

Биосимиляр инфликсимаба Фламмэгис: перспектива использования в ревматологии

На актуальные вопросы о современных подходах в терапии ревматических заболеваний отвечает руководитель Клиники современной ревматологии (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор А.М. Гнилорыбов.



А.М. Гнилорыбов

? Андрей Михайлович, что отличает инфликсимаб от других иммунобиологических препаратов, в том числе по механизму действия?

— Инфликсимаб (Infliximab) — первый моноклональный антицитокиновый препарат, связывающий как растворимый фактор некроза опухоли- α (ФНО), так и ФНО на поверхности клеток (особенно трансмембранный на поверхности макрофагов). Ингибиторы ФНО в лечении некоторых ревматических заболеваний, среди которых ревматоидный артрит (РА), спондилоартрит и псориатический артрит, оказались, пожалуй, наиболее эффективными.

Класс медикаментов, целью которых является ФНО, включает несколько групп препаратов, отличающихся по фармакокинетике и фармакодинамике, что обуславливает особенности их применения в разных клинических ситуациях:

- химерные моноклональные антитела (ритуксимаб и др.);
- препараты, включающие рецепторы против лигандов (этанерцепт и др.);
- гуманизированные моноклональные антитела (тоцилизумаб и др.);
- полностью гуманизированные антитела (голимумаб и др.);
- антагонисты рецепторов (анакинра и др.);
- ингибиторы ядерной рецепции (тофацитиниб и др.).

Инфликсимаб отличается высокая афинность к человеческому ФНО и способность вызывать апоптоз клеток, имеющих на своей поверхности ФНО. Время полувыведения инфликсимаба составляет 8-9 дней, а использование совместно с метотрексатом увеличивает его экспозицию до 30%. Кроме того, метотрексат уменьшает продукцию антител к инфликсимабу, что очень важно для профилактики резистентности.

? На какие моменты необходимо обратить внимание перед началом терапии инфликсимабом?

— Прежде чем начинать принимать препарат, важно учитывать следующее.

1. Обязательно следует объективно оценить активность заболевания: например, при ревматоидном артрите — с помощью индекса активности болезни (DAS28) или аналогичных инструментов до начала и в процессе терапии.

2. Перед лечением необходимо провести скрининг на инфекции (туберкулез, HIV, гепатиты В и С, опухоли, демиелинизирующие, грибковые заболевания, поражения печени), а также учесть наличие сопутствующих факторов, таких как планирование беременности, прием других препаратов.

3. Важно оценить вакцинальный статус: провести сезонную вакцинацию против гриппа, пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций. За 2-4 недели до начала терапии желателен прием живой вакцины против *Herpes zoster*.

4. Следует выполнить инструментальное и лабораторное обследование: рентгенографию органов грудной клетки или компьютерную томографию, общий и биохимический анализ крови (креатинин, печеночные трансаминазы, липиды крови), пробу Манту или квантифероновый тест на туберкулез, при наличии рисков — тест на ВИЧ.

? В какой дозе назначают инфликсимаб? Какой режим введения, и возможны ли отклонения от «прописанных» в инструкциях схем?

— Схема введения препарата следующая: на неделях 0, 2 и 6 проводят «загрузочную» терапию, затем начинают поддерживающее лечение (каждые 8 недель). Доза для РА составляет 3 мг/кг массы тела, для анкилозирующего спондилита и псориатического артрита — 5 мг/кг массы тела. При необходимости дозу можно увеличить до 5-10 мг/кг массы тела или сократить интервал между введениями инфликсимаба (до 4 недель). Обычный режим введения — внутривенно капельно в течение двух часов. Важно наблюдать за показателями артериального давления и при развитии гипотензии снизить скорость или временно прекратить введение препарата. Если понадобится, можно ввести глюкокортикоиды (например, солу-медрол или гидрокортизон по 100-125 мг внутривенно).

? Так что же предпочтительнее: увеличить дозу или уменьшить интервал между введениями при недостаточной эффективности лечения инфликсимабом или другими биологическими препаратами?

— Согласно клинической практике, эффективнее сократить интервал между введениями, чем увеличивать дозу. Одновременно делать это крайне нежелательно из-за повышения риска развития тяжелых инфекций и опухолей.

? Какова эффективность ингибиторов ФНО при различных воспалительных артритах? Есть ли какие-то фармакокинетические, фармакодинамические различия между препаратами?

— Исходя из данных метаанализов и отдельных клинических проб, можно утверждать, что примерно 90% больных демонстрируют клинически значимое улучшение. Распределение эффективности среди этих пациентов подчиняется правилу 60-40-20: у 60% активность болезни снижается не менее чем на 20%, у 40% — 50% и более, у 20% — 70% и более. Это распространяется не только на РА, но и на анкилозирующий спондилит и псориатический артрит.

Статистически значимой разницы между препаратами нет, однако особенности применения все же существуют. Например, псориатические бляшки наиболее значительно уменьшаются при использовании инфликсимаба, этанерцепт неэффективен при иридоциклите у лиц с аксиальным спондилитом.

? Как скоро стоит ожидать начала действия анти-ФНО-препаратов или других иммунобиологических средств? Есть ли между ними различия в скорости наступления эффекта?

