

E. Vieira-Sousa, P. Alves, A.M. Rodrigues і співавт.

Дослідження GO-DAST: порівняння комбінації голіумабу та метотрексату з монотерапією метотрексатом у лікуванні хворих на псоріатичний артрит із дактилітом

Псоріатичний артрит – це хронічне запальне захворювання зі значною фенотиповою гетерогенністю, що ускладнює накопичення достатньої доказової бази щодо кожного з його клінічних підтипів. Зокрема, при дактиліті, що є одним із проявів псоріатичного артриту [1], терапевтичні стратегії досі залишаються переважно емпіричними [2]. Метою дослідження GO-DACT було вивчення ефективності різних підходів до лікування саме псоріатичного дактиліту.

Зазвичай у разі псоріатичного артриту з дактилітом насамперед застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та місцеві ін'єкції кортико-стероїдів [3]. Утім, оскільки в таких пацієнтів загалом відзначаються вищі активність захворювання та ризик ерозивних уражень поверхні суглобів [4-6], цього лікування часто виявляється недостатньо. Згідно з рекомендаціями Групи з вивчення й оцінки псоріазу та псоріатичного артриту (GRAPPA) за неефективності НПЗП засобами першої лінії терапії є традиційні синтетичні хворобомодифікувальні антиревматичні препарати (ХМАРП), зокрема метотрексат. В окремих випадках на розсуд лікаря як стартова терапія можуть бути призначені біологічні ХМАРП [7]. Європейська протиревматична ліга (EULAR) для лікування пацієнтів із псоріатичним артритом і дактилітом, який впливає на функціонування та якість життя,

рекомендує застосовувати інгібітори фактора некрозу пухлини (ФНП) або інгібітори інтерлейкінів 12/23 та 17 [8].

Донедавна псоріатичний дактиліт ніколи не вивчався в рандомізованих контрольованих дослідженнях ефективності ХМАРП як первинна кінцева точка. Наявна клінічна практика стала результатом аналізу досліджень, у яких ефективність ХМАРП стосовно дактиліту вивчалась як вторинна кінцева точка [3, 9, 10]. Саме тому метою дослідження GO-DAST стала оцінка ефективності комбінації голімумаб/метотрексат порівняно з монотерапією метотрексатом щодо покращення перебігу псоріатичного дактиліту як первинна кінцева точка.

Голімумаб являє собою препарат на основі людських анти-ФНП-моноклональних антитіл, який схвалений для лікування активного псоріатичного артрити [11].

Методи

Дизайн дослідження. GO-DACT – ініційоване дослідниками багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3b, що присвячене порівнянню комбінації голі-мумабу та метотрексату з монотерапією метотрексатом у пацієнтів із псоріатич-ним артритом та активним дактилітом, які раніше не отримували ані метотрек-сат, ані біологічні ХМАРП. Дослідження проводилося в період із серпня 2014 року по червень 2017 року в 11 ревматологіч-них центрах Португалії.

Пацієнтів централізовано за допомогою комп'ютерної програми для генерації послідовності випадкових чисел рандомізували в чотири блоки (2:2) для формування двох груп. Хворі дослідних груп отримували підшкірні ін'єкції голімумабу 50 мг або плацебо (за допомогою однакових попередньо заповнених шприців), які вводили щодня 4 тиж протягом 24 тиж. Обидві групи отримували метотрексат перорально, розпочинаючи з дози 15 мг/тиж, яку надалі підвищували на 5 мг щодня 4 тиж до досягнення максимальної дози 25 мг/тиж за умови переносимості препарату. У разі побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту пацієнтів можна було перевести на підшкірну форму метотрексату.

Популяція пацієнтів. Придатними для включення в дослідження були пацієнти віком понад 18 років із діагнозом, установленим відповідно до Класифікаційних критеріїв псоріатичного артриту (CASPAR [1]), наявністю дактиліту з ураженням ≥ 1 пальця, ≥ 1 іншим місцем активного запалення (суглоби, ентезиси, хребет, шкіра, нігті), відсутністю в анамнезі попередньої терапії метотрексатом або біологічними ХМАРП, недостатньою ефективністю терапії щонайменше двома НПЗП в оптимальній дозі протягом 3 міс. У разі продовження терапії НПЗП під час випробування їх доза мала залишатися стабільною протягом усього періоду спостереження. Для включення в дослідження допускалися максимум дві попередні місцеві ін'єкції кортикостероїдів, які вводилися щонайменше за 4 тиж до скринінгу. Надалі слід було припинити використання кортикостероїдів та інших синтетичних ХМАРП згідно з рекомендованими періодами вимивання [12].

