

МІСЦЕ БІОСИМІЛЯРІВ У ЛІКУВАННІ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБ: ДУМКА ЕКСПЕРТІВ

20 червня 2020 р. в онлайн-форматі відбулося засідання групи провідних українських експертів-ревматологів «Біосиміляр адалімумаб у лікуванні пацієнтів на ревматичні захворювання» під головуванням доктора медичних наук, професора, академіка Національної академії медичних наук (НАМН) України **Володимира Миколайовича Коваленка**.

ВСТУП

Ревматичні захворювання є однією з найпоширеніших патологій і однією з найбільш значущих медичних та соціально-економічних проблем сучасного суспільства. Ревматичні захворювання істотно знижують якість життя пацієнтів, призводять до значних витрат на охорону здоров'я і негативно впливають на національну економіку. Втрата працездатності та зростання інвалідності є найважливішими соціально-економічними наслідками ревматичних захворювань. При цьому витрати на лікування цієї групи захворювань залишаються досить високими, що робить необхідну терапію недоступною для багатьох пацієнтів не тільки України, а й країн Європейського Союзу.

Відкриття біологічних препаратів стало революцією в терапії пацієнтів із ревматичними захворюваннями, в патогенезі яких ключову роль відіграють аутоімунні процеси. На сьогодні біологічні препарати зайняли стале місце в міжнародних рекомендаціях, довівши свою ефективність, і потреба в них постійно зростає. Однак значні витрати на біологічну терапію є великим фінансовим тягарем для бюджетів охорони здоров'я в багатьох країнах світу. Рішенням проблеми доступності до біологічної терапії стала поява на ринках країн Європи і США, а тепер і України, аналогів біологічних препаратів, які відповідають оригінальним за якістю, ефективністю та безпекою і отримали назву «біосиміляри».

Прогрес у розробленні біосимілярів в останні роки пов'язаний із численними факторами, в тому числі з закінченням терміну дії патентного захисту на оригінальні біологічні препарати. На сьогодні для терапії ревматичних захворювань в Європі отримали схвалення Європейського агентства лікарських засобів (European Medical Agency — EMA) біосиміляри адалімумабу, інфліксимабу, ритуксимабу та етанерцепту [1]. В Україні вибір біосимілярів у ревматологічній практиці обмежувався наявністю на фармацевтичному ринку біосимілярів інфліксимабу. Вихід першого біосиміляру адалімумабу на ринок України, що очікується наприкінці 2020 р., стане важливою подією.

Предметом обговорення провідними експертами України в галузі ревматології було визначення місця біосиміляру адалімумабу в терапії ревматичних захворювань.



Володимир Миколайович Коваленко, голова Експертної ради, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, президент Всеукраїнської асоціації ревматологів України.

У своїй вступній промові В.М. Коваленко звернув увагу на необхідність підвищення доступності до біологічної терапії для ревматологічних пацієнтів як одного з основних стратегічних медико-соціальних напрямків в Україні та світі. Також лектор окремо зупинився на поширеності та медико-соціальної актуальності ревматичних захворювань.

Ревматичні захворювання належать до групи захворювань з аутоімунним механізмом розвитку. У розвитку аутоімунного запального процесу бере участь велика кількість біологічно активних компонентів. Кожне імунозапальне захворювання з урахуванням індивідуальних генетичних особливостей організму може формуватися персоналіфіковано, незважаючи на загальні принципи. Тому підбір індивідуальної біологічної терапії має важливе значення. При цьому на перше місце виходить не лише знання механізмів розвитку захворювання, але й клінічний досвід застосування тих чи інших біологічних препаратів, досвід ведення пацієнтів, прогнозування клінічного ефекту, побічних явищ і тривалості ремісії.

На сьогодні спектр вибору біологічних препаратів для терапії ревматичних захворювань досить широкий. Деякі молекули вже тривалий час активно застосовуються в клінічній практиці, інші перебувають на стадії доопрацювання і після успішного завершення клінічних досліджень будуть імplementовані для терапії ревматологічних пацієнтів. Найпоширенішою групою біологічних препаратів є антицитокінові антитіла, до яких належать інгібітори фактора некрозу пухлини (ФНП)- α і прозапальних інтерлейкінів (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-17.

Група ревматичних захворювань з аутоімунним механізмом розвитку досить широка і об'єднує такі захворювання, як ревматоїдний артрит (РА), анкілозивний спондилоартрит (АС), псоріатич-

ний артрит (ПСА), ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) та ін.

