

Ефективність, безпека й утримання на терапії голімунабом в умовах реальної клінічної практики: результати французького дослідження GO-PRACTICE

Чи достатньо масштабних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень для остаточної впевненості в ефективності та безпеці лікарських засобів? Ні, адже не завжди їх результати повністю відтворюються в умовах повсякденної клінічної практики. Пов'язано це насамперед із достатньо жорсткими критеріями відбору пацієнтів для залучення до таких випробувань і ретельнішим контролем їх лікування. Проте в реальному житті все не так передбачувано. Саме тому дуже важливим є проведення досліджень у реальній клінічній практиці. У цьому огляді представлені результати саме такого французького дослідження GO-PRACTICE, в якому вивчали ефективність і безпеку голімунабу при ревматичних захворюваннях.

Інформація про дослідження GO-PRACTICE

Багатоцентрове проспективне спостережне дослідження GO-PRACTICE було розпочато на вимогу французьких органів охорони здоров'я для отримання довгострокових даних про реальне використання голімунабу в пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), псоріатичним артритом (ПсА) або аксіальним спондилоартритом (АС).

До дослідження послідовно залучали всіх дорослих пацієнтів (віком ≥ 18 років) із РА, ПсА й АС, у яких було розпочато терапію голімунабом. Надалі їх спостерігали протягом 2 років. Дані збирали на початку, через 1 і 2 роки після початку лікування.

Первинною кінцевою точкою випробування була частота утримання на терапії через 2 роки. Вторинні кінцеві точки включали зміну клінічної активності захворювання від вихідного рівня; зміну активності захворювання, функціональних можливостей та якості життя від вихідного рівня за суб'єктивною оцінкою пацієнта; клінічну безпеку.

Утримання на терапії голімунабом аналізували за допомогою методу Каплана-Мейєра. Клінічну активність захворювання оцінювали за допомогою шкал DAS28 (Disease Activity Score 28) для РА та ПсА й ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) для АС. Суб'єктивну оцінку активності хвороби отримували за допомогою шкал RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) для РА та ПсА й BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) для АС. Функціональну здатність вивчали за допомогою опитувальника HAQ (Health Assessment Questionnaire), а якість життя – за допомогою EQ-5D і SF-12.

Із січня 2015 по березень 2016 року в 134 медичних центрах Франції було відібрано 770 пацієнтів, з яких 754 були включені до аналізу. Середній вік становив 46 років, 61% склали жінки. Більшість мала АС (63%), в інших спостерігалися РА (23%) та ПсА (14%). Середня тривалість ревматичної хвороби становила 7,6 року. Раніше отримували біологічні препарати 37% учасників. Частка хворих, які отримували 1, 2, 3 та ≥ 4 біопрепаратів, складала 18, 11, 6 та 2% відповідно.

Більшості пацієнтів призначали 50 мг голімунабу щомісяця (97%). Супутня терапія включала хворобомодифікувальні антиревматичні препарати (38%), кортикостероїди (19%) та нестероїдні протизапальні препарати / анальгетики (71%).

Основні результати дослідження GO-PRACTICE

Частота утримання на терапії голімунабом через 2 роки в середньому складала 52,4%, в т.ч. серед хворих на РА – 56,5%, ПсА – 45,1%, АС – 52,6%.

У пацієнтів, котрі утримувалися на терапії голімунабом, за усіма показниками через 2 роки спостереження було відзначено клінічно значиме зниження активності захворювання від початкового рівня:

