

Эффективность и безопасность сенипрутуга при активном рентгенологическом аксиальном спондилоартрите и влияние коморбидности на достижение клинического эффекта: результаты 48 недель клинического исследования ELEFTA

В.И. Мазуров¹, А.М. Лиля^{2,3}, Е.Л. Насонов^{2,4}, И.З. Гайдукова^{1,5},
Т.В. Дубинина², А.А. Клименко^{6,7}, М.А. Королев⁸, С.А. Лапшина^{9,10},
Р.Р. Самигуллина¹, Ю.Н. Линькова¹¹, А.В. Зинкина-Орихан¹¹,
Г.А. Виндерская¹¹, М.А. Морозова¹¹, П.С. Пухтинская^{11*}

*Информацию об авторах см. в конце статьи

Для корреспонденции:
П.С. Пухтинская. Санкт-Петербург, 198515, Стрельна, ул. Связи, 34А. pukhtinskaia@biocad.ru

Для цитирования:
Мазуров В.И., Лила А.М., Насонов Е.Л. и др. Эффективность и безопасность сенипрутуга при активном рентгенологическом аксиальном спондилоартрите и влияние коморбидности на достижение клинического эффекта: результаты 48 недель клинического исследования ELEFTA. Клин фармакол тер 2025;34(1):20-32 [Mazurov VI, Lila AM, Nasonov EL, et al. The efficacy and safety of Seniprutug in active radiographic axial spondyloarthritis and the impact of comorbidity on achieving the clinical effect: the results of 48 weeks of ELEFTA study. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2025;34(1):20-32 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2025-1-20-32.

Цель. Изучить эффективность и безопасность сенипрутуга (СЕНИ) в течение 48 недель у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом (р-аксСпА) и влияние коморбидности на достижение клинического эффекта.

Материал и методы. 260 HLA-B27+ пациентов с активным р-аксСпА, не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты, были рандомизированы на группы СЕНИ 5 мг/кг (n=103), СЕНИ 7 мг/кг (n=107) или плацебо (n=50). Инфузии СЕНИ проводились на неделях 0, 12 и 36. Пациенты группы сравнения получали плацебо на неделях 0 и 12, а затем СЕНИ 5 мг/кг на неделях 24 и 36. Влияние коморбидности на клиническую эффективность анализировали у 210 пациентов, получивших СЕНИ в дозах 5 или 7 мг/кг на неделях 0, 12 и 36, в подгруппах пациентов без сопутствующей патологии и с 1-2 или ≥3 коморбидными состояниями.

Результаты. Лечение СЕНИ в дозах 5 и 7 мг/кг привело к уменьшению активности заболевания (индексы ASDAS и BASDAI), улучшению функции (индекс BASFI) и снижению острофазовых показателей воспаления и индекса SPARCC. Различия всех параметров эффективности с плацебо были статистически значимыми до 24-й недели. В дальнейшем группы были сопоставимы ввиду перевода пациентов группы плацебо на активный препарат. При лечении СЕНИ в дозе 7 мг/кг в течение 48 недель относительное число пациентов

с очень высокой активностью по ASDAS снижалась с 65,4% до 12,1%, а низкой активности или неактивного заболевания достигли 40,0% пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции (61,9%), которые в основном развивались во время первого введения препарата и в большинстве случаев были легкими или умеренной степени тяжести. Частота инфекций, преимущественно респираторных, была низкой (5,4%). Эффективность СЕНИ существенно не зависела от наличия и количества коморбидных состояний.

Заключение. СЕНИ характеризуется стабильной клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности у пациентов с р-аксСпА. Коморбидные состояния не оказывали существенного влияния на достижение и сохранение клинического эффекта.

Ключевые слова. Сенипрутуг, аксиальный спондилоартрит, TRBV9⁺ Т-лимфоциты, моноклональное антитело к TRBV9.

Сенипрутуг (СЕНИ, BCD-180) представляет собой эффекторное гуманизированное моноклональное антитело с инновационным механизмом действия, заключающимся в деpleции аутореактивных TRBV9⁺ Т-лимфоцитов, которые играют иницирующую роль в патогенезе аксиального спондилоартрита (аксСпА) [1]. В ходе плацебо-контролируемого периода клиниче-

ского исследования BCD-180-2/ELEFTA в течение первых 24 недель подтверждены превосходство терапии СЕНИ над плацебо, а также благоприятный профиль безопасности препарата у пациентов с активным рентгенологическим аксСпА (р-аксСпА) [2]. Дальнейший сбор данных по клинической эффективности и безопасности СЕНИ в исследовании ELEFTA осуществляется в рамках периода продолжения терапии и наблюдения, который продлится вплоть до недели 160.

Одним из факторов, оказывающих влияние на течение системного воспаления и исходы терапии при аксСпА, является коморбидность [3-5]. Как при любой другой хронической патологии, наличие сопутствующих заболеваний у пациента с аксСпА должно учитываться врачом при интерпретации клинических проявлений, выборе терапии, а также оценке ее переносимости и эффективности [5-8]. В настоящее время отсутствует единая терминология коморбидности в отношении пациентов с ревматическими заболеваниями. В Евразийском руководстве по коморбидности в практике терапевта [9] термин “коморбидность” определяется как “сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них”. Коморбидные состояния при аксСпА определяют как сопутствующие заболевания или клинические отклонения, имеющие единые механизмы развития, обусловленные наличием системного воспаления или являющиеся следствием терапии основного заболевания [4]. Наиболее частыми коморбидными состояниями у пациентов с аксСпА являются сердечно-сосудистые заболевания, поражение желудочно-кишечного тракта и почек, гиперлипидемия и ожирение, остеопороз, остеоартрит и депрессия [5,11-13].

С одной стороны, при наличии коморбидности наблюдается более тяжелое течение аксСпА, ниже качество жизни и выше смертность. С другой стороны, имеются доказательства, что у пациентов с аксСпА, имеющих несколько сопутствующих заболеваний, ухуд-

шается эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также повышается вероятность прерывания терапии [3,4]. Например, частота прекращения терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНОα) более чем в 2 раза выше у пациентов с тремя и более коморбидными состояниями [3]. Особое значение для неблагоприятного течения СпА и повышения смертности пациентов с аксСпА приобретает сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, как правило, смешанного генеза, которая к тому же затрудняет подбор терапии [7,8].

При анализе баз данных и анамнеза пациента бывает трудно установить патогенетические взаимосвязи между сопутствующими заболеваниями. В данной публикации представлена оценка влияния на эффективность СЕНИ как истинно коморбидных состояний, объединенных механизмом развития или последствиями лечения р-аксСпА, так и сопутствующих заболеваний основных органов и систем, а также хронических инфекций. В клинической картине аксСпА роль внескелетных проявлений, к которым относятся увеит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), псориаз, артрит [5,6], рассматривается отдельно, а перечисленные состояния не включают в перечень коморбидных состояний.

Целью работы было изучение эффективности и безопасности терапии СЕНИ по данным 48 недель клинического исследования ELEFTA, а также частоты достижения клинического эффекта в зависимости от наличия коморбидности.

Материал и методы

ELEFTA (ClinicalTrials.gov NCT05445076) — международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 2 фазы, цель которого заключается в изучении клинической эффективности, безопасности, иммуногенности, а также параметров фармакокинетики и фармакодинамики двух доз СЕНИ у пациентов с носительством HLA-B*27 антигена и подтвержденным диагнозом активного р-аксСпА, имеющих неадекватный ответ на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и не получавших ранее ГИБП и

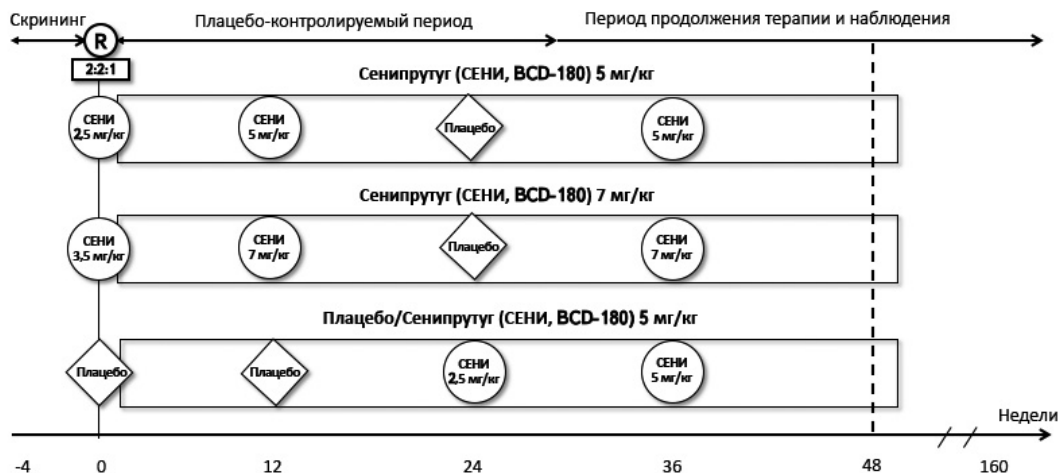


Рис. 1. Схема анализируемого периода исследования

ингибиторы янус-киназ. Пациенты, подписавшие информированное согласие, были рандомизированы на три группы и получали СЕНИ в дозах 5 мг/кг или 7 мг/кг или плацебо. Пациентов группы плацебо через 24 недели переводили на СЕНИ в дозе 5 мг/кг. Полная продолжительность исследования составляет 160 недель и включает период скрининга, плацебо-контролируемый период до 24 недель и период продолжения терапии после переключения пациентов группы плацебо на терапию СЕНИ на 24-й неделе. Подробно критерии отбора, дизайн исследования, критерии и процедуры оценки параметров эффективности и безопасности, а также результаты плацебо-контролируемого периода исследования и 36 недель терапии СЕНИ были опубликованы ранее [2]. Схема периода исследования, проанализированного в рамках данной работы, представлена на рис. 1. В течение этого периода в основных группах СЕНИ вводили на неделе 0 в объеме половины установленной для группы дозы (2,5 мг/кг и 3,5 мг/кг соответственно) и в полном объеме на 12-й и 36-й неделях. Пациенты группы сравнения получали инфузии плацебо на 0 и 12-й неделях, а на 24-й неделе были переведены на терапию СЕНИ в дозе 5 мг/кг (неделя 24 – 2,5 мг/кг, неделя 36 – 5 мг/кг). Таким образом, период 48 недель позволил оценить эффективность и безопасность трех инфузий СЕНИ в основных группах и двух введений препарата в группе плацебо.

