

Генно-инженерные препараты в терапии ревматических заболеваний

Семизарова И.В.

КубГМУ, кафедра факультетской терапии

Введение ГИБП стало главным прорывом в лечении ревматических заболеваний

Основные ГИБП:

- Блокаторы ФНО альфа
- Блокаторы ИЛ- 1 (анакинра)
- Блокаторы ИЛ- 6 (тоцилизумаб(актемра))
- Модуляторы активности Т-клеток (абатацепт)
- CD20-моноклональные
- антитела (ритуксимаб (мабтера))

Генно-инженерные биологические

препараты (ГИБП) в ревматологии

Белковые структуры, полученные при помощи генно-инженерной технологии

- **Разновидности молекул**
 - Растворимые антагонисты рецепторов
 - Антагонисты поверхностных клеточных рецепторов
 - Моноклональные антитела к цитокинам или их рецепторам
- «цепт» (-септ) - рецепторы к Fc-фрагменту IgG1**
- «маб» (-mab)- моноклональные антитела (МАТ)**
- «-КСИмаб» (-«ximab») – химерные (мышьиные) МАТ**
- «-зумаб» (-«zumab») – гуманизированные МАТ**
- «-умаб» (-«umab») – человеческие МАТ**

Эффекты биологических препаратов:

- 1. Иммунодепрессивный (характерна селективность)
- 2. Противовоспалительный
- 3. Антидеструктивный (способны полностью затормозить и даже предотвратить разрушение суставов)

Характерные отличительные черты биологических препаратов

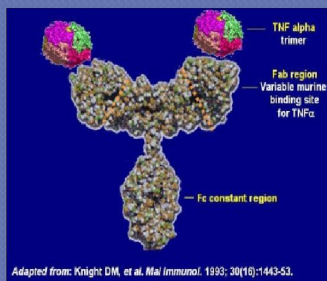
- Быстрое развитие клинического эффекта (ингибиторы ФНО)
- Способность вызывать стойко низкую активность РА и клиническую ремиссию
- Способность эффективно тормозить прогрессирование деформации суставов

Фармакологические свойства биологических препаратов из группы БПВП

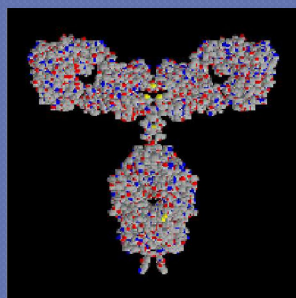
Положительные свойства	Отрицательные свойства
<ul style="list-style-type: none">■ высокая эффективность , в том числе у резистентных к обычной терапии пациентов■ достоверно доказанное торможение деструкции суставов - эти признаки позволяют относить биологические препараты к группе БПВП■ особенностью группы является быстрое (нередко в течение нескольких дней) развитие улучшения■ характерная черта биологических средств — потенцирование эффекта в сочетании с БПВП, в первую очередь с метотрексатом.	<ul style="list-style-type: none">■ угнетение противомикробного и (потенциально) противоопухолевого иммунитета;■ риск развития аллергических реакций и индуцирования аутоиммунных синдромов, связанный с тем, что биологические препараты по химической структуре являются белками;■ высокая стоимость лечения.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), зарегистрированные в России для лечения аутоиммунных ревматических заболеваний

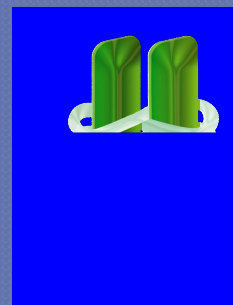
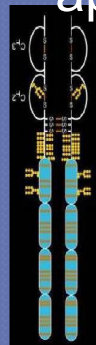
Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит



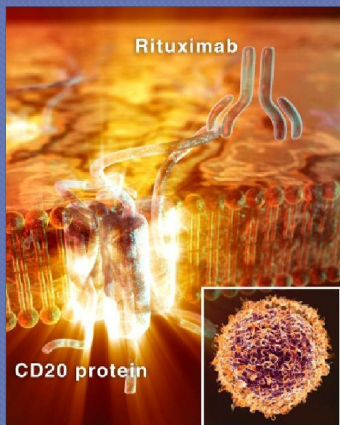
инфликсимаб



адалимумаб этанерцепт

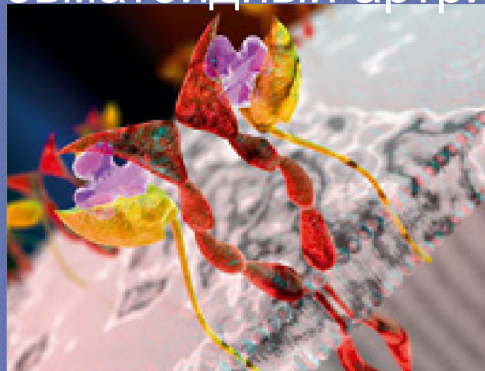


цертолизумаба пэгол голимумаб

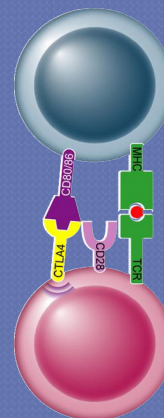


ритуксимаб

Ревматоидный артрит





тоцилизумаб



абатацепт

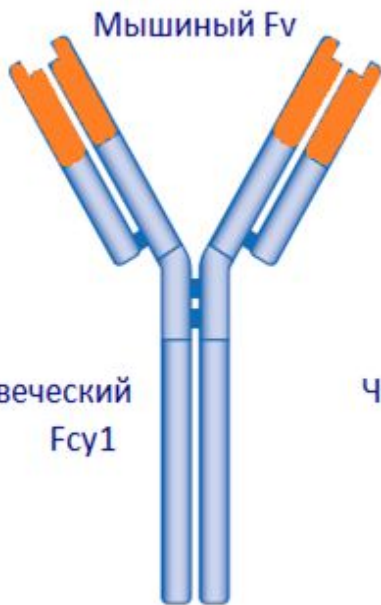
Выбор ГИБП для монотерапии при РА

- В Европейском союзе зарегистрировано 4 препарата для монотерапии РА
- В России могут применяться 6 препаратов для монотерапии РА

		
Тоцилизумаб	✓	✓
Адалимумаб	✓	✓
Цертолизумаб пэгол	✓	✓
Этанерцепт	✓	✓
Анакинра	☐	☐
Абатацепт	☐	✓
Голимумаб	☐	☐
Инфликсимаб	☐	☐
Ритуксимаб	☐	☐
Тофацитиниб	☐	✓

