

ИЗ ПЕРВЫХ УСТ

Нашему изданию довелось познакомиться с несколькими спикерами Конгресса и задать им свои вопросы.

Биологические препараты открыли новые возможности терапии заболеваний, трудно поддающихся лечению: онкологической патологии, сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний и других, в результате значительно улучшив качество жизни таких пациентов, увеличив ее продолжительность и подарив надежду на излечение. Однако ввиду сложности их разработки и производства приобретение таких средств, как правило, является «тяжелой ношей» для пациентов и систем здравоохранения многих стран. Одним из путей решения проблемы повышения доступности современных лекарственных средств для широких слоев населения является замена оригинальных лекарственных средств на генерики, а в случае биопрепаратов – на биосимиляры. Так, в последние годы в США и странах ЕС заканчивается срок действия патентной защиты на ряд биопрепаратов, что побудило многие компании начать разработку с последующим производством биосимиляров – биологических препаратов, утративших патентную защиту.

Биосимиляр является лекарственным средством биологического происхождения, содержащим аналог активного вещества биологического препарата. При этом биосимиляр демонстрирует сходство с последним относительно качественных характеристик, биологической активности, профиля безопасности и эффективности на основе комплексного исследования сопоставимости.

Для Казахстана вопрос внедрения качественных биосимиляров является актуальной задачей, так как доступ к дорогостоящей терапии сильно ограничен. В то же время в стране уже зарегистрированы биосимиляры, одним из которых является биосимиляр инфликсимаба Фламмэгис. Препарат предназначен для лечения воспалительных заболеваний кишечника, и поэтому в ходе работы конгресса «Центрально-Азиатская гастроэнтерологическая неделя» проведена научная сессия, посвященная возможностям применения биосимиляров в лечении болезни Крона и неспецифического язвенного колита.

Научный руководитель Городского центра диагностики и лечения ВЗК, ГКБ №31, г. Санкт-Петербург, к.м.н. Ольга Борисовна Щукина, Россия

- Ольга Борисовна, нам известно, что Вы не впервые приглашены в качестве спикера на Центрально-Азиатскую гастроэнтерологическую неделю.

- Да, я приглашена на это мероприятие в качестве спикера в третий раз, принимаю участие в сессии «Возможности биологической терапии ВЗК» (модератор, докладчик – прим. ред. журнала «Медицина»). В этом году вопросов, касающихся воспалительных заболеваний кишечника, рассматривается очень много, на это выделен целый день, для обсуждения приглашены хирурги, ведущие гастроэнтерологи Европы, Израиля. Я вижу, что решение проблем ВЗК в Казахстане продвинулось вперед, сильная команда специалистов работает в Астане. Сейчас здесь решается вопрос с эпидемиологией, с регистром, и это колоссально трудная задача, которая в России до сих пор не решена. В нашем центре в Санкт-Петербурге на май месяц этого года состояло на учете 1800 пациентов с ВЗК, средний возраст – 40 лет. Зная, сколько в стране пациентов, которым установлен диагноз ВЗК, можно подчитать, какие средства нужно выделить на их лечение, так как 25% из этих людей будут нуждаться в назначении дорогостоящих биологических препаратов.

- Ваш сегодняшний доклад посвящен биосимилярам, можно ли подробнее об этом?

- Я расскажу о применении биосимиляров в России и об опыте назначения в нашем центре в Санкт-Петербурге препарата **Фламмэгис – биосимиляра инфликсимаба**, который мы используем с ноября 2016 года. В сентябре прошлого года решением правительства Санкт-Петербурга все пациенты, которые получали оригинальный препарат, переведены на биосимиляр, это связано не с медицинскими показаниями, а с финансовой выгодой. Биосимиляр инфликсимаба доказал свою эффективность, безопасность, аналогично оригиналу. После перевода пациентов на биосимиляр необходимо четко отслеживать их состояние, определить, есть ли ответ на новый препарат, нет ли побочных эффектов. И терапия должна проводиться строго, жестко по плану, без пропусков, обеспечение препаратом должно быть лучше, чтобы не произошло утраты ответа. Обратные переключения не допустимы, это повлияет на иммуногенность. И то, что биосимиляр дешевле оригинала, позволит регулярно им обеспечивать большее количество пациентов.

- Как долго длится биологическая терапия при ВЗК?

