

Фактори, пов'язані з тривалою терапією препаратом голіумаб у реальній медичній практиці: аналіз іспанського реєстру BIOBADASER

Ревматоїдний артрит (РА), аксіальний спондилоартрит (АксСА) та псоріатичний артрит (ПсА) є імуніопосередкованими ревматичними захворюваннями (ІОРЗ), що можуть призвести до появи виразного больового синдрому, пошкодження суглобів та втрати їхньої функції. Біологічна терапія зробила революцію в лікуванні ІОРЗ, а інгібітори фактора некрозу пухлин (ФНП-α) – клас біологічних препаратів, що найчастіше призначають для лікування даних патологій. Пропонуємо вашій увазі короткий огляд дослідження Hernandez et al. (2018), в якому автори оцінювали вплив інгібіторів ФНП-α, а саме голіумабу, впродовж п'яти років у пацієнтів із РА, АксСА або ПсА.

В автоімунному запальному процесі з-поміж проти-запальних цитокінів ключове значення має ФНП-α, що наділений запальною та імунорегуляторною активністю. ФНП-α сприяє деструкції суглобових поверхонь, бере активну участь у кістковому ремоделюванні, активує лімфоцити і проліферацію фібробластів, стимулює синтез простагландинів і матриксних металопротеїназ, зокрема колагеназу і простагландин Е2, активує остеокласти, регулює продукцію багатьох хемокинів.

Визнання важливої ролі ФНП-α в патогенезі ревматичних захворювань привело до розробки генно-інженерних біологічних препаратів – інгібіторів ФНП-α – моноклональних антитіл і розчинних рецепторів до цитокіну. Основною перевагою біологічної терапії є максимальна вибірковість впливу на імунну систему, що дозволяє усунути необхідну ланку в патогенетичному ланцюзі та при цьому не впливає на клітини інших органів і систем.

Одним із препаратів вибору інгібіторів ФНП-α є голіумаб (Сімпоні). Голіумаб – людське моноклональне антитіло, яке формує високоафінні стабільні комплекси з розчинними та трансмембранними біоактивними формами ФНП-α людини, що попереджає зв'язування ФНП-α із власними рецепторами. Зв'язування людського ФНП-α з голіумабом приводить до нейтралізації індукованої ФНП-α, експресії на поверхні клітин молекул адгезії Е-селектину, молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу (VCAM-1) та молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) ендотеліальними клітинами людини. *In vitro* ФНП-α-індукована секреція інтерлейкінів 6/8 та гранулоцито-макрофаго-колонієстимулювального фактора (GM-CSF) ендотеліальними клітинами людини також пригнічувалася голіумабом (Rossini et al., 2015).

Клінічну ефективність голіумабу (Сімпоні) підтверджено внаслідок 5-річного спостереження за хворими. Отримані результати показали високу ефективність препарату щодо пригнічення основних клінічних симптомів, зниження активності захворювання та зменшення швидкості рентгенологічного прогресування патологічного процесу (Deodhar et al., 2015; Keystone et al., 2016; Emery et al., 2016).

Коефіцієнт утримання на біологічному засобі (відсоток пацієнтів, які залишаються на лікуванні необхідний термін) пропорційний показникам загальної ефективності препарату. Ймовірність утримання на лікуванні голіумабом оцінювали, як і для будь-якого лікарського засобу групи інгібіторів ФНП-α. Протягом п'яти років у пацієнтів з АксСА, ПсА та РА були проаналізовані фактори, асоційовані з цими патологіями. Здійснено ретроспективний аналіз бази даних іспанського реєстру пацієнтів із ревматичними захворюваннями, які отримують біологічні препарати (BIOBADASER).

BIOBADASER – це проект, ініційований Іспанським товариством ревматології (SER) 2001 р., під назвою «Іспанський реєстр побічних явищ біотерапії при ревматичних захворюваннях».

BIOBADASER включає дослідників із 35 університетських лікарень і представників іспанської системи охорони здоров'я. Пацієнтів вносять до реєстру дослідження, коли вони починають біологічну терапію, і надалі спостерігають за ними до припинення лікування. Реєстр також підтримується Іспанським агентством із лікарських засобів (AEMPS).

Матеріали й методи дослідження

У межах ретроспективного неінтервенційного дослідження був проведений аналіз бази даних BIOBADASER із зосередженням уваги на тривалій терапії голіумабом. Під спостереженням знаходилися дорослі пацієнти із центрів-учасників, які у той чи інший період лікування отримували голіумаб за затвердженими показаннями (РА, ПсА, АксСА, зокрема нерентгенографічний аксіальний спондилоартрит та анкілозуючий спондиліт) і розпочали його ≥ 6 місяців до початку аналізу.

Основна мета дослідження полягала в оцінюванні ймовірності затримки прогресування процесу при застосуванні голіумабу протягом п'яти років після початку лікування. Основними змінними були дати початку (коли голіумаб вводили вперше після призначення) та припинення лікування.

Результати дослідження

На момент припинення збирання даних 353 пацієнти (середній вік – 52,2 року) відповідали критеріям включення: 162 – чоловіки (45,9%) та 191 – жінки (54,1%). Показання до призначення голіумабу склали: РА для 105 випадків (29,8%), АксСА – для 147 (41,6%) та ПсА – для 101 (28,6%). Середня тривалість захворювання на початку лікування препаратом становила вісім (міжквартильний діапазон – 2,8-15,0) років. Голіумаб був першим біологічним засобом у 40,1% випадків, другим – у 30,1% та третім – у 29,8%. Загалом найпоширенішими супутніми препаратами на момент початку терапії голіумабом були метотрексат (33,7%) та глюкокортикостероїди (26,0%).