Аналізуючи ситуацію з поширеністю АС за останні десятиліття, не виявлено особливостей, пов'язаних з етнічністю або географією превалювання цього захворювання в межах України. Відзначається деяка тенденція захворюваності РА і АС у бік більшої поширеності в Західних регіонах України. Однак аналіз захворюваності на 100 тис. населення не показав значущих відмінностей між регіонами України, які необхідно було би враховувати в розробленні стратегії лікування та організаційних заходів щодо окремих регіонів країни.

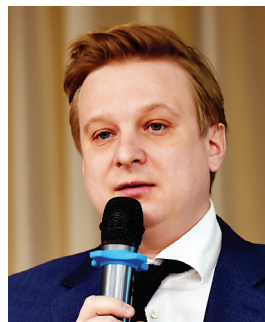
Поширеність РА більш ніж у 10 разів вища порівняно із АС. Цей показник залишається стабільним протягом останніх 20 років, незважаючи на зменшення кількості населення, і становить в абсолютному вимірі близько 100 тис. хворих в Україні. Це має важливе значення з точки зору медико-соціальних наслідків цього захворювання. Втрата працездатності та зростання інвалідності — найважливіші соціально-економічні наслідки РА. Саме тому на моделі РА, зокрема ЮІА, будувалася політика забезпечення біологічними препаратами пацієнтів України.

РА становить маніфестну клінічну ситуацію, тому в реалізованих стадіях РА фахівці не зазнають труднощів із діагностикою. Упущення дебюту цього захворювання на ранніх стадіях лікарями первинної ланки охорони здоров'я є проблемою, яка призводить до ситуації, коли до лікарів-ревматологів надходять пацієнти з вираженими деструктивними змінами суглобів, коли навіть проведення біологічної терапії не може забезпечити повернення до вихідного стану. Тому вкрай важливим є раннє та своєчасне призначення біологічної терапії. На жаль, все ще існує тенденція, коли біологічні препарати розглядаються як препарати резерву за неефективності терапії нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), глюкокортикостероїдами, цитостатичними імуносупресантами. Однак найчастіше такий підхід призводить до незворотних змін суглобів. Тому проблема хронології призначення біологічних препаратів хворим ревматологічного профілю повинна бути актуалізована для лікарів первинної ланки і відображена в локальних протоколах і стандартах терапії із зазначенням місця біосимілярів у терапії пацієнтів цієї групи захворювань.

Одвічним питанням залишається: «Хто повинен займатися цими хворими?». Комплаєнс та комплексний підхід у лікуванні пацієнтів ревматологічного профілю мають вирішальне значення для досягнення успіху терапії. На ранніх етапах діагностики ревматичних захворювань важлива командна робота лікарів-ревматологів з лікарями інших спеціальностей: імунологами, дерматологами, гастроентерологами. Далі партнерами лікарів-ревматологів у лікуванні пацієнтів повинні бути ортопеди, реабілітологи, фізіотерапевти, кінезіотерапевти, неврологи та ін. Тому підхід до лікування пацієнтів із тяжкими ревматичними захворюваннями, особ-

ливо коли уражається кістково-м'язова система, повинен носити комплексний характер. Тільки командний принцип наступності та своєчасне залучення до консультації окремих фахівців може забезпечити успіх у лікуванні.

Для широкого застосування біологічної терапії вирішальним залишається економічний фактор. Збереження тенденції зниження вартості біологічних препаратів за рахунок появи на ринках біосимілярів дозволить підвищити доступність для більшої кількості пацієнтів, які потребують цієї терапії. «Епоха біосимілярів» є важливим і відносно новим напрямком біологічної терапії. Імплементация біосимілярів потребує особливої специфіки підходу у формуванні ментальності, підготовки пацієнта, формуванні балансу між оригінальними препаратами та біосимілярами. Етап впровадження біосимілярів в Україні залишається незавершеним. Важливим є об'єднання зусиль для того, щоб збалансувати економічні можливості держави та підвищити доступ пацієнтів до застосування цієї терапії, керуючись принципом якості та вартості.



Дмитро Геннадійович Рекалов, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення ревматології Запорізької обласної клінічної лікарні, професор кафедри внутрішніх хвороб № 3 Запорізького державного медичного університету, у своїй доповіді розкрив актуальні тенденції в терапії РА біологічними препаратами з точки зору доказової медицини та міжнародних рекомендацій.

Необхідно враховувати сучасний поділ хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПП) на групи, оскільки володіння актуальною інформацією дозволить лікарям застосовувати у своїй практиці нові ефективні підходи до терапії ревматичних захворювань, не обмежуючись вузьким спектром молекул.

Необхідно враховувати сучасний поділ хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПП) на групи, оскільки володіння актуальною інформацією дозволить лікарям застосовувати у своїй практиці нові ефективні підходи до терапії ревматичних захворювань, не обмежуючись вузьким спектром молекул.

