

THE LANCET

www.thelancet.com

Репринт

➤ **Эффективность и безопасность устекинумаба, человеческих моноклональных антител к интерлейкинам-12 и -23, у пациентов с псориазом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHOENIX 2, полученные на 52-й неделе**

Kim A Papp, Richard G Langley, Mark Lebwohl, Gerald G Krueger, Philippe Szapary, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Ming-Chun Hsu, Yuhua Wang, Shu Li, Lisa T Dooley, Kristian Reich, для исследователей PHOENIX 2

Lancet 2008; **371**: 1675–84



Издано в России
ООО «Рид Элсивер»



ELSEVIER

Перепечатка материалов
и использование их в любой
форме возможны только
с письменного разрешения
ООО «Рид Элсивер»

За дополнительной
информацией посетите раздел
«Медицина» на сайте:
www.elsevier.ru

Несмотря на то, что содержа-
ние данного репринта было
тщательно проверено,
ни издатели, ни их партнеры,
не несут какой-либо ответ-
ственности или обязательств
за актуальность предоставлен-
ной информации, за любые
ошибки, пропуски или опечат-
ки в оригинальном тексте или
переводе, как и за любые
вызванные этим последствия.
Перед тем как предписывать
препарат, следует
ознакомиться с действующими
инструкциями по применению.

Русское издание и бесплатное
распространение репринта
статьи на территории
Российской Федерации
осуществлено благодаря
спонсорской поддержке
компании ЯНССЕН-СИЛАГ
(фармацевтическое
подразделение
ООО «Джонсон & Джонсон»)

Эффективность и безопасность устекинумаба, человеческих моноклональных антител к интерлейкинам-12 и -23, у пациентов с псориазом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHOENIX 2, полученные на 52-й неделе



Kim A Papp, Richard G Langley, Mark Lebwohl, Gerald G Krueger, Philippe Szapary, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Ming-Chun Hsu, Yuhua Wang, Shu Li, Lisa T Dooley, Kristian Reich, для исследовательской группы PHOENIX 2

Реферат

Обоснование. Показано, что устекинумаб, человеческие моноклональные антитела к интерлейкинам-12 и -23, имеет терапевтический потенциал при псориазе. В настоящем исследовании изучена эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов с псориазом, а также оценена интенсификация режима введения препарата у имевших частичный ответ.

Методы исследования. В данном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы участвовало 1230 пациентов со среднетяжелым или тяжелым псориазом, что определялось как индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI — psoriasis area and severity index) 12 баллов и более, а также поражение как минимум 10 % поверхности тела. Пациентов рандомизировали в группу получающих плацебо ($n = 410$) либо устекинумаб в дозе 45 ($n = 409$) или 90 мг ($n = 411$) в 0-ю и 4-ю недели, затем — каждые 12 недель. Пациентов с частичным ответом (т. е. с улучшением PASI ≥ 50 %, но менее 75 % по сравнению с исходным) повторно рандомизировали на 28-й неделе для продолжения введения устекинумаба каждые 12 недель или увеличения частоты инъекций до 1 раза каждые 8 недель. В обоих случаях распределение проводили методом минимизации с помощью голосовой интерактивной системы рандомизации (IVRS). Первичным оцениваемым показателем была доля пациентов, у которых на 12-й неделе улучшение PASI составило минимум 75 % (критерий PASI 75). Анализ проводили по всем участникам, получившим хотя бы одну дозу препарата (intention to treat). Данное исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, № NCT00307437.

Результаты. В анализ эффективности включили всех рандомизированных пациентов. Первичный оцениваемый показатель достигнут у 273 (66,7 %) пациентов, получавших 45 мг устекинумаба, 311 (75,7 %) — 90 мг препарата и у 15 (3,7 %) получавших плацебо (разница в частоте ответа составила 63,1 %, 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 58,2–68,0 %, $p < 0,0001$ для группы 45 мг vs группа плацебо и 72 %, 95% ДИ 67,5–76,5 %, $p < 0,0001$ для группы 90 мг vs группа плацебо). Среди пациентов с частичным ответом на 28-й неделе, которые получали 90 мг устекинумаба каждые 8 недель, PASI 75 на 52-й неделе был достигнут в большем числе случаев, чем среди тех, кто получал препарат в той же дозе каждые 12 недель (22 [68,8 %] vs 11 [33,3 %]; разница в частоте ответа 35,4 %; 95% ДИ 12,7–58,1 %; $p = 0,004$). У больных группе с частичным ответом, которым вводили 45 мг устекинумаба, таких изменений в ответе на лечение не было. Во время плацебо-контролируемой фазы нежелательные явления отмечены у 217 (53,1 %) пациентов из группы 45 мг устекинумаба, у 197 (47,9 %) — из группы 90 мг и у 204 (49,8 %) — из группы плацебо. Серьезные нежелательные явления зафиксированы у 8 (2 %) пациентов из группы 45 мг, у 5 (1,2 %) — из группы 90 мг и у 8 (2 %) — из группы плацебо.

Выводы. Хотя введение устекинумаба каждые 12 недель эффективно в большинстве случаев среднетяжелого и тяжелого псориаза, у пациентов с частичным ответом на начальное лечение может потребоваться увеличение дозы до 90 мг каждые 8 недель, чтобы получить полный ответ.

Спонсор — Centocor Inc.

Введение

Псориаз — самое частое кожное заболевание с иммунным механизмом развития;^{1,2} его распространенность составляет 2–3 %.^{3,4} Интерлейкины-12 и -23 (ИЛ-12 и ИЛ-23) играют центральную роль в патофизиологии псориаза и молекулы, блокирующие эти цитокины, выглядят многообещающе в качестве средств для лечения псориаза и псориатического артрита.^{5–8}

Устекинумаб (CNTO 1275; Centocor Inc., США) — человеческие моноклональные антитела, которые связываются с общей субъединицей p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, блокируя передачу сигнала от их рецепторов. В доклинических исследованиях обнаружена связь семейства цитокинов p40 с патогенезом псориаза,^{9,10} а в ранних клинических исследованиях у пациентов с псориазом после лечения устекинумабом наблюдалась

высокая частота клинического ответа.^{5,11,12} Хотя у большинства больных был достигнут клинически значимый ответ,¹³ у некоторых пациентов ответ был лишь частичным. Было неясно, опосредованы ли остаточные кожные проявления у пациентов с частичным ответом иммунными механизмами, отличающимися от опосредованных ИЛ-12 и ИЛ-23, или же данная подгруппа просто нуждается в более высокой экспозиции устекинумаба.

