

K. Kruger, G. Burmester, S. Wassenberg, M. Thomas

Голімумаб як біологічний препарат 1-ї, 2-ї чи 3-ї лінії в пацієнтів із ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом й анкілозуючим спондилітом: post hoc аналіз неінтервенційного дослідження в Німеччині

У низці рандомізованих клінічних випробувань та їхніх відкритих продовжень голімумаб продемонстрував ефективність при ревматоїдному артриті (РА), псоріатичному артриті (ПсА) й анкілозуючому спондиліті (АС) у пацієнтів, які раніше не отримували біологічної терапії. Водночас клінічні дані щодо використання цього препарату у хворих, які вже отримували біологічне лікування, обмежені. Метою цієї роботи було оцінити ефективність голімумабу як біологічного препарату 1-ї, 2-ї чи 3-ї лінії в пацієнтів із РА, ПсА й АС в умовах реальної клінічної практики.

У настановах Європейської протиревматичної ліги (EULAR) із лікування РА в разі недостатньої ефективності інгібітора фактора некрозу пухлини (TNFi) рекомендується призначити інший TNFi чи біологічний препарат з іншим механізмом дії. Аналогічно при аксіальному спондилоартриті за неефективності TNFi експерти EULAR радять перейти на інший TNFi або анти-IL-17 препарат. Нарешті, в разі ПсА, що не реагує належним чином на біологічний хворобомодифікуючий антиревматичний препарат (ХМАРП), EULAR рекомендує розглянути можливість переходу на інший TNFi чи біологічний ХМАРП. Наукові організації США надають подібні рекомендації щодо ПсА й АС.

Клінічні дані про послідовне призначення одного TNFi за іншим є обмеженими. Тому метою цього post hoc аналізу було оцінити ефективність голімумабу при РА, ПсА й АС як біологічного препарату не тільки 1-ї, а й 2-ї та 3-ї лінії в умовах реальної клінічної практики в Німеччині. Для цього аналізу було обрано неінтервенційне дослідження GO-NICE. Це дворічне клінічне випробування підтвердило ефективність і безпеку голімумабу 50 мг підшкірно 1 раз на місяць у пацієнтів із РА, ПсА й АС. Уже через 3 міс лікування було помічено суттєве зниження активності РА, АС і ПсА, при цьому отримані результати зберігалися протягом 2 років. Окрім того, було зафіксовано істотне поліпшення якості життя й функціональної здатності та зменшення втомлюваності, що також зберігалися протягом 24-місячного періоду спостереження.

Методи

Проспективне багатоцентрове неінтервенційне дослідження GO-NICE було проведено на базі 158 медичних центрів Німеччини. До випробування включали пацієнтів зі встановленим діагнозом РА, ПсА або АС, яким було призначено лікування голімумабом 50 мг 1 раз на місяць у період із квітня 2010 року по вересень 2015 року.

Пацієнтів обстежували на початку лікування та кожні 3 міс протягом 2 років (до 9 відвідувань). Клінічну ефективність лікування в пацієнтів із РА оцінювали за шкалою DAS28, із ПсА – за індексом PsARC, з АС – за індексом BASDAI. Для відстеження динаміки якості життя використовували опитувальник EQ-5D3L, функціональної здатності – FfBh, утоми – FACIT.

Для post hoc аналізу пацієнти були згруповані залежно від біологічного лікування в анамнезі: відсутнє (голімумаб як 1-ша лінія терапії), один препарат (голімумаб як 2-га лінія терапії), щонайменше два препарати (голімумаб як 3-тя лінія терапії).

Результати

Участь у дослідженні взяли 1454 пацієнти. Голімумаб як 1-шу лінію терапії отримували 305 хворих на РА, 286 осіб із ПсА та 292 – з АС; як 2-гу лінію терапії – 104, 136 і 130 відповідно; як 3-тю лінію терапії – 64, 79, 58 відповідно. Попереднє біологічне лікування здійснювалося такими препаратами: адалімумаб (n=348), етанерцепт (n=287), інфліксимаб (n=139), тоцилізумаб (n=27), ритуксимаб (n=15), цертолізумаб (n=14) й абатацепт (n=12).