Біосиміляри є категорією препаратів, які застосовуються в ревматології, що найбільш динамічно розвивається. Починаючи з 2006 р. до лютого 2020 р. ЕМА схвалило 63 біосиміляри (з них 10 — інгібітори ФНП- α), що продемонстрували ідентичність референтному препарату за показниками якості, ефективності та безпеки [1]. У 2017 р. пальму першості із впровадження біосимілярів перехопили США. Таке стрімке зростання змусило Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) переглянути підходи із впровадження біологічних препаратів і виділити їх в окремий напрямок [2]. Була створена база даних біосимілярів, ліцензованих у США, яка отримала назву «Пурпурова книга» (Purple Book) [3]. З виходом на ринок України більшої кількості біосимілярів також набуде

актуальності імплементація подібного підходу єдиної бази даних ліцензованих у країні біосимілярних препаратів.

Поява на фармацевтичному ринку біосимілярів створює конкурентне середовище, яке, з одного боку, сприяє підвищенню доступності до наявної біологічної терапії, а з іншого — стимулює інновації та появу нових оригінальних молекул. На сьогодні для терапії пацієнтів із ревматичними захворюваннями є величезна кількість опцій, починаючи з синтетичних ХМПП, інгібіторів ФНП- α та ІЛ, а також анти-CD-20 та інгібітори янускінази (JAK). У рекомендаціях EULAR 2019 питання необхідності наявності доступу до терапії РА лікарськими препаратами з різним механізмом дії виділено окремим пунктом [4]. Це пов'язано перш за все з тим, що за час розвитку захворювання може знадобитися кілька послідовних методів терапії протягом усього життя. При цьому в рекомендаціях звертається увага на доступність такої терапії, оскільки захворювання РА пов'язане з високими індивідуальними та соціальними витратами.

Важливим аспектом ефективної терапії пацієнтів із РА, відповідно до рекомендацій EULAR 2019, є своєчасне застосування біологічних препаратів у разі, якщо протягом 3 міс на стартовій терапії не досягнуто ремісії захворювання або переходу захворювання до низького ступеня активності («treat-to-target») [4].

Порівняльна ефективність різних біологічних препаратів та різних методів ведення пацієнтів з РА розглядалася в багатьох дослідженнях. У дослідженні R. van Vollenhoven та співавторів (2012) вивчали порівняльну ефективність і безпеку тофацитинібу (інгібітора JAK) і адалімумабу (інгібітора ФНП- α) при додаванні цих біологічних препаратів до стандартної терапії метотрексатом у пацієнтів з РА [5]. У результаті дослідження встановлено, що ефективність тофацитинібу була порівнянна з терапією адалімумабом. При цьому застосування тофацитинібу частіше асоціювалося із серйозними побічними ефектами, зокрема інфекціями, порівняно з адалімумабом. Відзначено, що застосування тофацитинібу було пов'язане з підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів як низької, так і високої щільності, і зі зменшенням кількості нейтрофілів. Таким чином, необхідно зважено підходити до вибору біологічного препарату, враховуючи як аспекти ефективності, так і питання безпеки застосування.

З цієї точки зору накопичений досвід застосування адалімумабу дозволяє активно застосовувати препарат у клінічній практиці. Також альтернативою є біосиміляр адалімумабу GP2017, що довів порівняльну ефективність, безпеку та імуногенність щодо оригінального препарату в клінічних дослідженнях і схвалений регуляторними органами EMA та FDA [1, 2, 6, 7]. При цьому, згідно з міжнародними рекомендаціями, що ґрунтуються на результатах клінічних досліджень, стратегія переключення на біосиміляр є безпечною, ефективною та цільною [8].



Олена Олексіївна Гарміш, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, у своїй доповіді розглянула питання готовності призначення лікарями біологічної терапії, зокрема біосимілярів.

На сьогодні, незважаючи на високу доказову базу та директиви FDA і EMA [9, 10], що регулюють вихід біосимілярів на світовий ринок, та Державного експертного центру МОЗ України, що регулює вихід біосимілярів на фармацевтичний ринок України [11, 12], все ще існує громадське упередження щодо застосування цієї групи препаратів, яке, найчастіше, є результатом роботи засобів масової інформації.

