

Farmakologie golimumabu a jeho využití v léčbě pacientů s revmatoidní artritidou

David Suchý

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

Léčba inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) znamenala významný pokrok v léčbě revmatoidní artritidy (RA) a dalších chronických zánětlivých revmatických onemocnění. Golimumab patří mezi nové anti-TNF- α monoklonální protilátky s prokázanou účinností v léčbě revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy (AS) a psoriatické artritidy (PsA) při subkutánním podávání 1x měsíčně. Tento přehled sumarizuje vývoj golimumabu, jeho farmakokinetické vlastnosti a důkazy o jeho účinnosti vycházející z klinických studií provedených v indikaci revmatoidní artritidy.

Klíčová slova: golimumab, inhibitory TNF- α , revmatoidní artritida, bezpečnost.

Pharmacology of golimumab and its use in treating patients with rheumatoid arthritis

The introduction of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors represented a significant progress in the management of rheumatoid arthritis (RA) and other chronic inflammatory diseases. Golimumab a novel anti-TNF- α monoclonal antibody, has demonstrated significant efficacy in randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trials in the treatment of RA, psoriatic arthritis (PsA), and ankylosing spondylitis (AS) when administered subcutaneously once every four weeks. This review summarizes the development of golimumab, its pharmacokinetic properties and clinical evidence achieved with golimumab in treatment of patients with rheumatoid arthritis.

Key words: golimumab, TNF- α inhibitors, rheumatoid arthritis, safety.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(2): 85–88

Úvod

Golimumab (GLM) patří mezi novější inhibitory TNF- α , byl vyvinut jako plně humánní monoklonální protilátka (mAb) IgG1k, schopná inhibovat TNF- α (1, 2, 3). Protilátka byla vyvinuta pomocí linie hybridomových buněk myši technologií rekombinace DNA. Myši transgenní pro lidský imunoglobulin IgG byly imunizovány lidským TNF α a získané lymfocyty byly použity k fúzi s maligními myelomovými buňkami. Získané klony hybridomů byly skrínovány pomocí imunoesejů na přítomnost lidských lehkých a těžkých imunoglobulinových řetězců schopných vázat lidský TNF α . Získané protilátky byly izolovány a byla testována jejich schopnost neutralizace TNF α za použití cytotoxických esejů (1, 2). Aminokyselinové sekvence konstantních regionů obou řetězců GLM jsou humánní, a proto jsou identické s odpovídajícími konstantními regiony infliximabu. Oproti chimérické mAb infliximabu je i variabilní část molekuly golimumabu plně humánní. V preklinických studiích byla zjišťována síla vazby, tj. afinita GLM k solubilní formě TNF- α a jeho neutralizační kapacita ve vztahu k TNF- α . Golimumab prokázal velkou afinitu k solubilní a transmembránové formě TNF- α a kompletně neutralizoval TNF- α in vitro, neovlivňoval TNF- β , označovaný též jako lymfotoxin α 1. Bioaktivita GLM in vivo byla testována na zvířecích modelech artritidy a psoriázy. V transgenních modelech artritidy redukoval GLM aktivitu zánětu (3, 4). GLM vykazuje několik isoform v závislosti na glykosylaci proteinu

(glykoform) s mírně rozdílnou molekulovou hmotností mezi 150–151 daltony. GLM je určený k subkutánní a intravenózní aplikaci, přičemž k podkožní aplikaci je dodáván ve formě předplněných injekčních stříkaček spolu s autoinjektorem (1, 2, 3).

