



Сравнительная эффективность генно-инженерных биологическим препаратов (ГИБП) при ревматоидном артрите (РА):

данные мета-анализов.

Акад. РАМН Е. Л. Насонов

НИИР РАМН

В течение последнего десятилетия в лечении ревматоидного артрита (РА) достигнуты значительные успехи, связанные в первую очередь с разработкой нового класса препаратов, обладающих способностью специфически блокировать важные звенья иммунопатогенеза заболевания, которые получили общее название генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). К ним относятся ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб и цертолизумаб), анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб), блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), а в последние годы – блокатор рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6) - тоцилизумаб.

По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) ГИБП превосходят по эффективности метотрексат, который рассматривается как «золотой стандарт» фармакотерапии РА небиологическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Основной проблемой, с которой в настоящее время сталкиваются ревматологии при выборе терапии РА, является отсутствие прямых (head-to head) сравнительных контролируемых исследований эффективности и токсичности различных ГИБП. В отсутствие таких исследований, адекватным подходом для решения этой проблемы является мета-анализ РКПИ, позволяющий косвенно сравнить эффективность и безопасность различных лекарственных средств.

Недавно было проведено два мета-анализа эффективности и безопасности ГИБП, данные которых позволили получить важную информацию об эффективности и токсичности этих препаратов при РА.

Singh J.A., Christensen R., Wells G.A., Suarez-Almazor M.E., Buchbinder R., Lopez-Olivo M.A., Tanjong Ghogomu E., Tugwell P. **Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review)**. The Cochrane Library 2009; 4. Willey & Sons, Ltd.

В мета-анализ включено материалы 6 РПКИ (n=1712) абатацепта¹⁻⁶, 8 РПКИ (n=2269) адалимумаба⁷⁻¹⁴, 4 РПКИ (n=1205) этанерцепта¹⁵⁻¹⁸, 3 РПКИ (n=819) инфликсимаба¹⁹⁻²¹ и 3 РПКИ (n=823) ритуксимаба²²⁻²⁴. В качестве основного показателя эффективности терапии использовали ACR50, а токсичности - число пациентов, вынужденных прекратить лечение из-за побочных эффектов.

Установлено, что по сравнению с контролем, в целом по группе лечение ГИБП ассоциировалась с достоверным увеличением эффективности терапии по ACR50 (ОШ 3.35; ДИ95%, 2.62-4.29), а число больных, которых необходимо лечить для достижения ACR50 – 4 (ДИ95% 4-6). В то же время применение ГИБП ассоциировалось с более высокой частотой прерывания лечения из-за побочных эффектов, чем в контроле (ОШ=1.39; ДИ95% 1.13-1.71), а число больных, которых необходимо лечить для развития побочного эффекта (number needed to treat for harm) составило 52 (ДИ95% 29-152).

При более детальном анализе полученных данных было установлено, что все ГИБП, вошедшие в мета-анализ, включая ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт), ритуксимаб и абатацепт были более эффективны (ACR50), чем плацебо (ОШ 2.92 – 4.97) (см. рис. 1).