Тим не менш, розроблені регуляторними органами Європи та США підходи до схвалення виходу біосимілярів на фармацевтичний ринок відображають багаторічний досвід застосування цих препаратів і не можуть піддаватися сумніву [13, 14]. Критеріями схвалення виходу біосиміляру є його відповідність референтному препарату за молекулярною структурою, фармакокінетикою, фармакодинамікою, клінічною ефективністю та безпекою. При цьому ключовими не є результати клінічних досліджень, а дослідження, що демонструють ідентичність молекулярної структури і механізму дії молекули біосиміляру референтному препарату. Незначна варіабельність, наявна у структурі молекули біосиміляру (наприклад структура і місця кріплення залишків цукрів) є допустимою і властива у процесі життєвого циклу також оригінальним біологічним препаратам. Варто враховувати, що методи аналізу, які застосовуються в дослідженнях біосимілярів, набагато більш чутливі порівняно з тими, які використовували при розробці оригінальних біологічних препаратів 10 років тому, і вимоги, що пред'являються до біосимілярів, згідно з регуляторними документами 2017 і 2019 рр., значно жорсткіші. Таким чином, біосиміляр, схвалений регуляторними органами EMA та/або FDA, повністю повторює клінічні та фармакологічні ефекти референтного біологічного препарату, і не викликає сумнівів можливості його застосування у широкій клінічній практиці.

Зазначимо, що вивчення імуногенності отримало свій розвиток з початком застосування біосимілярів і раніше не вивчалася на оригінальних біологічних препаратах. У 2020 р. був опублікований огляд Vibeke Strand та співавторів, в якому оцінювали імуногенність біосимілярів при ревматичних захворюваннях, псоріазі та запальних захворюваннях кишечника [15]. Проаналізовано дані 52 клінічних досліджень і застосування 18 молекул біосимілярів. Результати досліджень свідчать, що нейтралізуючі антитіла (anti-drug-antibodies — ADAs)

у здорових добровольців утворюються у 70–100%. Найнижча імуногенність відзначена в етанерцепту (від 0 до 13% утворення ADAs); адалімумаб та інфліксимаб мають приблизно однакову імуногенність — обидва препарати можуть викликати утворення ADAs у 64–100% випадків. Кількість ADAs може наростати з часом і навіть знижувати концентрацію самого препарату в крові. Однак важливим є те, що результати всіх досліджень показали, що наявність ADAs абсолютно не впливає на ефективність терапії, тобто вплив утворення ADAs на ефективність і ФНП- α є дещо перебільшеним. Важливим є те, що до 100% антитіл (ADAs) мають перехресну реактивність, і заміна оригінального біологічного препарату на біосиміляр не призводить до зміни імуногенності, тобто при заміні оригінального біологічного препарату біосиміляром імуногенність залишається однаковою. На сьогодні вивчення імуногенності є обов'язковим для схвалення виходу препарату на ринок, таким чином, імуногенність біосимілярів, які схвалені EMA і FDA, є порівнянню з оригінальними препаратами. Отже, і лікар, і пацієнт можуть очікувати однаково ефективність та безпеку при застосуванні біосимілярів та оригінальних біологічних препаратів.

Саме на однаковому клінічному ефекті, безпеці та відсутності ризику зниження ефективності терапії при множинному переключенні оригінального біологічного препарату на біосиміляр, і навпаки, ґрунтується явище взаємозамінності (англ. — *interchangeability*). Згідно з рекомендаціями FDA щодо взаємозамінності 2019 р., якщо біосиміляр схвалений FDA як взаємозамінний, то це може бути приводом для автоматичної заміни оригінального біологічного препарату на цей біосиміляр на рівні аптеки без консультації та узгодження з лікарем.

Ефективність терапії ґрунтується не лише на механізмі дії препарату. Не менш важливим є те, як пацієнт сприймає терапію. Крім клінічних ознак, які прогнозують відповідь, є також фактори ментального здоров'я (наявність у пацієнтів тривоги та депресії). У 2020 р. опубліковане дослідження Gary J. Macfarlane та співавторів, що вивчало відповідь на терапію інгібіторами ФНП- α у наївних пацієнтів з аксіальним СпА [16]. Як предиктори «відсутності відповіді» на терапію інгібіторами ФНП- α були визначені тривога та депресія (модифіковані фактори), соціально-економічні фактори (немодифіковані фактори), ожиріння та жіноча стать. Саме у цих пацієнтів є ризик появи ефекту ноцебо при застосуванні біосимілярів. Явище ефекту ноцебо характеризується погіршенням наявних симптомів або появою нових у результаті нефармакологічного та фармакологічного втручання як наслідок негативного ставлення пацієнта до лікування. Також існує пряма кореляція між збільшенням кількості негативної інформації про можливі побічні ефекти терапії та кількістю проявів негативних побічних реакцій.

Як запобігти подібній ситуації? Перш за все, це вибудовування довірчих відносин лікар–пацієнт. Лікар повинен поінформувати пацієнта про мож-

ливі небажані побічні явища, які можуть виникнути на тлі застосування препарату. Отримавши цю інформацію від лікаря, пацієнт приймає зважене рішення про терапію препаратом. Такий підхід підвищує шанси на успіх терапії.