Чтобы подтвердить результаты клинических исследований, указывающих на терапевтический потенциал устекинумаба, были проведены два исследования III фазы PHOENIX 2 и PHOENIX 1, цель которых — оценить эффективность и безопасность терапии устекинумабом длительностью до 52 недель у пациентов со среднетяжелым или тяжелым псориазом. Кроме того, в исследовании PHOENIX 2 оценивалось, может

Lancet 2008; 371: 1675–84

Probit Medical Research, Waterloo and University of Western Ontario, London, ON, Canada (K A Papp MD); Dalhousie University, Halifax, NS, Canada (R G Langley MD); Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA (Prof M Lebwohl MD); University of Utah, Salt Lake City, UT, USA (Prof G G Krueger MD); Centocor Inc, Malvern, PA, USA (P Szapary MD, N Yeilding MD, C Guzzo MD, M-C Hsu PhD, Y Wang PhD, S Li MS, L T Dooley DrPH); и Dermatologikum Hamburg, Hamburg, Germany (Prof K Reich MD)

Correspondence to: Dr Kim A Papp, Probit Medical Research Inc, 135 Union Street East, Waterloo, ON, Canada N2J1C4
kapapp@probitmedical.com

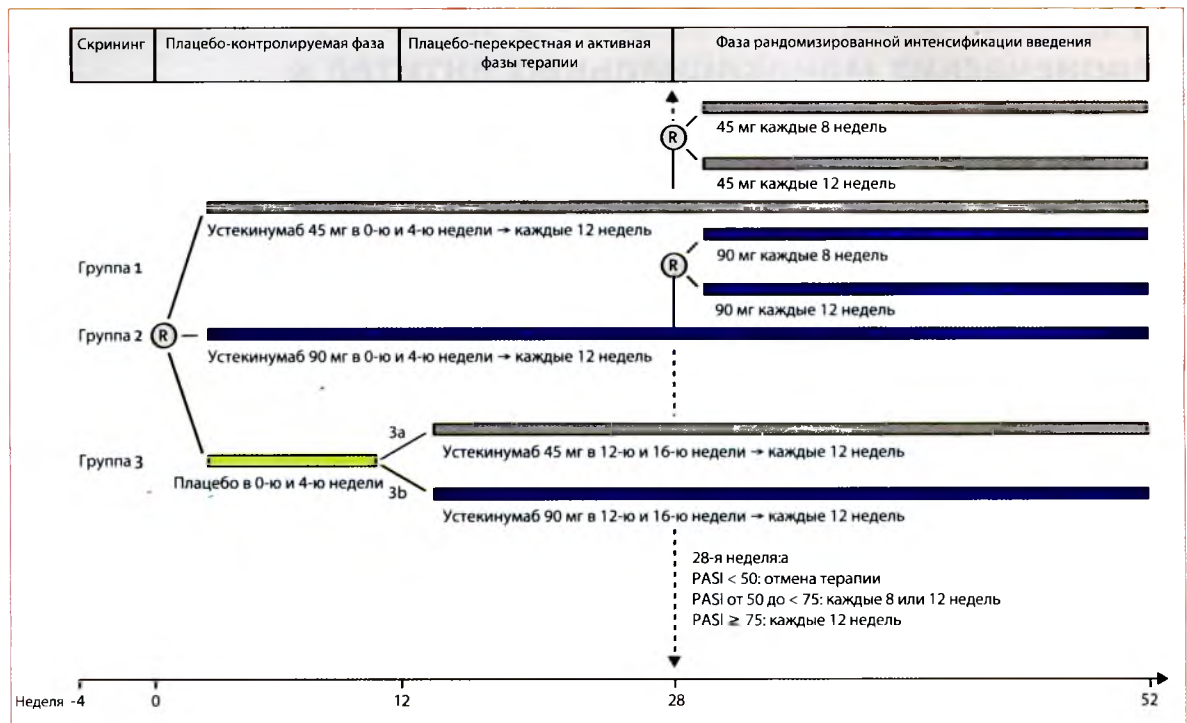


Рис. 1. Схема исследования с 0-й по 52-ю неделю

R — рандомизация. * На 28-й неделе у пациентов без ответа на лечение (PASI < 50) отменяли исследуемый препарат. Получавших устекинумаб с частичным ответом (PASI от 50 до < 75) рандомизировали для введения препарата каждые 8 или 12 недель. Пациенты с ответом (PASI ≥ 75) продолжали получать препарат каждые 12 недель. Все больные с частичным ответом, изначально получавшие плацебо, с 28-й недели начинали получать устекинумаб каждые 8 недель.

ли интенсификация режима введения повысить частоту кожного ответа у пациентов с частичным ответом на начальную терапию.

Методы

Пациенты

Настоящее многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы проводилось в 70 исследовательских центрах Европы и Северной Америки (Австрия, Канада, Франция, Германия, Швейцария, Великобритания, США) с мая 2006 г. по сентябрь 2007 г. Критерии включения были следующими: возраст не менее 18 лет; диагноз бляшечного псориаза, поставленный минимум 6 месяцев назад; исходный индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI) — 12 баллов и более; поражение минимум 10 % поверхности тела; пациенты должны были быть кандидатами на фототерапию или системную терапию. Из исследования исключали лиц с симптомами активного туберкулеза в настоящее время или в анамнезе; тем не менее к участию в исследовании допускали пациентов с латентным туберкулезом (впервые обнаруженный положительный результат пробы Манту) при условии, что соответствующее лечение начато до или параллельно с первым введением исследуемого препарата.

Критерии исключения: форма псориаза, отличающаяся от бляшечной; недавно перенесенная серьезная системная или местная инфекция; злокачественные новообразования (кроме базального или плоскоклеточного рака кожи, лечение которого завершено минимум 5 лет назад); лечение любым препаратом, специфически направленным против ИЛ-23;

или ИЛ-23; терапия биологическими или экспериментальными средствами, проведенная в пределах 3 предыдущих месяцев или 5 периодов полувыведения вещества; обычное системное лечение псориаза или фототерапия до 4 предыдущих недель; местное лечение псориаза в пределах 2 недель до введения исследуемого препарата.

Все пациенты дали письменное информированное согласие; протокол исследования одобрен этическими комитетами учреждений.