Оценка эффективности. Основные критерии эффективности и методология их оценки являются общепринятыми и подробно представлены ранее [2].

Анализ влияния коморбидных состояний на эффективность. Для оценки влияния коморбидности пациенты, получавшие СЕНИ в дозах 5 мг/кг и 7 мг/кг с начала исследования, были распределены на следующие подгруппы: (1) без сопутствующей патологии, (2) имеющие 1-2 коморбидных состояния и (3) имеющие ≥ 3 коморбидных состояний. Коморбидными считали наиболее распространенные хронические неинфекционные заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, почек, нарушения углеводного обмена и ожирение, а также хронические инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей и инфекции, вызванные вирусами герпеса. Внескелетные проявления (увеит, ВЗК и псориаз) не учитывали при формировании подгрупп. Между выделенными подгруппами сравнивали относительное число пациентов, достигших клинически значимого и значительного улучшения по ASDAS (ASDAS-CII и ASDAS-MI), ответа по критериям ASAS40, ASAS5/6 и ASAS частичная ремиссия. Кроме того, изучали динамику от исходного уровня следующих показателей: концентрации С-реактивного белка (СРБ), индексов ASDAS и BASFI, а также активности заболевания, общей интенсивности боли в спине (вопрос BASDAI №2) и интенсивности ночной боли в спине, оцениваемых пациентом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Указанные параметры оценивали на 1, 4, 12, 16, 24, 36 и 48-й неделях терапии СЕНИ. Показатели в подгруппах пациентов, имеющих коморбидные состояния (1-2 или ≥ 3), сравнивали с подгруппой пациентов без сопутствующих заболеваний.

Оценка безопасности. Определяли частоту и профиль нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ). Путем установления причинно-следственной связи НЯ/СНЯ с исследуемой терапией был определен спектр и степень тяжести нежелательных реакций (НР) в соответствии с CTCAE v. 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), которые кодировались с использованием словаря MedDRA v. 23.1 (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Статистический анализ. Параметры эффективности и безопасности оценивали в популяции FAS (full analysis set), т.е. у всех рандомизированных пациентов, получивших по

крайней мере одну дозу исследуемого препарата СЕНИ (BCD-180) или плацебо. Безопасность за период от 24-й до 48-й недели терапии дополнительно оценивали в популяции пациентов, получивших исследуемый препарат на 24-й неделе.

Анализ бинарных переменных проводился путем определения относительного числа пациентов, достигших заданных конечных точек, и построения обобщенной линейной смешанной модели с группой терапии, визитом, фактором взаимодействия группы и визита в качестве фиксированных эффектов, а также пациентов в качестве случайного эффекта. Рассчитывали отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) и значениями p для сравнений СЕНИ 5 мг/кг – плацебо/СЕНИ 5 мг/кг и СЕНИ 7 мг/кг – плацебо/СЕНИ 5 мг/кг.

Для категориального показателя статуса активности заболевания по ASDAS для сравнения групп использован критерий хи-квадрат Пирсона или точный тест Фишера с поправкой Беньямини-Йекутили.

Анализ непрерывных переменных выполнен с помощью модели смешанных эффектов, в которой в качестве фиксированных эффектов были приняты группа лечения или параметр выделения подгруппы, визит и фактор взаимодействия группы и визита. Представлена разница скорректированных средних с 95% ДИ и значениями p для сравнений СЕНИ 5 мг/кг – плацебо/СЕНИ 5 мг/кг и СЕНИ 7 мг/кг – плацебо/СЕНИ 5 мг/кг. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Референтным принималось значение параметра в группе плацебо/СЕНИ 5 мг/кг.

Для количественных параметров оценивали внутригрупповую динамику относительно исходного уровня. Различия внутри группы считали статистически значимыми, если 95% ДИ для скорректированных средних не содержал ноль.

Подгрупповой анализ по наличию и отсутствию коморбидности проводился на объединенной популяции пациентов, получивших в анализируемом периоде терапии СЕНИ вне зависимости от дозы. Для бинарных переменных использована обобщенная линейная модель смешанных эффектов с подгруппой коморбидности, визитом, фактором взаимодействия подгруппы и визитом в качестве фиксированных эффектов, а также пациентов в качестве случайного эффекта. Были определены ОШ с 95% ДИ и значениями p для сравнений подгрупп пациентов с 1-2 или ≥ 3 коморбидными состояниями с подгруппой пациентов без коморбидной патологии. Дополнительно, для анализа непрерывных переменных применена модель смешанных эффектов с подгруппой коморбидности, визитом и фактором взаимодействия подгруппы и визита в качестве фиксированных эффектов. Представлена разница скорректированных средних с 95% ДИ и значениями p для сравнения подгрупп пациентов с 1-2 или ≥ 3 коморбидными состояниями с подгруппой пациентов без коморбидной патологии.

Заполнение пропущенных значений не выполняли, пропуски в исходах исключали из анализа.

Результаты

Девять из 269 взрослых пациентов, включенных в исследование, выбыли до введения исследуемого препарата. Остальные 260 участников были рандомизированы на три группы: СЕНИ в дозе 5 мг/кг ($n=103$), СЕНИ 7 мг/кг ($n=107$) или плацебо ($n=50$). Клинико-демографические параметры исследуемой популяции пациентов подробно представлены ранее [2]. Около 80% пациентов составили мужчины европеоидной расы в возрасте около 35-40 лет с продолжительностью заболе-

ТАБЛИЦА 1. Изменение параметров эффективности на неделях 24, 36 и 48 относительно исходного уровня

Параметр эффективности	СЕНИ 5 мг/кг (N=103)	СЕНИ 7 мг/кг (N=107)	Плацебо/ СЕНИ 5 мг/кг (N=50)
BASDAI			
неделя 24	-2,88±1,75**	-2,69±1,91**	-1,71±2,13
неделя 36	-3,16±1,92**	-2,97±2,07**	-2,24±1,99*
неделя 48	-3,28±1,87**	-2,83±1,98*	-2,46±2,08*
ASDAS			
неделя 24	-1,47±0,87**	-1,47±1,08**	-0,81±0,94
неделя 36	-1,57±0,96*	-1,53±1,07*	-1,38±0,98*
неделя 48	-1,64±0,95*	-1,55±1,04*	-1,40±0,91*
BASFI			
неделя 24	-1,96±1,98**	-1,71±2,18**	-0,81±2,17
неделя 36	-1,89±2,14*	-1,85±2,27*	-1,55±2,06*
неделя 48	-2,14±2,04*	-1,80±2,36*	-1,75±2,18*
Оценка общей интенсивности боли в спине (BASDAI №2)			
неделя 24	-3,2±2,17**	-3,2±2,25**	-2,0±2,15
неделя 36	-3,3±2,34*	-3,5±2,49*	-2,8±2,32*
неделя 48	-3,5±2,35**	-3,2±2,38*	-2,5±2,34*
Оценка интенсивности ночной боли в спине по ЧРШ			
неделя 24	-2,6±2,21**	-3,1±2,74**	-1,7±2,09
неделя 36	-3,3±2,29*	-3,3±2,81*	-2,6±2,48*
неделя 48	-3,3±2,20*	-3,4±2,74*	-2,8±2,63*
Оценка активности заболевания пациентом по ЧРШ			
неделя 24	-2,6±2,02*	-3,0±2,25**	-1,9±2,62
неделя 36	-3,0±2,46*	-3,1±2,53*	-3,0±2,50*
неделя 48	-3,4±2,33*	-3,2±2,29*	-2,9±2,33*
СРБ высокочувствительный (мг/л)			
неделя 24	-10,7±15,88**	-11,2±17,76**	-2,5±17,02
неделя 36	-10,7±16,41*	-10,9±14,86*	-11,5±15,86*
неделя 48	-11,4±16,50*	-11,4±14,62*	-12,3±15,68*
Индекс SPARCC по позвоночнику			
неделя 24	-4,7±10,51**	-6,8±10,77**	-0,8±8,47
неделя 48	-6,6±9,62*	-10,1±10,89*	-7,4±9,93*

Примечание: приведены средние и стандартные отклонения. ЧРШ – числовая рейтинговая шкала. *статистическая значимость различий между группами СЕНИ в дозах 5 мг/кг и 7 мг/кг и группой плацебо на 24-й неделе, определенная с помощью 95% ДИ разницы скорректированных средних. **статистическая значимость изменения показателя внутри группы относительно исходного уровня, определенная с помощью 95% ДИ скорректированного среднего

вания от момента появления симптомов до включения в исследование более 10 лет, а от момента постановки диагноза – 5-6 лет. Около 70% рандомизированных пациентов имели очень высокую активность аксСпА по индексу ASDAS, при этом у 12-16% пациентов в исследуемых группах в анамнезе наблюдался увеит в качестве внескелетного проявления аксСпА.

Оценка эффективности терапии сенипрутугом на протяжении 48 недель терапии. В течение 24-недельного плацебо-контролируемого периода, начиная с первой недели, препарат в обеих дозах вызывал значимое снижение параметров системного воспаления и активности заболевания, а также функциональных нарушений. Динамика концентрации СРБ, индексов ASDAS, BASDAI и BASFI по сравнению с исходными значениями, а также оценки активности заболевания и выраженности боли в спине и ночной боли в спине представлена на рис. 2 и в табл. 1. На 24-й неделе терапии статистически значимая разница с плацебо выявлена по всем оцени-

ваемым параметрам в группе СЕНИ 7 мг/кг и по подавляющему большинству из них в группе СЕНИ 5 мг/кг. На 36 и 48-й неделях различий между группами не выявлено, что обусловлено переключением пациентов с плацебо на СЕНИ. При этом положительная динамика параметров эффективности от исходных значений констатирована в обеих группах СЕНИ во всех временных точках, а в группе сравнения – начиная с 36-й недели, т.е. после перевода пациентов с плацебо на СЕНИ (табл. 1).

