

Місце оригінального етанерцепту в лікуванні ревматичних захворювань

Ревматичні захворювання суттєво знижують якість життя пацієнтів та призводять до значних витрат на охорону здоров'я. Відкриття біологічних препаратів стало революцією в терапії осіб із ревматичними захворюваннями, у патогенезі яких ключову роль відіграють автоімунні процеси. На сьогодні біологічні засоби посіли стале місце в міжнародних рекомендаціях завдяки доведеній ефективності, й потреба в них постійно зростає. Серед таких стратегій терапії слід відзначити оригінальний препарат етанерцепту Енбрел®, який було схвалено Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) ще 2000 р. для застосування в пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА).

Фармакологічний профіль

Етанерцепт — химерний білок рецептора фактора некрозу пухлин (ФНП) людський та р75Fc, отриманий за технологією рекомбінантної ДНК із використанням клітин яєчника китайського хом'яка як системи експресії.

Як відомо, ФНП — цитокін, що відіграє основну роль у розвитку запального процесу при РА. Підвищений рівень ФНП також виявляється у синовіальній оболонці та псоріатичних бляшках пацієнтів із псоріатичним артритом, а також у сироватці крові та синовіальній рідині осіб з анкілозивним спондилітом. Інфільтрація псоріатичної бляшки запальними клітинами, включно з Т-клітинами, призводить до підвищення рівня ФНП у місцях пошкодження псоріатичним процесом порівняно з неуразженими ділянками шкіри.

Фармакологічний профіль етанерцепту є добре вивченим (Culy, Keating, 2002; Dhillon et al., 2007). Етанерцепт — конкурентний інгібітор зв'язування ФНП із його поверхневими клітинними рецепторами, а отже, пригнічує біологічну активність ФНП. Він зв'язується як із ФНП-α, так і з ФНП-β (лімфотоксин), тим самим блокує його взаємодію з рецепторами клітинної поверхні, послаблює або запобігає розвитку ФНП-опосередкованих прозапальних ефектів. Таким чином, етанерцепт перешкоджає виникненню клітинної відповіді, опосередкованої ФНП, за рахунок його біологічної інактивації. Препарат також здатний модулювати біологічні відповіді, що контролюються додатковими молекулами, які передають сигнал у низхідному напрямку (як-то цитокіни, адгезивні молекули або протеїнази), та стимулюються або регулюються ФНП.

У пацієнтів, які страждають на РА, етанерцепт зумовлює зміни, що корелюють із поліпшенням перебігу захворювання (Culy, Keating, 2002):

- знижує рівень прозапальних цитокінів та інших розчинних медіаторів, таких як інтерлейкін (ІЛ)-6, ІЛ-1 і матриксні металопротеїнази;
- сприяє зниженню експресії ІЛ-1β та накопиченню Т-клітин, позитивних за хемокиновими рецепторами.

Після підшкірної ін'єкції етанерцепт повільно всмоктується, при цьому середня пікова концентрація в сироватці крові досягається між 53 і 62 год після повторного введення. Він повільно елімінує з організму з періодом напіввиведення 70 год у осіб із РА (Zhou, 2005). Профіль стаціонарної концентрації в часі аналогічний при використанні 50 мг один раз на тиждень або 25 мг двічі на тиждень (Nestorov et al., 2004).

Фармакокінетичні властивості етанерцепту не залежать від статі, віку або етнічної належності, наявної серцевої або ниркової недостатності. Вони також не змінюються при одночасному призначенні метотрексату або варфарину (Combe, 2008).

Клінічне застосування

На сьогодні схвалено сім показань для застосування етанерцепту, зокрема у дітей (Paller et al., 2016; FDA, 2020). Також на даний час проведено понад 480 клінічних випробувань даного препарату, ~65 з яких є активними (або незабаром будуть) (Chen et al., 2016; Lee et al., 2017; Alexeeva et al., 2021). Результати численних рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували ефективність етанерцепту щодо поліпшення ознак і симптомів РА та інших запальних артритів: ювенільного ідіопатичного (ЮІА), псоріатичного артриту, анкілозивного спондиліту, аксіального спондилоартриту, бляшкового псоріазу тощо.

Починаючи з 1997 р., застосуванню етанерцепту в пацієнтів віком від 2 до 87 років присвячено більш як 8300 публікацій (Moreland et al., 1997; Spencer-Green, 2000; Combe, 2008; Foeldvari, et al., 2019). Тривалість терапевтичного впливу етанерцепту становить вже понад 5,5 млн пацієнто-років, і цей показник постійно зростає.