Ход исследования

Исследование было разделено на плацебо-контролируемую фазу (0–12-я неделя), фазу перехода с плацебо на активный препарат (12–28-я неделя) и фазу рандомизированной интенсификации введения (28–52-я неделя) (рис. 1). Рандомизация в группу лечения проводилась до начала исследования или на 28-й неделе методом минимизации по принципу несимметричной монеты¹⁴ с помощью голосовой интерактивной системы рандомизации (IVRS) (ClinPhone, Восточный Виндзор, шт. Нью-Джерси, США). Исходно пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 для получения 45 или 90 мг устекинумаба подкожно на 0-й и 4-й и далее каждой 12-й неделе или плацебо на 0-й и 4-й неделях; 50 % участников рандомизированно переводили на устекинумаб 45 мг, а остальных — на 90 мг в 12-ю и 16-ю недели, затем — каждые 12 недель. Исходную рандомизацию стратифицировали по лечебному учреждению, массе тела пациента (≤ 90 кг или > 90 кг), по тому, достигнут ли адекватный ответ, имеется ли непереносимость или противопоказание менее чем к трем либо более чем к трем общепринятым

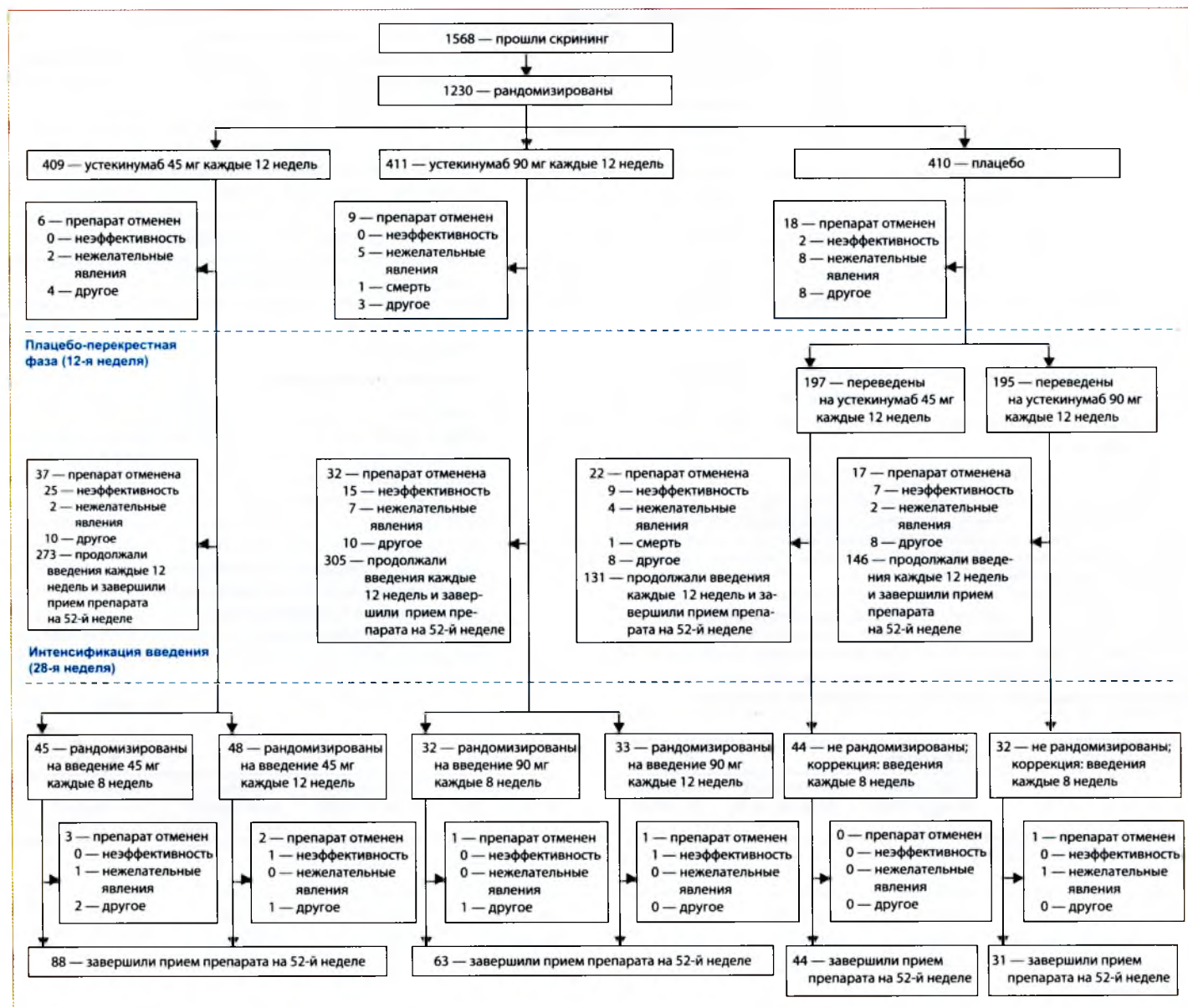


Рис. 2. Ход исследования

* Включая пациентов, которым продолжили вводить препарат каждые 12 недель до 28-й недели, а после этой даты терапию отменяли.

средствам для системной терапии. На 28-й неделе пациентов с частичным ответом (т. е. тех, которых первоначально рандомизировали для получения устекинумаба и у кого было получено улучшение PASI на 50 % или более [PASI 50], но менее чем на 75 % [PASI 75]) повторно рандомизировали: они либо продолжали получать исследуемый препарат каждые 12 недель, либо введение было интенсифицировано — инъекции повторяли каждые 8 недель. Вторую рандомизацию стратифицировали по лечебному учреждению и исходной массе тела (≤ 90 кг или > 90 кг). Как показано на рис. 1, пациентам, у которых не получен PASI 50 на 28-й неделе, терапию отменяли, а достигнув PASI 75 на 28-й неделе продолжали вводить исследуемый препарат каждые 12 недель. Мониторы, исследователи, персонал, участвующий в проведении исследования, и пациенты не знали о

том, какой именно препарат назначен, вплоть до закрытия базы данных на 52-й неделе.

Показатели эффективности и безопасности оценивали на 52-й неделе. PASI позволяет оценить тяжесть псориаза по шкале от 0 (отсутствие псориаза) до 72 баллов (тяжелый псориаз).¹⁵ Общая оценка врача для статуса заболевания была следующей: проявления псориаза отсутствуют — 0, проявления минимальны — 1, легкие — 2, умеренные — 3, значительные — 4 и тяжелые — 5. Дерматологический индекс качества жизни представляет собой опросник из 10 пунктов, который позволяет оценить влияние псориаза на повседневную жизнь пациента, причем общая оценка может колебаться от 0 (совсем не влияет) до 30 (влияет очень сильно).¹⁶ Нежелательные явления и результаты обычных лабораторных исследований оценивали на 52-й неделе. Пробы плазмы