Farmakokinetika a farmakodynamika golimumabu

Farmakokinetika (non kompartmentová, kompartmentová analýza a populační farmakokinetické parametry) GLM byly zjišťovány v I. fázi klinického hodnocení po i.v. aplikaci nebo po opakovaných s.c. aplikacích GLM v různých dávkách (1). Biologická dostupnost subkutánně podávaného GLM se pohybuje okolo 53%. Po podání 50 mg GLM zdravým dobrovolníkům dosahovala střední hodnota maximální sérové koncentrace (c_{max}) $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$, čas do dosažení maximálních hladin se pohybuje v rozmezí 2–6 dní (4, 5). Ustálených plazmatických hladin GLM po subkutánním podání léku je dosaženo zhruba ve 12. týdnu a představují přibližně $0,4\text{--}0,8 \mu\text{g/ml}$. Základní farmakokinetické parametry nejspíše nejsou ovlivněny rasou hodnocené populace a jsou stejné u bělošských i asijských subjektů. Intravenózní podání GLM v dávkách $0,1\text{--}10,0 \text{ mg/kg}$ vede v závislosti na dávce k lineárnímu vzestupu plazmatických hladin i plochy pod křivkou plazmatických koncentrací AUC (lineární farmakokinetika), střední distribuční objem je $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$ a clearance $3,1 \mu\text{g/ml} \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$. Dle populačních farma-

kokinetických dat jsou plazmatické koncentrace golimumabu v ustáleném stavu přibližně o 17–30 % vyšší u pacientů, kteří jsou souběžně léčeni methotrexátem (MTX). Podobný vztah nebyl prokázán pro souběžnou léčbu glukokortikoidy nebo sulfasalazinem. Podobně jako v případě infliximabu a adalimumabu, současné podání MTX snižuje systémovou clearance GLM. Byl dokumentován pokles clearance GLM se vzrůstajícím CRP. V přítomnosti protilátek proti GLM, které se vyvinou během léčby, je clearance GLM naopak zvýšena a eliminace urychlena. Eliminační poločas GLM představuje přibližně 2 týdny, přesněji po i.v. aplikaci je poločas 7–20 dní, po s.c. aplikaci 12–26 dní (3, 4, 5).

Z pohledu farmakodynamiky je hlavním mechanismem účinku GLM inhibice TNF prostřednictvím vysokoafinitní vazby na solubilní i transmembránovou formu TNF α (1, 2, 3, 4, 5). Tak jako u ostatních TNF inhibitorů je mechanismus účinku podstatně širší a je realizován:

- prostřednictvím inhibice dalších cytokinů a molekul, které přispívají ke vzniku a udržení zánětu,
- snížením migrace leukocytů,
- ovlivněním neoangiogeneze (6).

U pacientů s revmatoidní artritidou byla léčba GLM v porovnání s placebem provázena významným poklesem hladiny sérového amyloidu A (SAA), IL-6 (interleukinu-6), IL-8, IL-18, adhezivních molekul (ICAM-1, E-selektin). Rovněž bylo prokázáno snížení

Tabulka 1. Klinická hodnocení provedená u pacientů s RA

Revmatoidní artritida	Název studie	Populace	Počet pacientů
	GO-BEFORE	MTX naivní	637
	GO-FORWARD	MTX non response	444
	GO-AFTER	TNF-i non response	461
	GO-MORE	DMARDs non resp.	3 280

Tabulka 2. Bezpečnost GLM v klinických studiích v indikaci RA

% pacientů	MTX naivní		MTX nonresponse		TNF-i non response	
	MTX n = 160	GLM+MTX n = 318	Pbo+MTX n = 133	GLM+MTX n = 178	Pbo n = 155	GLM n = 306
AE	82	76	66	74	70	67
SAE	6,9	6,3	3,7	12,4	7	4
≥ INF	32,5	31,4	27,6	37,1	28	26
≥ SIE	1,9	4,4	0,7	4,8	2	1
≥ CA	1,3	0,6	0,7	1,0	0	1
≥ ISR	1,9	8,8	3	4,8	3	7