Основними критеріями виключення були протипоказання до використання метотрексату або інгібіторів ФНП, а також інші фактори, що могли заважати участі в дослідженні чи наражати на небезпеку пацієнтів.

Інформована згода була отримана від усіх учасників дослідження. Випробування було проведено відповідно до етичних принципів Гельсінкської декларації та вимог Належної клінічної практики (GCP).

Кінцеві точки. Основною кінцевою точкою дослідження була зміна показника тяжкості дактиліту (Dactylitis Severity Score, DSS) через 24 тиж лікування порівняно з початковим рівнем. Кожен палець оцінюється за шкалою від 0 до 3 балів: 0 – немає дактиліту, 1 – легкий дактиліт, 2 – помірний дактиліт, 3 – тяжкий дактиліт. Загальний показник DSS обчислюється як сума балів за всіма 20 пальцями (0-60 балів) [13].

Ключовими вторинними кінцевими точками дослідження були:

- зміна показника LDI (Leeds Dactylitis Index) від початкового рівня; розраховується для кожного ураженого пальця як співвідношення його окружності до окружності відповідного пальця на другій руці, помножене на показник болісності (від 0 до 3 балів) за індексом Річі [14];

- кількість хворих із болісним, безболісним дактилітом і ремісією дактиліту (DSS = 0) наприкінці дослідження;

- відповідь на лікування дактиліту – частка пацієнтів, які досягли принаймні 20, 50 чи 70% покращення показників DSS (DSS20, DSS50, DSS70) і LDI (LDI20, LDI50, LDI70) від початкового рівня;

- динаміка тяжкості ентезиту за LEI (Leeds Enthesitis Index [15]) і шкалою SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada [16]); ремісією ентезиту вважали відсутність болісного ентезиту згідно з LEI.

Додаткові вторинні кінцеві точки включали оцінку впливу лікування на активність псоріатичного артриту в цілому та шкірних проявів псоріазу, фізичну активність та якість життя пацієнтів. Усі клінічні показники оцінювалися на кожному випробувальному візиті спеціально підготовленими ревматологами.

На початку дослідження й через 24 тиж лікування виконували магнітно-резонансну томографію (МРТ) високої роздільної здатності для найбільш ураженого пальця та звичайну МРТ для ураженої руки чи стопи [12]. Оцінку МРТ-зображень виконував рентгенолог із досвідом у діагностиці захворювань опорно-рухового апарату із забезпеченням осліплення як щодо методу лікування, так і щодо хронологічної послідовності зображень. Результати МРТ високої роздільної здатності оцінювали по кожному із суглобів (метакарпальний/метатарзофалангеальний, проксимальний міжфаланговий, дистальний міжфаланговий) стосовно наявності (0 балів) або відсутності (1 бал) ознак дактиліту: синовіт, кістковий набряк, підшкірний набряк, теносиновіт згиначів/розгиначів, стовщення підшовного/долонного апоневрозу, стовщення колатеральної зв'язки, ерозії суглобової поверхні. Загальний показник МРТ високої роздільної здатності розраховували як суму балів по кожному із суглобів [18]. Результати звичайної МРТ оцінювали за допомогою шкали PSAMRIS – для руки (PSAMRIS-H [19]) та стопи (PSAMRIS-F [20]). Усього 37 пацієнтам виконали звичайну МРТ (16 учасникам – рук і 21 учаснику – стоп), 36 пацієнтам – МРТ високої роздільної здатності. Звичайну МРТ не було виконано 7 пацієнтам

[illegible]

і МРТ високої роздільної здатності 8 пацієнтам через недоступність обладнання, наявність протипоказань до проведення процедури чи вибуття з дослідження.

Безпеку й переносимість лікування оцінювали та реєстрували впродовж усього періоду спостереження.

Результати

Початкові характеристики. Усього було рандомізовано 44 пацієнти з псоріатичним артритом і дактилітом, яких спостерігали в 11 дослідних центрах. Завершили дослідження 42 пацієнти, оскільки один хворий припинив лікування голіумабом/метотрексоматом через несприятливу подію (загострення астми), а інший хворий, який приймав плацебо/метотрексамат, відмовився від участі через недостатній терапевтичний ефект.

