

Цертолизумаба пэгол в лечении аксиального спондилоартрита

Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Шандор Федорович Эрдес;
erdes@irramn.ru

Contact: Shandor Erdes;
erdes@irramn.ru

Поступила 10.09.15

Представлены результаты исследования RAPID-axSpA, в котором впервые оценивалась эффективность ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО α) цертолизумаба пэгола (ЦЗП) при клинических вариантах аксиального спондилоартрита (аксСпА): уже развившемся анкилозирующем спондилите и нерентгенологическом аксСпА. Показано, что ЦЗП эффективен при всех формах аксСпА, вне зависимости от того, имеются ли структурные (рентгенологически выявляемые) повреждения крестцово-подвздошных суставов или они отсутствуют. Также данное исследование впервые показало длительную эффективность ингибиторов ФНО α у пациентов, изначально имеющих высокий уровень С-реактивного белка и/или признаки активного сакроилиита на магнитно-резонансной томограмме.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; сакроилиит; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; цертолизумаба пэгол.

Для ссылки: Эрдес ШФ. Цертолизумаба пэгол в лечении аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):641–5.

CERTOLIZUMAB PEGOL IN THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS Erdes Sh.F.

The paper gives the results of the RAPID-axSpA study that has evaluated for the first time the efficacy of the tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor certolizumab pegol (CZP) in treatment of axial spondyloarthritis (axSpA) clinical forms: already developed ankylosing spondylitis and non-radiographic axSpA. CZP was shown to be effective in all forms of axSpA, whether radiographically detected sacroiliitis was present or absent. This study has also demonstrated for the first time the long-term efficacy of TNF- α inhibitors in patients with initially high C-reactive protein level and/or signs of active sacroiliitis by magnetic resonance imaging.

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; sacroiliitis; tumor necrosis factor- α inhibitors; certolizumab pegol.

For reference: Erdes ShF. Certolizumab pegol in the treatment of axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):641–5 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-641-645>

24 сентября 2014 г. в России зарегистрированы новые показания к применению препарата симзия (цертолизумаба пэгол – ЦЗП): симзия® показана для лечения тяжелого активного аксиального спондилоартрита (аксСпА) у взрослых, включая: анкилозирующий спондилит (АС) [тяжелый активный АС при недостаточном ответе на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или при их непереносимости у взрослых] и аксСпА без рентгенологических признаков АС (нр-аксСпА) [тяжелый активный аксСпА без рентгенологических признаков АС, но с объективными признаками воспаления, проявляющимися в повышении концентрации С-реактивного белка (СРБ) и/или с соответствующими изменениями при магнитно-резонансной томографии (МРТ), при недостаточном ответе на терапию НПВП или при их непереносимости]. Таким образом, перечень ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), который ранее включал четыре препарата, пополнился еще одним. При этом показания для назначения ЦЗП охватывают весь клинический спектр аксСпА, от его ранних проявлений, когда еще нет рентгенологически выявляемого определенного сакроилиита [в клинической практике этот вариант заболевания иногда пытаются шифровать как «Другие уточненные воспалительные спондилопатии» (M46.8) или «Воспалитель-

ные спондилопатии неуточненные» (M46.9)] до «классического» АС, диагностируемого согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984).

Особенности цертолизумаба пэгола

Одним из путей повышения эффективности белкового лекарственного препарата является химическая модификация его молекулы за счет соединения ее с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Процесс соединения нативной молекулы лекарственного препарата с ПЭГ называется «пэгилированием». Такая химическая модификация фармакологического препарата направлена на снижение иммуногенности и увеличения периода полувыведения, что может способствовать улучшению переносимости и повышению эффективности лечения.