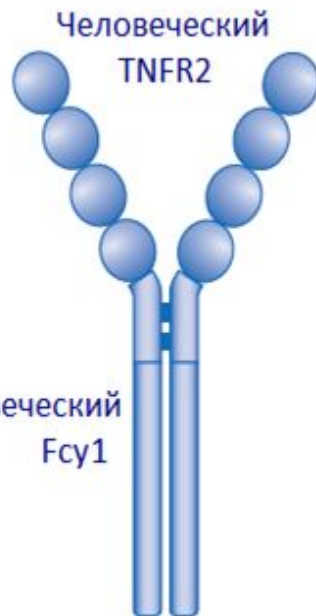
Ингибиторы ФНО альфа

Инфликсимаб



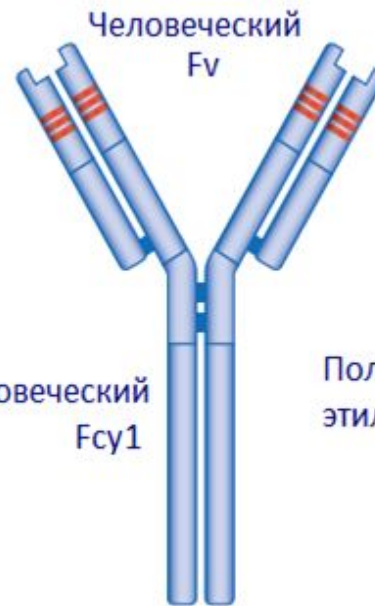
Химерное
МКА IgG1

Этанерцепт



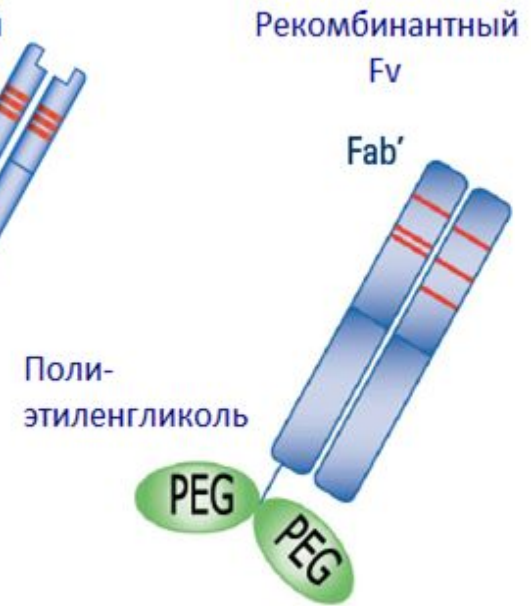
Рекомбинантный
рФНО2

Адалимумаб



Рекомбинантное
человеческое МКА

Цертолизумаба пэгол



Фрагмент АТ
в комплексе с ПЭГ

Стадии ревматоидного артрита

Здоровый сустав



1. Синовит



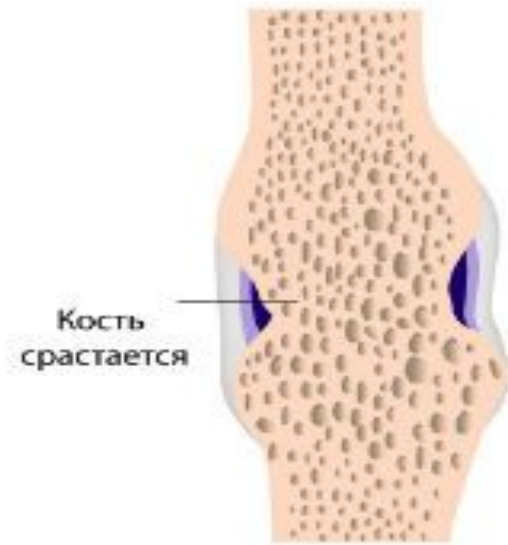
2. Паннус



3. Волокнистый анкилоз



4. Костный анкилоз





Деформация
большого
пальца

Отклонение
фаланг в локтевую
сторону

S-образная деформация



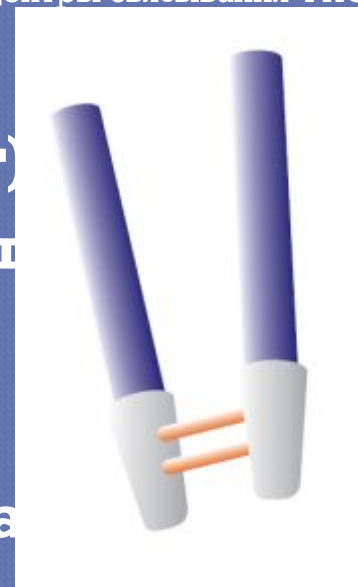
Этанерцепт

- Этанерцепт – единственный растворимый рецептор к ФНО альфа. Первый ингибитор ФНО альфа, зарегистрированный для лечения РА у взрослых в 1999г.
- **Димерная структура**- человеческий рецептор к ФНО альфа и человеческий рецептор к ФНО бета, соединённые между собой фрагментом Ig G1.
- **Особенность механизма действия Этанерцепта**- не образует прочных комплексов с мембранными молекулами ФНО альфа. Клетки, несущие эти молекулы (воспалительные гранулёмы – Т лимфоциты и макрофаги)- остаются жизнеспособными. **Существенно снижается риск развития туберкулёза**. Этанерцепт не разрушает клетки гранулём, ограничивающих микобактерии от окружающих тканей и тем самым препятствует распространению инфекции.

Этанерцепт («Энбрел»)

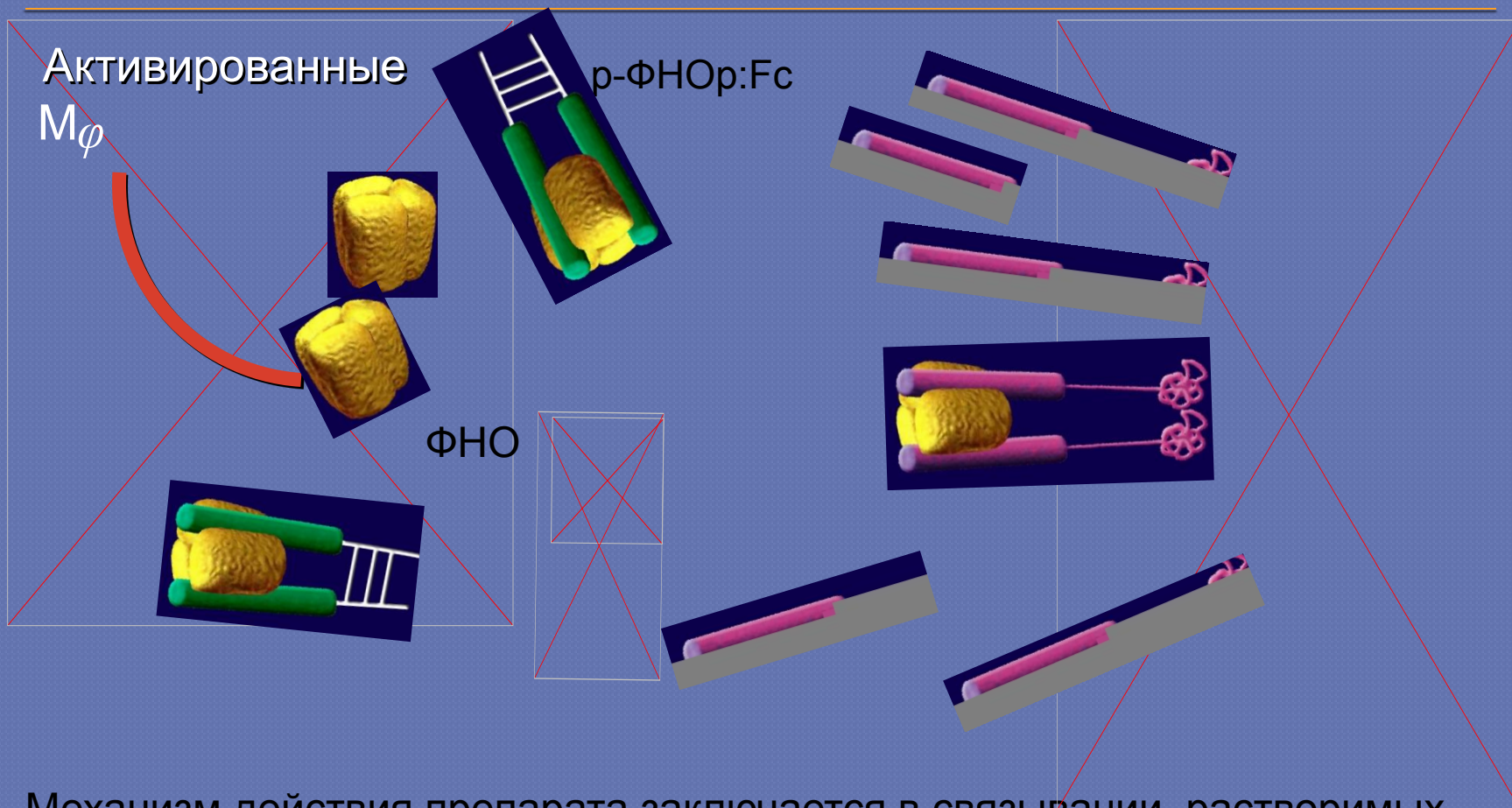
- Человеческие растворимые рецепторы к ФНО-альфа
- Показания*
 - Ревматоидный артрит (±метотрексат)
 - Ювенильный идиопатический артрит (с 2-х лет)
 - Анкилозирующий спондилит
 - Псориатический артрит (±метотрексат)
 - Псориаз (дети с 6 лет)

Рецепторы ФНО
(центры связывания ФНО-



* <http://grls.rosminzdrav.ru> на
28.08.2014

Механизм действия Энбрела



Механизм действия препарата заключается в связывании растворимых форм ФНО- α и в предотвращении, таким образом, связывания этого цитокина с рецепторами поверхности клетки.

