

Безпека голіумабу в лікуванні ревматичних захворювань у реальній клінічній практиці

Завданнями ведення ревматичних захворювань, як-от ревматоїдний артрит (РА), псоріатичний артрит (ПсА) й анкілозивний спондиліт (АС), є зменшення болю, запобігання ушкодженню та втраті функції суглобів. Сучасне лікування цих хвороб включає нестероїдні протизапальні препарати, кортикостероїди та хворобомодифікувальні антиревматичні препарати (ХМАРП). Інгібітори фактора некрозу пухлини (ФНП) були першими біологічними ХМАРП (БХМАРП), схваленими для лікування цих захворювань, і здійснили революцію у фармакотерапії завдяки здатності протидіяти прогресуванню хвороби.

Голіумаб (Сімпоні®) – інгібітор ФНП нового покоління, препарат повністю гуманізованих антитіл проти ФНП. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із РА, ПсА й АС було продемонстровано, що голіумаб є ефективним і добре переноситься. Утім, через рідкісність деяких небажаних наслідків і можливі відмінності між пацієнтами – учасниками спланованих досліджень і хворими, котрі отримують лікування в звичайних умовах, існує потреба в усебічній оцінці ризиків, асоційованих із голіумабом у реальній клінічній практиці. Нещодавно автори зі США опублікували результати дослідження, присвяченого цьому питанню.

Матеріали та методи

Метою проспективного спостережного когортного дослідження N.J. Ziyadeh і співавт. (2020) було оцінити ризики попередньо визначених небажаних наслідків у пацієнтів із РА, ПсА й АС, які почали лікування голіумабом, порівняно з такими самими пацієнтами, котрі почали системну небіологічну терапію (НБТ), яку вважають стандартним лікуванням і кращим компаратором для БХМАРП.

Автори скористалися базою даних ORD, яка містить повідомлення про небажані події та вихідні дані з 1993 р. для приблизно 14 млн громадян США – учасників національного плану охорони здоров'я з медичним і фармацевтичним страховим покриттям і середньою тривалістю включення 2,5 року. Автоматизовані медичні та фармацевтичні скарги цих осіб формують поздовжній запис реімбурсованих медичних послуг незалежно від місця проведення лікування, а також докладну інформацію щодо призначення лікарських препаратів. База даних ORD постійно оновлюється й належно підтримується, і значна частка медичних карток пацієнтів (близько 35% усіх пацієнтів в ORD) дає змогу верифікувати наслідки, вказані в скаргах. Застраховані особи в базі даних географічно розподілені по всій країні та становлять приблизно 4% від загального населення США.

Пацієнтів, які почали лікування голіумабом або НБТ (метотрексат, азатіоприн, циклоспорин, пеніциламін, гідроксихлорхін, сульфасалазин, апреміласт, тофациніб, лефлуномід або сполуки золота), відбирали з квітня 2009 р. (схвалення голіумабу в США) до 30 листопада 2014 р. Датою включення в когорту (тобто індексною) вважали дату першої скарги на відповідний препарат за умови відсутності скарг на той самий препарат протягом останніх 6 міс. В аналіз включали пацієнтів будь-якого віку з медичним і фармацевтичним страховим покриттям, які постійно перебували в базі даних упродовж принаймні 6 міс до індексної дати.

Визначення «пацієнти, котрі почали лікування (голіумабом або НБТ)», охоплювало пацієнтів, які раніше не отримували протиревматичних препаратів; хворих, яких перевели на досліджуваний препарат з іншої протиревматичної терапії; а також осіб, яким призначили досліджуваний препарат додатково до попереднього лікування.

Пацієнти, включені в аналіз, були повинні мати принаймні одну скаргу (повідомлення про небажану подію) при РА, ПсА чи АС (коди діагнозів за Міжнародною класифікацією хвороб 9-го перегляду: 714.xx, 696.0x і 720.0x відповідно) протягом 6 міс до чи до 3 міс після індексної дати. Аналізовані небажані наслідки були попередньо визначені й ідентифікувалися під час амбулаторних візитів до лікаря чи під час госпіталізації.

