SIMPONI (GOLIMUMAB) – НОВА ВЪЗМОЖНОСТ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ВЪЗПАЛИТЕЛНИТЕ СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

И. Шейтанов, Р. Рашков и Цв. Петранова

Клиника по ревматология, Медицински университет – София

***Резюме**. Възпалителните ставни заболявания са с висока честота и със значими социални и икономически последици. Засягат предимно хора в активна възраст, като агресивният ход на протичане води до дългосрочна загуба на трудоспособността и инвалидизация, която в тежките случаи е до края на живота. През последното десетилетие TNF-α инхибиторите показват много добра терапевтична ефикасност за повлияване на пациентите, страдащи от хронични възпалителни ставни заболявания. Водят до значимо подобрение на клиничните симптоми на ревматоидния артрит (РА), псориатичния артрит (ПсА) и анкилозиращия спондилит (АС), забавят рентгеновата прогресия на тези заболявания, а така също подобряват физическата функция и качеството на живот при болните. В обзора е направен преглед на терапевтичната ефикасност и профила на безопасност на новия TNF-α инхибитор Simponi (Golimumab) при пациенти с РА, ПсА и болест на Бехтерев. Направено е заключението, че Simponi (Golimumab) е надеждна терапевтична алтернатива на останалите TNF-α антагонисти, като удобният начин на приложение, една подкожна апликация веднъж месечно, осигурява ефективен контрол на болестта с по-малка честота на инжектиране в сравнение с другите налични на пазара TNF-α инхибитори.*

***Ключови думи:** TNF-α инхибитори, ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит*

***I. Sheytanov, R. Rashkov and Ts. Petranova.** SIMPONI (GOLIMUMAB) – NEW POSSIBILITY IN TREATMENT OF INFLAMMATORY JOINT DISEASES*

***Summary.** Inflammatory joint diseases express high rate of incidence and the consequences of them are with social and economical significance. Affected are middle-aged individuals and the aggressive development of the disease leads to loss of working capacity and life-long invalidisation. During the last decade, TNFα inhibitors showed good therapeutic efficacy in help of some patients to cope with the chronic disease. That class of drugs improve clinical outcome in patients with rheumatoid or psoriatic arthritis, and with ankylosing spondylitis. The progression of the disease is decreased due to data from roentgenographic examination, and quality of life is improved. Reviewed are the effects of the new TNFα inhibitor Simponi (Golimumab) in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and Bechterew's Disease (ankylosing spondylitis). The conclusion is that Simponi is a reliable alternative of the other TNFα inhibitors. It has a comparatively acceptable way of usage (subcutaneous application once monthly) offering an effective control of the disease.*

***Key words**: TNF-α inhibitors, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis*

Възпалителните ставни заболявания са с висока честота и сериозни социални и икономически последици. Засягат предимно хора в активна трудоспособна възраст, като агресивният ход на протичане на болестта ги лишава за дълго от трудова дейност, а в тежките случаи – и до края на живота.

През последното десетилетие TNF-α инхибиторите показват много добра терапевтична ефикасност за повлияване на пациентите, страдащи от различни ревматични заболявания. Водят до значимо подобрение на клиничните симптоми и признаци на ревматоидния артрит (РА), псориатичния артрит (ПсА) и анкилозиращия спондилит (АС), забавят рентгеновата прогресия на тези заболявания, а така също подобряват физическата функция и качеството на живот при болните, страдащи от тях.

Вниманието в обзора е насочено към препарата Simponi (Golimumab). Той е човешко моноклонално антитяло от клас IgG1k, получено по рекомбинантна технология от генетично модифицираната да експресира човешки IgG гени мишка, имунизирана с човешки TNF-α.

Golimumab образува стабилен комплекс с висок афинитет както към разтворимата, така и към трансмембранната форма на човешкия TNF-α, което предотвратява свързването на TNF-α към рецепторите му.

Golimumab има значимо по-висок афинитет от Etanercept към трансмембранния TNF-α и

значимо по-висок афинитет от Adalimumab към разтворимия TNF-α.

Предклинични и клинични проучвания показват, че Golimumab сигнификантно намалява нивата на TNF-α, IL-6, IL-8, GM-CSF (гранулоцитно-макрофагеален колония-стимулиращ фактор), MMP-3 (матриксна металопротеиназа 3), E-селектин, VEGF (съдово-ендотелен растежен фактор), VCAM-1 (съдова адхезионна молекула 1) и ICAM-1 (междуклетъчна адхезионна молекула 1).