У ході подальшої дискусії учасники поділилися своїм поглядом щодо застосування біосимілярів для лікування ревматичних захворювань, поточної ситуації застосування біологічної терапії в Україні та питання готовності лікарів до застосування біосимілярів у лікувальній практиці. Також обласні фахівці поділилися інформацією, що відображає структуру захворюваності в регіонах України та наявну потребу в імунобіологічній терапії.



До 30% пацієнтів з аутоімунними захворюваннями потребують біологічної терапії. При цьому ситуація з державним забезпеченням пацієнтів імунобіологічною терапією відрізняється по регіонах України. В Одеській області у 2019 р. за міською програмою «Здоров'я» були

виділені кошти, які дозволили забезпечити біологічною терапією 100% пацієнтів віком до 18 років, хворих на ЮІА, а також дорослих пацієнтів з ЮІА, пацієнтів з АС, РА і в поодиноких випадках — пацієнтів із системним червоним вовчаком, артерітом Такаюсу, дерматополіміозитом та гранулематозом з поліангіітом. У Харківській області відсутні програми забезпечення пацієнтів біологічною терапією, тож доступність біологічної терапії для хворих дуже низька, як зазначила головний спеціаліст з ревматології ДООЗ ХОДА, лікар-ревматолог КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», кандидат медичних наук, доцент, **Світлана Анатоліївна Трипілка**. Покриття біологічною терапією здійснюється тільки пацієнтам з ЮІА віком до 18 років за рахунок державної програми. Тому поява на ринку біосимілярів є гідною альтернативою, що дозволить підвищити доступність до лікування біологічною терапією та повністю відповідає світовим тенденціям у застосуванні біосимілярів для лікування пацієнтів із ревматичними захворюваннями.



Ситуація у приватній медицині щодо поширеності застосування біологічної терапії у хворих ревматологічного профілю загалом відображає ситуацію в державних медичних закладах. Директор «Клініки сучасної ревматології» **Семен Христович Тер-Вартанян** за-

значив, що саме підвищення доступності біологічної терапії за рахунок виходу на ринок України біосимілярів може стати вирішенням питання охоплення більшої кількості пацієнтів, які потребують біологічної терапії.



**Вікторія Вікторівна Васи-
лець**, головний позаштат-
ний спеціаліст ДЗ ОДА,
звернула увагу на пацієнтів
з ідіопатичним увеїтом, які
також потребують біологіч-
ної терапії адалімумабом.

Згідно з даними відділення
увеїтів ДУ «Інститут очних
хвороб і тканинної терапії
ім. В.П. Філатова НАМН
України», щорічно з 350–400 стаціонарних пацієнтів
з неінфекційними увеїтами потребують біологічної те-
рапії 25–30 пацієнтів. Однак у ці дані не входять пацієн-
ти з увеїтом на тлі ЮІА, які також є кандидатами
на терапію адалімумабом.



Проблему захворюваності
ЮІА в Україні та забезпече-
ності цих пацієнтів біологіч-
ною терапією висвітлила **Те-
тяна Вікторівна Марушко**,
доктор медичних наук, про-
фесор, експерт ДЗ КМДА і
МОЗ за фахом «Дитяча кар-
діоревматологія», завідувач
кафедри педіатрії № 2 На-
ціональної медичної акаде-

мії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Станом
на сьогодні в Україні близько 3 тис. пацієнтів дитячо-
го віку з ЮІА, з яких 718 (23,92%) отримують біологіч-
ну терапію за державною програмою: адалімумаб —
526 пацієнтів, тоцилізумаб — 159, етанерцепт — 31,
голімумаб — 2 пацієнти. Дуже важливим залишається
питання своєчасності та регулярності забезпечення
пацієнтів біологічними препаратами, оскільки виму-
шені перерви в курсі терапії призводять до формуван-
ня аутоімунної відповіді на біологічний препарат, за-
тримують досягнення клінічної ремісії, що само по собі
збільшує термін перебування хворих на дороговар-
тійшій терапії, не даючи змоги своєчасно відмовити її.



**Людмила Феодосіїв-
на Богмат**, доктор медич-
них наук, професор, завіду-
вач відділу кардіоревмато-
логії ДУ «Інститут охорони
здоров'я дітей та підлітків
НАМН України», звернула
увагу присутніх на необ-
хідність диференційовано-
го підходу при призначенні
біосимілярів пацієнтам дит-

ячого віку з ЮІА. Професор пропонує призначати
біосиміляри найвним пацієнтам — дітям старшого
віку, які ще не отримували біологічної терапії. Це
пов'язано перш за все з особливостями патогене-
зу ЮІА, впливом його на організм дитини, функціо-
нування якого відрізняється від дорослого.