	Устекинумаб 45 мг (n = 409)	Устекинумаб 90 мг (n = 411)	Плацебо (n = 410)
Возраст, годы	45,1 (12,1)	46,6 (12,1)	47,0 (12,5)
Мужской пол	283 (69,2 %)	274 (66,7 %)	283 (69,0 %)
Масса тела, кг	90,3 (21,0)	91,5 (21,3)	91,1 (21,6)
Длительность псoriasisа, годы	19,3 (11,7)	20,3 (12,3)	20,8 (12,2)
Площадь пораженной поверхности тела, %	25,9 % (15,5)	27,1 % (17,4)	26,1 % (17,4)
Общая оценка врача: значительные или тяжелые высыпания	169 (41,3 %)	159 (38,7 %)	160 (39,0 %)
Индекс распространенности и тяжести псoriasisа	19,4 (6,8)	20,1 (7,5)	19,4 (7,5)
Дерматологический индекс качества жизни	12,2 (7,1)	12,6 (7,3)	12,3 (6,9)
Число пациентов с псoriasisом с артритом	107 (26,2 %)	94 (22,9 %)	105 (25,6 %)
Число пациентов, получавших в прошлом лечение			
Средства для местного применения ^a	393 (96,1 %)	384 (93,4 %)	396 (96,6 %)
Фототерапия ^b	286 (69,9 %)	267 (65,0 %)	276 (67,3 %)
Стандартные системные средства ^c	223 (54,5 %)	224 (54,5 %)	241 (58,8 %)
Биологические агенты ^d	157 (38,4 %)	150 (36,5 %)	159 (38,8 %)
Пациенты с латентным туберкулезом ^e	16 (3,9 %)	16 (3,9 %)	11 (2,7 %)

Данные представлены в виде средних значений (SD) или n (%).

^a Пациенты должны были перестать пользоваться средствами для местного применения, за исключением увлажняющих лосьонов или кремов и шампуней, за 2 недели, стандартными системными средствами — за 4 недели, биологическими средствами — по меньшей мере, за 3 месяца до рандомизации.

^b Включая ультрафиолет В, а также псорален + ультрафиолет А.

^c Включая псорален + ультрафиолет А, метотрексат, азитреин и циклоспорин.

^d Включая этанерцепт, алефацепт, эфализумаб, инфликсимаб и адалимумаб.

^e Латентный туберкулез диагностировали при наличии положительной реакции Манту без признаков активного туберкулеза.

Таблица 1. Исходные демографические и клинические параметры

крови, собранные до 52-й недели, использовали для определения уровня устекинумаба и антител к нему путем иммуноанализа с использованием «мостикового» рецептора между анализируемым рецептором и рецептором, закрепленным на подложке (bridging immunoassay).¹⁷

Первичным показателем эффективности была доля пациентов с PASI 75 на 12-й неделе. Основные вторичные показатели включали долю пациентов с общей оценкой врача «проявления псoriasisа отсутствуют» или «минимальны» на 12-й неделе, изменения в дерматологическом индексе качества жизни от исходного к полученному на 12-й неделе и, среди повторно рандомизированных пациентов с частичным ответом, число визитов с ответом PASI 75 с 40-й по 52-ю неделю в группе, получавшей исследуемый препарат каждые 8 недель, по сравнению с группой, получавшей этот препарат каждые 12 недель.

Статистический анализ

Чтобы оценить первичный и основные вторичные показатели, а также эффективность и безопасность длительного лечения, планировалось набрать 1200 пациентов. Принимая частоту ответа по критериям PASI 75 равной 50 и 40 % соответственно в каждой страте, выделенной по массе тела (≤ 90 кг или > 90 кг), для обеих групп устекинумаба и 10 % — для группы плацебо, настоящее исследование обладает более чем 99%-й статистической мощностью, чтобы определить, эффективна ли хотя бы одна группа устекинумаба по сравнению с плацебо по основному показателю на основе процедуры Хольма при общем уровне значимости 0,05. Для анализов первичного и основных вторичных показателей в качестве уровня значимости была выбрана величина 0,05 при проведении последовательно тестов первичного и затем основных

	12-я неделя			28-я неделя			
	Устекинумаб 45 мг (n = 409)	Устекинумаб 90 мг (n = 411)	Плацебо (n = 410)	Устекинумаб 45 мг (n = 397)	Устекинумаб 90 мг (n = 400)	Плацебо → устекинумаб 45 мг (n = 193)	Плацебо → устекинумаб 90 мг (n = 194)
По мнению врача							
Улучшение PASI							
Как минимум 50 % (PASI 50)	342 (83,6 %) ^a	367 (89,3 %) ^a	41 (10,0 %)	369 (92,9 %)	380 (95,0 %)	180 (93,3 %)	185 (95,4 %)
Как минимум 75 % (PASI 75)	273 (66,7 %) ^a	311 (75,7 %) ^a	15 (3,7 %)	276 (69,5 %)	314 (78,5 %)	135 (69,9 %)	153 (78,9 %)
Как минимум 90 % (PASI 90)	173 (42,3 %) ^a	209 (50,9 %) ^a	3 (0,7 %)	178 (44,8 %)	217 (54,3 %)	82 (42,5 %)	100 (51,5 %)
100 % (PASI 100)	74 (18,1 %) ^a	75 (18,2 %) ^a	0 (0,0 %)	74 (18,6 %)	118 (29,5 %)	30 (15,5 %)	42 (21,6 %)
Доля пациентов с улучшением PASI							
n	405	407	404	397	400	193	194
Среднее	77,0 (25,78)	82,1 (22,57)	4,9 (34,78)	79,8 (23,70)	84,8 (20,46)	79,7 (21,40)	84,0 (19,44)
Медиана	86,36 (67,7–95,7) ^a	90,20 (76,7–96,8) ^a	3,28 (-10,1 ... +20,1)	87,50 (71,5–96,7)	92,29 (78,7–100,0)	86,90 (69,2–95,2)	90,37 (76,1–97,5)
Общая оценка врача							
Проявлений псoriasisа нет	93 (22,7 %) ^a	115 (28,0 %) ^a	0 (0,0 %)	88 (22,2 %)	137 (34,3 %)	46 (23,8 %)	49 (25,3 %)
Проявления отсутствуют или минимальны	278 (68,0 %) ^a	302 (73,5 %) ^a	20 (4,9 %)	243 (61,2 %)	280 (70,0 %)	125 (64,8 %)	136 (70,1 %)
Проявления значительные или тяжелые	15 (3,7 %) ^a	10 (2,4 %) ^a	148 (36,1 %)	8 (2,0 %)	8 (2,0 %)	3 (1,6 %)	4 (2,1 %)
По мнению пациента^b							
Изменения дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ)							
n	401	402	400	394	399	189	192
Среднее	-9,3 (7,12)	-10,0 (6,67)	-0,5 (5,66)	-9,5 (7,26)	-10,3 (6,96)	-9,2 (6,06)	-8,9 (6,19)
Медиана	-8,00 (-14,0 ... -4,0) ^a	-9,00 (-14,0 ... -5,0) ^a	-0,50 (-4,0 ... +3,0)	-8,00 (-14,0 ... -4,0)	-9,00 (-16,0 ... -5,0)	-8,00 (-13,0 ... -5,0)	-8,00 (-12,0 ... -4,0)
ДИКЖ 0 или 1	223 (55,3 %) ^a	228 (56,4 %) ^a	13 (3,2 %)	251 (63,4 %)	258 (64,3 %)	88 (46,6 %)	108 (56,0 %)

Данные представлены в виде n (%), среднего (SD) или медианы (межквартильный размах). ^a $p < 0,0001$ при сравнении с плацебо. ^b Данные о дерматологическом индексе качества жизни собирали на 24-й вместо 28-й недели.