Оригінальний препарат етанерцепту Енбрел® має надійний терапевтичний потенціал та на основі успішного 20-річного досвіду демонструє сприятливий профіль безпеки й широку сферу застосування. Дослідження даного лікарського засобу тривають.

Порівняльна ефективність інгібіторів ФНП та профіль безпеки при РА

РА — хронічне захворювання, яке може призвести до значного ураження кісток і хрящів та, відповідно, функціональної інвалідності. Синтетичні базисні протиревматичні препарати, які модифікують перебіг хвороби (DMARD), представляють собою традиційну терапію РА. Вони впливають на процес патології, сповільнюючи руйнування суглобів та кісток.

Однак є частка пацієнтів, особливо зі встановленим РА, в яких DMARD можуть лише частково контролювати перебіг захворювання. Своєю чергою біологічні агенти разом із DMARD або у вигляді монотерапії успішно застосовують для лікування таких складних клінічних випадків.

У довгостроковому обсерваційному ретроспективному дослідженні вивчали ефективність і безпеку інгібіторів ФНП (іФНП), як-от етанерцепт (Енбрел®), інфліксимаб, адаліумаб, а також виживання пацієнтів (n=178) віком від 18 років зі встановленим РА, які вперше отримували зазначену терапію. Загалом 74 хворих застосовували терапію інфліксимабом, 75 — адаліумабом та 29 — етанерцептом. Кожен учасник перебував під наглядом протягом восьми років (Papadopoulos et al., 2019).

У даній когорті пацієнтів із РА терапія трьома іФНП супроводжувалася швидким і стійким клінічним поліпшенням. Зокрема, частота доброї/помірної відповіді, згідно із критеріями Європейської протиревматичної ліги (EULAR), у перші шість місяців становила:

- для інфліксимабу — 82%;
- адаліумабу — 89,6%;
- етанерцепту — 95,6%.

Водночас застосування інфліксимабу було пов'язане зі значно нижчим виживанням порівняно з етанерцептом (p=0,019) та адаліумабом (p=0,003). Частота відміни лікування через вісім років становила 80% у пацієнтів, які приймали інфліксимаб, 61,4% — адаліумаб та 47,6% — етанерцепт. Системні алергічні реакції та інфекції достовірно частіше зустрічалися у групі хворих, які перебували на терапії інфліксимабом. Однак значних відмінностей між трьома препаратами щодо серйозних інфекцій не виявлено.

За отриманими результатами дослідники дійшли висновку, що іФНП є ефективним варіантом лікування РА із прийнятним профілем безпеки. Водночас етанерцепт (Енбрел®) продемонстрував кращі показники як за частотою доброї/помірної відповіді, так і стосовно переносимості.

Окрім того, за даними 24-місячного спостережного когортного аналізу 435 пацієнтів із РА, які отримували терапію іФНО, використання етанерцепту (Енбрелу) в дозі 50 мг супроводжувалося вищою частотою досягнення ремісії порівняно з адаліумабом та інфліксимабом (Santos-Moreno, Sanchez-Vanegas, 2019). Хворі отримували терапію етанерцептом — ін'єкційним розчином 50 мг у попередньо заповненому шприці (n=81), інфліксимабом (n=107), адаліумабом (n=108) або голіумабом (n=47) протягом 24 місяців.

При застосуванні терапії етанерцептом (50 мг) середня різниця між вихідним аналізом активності патології та оцінкою активності захворювання 28 суглобів наприкінці періоду спостереження становила 1,7, тоді як для голіумабу, адаліумабу й інфліксимабу — 1,41; 1,1 та 0,96 відповідно (p=0,001). Окрім того, медіана різниці між базовою й остаточною анкетами оцінки стану здоров'я була 1,66 для етанерцепту (50 мг), 1,3 — голіумабу, 1,24 — адаліумабу та 1,07 — інфліксимабу (p=0,0005).

Загалом найвищу частоту ремісії та найнижчу — небажаних явищ було зареєстровано у групі пацієнтів, які отримували етанерцепт у дозі 50 мг.

Ювенільний ідіопатичний артрит: результати дослідження CLIPPER

ЮІА — гетерогенна група, що об'єднує різні захворювання із проявами артриту одного та більше суглобів нез'ясованої етіології тривалістю понад шість тижнів у дітей до 16 років (Del Giudice et al., 2017). ЮІА є діагнозом виключення і охоплює досить неоднорідну когорту пацієнтів. Однак найбільш виражені клінічні та лабораторні прояви у цих хворих дозволяють об'єднати їх у кілька категорій ЮІА відповідно до критеріїв Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (ILAR) (Petty et al., 2004).

