. На 24-й неделе наблюдения 97,5% ДИ не включают ноль для всех показателей, кроме SF-36 (психический и физический компоненты) для группы ОКЗ 64 мг к2н. Разность группы ОКЗ 64 мг к4н с группой плацебо (97,5% ДИ): HAQ-DI – 19,98% (8,67–32,06); ОААЗП – 19,35% (9,56–29,62); FACIT-F – 17,84% (6,54–29,81); боль по ВАШ – 13,73% (3,14–24,76); SF-36 (психический компонент) – 16,45% (5,04–28,49); SF-36 (физический компонент) – 12,28% (0,66–24,37). Разность группы ОКЗ 64 мг к2н с группой плацебо (97,5% ДИ): ОААЗП – 16,89% (6,90–27,32); боль по ВАШ – 14,19% (3,68–25,13); FACIT-F – 13,99% (2,63–25,86); HAQ-DI – 11,89% (0,38–23,85); SF-36 (физический компонент) – 11,19% (–0,44–23,25); SF-36 (психический компонент) – 6,29% (–5,24–18,06).

сирукумаба (NCT02473289), ТЦЗ (NCT02660528) как дополнительных к антидепрессантам препаратов для лечения БДР у взрослых, силтуксимаба (NCT02796859) и ТЦЗ (NCT02034474 и NCT02874573) для лечения шизофрении [47]. Представляется обоснованным и перспективным в будущем инициировать исследования по влиянию ОКЗ на выраженность депрессии у больных РА.

Таким образом, РКИ CREDO 1 продемонстрировало выраженную эффективность нового ингибитора ИЛ-6 ОКЗ в отношении исходов, оцениваемых самим пациентом: боли, усталости, ОААЗП, функциональных возможностей, качества жизни (физического и психического компонентов шкалы SF-36), – по сравнению с плацебо. Полученные результаты исследования в отношении PROs были сравнимы с подобными, продемонстрированными для других ингибиторов ИЛ-6 – ТЦЗ, сарилумаба и сирукумаба.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Кузькина С.М. является научным советником компании «Р-Фарм».

Прозрачность исследования

Исследование проведено при спонсорской поддержке компании «Р-ФАРМ». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Ревматология: Российские клинические рекомендации. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа;2017:464. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology: Russian Clinical Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media;2017:464 (In Russ.)].
- Kingsley G, Scott IC, Scott DL. Quality of life and the outcome of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(4):585–606. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.003
- An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2717–2726. doi: 10.1007/s10067-019-04613-2
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 1993;36(6):729–740. doi: 10.1002/art.1780360601
- Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: status and review. *Arthritis Care Res*. 1992;5(3):119–129. doi: 10.1002/art.1790050303
- Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care*. 2008;14(4):234–254.
- Van Tuyl LH, Michaud K. Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(2):219–237. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.010
- Kirwan JR, Hewlett SE, Heiberg T, Hughes RA, Carr M, Hehir M, et al. Incorporating the patient perspective into outcome assessment in rheumatoid arthritis – progress at OMERACT 7. *J Rheumatol*. 2005;32:2250–2256.
- Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС;2013. [Nasonov EL (ed.). Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS;2013 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590–599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):535–551. doi: 10.1080/1744666X.2017.1295850
- Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What's the difference? *BioDrugs*. 2018;32(6):531–546. doi: 10.1007/s40259-018-0320-3
- Kretsos K, Jullion A, Zamacona M, Harari O, Shaw S, Boulanger B, et al. Model-based optimal design and execution of the first-inpatient trial of the anti-IL-6, olokizumab. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2014;3(6):e119. doi: 10.1038/psp.2014.17
- Kretsos K, Golor G, Jullion A, Hickling M, McCabe S, Shaw S, et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(5):388–395. doi: 10.1002/cpdd.121
- Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised Phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1607–1615. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204760
- Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):15–23. doi: 10.3109/14397595.2015.1074648
- Nasonov E, Fatenejad S, Korneva E, Krechikova D, Maslyansky A, Plaksina T, et al. Safety and efficacy of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate – CREDO1 study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-olokizumab-in-a-phase-iii-trial-of-patients-with-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis-inadequately-controlled-by-methotrexate-credo1-study> (accessed July 7, 2020).
- Nasonov E, Stoilov R, Tyabut T on behalf of Saeed Fatenejad (United States of America), Krechikova D., Korneva E., Maslyansky A., et al. OP0021 olokizumab, monoclonal antibody against IL6, in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of phase III CREDO-1 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:16–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1688
- Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S14–36. doi: 10.1002/acr.20621
- Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(5):811–819.
- Hurst NP, Jobanputra P, Hunter M, Lambert M, Lochhead A, Brown H. Validity of Euroqol – a generic health status instrument – in patients with rheumatoid arthritis. Economic and Health Outcomes Research Group. *Br J Rheumatol*. 1994;33(7):655–662. doi: 10.1093/rheumatology/33.7.655
- Ware JE, Kosinski M, Keller SK. SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual. Boston: New England Medical Center, The Health Institute;1994.
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23:137–145.
- Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44–48.
- Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100–108.
- Strand V, Boers M, Idzerda L, Kirwan JR, Kvien TK, Tugwell PS, et al. It's good to feel better but it's better to feel good and even better to feel good as soon as possible for as long as possible. Response criteria and the importance of change at OMERACT 10. *J Rheumatol*. 2011;38:1720–1727.
- Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ, Ребров АП, Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):36–48. [Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. SF-36 questionnaire