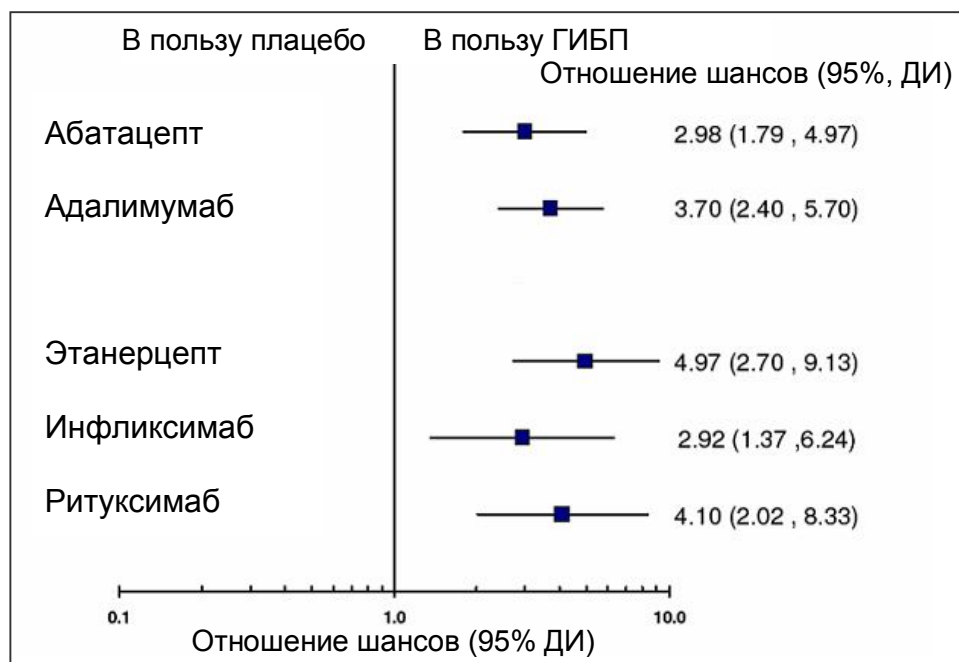


Рисунок 1. Мета анализ эффективности генно-инженерных биологических препаратов при развернутом ревматоидном артрите.

Частота отмен из-за побочных эффектов была выше, чем в группе плацебо на фоне лечения адалимумабом и инфликсимабом, чем плацебо (ОШ 1.54-2.21) и была сходной с плацебо на фоне лечения абатацептом и ритуксимабом (различия не достоверны). Частота прерывания лечения на фоне этанерцепта была ниже, чем плацебо (ОШ 0.82; ДИ95% 1.28-3.82), но эти различия были статистически не значимы. Число больных, которых необходимо лечения для достижения эффекта (ACR50) составило 3 (ДИ95% 3-6) для этанерцепта, 4 (ДИ95% 3-6) – для адалимумаба, 4 (3-8) – для ритуксимаба, 5 (ДИ95% 3-10) – для абатацепта и 5 (ДИ95% 3-18) – для инфликсимаба. Частота прерывания лечения из-за побочных эффектов составила 39 (ДИ95 19-162) для адалимумаба и 18 (ДИ95% 8-72) для инфликсимаба и была выше, чем в группах, получавших плацебо. На фоне лечения абатацептом, ритуксимабом и этанерцептом этот показатель не отличался от плацебо.

Таблица 1. Мета-анализ эффективности (ACR50) ГИБП при развернутом ревматоидном артрите.

Препарат	Характеристика	N больных (N исслед.)	NNT*	NNH**	Комментарий
Инфликсимаб	Инфликсимаб + БПВП vs плацебо + БПВП	819 (3)	4 (2-18)	18 (8-72)	45 из 100 21 из 100
Этанерцепт	Этанерцепт ± БПВП vs плацебо ± БПВП	1205 (4)	3 (2-5)	нд	61 из 100 21 из 100
Адалимумаб	Адалимумаб ± БПВП или ГИБП vs плацебо ± БПВП или ГИБП	2269 (8)	4 (3-6)	4 (3-6)	63 из 100 21 из 100
Абатацепт	Абатацепт + БПВП или ГИБП vs плацебо + БПВП или ГИБП	1712 (6)	4 (3-9)	нд	47 и з 100 21 из 100
Ритуксимаб	Ритуксимаб + БПВП vs плацебо + БПВП	823 (3)	3 (1-7)	нд	60 из 100 9 из 100

Примечание: *NNT – number need to treat; **NNH – number need to harm

Выводы.

Поскольку все ГИБП обладают примерно одинаковой эффективностью, выбор того или иного препарата в большей степени должен зависеть от стоимости, частоты и способа введения, а также безопасности.

Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP.
Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Semin. Arthritis Rheum. 2010, online.

Для оценки сравнительной эффективности ГИБП, адалимумаба, этанерцепта, инфликсимаба, абатацепта, ритуксимаба и тоцилизумаба, впервые использован метод сравнения разнородных исследований (mixed-treatment comparison), который расширяет возможности мета-анализа, позволяя проводить множественный парный анализ интересующих параметров (рис. 2).