Таблица 2. Клинический ответ на 12-й и 28-й неделях, по мнению врачей и пациентов

вторичных показателей. Все остальные тесты были двусторонними и имели уровень значимости 0,05.

Эффективность анализировали по назначенному лечению, в то время как оценка безопасности основывалась на данных всех включенных пациентов, которые получили по крайней мере одно введение исследуемого препарата. Для групп перехода с плацебо эффективность суммировали после 12-й недели, включая только тех больных, которые перешли на лечение активным препаратом. У тех пациентов, кто прервал исследуемое лечение вследствие неудовлетворительного терапевтического эффекта или начал использование препарата, запрещенного протоколом, статус отсутствия ответа присваивали бинарным переменным, а исходные значения — непрерывным переменным независимо от полученных данных.

В первичных и анализах эффективности на 12-й неделе, основанной на PASI или общей оценке врача, пациентов с пропущенными данными приравнивали к не имевшим ответа. Для анализа в фазу интенсификации введения промежуточные пропущенные данные восполняли путем линейной интерполяции, а пропуск иных сведений приравнивали к отсутствию ответа. Во всех остальных анализах эффективности пропущенные данные не восполняли.

Дихотомические показатели оценивали с использованием критерия Кокрана—Мантеля—Хэнзеля; в качестве факторов стратификации выступали лечебное учреждение (объединенные данные) и масса тела (≤ 90 кг или > 90 кг). Непрерывные переменные изучали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) для нормальных меток Ван-дер-Вардена с массой тела в качестве бинарной ковариаты. Для оценки ответа в фазу интенсификации введения использовали критерий Кокрана—Мантеля—Хэнзеля со статистикой средних значений по строкам (целые значения). Для определения исходных характеристик, предсказывающих ответ на 28-й неделе (PASI 75 vs частичный ответ) в дополнение к различным дозам, был проведен *post-hoc* анализ с пошаговой логистической регрессией при уровне значимости 0,1. Исходные характеристики-кандидаты включали: возраст, пол, массу тела, длительность течения псориаза, пораженную площадь тела, общую оценку врача (значительные или тяжелые проявления псориаза), псориатический артрит в анамнезе, применение фототерапии, стандартных системных или биологических средств и неадекватный ответ, по меньшей мере, на одно системное или биологическое средство.

Для статистического анализа использовали SAS, версия 8.02. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, № NCT00307437.

Роль спонсоров

Настоящее испытание было спланировано представителями Спонсора вместе с членами руководящего комитета с участием исследователей. Данные собирались исследователями, сохранялись и анализировались статистиками Спонсора. Руководящий комитет обеспечил внесение поправок в протокол и наблюдал за ходом исследования. Сведения по безопасности регулярно анализировались независимым комитетом по мониторингу данных. Все авторы имели полный доступ к информации. Полная ответственность за решение опубликовать результаты лежит на руководящем комитете.

Результаты

Дизайн исследования изображен на рис. 2. Группы лечения были хорошо сбалансированы по демографическим пока-

зателям и исходным характеристикам заболевания (табл. 1). В среднем псориаз наблюдался у пациентов в течение 20 лет, поражая примерно 25 % поверхности тела. Большинство в прошлом получали стандартные системные или биологические средства для лечения псориаза; 43 (3,5 %) пациента с латентным туберкулезом на протяжении исследования принимали изониазид.

У статистически значимо большего числа пациентов в обеих группах, получавших устекинумаб, достигнут первичный показатель — PASI 75 на 12-й неделе — по сравнению с группой плацебо: различие в частоте ответов 63,1 %, 95% ДИ 58,2–68,0 %, $p < 0,0001$ для группы 45 мг препарата vs плацебо и 72 %, 95% ДИ 67,5–76,5 %, $p < 0,0001$ — для 90 мг vs плацебо (табл. 2, рис. 3). Аналогично у большей части пациентов в каждой группе устекинумаба на 12-й неделе, согласно общей оценке врача «проявления псориаза отсутствуют» или «минимальны», по сравнению с группой плацебо разница в частоте ответа составила 63,1 %, 95% ДИ 58,1–68,1 %, $p < 0,0001$ для получавших 45 мг препарата vs плацебо и 68,6 %, 95% ДИ 63,9–73,4 %, $p < 0,0001$ — для 90 мг vs плацебо (см. табл. 2, рис. 3). По каждому показателю, включая PASI 50, PASI 90 и PASI 100, бо́льшая часть пациентов, получавших устекинумаб, имела ответ к 12-й неделе по сравнению с группой плацебо (см. табл. 2, рис. 3). Статистически значимые улучшения отмечены и в оценках пациентов, что согласовывалось с данными врачей. Так, в каждой группе устекинумаба к 12-й неделе наблюдалось значительное улучшение по индексу дерматологи-