ЦЗП является рекомбинантным гуманизированным пэгилированным Fab-фрагментом антитела против как растворимого, так и связанного с мембраной клетки ФНО α . Учитывая особенности его физико-химической структуры, период полужизни в плазме увеличен до 2 нед, что позволяет вводить ЦЗП подкожно один раз в 2–4 нед [1]. Кроме того, уникальная особенность ЦЗП, отличающая его от других ингибиторов ФНО α , – отсутствие Fc-фрагмента антитела. Это может быть важно в плане клинической эффективности и

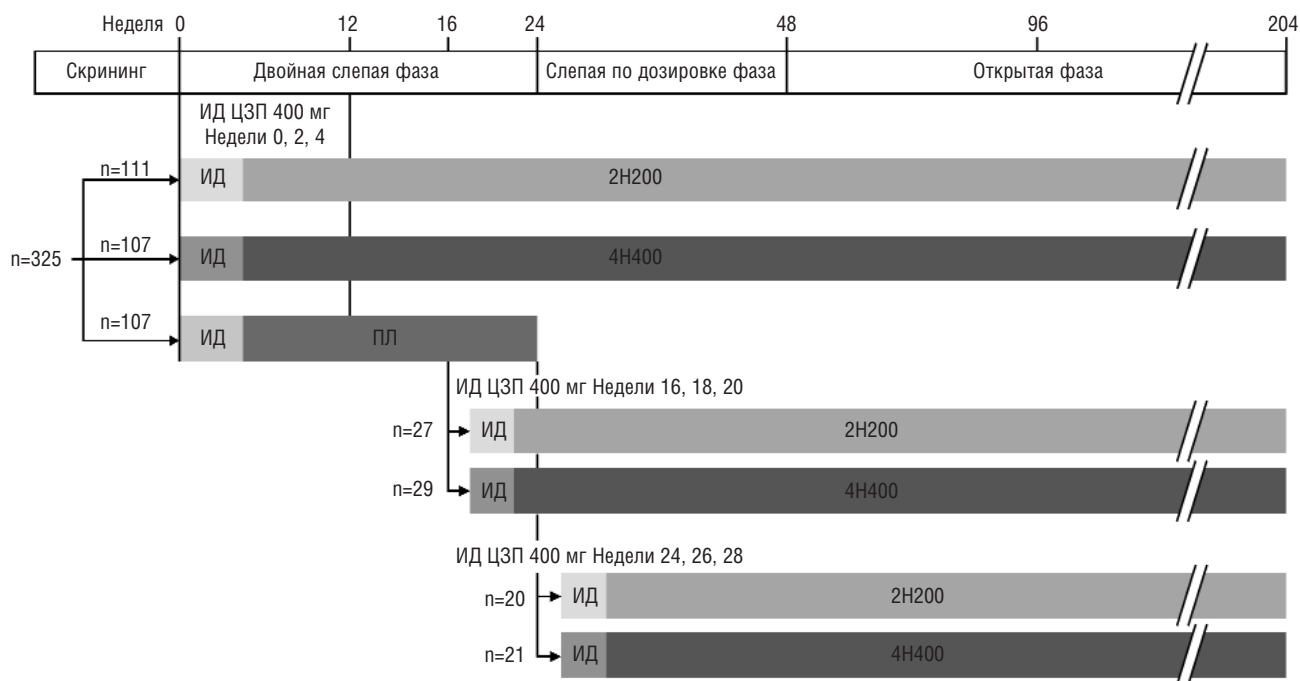


Рис. 1. Дизайн исследования RAPID-axSpA (по [13]). В исследование включались взрослые пациенты с активным аксСпА длительностью ≥ 3 мес, получавшие ≥ 1 НПВП. ИД – индукционная доза; группы: 2Н200 – получавшие ЦЗП 200 мг подкожно 1 раз в 2 нед, 4Н400 – получавшие ЦЗП 400 мг подкожно 1 раз в 4 нед, ПЛ – группа плацебо

безопасности, так как *in vitro* описаны Fc-опосредованные реакции в виде антитело-зависимой клеточно-опосредованной токсичности и комплемент-связанной токсичности [2]. Однако следует заметить, что во время клинических испытаний антитела к ЦЗП обнаруживали у 8% пациентов с ревматоидным артритом [3].

