

Дискуссионные вопросы безопасности ГИБП в свете появления новых препаратов

Профессор Круглова Л.С.

Современные представления об этиологии и иммунопатогенезе псориаза послужили предпосылками для создания целой группы принципиально новых генно-инженерных биологических препаратов

Стратегия антицитокиновой терапии при псориазе подразумевает следующие направления:

- ❖ элиминацию патологических Т-клеток,
- ❖ блок активации Т-клеток или миграции их в ткани,
- ❖ иммунную коррекцию для изменения эффектов цитокинов (повышение уровня Th2-цитокинов для нормализации дисбаланса Th1/Th2),
- ❖ связывание воспалительных цитокинов

Точки приложения биологической терапии

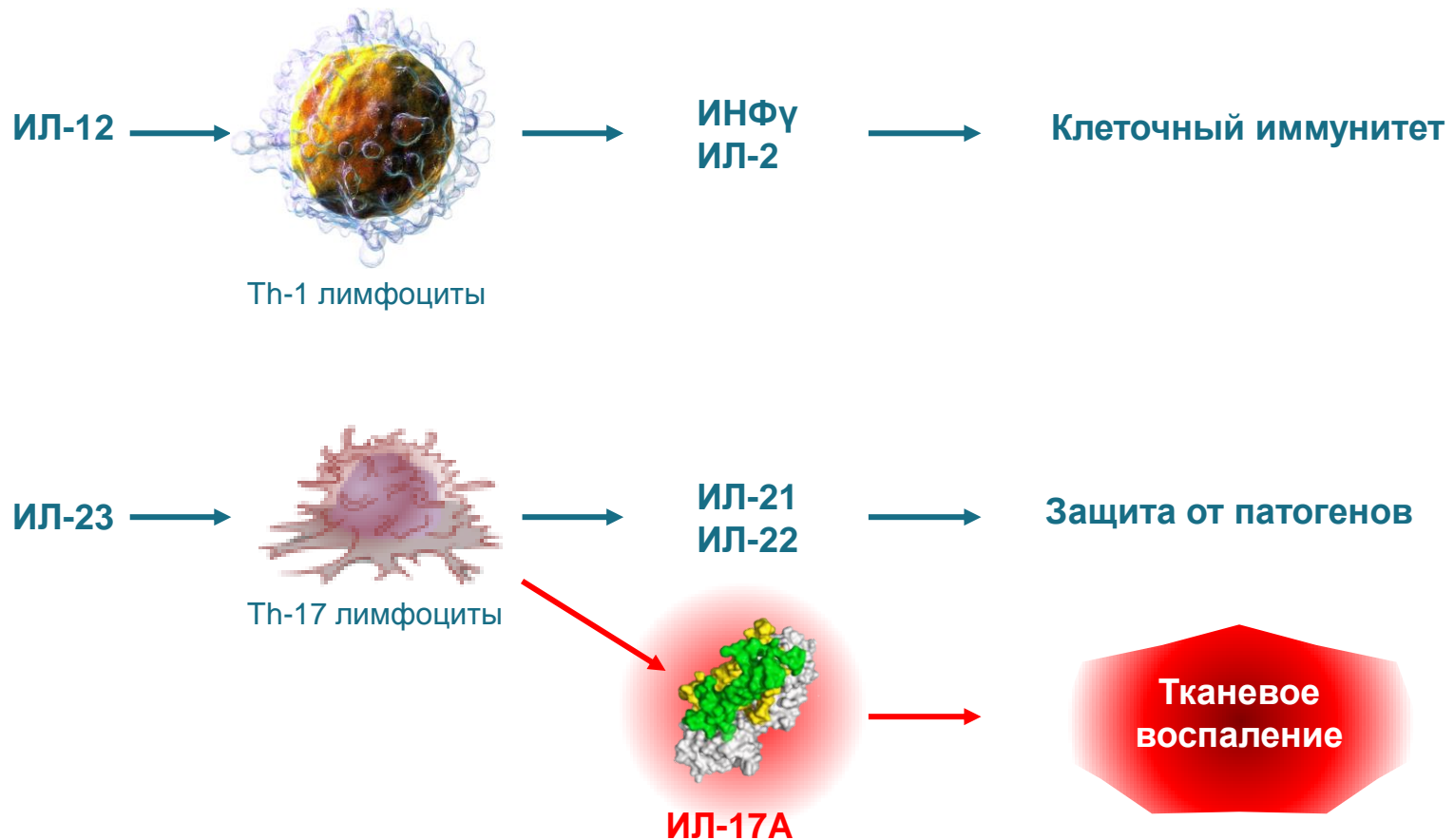
✓Адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт являются ингибиторами ФНО α