На протяжении всего периода терапии СЕНИ наблюдалось непрерывное увеличение относительного числа пациентов, достигших низкой активности и неактивного заболевания по индексу ASDAS (табл. С1 в приложении, рис. 3). Уже к четвертой неделе терапии в обеих группах СЕНИ относительное число таких пациентов превысило 25%. Начиная с 24-й недели и до конца анализируемого периода, оно продолжало увеличиваться и достигло 40% в группе СЕНИ 7 мг/кг. При этом относительное число пациентов с очень высокой активностью р-аксСпА прогрессивно уменьшалась на протяжении всего проанализированного периода, в частности в группе СЕНИ 7 мг/кг к 48-й неделе оно снизилось в 5,5 раз с 65,4% до 12,1%.

Положительная динамика клинических параметров и острофазовых показателей воспаления коррелировала с данными магнитно-резонансной томографии. В обеих группах СЕНИ к 24-й неделе выявлено статистически значимое по сравнению с плацебо снижение индекса SPARCC по позвоночнику (рис. 4А, табл. 1). К 48-й неделе положительная динамика SPARCC

не отличалась между тремя группами в результате переключения пациентов с плацебо на СЕНИ на 24-й неделе исследования. Положительная динамика индекса SPARCC по крестцово-подвздошным сочленениям на 24-й неделе в обеих группах СЕНИ численно превосходила таковую в группе плацебо, в то время как к 48-й неделе она была сопоставимой в трех группах (рис. 4Б, табл. 1).

Относительное число пациентов, достигших ASAS20/ASAS40, ASAS5/6, частичной ремиссии по ASAS, ASDAS-CII и ASDAS-MI, значимо увеличивалась с первых недель терапии, а достигнутый эффект сохранялся до 48-й недели (табл. С1 в приложении, рис. 5). Обращает внимание, что относительное число пациентов с клинически значимым снижением ASDAS достоверно увеличивалось в основных группах и через 12 недель достигло 63,6% в группе СЕНИ 7 мг/кг (рис. 5Д).

Таким образом, к 48-й неделе терапии СЕНИ в дозах

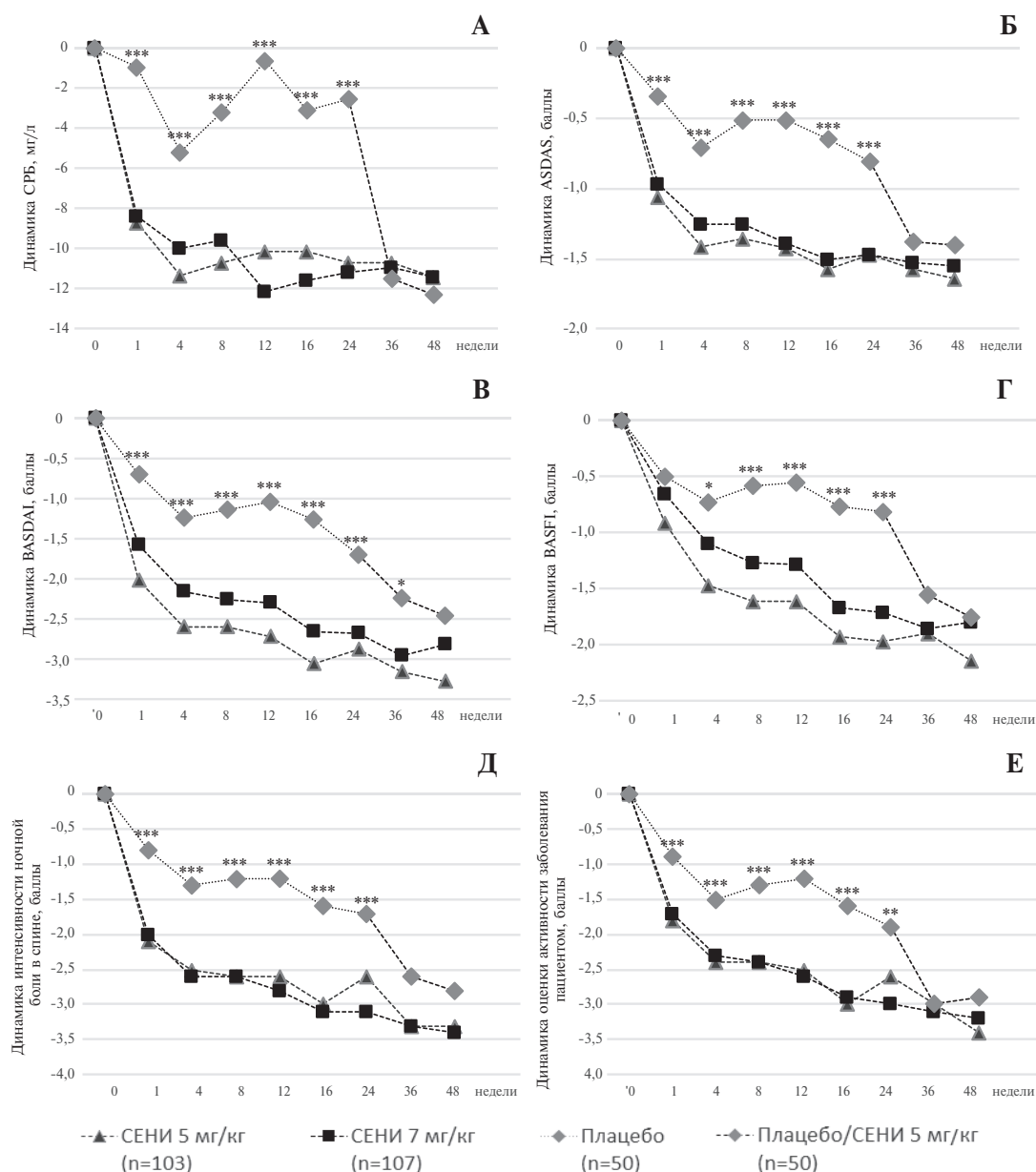


Рис. 2. Динамика показателей эффективности относительно исходного уровня (популяция FAS): CPB (А), ASDAS (Б), BASDAI (В), BASFI (Г), интенсивность ночной боли в спине (Д) и оценка активности заболевания (Е). *статистически значимые различия между группами СЕНИ 5 мг/кг и плацебо/СЕНИ 5 мг/кг; **статистически значимые различия между группами СЕНИ 7 мг/кг и плацебо/СЕНИ 5 мг/кг; ***статистически значимые различия между обеими группами СЕНИ 5 мг/кг и 7 мг/кг и плацебо/СЕНИ 5 мг/кг

5 мг/кг и 7 мг/кг констатировано сохранение, а по ряду показателей и нарастание клинического эффекта, достигнутого во время плацебо-контролируемого периода. При этом в группе плацебо после перевода на 24-й неделе на терапию СЕНИ наблюдалась быстрая положительная динамика, что определило отсутствие статистически значимых различий между группами.

Оценка безопасности терапии сенипрутолом на протяжении 48 недель. Безопасность терапии оценивали у всех 260 рандомизированных пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата или

плацебо. Кроме того, безопасность анализировали за период от 24-й до 48-й недели терапии у 252 пациентов, получивших исследуемый препарат на 24-й неделе (n=252). НЯ и НР, развившиеся в течение 48 недель, представлены в табл. 2. На 24-й неделе исследования пациенты группы плацебо начинали получать СЕНИ, поэтому анализ данных по безопасности был проведен с разделением на НЯ/НР, зарегистрированные в течение плацебо-контролируемого периода (результаты представлены ранее [2]), и НЯ/НР, начавшиеся не ранее недели 24 и до недели 48, у участников, получивших

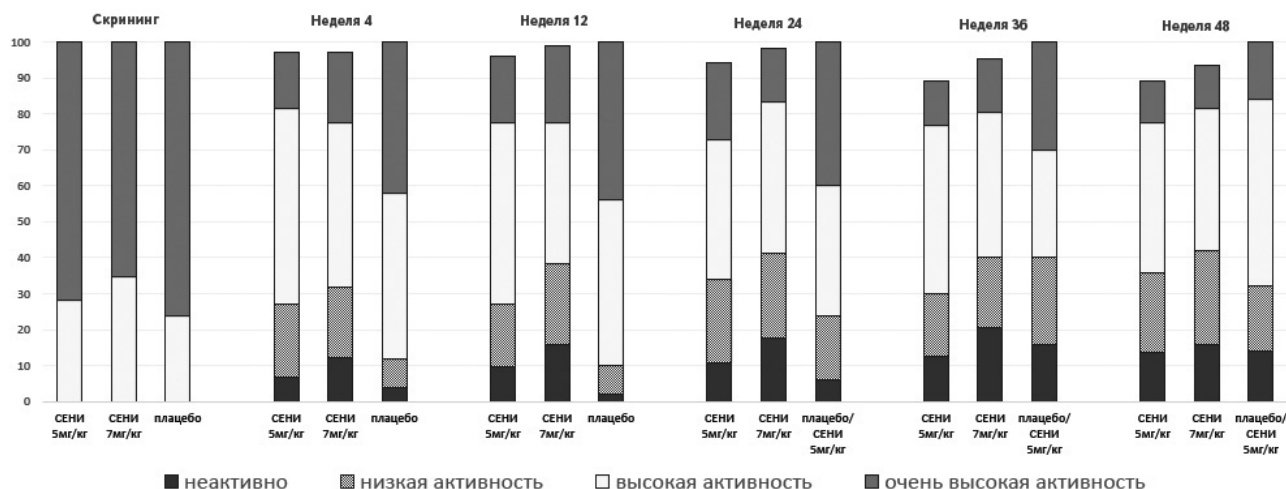


Рис. 3. Динамика статуса активности заболевания по индексу ASDAS по группам (популяция FAS). Неактивное – ASDAS <1,3, низкая активность – ASDAS ≥1,3 и <2,1, высокая – ASDAS ≥2,1 и ≤3,5, очень высокая – ASDAS >3,5)

исследуемую терапию на неделе 24 (табл. С2 в приложении).