Этанерцепт («Энбрел»)

особенности применения

- Подкожно
- Дозировка препарата
 - ВЗРОСЛЫЕ: по 50 мг в неделю ИЛИ по 25 мг два раза в неделю с интервалом в 3-4 дня
 - ДЕТИ: по 0,8 мг в неделю (максимально 50 мг) ИЛИ по 0,4 мг (максимально 25 мг) два раза в неделю с интервалом в 3-4 дня

Этанерцепт («Энбрел»)

формы введения

- Лиофилизат для приготовления раствора по 10 мг*
- Лиофилизат для приготовления раствора по 25 мг**
- Шприц с готовым раствором по 25 мг***
- Шприц с готовым раствором по 50 мг/1 мл
- Шприц-ручка с готовым раствором по 50 мг/1 мл

*для детей

* *Для пациентов менее 62,5 кг (включая детей)

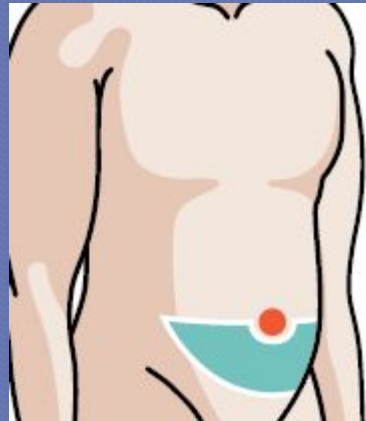
***Не поставляется в РФ

Этанерцепт («Энбрел»)



«МАЙКЛИК» по 50 мг/1
мл

Шприцы по 25 и 50 мг/1
мл



Инъекцию не делать самостоятельно

выбор места для подкожных
инъекций

Белый игольный колпачок



Фиолетовый защитный игольный экран



90°



Щелчок

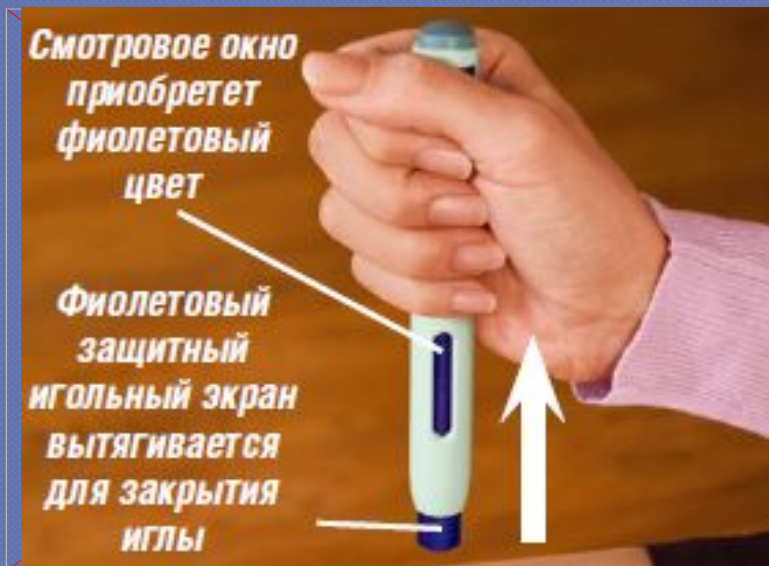


Щелчок

10 сек

Смотровое окно
приобретет
фиолетовый
цвет

Фиолетовый
защитный
игольный экран
вытягивается
для закрытия
иголки



Исследования препарата ЭНБРЕЛ при РА:

прошлое, настоящее и будущее



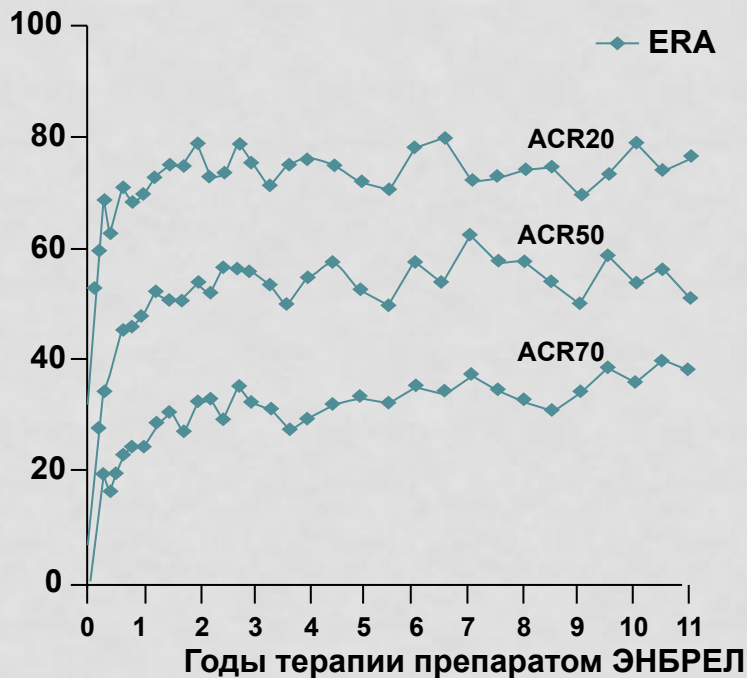
Даты являются датами окончания исследования в соответствии с www.clinicaltrials.gov. Доступ осуществлен 10.11.2014

- МТХ: метотрексат; РА: ревматоидный артрит.

Weinblatt et al: клиническое улучшение при РА

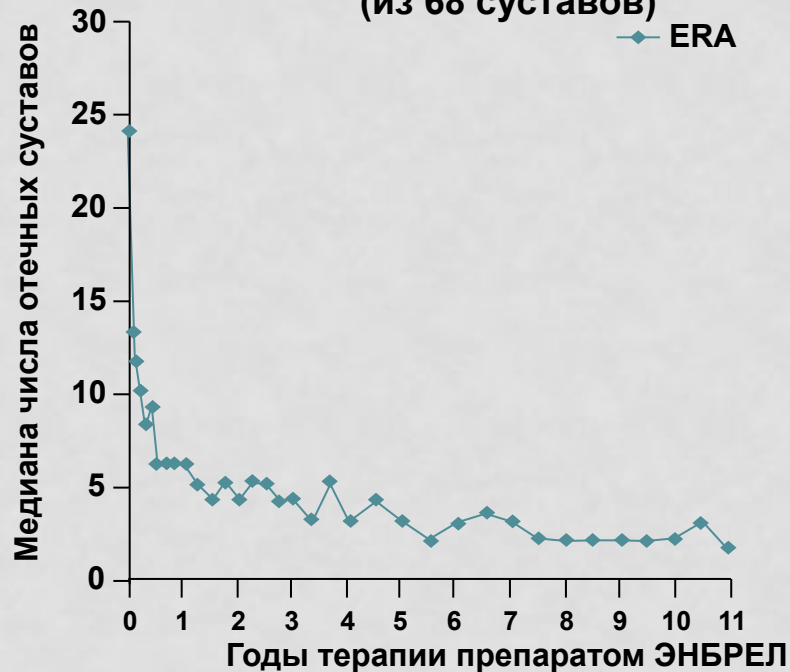
МОЖЕТ СОХРАНЯТЬСЯ ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ

Стабильное улучшение ответа по ACR



ERA n=193 164 148 136 12 107 105 98 93 80 60
 LRA n=559 472 457 425 40 357 341 302 280 258 217
 0

Стабильное улучшение числа отечных суставов (из 68 суставов)



ERA n=207 189 161 147 134 123 106 103 95 92 78 58
 LRA n=644 553 470 455 421 396 353 336 299 278 254 215

Из:
 Weinblatt M, et al. Arthritis Care Res.
 2011;63:373–382.