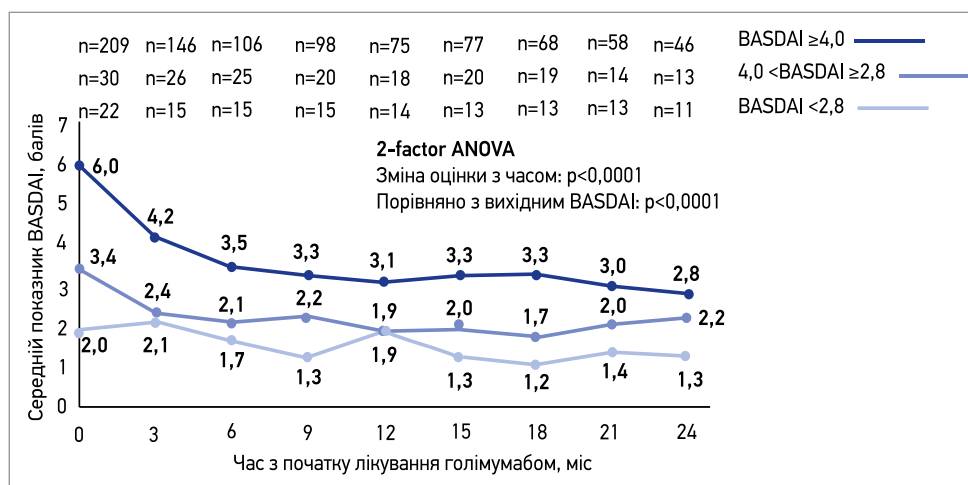


Рис. Динаміка показника BASDAI протягом 2 років залежно від початкового рівня в пацієнтів з АС, які раніше не отримували біологічну терапію

- у хворих на РА середнє зниження DAS28 із $4,3 \pm 1,1$ до $2,3 \pm 0,8$ бала ($p < 0,0001$), RAPID3 – із $4,5 \pm 1,8$ до $1,8 \pm 1,7$ бала ($p < 0,0001$);
- у пацієнтів із ПсА середнє зниження DAS28 із $3,9 \pm 1,0$ до $2,0 \pm 0,8$ бала ($p < 0,0001$), RAPID3 – з $5,3 \pm 1,4$ до $2,8 \pm 2,2$ бала ($p < 0,0001$);
- у хворих з АС середнє зниження ASDAS із $3,2 \pm 0,8$ до $1,7 \pm 1,0$ бала ($p < 0,0001$), BASDAI – з $5,5 \pm 1,6$ до $2,8 \pm 1,9$ бала ($p < 0,0001$).

Показники HAQ, EQ-5D і SF-12 також значно покращилися за 2 роки.

Що стосується профілю безпеки, то через непереносимість або несприятливі події терапію голімунабом припинили лише 67 (8,9%) пацієнтів. Зафіксовані в цьому дослідженні побічні ефекти відповідали добре відомому профілю безпеки препарату.

Голімунаб було повторно призначено 338 (93,4%) із 362 пацієнтів, які утримувалися на терапії протягом 2 років.

Автори дослідження дійшли висновку, що в умовах реальної клінічної практики голімунаб характеризується непоганою частотою утримання на терапії протягом 2 років і супроводжується суттєвим клінічним поліпшенням у пацієнтів з РА, ПсА й АС.

Ефективність голімунабу залежно від попередньої біологічної терапії в пацієнтів з АС

Окремий субаналіз був присвячений оцінці ефективності та безпеки голімунабу в пацієнтів з АС залежно від попередньої біологічної терапії. Первинна та вторинні кінцеві точки були такими самими, як загалом у випробуванні GO-PRACTICE.

До аналізу було залучено 478 хворих з АС. Середній вік учасників становив 43 роки, 55% – жінки. У 291 пацієнта (61%) голімунаб застосовувався як перший біологічний препарат (група BN – biologic-naïve), тоді як 187 (39%) раніше вже отримували інші біологічні агенти (група BP – biologic pretreated).

Середня тривалість АС сягала 5,5 та 10,7 року в групах BN і BP відповідно ($p < 0,001$). Супутню терапію хворобомодифікувальними

антиревматичними препаратами, кортикостероїдами та нестероїдними протизапальними препаратами / анальгетиками отримували 34, 17 і 90% хворих відповідно.

Утримання на терапії голімунабом через 2 роки було значно вищим у групі BN порівняно з групою BP (59,2 vs 45,1%; $p < 0,01$). У пацієнтів, які залишалися на терапії голімунабом протягом цього періоду, значно покращувалися BASDAI, HAQ й інші індекси, при цьому в групі BN покращення було суттєвішим.

Голімунаб добре переносився, лише 46 (9,6%) хворих припинили лікування через побічні ефекти. Первинна невдача терапії була причиною відміни голімунабу у 18 (6,2%) хворих групи BN і у 28 (15%) групи BP. Багатовимірний аналіз довів, що ризик припинення лікування був майже удвічі вищим у пацієнтів жіночої статі.

Провівши цей вторинний аналіз, автори дійшли висновку, що в пацієнтів з АС, особливо тих, які раніше не застосовували біологічні препарати, голімунаб забезпечує значне клінічне покращення й асоціюється з достатньо високою частотою утримання на терапії. Після завершення дослідження голімунаб було повторно призначено 213 (88%) із 241 пацієнтів, які утримувалися на терапії цим препаратом протягом 2 років.