❖Поскольку ФНО α участвует на ранних стадиях воспалительного процесса, являясь активным провоспалительным агентом, ключевым в цитокиновом каскаде, препараты блокаторы ФНО α обладают достаточно универсальными механизмом действия

✓Ингибитор провоспалительных интерлейкинов: ИЛ-12, ИЛ-23

❖снижают экспрессию цитокинов к их белковым рецепторами на иммунокомпетентных клетках и приводят к блокировке опосредованных ИЛ-12 и ИЛ-23 сигналов, что, в конечном счете, регулирует созревание и экспансию субпопуляций лимфоцитов класса Th1 и Th17, в результате чего нарушается работа сигнального и цитокинового каскадов

Через ИЛ-17А реализуется тканевое воспаление. Клеточный иммунитет и защита от патогенов реализуется через другие интерлейкины



1. Weaver CT et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu Rev Immunol. 2007;25:821-852.
2. Delves PJ et al. The immune system. N Engl J Med. 2000;343:37-49.
3. Mosmann TR et al. Two types of murine helper T cell clone. J Immunol. 1986;136:2348-2357.

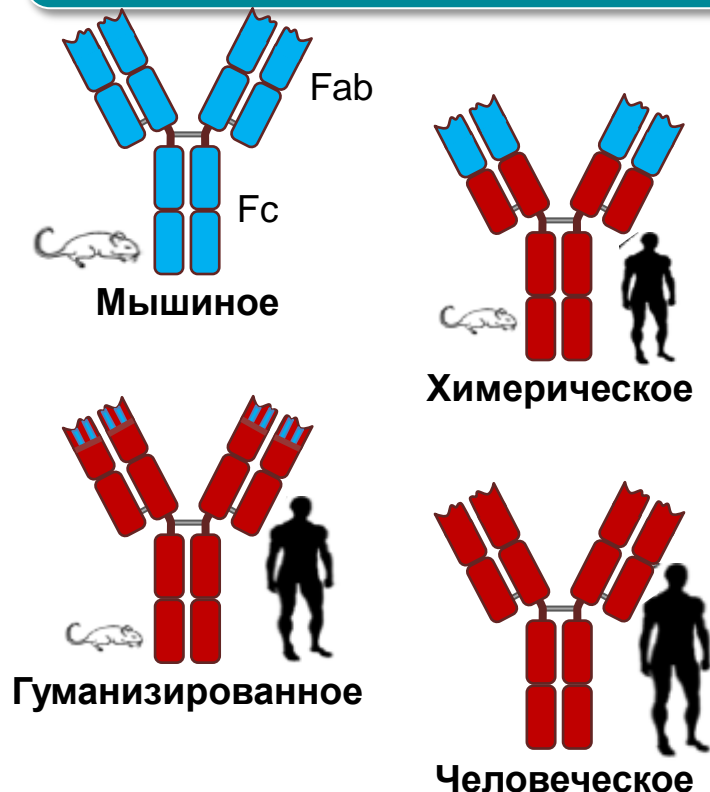
«Болевые точки» биологической терапии

- ✓ Первичные ответчики – количество пациентов с PASI 90
- ✓ Вторичные неответчики (схемы перехода, комбинированные методики)
- ✓ Нежелательные явления, связанные с приемом ГИБП, вызывающие наибольшие опасения

- ❖ Инфекции
- ❖ Туберкулез/реактивация туберкулеза
- ❖ Повышение риска онкологических заболеваний

Иммуногенность мАТ – вторичные неответчики

Даже гуманизированные антитела обладают определенным процентом риска развития иммуногенности