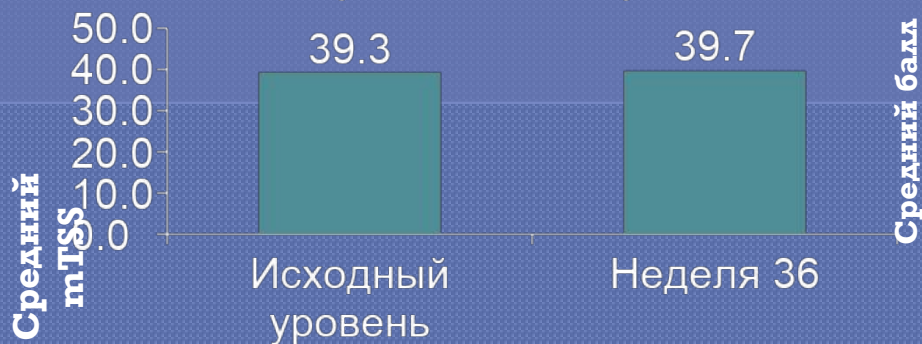
ACR: Американская коллегия ревматологов; ERA: ранний РА (≤ 3 лет);
 LRA: развернутый РА (недостаточный ответ на ≥ 1 БПВП ранее);
 OLE: открытый продленный период после двойных слепых исследований препарата ЭНБРЕЛ;
 РА: ревматоидный артрит.

PRESERVE: предотвращение рентгенологического прогрессирования у пациентов с РА



Рентгенологические показатели эффективности терапии через 36 недель для популяции mITT в ходе открытого периода

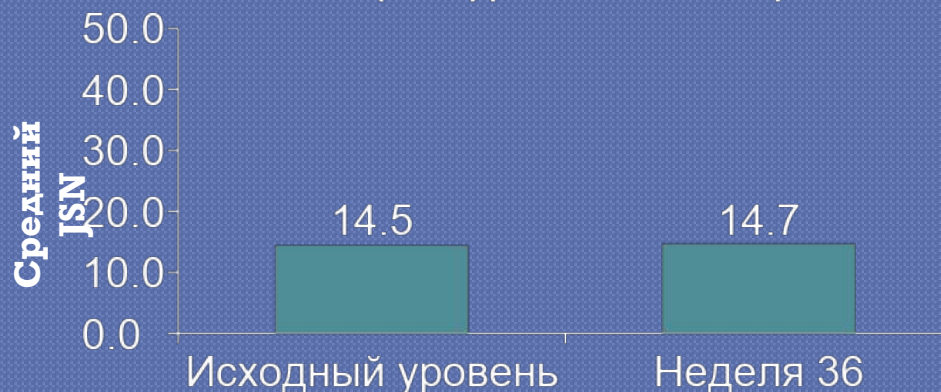
Средний модифицированный общий балл Шарпа (mTSS) (шкала: 0–448)



Средний балл эрозии (шкала: 0–280)



Средний балл сужения суставной щели (JSN) (шкала: 0–168)