AE – nežádoucí účinek, SAE – závažný nežádoucí účinek, INF – infekce, SIE – závažná infekce, CA – malignita, ISR – reakce v místě vpichu

hladin některých matrixových metaloproteináz (MMP-1, MMP-3). Analýzou sérových vzorků 100 pacientů s psoriatickou artritidou a stejného počtu pacientů s ankylozující spondylitidou byl prokázán významný pokles sérových koncentrací CRP, TNF- α , IL-6, ICAM-1, MMP-3 a dalších zánětlivých markerů (3, 4, 5, 6, 7). GLM má podobně jako ostatní inhibitory TNF schopnost vyvolat buňkami nebo protilátkami zprostředkovanou cytotoxicitu a následnou apoptózu aktivovaných imunitních buněk. Afinita GLM k solubilnímu lidskému TNF α je srovnatelná s etanerceptem (18 pM versus 11 pM), vyšší proti infliximabu (44 pM) a signifikantně vyšší oproti adalimumabu (127 pM, $p = 0,018$). Koncentrace GLM potřebná k 50% snížení TNF α -indukované exprese E-selektinu na lidských endoteliálních buňkách o 50% je signifikantně nižší oproti dávce infliximabu (3,2krát; $p = 0,017$) a adalimumabu (3,3krát; $p = 0,008$) a je srovnatelná s etanerceptem. Z hlediska stability měřené kalorimetricky je molekula GLM stabilnější než infliximab a roztok k s.c. aplikaci má nízkou tendenci agregovat (1, 8, 9).

Použití golimumabu v léčbě revmatoidní artritidy

U pacientů užívajících subkutánně aplikovaný golimumab v dávce 50 nebo 100 mg každé čtyři týdny byla prokázána jeho účinnost jak u revmatoidní artritidy, tak i ankylozující spondylitidy a psoriatické artritidy (1, 3, 4). V léčbě RA byla prokázána účinnost GLM oproti placebu u pacientů, kteří dosud neužívali MTX (studie GO-BEFORE), a u pacientů, kteří na terapii methotrexátem reagovali nedostatečně (studie GO-FORWARD), nebo byli refrakterní k předchozí léčbě ostatními

inhibitory TNF α (studie GO-AFTER) (tabulka 1). Studie GO-BEFORE, která hodnotila vliv terapie GLM u MTX naivních subjektů s již etablovanou revmatoidní artritidou, neprokázala signifikantně vyšší efekt monoterapie GLM v dávce 100 mg oproti monoterapii MTX dle ACR 50 ve 24. týdnu. Pro kombinaci GLM a MTX byla dokumentována lepší klinická účinnost kombinované terapie v porovnání se samotným methotrexátem při hodnocení podle ACR 50 v týdnu 24 (41% vs. 29%, $p < 0,038$). Z pohledu RTG progresu onemocnění byla kombináční léčba významně lepší ve zpomalení rozvoje strukturálních změn (10).

Ve studii GO-FORWARD, kam byli zařazeni pacienti již léčení MTX s nedostatečnou účinností, byla klinická odpověď hodnocena podle ACR 20 v týdnu 24 a ACR 50 a ACR 70 v týdnech 14 a 24 významně lepší u pacientů s kombinovanou terapií GLM a MTX v porovnání se skupinou léčenou monoterapií MTX. U pacientů s kombinovanou léčbou bylo také pozorováno významné zlepšení funkčních schopností v týdnu 24, oproti MTX však nebyla významněji ovlivněna RTG progresu onemocnění (11).

V zatím jediné studii GO-AFTER, která si stanovila jako cíl ověřit účinnost a bezpečnost golimumabu u pacientů s aktivní (v průměru okolo 9 let trvající), revmatoidní artritidou u kterých došlo k selhání nebo přerušení jiné předchozí anti-TNF terapie. Jednalo se o první randomizovanou dvojité slepou studii zařazující nemocné se selháním léčby TNF inhibitory. Pacienti ($n = 461$) byli randomizováni do tří skupin: placebo, golimumab 50 mg nebo 100 mg. Více než 66% pacientů užívalo na začátku a během studie methotrexát, 5%

sulfasalazin a 8% hydroxychlorochin. Z celkového počtu bylo 66% pacientů v minulosti již léčeno jedním TNF inhibitory, 25% dvěma a 9% třemi TNF inhibitory. Golimumab prokázal zlepšení známek a symptomů RA a zlepšení funkčních schopností pacientů a klinickou účinnost u pacientů s nedostatečnou odpovědí na předchozí léčbu jedním nebo dvěma anti-TNF, a to nezávisle na použitém preparátu (infliximab, adalimumab nebo etanercept) a také nezávisle na důvodu ukončení předchozí léčby. U skupiny předléčené třemi anti-TNF léky nebyl efekt GLM signifikantní.