В ходе проанализированного периода летальных исходов не было. Тяжесть зарегистрированных ИР не превышала 3-й степени. Основными НЯ, связанными с терапией СЕНИ, были инфузионные реакции (ИР), которые отражают механизм действия препарата и обусловлены деплецией таргетных Т-клеток. Подавляющее большинство ИР наблюдались в ходе первой инфузии, когда происходит деплеция основного пула TRBV9⁺ Т-лимфоцитов [2]. В течение 48 недель ИР были зарегистрированы у 161 (61,9%) из 260 пациентов, однако в большинстве случаев их степень тяжести расценена как умеренная и легкая. Так, во время первой инфузии ИР наблюдались у 157 (60,4%) из 260 пациентов, в том числе легкие у 33 (21,0%) из 157, умеренной степени тяжести у 117 (74,5%) и тяжелые у 7 (4,5%). Во время второй инфузии ИР зарегистрированы у 9 (3,5%)

из 256 пациентов, в том числе легкие у 5 (55,6%) из 9 и умеренной степени тяжести у 4 (44,4%). За анализируемый период третью инфузию получили 195 пациентов в группах СЕНИ 5 мг/кг и 7 мг/кг. ИР развились у 4 (2,1%) из них, в том числе легкие у 3 и умеренной степени тяжести у 1. Проявлениями тяжелых ИР были лихорадка, озноб, покраснение, артериальная гипертония, жар, миалгия, крапивница и ларингит. Критериям серьезности соответствовали только 4 случая ИР (табл. 2). С целью улучшения переносимости терапии перед каждым введением СЕНИ проводилась премедикация, включавшая глюкокортикоиды, блокаторы H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов, парацетамол и антагонист 5-HT₃ рецепторов.

За период с 24-й до 48-й недели серьезные ИР были представлены единичными случаями среднего острого отита умеренной степени тяжести в группе СЕНИ 7 мг/кг (1/105) и тяжелой ИР в группе плацебо/СЕНИ

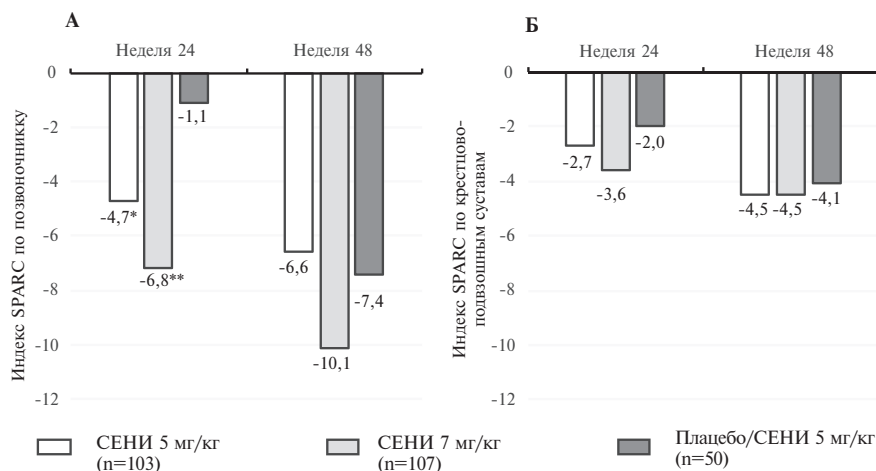


Рис. 4. Динамика индекса SPARCC (популяция FAS) по позвоночнику (А) и крестцово-подвздошным суставам (Б). *статистически значимые различия между группой СЕНИ 5 мг/кг и плацебо/СЕНИ 5 мг/кг, $p=0,047$; **статистически значимые различия между группами СЕНИ 7 мг/кг и плацебо/СЕНИ 5 мг/кг, $p=0,0007$

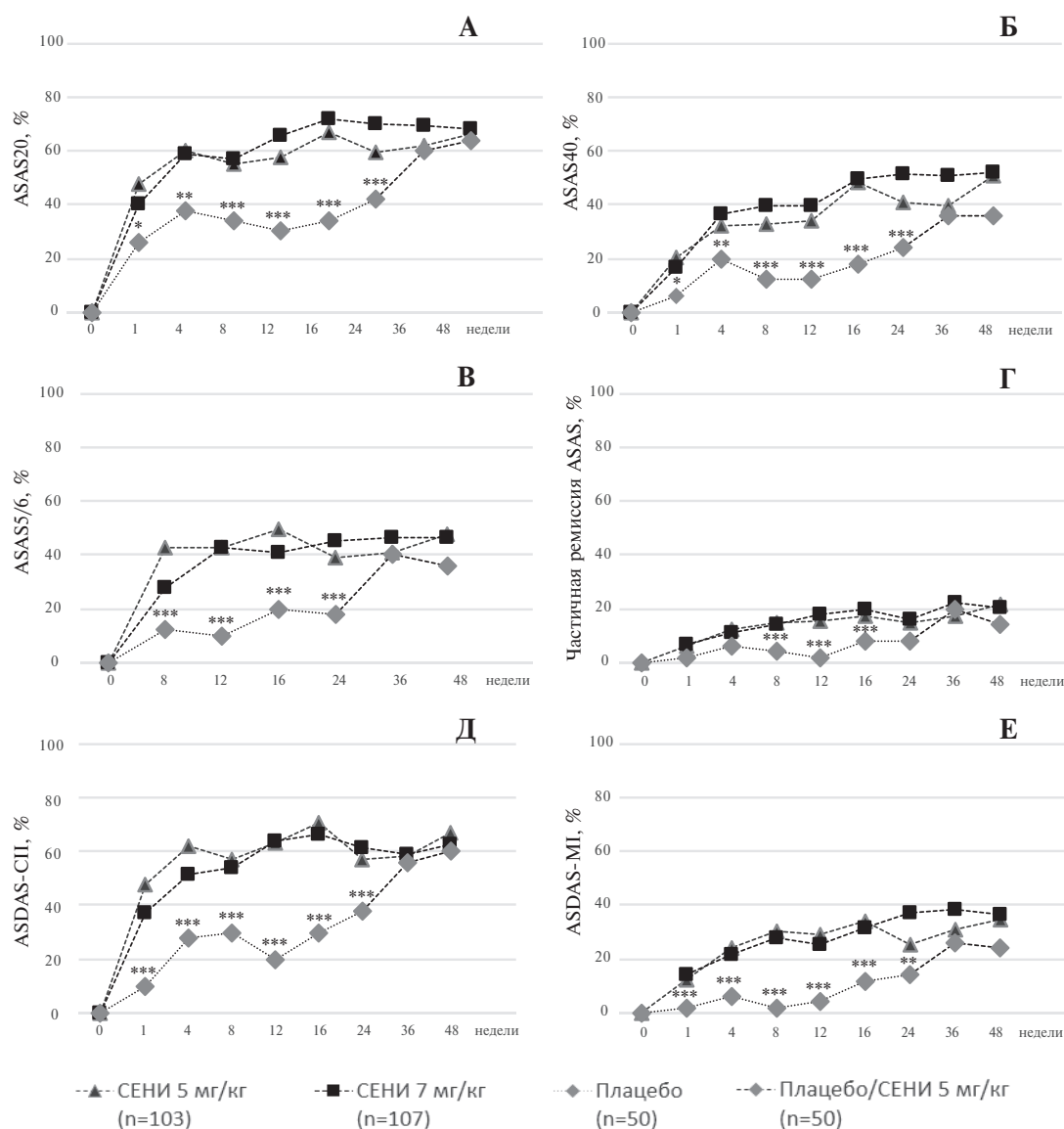


Рис. 5. Динамика (популяция FAS) относительного числа пациентов, достигших ответа по критериям ASAS20 (А), ASAS40 (Б), ASAS5/6 (В), частичной ремиссии по ASAS (Г), клинически значимого улучшения индекса ASDAS (Д) и значительно-го улучшения индекса ASDAS (Е). *статистически значимые различия между группами СЕНИ 5 мг/кг и плацебо/СЕНИ 5 мг/кг; **статистически значимые различия между группами СЕНИ 7 мг/кг и плацебо/СЕНИ 5 мг/кг; ***статистически значимые различия между группами СЕНИ 5 мг/кг и плацебо /СЕНИ 5 мг/кг и СЕНИ 7 мг/кг и плацебо/СЕНИ 5 мг/кг

5 мг/кг (1/50) (табл. С2 в приложении).

Инфекционные НР на протяжении 48 недель исследования наблюдались у 14 (5,4%) из 260 пациентов и были представлены в основном респираторными инфекциями. Все инфекции были легкой или умеренной степени тяжести. Единственный случай острого среднего отита умеренной тяжести соответствовал критериям серьезности в связи с необходимостью в госпитализации пациента. Следует отметить, что в течение плацебо-контролируемого периода частота инфекций составила 4,2% (11/260), а в период с 24-й до 48-й недели снизилась до 1,6% (4/252).

Профиль безопасности препарата по частоте и спектру НР не зависел от исследуемой дозы. Все развившиеся НР полностью разрешились без последствий.

Влияние коморбидности на частоту достижения клинического эффекта. Оцениваемые сопутствующие заболевания исходно имелись у 117 (55,7%) из 210 пациентов, получавших СЕНИ в дозах 5 мг/кг (n=103) или 7 мг/кг (n=107) с начала исследования, в том числе 1-2 – у 92 (43,8%) и ≥3 – у 25 (11,9%). Среди них преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, а также нарушения метаболизма и питания (табл. 3).