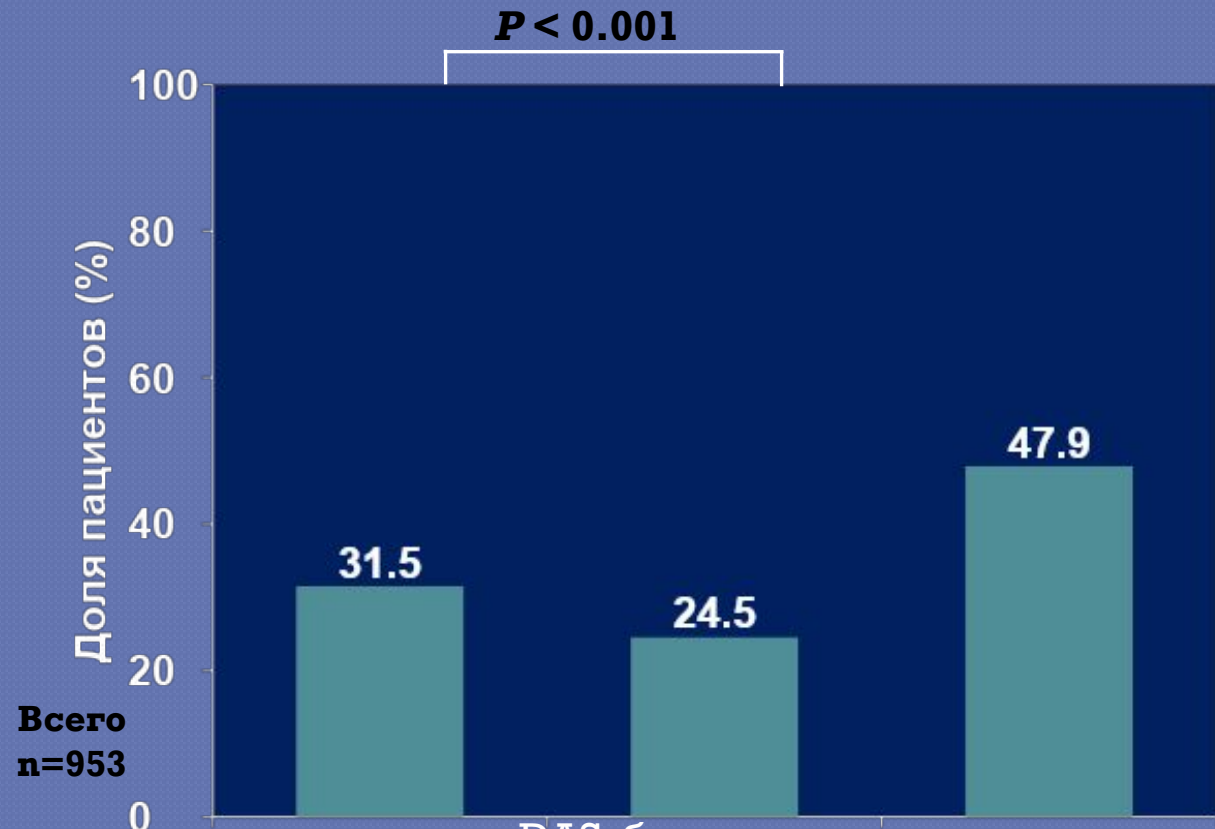
N=834



развернутого РА при применении препарата

ЭНБРЕЛ

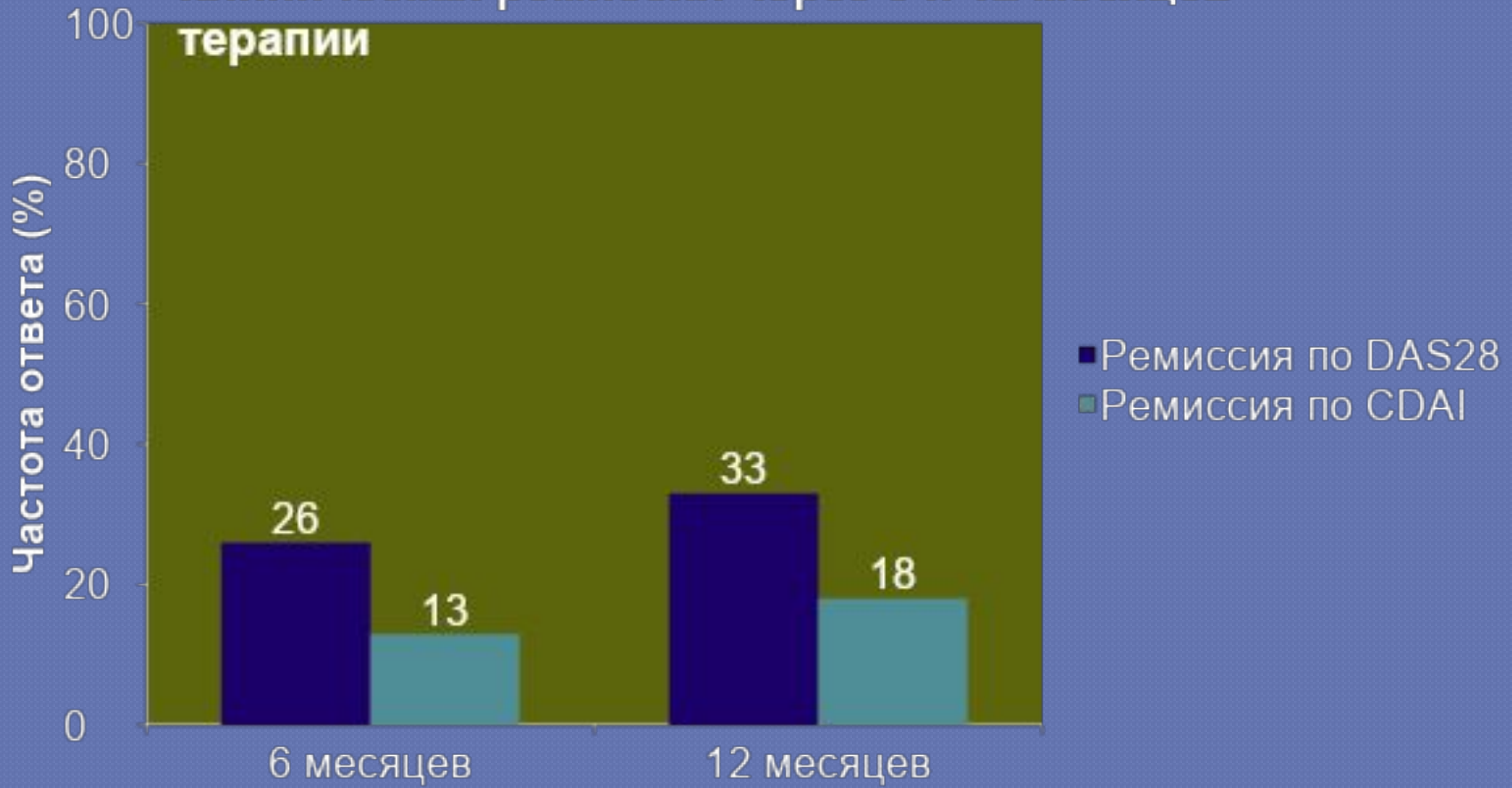
Пациенты с ремиссией по DAS28 (<2,6) через 1 год терапии препаратом ЭНБРЕЛ



Регистр DANBIO: клиническая ремиссия РА при терапии препаратом ЭНБРЕЛ



Клиническая ремиссия через 6 и 12 месяцев терапии



N=425

61% пациентов, получавших ЭНБРЕЛ, одновременно получали МТХ на исходном уровне

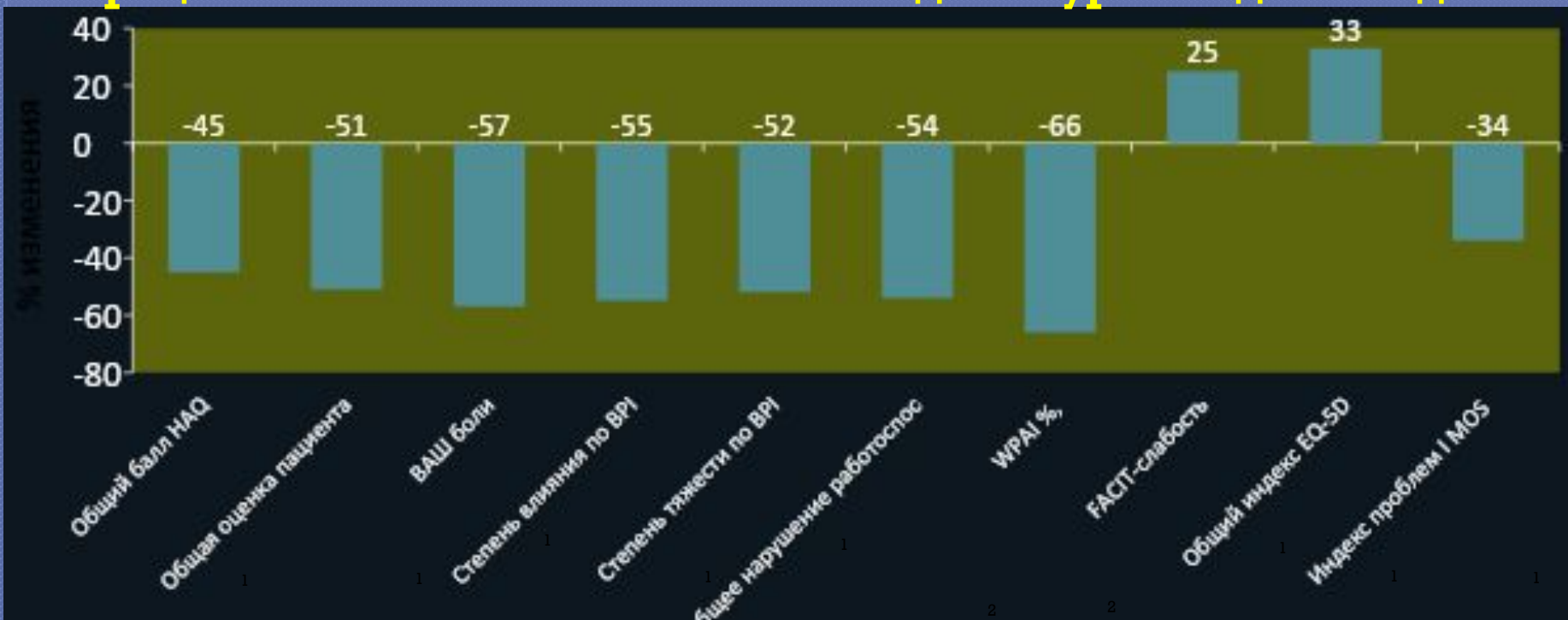
Hetland M, et al. Arthritis Rheum. 2010;62:22-32.

CDAI: индекс активности болезни Крона; DAS, балл активности заболевания.

PRESERVE: ЭНБРЕЛ улучшает качество

жизни пациентов

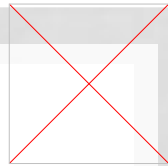
Процентное изменение PRO от исходного уровня до 36 недели



Пациенты с развернутым РА, которые получали **ЭНБРЕЛ + МТХ**, продемонстрировали значимое улучшение по всем показателям PRO

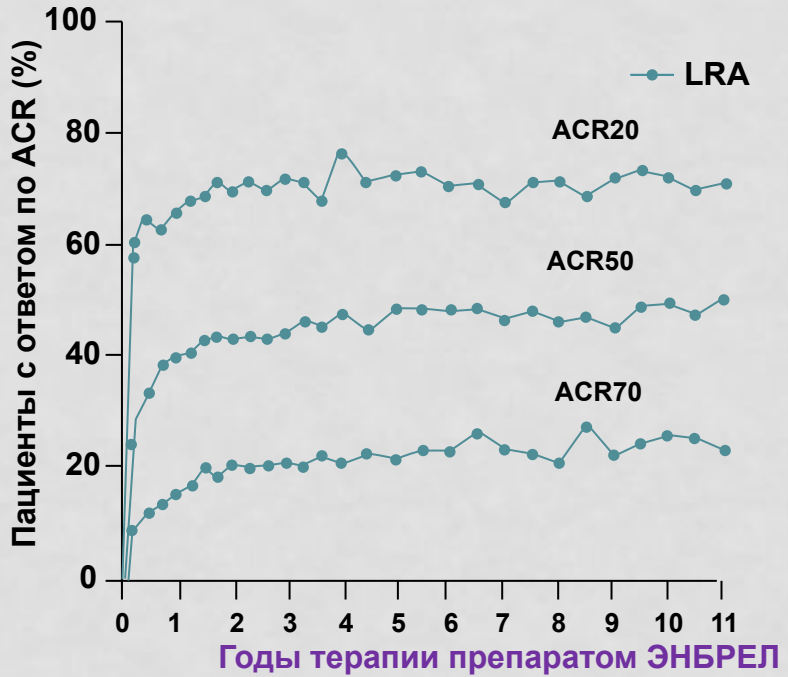
1. Smolen J, et al. Lancet 2013;381:918–929.
2. Smolen J, et al. EULAR, London, United Kingdom, 25–28 May, 2011;Poster 245.

