

Голімумаб у ревматології: новини з конгресу ACR/ARP 2019

Голімумаб (Сімпоні®) – повністю гуманізоване моноклональне антитіло проти фактора некрозу пухлини альфа (TNFα), що призначається 1 раз на місяць у вигляді підшкірних ін'єкцій. У ревматології голімумаб застосовують як монотерапію чи в комбінації з метотрекساتом для лікування ревматоїдного артриту (РА), псоріатичного артриту (ПсА), анкілозивного спондиліту (АС) та ювенільного ідіопатичного артриту. У пацієнтів із цими захворюваннями голімумаб зменшує симптоми артриту, сповільнює радіографічне прогресування захворювання, покращує фізичну функцію та якість життя пацієнта і при цьому добре переноситься. Результати тривалих досліджень при РА, ПсА й АС підтвердили, що безпека й ефективність голімумабу зберігаються принаймні протягом 5 років терапії. Порівняно з іншими інгібіторами TNFα голімумаб має зручніший режим уведення, нижчу імуногенність і може бути ефективним у пацієнтів, які припинили лікування іншим інгібітором TNFα через недостатній ефект або непереносимість. У листопаді 2019 р. в Атланті (США) відбувся щорічний конгрес Американської колегії ревматологів (ACR) й Асоціації професіоналів у ревматології (ARP). Значну увагу на форумі було приділено біологічній терапії, зокрема голімумабу.

Безпека голімумабу при застосуванні під час вагітності [1]

S. Esslinger і співавт. представили результати дослідження, в якому оцінювалася безпека лікування голімумабом у вагітних. До аналізу включили 208 медично підтверджених випадків застосування голімумабу під час вагітності чи за останні 3 міс до зачаття. Середній вік вагітних становив 31,9 року. 3-поміж 119 проспективно повідомлених випадків 89 (74,8%) завершилися народження живої дитини, 19 (16,0%) – спонтанним абортom (у 8 із цих 19 випадків голімумаб застосовувався в комбінації з метотрекساتом), 10 (8,4%) – індукованим абортom та 1 (0,8%) – ектопічною вагітністю. Загалом було повідомлено про 9 вроджених аномалій. У 18 пацієнток голімумаб використовувався впродовж усього терміну вагітності; всі ці випадки завершилися народженням живої дитини.

Отримані дані свідчать, що частота вроджених аномалій і спонтанних абортів при лікуванні голімумабом істотно не відрізняється від такої в загальній популяції. Експозиція голімумабу впродовж усього терміну вагітності була рідкою, але не асоціювалася з негативними клінічними наслідками.

Предиктори відповіді, небажані події й утримання на лікуванні голімумабом у пацієнтів із РА [2]

BioTRAC – канадський проспективний реєстр пацієнтів із РА, котрі отримують лікування біологічними препаратами. P. Rahman і співавт. проаналізували предиктори відповіді на лікування та безпеку голімумабу в пацієнтів, включених до цього реєстру у 2010-2017 рр.

Низька активність захворювання за DAS28-CRP частіше досягалася за нижчого вихідного показника, при супутньому застосуванні традиційних хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (DMARD) і в пацієнтів, які продовжували працювати. Натомість у пацієнтів, які отримували кортикостероїди на час початку терапії голімумабом, імовірність досягнення низької активності захворювання за DAS28-CRP була нижчою. Ремісія за DAS28-CRP частіше досягалася у хворих чоловічої статі та в пацієнтів, які одночасно застосовували DMARD, рідше – в разі супутнього використання кортикостероїдів. Індекс HAQ-DI <0,5 частіше досягався в осіб молодшого віку, в чоловіків, за кращої вихідної оцінки HAQ-DI та вищого рівня С-реактивного білка, а також у пацієнтів, які продовжували працювати.

Застосування кортикостероїдів або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) на момент початку лікування голімумабом асоціювалося з вищим ризиком небажаних подій. Серйозні небажані події рідше траплялися в пацієнтів, які на початку лікування отримували DMARD. Супутнє лікування DMARD сприяло довшому утриманню пацієнтів на лікуванні голімумабом.

Довготривала ефективність і безпека голімумабу й інфліксимабу в пацієнтів із РА [3]

P. Rahman і співавт. використали дані реєстру BioTRAC за 2006-2017 рр., щоб порівняти результати лікування інфліксимабом (інгібітор TNFα I покоління) та голімумабом у пацієнтів із РА. Середній вік хворих (n=1577) становив 55,8-57,7 року, середня тривалість захворювання – 6,5-8,6 року. Більшість (>80%) пацієнтів отримували інфліксимаб або голімумаб у 1-й лінії біологічної терапії.

Середня тривалість і початкова активність РА були вищими в групі голімумабу. Попри це частка пацієнтів, які досягли ремісії за SDAI після 12, 24 і 36 міс лікування, була вищою для голімумабу (33,8; 47,5 та 61,9% відповідно), ніж для інфліксимабу (16,2; 20,8 та 22,8% відповідно).

Серйозні небажані події реєструвались у 21,2% хворих групи інфліксимабу та в 15,5% пацієнтів групи голімумабу. Частка пацієнтів, які припинили лікування, дорівнювала 74,4% протягом у середньому 3 років лікування інфліксимабом і 52,8% упродовж 2 років терапії голімумабом.