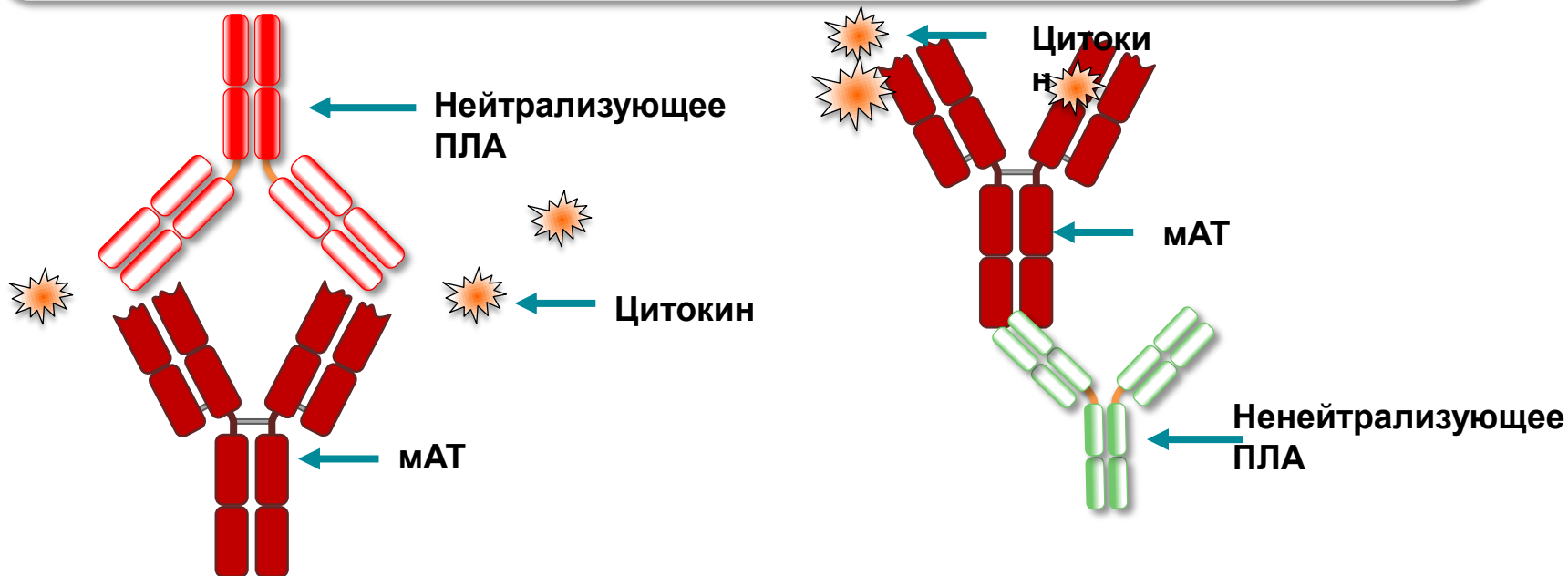
- В то время как антитела грызунов содержат 100% белка грызуна, химерические антитела обыкновенно содержат $\approx 25\%$ белка грызуна, в основном они состоят из белка человека¹⁻²
- Гуманизированные антитела обычно содержат всего от 5% до 10% белка грызуна^{1,2}
- Человеческие мАТ являются полностью (100%) человеческими по составу и в наименьшей степени склонны провоцировать иммуногенные реакции^{1,3}

1. Smith BT . *UNMPharma*. 2012;Vol 17; 2. Carrascosa JM et al. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:471-479; 3. Jahn E et al. *N Biotechnol*. 2009;25:280-286.

Хотя человеческие антитела и являются наименее иммуногенными, даже они могут провоцировать образование ААТ²

Типы иммуногенного ответа на терапию мАТ

Нейтрализующие и ненейтрализующие ПЛА обладают различными эффектами. Нейтрализующие ПЛА воздействуют на нейтрализующее действие мАТ, ненейтрализующие ПЛА влияют, главным образом, на фармакокинетические свойства.