Іншим, не менш важливим, є питання продовжен-
ня терапії пацієнтам із ЮІА, які переходять у дорос-
лу категорію, їх індивідуальне забезпечення необхід-
ною біологічною терапією, на якій для конкретного
пацієнта вже продемонстрований клінічний ефект.

Під час обговорення експерти зазначили відсут-
ність упередження щодо призначення біосимілярів
для лікування пацієнтів із ревматичними захворю-
ваннями відповідно до наявних показань. Експерти
висловили спільну думку, що біосиміляри — це
перш за все можливість отримати ефективну тера-
пію біологічними препаратами.



**Андрій Михайлович Гни-
лорибов**, доктор медич-
них наук, професор, керів-
ник Центру клінічних до-
сліджень «Клініки сучасної
ревматології», зазначив,
що застосування біосимі-
лярів для найвних пацієнтів
є повністю виправданим
підходом у клінічній прак-
тиці. Щодо переключення

з оригінального біологічного препарату на біоси-
міляр, то дослідження взаємозамінності, проведе-
ння для конкретного біосиміляру, сприятимуть додат-
ковій впевненості в тому, що при переключенні і лі-
кар, і пацієнт можуть очікувати однаковий профіль
ефективності та безпеки терапії.

Іншим напрямком, який допоможе розширити
застосування біологічної терапії в Україні, зокре-
ма й біосимілярів, є просвітницька робота серед
представників охорони здоров'я та лікарів широ-
кого профілю.



**Олег Борисович Яре-
менко**, доктор медичних
наук, професор, завідувач
кафедри внутрішньої ме-
дицини № 3 Національно-
го медичного університету
ім. О.О. Богомольця, звер-
нув увагу на необхідність
забезпечення імунобіоло-
гічною терапією пацієнтів
з орфаними ревматични-

ми захворюваннями, до яких належать ЮІА та АС.
Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від
31.01.2015 р. № 160, пацієнти з орфаними захво-
рюваннями мають право на державне забезпече-
ння діагностики та лікування. Однак лікування пацієн-
тів із АС на сьогодні не покривається з держав-
ного бюджету. Тому необхідно докласти зусиль для
актуалізації цього питання для підвищення доступ-
ності терапії для пацієнтів з АС.

Підбиваючи підсумки дискусії, академік
НАМН України В.М. Коваленко підкреслив, що пи-
тання покриття потреби в імунобіологічній терапії
пацієнтів України ревматологічного профілю мож-
ливе за рахунок виходу на ринок біосимілярів.

**На засіданні експертів досягнуто консенсу-
су щодо імплементації біосиміляру адалімумаб-
у в терапії пацієнтів ревматологічного профі-
лю в Україні:**

1. В Україні не всі пацієнти з високою/помірною
активністю захворювання забезпечені необхідними
препаратами біологічної терапії. Забезпечення па-
цієнтів, які потребують біологічної терапії, доступ-

ними та якісними біологічними препаратами є першочерговим стратегічним завданням.

2. Згідно з інформацією, зазначеною на сайтах регуляторних органів EMA та FDA, при застосуванні біосимілярів лікар і пацієнт можуть очікувати однаковий клінічний ефект та профіль безпеки, порівняно з референтним біологічним препаратом [1, 2].

3. Для впровадження біосимілярів у широку лікувальну практику рекомендовано:

- розглядати біосиміляри, як одні з препаратів біологічної терапії при лікуванні ревматичних захворювань відповідно до інструкції до медичного застосування;
- рекомендувати розширення переліку захворювань, лікування яких має покриватися за державний бюджет, із включенням до переліку тяжких ревматичних захворювань, які мають соціально значущі наслідки;
- рекомендувати розширення Національного переліку основних лікарських засобів для лікування ревматичних захворювань, в тому числі із застосуванням біосимілярів;
- проводити освітні заходи для широкої медичної громадськості, присвячені висвітленню актуальних питань концепції біосимілярів, підходів, що застосовуються в розробленні та схваленні цієї групи препаратів, питань імунності та взаємозамінності, а також обміну досвідом застосування біосимілярів в Україні та інших країнах.

4. З метою підвищення комплаєнсу і запобігання розвитку ефекту ноцебо при терапії біосимілярами необхідно:

- забезпечити інформування лікарем пацієнта про його захворювання та всі можливі варіанти лікування;
- надати повну інформацію пацієнту про захворювання та доступні методи лікування, про переваги та ризики всіх методів та препаратів для лікування, про можливі небажані явища, які можуть виникнути, і методи їх корекції;
- створити інформаційні матеріали для пацієнтів: брошури, інформаційні сайти та освітні програми з доступною формою інформації про лікування імунобіологічними препаратами, валідовані Всеукраїнською асоціацією ревматологів України.