- population quality of life indices. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):36–48 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2008-852
29. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol*. 1993;20:557–560.
 30. Lubeck DP. Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:27–38.
 31. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):123–130. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001
 32. Heaney A, Stepanous J, Rouse M, McKenna SP. A review of the psychometric properties and use of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire (RAQoL) in clinical research. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):197–205. doi: 10.2174/1573396313666170615092324
 33. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335–345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
 34. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1885–1895. doi: 10.1093/rheumatology/kex391
 35. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318–327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318–327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
 36. Matcham F, Galloway J, Hotopf M, Roberts E, Scott IC, Steer S, et al. The impact of targeted rheumatoid arthritis pharmacologic treatment on mental health: A systematic review and network meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(9):1377–1391. doi: 10.1002/art.40565
 37. Strand V, Michalska M, Birchwood C, Pei J, Tuckwell K, Finch R, et al. Impact of tocilizumab administered intravenously or subcutaneously on patient-reported quality-of-life outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2018;4:e000602. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000602
 38. Sebba A, Han J, Mohan S. Pain and other patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis who did or did not achieve treatment response based on improvement in swollen joints in tocilizumab clinical trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/pain-and-other-patient-reported-outcomes-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-who-did-or-did-not-achieve-treatment-response-based-on-improvement-in-swollen-joints-in-tocilizumab-clinical-trials/> (accessed July 7, 2020).
 39. Crotti C, Biggioggero M, Becciolini A, Favalli EG. Sarilumab: patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:275–284. doi: 10.2147/PROM.S147286
 40. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):564–577 [Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564–577 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57
 41. Atzeni F, Nucera V, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Bonitta G. IL-6 involvement in pain, fatigue and mood disorders in rheumatoid arthritis and the effects of IL-6 inhibitor sarilumab. *Pharmacol Res*. 2019;149:104402. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104402
 42. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
 43. Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(2):164–173. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30255-4
 44. Zhou AJ, Lee Y, Salvatore G, Hsu B, Fonseka TM, Kennedy SH, et al. Sirukumab: A potential treatment for mood disorders? *Adv Ther*. 2017;34:78–90. doi: 10.1007/s12325-016-0455-x
 45. Brietzke E, Scheinberg M, Lafer B. Therapeutic potential of interleukin-6 antagonism in bipolar disorder. *Medical Hypotheses*. 2011;76(1):21–23. doi: 10.1016/j.mehy.2010.08.021
 46. Miller BJ, Dias JK, Lemos HP, Buckley PF. An open-label, pilot trial of adjunctive tocilizumab in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:275–276. doi: 10.4088/JCP.15i09920
 47. Miller BJ, Buckley PF. Monoclonal antibody immunotherapy in psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(1):13–15. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30366-2

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Лисицына ТА. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

Зюнова ЕВ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0228-9085>

Кузькина СМ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2230-5847>