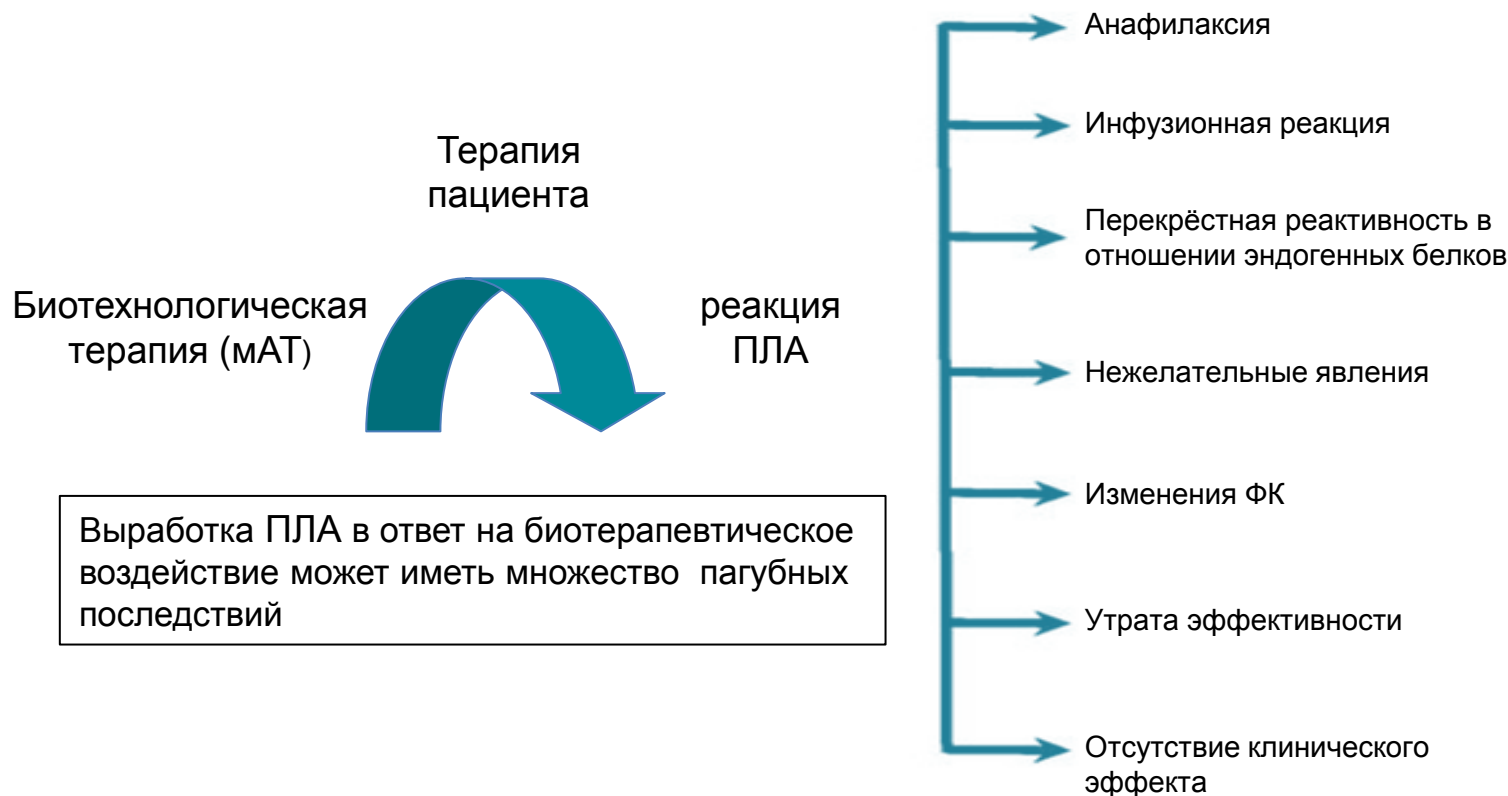


- Нейтрализующие ПЛА связываются с участками мАТ, отвечающими за связывание цитокина-мишени, препятствуя, таким образом, нейтрализации цитокина мАТ и оказывая воздействие на их терапевтическое воздействие при лечении заболевания¹

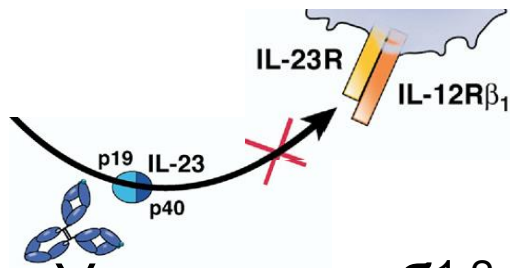
- Нейтрализующие ПЛА связываются с участками мАТ, не участвующими в связывании цитокина-мишени, но могут влиять на фармакокинетические свойства лечебного антитела (в т.ч., период полужизни агента)¹