За початковими демографічними характеристиками й активністю захворювання групи були зіставними. Усі пацієнти мали активний дактиліт із середнім показником DSS 6 балів на обох руках.

Середня доза метотрексату в групі голіумабу/метотрексату становила 16,3 мг/тиж (діапазон – 10-25 мг), у групі монотерапії метотрексоматом – 19,2 мг/тиж (діапазон – 15-25 мг).

Вплив терапії на тяжкість дактиліту. Була досягнута первинна кінцева точка дослідження: в пацієнтів, які отримували голіумабу/метотрексамат, виявили істотніше поліпшення показника DSS на 24-му тижні лікування (в середньому на 5 балів) порівняно з групою плацебо/метотрексамат (у середньому на 2 бали) ($p=0,026$). Різниця між групами була статистично значущою вже на 12-му тижні ($p=0,004$) (рис. 1).

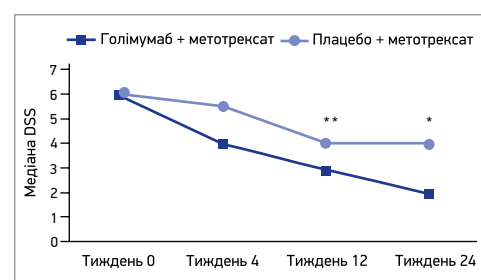


Рис. 1. Динаміка показника DSS на тлі терапії голіумабом/метотрексоматом і плацебо/метотрексоматом

Схожі результати отримано для більшості ключових вторинних кінцевих точок. Так, частка респондентів DSS50 і DSS70 на 24-му тижні була значно вищою в групі голіумабу/метотрексату (DSS50: $p=0,005$; DSS70: $p=0,01$) (рис. 2).

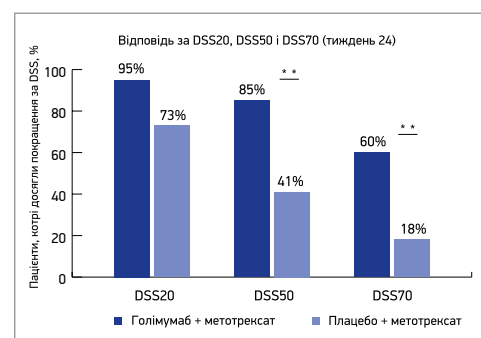


Рис. 2. Частка пацієнтів, які досягли принаймні 20, 50 чи 70% покращення показника DSS (DSS20, DSS50, DSS70) від початкового рівня, в групах терапії голіумабом/метотрексоматом і плацебо/метотрексоматом

У групі голіумабу/метотрексату на 24-му тижні лікування спостерігалися вираженіше покращення LDI від початкового рівня та достовірно більша частка респондентів за цим показником (рис. 3).

Кількість пацієнтів, які досягли ремісії дактиліту (DSS = 0), була невисокою в обох групах лікування (6/20, 30% vs 4/22, 18,2% в основній і контрольній групах відповідно). Водночас частка

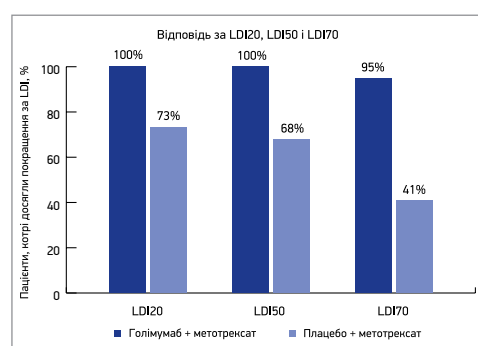


Рис. 3. Частка пацієнтів, які досягли принаймні 20, 50 чи 70% покращення показника LDI (LDI20, LDI50, LDI70) від початкового рівня, в групах терапії голіумабом/метотрексоматом і плацебо/метотрексоматом

пацієнтів, у яких були відсутні больові відчуття, пов'язані з дактилітом, наприкінці дослідження була значно більшою в групі голіумабу/метотрексату (14/21, 66,7%) порівняно з групою плацебо/метотрексату (5/23, 21,7%).

На початку дослідження ентезит згідно з LEI та SPARCC мали 36,4% (16/44) і 52,3% (23/44) пацієнтів відповідно. Середні зміни показників LEI та SPARCC від початкового рівня й частка пацієнтів із ремісією ентезиту на 24-му тижні лікування істотно не відрізнялися між групами.