— Эффект анти-ФНО-препаратов обычно проявляется через несколько дней-недель после начала лечения, достигая максимума в течение первых трех месяцев. Нередко эффективность нарастает в последующем. Минимальная продолжительность терапии, достаточная для оценки эффективности и целесообразности продолжения, составляет 3 месяца.

На основании личного опыта могу сказать, что из всех иммунобиологических средств применение инфликсимаба сопровождалось наиболее быстрым клинически значимым улучшением, однако серьезных научных работ в настоящее время нет.

? Что делать, если анализ на туберкулез (проба Манту или квантифероновый тест) дал положительный результат? Можно ли назначать лечение и когда?

— Руководства по иммунобиологической терапии дают на этот вопрос следующий ответ: при отсутствии очевидных признаков клинически явной инфекции (в том числе после исследования органов грудной клетки) до начала лечения назначают изониазид по 5 мг/кг массы тела на протяжении 9 месяцев. Иммунобиологические препараты начинают принимать через 2-4 недели после старта терапии изониазидом.

? Можно ли поменять один ингибитор ФНО на другой в случае неэффективности?

— При развитии первичной неэффективности анти-ФНО этого делать не стоит, поскольку лишь 4-5% пациентов отвечают на такое «переключение».

Если сначала ответ на ингибитор ФНО был хороший, но развилась вторичная резистентность, которая обычно связана с появлением нейтрализующих антител к препарату, переход с одного анти-ФНО на другой более эффективен (примерно 27-30% пациентов дают хороший ответ).

Многие ревматологи (и я с ними солидарен) при неэффективности ингибиторов ФНО — как первичной, так и вторичной, предпочитают назначать препараты других классов (анти-CD20, антитела к ИЛ-6, ингибиторы янус-киназы, ингибиторы ко-стимуляторных молекул).

? Как часто при лечении появляются антитела к иммунобиологическим препаратам? Связана ли с этим их неэффективность?

У $\geq 20\%$ пациентов при лечении инфликсимабом обнаруживают так называемые человеческие антихимерные антитела, и некоторые из них могут нейтрализовать эффект препарата. В то же время метотрексат существенно снижает частоту выработки таких антител.

При введении ингибиторов ФНО подкожно антитела вырабатываются менее чем в 10% случаев, а при применении метотрексата — около 1%. Они редко бывают нейтрализующими, и, как правило, не приводят к развитию вторичной неэффективности.

? Как отличаются иммунобиологические средства по стоимости? Влияет ли она на назначение препарата?

— Экономическая обоснованность — важная составляющая при лечении любых заболеваний по всему миру. Несмотря на отсутствие изменений в технологии производства биологических препаратов и рост рыночной конкуренции, их стоимость за последние годы существенно возросла (на 30-60%). В то же время стоимость лечения инфликсимабом за последнее время не изменилась (при введении дозы 3 мг/кг массы тела), что в 1,5-2 раза дешевле любого ингибитора ФНО.

? Как можно расширить ареал применения иммунобиологических препаратов в лечении ревматических заболеваний? Какова в этом роль биосимиляров?

— Стоимость — «краеугольный камень» широкого применения иммунобиологических средств. Внедрение биосимиляров с меньшей стоимостью — единственное «видимое» решение этой проблемы. Продажи биопрепаратов в США достигли почти \$64 млрд в 2012 г., увеличившись на 18,2% по отношению к 2011 г.

Биосимиляры — биологические лекарственные продукты, содержащие версию активного вещества уже зарегистрированного оригинального (референтного) биологического препарата. Биосимиляр полностью сопоставим с референтным средством по основным характеристикам эффективности и побочным эффектам.

Внедрение биосимиляра инфликсимаба в лечение ревматических заболеваний является экономически обоснованным решением.

? Насколько сопоставимы Фламмэгис и «оригинальный» инфликсимаб ремикейд?

— Фламмэгис продемонстрировал сопоставимость с оригинальным препаратом *in vitro*. В двух больших клинических исследованиях — PLANETAS и PLANETRA, была показана полная сопоставимость эффективности оригинального лекарственного средства и его биосимиляра при активном анкилозирующем спондилите и РА в течение года. Следует отметить, что эффективность составила 80-40-20 (у 80% после лечения был средний уровень DAS28-CRP, у 40% — низкий, у 20% развилась полная клиническая ремиссия).

Таким образом, качество биосимиляра сравнимо с таковым референтного препарата.

Ключевые положения

1. Биологические препараты отличаются друг от друга по своей эффективности и профилю безопасности.
2. Ингибиторы ФНО наиболее эффективны в комбинации с метотрексатом.
3. Высокая стоимость биологических препаратов не имеет тенденции к снижению, в то же время появление биосимиляров позволяет снизить финансовую нагрузку на пациентов и органы здравоохранения.
4. Фламмэгис (биосимиляр инфликсимаба) и оригинальный препарат сопоставимы по эффективности при лечении многих ревматических заболеваний.
5. Инфликсимаб и его биосимиляр по-прежнему актуальны, а высокая афинность препарата к молекулам ФНО позволяет достигать быстрого клинического эффекта, что особенно важно при высокой активности и на ранней стадии заболевания.

Подготовил Сергей Серов