Ефективність голімунабу залежно від початкової активності захворювання: доповнення результатів німецького дослідження GO-NICE

Згідно із сучасними клінічними настановами анти-TNFa препарати рекомендуються пацієнтам з АС з індексом активності хвороби BASDAI від 4,0 балів і вище, що означає активне захворювання.

У німецькому випробуванні GO-NICE оцінювали ефективність голімунабу в 501 пацієнта з АС протягом 2 років. Post hoc аналіз даних 244 хворих, які до включення до дослідження не отримували біологічної терапії, довів, що навіть ті, в кого вихідний рівень BASDAI складав у середньому 2,8 бала, добре реагували на голімунаб. Метою французьких дослідників було доповнити ці дані,

провівши аналогічне post hoc випробування GO-PRACTICE.

Як було зазначено вище, в GO-PRACTICE брали участь 478 пацієнтів з АС, в т.ч. 291 хворий, які раніше не отримували біологічної терапії. Вихідний рівень BASDAI був недоступний для 30 пацієнтів. Отже, до цього аналізу було включено дані 261 хворого, яких розподілили на 3 групи залежно від початкової активності захворювання:

- BASDAI $\geq 4,0$ бала (група 1: n=209, 80,0%);
- BASDAI від $\geq 2,8$ і до $< 4,0$ бала (група 2: n=30, 11,5%);
- BASDAI $< 2,8$ бала (група 3: n=22, 8,4%).

Пацієнти груп 1 та 2 були додатково розподілені на 2 підгрупи: із підвищеним вихідним рівнем С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові (≥ 5 мг/л) і нормальним показником.

Середній вік включених до аналізу хворих складав $39,9 \pm 11,0$ років, 50,2% – чоловіки. Медіана тривалості захворювання становила 1,7 року (діапазон 0-45,1 року). Приблизно половина пацієнтів мали підвищений рівень СРБ у сироватці крові.

На рисунку продемонстровано динаміку середнього показника BASDAI для кожної групи. Зменшення активності захворювання за 2 роки було статистично достовірним у всіх трьох групах для тих пацієнтів, які утримувалися на терапії ($p < 0,0001$). Водночас клінічно значиме покращення показника BASDAI (щонайменше на 1,1 бала) було зафіксовано в 1-й і 2-й групах.

Початковий рівень СРБ впливав на поліпшення показника BASDAI протягом 2 років тільки у групі 1, у якій кращу відповідь на лікування продемонстрували пацієнти з підвищеним показником СРБ на початку дослідження. У 2-й групі різниця між хворими з підвищеним і нормальним рівнем СРБ була помітною тільки в перші тижні лікування.

Отже, автори дослідження GO-PRACTICE (як і їх німецькі колеги, що проводили випробування GO-NICE раніше) дійшли висновку про необхідність перегляду критеріїв ініціювання анти-TNFa терапії, адже пацієнти з показником BASDAI $\geq 2,8$ демонструють статистично та клінічно значиме покращення при призначенні голімунабу.

ДОВІДКА «ЗУ»

Голімунаб – повністю гуманізоване моноклональне антитіло проти фактора некрозу пухлини альфа (TNF α); механізм його дії полягає в блокуванні як розчинних, так і мембраноасоційованих форм TNF α . Це протидіє зв'язуванню TNF α з відповідними рецепторами та сприяє зниженню його функціональної активності. Оскільки TNF α має ключову роль у патогенезі хронічного запального процесу, застосування голімунабу розриває патологічний ланцюг при багатьох системних запальних та аутоімунних захворюваннях: РА, АС, ПсА, хворобі Крона, неспецифічному виразковому коліті. На українському фармацевтичному ринку представлений оригінальний препарат голімунабу Сімполон[®], що випускається у формі розчину для ін'єкцій у вигляді шприца-ручки по 0,5 мл зі вмістом діючої речовини 50 або 100 мг; призначається 1 р/міс у вигляді підшкірних ін'єкцій.

Список літератури знаходиться в редакції.
Підготувала **Наталія Александрук**

СР-201971



СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНІЯ ЖИТТЯ



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



За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30;
Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

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-а). Код АТХ L04AB06.

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

- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМРП, в тому числі метотрексатом;
- лікування тяжкого, 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 БМРП. 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. Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Анкілозний спондиліт. СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного анкілозного спондиліту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного аксiального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або непереносимості даного виду терапії, у таких пацієнтів.

Виразковий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-MP) або азатиоприн, 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, анкілозний спондиліт або аксiальний спондилоартрит 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. *Поліартрикулярний 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 поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена. **Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень інфекція 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, та лейкопенію. 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.

Регістраційне 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.