Simponi (Golimumab) в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на умерено тежък и тежък активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, при които терапевтичният отговор към традиционно използваните болестопроменящи антиревматични средства (БПАРС) и преди всичко към MTX, приложен в оптимална доза, не е достатъчен. Simponi (Golimumab) може да се използва и при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които преди това не са лекувани с MTX.

Simponi (Golimumab) – самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор към БПАРС.

Simponi (Golimumab) е показан за лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни пациенти, които са с незадоволителен отговор от провежданото конвенционално лечение.

Обичайната доза на Simponi е 50 mg, приложени като еднократна подкожна инжекция веднъж месечно, на една и съща дата. Той е под формата на готов инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. След подходящо обучение в техниката за подкожно инжектиране, пациентите могат сами да си го инжектират, по преценка на проследяващия лекар.

Клиничен отговор обикновено се постига след 12- до 14-седмично лечение (след 3-4 дози). При пациенти без данни за терапевтичен ефект през този период трябва да се преоцени дали да се продължава лечението.

При пациенти с тегло над 100 kg, при които след 3-4 дози не се постигне задоволителен клиничен отговор, може да се обсъди повишаване на дозата на Simponi до 100 mg веднъж месечно. Ако и след 3-4 допълнителни дози от 100 mg ефектът е недостатъчен, продължаването на лечението трябва да бъде преоценено.

Приложението на Simponi е противопоказано при наличие на активна туберкулоза или друга тежка инфекция като сепсис, както и при опортюнистични инфекции, при умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA), при свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Не се препоръчва приложението му при бременност и лактация. Жените в репродуктивна възраст трябва да използват адекватна контрацепция.

ЕФИКАСНОСТ ПРИ РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ

Клиничната ефикасност на Simponi е доказана в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, включващи 889 пациенти на възраст ≥ 18 години с ревматоиден артрит с умерена и изразена възпалителна активност, диагностициран според критериите на Американската колегия по ревматология (ACR), поне 3 месеца преди скрининга. Пациентите са с поне 4 оточни и 4 болезнени стави. Simponi или плацебо са инжектирани подкожно веднъж на 4 седмици. Проучванията са с наименованията GO-FORWARD и GO-AFTER.

В GO-FORWARD са оценени 444 пациенти с активен РА с недостатъчен терапевтичен отговор към MTX (≥ 15 mg/седмично), които не са лекувани преди това с TNF-α инхибитори. Това е проучване фаза III с продължителност 52 седмици, последвано от открито 5-годишно удължаване на проучването. Пациентите са рандомизирани в 4 групи: плацебо + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX, Simponi 100 mg + плацебо. Тези, които са получавали плацебо + MTX, са преминали на Simponi 50 mg + MTX след 24-ата седмица. Основната цел на проучването е била да се установи процентът на пациентите, които постигат критериите на ACR20 на 14-ата седмица, както и подобрението спрямо изходните стойности на HAQ скора на 24-ата седмица. Резултатите показват значимо по-изявен ефект на комбинацията Simponi 50 mg + MTX спрямо комбинацията плацебо + MTX според процента на пациентите с терапевтичен отговор ACR20 (55,6 спрямо 33%, $P < 0,001$), както и сигнификантно по-голямо подобрение на HAQ скора при комбинирана терапия в сравнение с монотерапията с MTX (намаление спрямо изх. ст. с -0,44 спрямо -0,13; $P < 0,001$). Рентгеновата прогресия не се различава съществено

между отделните групи и е минимална, което вероятно е свързано с краткия период на проследяването.

При проучването GO-AFTER е оценена ефективността на Golimumab при пациенти с активен РА с незадоволителен отговор от предшестващо лечение с TNF-α инхибитори. Това е първото проспективно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, оценяващо ефикасността на TNF-α инхибитор, приложен след предшестващо лечение с друг TNF-α инхибитор. Включени са 445 пациенти, лекувани преди това с един или повече TNF-α антагонисти (Adalimumab, Etanercept, Infliximab). По време на проучването на пациентите е разрешено да продължат съпътстващото лечение с БПАРС (MTX, Sulfasalazine и/или Hydroxycloroquine). Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg. Основната цел на проучването – ACR20 терапевтичен отговор на 14-ата седмица, е достигнат при 37% от пациентите, провеждали лечение с Golimumab в сравнение с 18% при плацебо-групата (P < 0,0001). Значимо подобрение е отбелязано и при повлияване на физическата функция.

