

## CIMZIA – НОВА НАДЕЖДНА АЛТЕРНАТИВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РЕВМАТОИДНИЯ АРТРИТ

И. Шейтанов, Р. Рашков и Цв. Петранова

Клиника по ревматология, Медицински университет – София

**Резюме.** Ревматоидният артрит (РА) е хронично системно възпалително заболяване. Значителната честота на РА, голямата му продължителност и тежките нарушения, които предизвиква във функциите на опорно-двигателния апарат с произтичащите от това последици, определят неговата медицинска и социална значимост. Основната цел на лечението при ревматоидния артрит е постигането на ниска болестна активност, а в идеалния случай – и на пълна ремисия. През последните години е налице значителен прогрес в лечението на тази болест с откриване и налагане в клиничната практика на TNF- $\alpha$  инхибиторите. Комбинирането на тези медикаменти с метотрексат (MTX) дава най-добри терапевтични резултати – при задоволителен профил на безопасност. Вниманието в обзора е насочено към препарата Cimzia (Certolizumab pegol). Представени са две големи многоцентрови клинични проучвания, оценяващи терапевтичната ефикасност и профила на безопасност на Certolizumab pegol при болни с активен РА. Направено е заключението, че Cimzia е една надеждна терапевтична алтернатива на останалите TNF- $\alpha$  антагонисти при лечението на тази тежка хронична болест.

**Ключови думи:** ревматоиден артрит, Cimzia

**I. Sheytanov, R. Rashkov and Tsv. Petranova.** CIMZIA – A NEW RELIABLE ALTERNATIVE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

**Summary.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease. The significant incidence of RA, its long duration and serious damages, that are caused in the functions of the musculoskeletal system with resulting consequences, determine its medical and social significance. The main goal of rheumatoid arthritis treatment is to achieve low disease activity and, ideally, complete remission. In recent years, significant progress has been made in the treatment of this disease through the development and implementation of TNF- $\alpha$  inhibitors in clinical practice. The combination of these medicines with methotrexate (MTX) gives the best therapeutic results with a good safety profile. The focus of this review is aimed at Cimzia (certolizumab pegol). The presented two large multicenter clinical trials evaluate the therapeutic efficacy and safety profile of certolizumab pegol in patients with active RA. It is concluded that Cimzia is a reliable therapeutic alternative to other TNF- $\alpha$  antagonists in the treatment of this severe chronic disease.

**Key words:** rheumatoid arthritis, Cimzia

Ревматоидният артрит (РА) е хронично системно възпалително заболяване. Значителната честота на РА, голямата му продължителност и тежките нарушения, които предизвиква във функциите на опорно-двигателния апарат с произтичащите от това последици, определят неговата медицинска и социална значимост.

Основната цел на лечението при ревматоидния артрит е постигането на ниска болестна активност, а в идеалния случай – и на пълна ремисия. През последните години значителният прогрес в лечението на тази болест се свързва с откриването и налагането в клиничната практика на TNF- $\alpha$  инхибиторите. Комбинирането на тези медикаменти с метотрексат (MTX) дава най-добри терапевтични резултати при задоволителен профил на безопасност.

Вниманието в обзора е насочено към препарата Cimzia (Certolizumab pegol). Той е рекомбинантен хуманизиран Fab антияло фрагмент срещу тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- $\alpha$ ), експресиран в *Escherichia coli* и конюгиран с полиетиленгликол (PEG). Тази уникална

структура води до избягване на потенциални Fc-медирирани ефекти, които се наблюдават *in vitro*, като комплемент-зависима и антияло-зависима клетъчно-медирирана цитотоксичност или апоптоза. Пегилирането увеличава полуживота на certolizumab pegol до ~ 14 дни и допринася за неговото преференциално разпределение във възпалените тъкани (наблюдавано при животински модели).

Cimzia има висок афинитет към човешкия TNF- $\alpha$ , като селективно го неутрализира, но не води до неутрализирането на лимфотоксин- $\alpha$  (TNF- $\beta$ ). Установено е, че Cimzia има дозозависимо действие по отношение на блокирането на мембранно-свързания и разтворимия човешки TNF- $\alpha$ .

Cimzia (Certolizumab pegol) в комбинация с метотрексат 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.

Cimzia може да се прилага и като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължителното лечение с MTX е неподходящо.

Cimzia е показан за лечение на умерена и тежко протичаща болест на Крон при възрастни пациенти, при които няма достатъчно добър терапевтичен отговор към обичайната терапия.

Препоръчаната начална доза на Cimzia при възрастни пациенти с РА е 400 mg (2 инжектирания дневно, всяко по 200 mg) на седмица 0, 2 и 4, последвана от поддържаща доза от 200 mg на всеки 2 седмици. Препаратът е под формата на готов инжекционен разтвор (Certolizumab pegol 200 mg) в предварително напълнена спринцовка. След подходящо обучение в техниката за подкожно инжектиране пациентите могат сами да си го инжектират – по преценка на проследяващия лекар.