На думку авторів, обидва інгібітори TNFα є безпечними, добре переносяться та значно зменшують активність РА. Утім, вища частота досягнення ремісії попри тяжчий вихідний перебіг РА при лікуванні голімумабом може свідчити про перевагу цього препарату.

Ефективність голімумабу залежно від попередньої біологічної терапії в пацієнтів з АС [4]

GO-PRACTICE – французьке дослідження, в якому вивчають застосування голімумабу при РА, ПсА й АС в умовах реальної клінічної практики. R.-M. Flipo та співавт. представили останні дані щодо ефективності голімумабу у хворих на АС, включених до цього реєстру.

За період 2015-2016 рр. у дослідженні взяли участь 478 пацієнтів з АС. Середній вік хворих становив 43 роки, жінок



було 55%. У 291 пацієнта (61%) голімумаб застосовувався як перший біологічний препарат (група BN – biologic-naïve), 187 (39%) раніше вже отримували інші біологічні агенти (група BP – biologic pretreated).

Середня тривалість АС становила 5,5 та 10,7 року в групах BN і BP відповідно (p<0,001). Більшість (97%) пацієнтів розпочинали лікування голімумабом у дозі 50 мг 1 раз на місяць; традиційні DMARD, кортикостероїди та НПЗП або анальгетики одночасно застосовували 34, 17 і 90% хворих відповідно. Утримання на терапії голімумабом 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 голімумабом протягом цього періоду, значно покращувалися BASDAI, HAQ-DI й інші індекси, при цьому в групі BN покращення було вираженішим.

Голімумаб добре переносився, лише 46 (9,6%) хворих припинили лікування через побічні ефекти. Первинна невдача терапії була причиною відміни голімумабу у 18 (6,2%) пацієнтів групи BN і у 28 (15%) – групи BP. Лікування голімумабом було продовжено у 213 (88%) із-поміж тих пацієнтів (n=241), які утрималися на терапії протягом 2 років. Багатовимірний аналіз показав, що ризик припинення лікування був майже удвічі вищим у пацієнтів жіночої статі.

Тож у пацієнтів з АС, особливо тих, які раніше не застосовували біологічні препарати, голімумаб асоціювався зі значним клінічним покращенням і високим утриманням на терапії.

Голімумаб є ефективним у всіх лініях біологічної терапії [5]

K. Kruger і співавт. проаналізували ефективність і безпеку голімумабу, застосовуваного як перший, другий або принаймні третій біологічний препарат у пацієнтів із РА, ПсА й АС.

Для аналізу використали дані неінтервенційного дослідження GO-NICE, в якому пацієнти (n=1458) розпочинали лікування голімумабом 50 мг підшкірно в умовах реальної клінічної практики Німеччини.

У пацієнтів із РА (n=473) вихідні оцінки DAS28 становили 5,0; 4,9 та 5,1 при застосуванні голімумабу в 1-й, 2-й і принаймні 3-й лінії відповідно; на тлі лікування вони значно зменшувалися в усіх групах. Частота ремісії підвищилася до 27,5; 19,5 та 14,5% після 3 міс і до 45,3; 50,0 та 33,3% після 24 міс лікування відповідно.

Серед хворих на ПсА (n=501) відповідь за критеріями PsARC була досягнута в 76,4; 51,0 та 50,0% пацієнтів при застосуванні голімумабу в 1-й, 2-й і подальших лініях терапії через 24 міс.

Пацієнти з АС, які раніше отримали принаймні дві лінії біологічної терапії, мали вищий вихідний індекс BASDAI порівняно з хворими, котрі застосовували голімумаб у 1-й лінії: 5,7 vs 5,0 vs 4,9 відповідно. Після 24 міс лікування голімумабом середні оцінки BASDAI значно знизилися – до 2,1; 2,9 та 2,9 (p<0,001) відповідно.

Отже, проведений аналіз показав, що в пацієнтів із РА, ПсА й АС голімумаб, застосовуваний як перший, другий або принаймні третій біологічний препарат, є ефективним і забезпечує значне покращення DAS28, PsARC і BASDAI. Суттєве покращення цих клінічних параметрів відбувалося вже після 3 міс терапії та підтримувалося впродовж 24 міс.

Література

- Esslinger S. et al. Pregnancy outcomes in women exposed to golimumab. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl. 10). Abstract 2288.
- Rahman P. et al. Predictors of response, adverse events and treatment retention in RA patients treated with either subcutaneous- or intravenous- golimumab in a prospective, observational registry. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl. 10). Abstract 1418.
- Rahman P. et al. Long-term effectiveness and safety of infliximab, golimumab and golimumab-IV in rheumatoid arthritis patients from a prospective observational registry. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl. 10). Abstract 1417.
- Flipo R. et al. Golimumab persistence in biologic naïve and non-naïve patients with axial spondyloarthritis: results of the GO-PRACTICE study. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl. 10). Abstract 1499.
- Kruger K. et al. Golimumab as first, second or at least third biologic agent in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis – post hoc analysis of a non-interventional study in Germany [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl. 10). Abstract 1446.

Підготувала **Олена Бондарчук**

CP-144428



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 тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМРПР, 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 БМРПР. 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. 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 спонділіт. СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного анкілозного спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого 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 тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіопрін, 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 тиждні 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 тиждні 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.