Ефикасност при псориатичен артрит

В GO-REVEAL фаза III, мултицентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, е оценена терапевтичната ефикасност на Golimumab при възрастни пациенти с активен псориатичен артрит (поне три болезнени и три оточни стави, негативен ревматоиден фактор, както и наличие на псориатични кожни лезии поне 2 cm в диаметър). Включени са 405 пациенти, които са с недостатъчен терапевтичен отговор от провежданата до момента терапия с НСПВС и БПАРС. Пациентите са рандомизирани в три групи – получаващи съответно плацебо, Golimumab 50 mg и Golimumab 100 mg за 24 седмици. Основната цел на проучването е процентът на пациентите, изпълнили критериите за ACR20 на 14-ата седмица. Проследен е и ефектът върху псориатичните кожни лезии и нокътните промени. Резултатите показват, че 48% от пациентите, лекувани с Golimumab, са постигнали ACR20 терапевтичен отговор, сравнено с 9% при плацебо-групата. Сигнификантна разлика е наблюдавана и в повлияването на ACR50, ACR70, а така също и в оценката на физическата функция, качеството на живот и сутрешната скованост на всеки етап от проследяването. Установено е и значимо редуциране на псориатичните кожни лезии, нокътните промени, ентезита и дактилита. GO-REVEAL е най-голямото до момента клинично проучване на биологично средство при псориатичен артрит.

Ефикасност при анкилозиращ спондилит

GO-RAISE е фаза III рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, което оценява терапевтичния ефект на Golimumab при пациенти с активен АС. В проучването са включени 356 пациенти, разпределени в 3 групи, получващи съответно плацебо, Golimumab 50 mg и Golimumab 100 mg за 24 седмици.

Болните са с недостатъчен терапевтичен отговор от провежданата до момента терапия с НСПВС и БПАРС, както и не са лекувани с TNF инхибитори. Крайната цел на проучването е да се установи процентът на пациентите, постигнали поне 20% подобрение в AS International Working Group criteria (ASAS20). Сигнификантно повече пациенти в групите, лекувани с Golimumab (59,4% при доза 50 mg и 60% при доза 100 mg), са постигнали ASAS20 в сравнение с 21,8% в плацебо-групата. Значима разлика е установена и при повлияването на Bath Ankylosing Spondylitis Diseases Activity Index (BASDAI) и Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) между групата на активно лечение с Golimumab и плацебо-групата. Сигнификантно подобрение е наблюдавано и в качеството на живот, както и понижение на стойностите CRP на 14-ата и 24-ата седмица.

Проведените досега проучвания показват добра поносимост към Golimumab при болните с РА, ПсА и АС. Профилът на безопасност на Golimumab е сходен с този на останалите TNF-α инхибитори.

Най-често съобщавани нежелани реакции във фаза II клинични проучвания с Golimumab са гадене, главоболие, зачервяване на мястото на инжектиране и влошаване на РА. Не е имало случаи на активна туберкулоза или лимфом, като общата честота на инфекции е сравнима с тази при плацебо-групата.

Подкожното приложение на Golimumab показва добра поносимост при пациентите, включени в пет проучвания фаза III, като съобщаваните нежелани реакции са сходни при пациентите с РА, ПсА и АС. Сериозни нежелани реакции са докладвани при от 2,3 до 9,7% от пациентите, провеждащи активно лечение, а сериозни инфекции – при от 0,7 до 5,6 %. Един случай на

туберкулоза на костите е наблюдаван в проучването GO-BEFORE. Реакциите на мястото на инжекцията са с по-ниска честота в сравнение с останалите TNF-α антагонисти – Etanercept и Adalimumab за подкожно приложение, вероятно поради уникалната формула на Simponi, в която се използва хистидин като буфер. Злокачествени заболявания са наблюдавани в проучването GO-FORWARD (един пациент в групата плацебо + MTX, един пациент в групата Golimumab 50 mg + MTX и един в групата Golimumab 100 mg + MTX) и в GO-REVEAL (трима пациенти, лекувани с Golimumab 100 mg).

Антитела срещу Golimumab са установени при малък брой пациенти във всички проучвания. Никой от пациентите, позитивни за антитела срещу Golimumab, не е получил алергична реакция на мястото на убождането или друга сериозна нежелана реакция и не е прекъснал терапията поради липса на ефект. Нивата на антитела срещу Golimumab, установени в проучванията фаза III, са сходни или по-ниски от тези, наблюдавани при другите TNF-α инхибитори (3,7% в GO-AFTER, 4,6% в GO-REVEAL).

В заключение следва да се обобщи, че Golimumab е ново TNF-α човешко моноклонално антитяло, което показва много добра терапевтична ефикасност при пациенти с активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит. Ефективен е както при пациенти с ревматоиден артрит, които до този момент не са провеждали терапия с MTX, така и при болни с недостатъчен терапевтичен отговор към него и към предхождаща терапия с различни TNF-α инхибитори. Профилът на безопасност и поносимост е сходен с този на останалите анти-TNF-α биологични средства. Удобният начин на приложение – една подкожна апликация веднъж месечно, осигурява ефективен контрол на болестта с по-малка честота на инжектиранията в сравнение с другите налични на пазара TNF-α антагонисти.