5. Існує проблема затримки призначення біологічної терапії внаслідок нераціонального застосування синтетичних імуносупресантів та глюкокортикоїдів, недостатнього моніторингу і несвоєчасної корекції лікування. Для підвищення ефективності терапії рекомендовано:

- актуалізувати проблеми раннього виявлення пацієнтів, яким необхідна спеціалізована допомога ревматолога, лікарями первинної ланки (сімейними лікарями, терапевтами);
- акцентувати увагу лікарів-фахівців (у тому числі ревматологів) на необхідності дотримуватися принципу «лікування до досягнення мети», дотримуючись при цьому етапності лікування, що передбачає зміну терапії кожні 6 міс у разі

недосягнення пацієнтом ремісії/мінімальної активності, включаючи своєчасне призначення препаратів біологічної терапії;

- забезпечення комплексного підходу в терапії пацієнтів із ревматичними захворюваннями, створення принципу наступності та своєчасне залучення фахівців різних галузей (ревматологів, дерматологів, офтальмологів, невропатологів, травматологів);
- проведення освітніх заходів для лікарів-ревматологів про актуальні на сьогодні рекомендації з лікування ревматичних захворювань, з урахуванням оригінальних біологічних препаратів та їх біосимілярів, затверджених для застосування регуляторними органами FDA і EMA і зареєстрованих в Україні. Наступним етапом поширення знань є інформування лікарів інших спеціальностей і, звичайно, особливу увагу необхідно приділити навчанню лікарів первинної ланки медичної допомоги для покращення ранньої діагностики ревматичних захворювань та своєчасного призначення лікування.

6. Актуалізувати питання необхідності безперервного забезпечення лікарськими препаратами пацієнтів з ЮІА та важливості збереження індивідуального підходу до терапії біологічними препаратами при переході пацієнтів дитячого віку в категорію дорослих хворих на ЮІА.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я 1-06-МЕД-БИО-0920

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **EMA. European Medicines Agency.** Centrally authorized biosimilar medicines [online]. Available from URL: (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>).
2. **FDA. Food and Drug Administration** [online]. Available from URL: (<https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>).
3. **Purple Book.** Database of Licensed Biological Products. [online]. Available from URL: (<https://purplebooksearch.fda.gov/>).
4. **Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al.** (2019) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.*, Jan. 22. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
5. **van Vollenhoven R., Fleischmann R., Cohen S. et al.** (2012) Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *NEJM*, 367: 508–519. doi: 10.1056/NEJMoa1112072.
6. **Wiland Piotr, Jeka Sławomir, Dokoupilová Eva et al.** (2018) A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Proposed Adalimumab Biosimilar (GP2017) with Reference Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis. 2018 ACR/ARHP Annual meeting, abstract #1936.
7. **Blauevelt A., Lacour J.-P., Fowler J.F.Jr. et al.** (2018) Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br. J. Dermatol.*, 179(3): 623–631. doi: 10.1111/bjd.16890.
8. **European Medicines Agency and the European Commission** (2019) Biosimilars in EU: Information guide for healthcare professionals. EMA.
9. **US Government, Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009** (BPCI Act). FDA [online]. Available from URL: (<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/implementation-biologics-price-competition-and-innovation-act-2009>).

10. **COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25 June 2003** (2003) Offic. J. Eur. Union. Available from URL: (<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:en:PDF>).

11. **Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів** (2013) Методичні рекомендації Державного центру МОЗ України, 37с.

12. **Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2-2013: Лікарські засоби, подібні біологічні препарати, що містять активні речовини, протеїни, отримані біотехнологічним шляхом** (2013).

13. **US Food and Drug Administration** (2015) Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product 2015 [online]. Available from URL: (www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf [Accessed 2016 March 18]).

14. **European Medicines Agency (EMA)** (2016) Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1/2014 [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf [Accessed 2016 Mar. 18].

15. **Strand Vibeke, Gonçalves Joao, Hickling Timothy P. et al.** (2020) Immunogenicity of Biosimilars for Rheumatic Diseases, Plaque Psoriasis, and Inflammatory Bowel Disease: A Review from Clinical Trials and Regulatory Documents. *BioDrugs*, 34: 253 (<https://doi.org/10.1007/s40259-020-00410-5>).

