Skuteczność leczenia zapalnych chorób reumatycznych poprawiła się istotnie w ostatnich latach. Złożyło się na to wiele czynników, do których można zaliczyć wczesną diagnostykę i szybkie rozpoczynanie odpowiedniej terapii, poprawę efektywności leczenia tradycyjnymi lekami modyfikującymi oraz wprowadzenie do praktyki klinicznej biologicznych leków modyfikujących.

Najszerszą grupę leków biologicznych stanowią inhibitory TNF alfa, które znajdują zastosowanie w terapii wielu zapalnych chorób reumatycznych takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz spondyloartropatii zapalnych (SpA), do których należą m.in. łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK).

Część spośród inhibitorów TNF alfa jest także skuteczną bronią w walce z pozastawowymi manifestacjami, które często stanowią integralną część obrazu klinicznego tych chorób, takimi jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie jelita grubego czy łuszczyca.

Golimumab refundowany w ramach programów lekowych

Skuteczność leczenia biologicznego w reumatologii została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo prowadzonych zgodnie z zasadami EBM (medycyny opartej na faktach).

Jednym z inhibitorów TNF alfa dostępnych dla pacjentów w Polsce jest golimumab. Jest to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne, które posiada udowodnioną skuteczność w terapii pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) oraz zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK).

Golimumab (Simponi) objęty jest refundacją w ramach programów lekowych: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*
(załącznik B.33),
Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)
(załącznik B.35) oraz
Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)
(załącznik B.36).

Golimumab podawany jest drogą podskórną tylko raz w miesiącu, co odróżnienia go od innych leków biologicznych z tej grupy podawanych raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie (w przypadku leczenia certolizumabem pegol zgodnie z nową ChPL po zakończeniu leczenia nasycającego 400 mg co 2 tygodnie w tygodniach 0, 2 i 4 w RZS i ŁZS możliwe jest opcjonalne stosowanie leku 400 mg raz w miesiącu po wcześniejszym leczeniu podtrzymującym 200 mg co 2 tygodnie i potwierdzeniu skuteczności oraz opcjonalne leczenie 400 mg raz w miesiącu w spondyloatropatii osiowej po zakończeniu fazy nasycającej).

Leczenie golimumabem pacjentów z RZS wymaga równoczesnego podawania metotreksatu, co nie jest wymagane w terapii ŁZS i ZZSK, choć u chorych z postacią obwodową ŁZS, jeśli metotreksat jest dobrze tolerowany i nie ma przeciwwskazań do jego stosowania - jest zalecany. Najnowsze wyniki badań klinicznych wskazują, że terapia skojarzona z metotreksatemw ocenie długoterminowej może być korzystna dla pacjentów z obwodową postacią ŁZS w odniesieniu do hamowania uszkodzenia strukturalnego stawów.

Golimumab hamuje progresję uszkodzenia stawów i poprawia jakość życia w ŁZS

U pacjentów leczonych golimumabem w 5 roku terapii obserwowano klinicznie istotną poprawę sprawności fizycznej (spadek HAQ-DI z 1,0-1,1 do 0,6-0,7) oraz jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia, zarówno w aspekcie psychicznym, jak i fizycznym (wg SF-36). W tym miejscu warto przypomnieć, że głównym celem leczenia zapalnych chorób reumatycznych wg

rekomendacji EULAR jest poprawa jakości życia pacjentów, a zmniejszenie objawów zapalenia, poprawa sprawności fizycznej oraz hamowanie progresji radiologicznej są krokami do osiągnięcia tego nadrzędnego celu.

Po 5 latach terapii golimumabem uzyskano zahamowanie strukturalnego uszkodzenia stawów (średni wzrost wskaźnika Sharp/van der Heijde wynosił jedynie 0,1-0,3). U pacjentów leczonych wyjściowo metotreksatem progresja zmian radiologicznych była numerycznie mniejsza w porównaniu do chorych nie leczonych metotreksatem. W odróżnieniu od wpływu na postęp zmian strukturalnych, leczenie metotreksatem nie miało istotnego wpływu na odpowiedź wg ACR i PASI75.