Simponi вече е включен в актуализираните препоръки на EULAR от 2010 г. за лечение на ревматоиден артрит със синтетични и биологични болестомодифициращи антиревматични лекарства, а така също и в препоръките на NICE за лечение на псориатичен артрит и препоръките от 2011 г. на Американската академия по дерматология за лечение на псориазис и псориатичен артрит [23-25].

Библиография

1. Шейтанов, Й. и И. Шейтанов. Нови терапевтични прицели при ревматоиден артрит. – Ревматология, 13, 2005, 39-42.
2. Стоилов, Р., С. Монов, М. Иванова и И. Шейтанов. Лечение на резистентните форми на ревматоиден артрит с Remicade. Шести национален конгрес по ревматология, С., 2-3 ноември 2001.
3. Шейтанов, Й. и И. Шейтанов. Ревматоиден артрит. С., ЦИМ, 2002.
4. Шейтанов, Й. и И. Шейтанов. Първи впечатления от приложението на Infliximab (Remicade) при болни с ревматоиден артрит. Симпозиум „Една година Infliximab (Remicade) в България", С., 14 декември 2002.
5. Шейтанов, Й. и И. Шейтанов. Лечение на ревматоидния артит – днес и утре. – Ревматология, 11, 2003, № 3-4, 19-22.
6. Шейтанов, И., Р. Стоилов, Й. Шейтанов и Р. Рашков. Приложение на Remicade (Infliximab) при болни с ранен и рефрактерен на лечение ревматоиден артрит. Седма национална конференция по ревматология, С., 7 ноември 2003.
7. Moreland, L. W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. – Ann. Intern. Med.,130, 1999, 478-486.
8. Lipsky, P. E. et al. for the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. – N. Engl. J. Med., 343, 2000, 1594-1602.
9. Weinblatt, M. E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor – monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. – Arthritis Rheum., 48, 2003, 35-45.
10. Shealy, D. et al. Characterization of golimumab (CNTO 148), a novel fully human monoclonal antibody specific for TNF-α. – Ann. Rheum. Dis., 66, 2007, Suppl. II, 151.
11. Arnett, F. C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. – Arthritis Rheum., 31, 1988, 315-324.
12. Fries, J. F. et al. Measurement of patient outcome in arthritis. – Arthritis Rheum., 23, 1980, 137-145.
13. Felson, D. T. et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. – Arthritis Rheum., 38, 1995, 727-735.
14. Prevoo, M. L. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. – Arthritis Rheum., 38, 1995, 44-48.
15. Van Gestel, A. M., C. J. Haagsma et P. L. van Riel. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. – Arthritis Rheum., 41, 1998, 1845-1850.
16. Prevoo, M. L. et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis: American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. – Br. J. Rheumatol., 35, 1996, 1101-1105.

17. Bathon, J. M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. – N. Engl. J. Med., 343, 2000, 1586-1593.
18. Schiff, M. et al. Comparison of ACR response, numeric ACR, and ACR AUC as measures of clinical improvement in RA clinical trials. – Arthritis Rheum., 42, 1999, Suppl. 9, S81.
19. Clark, M. Antibody humanization: a case of the 'Emperor's new clothes'? – Immunol. Today, 21, 2000, 397-402.
20. Pendley, C., A. Schantz et C. Wagner. Immunogenicity of therapeutic monoclonal antibodies. – Curr. Opin. Mol. Ther., 5, 2003, 172-179.
21. Bender, N. K. et al. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. – Rheumatol. Int., 27, 2007, 269-274.
22. Bartelds, G. M. et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. – Ann. Rheum. Dis., 66, 2007, 921-926.
23. Smolen, J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. – Ann. Rheum. Dis., 69, 2010, 964-975.
24. Menter, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. – J. Am. Acad. Dermatol., 10.1016/j.jaad.2010.11.055.
25. National institute for health and clinical excellence Final Appraisal Determination – Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis, 17.03.2011.

Постъпил за печат на на 22 март 2011 г.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Д-р Иван Шейтанов
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. "Урвич" № 13
1612 София
✆ 958-29-27

✉ *Address for correspondence:*
Ivan Sheitanov, M. D.
Clinic of Rheumatology
Medical University
13, Urvitch Str.
Bg – 1612 Sofia
✆ +359 2 958-29-27