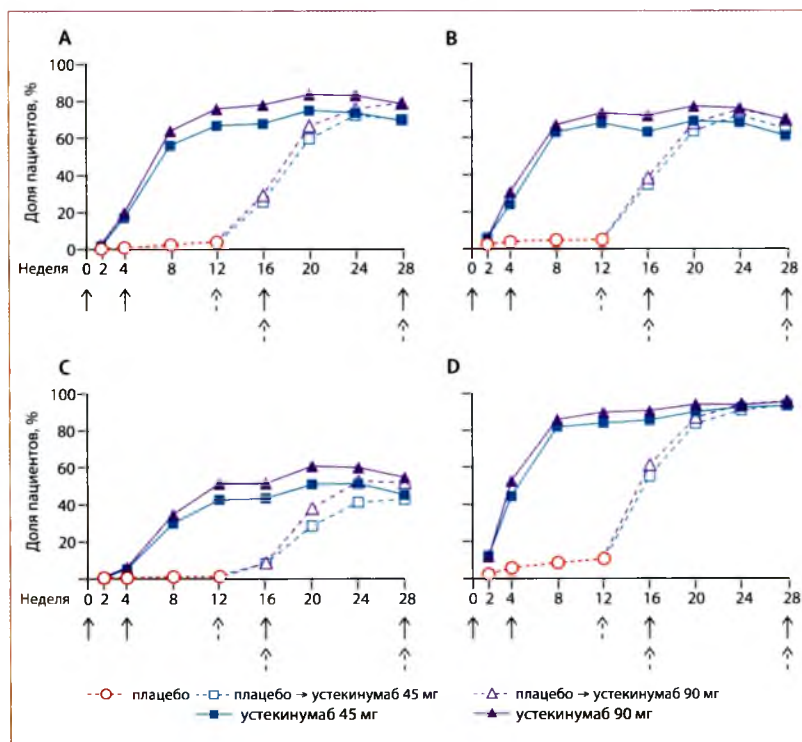


Рис. 3. Клинический ответ с 0-й по 28-ю неделю

Доля пациентов с ответом по критериям PASI 75 (A), с отсутствием или минимальными проявлениями псориаза согласно общей оценке врача (B), с ответом по критериям PASI 90 (C) или PASI 50 (D); все были рандомизированы до начала лечения. Сплошными стрелками отмечены визиты, во время которых устекинумаб вводили пациентам, исходно рандомизированным для получения этого препарата. Пунктирными стрелками отмечены визиты, во время которых устекинумаб вводили больным, исходно рандомизированным для получения плацебо, но на 12-й неделе переведенным на лечение устекинумабом.

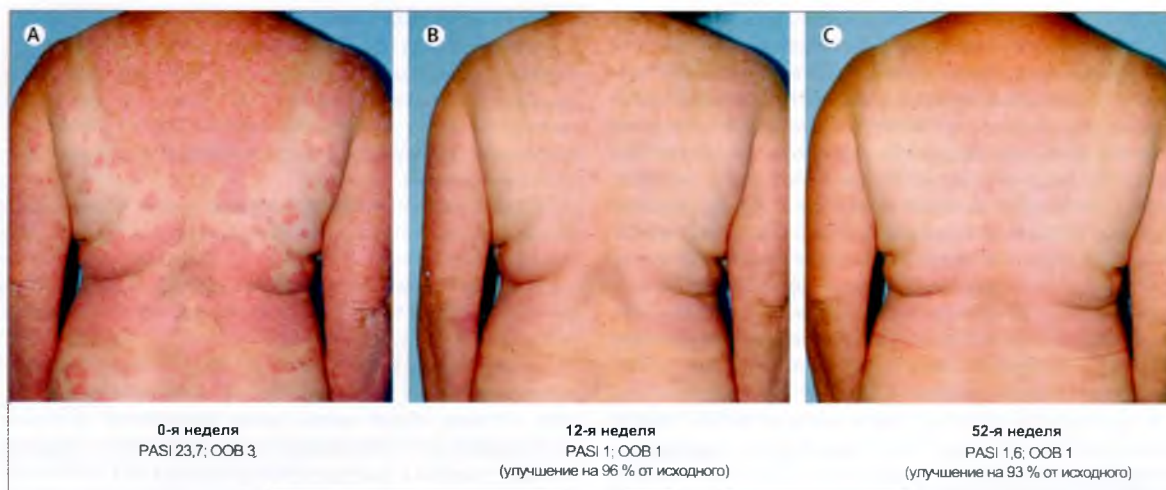


Рис. 4. Стихание проявлений псориаза у пациентки, получавшей 90 мг устекинумаба каждые 12 недель. Исходная картина (А), состояние через 12 (В) и 52 недели (С). ООБ — общая оценка врача.

ческого качества жизни по сравнению с группой плацебо (см. табл. 2). Медиана изменений этого индекса в группах устекинумаба была больше, чем в группе плацебо: медиана различий по сравнению с плацебо составила $-8,0$, 95% ДИ

$-8,0 \dots -7,0$, $p < 0,0001$ для группы 45 мг и $-9,0$, 95% ДИ $-9,0 \dots -8,0$, $p < 0,0001$ для группы 90 мг (см. табл. 2).

Эффективность устекинумаба становилась очевидна ко 2-й неделе по показателю PASI 50 и к 4-й — по PASI 75 (в каждом случае $p < 0,0001$) (рис. 4; см. рис. 3). После завершения плацебо-контролируемой фазы частота достижения PASI 75 продолжала нарастать; максимальный ответ зафиксирован на 20-й неделе (299 [74,9 %] из 399 пациентов в группе 45 мг и 335 [83,5 %] из 401 — в группе 90 мг); частота ответа стабилизировалась к 28-й неделе (см. табл. 2, рис. 3). Аналогичные изменения наблюдались в общей оценке врача и других показателях PASI (см. табл. 2, рис. 3). После перехода на 12-й неделе на активный препарат частота ответа в группах, переключенных с плацебо на 45 или 90 мг устекинумаба, была по сути такой же, как у изначально получавших соответствующую дозу устекинумаба (см. табл. 2, рис. 3). На 28-й неделе лишь у 5–7 % пациентов, применявших устекинумаб, выраженность ответа не достигла PASI 50 (см. табл. 2, рис. 3).

У пациентов, у которых на 28-й неделе достигнут показатель PASI 75 и которые продолжали получать исследуемый препарат каждые 12 недель, ответ, как правило, сохранялся до 52-й недели (данные не приводятся). Клинический ответ по другим показателям (PASI 50, PASI 90 и общая оценка врача; данные не приводятся) обычно тоже сохранялся. На 52-й неделе медиана доли пациентов с улучшением PASI от исходного показателя в группе 45 мг устекинумаба достигла 95,3 % (межквартильный размах [MP] 86,1–100,0 %), а в группе 90 мг препарата — 95,6 % (MP 85,2–100,0 %).

Частичный ответ на 28-й неделе получен у 93 (22,7 %) пациентов в группе 45 мг устекинумаба и у 65 (15,8 %) — в группе 90 мг. По сравнению с ответившими на введение препарата каждые 12 недель у пациентов с частичным ответом имелась тенденция к более высокой массе тела, повышенной частоте значительного или тяжелого псориаза по общей оценке врача и к более высокой частоте псориатического артрита (табл. 3). Пациенты с частичным ответом чаще, чем с полным ответом, использовали стандартные системные средства, и у них чаще отмечалась неэффективность по крайней мере одного стандартного системного или биологического средства для лечения псориаза (см. табл. 3). Модель логистической регрессии определила несколько независимых предсказательных факторов частичного ответа помимо

	Пациенты с PASI 75 на 28-й неделе (n = 589)	Пациенты с частичным ответом на 28-й неделе (n = 158)
Возраст, годы	45,3 (12,1)	47,9 (11,3)
Мужской пол	402 (68,3 %)	110 (69,6 %)
Масса тела, кг	88,8 (20,4)	96,2 (21,3)
Длительность псориаза, годы	19,3 (12,0)	21,9 (12,0)
Площадь пораженной поверхности тела, %	26,1 % (16,5)	26,6 % (16,0)
Общая оценка врача: значительные или тяжелые высыпания	232 (39,4 %)	75 (47,5 %)
Индекс распространенности и тяжести псориаза	19,6 (7,1)	19,7 (7,2)
Дерматологический индекс качества жизни	12,4 (7,2)	12,7 (7,3)
Число пациентов с псориатическим артритом	131 (22,2 %)	55 (34,8 %)
Число пациентов, получавших в прошлом лечение ^a		
Средство для местного применения	551 (93,5 %)	154 (97,5 %)
Фототерапия ^b	397 (67,4 %)	105 (66,5 %)
Стандартные системные средства	306 (52,0 %)	102 (64,6 %)
Биологические агенты ^c	209 (35,5 %)	71 (44,9 %)
Недостаточный ответ на предыдущее лечение		
По меньшей мере, одна стандартная системная терапия	174 (29,5 %)	65 (41,1 %)
По меньшей мере, одна биологическая терапия	71 (12,1 %)	34 (21,5 %)
По меньшей мере, одна стандартная системная или биологическая терапия	200 (34,0 %)	82 (51,9 %)

Данные представлены в виде средних значений (SD) или n (%).