ТАБЛИЦА 2. Нежелательные явления за период 48 недель в популяции безопасности, n (%)

Категории НЯ	СЕНИ 5 мг/кг (N=103)	СЕНИ 7 мг/кг (N=107)	Плацебо/СЕНИ 5 мг/кг (N=50)
Любые НЯ	84 (81,6)	93 (86,9)	36 (72,0)
Любые НР	78 (75,7)	87 (81,3)	27 (54,0)
Серьезные НЯ	6 (5,8)	3 (2,8)	1 (2,0)
Серьезные НР	3 (2,9)	2 (1,9)	1 (2,0)
Инфузионная реакция	2 (1,9)	1 (0,9)	1 (2,0)
Степень 2	2 (1,9)	0	0
Степень 3	0	1 (0,9)	1 (2,0)
Средний отит острый	0	1 (0,9)	0
Степень 2	0	1 (0,9)	0
Дерматит	1 (1,0)	0	0
Степень 3	1 (1,0)	0	0
НР ≥3 степени тяжести по классификации СТCAE 5.0	3 (2,9)	5 (4,7)	3 (6,0)
Инфузионная реакция	1 (1,0)	3 (2,8)	3 (6,0)
Повышение АД	1 (1,0)	0	0
Повышение АСТ	0	1 (0,9)	0
Дерматит	1 (1,0)	0	0
Нейтропения	0	1 (0,9)	0
НР, зарегистрированные у ≥2% пациентов			
Инфузионная реакция	63 (61,2)	76 (71,0)	22 (44,0)
Степень 1	19 (18,4)	13 (12,1)	5 (10,0)
Степень 2	43 (41,7)	60 (56,1)	14 (28,0)
Степень 3	1 (1,0)	3 (2,8)	3 (6,0)
Инфекции и инвазии	5 (4,9)	7 (6,5)	2 (4,0)
Степень 1	3 (2,9)	1 (0,9)	0
Степень 2	2 (1,9)	6 (5,6)	2 (4,0)
Лимфопения	4 (3,9)	3 (2,8)	0
Степень 1	3 (2,9)	1 (0,9)	0
Степень 2	1 (1,0)	2 (1,9)	0
Анемия	5 (4,9)	1 (0,9)	0
Степень 1	2 (1,9)	0	0
Степень 2	3 (2,9)	1 (0,9)	0
Синусовая брадикардия	3 (2,9)	2 (1,9)	1 (2,0)
Степень 1	3 (2,9)	2 (1,9)	1 (2,0)
Пирексия	2 (1,9)	4 (3,7)	0
Степень 1	0	2 (1,9)	0
Степень 2	2 (1,9)	2 (1,9)	0

В зависимости от коморбидности 210 пациентов, получавших СЕНИ, были распределены на три подгруппы: (1) без сопутствующей патологии (n=93), (2) имеющие 1-2 коморбидных состояния (n=92) и (3) имеющие ≥3 и более коморбидных состояний (n=25). Исходная активность р-аксСпА статистически значимо не отличалась между тремя подгруппами: индекс ASDAS составил 3,92, 3,98 и 4,16 соответственно (рис. 6). Хотя индекс ASDAS был численно выше у полиморбидных пациентов, динамика средних его значений была сопоставима между подгруппами в большинстве точек (рис. 6). На протяжении первого месяца терапии наблюдалось значимое снижение активности р-аксСпА во всех подгруппах. На 8-й и 16-й неделях терапии констатируется меньшее снижение индекса ASDAS в подгруппе пациентов с ≥3 коморбидными состояниями по сравнению с подгруппой пациентов без коморбидных состояний (p=0,005 и p=0,048 соответственно). Однако, в период с 24-й до 48-й недели лечения динамика ASDAS была сходной в трех подгруппах.

Уменьшение активности р-аксСпА и выраженности системного воспаления, которое оценивали на основании лабораторных (снижение концентрации СРБ относительно исходного уровня) и комбинированных индексов (изменение индекса ASDAS по сравнению с

исходным уровнем и относительного числа пациентов, достигших клинически значимого [ASDAS-CII] и значительного [ASDAS-MI] улучшения), не зависело от наличия и количества сопутствующих заболеваний (рис. 7А-Г). Статистически значимые различия наблюдались только на 8-й неделе терапии, когда частота значительного улучшения по ASDAS в подгруппе пациентов без коморбидности была выше, чем в подгруппах пациентов с 1-2 или ≥3 коморбидными состояниями (p=0,018 и p=0,0003 соответственно). Дальнейшая динамика ASDAS-MI, вплоть до 48-й недели терапии, в исследуемых подгруппах не отличалась (рис. 7,Г).

Динамика активности заболевания, интенсивности боли в спине и ночной боли в спине, которые оценивались пациентами по ЧРШ, а также функционального статуса по индексу BASFI была сходной в трех подгруппах (рис. 8). В подгруппе пациентов с ≥3 коморбидными состояниями выявлено менее выраженное снижение активности заболевания на 8-й неделе (p=0,036) и интенсивности боли в спине на 24-й неделе терапии (p=0,038).

В подгруппе пациентов с ≥3 коморбидными состояниями отмечена статистически значимая меньшая частота достижения ASAS40 на неделях 8 (p=0,008) и 24 (p=0,024) и ASAS5/6 на неделе 24 (p=0,026) (рис. 9). К

ТАБЛИЦА 3. Частота сопутствующих заболеваний у пациентов, получавших СЕНИ в течение 48 недель, n (%)

Заболевания	СЕНИ 5 мг/кг (n=103)	СЕНИ 7 мг/кг (n=107)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	28 (27,2)	24 (22,4)
хронический гастрит	18 (17,5)	18 (16,8)
дуоденит, в том числе эрозивный	5 (4,9)	3 (2,8)
язва желудка или двенадцатиперст. кишки	0	2 (1,9)
эрозивный гастрит	2 (1,9)	2 (1,9)
хронический панкреатит	3 (2,9)	0
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	4 (3,9)	0
дуодено-гастральный рефлюкс	1 (1,0)	1 (0,9)
язвенный колит	1,0	0
Сердечно-сосудистые заболевания	25 (24,2)	15 (14,0)
артериальная гипертония	16 (15,5)	11 (10,3)
ишемическая болезнь сердца	1 (1,0)	1 (0,9)
хроническая сердечная недостаточность	2 (1,9)	0
неполная блокада правой ножки пучка Гиса	1 (1,0)	1 (0,9)
нарушения ритма	5 (4,8)	1 (0,9)
брадикардия	3 (2,9)	1 (0,9)
трепетание предсердий	1 (1,0)	0
фибрилляция предсердий	1 (1,0)	0
наджелудочковые экстрасистолы	1 (1,0)	0
желудочковые экстрасистолы	1 (1,0)	0
Нарушения метаболизма и питания	23 (22,3)	15 (14,0)
ожирение	16 (15,5)	9 (8,4)
сахарный диабет	2 (2,0)	2 (1,9)
нарушенная толерантность к глюкозе	3 (3,0)	1 (0,9)
гиперлипидемия	1 (1,0)	0
Заболевания крови и лимфатической системы	14 (13,6)	19 (17,8)
анемия	10 (9,7)	10 (9,3)
анемия хронического заболевания	3 (2,9)	6 (5,6)
железодефицитная анемия	0	2 (1,9)
лимфопения	1 (1,0)	0
лимфаденит	0	1 (0,9)
Заболевания печени и желчевыводящих путей	6 (5,8)	11 (10,3)
холелитиаз	1 (1,0)	4 (3,7)
хронический холецистит	2 (1,9)	1 (0,9)
полип желчного пузыря	3 (2,9)	1 (0,9)
стеатоз печени неалкогольный	2 (1,9)	3 (2,8)
Заболевания почек и мочевыводящих путей	10 (9,7)	7 (6,5)
нефро- или уролитиаз	4 (3,8)	6 (5,6)
киста почки	3 (2,9)	2 (1,9)
Остеопороз и остеопения	3 (2,9)	3 (2,8)
Заболевания легких	4 (3,9)	1 (0,9)
бронхит хронический	2 (1,9)	0
бронхиальная астма	1 (1,0)	1 (0,9)
легочный фиброз	1 (1,0)	0
Хронические инфекционные заболевания	2 (1,9)	7 (6,5)
хронический тонзиллит	2 (1,9)	1 (0,9)
хронический пиелонефрит	1 (1,0)	1 (0,9)
хронический синусит	0	2 (1,9)
хроническая герпетическая инфекция	0	1 (0,9)
хроническая цитомегаловирусная инфекция	0	1 (0,9)
хронический средний отит	0	1 (0,9)

48-й неделе терапии частота достижения частичной ремиссии по критериям ASAS в подгруппе полиморбидных пациентов составила лишь у 4% (1/24) пациентов ($p=0,009$), в то время как она не отличалась между подгруппами пациентов, у которых отсутствовали коморбидные состояния или имелись 1-2 коморбидные состояния (рис. 9).

Таким образом, во всех подгруппах на протяжении 48 недель терапии СЕНИ наблюдалось непрерывное улучшение всех параметров эффективности. Частота и спектр зарегистрированных НР не зависели от наличия

в анамнезе сопутствующих заболеваний. Развития коморбидной патологии *de novo* после инициации терапии исследуемым препаратом у участников исследования не зарегистрировано.

Обсуждение

Анализ 48 недель исследования ELEFTA продемонстрировал благоприятное соотношение клинической эффективности и безопасности терапии СЕНИ в дозах 7 мг/кг и 5 мг/кг, в том числе после переключения с плацебо. Снижение параметров системного воспаления и активности заболевания установлено уже в течение первой недели после начала терапии и сохранялось на протяжении всего изученного периода. Также у пациентов, получивших СЕНИ, наблюдалась выраженная положительная динамика функциональных возможностей.

При оценке профиля безопасности препарата СЕНИ в первую очередь обращает на себя внимание высокая частота ИР, преимущественно в ходе первой инфузии, которая обусловлена разрушением высокоактивных цитотоксических TRBV9⁺ Т-лимфоцитов, содержащих провоспалительные цитокины и хемокины. Предложенная премедикация, ступенчатый режим дозирования и тщательное наблюдение за пациентом обеспечивают управляемость данной НР. Это подтверждается умеренной или легкой степенью тяжести симптомов в большинстве случаев ИР, а также снижением их частоты и выраженности с каждой последующей инфузией. Следует отметить низкую частоту инфекций, в основном умеренной и легкой степени тяжести, при лечении СЕНИ, которая снижалась при длительном применении препарата.

Представленные данные свидетельствуют о перспективах воздействия на аутореактивные цитотоксические Т-лимфоциты с целью терапии аксСпА и подтверждают их роль в иммунопатогенезе заболевания у значимого числа пациентов. Поиск предикторов эффективности анти-TRBV9 терапии является сложной, но неотъемлемой задачей изучения нового механизма действия.

По сравнению с общей популяцией, пациенты с аксСпА имеют более высокий риск развития других заболеваний ввиду наличия общих факторов риска, влияния системного воспаления или последствий терапии, в частности, длительного применения НПВП [11]. По данным литературы [3-5,11], наличие у пациентов с аксСпА сопутствующих заболеваний снижает эффективность генно-инженерной биологической терапии с антицитокиновым механизмом действия, а также сопровождается более быстрой потерей эффекта назначенного ГИБП. При этом исследователи [3] отмечают, что у коморбидных пациентов важно не только оценивать достижение целевых значений низкой активности и неактивного заболевания, но и принимать во внимание положительную динамику объективных параметров активности заболевания и функционального статуса, чтобы избежать неоправданной отмены или переключения между ГИБП.