16. **Macfarlane G. J., Pathan E. Jones, G. T. & Dean L. E.** (2020) Predicting response to anti-TNF α therapy among patients with axial spondyloarthritis (axSpA): results from BSRBR-AS. *Rheumatology*, 59(iss. 9): 2481–2490 (<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez657>). □

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Нейропатичний біль: ефективність та безпека фармакотерапії

Підготувала *Наталія Савельєва-Кулик*

Більшість периферичних нейропатій — вторинний наслідок основних захворювань (цукровий діабет, зловживання алкоголем), тривале застосування деяких лікарських засобів. Водночас відомо, що серед 20 млн осіб з нейропатіями в США близько 25% пацієнтів мають невизначений етіологічний варіант цієї патології. Ідіопатична, або криптогенна сенсорна полінейропатія, — розповсюджена генералізована повільно прогресуюча нейропатія, яка за поширенням поступається лише діабетичній нейропатії. 70–80% пацієнтів із цим захворюванням потерпають від вираженого больового синдрому. Для зменшення вираженості больових відчуттів, пов'язаних з ідіопатичною сенсорною полінейропатією, застосовують лікарські засоби різних груп, включаючи протиепілептичні, антидепресанти та блокатори натрієвих каналів. Нортриптилін, прегабалін, дулоксетин вважаються препаратами першої лінії за наявності нейропатичного болю, мексилетин — третьої лінії. При цьому всі зазначені препарати мають різний механізм протибольового впливу.

Нині у США два препарати (дулоксетин і прегабалін) схвалені до призначення для усунення больового синдрому у пацієнтів із діабетичною сенсорною полінейропатією. Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA).

Науковими співробітниками Медичної школи Університету Міссурі (University of Missouri School of Medicine), США, вперше здійснено проспективний порівняльний аналіз ефективності різних типів лікарських засобів, що застосовують у терапії пацієнтів із больовим синдромом внаслідок ідіопатичної сенсорної полінейропатії. Матеріали дослідження за результатами проекту «PAIN-CONTROLS» (контрольоване пацієнтом лікування болю в реальних життєвих ситуаціях) опубліковано у виданні «JAMA Neurology» 17 серпня 2020 р.

Порівнювали чотири препарати із різним механізмом дії у групі пацієнтів з ідіопатичною сенсорною полінейропатією для визначення особливостей ефективності їх застосування. У дослідженні взяли участь 402 пацієнти з підтвердженим діагно-

зом сенсорної ідіопатичної нейропатії віком ≥ 30 років. Вираженість больових відчуттів за 10-бальною шкалою болю становила ≥ 4 балів. Пацієнти отримували один із чотирьох препаратів, які зазвичай застосовують з анальгезивною метою: нортриптилін — трициклічний антидепресант; дулоксетин — інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну; протисудомний препарат прегабалін та мексилетин — антиаритмічний лікарський засіб.

Пацієнти отримували призначене лікування протягом 12 тиж, результати оцінювали через 4, 8 та 12 тиж терапії. Повідомлення про зменшення вираженості больових відчуттів принаймні на 50% розцінювали як ефективність терапевтичного результату. Також враховували дані про пацієнтів, які припинили лікування внаслідок розвитку побічних реакцій.

Найвищу ефективність зафіксовано стосовно застосування нортриптиліну (25% пацієнтів), призначення якого також у 38% пацієнтів супроводжувалося відмовою від паління (38%). Дулоксетин мав другий за рівнем ефективності показник (23% осіб). При цьому найменше пацієнтів, які отримували цей препарат, припинили лікування у зв'язку з розвитком побічних реакцій (37% осіб). Застосування прегабаліну в осіб з ідіопатичною сенсорною полінейропатією мало найнижчу терапевтичну ефективність (15% осіб повідомляли про зменшення вираженості больових відчуттів). Застосування мексилетину відзначалося в подальшому найвищими показниками відмови пацієнтів від паління (58%).

Результати дослідження свідчать про відсутність явних переваг ефективності застосування того чи іншого лікарського засобу з переліку вищенаведених. З огляду на безпеку та ефективність серед чотирьох препаратів нортриптилін та дулоксетин продемонстрували найкращі результати.

Barohn R. J., Amato A. (2013) Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy. *Neurol. Clin.*, 31(2): 343–361. doi: 10.1016/j.ncl.2013.02.001.

Barohn J., Gajewski B., Pasnoor M. et al. (2020) Patient assisted intervention for neuropathy: comparison of treatment in real life situations (PAIN-CONTROLS). *JAMA Neurol.*, Aug. 17. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2590.

Patient-Centered Outcomes Research Institute (2020) Comparing four medicines to treat pain from cryptogenic sensory polyneuropathy (CSPN) — the PAIN-CONTROLS Study. *Jul. 14* ([pccori.org/research-results/2013/comparingfour-medicines-treat-pain-cryptogenic-sensorypolyneuropathy-cspn](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2590)).