Иммунные реакции на биологическую терапию

Помимо потери эффективности и изменения фармакокинетических свойств иммуногенность может иметь множество иных последствий^{1,2}



Структура, состав и связывающее действие некоторых официально одобренных к применению средств и находящихся в разработке средств для лечения псориаза



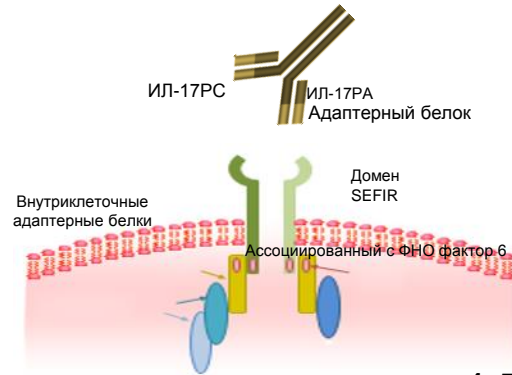
Устекинумаб^{1,2}

Полностью человеческое мАТ
IgG_{1K}, связывающий субъединицу p40



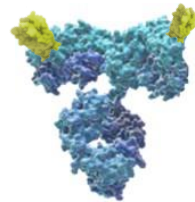
Искекизумаб^{3,4}

Гуманизированное мАТ
IgG_{4K}, связывающий ИЛ-17А



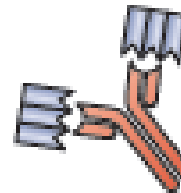
Бродалумаб^{4,5}

Полностью человеческое мАТ
IgG_{2K}, связывающий
рецептор к ИЛ-17



Секукинумаб^{6,7}

Полностью человеческое мАТ
IgG_{1K}, связывающий ИЛ-17А



Адалимумаб^{8,9}

Полностью человеческое мАТ
IgG_{1K}, связывающий ФНО-α

- **Иммуногенность** зависит от гомологичности антителам человека, природы мишени и, возможно, метода разработки^{10,11}

1. Stelara® (ustekinumab) prescribing information; 2. Rutgeerts P et al. *Gastroenterology*. 2009;136:1182-1197; 3. Miossec P et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763-776; 4. INN. WHO Drug Information Vol. 25, No. 2, 2011; 5. Papp KA et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1181-1189; 6. Elewski B et al. Poster presented at: EADV Annual Meeting; 2–6 October 2013; Istanbul, Turkey; 7. Langley R et al. Oral Presentation at: EADV Annual Meeting; 2–6 October 2013; Istanbul, Turkey; 8. Humira® (adalimumab) prescribing information; 9. Rau R. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(Suppl II):ii70-ii73; 10. Van Walle I et al. *Drug Discov World*. 2006;Summer:94-98; 11. De Groot AS et al. *Trends Immunol*. 2007;28:482-490.

«Болевые точки» биологической терапии

- ✓ Первичные ответчики – количество пациентов с PASI 90
- ✓ Вторичные неответчики (схемы перехода, комбинированные методики)
- ✓ Нежелательные явления, связанные с приемом ГИБП, вызывающие наибольшие опасения

- ❖ Инфекции
- ❖ Туберкулез/реактивация туберкулеза
- ❖ Повышение риска онкологических заболеваний

Значение ИЛ-17А и ИЛ-17F в нормальном иммунном ответе

Привлечение нейтрофилов¹

Индукция и экспрессия воспалительных медиаторов:

- Колоние-стимулирующие факторы (GM-CSF, G-CSF)
- СХС-Хемокины^{2, 3} (CXCL1, CXCL5, ИЛ-8, CCL2, CCL7)
- Металлопротеиназы
- ИЛ-6
- Анти-микробные пептиды (дефензины и S100 протеины)

Защита кожи и слизистых против кандидоза^{4, 5}

- **Доказательства:** пациенты с генетически обусловленным дефицитом ИЛ-17 (или имеющие аутоантитела к ИЛ-17А, ИЛ-17F, и ИЛ-22) подвержены этой инфекции^{4, 5}

G-CSF — *granulocyte colony-stimulating factor*
(гранулоцит-колоние-стимулирующий фактор)
GM-CSF — *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*
(гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор)

1. Gaffen SL. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:556-567.
2. Weaver CT et al. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:821-852.
3. Iwakura Y et al. *Immunol Rev.* 2008;226:57-79.
4. Puel A et al. *Science.* 2011;332:65-68.
5. Puel A et al. *J Exp Med.* 2010;207:291-297.