В большинстве работ рассматривается роль ограни-

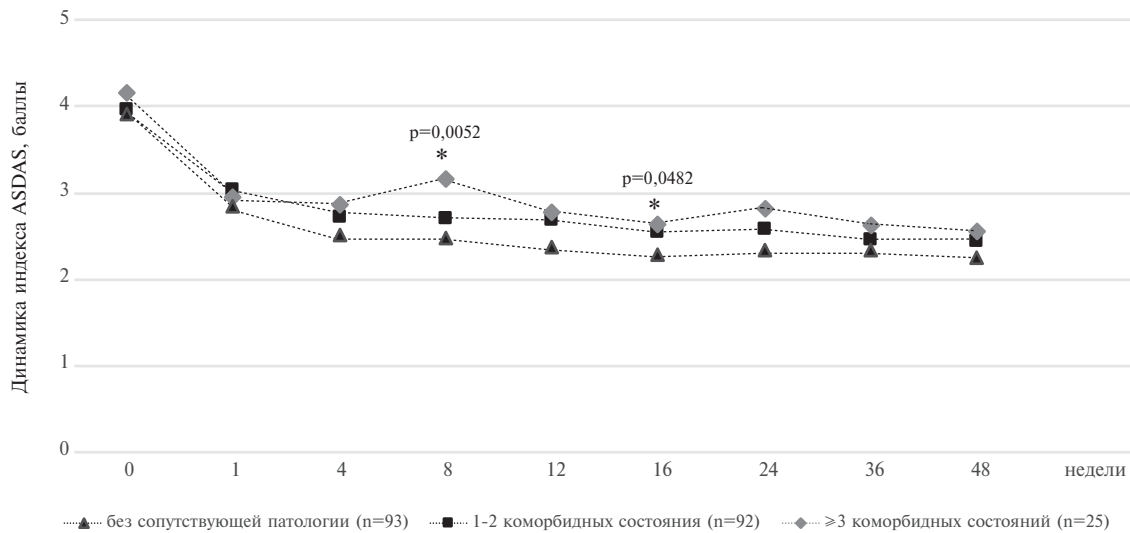


Рис. 6. Динамика среднего индекса ASDAS в трех подгруппах пациентов. * $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой пациентов без сопутствующей патологии

ченного числа заболеваний, которые являются коморбидными по отношению к аксСпА, например, патологии сердечно-сосудистой или костной системы, почек или желудочно-кишечного тракта [11]. Принимая во внимание отсутствие четкого терминологического деле-

ния на “коморбидную” и “сопутствующую” патологию в отношении ряда нозологий, а также необходимость учета совокупного влияния сопутствующих заболеваний на эффективность терапии СЕНИ, в представленной работе проведена оценка наиболее часто встречающих-

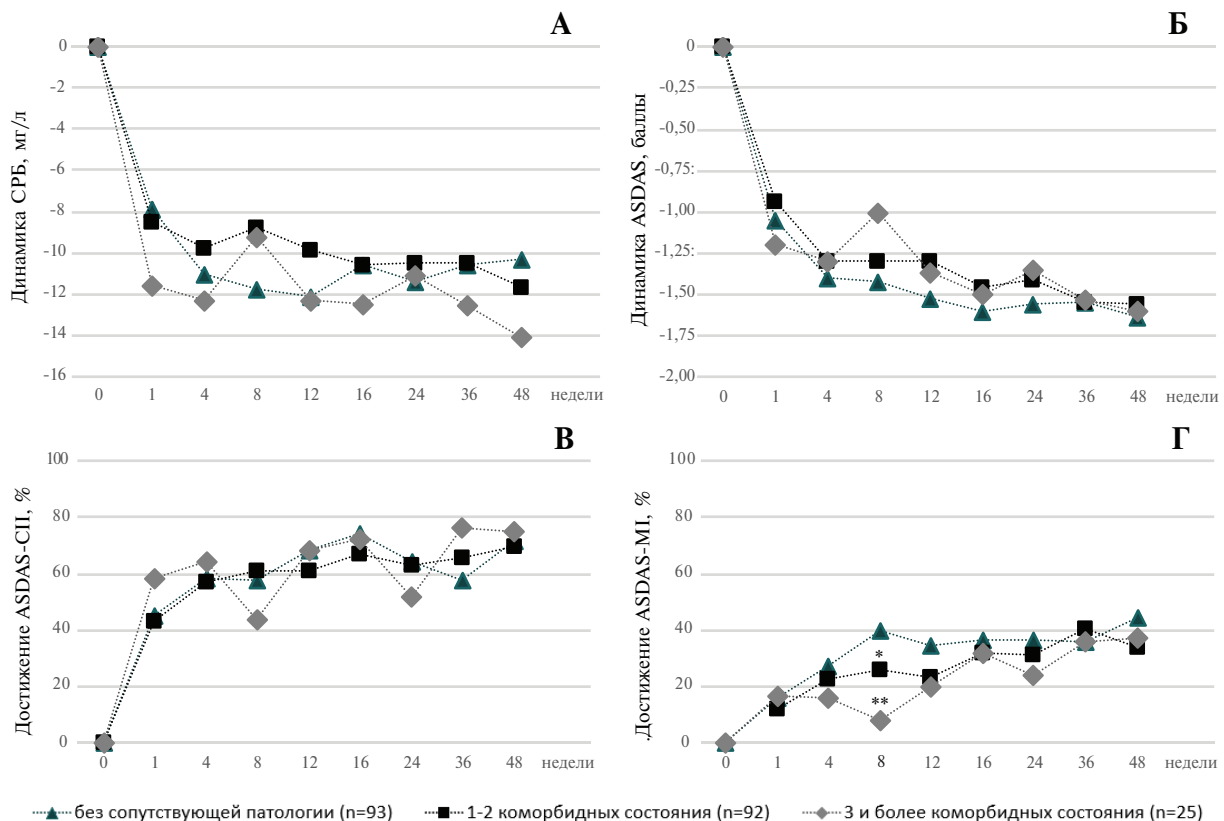


Рис. 7. Динамика уровня СРБ (А), индекса ASDAS (Б) и относительного числа пациентов, достигших ASDAS-CII (В) и ASDAS-MI (Г) в трех подгруппах пациентов. * $p = 0,018$ при сравнении подгруппы пациентов без сопутствующей патологии и подгруппы с 1-2 коморбидными состояниями; ** $p = 0,0003$ при сравнении подгруппы пациентов без сопутствующей патологии и подгруппы с ≥ 3 коморбидными состояниями

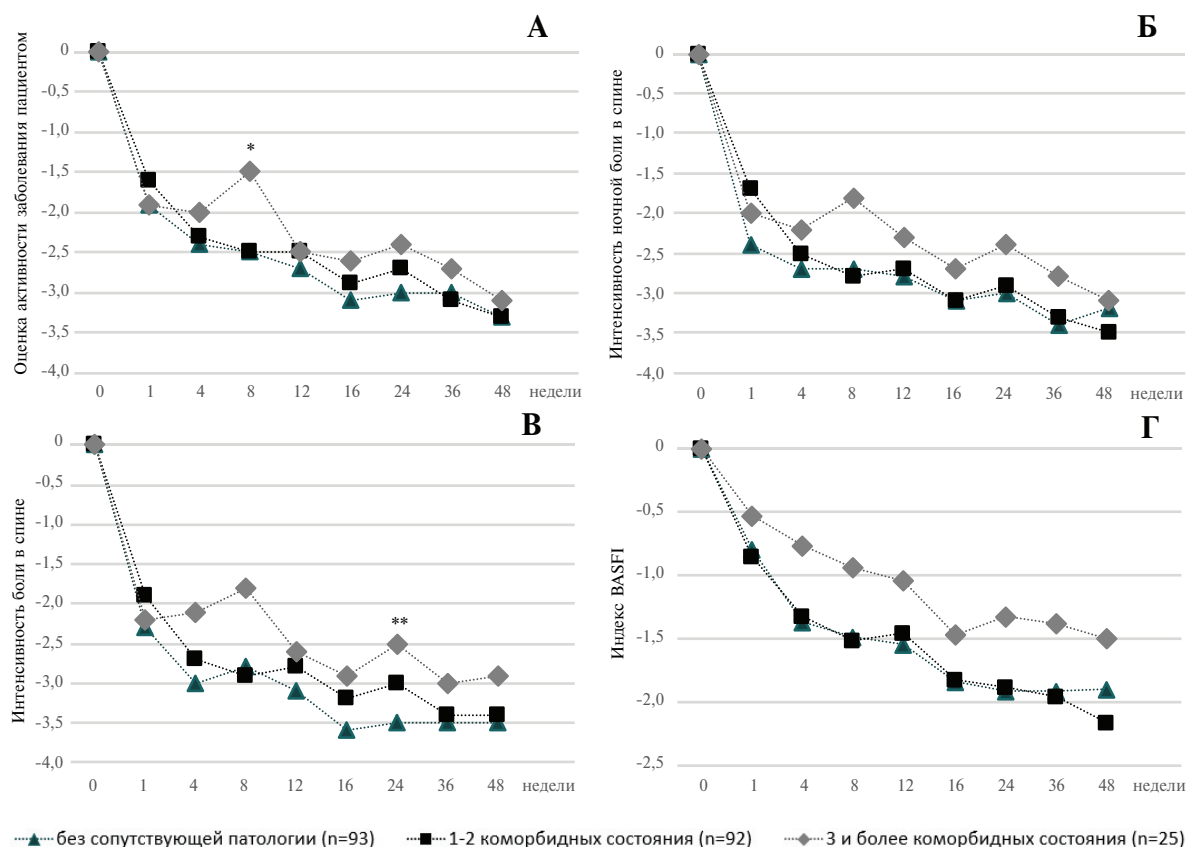


Рис. 8. Динамика параметров эффективности, оцениваемых пациентом, в трех подгруппах: **А** — оценка активности заболевания; **Б** — оценка интенсивности ночной боли в спине; **В** — оценка интенсивности боли в спине (вопрос BASDAI №2); **Г** — индекс BASFI. * $p=0,036$ и ** $p=0,038$ при сравнении подгруппы с ≥ 3 и более коморбидными состояниями с подгруппой пациентов без сопутствующей патологии