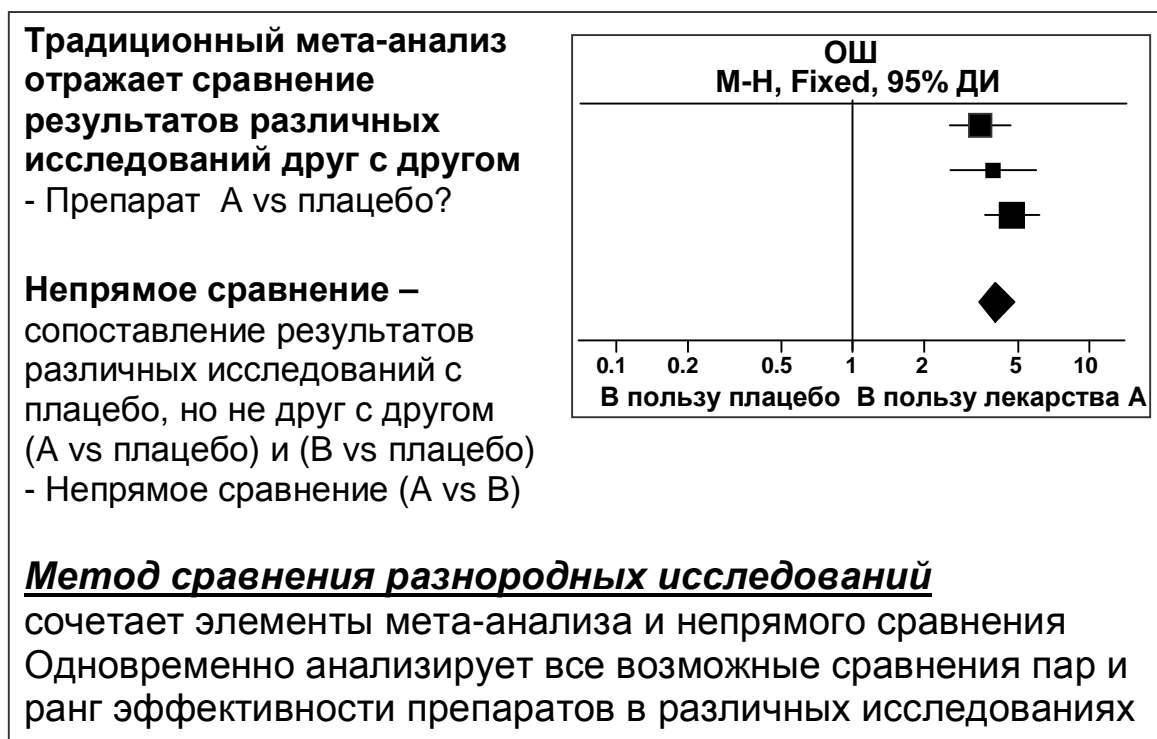


Рисунок 2. Мета-анализ и метод сравнения разнородных исследований (mixed treatment comparison)

Для анализа были отобраны 11 РКПИ ингибиторов ФНО- α ^{9,10,13,-16,18,28-31}, 2 РКПИ абатацепта^{4,5}, 2 РКПИ ритуксимаба^{22,23} и 3 РКПИ тоцилизумаба²⁵⁻²⁷.

Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная эффективность (ACR20/50/70) терапии ГИБП у пациентов с РА, резистентных к БПВП