Частота инфекций на фоне секукинумаба и этанерцепта была сопоставима

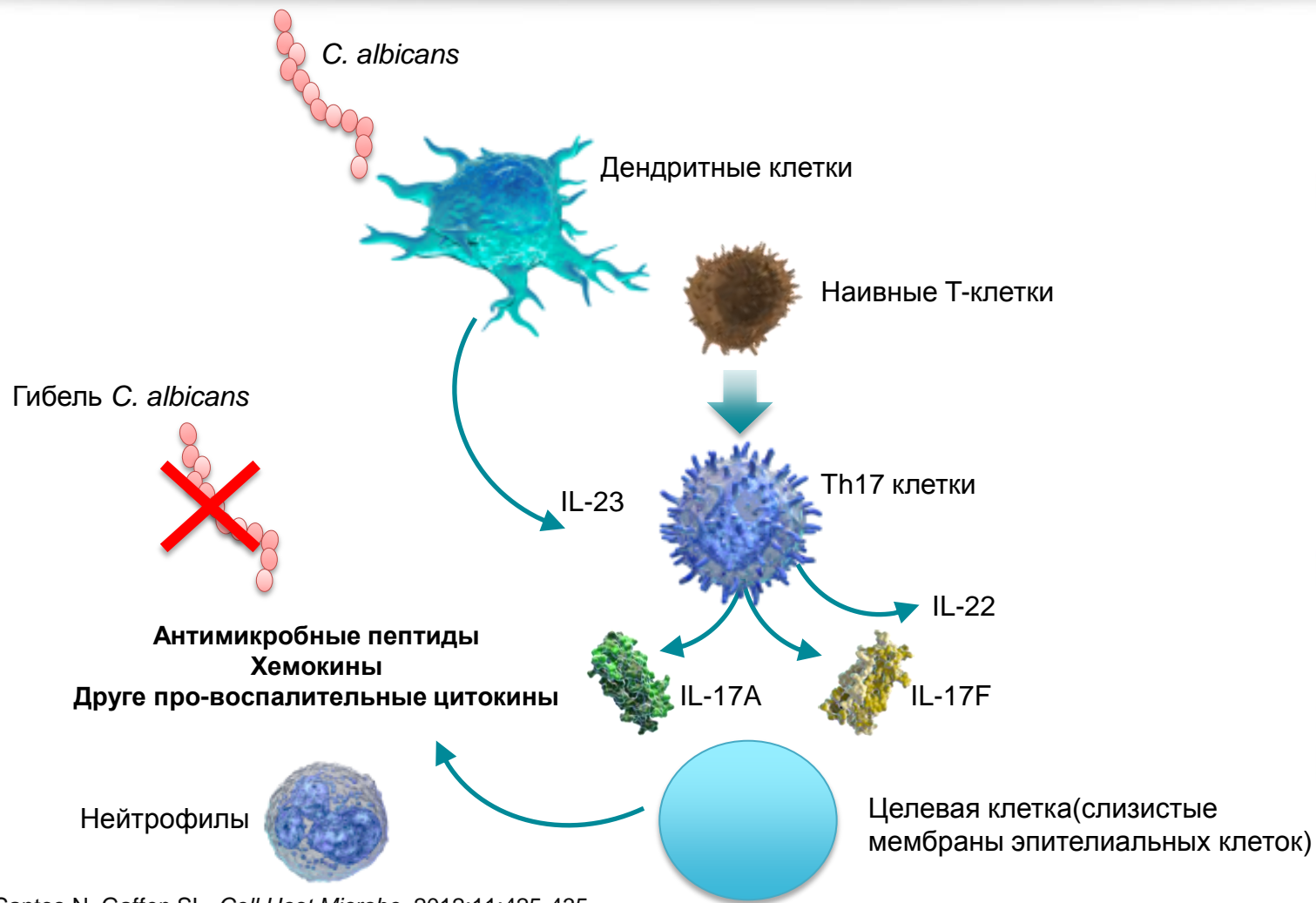


Наиболее часто возникающие инфекционные НЯ (> 1%)

Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями отмечались инфекции верхних дыхательных путей легкой или умеренной степени тяжести, например, назофарингит, и эти инфекции не требовали прекращения лечения

	Секукинумаб 300 мг N = 690 (%)	Секукинумаб 150 мг N = 692 (%)	Плацебо N = 694 (%)	Этанерцепт N = 323 (%)
Инфекции и инфеcтации (95% ДИ)	195 (28,3) (25,0, 31,8)	203 (29,3) (26,0, 32,9)	134 (19,3) (16,5, 22,5)	83 (25,7) (21,1, 30,9)
Назофарингит	79 (11,4)	85 (12,3)	60 (8,6)	36 (11,1)
Инфекция верхних дыхательных путей	17 (2,5)	22 (3,2)	5 (0,7)	7 (2,2)
Ринит	10 (1,4)	10 (1,4)	5 (0,7)	3 (0,9)
Грипп	6 (0,9)	10 (1,4)	6 (0,9)	2 (0,6)
Бронхит	8 (1,2)	7 (1,0)	6 (0,9)	4 (1,2)
Фарингит	8 (1,2)	7 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Фолликулит	2 (0,3)	9 (1,3)	5 (0,7)	3 (0,9)
Оральный герпес	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	0 (0,0)

Ил-17 и Th17 регулируют хемотаксис нейтрофилов и антимикробных пептидов, вызывающих гибель *C. albicans*

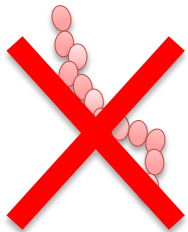


Hernández-Santos N, Gaffen SL. *Cell Host Microbe*. 2012;11:425-435.

Риск развития несерьёзных случаев поверхностного кандидоза – не высокий

- Большинство случаев имели легкую или умеренную форму;
- Серьёзных, хронических или системных случаев не было
- Отмена лечения секукинумабом не требовалась

C. albicans



Кандидоз (> 2 пациентов)

		Секукинумаб 300 мг N = 1410 (IP*)	Секукинумаб 150 мг N = 1395 (IP)	Плацебо N = 793 (IP)	Этанерцепт N = 323 (IP)
все НЯ	<i>Candida infections</i>	41 (3,55)	21 (1,85)	2 (1,00)	4 (1,37)
	(95% ДИ)	(2,55, 4,82)	(1,15, 2,84)	(0,12, 3,61)	(0,37, 3,51)
	Оральный кандидоз	22 (1,89)	8 (0,70)	1 (0,50)	0 (0,00)
	Вульвовагинальный кандидоз	10 (0,85)	4 (0,35)	1 (0,50)	0 (0,00)
	Кандидоз	5 (0,43)	4 (0,35)	0 (0,00)	0 (0,00)
все СНЯ	Желудочный кандидоз	3 (0,26)	1 (0,09)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Кандидоз	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)

(Gaffen et al 2011 г.; Miller и Cho 2011 г.)

* IP- на 100 частотапациенто -лет

Повышение риска заболеваемости туберкулезом на фоне ГИБП- важный аспект безопасности

- Заболеваемость туберкулезом в России 59,5 на 100000 населения¹
- Смертность от туберкулеза 10 на 100000 населения (2014 год)¹
- Риск развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО-а составляет 172 случая на 100000 пациенто-лет²

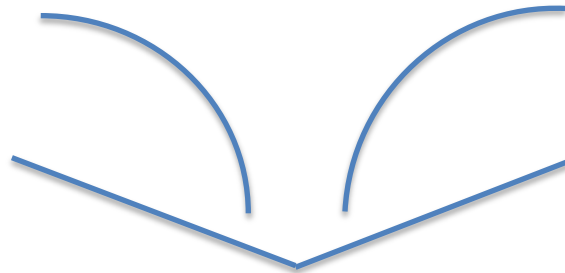
1. Данные ФГБУ ЦНИИ ОИЗ
2. Gomez-Reino JJ Arthritis Rheum 2007