После подкожного введения препарата пик концентрации в плазме достигается через 54–171 ч, а биодоступность его составляет примерно 80% (от 76 до 88%), что сходно с таковой при внутривенном введении. Клиренс препарата зависит от массы тела пациента. Так, при массе тела 40 кг клиренс будет на 29% ниже, а при 120 кг – на 38% выше, чем у 70-килограммового пациента [3].

Цертолизумаба пэгол при аксиальном спондилоартрите

К концу 2014 г. в России для лечения АС активно использовались 4 ингибитора ФНО α : инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и голимумаб. Все они показали примерно равную клиническую эффективность [4–7] у больных с активным АС, обеспечивая 40% улучшение по критериям Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) – ASAS40 – в 40–50% случаев. При раннем аксСпА частота частичной ремиссии на фоне использования этих препаратов достигала 50% [8–10].

Пятый ингибитор ФНО α , о котором идет речь в данном сообщении, был впервые представлен ревматологам как средство для лечения аксСпА в 2012 г. [11]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности ЦЗП у пациентов с активным аксСпА (Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Subjects With Active Axial

Spondyloarthritis – RAPID-axSpA) стартовало в марте 2010 г. и проводилось в 83 центрах Европы, Северной и Южной Америки. Оно выполнялось в три этапа и до 24-й недели было двойным слепым плацебоконтролируемым исследованием, с 24-й до 48-й недели – двойным слепым, с 48-й до 204-й недели – открытым [12] (рис. 1).

Все включенные в исследование больные имели аксСпА согласно критериям ASAS, высокую активность заболевания и обязательное объективное доказательство активного воспаления в виде повышения концентрации СРБ и/или признаки активного сакроилиита, выявляемые при МРТ. Кроме того, у пациентов должен был быть неэффективным как минимум один НПВП, они должны были лечиться не более чем одним ингибитором ФНО α или прекратить лечение этими препаратами из-за развития вторичной неэффективности. Чтобы получить сбалансированную выборку больных АС и нр-аксСпА, 50% пациентов должны были удовлетворять модифицированным Нью-Йоркским критериям, т. е. иметь рентгенологически выявляемый сакроилиит. У остальных был нр-аксСпА.

Как видно из рис. 1, пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 – в группы получавших ЦЗП подкожно 1 раз в 2 нед по 200 мг (2Н200), 1 раз в 4 нед по 400 мг (4Н400) и ПЛ. Пациентов из группы ПЛ, которые к 14-й и 16-й неделям исследования не достигли 20% улучшения по критериям ASAS, повторно рандомизировали и на 16-й неделе переводили в группу 2Н200 или 4Н400.

Средний возраст 325 включенных больных был 39,6 года, средняя длительность болезни – 7,7 года (для АС – 9,1 года, для нр-аксСпА – 5,5 года), мужчины составляли 61,5% [12], среднее значение индекса активности BASDAI – 6,4, ASDAS – 3,9.

Группы 2Н200 и 4Н400 достоверно отличались от группы ПЛ по достигнутому клиническому эффекту уже с

первых недель исследования (рис. 2, 3), причем эти различия были особенно велики при сопоставлении числа больных, достигших ответа ASAS40, ASAS5/6 и частичной ремиссии. Кроме того, следует отметить, что и функциональные индексы к 24-й неделе исследования в обеих группах, получавших ЦЗП, значительно улучшились по сравнению с группой ПЛ (BASFI в группе 2Н200 в среднем уменьшился на 2,4, в группе 4Н400 – на 2,2, а в группе ПЛ – на 0,4). С другой стороны, проведенный логистический регрессионный анализ не выявил значительных различий по клинической эффективности ЦЗП между пациентами с АС и нр-аксСпА.

ЦЗП эффективно подавлял и периферическую симптоматику при аксСпА. Так, за первые 24 нед лечения число энтезитов и воспаленных периферических суставов уменьшилось больше чем в 2 раза (в среднем соответственно с 5,1 до 2,2 и с 4,2 до 1,4) [14].