У прогностичну модель, яка відрізняє групи голіумабу та НБТ, включили основні клініко-демографічні фактори (вік, стать, регіон, тривалість лікування тощо), а також 100 найчастіших супутніх діагнозів, процедур і призначень лікарських препаратів. Щоб розрахунки мали достатню статистичну силу, кожного пацієнта групи голіумабу порівняли з відповідним чином підібраними декількома хворими групи НБТ.

Смертність оцінювали за допомогою золотого стандарту – національного індексу смертності (NDI). Для неонкологічних наслідків розраховували захворюваність на 100 тис. осіб (IR) та індекс захворюваності (IRR) протягом періодів використання vs невикористання препарату (з огляду на можливість неприхильності до призначеного лікування та невизначеності стосовно тривалості біологічних ефектів препаратів до дати останньої дози додавали 60 днів) – так званий аналіз as-treated («залежно від лікування»). Для онкологічних наслідків (будь-яке злоякісне новоутворення й окремо лімфома) отримували IR з урахуванням кумулятивної дози препарату. Крім того, для всіх наслідків розраховували IR та IRR незалежно від зміни лікування протягом періоду спостереження (аналіз as-matched).

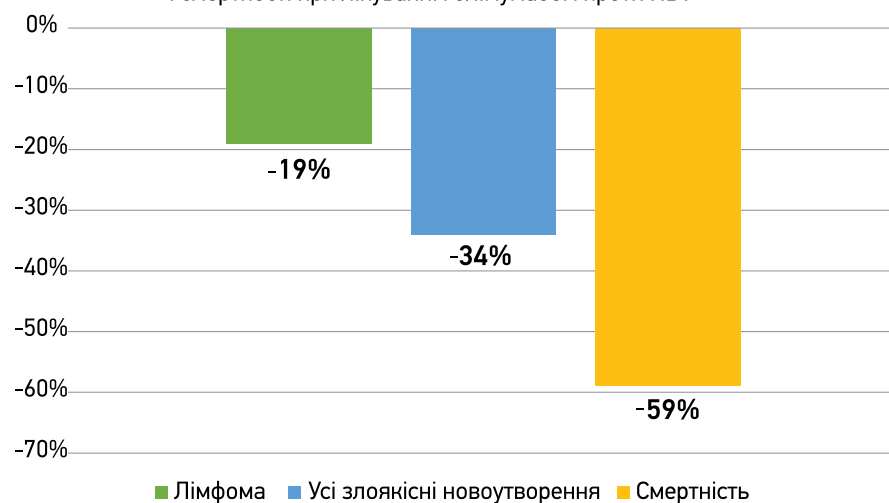
Статистичну обробку даних здійснювали з використанням багатоваріантної регресії Пуассона, серійного аналізу «випадок – контроль», аналізів чутливості й інших методів.

Результати

Протягом зазначеного періоду було ідентифіковано 1515 і 48 975 пацієнтів, які почали лікування голіумабом або НБТ відповідно. Після збалансування вихідних характеристик 1337 пацієнтів групи голіумабу зіставили з 4227 хворими групи НБТ.

В аналізі as-treated більшість показників свідчили про відсутність підвищення ризиків небажаних наслідків у групі голіумабу. Винятком була депресія, відносний ризик якої

Рис. Зниження ризику лімфоми, усіх злоякісних новоутворень і смертності при лікуванні голіумабом проти НБТ



■ Лімфома ■ Усі злоякісні новоутворення ■ Смертність

* НБТ – небіологічна терапія.