Для кількох категорій ЮІА є власні рекомендації щодо ведення пацієнта та режиму терапії (Ringold et al., 2019). Зокрема, осіб із поліартикулярним ЮІА, які не мають системних проявів, можна лікувати як нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), так і внутрішньосуглобовими ін'єкціями глюкокортикоїдів у межах терапії першої лінії залежно від наявності несприятливих прогностичних факторів.

Слід зазначити, що не всі хворі достатньою мірою реагують на метотрексат, а деякі не переносять його через побічні ефекти (Bulatovic et al., 2011; Klein et al., 2012). Відповідно до міжнародних рекомендацій, пацієнти з непереносимістю метотрексату мають право на лікування біологічними засобами. При цьому етанерцепт залишається одним із найбільш часто використовуваних препаратів іФНП в осіб з ЮІА (Alexeeva et al., 2021).

Із цього приводу інтерес представляють результати 2-річного відкритого дослідження CLIPPER, в якому оцінювали ефективність та безпеку етанерцепту (Енбрелу) в 127 дітей із поширеним олігоартркулярним ЮІА, ентезисоцітованим і псоріатичним артритом. Пацієнтів лікували етанерцептом у дозі 0,8 мг/кг один раз на тиждень, але не більше ніж 50 мг на тиждень. Хворі, які отримали хоча б одну дозу етанерцепту і завершили участь у CLIPPER (приблизно протягом двох років), мали право на включення у 8-річне розширене дослідження CLIPPER 2 (n=109), що триває.

Основна кінцева точка CLIPPER — відсоток пацієнтів, які досягли відповіді за адаптованою дитячою шкалою ACR30 до 12-го тижня. Кінцеві точки ефективності, оцінені на сьогодні (24 і 48 місяців у CLIPPER та CLIPPER 2 відповідно), включали ключові показники ЮІА, а також критерії відповіді ЮІА за шкалами ACR і JADAS. Результати безпеки передбачали повідомлення про інфекційні ускладнення, злоякісні новоутворення та інші небажані ефекти, пов'язані з лікуванням.

Згідно з 6-річними проміжними результатами 2-річного відкритого дослідження CLIPPER і його довгострокового продовження CLIPPER 2, показане тривале збереження ефективності й безпеки терапії етанерцептом (Енбрелом) при всіх трьох наведених підтипах ЮІА (Foeldvari et al., 2019). Препарат продемонстрував хорошу переносимість при тривалому застосуванні — загальна частота несприятливих явищ була однаковою у всіх категоріях ЮІА та мала тенденцію до зниження за 6-річний період спостереження.

Висновки

Таким чином, станом на 2020-й рік можна дійти таких висновків щодо клінічної ефективності та профілю безпеки оригінального етанерцепту — препарату Енбрел®:

1. Доведені клінічні переваги при ревматичних захворюваннях (van Dartel et al., 2013; Scott, 2014; Santos-Moreno, Sanchez-Vanegas, 2019).
2. Довгострокова ефективність за всіма показниками (Kemeny et al., 2015; Foeldvari et al., 2019).
3. Переносимість за всіма параметрами (Hetland et al., 2010; Windschall et al., 2016; Papadopoulos et al., 2019).
4. Згідно з даними клінічного реєстру, терапія етанерцептом пов'язана з нижчим ризиком розвитку серйозних інфекцій порівняно з адаліумабом та інфліксимабом (van Dartel et al., 2013; Santos-Moreno, Sanchez-Vanegas, 2019).
5. Немає клінічно значущої імуногенності — препарат характеризується відсутністю утворення нейтралізуювальних антитіл (Vincent et al., 2013; Jani et al., 2015).
6. Гнучкий вибір терапевтичних схем, короткий період напіввиведення (~3 дні), широкий вибір індивідуальних варіантів дозування та введення.