ВРt: краткий опросник боли; FACIT-слабость: функциональная оценка терапии хронического заболевания – шкала слабости; HAQ: опросник оценки состояния здоровья; MOS: шкала исследования медицинских результатов для сна; PRO: результат по оценке пациента; РА: ревматоидный артрит; ВАШ: визуальная аналоговая шкала; WPAI: опросник нарушения трудоспособности и повседневной деятельности при РА.



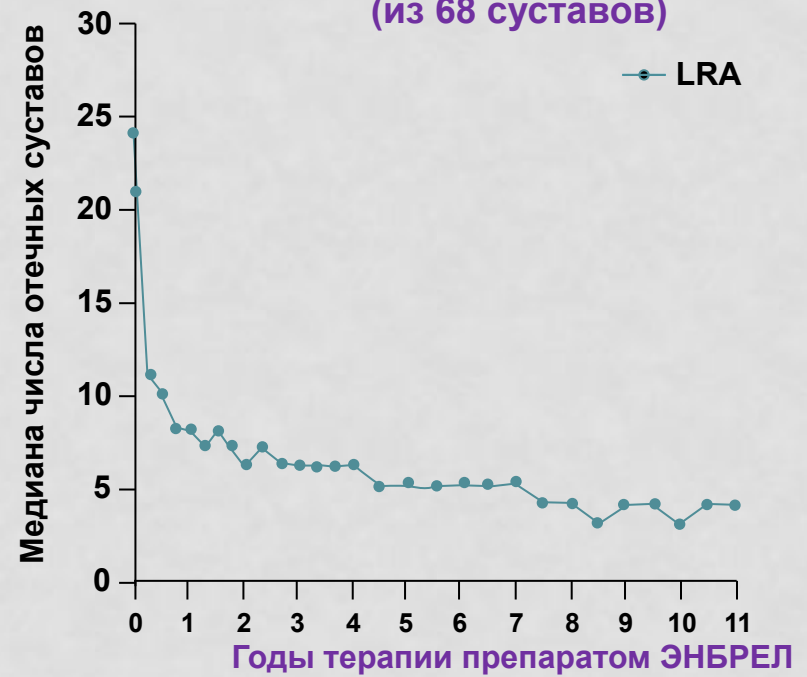
Weinblatt et al: достигнутые улучшения при длительном РА сохраняются в течение долгого времени

Стабильное улучшение ответа по ACR



ERA	n=193	164	148	136	12	107	105	98	93	80	60
LRA	n=559	472	457	425	400	357	341	302	280	258	217

Стабильное улучшение числа отечных суставов
(из 68 суставов)



ERA	n=189	161	147	134	123	106	103	95	92	78	58
LRA	n=644	553	470	455	421	396	353	336	299	278	215

Этанерцепт

- **Этанерцепт достоверно снижает скорость рентгенологического прогрессирования суставов при РА**
- **Этанерцепт – эффективный препарат для достижения клинического ответа у пациентов с РА**

при ревматоидном артрите

- *Этанерцепт в комбинации с метотрексатом достоверно вызывает выраженный и устойчивый клинический ответ*

Этанерцепт («Энбрел»)

противопоказания*

- Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту препарата.
- Сепсис или риск возникновения сепсиса.
- Активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции.
- Беременность и период грудного вскармливания
- Возраст до 2-х лет

* <http://grls.rosminzdrav.ru> на
28.08.2014

Лекарственные взаимодействия

Не наблюдалось нежелательных взаимодействий при одновременном применении препарата Энбрел® с глюкокортикостероидами, салицилатами (за исключением сульфасалазина), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), анальгетиками или метотрексатом

Нежелательные сочетания

Сульфасалазин

- У пациентов, которым на фоне лечения сульфасалазином вводили Энбрел® , описано значительное снижение числа лейкоцитов по сравнению с теми пациентами, которые принимали только Энбрел® или только сульфасалазин.
- **Другие ГИБП-** сочетания с абатацептом и анакинрой не повысили эффективность, но вызывали более частые инфекционные осложнения



Европейские регистры: вероятность

продолжения терапии препаратом ЭНБРЕЛ

Препарат ЭНБРЕЛ имеет большую приверженность пациентов к терапии¹⁻⁷



Вероятность продолжения терапии препаратом ЭНБРЕЛ
Частота продолжения терапии препаратом ЭНБРЕЛ

1. Neovius M, et al. Ann Rheum Dis 2013; 2. Hetland ML et al. Arthritis Rheum. 2010;62:22-32.; 3. Kievit W et al. Ann Rheum Dis. 2008;67:1229-1234.; 4. Sirangfeld A et al. Ann Rheum Dis. 2009;68:1856-1862.; 5. Du Pan SM et al. Arthritis Rheum. 2009;61:560-568.; 6. Marchesoni A et al. Ann NY Acad Sci. 2009;1173:837-846.; 7. Iannone F et al. J Rheumatol 2012;39:1179-1184.

*Получена из кривой продолжительность терапии.

**Анализ данных за 3 года.

†Особые значения для 1 и 2 лет (82%, 56% соответственно);

Данные за 3 года получены из кривой продолжительности терапии

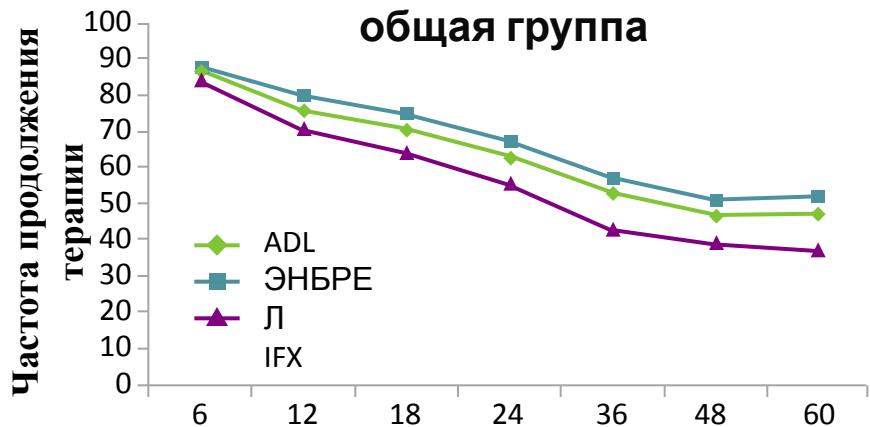
Систематизированный обзор европейских регистров*:



около половины пациентов продолжают терапию

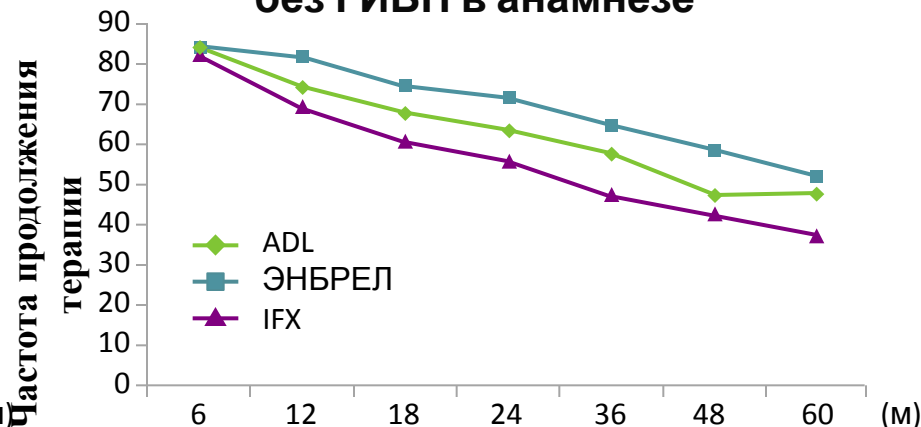
ЭНБРЕЛом более 5 лет

Продолжительность терапии:
общая группа



ADL	3194 (8)	3278 (7)	2538 (6)	3278 (7)	3278 (7)	1093 (3)	769 (2)
ЭНБРЕ	3333 (8)	3062 (7)	2470 (6)	3062 (7)	3046 (6)	1636 (4)	517 (1)
Л	3356 (8)	3318 (7)	2881 (6)	3318 (7)	3198 (6)	1865 (4)	1134 (1)
IFX							

Продолжительность терапии:
без ГИБП в анамнезе



ADL	1556 (5)	1339 (4)	1339 (4)	1339 (4)	1339 (4)	1093 (3)	769 (2)
ЭНБРЕЛ	1280 (5)	1064 (4)	1064 (4)	1064 (4)	1048 (3)	1117 (3)	517 (1)
IFX	2027 (5)	1924 (4)	1924 (4)	1924 (4)	1804 (3)	1503 (3)	1134 (1)

Продолжительность терапии IFX была значимо ниже, чем продолжительность терапии ЭНБРЕЛ или ADL

Различия наблюдались между препаратами ЭНБРЕЛ и ADL

- Приблизительно на 4–7% больше пациентов продолжали терапию препаратом ЭНБРЕЛ в сравнении с ADL в течение 1–5 лет

Мета-анализ: ЭНБРЕЛ не обладает



клинически значимой иммуногенностью

- 17 исследований иммуногенности при терапии воспалительных заболеваний ингибиторами ФНО
- Во всех исследованиях было показано отсутствие антител к препарату **ЭНБРЕЛ** или их низкий титр антител без влияния на клинический ответ
 - По мнению авторов это может указывать на наличие 'связывающих антител' или ложноположительный результат, так как использовался иммуноферментный анализ (ИФА) низкой специфичности
- Авторы пришли к выводу, что отсутствие клинически значимой иммуногенности для препарата **ЭНБРЕЛ** согласуется с большей продолжительностью терапии в сравнении с инфликсимабом или адалимумабом

Систематизированный обзор: частота серьезных инфекций при терапии препаратом ЭНБРЕЛ сопоставима с контролем

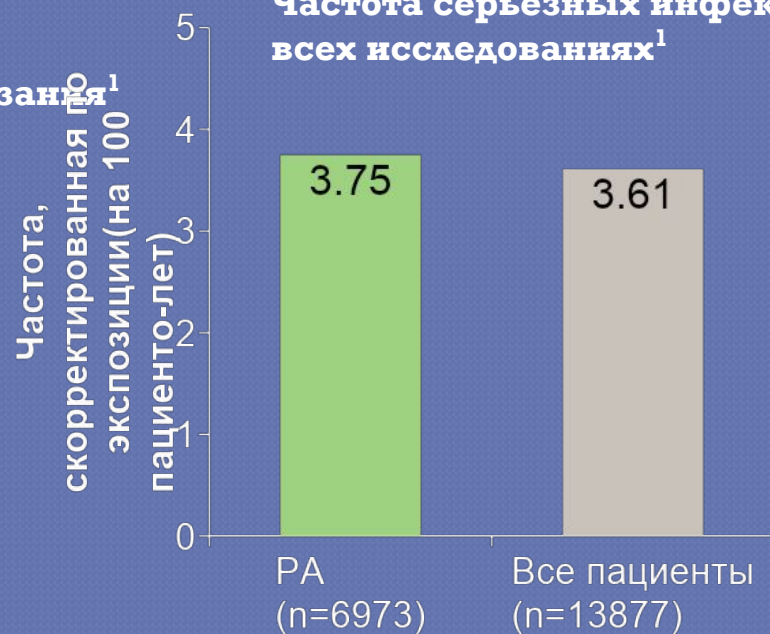


при всех показаниях

Частота серьезных инфекций в контролируемых двойных слепых исследованиях – все показания¹



Частота серьезных инфекций во всех исследованиях¹



‡Энбрел в контролируемых двойных слепых исследованиях по всем показаниям.

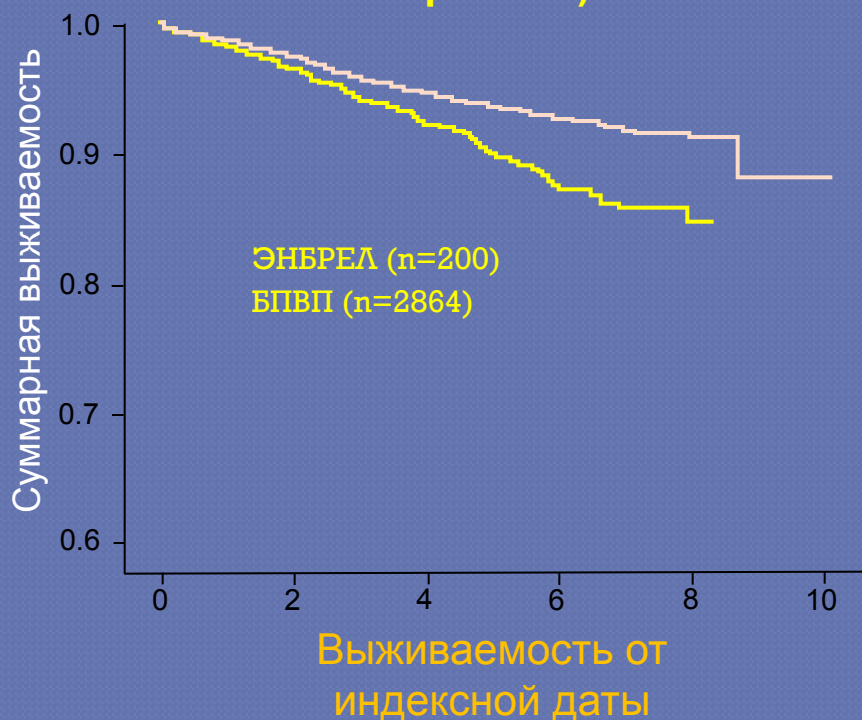
Инфекции являются одними из наиболее частых НЯ, связанных с терапией и-ФНО

Частота серьезных инфекций в клинических исследованиях ЭНБРЕЛа при всех показаниях сопоставима с контрольной группой



Регистр BSRBR: более низкая смертность пациентов с РА при терапии препаратом ЭНБРЕЛ по сравнению с БПВП

BSRBR: кривая выживаемости при терапии ЭНБРЕЛом по сравнению с БПВП (любая причина)



Общий коэффициент смертности был ниже при терапии препаратом ЭНБРЕЛ, чем при терапии БПВП (12,0 по сравнению с 20,1 явлений на 1000 рпациенто-лет)