Należy jednak zaznaczyć, że oceniając wpływ terapii metotreksatem analizowano jedynie dane nt. stosowania leku przed rozpoczęciem leczenia golimumabem (baseline) a nie w trakcie trwania badania. Oczywiście można przyjąć, że chorzy leczeni metotreksatem w momencie kwalifikacji kontynuowali to leczenie w trakcie badania (odsetek pacjentów stosujących metotreksat w 256 tygodniu wynosił 40-50%) ale grupy te nie muszą się pokrywać.

Ważną obserwacją z badania jest fakt, że u pacjentów, u których golimumab stosowany był z metotreksatem p/ciała neutralizujące przeciwko lekowi biologicznemu stwierdzono tylko u 1,8% (3/165), podczas gdy bez jednoczesnej terapii metoreksatem u 10% (17/170), co może u tych chorych stanowić przyczynę wtórnej nieskuteczności. Brak jest jednak danych w publikacji, czy występowanie p/ciał neutralizujących wiązało się z mniejszą skutecznością leczenia u tych chorych i czy nie było powodem zwiększenia dawki leku z 50 mg do 100 mg.

Badanie GO-REVEAL - długoterminowa skuteczność golimumabu w ŁZS

W 2014 r. opublikowano wyniki 5-letniej obserwacji skuteczności i bezpieczeństwa leczenia golimumabem u pacjentów z ŁZS (*Ann RheumDis. 2014 Sep;73(9):1689-94*). Stanowi to najdłuższy okres przewlekłego leczenia lekami anty-TNF pacjentów z ŁZS wśród dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych (RCT) Do badania kwalifikowani byli chorzy po nieskuteczności syntetycznych leków modyfikujących lub niesterydowych leków p/zapalnych z aktywną postacią ŁZS zdefiniowaną jako obecność co najmniej 3 bolesnych i 3 obrzękniętych stawów oraz łuszczycowych zmian skórnych o średnicy co najmniej 2 cm. Metotreksat nie był zalecany ale jego stosowanie było dozwolone i ok. połowa pacjentów go stosowała.

Wyniki pierwszej fazy badania kontrolowanej placebo opublikowane po 24 tygodniu wskazywały na istotną poprawę, zarówno objawów stawowych (ACR20, DAS28-CRP), jaki i skórnych (PASI75) u leczonych golimumabem (50 lub 100 mg raz w m-cu). W kolejnych latach opublikowano wyniki z 52 i 104 tygodnia, a w 2014 r. z 256 tyg. leczenia. Po 24 tygodniu wszyscy pacjenci z grupy placebo otrzymali golimumab.

Wyniki 5-letnie potwierdziły wysoką skuteczność golimumabu obserwowaną na wcześniejszych etapach. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg ACR20, 50 i 70 w 256 tygodniu, spośród tych, którzy rozpoczęli terapię po 24 tygodniu, wynosił 62,8%, 43,4% i 32,7%, odpowiednio i nie różnił się znamiennie od wyników w grupie leczonej od początku badania (65,8%, 47,9% i 30,8%). Podobnie dobra/umiarkowana odpowiedź wg DAS28-CRP (75,2-84,9%) oraz PASI75 u chorych z wyjściowym wskaźnikiem BSA ≥ 3% (60,8-72,2%) utrzymywała się na wysokim poziomie po 5 latach leczenia.

Co bardzo istotne golimumab był także skuteczny w leczeniu takich objawów jak *enthesitis* (zapalenie przyczepów ścięgnistych),
dactylitis
(zapalenie palców) oraz łuszczyca paznokci, które trudniej reagują na farmakoterapię niż zapalenie stawów oraz łuszczycowe zmiany skórne.