Підготувала **Олександра Демецька**

Надруковано за підтримки
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні

PP-ENB-UKR-0010





- перевірена ефективність → передбачуваний результат⁴⁻⁹
- надійний профіль безпеки⁴⁻⁹
- не викликає утворення нейтралізуючих антитіл, що забезпечує довгостроковий контроль ревматологічних захворювань¹⁰⁻¹²
- підходить широкому профілю пацієнтів з різними ревматологічними захворюваннями



Література: 1. K Malm, S Bergman, M Andersson, et al. Quality of life in patients with established rheumatoid arthritis: A phenomenographic study. SAGE Open Medicine Volume 5: 1–8 2. M Prince, M Geerdink, M Borsboom, et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69:138–142. 3. M Boeri, B Szegvari, B Hauber, et al. From drug-delivery device to disease management tool: a study of preferences for enhanced features in next-generation self-injection devices. Patient Preference and Adherence 2019;13 1093–1110 4. I Foeldvari, T Constantin, J Vojinović, et al. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. Arthritis Research & Therapy (2019) 21:125 5. S Arends, E Brouwer, M Efde, et al. Long-term drug survival and clinical effectiveness of etanercept treatment in patients with ankylosing spondylitis in daily clinical practice. Clinical and Experimental Rheumatology 2017; 35: 61–68 6. P Santos-Moreno, G Sánchez-Vanegas Clinical Effectiveness and Safety of Treatment With Anti-Tumor Necrosis Factor α Drugs in a Cohort of Colombian Patients With Rheumatoid Arthritis. JCR: Journal of Clinical Rheumatology 2019 7. AS Paller, EC Siegfried, DM Pariser, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2016;74:280–7. 8. K. de Vlam, C Boone, the PROVE Study Group. Treatment adherence, efficacy, and safety of etanercept in patients with active psoriatic arthritis and peripheral involvement in Belgium for 66 months (PROVE study). Clinical and Experimental Rheumatology 2015; 33: 624–631. 9. M Dougados, DE van der Heijde, J Sieper, et al. Effects of Long-Term Etanercept Treatment on Clinical Outcomes and Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: 104-Week Results From a Randomized, Placebo-Controlled Stud. Arthritis Care & Research Vol.69, No.10, Oct.2017, pp 1590–1598, 2017, American College of Rheumatology 10. M Jani, H Chinoy, RB Warren, et al. Clinical Utility of Random Anti-Tumor Necrosis Factor Drug-Level Testing and Measurement of Antidrug Antibodies on the Long-Term Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatology Vol. 67, No. 8, Aug. 2015, pp 2011–2019 11. RJ Moorts, RM Xavier, CC Mok, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. PlosOne. 2017;12:e0175207. 12. EG Favalli, F Pregnotato, M Biggioggero, et al. Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data From a Local Registry. Arthritis Care & Research Vol. 68, No. 4, April 2016, pp 432–439 DOI 10.1002/acr.22788, VC 2016, American College of Rheumatology 13.EMA approval for Enbrel доступно за посиланням http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf станом на 22.02.2021 14. B Hassett, E Singh, E Mahgoub, et al. Manufacturing history of etanercept (Enbrel®): Consistency of product quality through major process revisions, 2018. mAbs, 10:1, 159–165, DOI: 10.1080/19420862.2017.1388483