ся хронических неинфекционных заболеваний и хронических инфекций, которые были указаны в анамнезе исследуемых пациентов. Данный подход согласуется с проведенными ранее исследованиями S. Zhao и соавт. [3,11]. В исследовании ELEFTA сопутствующие заболевания наблюдались у 55,7% пациентов, получивших терапию СЕНИ. Среди них преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой

системы и обмена веществ. Исследованная выборка пациентов несколько отличается от ранее описанной выборки пациентов со СпА, получавших ингибиторы ФНО α в обычной клинической практике в Российской Федерации [7]. В этой выборке частота сопутствующей патологии, преимущественно сердечно-сосудистых заболеваний, превышала 85%. Данный факт может объясняться различиями дизайна исследований, в частно-

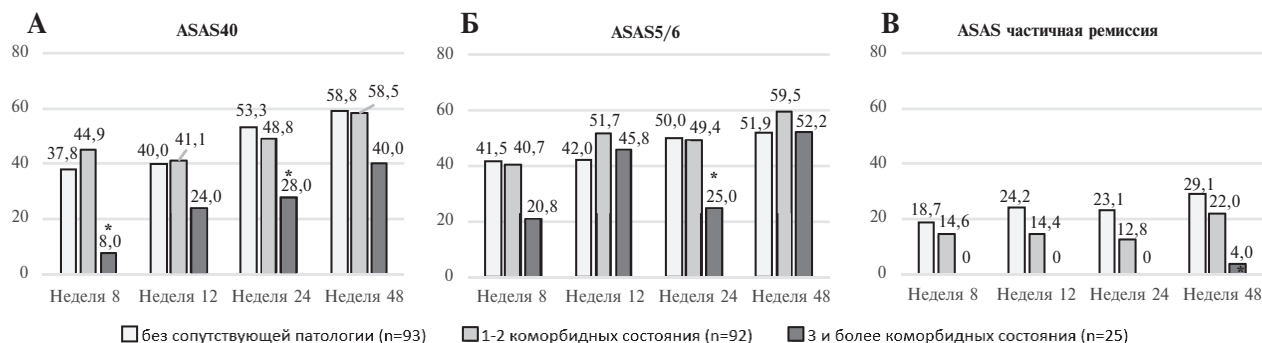


Рис. 9. Динамика относительного числа (%) пациентов, достигших ответа по критериям ASAS40 (А) и ASAS5/6 (Б) и частичной ремиссии ASAS (В) в трех подгруппах. * $p<0,05$ при сравнении с подгруппой пациентов без сопутствующей патологии

сти в рандомизированное клиническое исследование не включали пациентов с выраженной соматической патологией, которая, по мнению исследователя, создавала неприемлемый риск для пациентов при применении исследуемого препарата. Кроме того, в нашем исследовании отсутствовали пациенты с фибромиалгией, которая была критерием невключения в клиническое исследование ELEFTA. Известно, что фибромиалгия у пациентов с аксСпА ассоциирована с худшим ответом на терапию и необходимостью переключения между ГИБП [4]. С другой стороны, спектр сопутствующих заболеваний у пациентов в клиническом исследовании ELEFTA соответствует наиболее частым коморбидным состояниям, с которыми сталкивается ревматолог у пациентов со СпА [12].

В нашей работе клиническая эффективность СЕНИ у пациентов с р-аксСпА в целом не зависела от наличия и количества сопутствующих заболеваний. Динамика некоторых параметров эффективности (индекс ASDAS, интенсивность боли и активность заболевания по ЧРШ, частота достижения ASDAS-MI, ASAS40 и ASAS5/6) на 8-й и 24-й неделях в подгруппе пациентов с ≥ 3 коморбидными состояниями уступала таковой в двух других подгруппах, однако при комплексной оценке результаты терапии на протяжении 48 недель были сходными вне зависимости от наличия коморбидности. Это может отражать более медленное развитие клинического эффекта у пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями. Полученные данные позволяют сделать вывод, что наличие коморбидности не препятствует достижению и сохранению клинического эффекта анти-TRBV9 терапии. Можно предположить, что это обусловлено воздействием СЕНИ на базовый элемент патогенеза в виде аутореактивных TRBV9⁺ Т-лимфоцитов и отсутствием прямого влияния на провоспалительные цитокины.

Системное воспаление, характеризующееся увеличением продукции провоспалительных цитокинов, не только определяет выраженность симптомов аксСпА, но и способствует развитию и прогрессированию коморбидных состояний. ГИБП с антицитокиновым механизмом действия могут оказывать различное влияние на течение коморбидной патологии. Так, ингибирование ФНО α может ухудшить течение сердечной недостаточности [14], в то время как подавление интерлейкина-17, наоборот, может благоприятно воздействовать на сердечно-сосудистую патологию [15]. Неоднородность иммунопатогенеза аксСпА определяет различный вклад провоспалительных цитокинов или их комбинаций в клинические проявления у конкретного пациента. В связи с этим воздействие на более ранний этап патогенеза аксСпА в виде деpleции аутореактивных TRBV9⁺ Т-лимфоцитов без полного подавления функций отдельных провоспалительных цитокинов представляется перспективным, в том числе у пациентов с множественной сопутствующей патологией. Более ранний диагноз и своевременное назначение эффективной терапии являются основой не только для успешно-

го снижения активности аксСпА, но и для возможного предупреждения развития ряда коморбидных заболеваний, патогенетически связанных с ним. Наше исследование показало, что СЕНИ не оказывает негативного воздействия на течение сопутствующих заболеваний у пациентов с аксСпА.

Приведенные результаты охватывают 48 недель терапии, в связи с чем для подтверждения полученных данных необходима дополнительная оценка безопасности и долгосрочности сохранения клинического эффекта при более продолжительном применении СЕНИ, в том числе у коморбидных пациентов.

Заключение

Сенипруг характеризуется стабильной клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности на протяжении 48 недель терапии. Наличие коморбидных состояний не оказывает существенного негативного влияния на достижение клинического эффекта и его сохранение у пациентов с р-аксСпА.

Конфликт интересов: Исследование выполнено при спонсорской поддержке АО «БИОКАД». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также в принятии решения о представлении статьи для публикации. Авторы не получали гонорар за статью. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Ю.Н. Линькова, А.В. Зинкина-Орихан, Г.А. Виндерская, М.А. Морозова и П.С. Пухтинская являются сотрудниками АО «БИОКАД».

1. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, et al. Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med* 2023;(29):2731–6.
2. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Лила А.М. и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9⁺ Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA. *Научно-практическая ревматология* 2024;62(1):65–80 [Nasonov EL, Mazurov V.I, Lila AM, et al. Effectiveness and safety of BCD180, anti-TRBV9⁺ T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA. *Rheumatology Science and Practice* 2024;62(1):65–80 (In Russ.)].
3. Zhao SS, Jones GT, Macfarlane GJ, et al. Comorbidity and response to TNF inhibitors in axial spondyloarthritis: longitudinal analysis of the BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(9):4158–65.
4. López-Medina C, Molto A. Comorbidity management in spondyloarthritis. *RMD Open* 2020;6:e001135.
5. Ramiro S, Nikiforou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023; 82:19–34.
6. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1511–21.
7. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Жугрова Е.С., Шиманьски Д.А. Проблемы коморбидности у пациентов с остеопорозом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова* 2024; 3(16):87–98.
8. Самигуллина Р.Р., Василенко Е.А., Мазуров В.И. Влияние коморбидной патологии на течение спондилоартритов у пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию. *Терапия* 2023;9(1):29–36.
9. Гайдуква И.З., Сидорчук И.В., Чудинов А.Л., Инамова О.В. Трудности подбора генно-инженерной терапии у пациента с поражением сердечно-сосудистой системы при анкилозирующем спондилите (болезни Бехтерева). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(2):89–93 [Gaydukova IZ, Sidorchuk IV, Chudinov AL, Inamova OV. Difficulties in selecting genetically engineered therapy in a patient with cardiovascular disorder in ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Russian Medical Journal* 2024;8(2):89–93 (In Russ.)].
10. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинин А.М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2024;23(3):3996 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention* 2024;23(3):3696. (In Russ.)].

11. Zhao SS, Robertson S, Reich T, et al. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(4):iv47-57.
12. Самигуллина Р.Р., Мазуров В.И., Василенко Е.А., Трофимов Е.А. Частота и особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах. *Cardiac Arrhythmias* 2023; 4(3):33-44 [Samigullina RR, Mazurov VI, Vasilenko EA, Trofimov EA. Frequency and features of cardiovascular diseases in spondyloarthritis. *Cardiac Arrhythmias* 2023;3(4):33-44 (In Russ.)].
13. Балабанова Р.М. Анкилозирующий спондилит и коморбидность: безопасность длительного применения нимесулида. *Современная ревматология* 2017;11(4):79-82 [Balabanova RM. Ankylosing spondylitis and comorbidity: safety of long-term use of nimesulide. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2017;11(4):79-82 (In Russ.)].
14. Лапшина С.А., Дубинина Т.В., Бадюкин В.В. и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозирующий спондилит). *Научно-практическая ревматология* 2016;54(1):75-9 [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice* 2016;54(1S):75-9 (In Russ.)].
15. Queiro R, Aurtecochea E, Alonso Castro S, et al. Interleukin-17-targeted treatment in patients with spondyloarthritis and associated cardiometabolic risk profile. *Front Immunol* 2023;14:1203372.