Dvouletá extenze studie prokázala setrvalou klinickou účinnost a bezpečnost léčby GLM i při hodnocení po souhrnném dvouletém sledování (12, 13).

Nově byla publikována studie GO-MORE. V této prospektivní otevřené studii s biologicky naivními pacienty s aktivní RA (DAS 28 $\geq 3,2$) byl subkutánní GLM v dávce 50 mg 1x měsíčně přidáván k nedostatečně účinné léčbě konvenčními DMARD. Zařazeno bylo 3 280 pacientů, 81% z nich užívalo MTX, průměrná hodnota DAS 28 byla 5,97 (tj. hodnota reprezentující vysokou aktivitu onemocnění). Primárního cíle, tedy dobré nebo střední EULAR odpovědi, dosáhlo po 6 měsících 82,1% pacientů a remise pak 23,9% pacientů. Odpověď na léčbu nebyla ovlivněna konkomitantní terapií MTX glukokortikoidy nebo počtem předchozích selhaných DMARDs. V následující 6měsíční II. fázi studie dosáhlo remise dalších 25% pacientů, kteří ve fázi I dosáhli dobré nebo střední odpovědi (15).

Bezpečnost

Bezpečnost GLM byla hodnocena ve všech klinických hodnoceních fáze III, kde bylo sledováno 1 659 pacientů a nově též v rámci otevřené prospektivní studie GO-MORE. Celkový bezpečnostní profil se shoduje s ostatními anti-TNF. Analýza 639 pacientů z placebových skupin, 1 233 pacientů léčených GLM 50 mg a 1 286 pacientů léčených GLM 100 mg. Výskyt závažných infekcí, úmrtí a nádorů se mezi pacienty léčenými GLM a placebem významně neliší (3, 4, 9, 14, 15). Analýzu nežádoucích účinků GLM z r. 2010 shrnuje tabulka 2.

Protilátky proti GLM vyvinulo v klinickém hodnocení II. fáze 6,5% pacientů. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byl souběžně podáván MTX. Jejich přítomnost nebyla spojena s výskytem lokálních reakcí v místě vpichu, závažných nežádoucích příhod ani se sníženou účinností léčby. U 21% pacientů byla zjištěna indukce antinukleárních protilátek, nedošlo však k manifestaci léky indukovaného lupusu (4).

Setrvání na léčbě (drug survival, persistence)

Při posuzování výsledků léčby lze vycházet z různých ukazatelů – významná je délka setrvání na léčbě (drug survival), v níž se odráží nejen účinnost léčby, ale také její snášenlivost. Data z evropských registrů většinou ukazují ve skupině TNFi vyšší přežívání na léčbě u pacientů léčených etanerceptem oproti starším mAbs. S ohledem na kratší dobu použití v klinické praxi jsou podobné údaje pro GLM poměrně vzácné. Nicméně údaje z hongkongského registru, publikované jako abstrakta na nedávném kongresu American College of Rheumatology (ACR) 2012, naznačují vyšší setrvání na léčbě u pacientů léčených adalimumabem (ADA), etanerceptem (ETN) nebo GLM oproti infliximabu (INF). Riziko přerušení léčby pro neúčinnost nebo nežádoucí účinky (INF versus ETN/ADA/GLM) vyjádřené jako hazard ratio bylo 1,47 (1,17–1,81) (16). Kanadská data (IMS Brogan Canadian private drug plans database) ukazují nejvyšší setrvání na léčbě u pacientů s RA, AS a PsA, kteří byli léčeni GLM, oproti těm, kteří užívali ADA nebo ETN (17).