Другой аспект терапии СпА – влияние на такое часто встречающееся клиническое проявление, как увеит. По результатам анализа, проведенного на 24-й неделе, оказалось, что к этому моменту обострение увеита имели 2% пациентов, получавших ЦЗП, и практически 11% – в группе ПЛ. Следует отметить, что ни в одном случае не наблюдалось развития увеита *de novo* [15].

На последних международных ревматологических конгрессах представлялись данные о краткосрочном влиянии ЦЗП на костное воспаление, которое изучалось при помощи МРТ в динамике. Было показано, что уже к 12-й неделе в обеих группах, получавших ЦЗП, значительно уменьшается счет SPARCC, как в области крестцово-подвздошных сочленений (КПС), так и в позвоночнике (рис. 4). В данном исследовании было также показано, что высокий базовый уровень СРБ и наличие активного воспаления в КПС по данным МРТ ассоциируется с большей вероятностью достижения хорошего клинического ответа (ASAS40) на терапию. При этом более половины пациентов с признаками активного спондилита или сакроилиита на МРТ уже к 12-й неделе лечения достигли МРТ-ремиссии, которая сохранялась и к 96-й неделе [16].

Помимо клинической эффективности, большое значение при исследовании новых лекарственных средств имеет их безопасность. Как оказалось, серьезные неблагоприятные реакции (НР) при лечении ЦЗП встречались не чаще, чем при использовании ПЛ: 3,6% для 2Н200, 2,8% – для 4Н400, а в группе ПЛ – 6,5%.

После 24 нед все больные из группы ПЛ, были переведены либо в группу 2Н200, либо в группу 4Н400 (см. рис. 1). После этого, до 48-й недели, продолжалась двойная слепая стадия, после чего режимы введения и дозы препарата рассекретили и пациенты продолжали лечение в открытом исследовании. К настоящему времени опубликованы первые результаты ранней открытой стадии исследования – 96 нед [13].

Из 218 пациентов, получавших ЦЗП (2Н200 + 4Н400), 191 (88%) остался в исследовании к 48-й неделе и 174 (80%) – к 96-й неделе. Между 24-й и 48-й неделями из исследования вы-

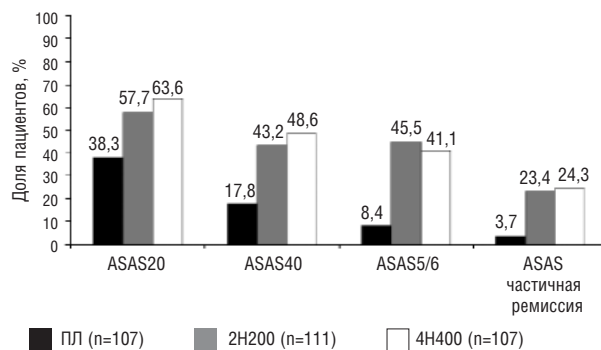


Рис. 2. Клиническая эффективность ЦЗП при аксСпА к 24-й неделе терапии: доля пациентов, ответивших на терапию

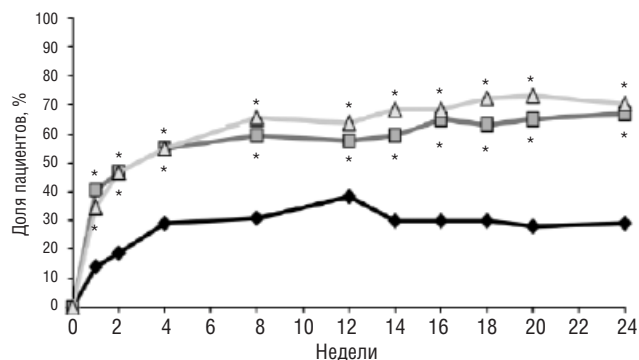


Рис. 3. Клиническая эффективность ЦЗП при аксСпА в первые 24 нед терапии: доля пациентов, достигших 20% улучшения по критериям ASAS (ASAS20). * – достоверность различий с группой ПЛ, $p=0,05$

были из-за НР 3 (1,4%) больных и столько же по причине неэффективности, между 48-й и 96-й неделями – соответственно 11 (5,0%) и 2 (1,8%).