Вплив на активність псоріатичного артрити загальною і відповідь на лікування. На 24-му тижні спостереження зменшення активності псоріатичного артрити згідно з показниками PASDAS, DAS28 4v, DAPSA було достовірно вираженішим у групі голіумабу/метотрексату, ніж у групі плацебо/метотрексату. Чисельна перевага комбінації зафіксована за динамікою низки показників, які оцінюють відповідь на терапію при псоріатичному артриті (MDA, PsARC і PsAJAI). Достовірно краща відповідь на терапію при використанні голіумабу/метотрексату порівняно з плацебо/метотрексоматом відзначена за показниками ACR20 і ACR50.

Вплив на ураження шкіри. Зменшення вираженості шкірних проявів псоріазу за шкалами PASI та BSA, як і покращення пов'язаної з ураженням шкіри якості життя відповідно до індексу DLQI були відзначені в обох групах лікування з чисельною, але статистично недостовірною перевагою комбінації голіумабу/метотрексату. Ураження нігтів за шкалою NAPSI через 24 тиж лікування стало значно меншим у групі голіумабу/метотрексату, тоді як у групі плацебо/метотрексату не було виявлено жодних змін цього показника (рис. 4).

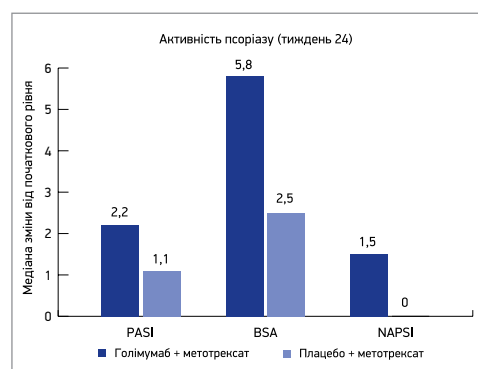


Рис. 4. Динаміка активності псоріазу (шкірних проявів) у групах терапії голіумабом/метотрексоматом і плацебо/метотрексоматом

Вплив на результати візуалізаційних досліджень. На 24-му тижні лікування загальний показник активності дактиліту згідно з результатами МРТ високої роздільної здатності був значно нижчим у пацієнтів, які отримували голіумабу/метотрексамат, порівняно з групою плацебо/метотрексату ($p=0,017$). Середня зміна цього показника від початкового рівня становила 5,5 балів для основної групи та 3,5 бали для контрольної

($p=0,273$). Що стосується динаміки окремих МРТ-ознак дактиліту, то статистично значущі відмінності між групами на користь комбінації голіумабу/метотрексату спостерігалися стосовно вираженості синовіту та кісткового набряку. За іншими ознаками відзначена кількісна, але статистично недостовірна перевага комбінації. Відсутність пов'язаних із дактилітом запальних уражень на 24-му тижні лікування зафіксована в 53,8% (7/13) пацієнтів у групі голіумабу/метотрексату й лише у 12,5% (2/16) хворих у групі плацебо/метотрексату. Водночас істотної динаміки ерозивних уражень суглобів в обох групах відзначено не було.

Що стосується результатів звичайної МРТ, то на 24-му тижні лікування відсутність запального процесу (0 балів за шкалою PSAMRIS, за винятком ерозій суглобової поверхні та кісткової проліферації) була відзначена в 50% (7/14) хворих із групи голіумабу/метотрексату та 29,4% (5/17) пацієнтів групи монотерапії метотрексоматом.

Безпека. У ході дослідження GO-DACT було повідомлено про 100 випадків небажаних явищ, переважно легкої та середньої тяжкості, із зіставною частотою в обох групах. Під час випробування нових проблем із безпекою досліджуваного препарату виявлено не було.

Обговорення

Отримані результати демонструють, що комбінація голіумабу та метотрексату забезпечує вираженіше клінічне поліпшення в пацієнтів із дактилітом, аніж монотерапія метотрексоматом.

Дослідження GO-DACT також показало, що завдяки застосуванню інноваційних індексів для оцінки відповіді на лікування дактиліту (DSS20/50/70 та LDI20/50/70) різниця між групами було виявлено вже на 12-му тижні терапії, незважаючи на невеликий розмір вибірки. Отже, ці шкали можуть бути корисними для майбутніх випробувань із вивчення ефективності лікування дактиліту. Водночас, спостерігаючи доволі повільну динаміку цих показників із 12-го по 24-й тижень, автори дійшли висновку, що для фіксації повної ремісії дактиліту тривалість спостереження за пацієнтами має становити понад 24 тиж.