^a Пациенты должны были перестать пользоваться средствами для местного применения, за исключением увлажняющих лосьонов или кремов и шампуней, за 2 недели, стандартными системными средствами — за 4 недели, биологическими средствами — по меньшей мере, за 3 месяца до рандомизации.

^b Включая ультрафиолет В, а также псорален + ультрафиолет А.

^c Включая псорален + ультрафиолет А, метотрексат, ацитреин и циклоспорин.

^d Включая этанерцепт, алефацепт, эфализумаб, инфликсимаб и адалимумаб.

Таблица 3. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов, получавших устекинумаб, в зависимости от ответа по критериям PASI (PASI 75 vs частичный ответ) на 28-й неделе

явлений и лабораторных отклонений в целом были сопоставимы у пациентов, получавших устекинумаб и плацебо. Сходные результаты наблюдались у пациентов, получавших любую дозу устекинумаба на протяжении всего исследования, а также у применявших препарат каждые 8 или 12 недель после повторной рандомизации на 28-й неделе. В плацебо-контролируемую фазу частота серьезных инфекций и злокачественных опухолей была низкой во всех группах. Сердечно-сосудистые нарушения, которые наблюдались в предыдущем исследовании⁵ и которые, как считается, с большей частотой возникают у больных псориазом,^{18,19} также были редкими во всех группах. Частота реакций в месте введения была низкой, что можно частично объяснить большими интервалами между инъекциями. Аналогично общая частота выработки антител к устекинумабу была невысокой и не была связана с реакциями в месте введения. Не зафиксировано ни одного случая туберкулеза, лимфом или демиелинизирующих заболеваний.

Большой объем выборки и плацебо-контролируемый дизайн настоящего исследования позволили точно оценить влияние устекинумаба на псориаз и дополнительно охарактеризовать пациентов с частичным ответом. Объем выборки также дал возможность описать воздействие устекинумаба на распространенные нежелательные явления, хотя продолжительность контролируемой фазы была ограничена 12 неделями, а объем выборки и продолжительность исследования не позволили устранить потенциальное воздействие устекинумаба на редкие нежелательные явления или события, возникающие после длительного лечения. Профили эффективности и безопасности, зафиксированные в настоящем исследовании, совпадали с соответствующими показателями в PHOENIX 1⁷. Вместе взятые данные этих исследований свидетельствуют, что устекинумаб имеет благоприятный профиль безопасности при лечении пациентов с псориазом в течение примерно одного года. Более подробно охарактеризовать безопасность можно будет в ходе долгосрочного продолжения настоящего испытания с длительностью терапии до 5 лет.

Результаты настоящего исследования вместе с данными PHOENIX 1⁷ свидетельствуют, что устекинумаб может оказаться новым, высокоэффективным средством для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза. Схема терапии, включающая 2 подкожные инъекции устекинумаба, а затем — инъекции каждые 12 недель, позволяет добиться ответа по критерию PASI 75 примерно у 3/4 пациентов независимо от дозы. Удобство таких нечастых инъекций может улучшить следование режиму лечения у больных псориазом, которые, как известно из опыта, плохо соблюдают назначения врача и редко удовлетворены результатами терапии.^{20,21}

Гибкий режим введения (т. е. возможность повысить дозу до 90 мг каждые 8 недель) может принести пользу в подгруппе пациентов с упорным течением заболевания, при этом минимизируя ненужное воздействие препарата у остальных пациентов.

Вклад авторов

KP, RGL, ML, GK и KR были членами руководящего комитета. Все авторы участвовали в разработке дизайна и проведении исследования, анализе и интерпретации данных, а также написании и правке рукописи. Перед отправкой в печать все авторы одобрили финальную версию рукописи.

Исследователи PHOENIX 2

S Adams (Dermatology Associates, Calgary, AL, Canada), I Albrecht (Dr Lorne E Albrecht Inc, Surrey, BC, Canada), M Augustin (Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf Hautklinik, Hamburg,