Клиничен отговор при някои пациенти е налице дори след 1 седмица от започване на лечението, като след 12-седмично лечение се постига максимален терапевтичен ефект. При пациенти без данни за терапевтичен ефект през този период трябва внимателно да се прецени дали да се продължава лечението.

Пациентите, които са пропуснали доза, е необходимо да бъдат посъветвани от наблюдаващия лекар да си инжектират следващата доза Cimzia веднага, след като си спомнят, и да продължат да инжектират съответните дози на всеки 2 седмици, както е назначено първоначално.

Приложението на Cimzia е противопоказано при активна туберкулоза или друга тежка инфекция, като сепсис, както и при опортюнистични инфекции, при умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност (клас III /IV 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.

Клиничната ефикасност и безопасност на Cimzia е доказана в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания RAPID 1 и RAPID 2, включващи пациенти на  $\geq 18$ -годишна възраст с активен ревматоиден артрит, диагностициран според критериите на Американската колегия по ревматология (ACR) поне 6 месеца преди скрининга. Пациентите са с  $\geq 9$  болезнени и 9 оточни стави, както и стойности на СУЕ  $\geq 30$  mm /h или CRP  $> 15$  mg/l.

В проучването RAPID 1 са оценени терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на Certolizumab pegol в два различни дозови режима при пациенти с активен РА с недостатъчен терапевтичен отговор към MTX. Проведено е в 147 центъра по света между февруари 2005 г. и октомври 2006 г. Това е проучване фаза III с продължителност 52 седмици, при което са оценени 982 пациенти. Те са рандомизирани в съотношение 2:2:1 – съответно получаващи лечение със Certolizumab pegol с иницираща доза от 400 mg на седмица 0, 2 и 4, след което последваща доза от 200 mg, или 400 mg, давани на всеки 2 седмици, плюс MTX, както и плацебо + MTX. Основните цели на проучването са да се установи процентът на пациентите, които са изпълнили критериите на ACR20 терапевтичен отговор на 24-ата седмица и средната промяна на модифицирания total sharp score на 52-ата седмица спрямо изходните стойности преди започване на проучването. Важни вторични цели на проучването са били промяната спрямо изходните стойности в модифицирания total sharp score на 24-ата седмица, промяната спрямо изходните стойности на Health Assessment Questionnaire (HAQ) на 24-ата и 52-ата седмица, на ACR20 терапевтичен отговор на 52-ата седмица и на ACR50 и ACR70 терапевтичен отговор на 24-ата и 52-ата седмица. Резултатите показват значимо по-изявен ефект на комбинацията Certolizumab pegol + MTX в сравнение с комбинацията плацебо + MTX. На 24-ата седмица ACR20 терапевтичен отговор са постигнали съответно 58,8 и 60,8% от пациентите, лекувани с 200 mg и 400 mg Certolizumab pegol + MTX спрямо 13,6% за комбинацията плацебо + MTX.

Началото на действие на Certolizumab pegol е бързо, което се доказва още след първата инжекция. В края на 1-вата седмица сигнификантно повече пациенти в групите на лечение със Certolizumab pegol 200 mg и 400 mg достигат ACR20 терапевтичен отговор спрямо тези в плацебо групата (22,9 и 22,3 спрямо 5,6%). Не се установява сигнификантна разлика по отношение броя на пациентите, достигнали ACR20 терапевтичен отговор, в групите, лекувани със Certolizumab pegol, по време на цялото проучване. Критериите за ACR50 и ACR70 при комбинацията Certolizumab pegol + MTX са изпълнени при значимо по-голям брой болни в сравнение с плацебо + MTX ( $P < 0,001$ ).

Certolizumab pegol потиска прогресията на структурното увреждане значимо повече в сравнение с плацебо. На седмица 52 средната про-

мяна в изходните стойности на модифицирания total sharp score е била по-малка при пациентите, лекувани със Certolizumab pegol 200 mg (0,4 Sharp units) и 400 mg (0,2 Sharp units), в сравнение с плацебо лекуваните пациенти (2,8 Sharp units) ( $P < 0,001$ ). Сигнификантна разлика между групата болни, провеждащи активно лечение, и плацебо-групата е наблюдавана и на 24-ата седмица ( $P < 0,001$ ).

Пациентите в двете групи, провеждащи лечение със Certolizumab pegol, са с изявено подобрене на физическата функция в сравнение с плацебо. Това подобрене е наблюдавано още в края на първата седмица и продължава през целия период на проучването.