Вираженіше поліпшення в групі голіумабу/метотрексату відзначено стосовно не тільки дактиліту, а й активності псоріатичного артрити в цілому.

Важливим спостереженням є також істотне зменшення нігтьових проявів псоріазу. Слід зазначити, що псоріаз нігтів раніше мало вивчали в контрольованих рандомізованих дослідженнях [24-26]. У цьому випробуванні було показано значний ефект комбінації голіумабу/метотрексату та відсутність покращення показника NAPSI в групі монотерапії метотрексоматом. Це підтверджує отримані раніше дані стосовно відсутності в метотрексоматі впливу на ураження нігтів у разі псоріазу [27].

Використання візуалізаційних методів дослідження дало змогу встановити, що й монотерапія метотрексоматом, й особливо комбінація метотрексату з голіумабом допомагають зменшити вираженість запального процесу при псоріатичному дактиліті, тоді як ерозії суглобової поверхні й остеопроліферація залишалися практично незмінними через 24 тиж терапії. Проте автори підкреслюють: це зміни, що повільно прогресують, тому вплив на них важко виявити в короткострокових дослідженнях. Повне зникнення запалення при псоріатичному дактиліті за даними МРТ також залишається складним завданням [29].

До випробування включали лише пацієнтів, які раніше не отримували лікування метотрексоматом, щоб уникнути можливої системної похибки, пов'язаної з попередньою нечутливістю до цього препарату. Монотерапія метотрексоматом виявилася не такою ефективною, як комбінацією з голіумабом, але було відзначено деяке поліпшення перебігу дактиліту (-2 бали за DSS від початкового рівня) й інших проявів псоріатичного артрити. Частота відповіді на лікування поступово зростала з 12-го по 24-й тижень монотерапії метотрексоматом. Це узгоджується з результатами нещодавно опублікованого рандомізованого контрольованого дослідження, що показало помірний, але стійкий ефект метотрексату при псоріатичному артриті [30].

Загальна оцінка безпеки застосування комбінації голіумабу/метотрексату була очікуваною [31].

Зважаючи на значний тягар дактиліту в пацієнтів із псоріатичним артритом, менший шанс досягнення мінімальної активності захворювання [31] та високий ризик виникнення структурних пошкоджень [4, 5], а також доведені переваги раннього початку терапії інгібіторами ФНП [32], здається справедливим твердження, що пацієнти з активним псоріатичним дактилітом можуть отримати користь від призначення комбінації інгібітора ФНП та метотрексату як терапії першої лінії. Автори очікують, що отримані результати будуть відтворені при використанні інших комбінацій з інгібіторами ФНП [33].

Основним обмеженням цього дослідження є невелика кількість пацієнтів, що може збільшити ризик помилок 2 типу. З огляду на те, що первинна кінцева точка показала суттєві відмінності між групами лікування, набір учасників припинився вже на половині запланованої кількості. Оскільки МРТ проводилася в обмеженій кількості пацієнтів, а результати оцінювалися одноосібно, її дані слід інтерпретувати з обережністю. У дослідження можна було би включити групу монотерапії голіумабом, але у зв'язку з тим, що випробування GO-REVEAL раніше показало 10% додаткову перевагу комбінації цього препарату з метотрексоматом, у GO-DACT монотерапія голіумабом не вивчалася. Серед вторинних кінцевих точок було чимало різноманітних показників, що оцінюють різні аспекти активності захворювання. Це збільшує ризик помилок 1 типу через численні порівняння. Утім, популяція учасників дослідження була добре збалансована між групами й отримані результати узгоджуються як між собою, так і з даними літератури.

Висновки

Дослідження GO-DACT надало вагомі докази того, що застосування комбінації голіумабу та метотрексату є ефективнішим, аніж монотерапія метотрексоматом, щодо поліпшення клінічного перебігу дактиліту в пацієнтів із псоріатичним артритом. Випробування GO-DACT також показало, що інноваційні індекси відповіді на лікування – DSS і LDI (20/50/70) – дають змогу швидко виявити відмінності між групами лікування та можуть бути корисними для подальших випробувань.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Vieira-Sousa E. et al. GO-DACT: a phase 3b randomised, double-blind, placebo-controlled trial of Golimumab plus methotrexate (MTX) versus placebo plus MTX in improving DACTylitis in MTX-naïve patients with psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2020 Apr; 79 (4): 490-498. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216500.

Переклад з англ. В'ячеслав Кулимчук

CP-152012