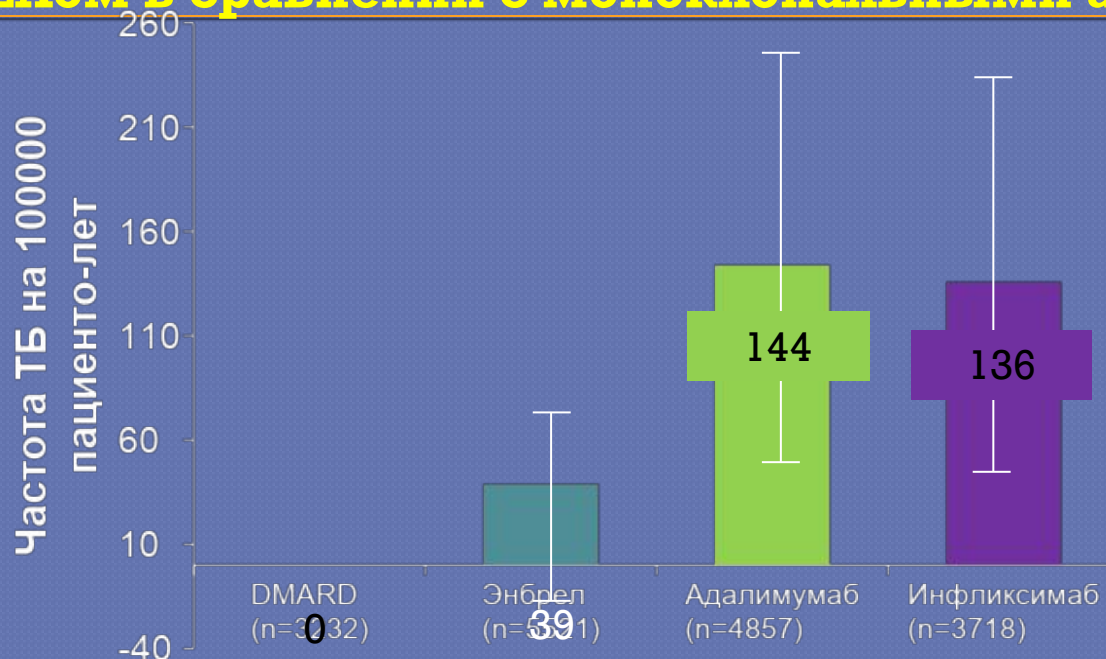
У пациентов, получавших **ЭНБРЕЛ**, был ниже риск лимфопролиферативных злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых явлений в сравнении с когортой пациентов, получавших стандартные БПВП

Долгосрочный риск серьезных инфекций не отличался



Регистр BSRBR: низкий риск развития ТБ при терапии

ЭНБРЕЛОМ в сравнении с моноклональными антителами



На фоне терапии ЭНБРЕЛОМ в сравнении с другими и-ФНО наблюдалась более низкая частота развития ТБ¹

Р-значения не приведены. Другие ГИБП не были включены в данное исследование.

ВЫВОДЫ

- Этанерцепт – эффективный препарат, который снижает клинико- лабораторную активность, задерживает рентгенологическое прогрессирование поражения суставов, повышает качество жизни у пациентов с РА
- Профиль безопасности этанерцепта соответствует профилю безопасности класса ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в целом

Kavanaugh A et al. Arthritis Rheum 2009;60(4):976-986

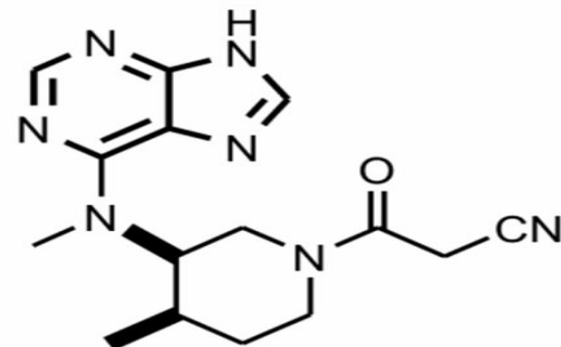
Kavanaugh A et al. Arthritis Rheum Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2504–2517

Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis 2012;0:1–10

....В 21 веке

**ЯКВИНУС – первый
пероральный ингибитор JAK
киназы
для лечения ревматоидного
артрита**

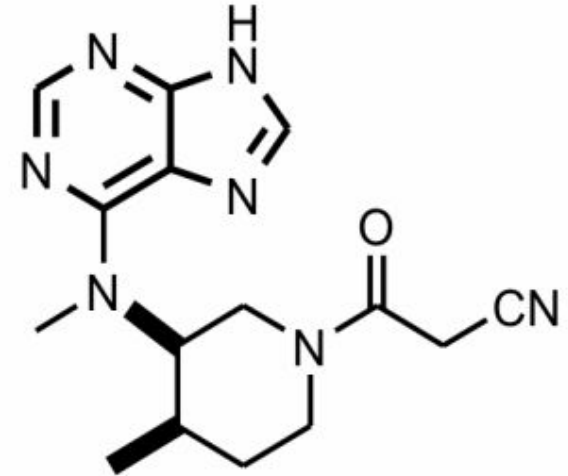
2013г



JAKвинус
тофацитиниб

Тофацитиниб

- ▶ Тофацитиниб (торговые наименования Xeljanz, **Jakvinus**) – низкомолекулярный пероральный препарат, блокирующий активность JAK киназы.
- ▶ Тофацитиниб обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 и обладает функциональной специфичностью по сравнению с JAK2



- В марте 2013 г. тофацитиниб (Яквинус) стал первым ингибитором JAK, получившим разрешение МЗ РФ для применения у пациентов с РА умеренной и тяжелой степени активности после неэффективности или при непереносимости БПВП, включая метотрексат
- Может применяться как в комбинации с МТХ, так и в качестве монотерапии

Яквинус: общие сведения

- Международное непатентованное наименование: **тофацитиниб**
- Торговое наименование: **ЯКВИНУС™**
- Фармакотерапевтическая группа: **селективные иммунодепрессанты**
- Код АТХ: L04AA
- Лекарственная форма: **таблетки, покрытые пленочной оболочкой**
- Механизм действия: **мощный, селективный ингибитор семейства янус киназ, преимущественно 1 и 3, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека**
- **Зарегистрирован в ЛП 002026-160313**
- **Для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным РА с неадекватным ответом на БПВП, включая МТХ**
- **Для лечения средней тяжести и тяжелого бляшечного псориаза у взрослых пациентов, которым требуется назначение системной терапии**

ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ

ТОФАЦИТИНИБ ОТ ГИБП

- По сравнению с ГИБП, которые являются белками, тофацитиниб представляет собой простую молекулу.
- В отличие от всех ГИБП тофацитиниб применяется внутрь.
- Все антицитокины(ГИБП) оказывают лечебный эффект за счет взаимодействия с цитокинами или их рецепторами, тогда как тофацитиниб блокирует передачу сигнала от рецепторов к ядру клетки.

Способ применения и дозы

- ✓ **Внутри вне зависимости от приема пищи**
- ✓ **Яквинус можно применять в качестве монотерапии** или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП
- ✓ **Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день**
- ✓ У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию

Яквинус был изучен в рамках масштабной клинической разработки в разных странах мира

- Масштабная, продолжающаяся программа исследований:
572 главных исследователя в 44 странах
- Тофацитиниб изучен у примерно **4 800** пациентов

Длительность	Количество пациентов
≥6 месяцев	4053
≥1 год	3384
≥2 года	989
>3 года	567

- Примерно **1 000** пациентов были пролечены препаратом **ЯКВИНУС** в течение 2 лет или более*
- Безопасность препарата **ЯКВИНУС** была изучена при проведении:

662

Исследо-
ваний 2
фазы

Доказате-
льных
исследо-
ваний 3
фазы

Изучени
продолжается
при проведении
длительных
наблюдательных
исследований

*Данные на 29 сентября 2011 г.

Рекомендательные заключения Комитета по применению Тофацитиниба для лечения ревматоидного артрита NDA 203214 КРАТКИЙ ВАРИАНТ ДОКУМЕНТА, 9 мая 2012 г.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM302960.pdf> Доступ возможен с 24

января 2013 г.

Выводы

- **Болезнь-модифицирующая терапия с включением Тофацитиниба позволяет существенно снизить активность РА и уменьшить выраженность иммунных сдвигов у пациентов с резистентным РА, не повышая риск лекарственных осложнений.**
- **Высокий терапевтический эффект Тофацитиниба, в его комбинации с метотрексатом и другими традиционными БПВП у пациентов с РА, резистентных к стандартным базисным средствам и ГИБП разных групп, дают основание рассматривать этот препарат как возможную альтернативу биологическим агентам.**

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**