Golimumab hamuje progresję uszkodzenia stawów i poprawia jakość życia w ŁZS

U pacjentów leczonych golimumabem w 5 roku terapii obserwowano klinicznie istotną poprawę sprawności fizycznej (spadek HAQ-DI z 1,0-1,1 do 0,6-0,7) oraz jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia, zarówno w aspekcie psychicznym, jak i fizycznym (wg SF-36). W tym miejscu warto przypomnieć, że głównym celem leczenia zapalnych chorób reumatycznych wg rekomendacji EULAR jest poprawa jakości życia pacjentów, a zmniejszenie objawów zapalenia, poprawa sprawności fizycznej oraz hamowanie progresji radiologicznej są krokami do osiągnięcia tego nadrzędnego celu.

Po 5 latach terapii golimumabem uzyskano zahamowanie strukturalnego uszkodzenia stawów (średni wzrost wskaźnika Sharp/van der Heijde wynosił jedynie 0,1-0,3). U pacjentów leczonych wyjściowo metotreksatem progresja zmian radiologicznych była numerycznie mniejsza w porównaniu do chorych nie leczonych metotreksatem. W odróżnieniu od wpływu na postęp zmian strukturalnych, leczenie metotreksatem nie miało istotnego wpływu na odpowiedź wg ACR i PASI75.

Należy jednak zaznaczyć, że oceniając wpływ terapii metotreksatem analizowano jedynie dane nt. stosowania leku przed rozpoczęciem leczenia golimumabem (baseline) a nie w trakcie trwania badania. Oczywiście można przyjąć, że chorzy leczeni metotreksatem w momencie kwalifikacji kontynuowali to leczenie w trakcie badania (odsetek pacjentów stosujących metotreksat w 256 tygodniu wynosił 40-50%) ale grupy te nie muszą się pokrywać.

Ważną obserwacją z badania jest fakt, że u pacjentów, u których golimumab stosowany był z metotreksatem p/ciała neutralizujące przeciwko lekowi biologicznemu stwierdzono tylko u 1,8% (3/165), podczas gdy bez jednoczesnej terapii metoreksatem u 10% (17/170), co może u tych chorych stanowić przyczynę wtórnej nieskuteczności. Brak jest jednak danych w publikacji, czy występowanie p/ciał neutralizujących wiązało się z mniejszą skutecznością leczenia u tych chorych i czy nie było powodem zwiększenia dawki leku z 50 mg do 100 mg.

Długoterminowa ocena skuteczności w ZZSK - badanie GO-RAISE

W 2015 roku opublikowane drukiem zostaną wyniki 5-letnich obserwacji w pozostałych wskazaniach reumatologicznych. W listopadzie 2014 roku w ARD, na razie tylko w formie elektronicznej (*Ann RheumDisdoi: 10.1136/annrheumdis-2014-205862*) opublikowano wyniki 5-letnie badania GO-RAISE oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia u chorych z ZZSK.

Konstrukcja badania była podobna do badania GO-REVEAL tzn. pacjenci otrzymywali golimumab w dawce 50 mg lub 100 mg, którego skuteczność porównywana była do placebo. Po zakończeniu okresu kontrolowanego placebo (24 tygodnie) chorzy dotychczas leczeni golimumabem kontynuowali terapię, a pacjenci z grupy placebo otrzymali aktywne leczenie w dawce 50 mg raz w miesiącu.

W fazie pierwszej badania GO-RAISE istniała także możliwość zmiany placebo na golimumab 50 mg lub dawki 50 mg na 100 mg w 16 tygodniu w przypadku braku 20% poprawy bólu krzyża oraz sztywności porannej. Co jest ważne pacjenci i lekarze pozostali zaślepieni w odniesieniu do dawki golimumabu do 104 tygodnia.

Spośród 355 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie (zrandomizowano 356 chorych ale jeden pacjent nie rozpoczął leczenia) po 5 latach kontynuowało je 254. Analizując przyczynę wcześniejszego zakończenia terapii stwierdzono, że spośród 101 pacjentów tylko 33 przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, a 35 z powodu nieskuteczności, co wynosi poniżej 10% w obu przypadkach.