Эффективность обоих режимов введения ЦЗП оказалась практически равнозначной и в дальнейшем, в двойной слепой и ранней открытой стадиях исследования (рис. 5) [13].

В 30% случаев была достигнута неактивная стадия болезни. При субанализе пациентов с АС и нр-аксСпА различия эффективности практически отсутствовали.

У 215 пациентов, получавших ЦЗП, на 96-й неделе определялось содержание антител к ЦЗП, которые были обнаружены у 9 (4,2%) больных: у 2,7% из группы 2Н200 и

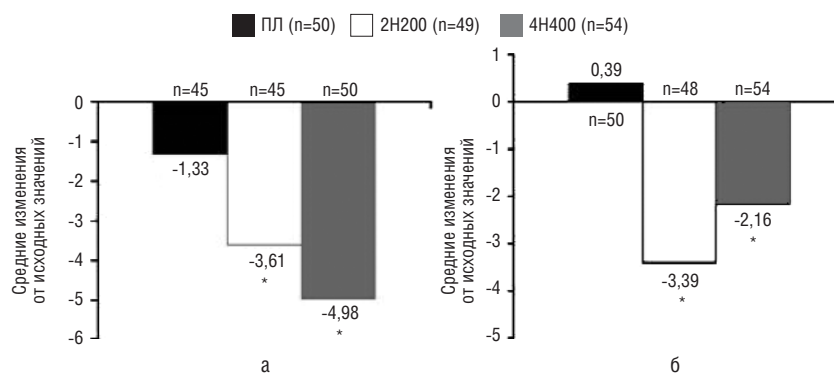
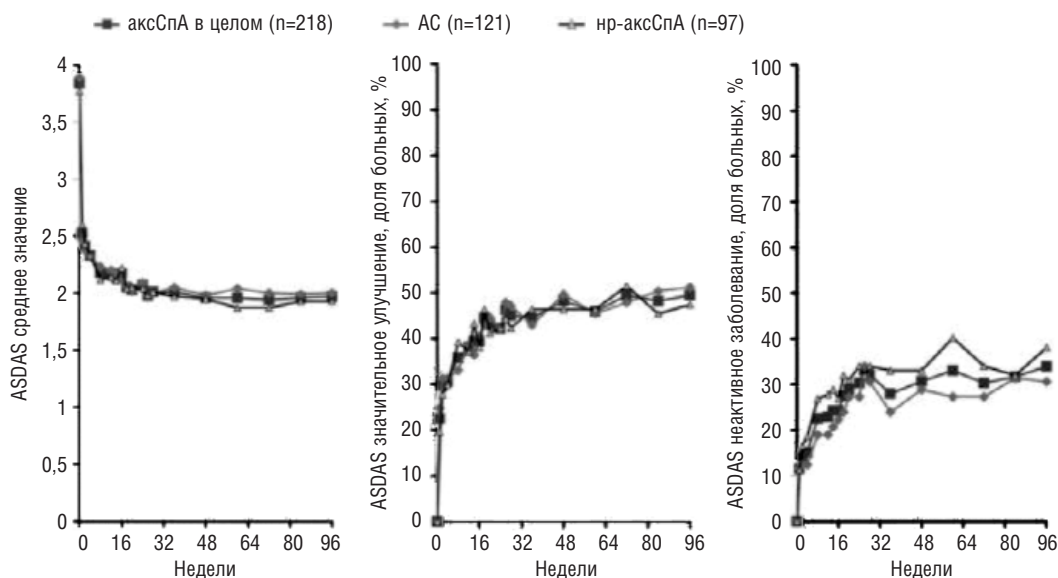


