

# Резюме Совета экспертов «Вопросы “выживаемости” генно-инженерных биологических препаратов и возможности переключения на секукинумаб при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике» Москва, 10 февраля 2017 г.

**Цели Совета** – получить рекомендации и заключение экспертов в отношении следующих аспектов:

1. «Выживаемость» генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП): критерии хорошей «выживаемости», оценка причин плохой «выживаемости» в реальной практике, взаимосвязь «выживаемости» и иммуногенности, потенциал «выживаемости» секукинумаба (СЕК) в реальной практике.

2. Переключение на другой ГИБП при анкилозирующем спондилите (АС): причины переключения, в том числе по опыту пациентов, методы и сроки контроля эффективности терапии АС, критерии неэффективности проводимой терапии, показания для переключения на другой ГИБП, в том числе на СЕК, алгоритм переключения, вовлеченность пациентов в процесс смены ГИБП.

3. Возможности и преимущества назначения СЕК как первого ГИБП при АС.

## Участники

1. Эрдес Ш.Ф., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (председатель).

2. Каратеев Д.Е., д.м.н., врио директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

3. Жиляев Е.В., д.м.н., профессор кафедры ревматологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, главный внештатный специалист-ревматолог г. Москвы.

4. Чичасова Н.В., д.м.н., профессор кафедры ревматологии факультета послевузовского профессионального образования врачей ФГБОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

5. Лиля А.М., д.м.н., профессор, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный специалист-ревматолог Санкт-Петербурга.

6. Дубиков А.М., д.м.н., профессор, заведующий городским ревматологическим центром, главный внештатный специалист-ревматолог г. Владивостока.

7. Дубинина Т.В., к.м.н., заведующая лабораторией научно-организационных проблем в ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

8. Ситало А.В., президент Межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева».

9. Бостынец Г.С., председатель Московского отделения Межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева».

## Представлены следующие данные:

- «выживаемость» терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и СЕК по данным клинических и наблюдательных исследований, результаты изучения иммуногенности (д.м.н. Д.Е. Каратеев);
- результаты опроса пациентов о замене/отмене ГИБП при болезни Бехтерева в Российской Федерации (А.В. Ситало);
- обзор результатов исследований СЕК при АС (профессор Ш.Ф. Эрдес);
- сравнительный анализ применения СЕК у пациентов, ранее не получавших ГИБП, по данным мета-анализов и клинических исследований (профессор Е.В. Жиляев).

## «Выживаемость» генно-инженерных биологических препаратов и секукинумаба при анкилозирующем спондилите

«Выживаемость» – период времени от начала лечения препаратом до его окончания по причине утраты терапевтического эффекта либо в связи с развитием непереносимости. На «выживаемость» терапии ГИБП влияет много факторов. Иммуногенность является одним из них. Для того чтобы судить о хорошей выживаемости, длительность непрерывного применения ГИБП должна быть не менее 1 года.

Согласно результатам исследований *in vitro* и результатам клинических исследований, моноклональные антитела к интерлейкину 17 (ИЛ17) – СЕК имеет значительно более низкий иммуногенный потенциал по сравнению с ингибиторами ФНО $\alpha$ . В клинических исследованиях СЕК продемонстрировал стабильный ответ: при псориатизе – в течение 4 лет терапии, при псориатическом артрите – 3 лет, при АС – 2 лет. При этом важно отметить, что число пациентов в данных исследованиях оставалось постоянным в течение всего периода наблюдения. По мнению экспертов, продемонстрированная стабильность эффекта и низкая иммуногенность СЕК в клинических исследованиях являются основанием предполагать хорошую

«выживаемость» препарата при АС в реальной клинической практике. В то же время для суждения о преимуществе СЕК над ингибиторами ФНО $\alpha$  в отношении «выживаемости» необходимы дополнительные исследования, которые будут проводиться в условиях реальной клинической практики, в том числе с использованием регистров.

#### **Переключение на другой генно-инженерный биологический препарат при анкилозирующем спондилите**

Первичная неэффективность ГИБП при АС, по мнению экспертов, почти не встречается в реальной практике, хороший эффект имеет место у подавляющего большинства пациентов. Тем не менее ряд пациентов приходится «переключать» на другие ГИБП вследствие развития вторичной неэффективности, нежелательных реакций (НР) и административных причин. В то же время, по мнению пациентов, основанному на результатах он-лайн опроса, ведущей причиной отмены или смены ГИБП являются административные причины. Кроме того, большую озабоченность у пациентов вызывают задержки и перерывы в терапии ГИБП, замена оригинального препарата на биоаналог, а также в целом проблема с лекарственным обеспечением. Все эти факторы негативно влияют на достижение низкой активности или ремиссии заболевания, существенно снижают качество жизни пациентов. С другой стороны, эксперты подчеркнули, что существуют объективные причины, приводящие к проблемам с обеспечением ГИБП, в первую очередь связанные с недостаточным финансированием лекарственного обеспечения данной категории больных, а смена ГИБП должна обсуждаться с пациентом. Как пациенты, так и эксперты согласились, что данная тема заслуживает отдельной дискуссии с целью улучшения взаимодействия системы здравоохранения и пациентского сообщества.