Частка пацієнтів, які вибули з дослідження, була нижчою в групі, учасники котрої отримували голімумаб як 1-шу лінію терапії, порівняно з тими, хто вже мав попередній досвід біологічної терапії незалежно від захворювання. Так,

серед учасників, які застосовували голімумаб як біологічний засіб 1-ї, 2-ї та 3-ї лінії, завершили дослідження (тобто залишалися на лікуванні до 24-го місяця) 43,0; 30,8 та 39,1% пацієнтів із РА, 53,1; 38,2 та 34,2% пацієнтів із ПсА, 53,8; 49,2 та 41,4% пацієнтів з АС відповідно.

Ревматоїдний артрит (n=473). Середній вік дорівнював 55,0; 55,7 та 53,4 року в пацієнтів із РА, котрі застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно. Ревматоїдний фактор був позитивним у 76,9; 70,2 та 59,4% хворих на РА, котрі застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно. Антитіла до циклічного цитрулінового пептиду виявлялись у 76,2; 78,4 та 59,0% пацієнтів із РА, котрі застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно; час із моменту встановлення діагнозу в цих пацієнтів дорівнював 9,7; 10,1 та 14,3 року відповідно.

Початкова оцінка DAS28 становила 5,0; 4,9 та 5,1 бала відповідно та значно зменшилися з часом у всіх групах. Через 3 міс лікування 27,5; 19,5 та 14,5% пацієнтів перебували в стані ремісії (DAS28 <2,6 бала), через 24 міс – 45,3; 50,0 та 33,3% відповідно.

Псоріатичний артрит (n=501). Середній вік становив 50,0; 50,7 та 50,7 року в пацієнтів із ПсА, котрі застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно. Час із моменту встановлення діагнозу в цих пацієнтів дорівнював 12,4; 13,7 та 13,8 року відповідно. Клінічна відповідь за індексом PsARC через 24 міс була досягнута в 76,4; 51,0 та 50,0% пацієнтів відповідно.

Анкілозуючий спондиліт (n=480). Середній вік становив 42,5; 45,3 та 44,8 року в пацієнтів з АС, які застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно. Час із моменту діагнозу дорівнював 9,4; 9,8 та 12,4 року відповідно; 81,2; 80,8 та 74,1% пацієнтів з АС були позитивними щодо HLAB27. Позасуглобові прояви мали місце в 31,2; 35,9 та 43% пацієнтів відповідно.

Пацієнти третьої групи (з принаймні двома біологічними ХМАРП в анамнезі лікування) мали дещо вищий початковий рівень BASDAI, ніж учасники першої та другої групи (5,7 vs 5,0 та 4,9 бала). Через 24 міс лікування середні показники BASDAI значно знизилися – до 2,1; 2,9 та 2,9 бала в пацієнтів з АС, які застосовували голімумаб як 1-шу, 2-гу та 3-тю лінію терапії відповідно (p<0,001).

Обговорення

У цьому неінтервенційному дослідженні було показано ефективність голімумабу при РА, ПсА й АС як біологічної терапії не тільки 1-ї, а й 2-ї та 3-ї лінії, коли інші біологічні препарати виявилися недостатньо ефективними. Отримані результати узгоджуються з кількома ретроспективними та спостережними дослідженнями, в яких вивчали ефективність голімумабу як терапії 2-ї лінії.

Зокрема, в ретроспективному дослідженні K. Thomas і співавт. (2018) були проаналізовані дані 4 академічних центрів Греції щодо лікування 328 пацієнтів із запальними артритомі різної етіології (РА, ПсА й АС) за допомогою голімумабу. Було показано високу частоту утримання на терапії цим препаратом (68% через 2 роки та 62% через 3 роки) з низькою частотою припинення лікування через небажані явища. Дослідники не виявили різниці в частоті продовження лікування в підгрупах пацієнтів, які раніше отримували іншу біологічну терапію чи не отримували її.