ЕНБРЕЛ® (етанерцепт): Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 50 мг етанерцепту; 1 попередньо наповнений шприц містить 25 мг або 50 мг етанерцепту; 1 попередньо наповнена ручка містить 50 мг етанерцепту; 4 попередньо наповнені шприци по 0,5 мл (25 мг) або по 1 мл (50 мг), або 4 попередньо наповнені ручки по 1 мл (50 мг), 4 тампони зі спиртом у пластиковому контейнері; пластиковий контейнер у картонній коробці. **Показання до застосування:** Ревматоїдний артрит: у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного ревматоїдного артриту від помірного до тяжкого ступеня в дорослих у випадках, коли відповідь на базові протиревматичні препарати, включаючи метотрексат (за відсутності протипоказань), є недостатньою. Препарат можна призначати у вигляді монотерапії у разі непереносимості метотрексату або у випадках, коли тривале лікування метотрексатом є недоцільним. Також показаний для лікування тяжкого активного і прогресуючого ревматоїдного артриту в дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом. Ювенільний ідіопатичний артрит: Лікування поліартриту (ревматоїдний фактор позитивний або негативний) та поширеного олігоартриту в дітей та підлітків віком від 2 років, у яких спостерігається відома непереносимість або недостатня відповідь на терапію метотрексатом. Лікування псоріатичного артриту в дітей віком від 12 років у разі відомої непереносимості або недостатньої відповіді на терапію метотрексатом. Лікування ентезит асоційованого артриту в дітей віком від 12 років у разі відомої непереносимості або недостатньої відповіді на традиційну терапію. Псоріатичний артрит: лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту в дорослих у разі недостатньої відповіді на терапію базовими протиревматичними препаратами. Акісальний спондилоартрит. Акісальний спондилоартрит: лікування дорослих з тяжким активним акісальним спондилоартритом у разі недостатньої ефективності традиційної терапії. Нерентгенологічний акісальний спондилоартрит: лікування дорослих пацієнтів з тяжкою стадією нерентгенологічного акісального спондилоартриту з об'єктивними симптомами запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати МРТ, які мають недостатню відповідь на лікування нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЛ). Бляшковий псоріаз: лікування дорослих пацієнтів із бляшковим псоріазом помірного або тяжкого ступеня та протипоказанням до застосування або непереносимістю іншої системної терапії, що включає циклоспорин, метотрексат, псорален та ультрафіолетове опромінення А (PUVA-терапія), або якщо це лікування було неефективним. Бляшковий псоріаз у дітей: лікування хронічного тяжкого бляшкового псоріазу в дітей віком від 6 років, у яких при застосуванні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над захворюванням або спостерігалась непереносимість такого лікування. Протипоказання: підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сепсис або ризик виникнення сепсису. Наявність у пацієнтів активних інфекційних процесів, включаючи хронічні або локальні інфекції, на момент початку лікування препаратом. Спосіб застосування та дози: Ревматоїдний артрит: Рекомендована доза становить 25 мг препарату два рази на тиждень. Альтернативно можна застосовувати дозу 50 мг 1 раз на тиждень, яка має доведену безпеку та ефективність. Псоріатичний артрит, акісальний спондилоартрит та нерентгенологічний акісальний спондилоартрит. Рекомендована доза становить 25 мг 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Для всіх вищезазначених показань наявні дані дають змогу припустити, що клінічна відповідь на застосування препарату зазвичай з'являється протягом 12 тижнів від початку лікування. Якщо у пацієнта відсутня відповідь на лікування протягом цього періоду часу, необхідно уважно переглянути доцільність продовження такої терапії. Бляшковий псоріаз. Рекомендована доза становить 25 мг препарату 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Альтернативно Енбрел® можна застосовувати по 50 мг 2 рази на тиждень впродовж не більше 12 тижнів. Надалі у разі необхідності лікування можна застосовувати дозу 25 мг 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Терапію препаратом слід продовжувати до досягнення ремісії, впродовж періоду не більше 24 тижнів. Для деяких дорослих пацієнтів може бути доцільним лікування, що триває понад 24 тижні. Більш дет. – див. інстр. Побічні реакції: найчастіше повідомлялося про розвиток побічних реакцій у вигляді реакцій у місці введення (такі як кровотеча у місці проколювання, почервоніння, свербіж, набряк, біль), інфекцій (такі як інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, інфекції шкіри, інфекції сечового міхура), алергічних реакцій, свербіжу, лихоманки та утворення антитіл. Більш дет. – див. інстр. Особливості застосування: повідомлялося про випадки виникнення активного туберкульозу, в тому числі міліарного туберкульозу та туберкульозу позалегенової локалізації, у пацієнтів, які отримували Енбрел®. Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В у пацієнтів, які були раніше інфіковані вірусом гепатиту В і отримували супутнє лікування антагоністами ФНП. Препарат слід із обережністю призначати пацієнтам з гепатитом С в анамнезі. Більш дет. – див. інстр. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: у дорослих пацієнтів на фоні одночасного лікування з анакірою спостерігалось підвищення частоти виникнення тяжких інфекцій порівняно з пацієнтами, які отримували тільки один з препаратів (за даним і анамнезом). Комбінація препарату з анакірою не продемонструвала підвищеної клінічної користі, тому вона не рекомендується до застосування. У клінічних дослідженнях супутнє застосування абатацепту і препарату призводило до підвищення частоти виникнення тяжких побічних реакцій. Така комбінація не продемонструвала підвищеної клінічної користі і тому не рекомендується до застосування. Більш дет. – див. інстр. Фармакологічні властивості: етанерцепт – химерний білок рецептора фактора некрозу пухлин людський та р75Fc, отриманий за технологією рекомбінантної ДНК із використанням клітин ссавців (клітин яєчника китайського хомяка) як системи експресії. Категорія відпуску: За рецептом. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення: № UA/16786/01/01 затверджено Наказом МОЗУ № 1192 від 21.06.2018 р.; Зміни внесені Наказом МОЗУ № 2313 від 12.10.2020 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizon Park» Тел. (044) 391-60-50.