Объективизированная оценка эффективности проводимой терапии должна быть одним из обязательных факторов принятия решения о необходимости смены ГИБП. В реальной практике при проведении терапии ГИБП необходимо оценивать индексы BASDAI, ASDAS-СРБ не реже 1 раза в 3 мес. В отношении необходимости обязательного измерения BASMI мнения экспертов разделились. Большинство из них считают, что оценка данного индекса крайне затруднительна в реальной практике вследствие недостатка времени на приеме у ревматолога, однако рекомендуется оценивать его хотя бы 1 раз в год. Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева, как заявил А.В. Ситало, готово активно участвовать в разработке программного обеспечения для смартфонов, которое позволит пациентам самостоятельно контролировать активность заболевания.

До недавнего времени при ускользании эффекта одного ингибитора ФНО $\alpha$  или развития НР ревматологи были ограничены возможностью смены терапии только на другой препарат из этой группы. С регистрацией СЕК для лечения АС появилась возможность «переключения» на препарат с другим механизмом действия. Переключение на СЕК при неудаче терапии первым ингибитором ФНО $\alpha$  может быть обосновано рядом причин. СЕК демонстрирует хорошую эффективность у пациентов с неадекватным ответом на предшествующую терапию ингибитором ФНО $\alpha$ , т. е. как у пациентов с недостаточным эффектом, так и у пациентов, прекративших терапию ингибитором

ФНО $\alpha$  в связи с НР. По мнению экспертов, рекомендации ASAS-EULAR 2016 г. в отношении «переключения» на ингибитор ИЛ17 после неэффективности первого ингибитора ФНО $\alpha$  являются убедительными и должны быть учтены в национальных рекомендациях. Очень важным аргументом в пользу переключения на СЕК после неэффективности первого ингибитора ФНО $\alpha$  является фармакоэкономический аспект. Согласно результатам фармакоэкономического исследования, применение СЕК при АС требует наименьших затрат на 2 года терапии и обеспечивает наименьший инкрементный показатель «затраты/эффективность» среди всех ГИБП, применяемых в настоящее время при АС.

Превосходство СЕК над адалимумабом, выявленное в непрямом сравнении, можно принимать во внимание, однако необходимо получить результаты прямого сравнительного исследования, проведение которого, как известно, планируется в ближайшее время.

При переключении на СЕК с любого ингибитора ФНО $\alpha$  необходим период отмывки длительностью 1 мес.

По мнению экспертов, «переключение» на СЕК, как вследствие неэффективности, так и вследствие непереносимости ингибиторов ФНО $\alpha$ , не требует обязательного назначения «загрузочной» дозы, несмотря на то что при этом эффект может достигаться несколько позже. При этом эксперты согласны, что данная рекомендация противоречит утвержденной в России инструкции по применению препарата и окончательное решение о режиме введения препарата должно приниматься индивидуально в каждом конкретном клиническом случае.

#### **Возможности и преимущества назначения секукинумаба как первого генно-инженерного биологического препарата при анкилозирующем спондилите**

Отсутствие рентгенологического прогрессирования (индекс mSASSS) у 80% пациентов через 2 года терапии СЕК, а также разрешение поствоспалительных изменений, определяемое при магнитно-резонансной томографии, позволяют предположить, что данный препарат способен замедлять прогрессирование АС. При этом прогрессирование тормозится как у «биологически наивных» пациентов, так и у пациентов, ранее получавших ингибитор ФНО $\alpha$ . Несмотря на многообещающие результаты влияния СЕК на структурное прогрессирование, эксперты рекомендуют в рамках клинического исследования сравнить полученные данные с когортой больных, не получавших ГИБП, а также провести прямое сравнение с ингибитором ФНО $\alpha$ . Для окончательного суждения о преимуществах СЕК и возможностях его назначения как первого ГИБП у конкретных пациентов эксперты рекомендуют проведение post-hoc анализа ранее проведенных клинических исследований (эффективность в зависимости от пола, от статуса курения и сопутствующей терапии).

В то же время, принимая во внимание имеющуюся информацию об эффективности СЕК в отношении замедления прогрессирования АС, а также преимущество препарата по фармакоэкономическим показателям, эксперты считают возможным рекомендовать СЕК как препарат первой линии ГИБП наряду с ингибиторами ФНО $\alpha$  всем пациентам с АС. При этом наибольшую пользу от применения СЕК как первого ГИБП могут получить пациенты с высоким риском прогрессирования АС.