ГИБП vs плацебо		Относительный риск (ДИ95%)
ACR20	Тоцилизумаб	2.0 (1.9, 2.2)
	Ингибиторы ФНО- α	1.9 (1.7, 2.1)
	Абатацепт	1.9 (1.7, 2.1)
	Ритуксимаб	1.8 (1.5, 2.2)
ACR50	Тоцилизумаб	3.5 (3.0, 4.0)
	Ингибиторы ФНО- α	2.8 (2.2, 3.2)
	Абатацепт	2.7 (2.2, 3.3)
	Ритуксимаб	2.8 (1.8, 4.0)
ACR70	Тоцилизумаб	6.8 (4.9, 9.4)
	Ингибиторы ФНО- α	3.8 (3.1, 4.8)
	Абатацепт	3.4 (2.5, 4.8)
	Ритуксимаб	4.3 (2.2, 8.9)
Парное сравнение ГИБП		
ACR20	Тоцилизумаб vs ингибиторы ФНО- α	1.1 (1.0, 1.2)
	Тоцилизумаб vs абатацепт	1.1 (1.0, 1.2)
	Тоцилизумаб vs ритуксимаб	1.1 (0.9, 1.4)
	Абатацепт vs ингибиторы ФНО- α	1.0 (0.9, 1.9)
	Ритуксимаб vs ингибиторы ФНО- α	1.0 (0.8, 1.2)
	Ритуксимаб vs абатацепт	1.0 (0.8, 1.2)
ACR50	Тоцилизумаб vs ингибиторы ФНО- α	1.3 (1.1, 1.5)
	Тоцилизумаб vs абатацепт	1.3 (1.0, 1.6)
	Тоцилизумаб vs ритуксимаб	1.3 (0.9, 1.9)
	Абатацепт vs ингибиторы ФНО- α	1.0 (0.8, 1.2)
	Ритуксимаб vs ингибиторы ФНО- α	1.0 (0.7, 1.5)
	Ритуксимаб vs абатацепт	1.0 (0.7, 1.5)
ACR70	Тоцилизумаб vs ингибиторы ФНО- α	1.8 (1.2, 2.6)
	Тоцилизумаб vs абатацепт	2.0 (1.3, 3.1)
	Тоцилизумаб vs ритуксимаб	1.6 (0.7, 3.3)
	Абатацепт vs ингибиторы ФНО- α	0.9 (0.6, 1.2)
	Ритуксимаб vs ингибиторы ФНО- α	1.1 (0.5, 2.4)
	Ритуксимаб vs абатацепт	1.3 (0.6, 2.8)

Как видно из таблицы все ГИБП более эффективны, чем плацебо.

Тоцилизумаб более эффективен, чем другие ГИБП, во всех категориях ответа по ACR. Однако эта тенденция была более выражена в отношении эффекта по ACR70, чем CR20 и ACR50. При сравнении с плацебо значение ОР (ACR70) составило для тоцилизумаба 6.8, для ингибиторов ФНО- α 3.8, для абатацепта 3.4 и для ритуксимаба 4.3. В то же время достоверных различий при сравнении ингибиторов ФНО- α , абатацепта и ритуксимаба не отмечено.

При экстраполировании полученных результатов в отношении абсолютного эффекта терапии ГИБП, установлено, что тоцилизумаб обладает сходной

эффективностью с другими ГИБП по ACR20 (65%) и ACR 50 (44%), но существенно превосходит эти препараты в отношении «ответа» по ACR70 (29%) (рис 3)