Germany), J Barker (St Thomas's Hospital, London, UK), A Blauvelt (Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA), M Bourcier (Dermatology Clinic, Moncton, NB, Canada), R Parker (R Bressinick) (Dermatology Research of Arkansas, Little Rock, AR, USA), M Bush (Tufts-New England Medical Center, Boston, MA, USA), W Carey (Montreal, QB, Canada), B Elewski (Kirklin Clinic, Birmingham, AL, USA), S Feldman (Wake Forest University Health Services, Winston-Salem, NC, USA), J Fowler Jr (Dermatology Specialists Research, Louisville, KY, USA), S Fretzin (Dawes Fretzin Clinical Research Group, Indianapolis, IN, USA), P Friedmann (Royal South Hants Hospital, Southampton, UK), P Fritsch (Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria), A Goddard (Miami Research Associates, South Miami, FL, USA), K Gordon (Evanston Northwestern Healthcare, Skokie, IL, USA), D Gratton (International Dermatology Research, Montreal, QB, Canada), L Guenther (Guenther Dermatology Research Centre, London, ON, Canada), I Hamzavi (Hamzavi Dermatology, Port Huron, MI, USA), D Harvey (Jacksonville Center for Clinical Research, Jacksonville, FL, USA), T Hata (La Jolla, CA, USA), V Ho (University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada), S Hsu (Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA), R Kaufmann (Johann-Wolfgang-Goethe-Universitaet, Frankfurt, Germany), H Kerl (Medical University of Graz, Graz, Austria), A Kimball (Harvard Medical School, Boston, MA, USA), L Kircik (Derm Research, Louisville, KY, USA), N Korman (University of Hospitals Cleveland, Cleveland, OH, USA), G Krueger (University of Utah, Salt Lake City, UT, USA), R Kunyetz (Ultranova Skincare, Barrie, ON, Canada), R Langley (Eastern Canada Cutaneous Research Associates, Halifax, NS, Canada), B Lasko (Manna Research, Toronto, ON, Canada), M Lee (Progressive Clinical Research, San Antonio, TX, USA), C Leonardi (Central Dermatology, St Louis, MS, USA), C Maari (Innovaderm Research, Laval, QB, Canada), M Magliocco (UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, USA), R Matheson (Oregon Medical Research Center, Portland, OR, USA), U Mrowietz (Universitäts-Klinikum Kiel Hautklinik, Kiel, Germany), A Nayak (Sneeze, Wheeze and Itch Associates, Normal, IL, USA), S Nigen (Innovaderm Research, Montreal, QB, Canada), A Ogilvie (Hautklinik der Universitat Erlangen, Erlangen, Germany), J-P Ortonne (Hopital L'Archet 2, Nice, France), B Packman (Radiant Research, Philadelphia, PA, US), K Papp (K Papp Clinical Research, ON, Canada), H Pehamberger (Medical University of Vienna, Vienna, Austria), S Philipp (Charite Universitaetsmedizin Berlin, Berlin, Germany), Y Poulin (Centre Dermatologique du Quebec Metropolitain, Quebec City, QB, Canada), J Prinz (Ludwig-Maximilians-Universitat Munchen Klinik und Poliklinik fur Dermatologie und Allergologie, Munchen, Germany), K Reich (SCIderm, Hamburg, Germany), P Rich (Oregon Dermatology and Research Center, Portland, OR, USA), L Rosoph (North Bay Dermatology Centre, ON, Canada), M Rustin (Royal Free Hospital, London, UK), J-H Saurat (Hopital Cantonal Universitaire, Geneva, Switzerland), R Schopf (Johannes-Gutenberg-Universitaet Hautklinik, Mainz, Germany), M Sebastian (Dermatologische Gemeinschaftspraxis Dres, Mahlow, Germany), S Smith (Therapeutics Clinical Research, San Diego, CA, USA), J Sobell (ORA Clinical Research and Development, North Andover, MA, USA), H Sofen (Dermatology Associates, Los Angeles, CA, USA), G Stingl (Medical University of Vienna, Vienna, Austria), C Strout (Coastal Carolina Research Center, Mt Pleasant, SC, USA), J-S Gauthier (M Tolszczuk) (Q&T Research, QB, Canada), D Toth (XLR8 Research, Windsor, ON, Canada), R Trueb (Universitaetsspital Zurich, Zurich, Switzerland), A Uliasz (Mt Sinai School of Medicine, New York, NY, USA), R Vender (Dermatologicals Research, Hamilton, ON, Canada), N Wasel (Stratica Medical, Edmonton, AL, Canada), J Wolfe (Plymouth Meeting, PA, USA), J Woodson (Woodson Dermatology Clinical Studies Group, Las Vegas, NV, USA), G Wozel (Universitaetsklinikum Carl-Gustav-Garus, Dresden, Germany), R Pruitt (M Zanolli) (Nashville Medical Research Institute, Nashville, TN, USA).

Конфликты интересов

KP был консультантом и членом консультативных советов Abbott, Alza, Amgen, Celgene, Centocor, Isotechnika, Janssen Ortho Biotech, Johnson & Johnson, Medimmune, MerckSerono и Wyeth. RGL получал гранты на исследование, работал в научно-консультативных советах, а также выступал докладчиком для Amgen, Biogen-Idec, Centocor, Genentech, Novartis, Schering-Plough и Serono. ML получал гонорары, выступал докладчиком и был членом консультативных советов Abbott, Amgen, Centocor, Genentech и Stiefel, а также членом консультативного совета Astellas и консультантом UCB. GK получал гонорары в качестве консультанта или члена консультативных советов Abbott, Almirall,

Alza, Amgen, Anacor, Astellas, Barrier Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Centocor, CombinatoRx, Exelixis, Genentech, Genzyme, Isis, L'Oreal, Lupin Limited, Magen Biosciences, MedaCorp, Medicis, Novartis, Nova Nordisc, Schering-Plough, Somagenics, theDerm.org, Synvista, Warner Chilcot, UCB, USANA Health Sciences и ZARS, владеет акциями ZARS, получал гонорары за лекции от Abbott, Amgen, Astellas, Boehringer Ingelheim, Centocor, Connetics, National Psoriasis Foundation, The Foundation for Better Health Care и Warner Chilcot, а также получал стипендии для научных сотрудников, участвовавших в клинических исследованиях, от Abbott, Amgen и Centocor. KR получал гонорары как консультант и член консультативного совета, а также выступал платным докладчиком от Abbot, Biogen-Idec, Centocor, Janssen-Cilag, Schering-Plough, MerckSerono, UCB и Wyeth. PS, NY, CG, M-CH, YW, SL и LTD — служащие Centocor. PS, NY, CG, YW, SL и LTD владеют акциями Johnson & Johnson.

Благодарности

Настоящее исследование поддержано Centocor Inc. (Малверн, шт. Пенсильвания, США). Авторы благодарят Yin You за программирование и помощь в анализе данных, а также Kristin Ruley Sharples (Centocor) за помощь в написании данной статьи.

Литература

- 1 Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; **64** (suppl 2): ii30–36.
- 2 Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; **445**: 866–73.
- 3 Коо J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996; **14**: 485–96.
- 4 Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1899–912.
- 5 Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; **356**: 580–92.
- 6 Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, et al. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008; **144**: 200–07.
- 7 Leonardi C, Kimball AB, Papp K, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; **371**: 1165–74.
- 8 Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Phase II, randomized, placebo-controlled study of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. American College of Rheumatology Annual Meeting; Boston, MA, USA; Nov 6–11, 2007.
- 9 Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006; **203**: 2577–87.
- 10 Hong K, Chu A, Ludviksson BR, Berg EL, Ehrhardt RO. IL-12, independently of IFN- γ , plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. *J Immunol* 1999; **162**: 7480–91.
- 11 Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS, et al. A phase I, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Curr Med Res Opin* 2007; **23**: 1081–92.
- 12 Kauffman CL, Aria N, Toichi E, et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004; **123**: 1037–44.
- 13 Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the psoriasis area and severity index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; **50**: 859–66.
- 14 Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975; **31**: 103–15.
- 15 Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; **157**: 238–44.
- 16 Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; **19**: 210–16.
- 17 Geng D, Shankar G, Schantz A, Rajadhyaksha M, Davis H, Wagner C. Validation of immunoassays used to assess immunogenicity to therapeutic monoclonal antibodies. *J Pharm Biomed Anal* 2005; **39**: 364–75.
- 18 Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; **55**: 829–35.
- 19 Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; **296**: 1735–41.
- 20 Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE. Adherence to treatment in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 370–79.
- 21 Zaghoul SS, Goodfield MJD. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2004; **140**: 408–14.