Indikace

Golimumab v kombinaci s methotrexátem je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, pokud odpověď na léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD) včetně MTX nebyla dostatečná.

Závěr

- Golimumab je moderní humánní monoklonální protilátka IgG1.

- Spolu s certolizumabem patří mezi nejmodernější TNF inhibitory (18, 19).
- Charakteristická je vysoká afinita k TNFα a neutralizační kapacita.
- Plazmatický poločas je blízký lidskému IgG.
- V podmínkách klinického hodnocení byla prokázána účinnost u pacientů s předchozím selháním léčby jiným nebo i několika TNFi.
- Dostupná data naznačují nízkou imunogenicitu GLM.
- Bezpečnostní profil je podobný ostatním TNFi.

Literatura

1. Kay J, Rahman MU. Golimumab: A novel human anti-TNF α monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Core Evidence* 2009; 4: 159–170.
2. Shealy D, Cai A, Nesspor T, et al. Characterization of golimumab (CNTO 148), a novel monoclonal antibody specific for human TNFα [abstract]. *Ann Rheumatic Dis*. 2007; 66: 151.
3. Šenolt L. Golimumab. *Remedia* 2010; 20: 164–171.
4. Němec P. Golimumab. *Farmakoterapie* 2010; 6(Suppl): 11–18.
5. Zhou H, Jang H, Fleischmann RM, et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-α monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 383–396.
6. Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *BioDrugs* 2009; 23: 125–135.
7. Visvanathan S, Wagner C, Rojas J, et al. E-selectin, interleukin 18, serum amyloid A, and matrix metalloproteinase 9 are associated with clinical response to golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2009; 36: 1371–1379.
8. Shealy D, Cai A, Staguett K. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α. *Mabs*. 2010; 2(4): 428–439.
9. Fleischmann R. The efficacy and safety of golimumab in the treatment of arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 1031–1143.
10. Emery P, Fleischmann R, van der Heijde D, et al. Golimumab and Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: Results of GO-BEFORE and GO-FORWARD Studies. *Arthritis Rheum* 2009; 10(Suppl): 640.

11. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 789–796.

12. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210–221.

13. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in Rheumatoid Arthritis Patients Previously Treated with Anti-TNFα Agents (GO-AFTER Study): Week 52 Results. *Arthritis Rheum* 2009; 10(Suppl): 1669.

14. Kay J, Fleischmann RM, Keystone EC, et al. Safety of Golimumab, a New Human Anti-TNFα Antibody, in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis: An Analysis of Pooled Data From Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *Arthritis Rheum* 2009; 10(Suppl): 295.

15. Combe B, Dasgupta B, Low I, et al. Efficacy and Safety of Golimumab As Add-On Therapy to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Rheum*. 2012; 10(Abtract supplement): S205.

16. Mok C, Kwan Ch, Chan H, et al. Retention Rate of the Anti-TNF Biologics in the Treatment of Rheumatic Diseases and Predictive Factors for Drug Withdrawal: Data From the Hong Kong Biologics Registry. *Arthritis Rheum*. 2012; 10(Abtract supplement): S169.

17. Khalil H, Tahami A. Golimumab Drug Utilization Patterns in Canada—Higher Retention Rate in Golimumab-Treated Rheumatoid Arthritis Patients Compared to Etanercept and Adalimumab. 2012; 10 (Abstract supplement): 497.

18. Zeman J. Certolizumab a léčba revmatoidní artritidy. *Klin farmako. farm* 2011; 25(2): 76–78.

19. Strojil J, Ciferská H. Certolizumab pegol. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(3): 155–160.

Článek přijat redakcí: 27. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 4. 6. 2013

MUDr. David Suchý

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

suchyd@fnplzen.cz