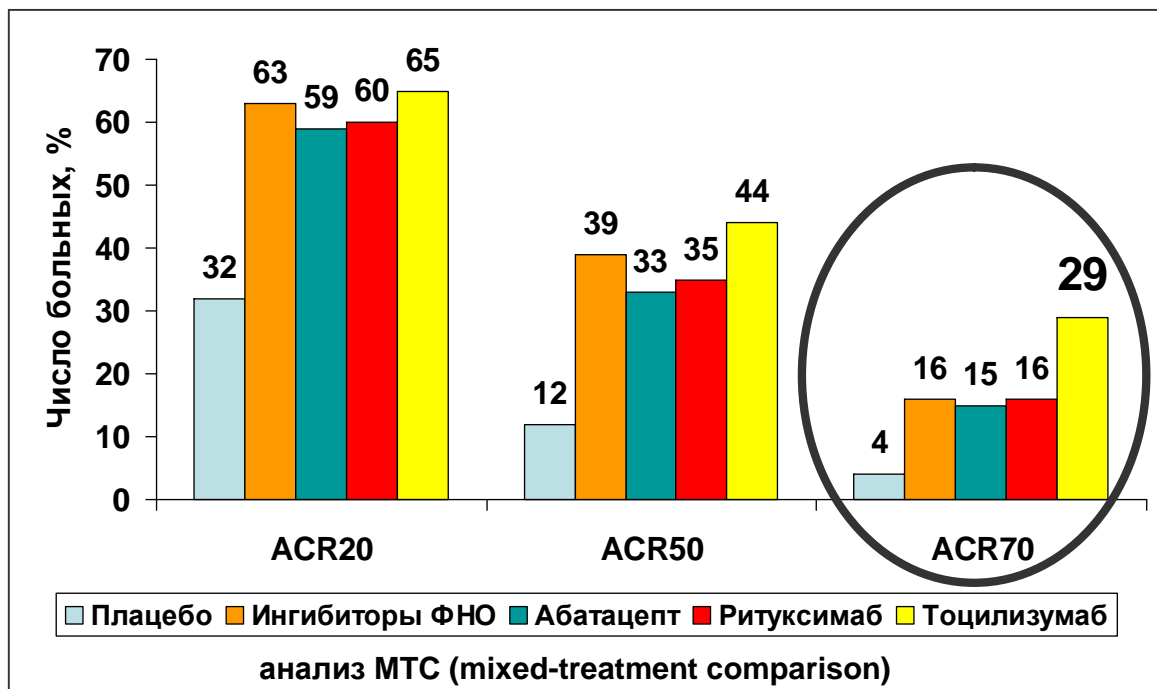


Рисунок 3. Эффективность (критерии ACR) генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите, резистентном к БПВП.

Выводы.

По сравнению с другими ГИБП тоцилизумаб обладает более высокой эффективностью, в первую очередь в отношении более выраженного ответа по ACR70

Комментарий

Данные мета-анализов свидетельствуют о том, что ритуксимаб и тоцилизумаб являются чрезвычайно эффективными и относительно безопасными препаратами для лечения РА, применение которых в перспективе позволит индивидуализировать терапию этого заболевания. Важным преимуществом тоцилизумаба перед другими БПВП и ГИБП являются быстрая развитие эффекта, высокая частота ремиссии (основная цель фармакотерапии РА), которая выше, чем других ГИБП, возможность использования в виде монотерапии, низкий риск реактивации туберкулезной инфекции. Ритуксимаб особенно эффективен у пациентов с выраженными

клиническими и лабораторными аутоиммунными нарушениями и системными проявлениями РА. Ритуксимаб с успехом применяется для лечения других аутоиммунных ревматических заболеваний, включая системную красную волчанку, системные васкулиты, системную склеродермию, воспалительные миопатии, аутоиммунные цитопении и др. Эффективность ритуксимаба у пациентов РА, резистентных к тоцилизумабу и наоборот, а также возможности комбинированной терапии этими препаратами или в комбинации с другими ГИБП требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Moreland LW, Alten R, Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, Cohen S, Luggen M, Shergy W, Nuamah I, Becker JC: Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002, 46:1470-1479.
2. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005, 353:1114-1123.
3. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate C, Li T, Aranda R, Becker J-C, Lin C, Cornet PLN, Dougados M: Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008, 67:1096-1103.
4. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, Russell A, Dougados M, Emery P, Nuamah IF, Williams GR, Becker JC, Hagerty DT, Moreland LW: Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003, 349:1907-1915.
5. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006, 144:865-876.
6. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC: Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007, 66:228-234.
7. Bejarano V, Quin M, Conaghan PG, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in the patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1467-1474
8. 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 alone or

adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.

9. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. Results of the Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2563-71.
10. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52 weeks trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1400-11
11. Kim H, Lee S, Song T et al. A randomized , double blind, placebo controlled phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR J Rheumatol* 2007 ; 10 : 9-16
12. Miasaka N,. Clinical investigation in high disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standart and general evaluation.: the Change study. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 252-262.
13. van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508-16.
14. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:33-45.
15. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-486
16. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999;340:253–9.
17. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 375-382
18. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:675–81.
19. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab with methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-3443
20. Lipsky, PE, van der Heijde, DM, St Clair, EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1594
21. Quinn MA, Conaghan PG, O`Connor PJ, Karim Z, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal.

- Results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 32: 27-35
22. Edwards CW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-Targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2005; 350: 2572-2581.
 23. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390-1400
 24. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-2806
 25. Smolen J, Beaulieu A, Ruddert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 371; 987-997
 26. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2968–2980.
 27. Kremer J, Fleischmann R, Brzezicki J, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improved physical function, and increase DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: the LITHE study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl 3): 122 (OP-0157)
 28. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1357-1362.
 29. Maini R., St Clair EW., Breedveld F., et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354:1932-1940.
 30. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatment, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1075-1086
 31. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade C, Li T, Aranda R, Becker J-C, Lin C, Cornet PLN, Dougados M: Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008, 67:1096-1103.