Рис. 4. Влияние ЦЗП на костное воспаление по данным МРТ в течение первых 12 нед терапии: а – КПС, счет SPARCC; б – позвоночник, SpriMRI-a (Берлинская модификация). * – достоверность различий с группой ПЛ, $p=0,05$



Заболевание	ASDAS среднее значение					ASDAS значительное улучшение					ASDAS неактивное заболевание				
	12 нед*	24 нед*	48 нед*	96 нед*	96 нед	12 нед*	24 нед*	48 нед*	96 нед*	96 нед	12 нед*	24 нед*	48 нед*	96 нед*	96 нед
аксСпА	2,2	2,1	2,0	2,0	1,9	38,1	42,2	48,2	49,5	54,4	22,9	30,3	30,7	33,9	35,1
АС	2,2	2,1	2,0	2,0	1,9	38,8	42,1	49,6	51,2	54,6	19,0	27,3	28,9	30,6	29,9
нр-аксСпА	2,1	2,0	2,0	1,9	1,8	37,1	42,3	46,4	47,4	54,1	27,8	34,0	33,0	38,1	41,9

Примечание. * – перенос вперед данных последнего наблюдения.

Рис. 5. Эффективность ЦЗП в двойной слепой и ранней открытой стадиях исследования

у 5,8% – из группы 4Н400. Концентрация ЦЗП в плазме при наличии антител к ЦЗП была ниже.

Таким образом, в исследовании RAPID-axSpA впервые оценивалась эффективность ингибитора ФНО α при основных клинических вариантах аксСпА, включая пациентов с уже развившимся АС и пациентов с нр-аксСпА. Учитывая, что в начале исследования клинические проявления АС и нр-аксСпА были сопоставимы, активность заболевания при этих вариантах аксСпА существенно не различалась, а результаты лечения на всех этапах испытания были сходными, можно утверждать, что ЦЗП эффективен при всех формах аксСпА, вне зависимости от того, имеет ли больной структурные (рентгенологически выявляемые) повреждения КПС. Также данное исследование впервые

показало длительную эффективность ингибиторов ФНО α у пациентов, изначально имеющих высокий уровень СРБ и/или признаки активного сакроилиита на МРТ. Помимо этого, равная эффективность разных режимов введения ЦЗП позволяет практическому врачу выбирать более удобную для каждого конкретного случая схему лечения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(11):1323–32. doi: 10.1002/ibd.20225
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117(2):244–79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001
- Cimzia 200 mg solution for injection. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf (Accessed 14 December 2012).
- Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582–91. doi: 10.1002/art.20852
- Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136–46. doi: 10.1002/art.21913
- Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3230–6. doi: 10.1002/art.11325
- Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3402–12. doi: 10.1002/art.23969
- Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):1981–91. doi: 10.1002/art.23606
- Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic res-

- onance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):946–54. doi: 10.1002/art.24408
10. Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):590–6. doi: 10.1136/ard.2010.139667
 11. Landewe R, Rudwaleit M, van der Heijde D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms of Ankylosing Spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: 24 week results of a double blind randomized placebo-controlled phase 3 axial spondyloarthritis study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10 Suppl):336–7.
 12. Landewe R, Braun J, Deodhar F, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a doubleblind randomised placebo-controlled Phase 3 study *Ann Rheum Dis.* 2014;73:39–47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231
 13. Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis. Results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2015;67(3):668–77. doi: 10.1002/art.38973
 14. Mease PJ, Dougados M, Davies O, et al. Certolizumab pegol rapidly reduces peripheral enthesitis and the incidence of tender and swollen joints in patients with active axial spondyloarthritis, including both ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2):SAT0362.
 15. Rudwaleit M, Landewe R, Marzo-Ortega H, et al. Observed incidence rates of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 2):SAT0355. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1806
 16. Braun J, Maksymowych WP, Landewe R, et al. Achievement of remission of inflammation in the spine and sacroiliac joints measured by magnetic resonance imaging (MRI) in patients with axial spondyloarthritis, and associations between MRI and clinical remission, over 96 weeks of treatment with certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 (Suppl 2):OP0171. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1791