В проучването RAPID 2 отново се оценяват ефикасността и безопасността на Certolizumab pegol + MTX спрямо плацебо + MTX при пациенти с активен РА. В проучването са взели участие 619 пациенти, които са рандомизирани в три групи в съотношение 2:2:1, получаващи съответно Certolizumab pegol 400 mg на седмица 0, 2 и 4, след което 200 mg или 400 mg на всеки 2 седмици плюс MTX, както и плацебо + MTX за 24 седмици. Основната цел на проучването е оценка на ACR20 терапевтичен отговор на 24-ата седмица. Важни допълнителни цели са оценката на ACR50 и ACR70, промяната спрямо изходните стойности в модифицирания total sharp score и физическата функция. Сигнификантно повече пациенти, лекувани със Certolizumab pegol 200 mg и 400 mg, достигат ACR20 терапевтичен отговор спрямо плацебо ( $P < 0,001$ ) (57,3 и 57,6 спрямо 8,7%). При групите, провеждащи активно лечение със Certolizumab pegol 200 и 400 mg, е налице значителна промяна в изходните стойности на модифицирания total sharp score на 24-ата седмица е 0,2 и – 0,4 спрямо 1,2 за плацебо ( $P < 0,01$ ). Бързо и значимо подобрене е отбелязано и при повлиняване на физическата функция.

Проведените досега проучвания при болни с РА показват добра поносимост на Certolizumab pegol. Профилът на безопасност на Certolizumab pegol е сходен с този на останалите TNF- $\alpha$  инхибитори.

Повечето докладвани странични явления в хода на клиничните проучвания са леки или умерени, с ниска честота на прекъсване на лечението. Най-често наблюдаваните нежелани реакции са инфекции на горните и долните дихателни пътища, на пикочните пътища, херпесни инфекции, главоболие и повишаване на

артериалното налягане. Процентът на пациентите, прекъснали лечението поради нежелани лекарствени реакции по време на клиничните проучвания, е 5 при лечение със Cimzia и 2,5 – при приемалите плацебо. Тежки инфекции, включително туберкулоза и опортюнистични инфекции, са наблюдавани с малко повишена честота при групите със Cimzia (0,06 за пациентогодина при всички дози), в сравнение с плацебо (0,02 за пациентогодина). Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания са наблюдавани при 30 от общо 2367 пациенти, участващи в клиничните проучвания със Cimzia. Болните, развили положителни титри за АНА и анти-ДНК Ат при терапия със Cimzia, са 16,7 и 2,2% спрямо 12,0 и 1,0% при плацебо. Наблюдавана е много ниска честота на реакции на мястото на убождането.

В **заключение**, резултатите от тези две големи мултинационални клинични проучвания демонстрират, че комбинацията Certolizumab pegol + MTX показва много добра терапевтична ефикасност и добър профил на безопасност при болни с активен РА, като води до бърза и трайна редукция на клиничните симптоми на заболяването, инхибира рентгеновата прогресия и подобрява физическата функция. Cimzia е надеждна терапевтична алтернатива на останалите TNF- $\alpha$  антагонисти.

#### 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 артрит – 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. Шейтанов, И., Р. Рашков и Цв. Петранова. SIMPONI (Golimumab) – нова възможност в лечението на възпалителните ставни заболявания. – Ревматология, 19, 2011, № 1, 32-36.
8. Петранова, Цв. и И. Шейтанов. Лечението на ревматоидния артрит през погледа на пациента. – Ревматология, 19, 2011, № 3, 54-58.

9. Nesbitt, A. et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents. – *Inflamm. Bowel Dis.*, **13**, 2007, 1323-1332.
10. Nesbitt, A. et al. Effect of structure of conventional anti-TNFs and certolizumab pegol on mode of action in rheumatoid arthritis. – *Ann. Rheum. Dis.*, **66**, 2007, Suppl. 2, 296.
11. Ч о у , Е . Н . S . et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. – *Rheumatology (Oxford)*, **41**, 2002, 1133-1137.
12. Moreland, L. W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. – *Ann. Intern. Med.*, **130**, 1999, 478-486.
13. 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.
14. 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.
15. Shealy, D. et al. Characterization of golimumab (CNTO 148), a novel fully human monoclonal antibody specific for TNF- $\alpha$  [abstract]. – *Ann. Rheum. Dis.*, **66**, 2007, Suppl. II, 151.
16. Arnett, F. C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. – *Arthritis Rheum.*, **31**, 1988, 315-324.
17. Fries, J. F. et al. Measurement of patient outcome in arthritis. – *Arthritis Rheum.*, **23**, 1980, 137-145.
18. Felson, D. T. et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. – *Arthritis Rheum.*, **38**, 1995, 727-735.
19. Prevo, 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.
20. 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.
21. Prevo, 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.
22. 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.
23. Schiff, M. et al. Comparison of ACR response, numeric ACR, and ACR AUC as measures of clinical improvement in RA clinical trials [abstract]. – *Arthritis Rheum.*, **42**, 1999, Suppl. 9, S81.
24. Clark, M. Antibody humanization: a case of the 'Emperor's new clothes'? – *Immunol. Today*, **21**, 2000, 397-402.
25. Pendley, C., A. Schantz et C. Wagner. Immunogenicity of therapeutic monoclonal antibodies. – *Curr. Opin. Mol. Ther.*, **5**, 2003, 172-179.
26. Bender, N. K. Et al. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. – *Rheumatol. Int.*, **27**, 2007, 269-274.
27. 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.
28. 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.

Постъпил за печат на 5 януари 2012 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