*¹ ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова” Минздрава России, Санкт-Петербург, ² ФГБНУ “Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой”, Москва, ³ ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, Москва, ⁴ ФГАУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, ⁵ СПб ГБУЗ “Клиническая ревматологическая больница № 25”, Санкт-Петербург, ⁶ ГБУЗ города Москвы “Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова”, Москва, ⁷ ФГАУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, ⁸ ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН”, Новосибирск, ⁹ ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” Минздрава России, Казань, ¹⁰ ГАУЗ “Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан”, Казань, ¹¹ АО “БИОКАД”, Санкт-Петербург

The efficacy and safety of Seniprutug in active radiographic axial spondyloarthritis and the impact of comorbidity on achieving the clinical effect: the results of 48 weeks of ELEFTA study

V.I. Mazurov¹, A.M. Lila^{2,3}, E.L. Nasonov^{2,4}, I.Z. Gaydukova^{1,5}, T.V. Dubinina², A.A. Klimenko^{6,7}, M.A. Korolev⁸, S.A. Lapshina^{9,10}, R.R. Samigullina¹, Y.N. Lin'kova¹, A.V. Zinkina-Orikhan¹, G.A. Vinderskaya¹, M.A. Morozova¹, P.S. Pukhtinskaia¹

¹ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, ² Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, ³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, ⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ⁵ Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital №25, Saint Petersburg, ⁶ Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow, ⁷ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, ⁸ Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, ⁹ Kazan State Medical University, Kazan, ¹⁰ Republican Clinical Hospital, Kazan, ¹¹ JSC BIOCAD

Aim. To evaluate the efficacy and safety of 48 weeks treatment with Seniprutug (SENI) in patients with active radi-

ographic axial spondyloarthritis (r-axSpA) and to evaluate the impact of comorbidity on achieving the clinical effect.

Material and methods. 260 HLA-B27+ biologic-naïve patients with active r-axSpA were randomized into three groups and were treated with SENI 5 mg/kg (n=103), SENI 7 mg/kg (n=107) or placebo (n=50). SENI was administered at weeks 0, 12 and 36. Patients from the control group received placebo at weeks 0 and 12 and were treated with SENI 5 mg/kg at weeks 24 and 36. The impact of comorbidity on the efficacy was studied in 210 patients treated with SENI 5 or 7 mg/kg at weeks 0, 12 and 36 in the subgroups of patients with 1-2 or ≥ 3 comorbidities versus patients without concomitant diseases.

Results. Treatment with SENI 5 and 7 mg/kg resulted in decrease in the disease activity (ASDAS and BASDAI), acute-phase reactants and the SPARCC score and improvement in functional limitation (BASFI). Over 24 weeks, all efficacy parameters were significantly different from placebo. Over the next 24 weeks, there were no differences between the three groups, since patients from the placebo group were switched to SENI. In SENI 7 mg/kg group, the proportion of patients with very high disease activity has decreased from 65.4% at screening to 12.1% at week 48, whereas the proportion of patients with inactive disease or low activity has increased up to 40.0%. Infusion reactions that were mostly mild or moderately severe and developed during the first infusion of SENI were the most common adverse events (61.9%). The occurrence of infections that mostly affected the respiratory tract was low (5.4%). The efficacy of SENI did not significantly depend on the comorbidity.

Conclusion. SENI showed stable clinical efficacy and a favorable safety profile over 48 weeks period. Its efficacy did not depend on comorbidity.

Key words: *Seniprutug, axial spondyloarthritis, TRBV9⁺ T-lymphocytes, anti-TRBV9 monoclonal antibody.*

Conflict of interest: the study was sponsored by JSC BIOCAD. The sponsor participated in the development of the study project, study program support, and the decision to submit the article for publication. The authors did not receive any fees for the article. The conflict of interest did not affect the results of the study. A.V. Zinkina-Orikhan, Yu.N. Linkova, P.S. Pukhtinskaya, M.A. Morozova, G.A. Vinderskaya are the employees of JSC BIOCAD.

Correspondence to: P. Pukhtinskaya. Svyazi str, 34A, Saint Petersburg, 198515, Russia. pukhtinskaia@biocad.ru.

To cite: Mazurov VI, Lila AM, Nasonov EL, et al. The efficacy and safety of Seniprutug in active radiographic axial spondyloarthritis and the impact of comorbidity on achieving the clinical effect: the results of 48 weeks of ELEFTA study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2025;34(1):20-32 (In Russ.)). DOI 10.32756/0869-5490-2025-1-20-32.

ТАБЛИЦА С1. Основные результаты анализа эффективности на неделях 24, 36 и 48, п (%)

Параметр эффективности	СЕИ 5 мг/кг (N=103)		СЕИ 7 мг/кг (N=107)		Плацебо/СЕИ 5 мг/кг (N=50)
	n (%)	p или ОШ (95%)	n (%)	p или ОШ (95%)	
Неактивное (ASDAS <1,3)					
неделя 24	11 (10,7)	н.з.	19 (17,8)	н.з.	3 (6,0)
неделя 36	13 (12,6)	н.з.	22 (20,6)	н.з.	8 (16,0)
неделя 48	14 (13,6)	н.з.	17 (15,9)	н.з.	7 (14,0)
Низкая активность (ASDAS ≥1,3 и <2,1)					
неделя 24	24 (23,3)	н.з.	25 (23,4)	н.з.	9 (18,0)
неделя 36	18 (17,5)	н.з.	21 (19,6)	н.з.	12 (24,0)
неделя 48	23 (22,3)	н.з.	28 (26,2)	н.з.	9 (18,0)
Высокая активность (ASDAS ≥2,1 и ≤3,5)					
неделя 24	40 (38,8)	н.з.	45 (42,1)	н.з.	18 (36,0)
неделя 36	48 (46,6)	0,03 ¹	43 (40,2)	н.з.	15 (30,0)
неделя 48	43 (41,7)	н.з.	42 (39,3)	н.з.	26 (52,0)
Очень высокая активность (ASDAS >3,5)					
неделя 24	22 (21,4)	0,04 ¹	16 (15,0)	0,002 ¹	20 (40,0)
неделя 36	13 (12,6)	н.з.	16 (15,0)	н.з.	15 (30,0)
неделя 48	12 (11,7)	н.з.	13 (12,1)	н.з.	8 (16,0)
ASAS20					
неделя 24	61 (59,2)	3,44 (1,26; 9,36)	75 (70,1)	6,60 (2,41; 18,08)	21 (42,0)
неделя 36	64 (62,1)	1,84 (0,67; 5,08)	74 (69,2)	2,01 (0,73; 5,50)	30 (60,0)
неделя 48	68 (66,0)	2,06 (0,74; 5,72)	73 (68,2)	1,72 (0,63; 4,73)	32 (64,0)
ASAS40					
неделя 24	42 (40,8)	2,68 (1,03; 7,00)	55 (51,4)	5,10 (1,98; 13,17)	12 (24,0)
неделя 36	41 (39,8)	1,09 (0,44; 2,73)	54 (50,5)	2,05 (0,83; 5,05)	18 (36,0)
неделя 48	52 (50,5)	2,24 (0,89; 5,64)	56 (52,3)	2,41 (0,96; 6,03)	18 (36,0)
Частичная ремиссия ASAS					
неделя 24	15 (14,6)	3,31 (0,76; 14,47)	17 (15,9)	2,59 (0,59; 11,44)	4 (8,0)
неделя 36	18 (17,5)	0,82 (0,22; 3,10)	24 (22,4)	1,17 (0,31; 4,38)	10 (20,0)
неделя 48	22 (21,4)	3,39 (0,88; 13,01)	22 (20,6)	2,25 (0,58; 8,76)	7 (14,0)
Ответа ASAS5/6					
неделя 24	40 (38,8)	5,33 (1,53; 18,59)	48 (44,9)	10,21 (2,94; 35,48)	9 (18,0)
неделя 36	42 (40,8)	0,91 (0,28; 2,94)	49 (45,8)	1,50 (0,47; 4,80)	20 (40,0)
неделя 48	49 (47,6)	2,58 (0,82; 8,12)	50 (46,7)	2,43 (0,77; 7,62)	18 (36,0)
ASDAS-CII					
неделя 24	59 (57,3)	3,88 (1,44; 10,43)	66 (61,7)	5,13 (1,89; 13,96)	19 (38,0)
неделя 36	60 (58,3)	1,60 (0,59; 4,28)	63 (58,9)	1,38 (0,51; 3,71)	28 (56,0)
неделя 48	69 (67,0)	2,49 (0,92; 6,74)	67 (62,6)	1,62 (0,60; 4,36)	30 (60,0)
ASDAS-MI					
неделя 24	26 (25,2)	2,80 (0,86; 9,15)	40 (37,4)	7,54 (2,35; 24,23)	7 (14,0)
неделя 36	32 (31,1)	1,53 (0,52; 4,51)	41 (38,3)	2,34 (0,80; 6,86)	13 (26,0)
неделя 48	36 (35,0)	2,63 (0,89; 7,80)	39 (36,4)	2,52 (0,85; 7,50)	12 (24,0)

Примечание: популяция FAS. ¹критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Беньямини-Йекутили, ²точный тест Фишера с поправкой Беньямини-Йекутили. ASDAS-CII, clinically important improvement — клинически значимое улучшение по ASDAS, ASDAS-MI, major improvement — значительное улучшение по ASDAS; p - уровень значимости отличий по сравнению с группой плацебо/СЕИ 5 мг/кг; н.з. — статистически не значимые различия. Значения p приведены для статистически значимых различий. Отношение шансов (ОШ) демонстрирует статистическую значимость, если 95% доверительный интервал для ОШ не включает единицу.

ТАБЛИЦА С2. Нежелательные явления, начавшиеся не ранее недели 24 и до недели 48, в популяции пациентов, получивших СЕИ на неделе 24, п (%).

Категории НЯ	СЕИ 5 мг/кг (N=97)	СЕИ 7 мг/кг (N=105)	Плацебо/СЕИ 5 мг/кг (N=50)
Любые НЯ	22 (22,7)	17 (16,2)	24 (48,0)
Любые НР	11 (11,3)	10 (9,5)	21 (42,0)
Серьезные НЯ	2 (2,1)	1 (1,0)	1 (2,0)
Серьезные НР	0	1 (1,0)	1 (2,0)
средний острый отит 2 степени тяжести	0	1 (1,0)	0
инфузионная реакция 3 степени тяжести	0	0	1 (2,0)
НР ≥3 и более степени тяжести	0	1 (1,0)	3 (6,0)
инфузионная реакция	0	0	3 (6,0)
повышение АСТ	0	1 (1,0)	0
НР, зарегистрированные у ≥2% пациентов			
инфузионная реакция	3 (3,1)	2 (1,9)	19 (38,0)
степень 1	3 (3,1)	1 (1,0)	2 (4,0)
степень 2	0	1 (1,0)	14 (28,0)
степень 3	0	0	3 (6,0)