Аналіз даних італійського багатоцентрового реєстру LORHEN також свідчить про те, що голімумаб є ефективним як біологічна терапія 2-ї лінії з перевагою над адалімумабом й етанерцептом (Favalli E. et al., 2018). У 195 пацієнтів із РА, котрі не отримували попереднього лікування TNFi, 2-річне утримання на лікуванні було достовірно нижчим для адалімумабу (31,2%; p=0,018) і чисельно нижчим для етанерцепту (39,8%) порівняно з голімумабом (53,4%). Це було пов'язано з вищою частотою припинення терапії двома першими препаратами через небажані явища. На думку авторів, перехід на інший TNFi (особливо в комбінації із синтетичним ХМАРП) є хорошим варіантом для пацієнтів із РА, в яких лікування першим TNFi виявилось неефективним.

У шведському ретроспективному дослідженні зі включенням 845 пацієнтів з імуноопосередкованими ревматичними захворюваннями також було показано високу 3-річну частоту утримання на терапії голімумабом як біологічним лікуванням 2-ї лінії (Dalen J. et al., 2017). За цим показником голімумаб був достовірно кращим за адалімумаб і чисельно кращим за етанерцепт і цертолізумаб пегол.

Нещодавно опублікований систематичний огляд літератури, виконаний K. Luttropp і співавт. (2019), включив 12 спостережних досліджень, які порівнювали різні TNFi при імуноопосередкованих ревматичних захворюваннях. Було з'ясовано, що за показником утримання на терапії голімумаб є достовірно кращим або принаймні зіставним з іншими препаратами цієї групи. Через 24 міс частота утримання на терапії голімумабом (незалежно від лінії лікування) становила приблизно 50%.

Обговорюючи результати дослідження GO-NICE, важливо відзначити деякі його обмеження. Перш за все воно мало спостережний дизайн. Його перевагами перед рандомізованим контрольованим дослідженням є включення більш типових пацієнтів та їх лікування в реальніших умовах. Тому спостережні дослідження мають вищу зовнішню валідність, а їхні результати краще екстраполюються на реальну клінічну практику. Однак одним з основних обмежень таких досліджень є відносно висока частота втрати контакту з пацієнтами та, відповідно, відсутність інформації про результати їх лікування. Через відсутність контрольованої групи регресію до середнього варто враховувати як одну з можливих причин поліпшення, оскільки пацієнти зазвичай ініціюють біологічну терапію під час загострення захворювання. Крім того, не можна виключити можливість того, що результати не відрізняються від результатів інтенсивнішого лікування ХМАРП. Слід зазначити, що в GO-NICE не використовувалася шкала ASDAS для оцінки активності АС, оскільки дослідження було ініційоване 2010 року ще до валідації цієї шкали в Німеччині. І нарешті, через відмінність систем охорони здоров'я, законодавства, моделей лікування та соціальних умов у різних країнах слід виявляти обережність при екстраполяції отриманих результатів за межами Німеччини.

Висновки

Цей аналіз підтверджує, що в разі неефективності TNFi доцільним є перехід на інший препарат цієї групи, незважаючи на те, що альтернативний TNFi націлений на ті самі молекулярні мішені та запальні шляхи. Хоча цей аналіз не дає змоги порівнювати різні TNFi, він надає докази ефективності використання голімумабу як біологічної терапії будь-якої лінії при трьох запальних ревматичних захворюваннях – РА, ПсА й АС.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Kruger K., Burmester G., Wassenberg S., Thomas M.
Golimumab as the first-, second-, or at least third-line biologic agent in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis: post hoc analysis of a noninterventional study in Germany. Rheumatol. Ther. 2020 Jun; 7 (2): 371-382.

Переклав з англ. В'ячеслав Килимчук

CP-158319



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



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. 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 важкого активного анкілозного спондиліту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування важкого 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 важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-MP) 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, 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 тиждні 2, потім по 50 мг кожні 4 тиждні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждні 2, потім по 100 мг кожні 4 тиждні. **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.

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.