Загальна ймовірність утримання на голіумабі протягом 1, 2, 3, 4 та 5 років становила 85,9% (95% довірчий інтервал 81,4-89,5%), 73,7% (67,1-79,1%), 68,5% (60,5-75,1%), 60,6% (50,2-69,5%) та 57,1% (44,9-67,5%) відповідно. Утримання було вищим за показаннями ($p=0,070$), але триваліше препарат приймали пацієнти, коли голіумаб використовували як перший біологічний засіб порівняно з пізнішими лініями терапії ($p<0,001$). Фактори, пов'язані з вищим рівнем утримання лікування голіумабом (регресія Кокса), застосовували як біологічне та супутнє лікування з метотрексатом першої лінії; потреба у кортикостероїдах була пов'язана з нижчим рівнем утримання.

За даними реєстру встановлено, що загальна ймовірність утримання на терапії голіумабом для пацієнтів із РА, АксСА або ПсА в умовах реальної медичної практики була високою як у короткостроковій (близько 86% після одного року), так і довгостроковій перспективі, із загальним рівнем утримання до 57% через п'ять років від початку лікування. Реальні дослідження доповнюють інформацію, встановлену під час довгострокових клінічних випробувань. Так, 5-річне утримання на голіумабі становило орієнтовно 70%, коли його застосовували як першу лінію біологічної терапії у пацієнтів із РА, АксСА або ПсА. Поточний аналіз не включав порівняння з іншими інгібіторами ФНП-α.

У поточному дослідженні регресійний аналіз підтвердив, що ймовірність продовження лікування голіумабом була вищою, коли він використовувався як лікування першої, аніж другої або третьої лінії. Крім того, концентрація голіумабу була нижчою у пацієнтів, які отримували супутні глюкокортикостероїди. Це узгоджується з даними інших випробувань, за якими потреба у цих препаратах може бути ознакою ризику зниження ефективності терапії (Souto et al., 2016).

Зведені описові статистичні дані були представлені як засоби зі стандартними відхиленнями. Вірогідність утримання лікування голіумабом оцінювали за допомогою аналізу виживання Каплана – Мейера (рис. 1, 2).

Висновки

Таким чином, низька імунігенність, хороша переносимість із незначним відсотком побічних ефектів, пов'язаних з ін'єкціями, та зручність застосування (дозування один раз на місяць, простий у використанні пристрій) пояснюють зростання частоти призначень голіумабу та схвальні відгуки пацієнтів.

Підготувала **Наталія Поваляшко**

З оригінальним текстом документа можна ознайомитися на сайті <https://biobadaser.ser.es>

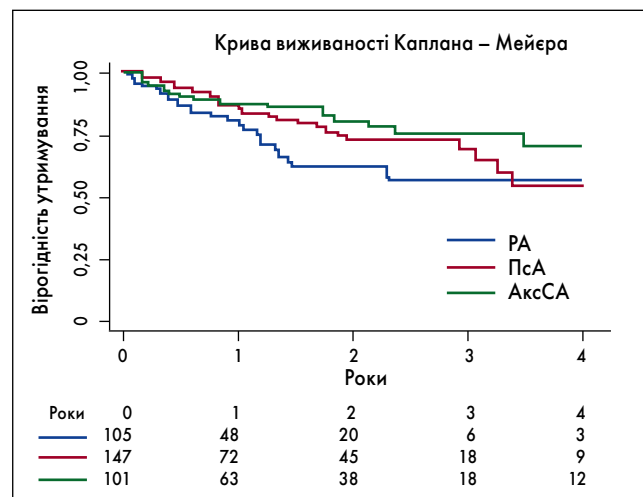


Рис. 1. Вірогідність утримання на лікуванні голіумабом за основним ІОРЗ

Примітка: логранковий критерій $p=0,070$.

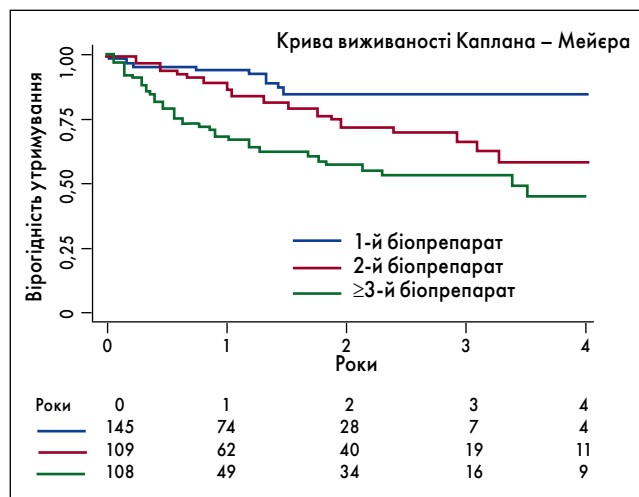


Рис. 2. Вірогідність утримання при застосуванні голіумабу відповідно до лінії терапії

Примітка: логранковий критерій $p<0,001$.



СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНИЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло¹
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА¹
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо²



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад: діюча речовина: golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.

Показання. Ревматоїдний артрит. СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМЛПР, в тому числі метотрексатом;
- лікування важкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.

Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМЛПР. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтипи захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.

Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Анкілозівний спонділіт. СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного анкілозівного спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного аксiального спонділоартриту без рентгенологічного підтвердження. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

Виразковий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).

Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозівний спонділіт або аксiальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Виразковий коліт:** Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. **Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.**

Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Спосіб застосування.** Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Діти. СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.

Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекції верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, лімфому та лейкоїми. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 2 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Рестраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019 року.