U pacjentów z ZZSK oceniano wpływ leczenia na aktywność choroby za pomocą wskaźników BASDAI, ASAS20 i ASAS40 ale także takie parametry jak sprawność fizyczna (BASFI), zakres ruchomości (BASMI) oraz jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (SF-36).

Poprawa we wszystkich analizowanych wskaźnikach uzyskana przez pacjentów po 24 tygodniach leczenia (okres randomizacji) utrzymywała się na stałym poziomie lub nawet wzrosła po 5 latach terapii. Odsetek pacjentów, u których uzyskano 20% i co najmniej 40% poprawę (ASAS20 i ASAS40) po 24 tygodniach terapii wynosił odpowiednio 61,8% i 46,6%. Po 5 latach leczenia odpowiedź ASAS20 obserwowano u 66%, a ASAS40 u 57% pacjentów. Odpowiedź BASDAI50 (co najmniej 50% zmniejszenie wskaźnika BASDAI) uzyskano u ponad połowy leczonych.

Częściowa remisja wg kryteriów ASAS (zmniejszenie wartości każdej ze składowych wskaźnika ASAS poniżej 2) utrzymywała się u 34% chorych po 5 latach terapii. Analizując tylko dane pacjentów, którzy ukończyli 5-letni okres leczenia, z pominięciem tych, którzy zakończyli terapię przedwcześnie, uzyskiwane wyniki są jeszcze lepsze. Odpowiedź ASAS20, ASAS40, BASDAI50 oraz częściowa remisja wg ASAS obserwowana była u ok. 80%, 70%, 40% i ponad 60%, odpowiednio. Podobna zależność obserwowana była w odniesieniu do wskaźników BASFI i BASMI.

Przeciwciała do golimumabu zostały wykryte u 20 spośród 313 pacjentów poddanych tego typu badaniom, co stanowi tylko 6,4%. U 14 z nich miały one charakter neutralizujący (70%). Nie zaobserwowano związku pomiędzy występowaniem przeciwciał a brakiem odpowiedzi ASAS20, choć u jednego pacjenta, u którego stwierdzono najwyższe miano (1:1280) wiązało się to z przedwczesnym zakończeniem leczenia z powodu nieskuteczności pomimo wcześniej obserwowanej odpowiedzi ASAS20 w 24 i 52 tygodniu. U wielu pacjentów przeciwciała zostały wykryte w jednym punkcie czasowym ale nie występowały w kolejnych badaniach.

Bezpieczeństwo terapii golimumabem w obserwacji 5-letniej

Profil bezpieczeństwa golimumabu przy długotrwałym stosowaniu nie różni się znamiennie od tego jaki obserwowano po 24 tygodniach leczenia w obu badaniach. Nie różni się on także istotnie od innych leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF alfa. Najczęściej raportowane spośród poważnych działań niepożądanych były infekcje, które stanowiły 3,8% w badaniu GO-REVEAL i 5,9% w badaniu GO-RAISE.

Reakcje miejscowe związane z podaniem podskórnym leku (najczęściej rumień, obrzęk, ból) występowały u 9,4% pacjentów z ŁZS i 12,2% chorych z ZZSK, jednak odnosząc ilość reakcji miejscowych do całkowitej ilości podań leku było to tylko 0,5% (93 na 20044) i ok. 1% (186 na 17822), odpowiednio. Należy także pamiętać, że u pojedynczych pacjentów może dochodzić do wzrostu aktywności transaminaz i bilirubiny.

Badania oceniające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo leczenia golimumabem pokazują, że jest to lek, który powinien zajmować istotne miejsce w procesie terapeutycznym u pacjentów z zapalnymi chorobami reumatycznymi.

**Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im gen. Jerzego Ziętka w Ustroniu Sp. z o.o. (dawniej Śląski Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny).*

Autor: **Marcin Stajszczyk***/**Rynek Zdrowia** 21 stycznia 2015 12:15