На фоне применения секукинумаба не было ни одного случая развития туберкулеза и реактивации латентного туберкулеза

- В клинические исследования секукинумаба включались пациенты с латентным туберкулезом. Исходная частота случаев латентного туберкулеза составляла 4,8–5,6% у пациентов, включенных в КИ
- В течение всего периода КИ случаев реактивации латентного туберкулеза не наблюдалось

Роль IL 17A в развитии злокачественных опухолей

- IL-17A поддерживает ангиогенез, ингибирует апоптоз и индуцирует продукцию матричной металлопротеазы в опухолевой микросреде
- IL-17A способствует миграции нейтрофилов и макрофагов к месту локализации опухоли,
- в результате воспалительная реакция вовлекается в развитие опухоли



нейтрализация IL-17A секукинумабом может
привести к снижению риска
развития злокачественных новообразований
или, по крайней мере, возможно, не
повышать канцерогенный риск

В клинических исследованиях у пациентов с псориазом никаких опасений в отношении развития злокачественных не возникало.

- На основании литературных данных по доклиническим моделям нейтрализация IL-17A не повышает риска развития опухолей;
- Химическая структура IgG1 не отражает наличие канцерогенного риска.
- Секукинумаб не является мощным иммунодепрессантом широкого спектра действия, и риск индукции развития опухолей (например, рака кожи и лимфомы) под действием онкогенных вирусов расценивается как низкий.
- В дозах до 150 мг/кг в исследованиях токсичности длительной терапии у обезьян данный препарат не вызывал никаких признаков лимфопролиферативных заболеваний
- В клинических исследованиях у пациентов с псориазом никаких опасений в отношении развития злокачественных не возникало.

Исследование CLEAR

Секукинумаб и устекинумаб сопоставимы по безопасности (16 нед)

	Секукинумаб 300 мг N = 335	Устекинумаб N = 336
Длительность воздействия, дней	111,1 ± 10,21	110,3 ± 14,76
Количество пациентов с любым НЯ	215 (64,2)	196 (58,3)
Летальные случаи	0	0
Нефатальные СНЯ	10 (3,0)	10 (3,0)
Прекращение участия из-за НЯ	3 (0,9)	4 (1,2)
Инфекции, в т. ч. грибковые	98 (29,3)	85 (25,3)

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ НЯ

Головная боль	26 (7,8)	27 (8,0)
Назофарингит	23 (6,9)	34 (10,1)
Диарея	14 (4,2)	12 (3,6)
Усталость	14 (4,2)	9 (2,7)
Артралгия	13 (3,9)	14 (4,2)

Thaçi D. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. Published online June 16, 2015. 0190-9622 2015 by the American Academy of Dermatology, Inc. Published by Elsevier, Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-ncnd/4.0/>). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.013>.

В нежелательных явлениях, относящихся к класс-эффекту ГИБП, не было выявлено сигналов безопасности

- **Сигналов безопасности в отношении злокачественных новообразований выявлено не было**
 - Общая частота возникновения злокачественных опухолей сопоставима между группами секукинумаба и плацебо
 - Некожные злокачественные опухоли были представлены единичными случаями
- **Реакции гиперчувствительности были сопоставимы с группой этанерцепта**
 - Случаев анафилаксии или анафилактических реакций, которые могли быть предположительно связаны с принимаемым препаратом, зафиксировано не было
- **Иммуногенность была оценена в полном объёме в ходе исследований III фазы**
 - Низкое количество антител к препарату (<1%)
 - Не было связи с фармакокинетикой, эффективностью и безопасностью
 - Не было связи с реакциями в месте введения

Выводы по безопасности

- **Секукинумаб в Клинических Исследованиях продемонстрировал благоприятный профиль безопасности**
- **Основные показатели (профиль) безопасности не зависели от дозы**
 - Схожие коэффициенты развития злокачественных опухолей и случаев **МАСЕ** с плацебо и этанерцептом в течение 52 недель
- **Риски безопасности поддаются контролю и лечению**
 - В основном – инфекции верхних дыхательных путей лёгкой и умеренной степени
 - Преходящая нейтропения — в основном, 1 и 2 степени
 - Несерьёзный поверхностный кандидоз — чаще при дозе 300 мг
 - Реактивации латентного туберкулеза в ходе КИ не выявлено