Таблиця. Показники IR та IRR для попередньо визначених небажаних наслідків у пацієнтів, які почали лікування голіумабом або НБТ

Небажаний наслідок	Група	Кількість подій	Пацієнто-роки	IR	95% ДІ	IRR*	95% ДІ
Серйозна інфекція	Голіумаб	75	2925,17	25,64	20,17-32,14	1,08	0,83-1,42
	НБТ	211	8966,87	23,53	20,46-26,93		
Туберкульоз або інша мікобактеріальна інфекція	Голіумаб	5	3036,86	1,65	0,53-3,84	0,80	0,28-2,27
	НБТ	16	9280,67	1,72	0,99-2,80		
Злоякісне новоутворення (будь-яке)	Голіумаб	46	2951,06	15,59	11,41-20,79	1,10	0,78-1,54
	НБТ	135	9040,88	14,93	12,52-17,67		
Лімфома	Голіумаб	42	2978,04	14,10	10,16-19,06	0,83	0,59-1,17
	НБТ	155	9051,82	17,12	14,53-20,04		
Системна гіперчутливість	Голіумаб	64	2926,78	21,87	16,84-27,92	0,66	0,50-0,87
	НБТ	293	8815,17	33,24	29,54-37,27		
Застійна серцева недостатність	Голіумаб	4	3038,02	1,32	0,36-3,37	0,81	0,27-2,45
	НБТ	16	9277,08	1,72	0,99-2,80		
Гепатотоксичність	Голіумаб	28	2989,27	9,37	6,22-13,54	0,70	0,46-1,07
	НБТ	125	9109,37	13,72	11,42-16,35		
Уперше діагностована артеріальна гіпертензія	Голіумаб	149	2793,28	53,34	45,12-62,63	0,92	0,76-1,11
	НБТ	475	8379,38	56,69	51,70-62,02		
Автоімунне захворювання	Голіумаб	17	3004,47	5,66	3,30-9,06	1,16	0,66-2,06
	НБТ	45	9250,58	4,86	3,55-6,51		
Гематологічна реакція	Голіумаб	14	3018,13	4,64	2,54-7,78	0,73	0,40-1,32
	НБТ	60	9191,20	6,53	4,98-8,40		
Депресія	Голіумаб	516	1968,58	262,12	239,99-285,74	1,08	0,97-1,19
	НБТ	1,521	6253,87	243,21	231,14-255,75		
Смертність	Голіумаб	6	3050,69	1,97	0,72-4,28	0,41	0,17-0,98
	НБТ	38	9318,32	4,08	2,89-5,60		

Примітки: * група НБТ є референтною (IRR=1,0); ДІ – довірчий інтервал.

зростав у разі поточного застосування голіумабу. Проте в аналізі чутливості з поправкою на потенційну помилкову класифікацію діагнозу підвищений ризик депресії не відтворився; отже, в групах голіумабу й НБТ мав місце залишковий дисбаланс щодо вихідного анамнезу та/або тяжкості депресії.

Аналіз as-matched, наведений у таблиці, свідчить про істотно знижений ризик

злоякісних новоутворень і смертності при застосуванні голіумабу порівняно з НБТ (рис.). При цьому ризики всіх інших небажаних наслідків, включно з депресією, не підвищувалися чи навіть знижувалися. Зокрема, в групі голіумабу спостерігалися нижчі IRR туберкульозу, системної гіперчутливості, автоімунних захворювань і гематологічних реакцій.

Отже, проведене дослідження показало, що в пацієнтів із РА, ПсА чи АС, які отримують лікування в умовах реальної клінічної практики, голіумаб порівняно з НБТ не асоціюється з підвищеними ризиками небажаних подій, характерних для БХМАРП класу інгібіторів ФНП. Отримані результати узгоджуються з відомим сприятливим профілем безпеки голіумабу та загалом є порівнянними з іншими спостережними дослідженнями в пацієнтів із ревматичними захворюваннями. Істотне зниження ризику злоякісних новоутворень і смертності при застосуванні голіумабу, відзначене в цьому аналізі, заслуговує на вивчення в майбутніх дослідженнях.

За матеріалами: Ziyadeh N., Geldhof A., Noël W. et al. Post-approval safety surveillance study of golimumab in the treatment of rheumatic disease using a United States healthcare claims database. Clin. Drug Invest. 2020 Aug 10. Online ahead of print.

Підготував Олексій Терещенко

CP-187347



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 БМЛПРП, 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 БМЛПРП. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтип 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.

Анкілозний спонділіт. СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного анкілозного спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного аксального спонділоартриту 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-МП) 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 спонділіт або аксальний 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, 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.