- Инфликсимаб или его биосимиляр должны приниматься пожизненно. Терапия назначается до тех пор, пока препарат помогает. В Казахстане, как и в России, терапия начинается с менее агрессивных препаратов, и только когда на них нет ответа, прибегают к более мощным – к биологической терапии. В некоторых странах при ВЗК сразу начинают с биологической терапии, при достижении стойкой ремиссии она отменяется, и для поддержания ремиссии назначаются иммуносупрессоры. Но в нашем случае отменить биологическую терапию невозможно.

- Как давно биосимиляры применяются в лечении ВЗК? Какую выгоду они приносят стране?

- В Европе их применяют 4 года. В Норвегии проводилось исследование, изучавшее эффективность биосимиляров в сравнении с оригинальным препаратом по всем нозологиям: ревматоидный артрит, спондилоартрит, псориаз, болезнь Крона



и неспецифический язвенный колит. После переключения пациентов с оригинального препарата на аналог сравнивались все показатели, по результатам исследования все цифры совпали. В итоге в Норвегии благодаря переходу на биосимиляр экономия затрат в 2014 году составила 39%, в 2015 году – до 69%. Эти исследования способствовали повышению доступа к биологической терапии и в других странах.

- В чем разница между биосимиляром и оригинальным препаратом?

- Биосимиляр – это очень сложная по структуре молекула, продукт генной инженерии, который является секретом фармкомпаний. И есть информация, что даже в структуре оригинальных препаратов, выпускающихся несколько раз в год, допускается до 15% изменений. По качеству они не уступают, но достигнута выгодная разница в цене.

- От чего будет зависеть выбор врача?

- Перевод на биосимиляры будет проводиться не по медицинским показаниям, а по финансовым соображениям. Они стоят дешевле и поэтому позволяют пролечить большее количество больных. У наших пациентов, которые с ноября прошлого года получают биосимиляр инфликсимаба, никаких проблем не возникло, переносимость хорошая.



Гастроэнтеролог Мартин Бортлик, Прага, Чехия

- Какой информацией Вы хотите поделиться с коллегами в своем выступлении?

- Моя презентация состоит из двух частей. В первой части речь пойдет о мировом опыте применения биосимиляров инфликсимаба, как в случае с наивными пациентами (не получавшими ранее биологическую терапию), так и после переключения их с оригинального препарата на биосимиляр. Во второй части я расскажу об опыте лечения биосимиляром инфликсимаба в нашей клинике.

- Как давно Вы его назначаете?

- С 2015 года, и как я сказал до этого, речь идет как о наивных пациентах, так и о случаях после переключения с оригинального препарата. Всего биосимиляр инфликсимаба у нас получают около 400 пациентов. В исследовании сообщается о 140 пациентах, половина из которых наивные, половина - после переключения. Эти результаты подтверждают результаты исследований, прошедших по всему миру.

- Какова эффективность биосимиляра инфликсимаба в терапии ВЗК?

- Инфликсимаб давно доказал свою эффективность, высокая эффективность есть и у его биосимиляра. Благодаря его введению достигается клиническое улучшение, исчезают симптомы, улучшаются лабораторные показатели, происходит заживление слизистой оболочки кишечника.

- Какова выгода от перехода на биосимиляр инфликсимаба?

- Самое главное преимущество назначения биосимиляров – это снижение

цены препарата, что в целом снижает стоимость всего лечения. И благодаря этому без увеличения бюджета удастся пролечить большее количество пациентов, помочь большему количеству людей, улучшить доступность современной качественной терапии для больных.

- С какого препарата Вы лично начинаете лечение?

- Сейчас лечение наивных пациентов начинают с биосимиляров. Потому что это экономично. Часть пациентов продолжает получать оригинальные препараты, но какое-то количество переводится на биосимиляры. Все зависит от клинической ситуации.

- Вы согласны с мнением некоторых своих коллег, что многократные переключения с оригинального препарата на биосимиляр и наоборот могут принести вред пациенту?

- Скорее всего, они правы, но с такими данными я не знаком. Между оригинальным препаратом и биосимиляром мало различий. По результатам нашего исследования у пациентов через год после перехода (от оригинального препарата к биосимиляру – прим. ред. журнала «Медицина») не наблюдались какие-либо клинические или биологические признаки изменения эффективности, не выявлено повышения иммуногенности, и вопросов с безопасностью перехода не возникло. Исследований по обратному переходу от биосимиляра к оригинальному препарату в настоящее время нет.

- Каковы причины возникновения ВЗК?

- Это трудный вопрос. Имеет значение генетический фактор, влияние окружающей среды, курение, нарушение диеты. Есть факторы, на которые врачи не могут повлиять, поэтому мы и не можем ожидать выздоровления, а стараемся добиться стойкой ремиссии. Чаще всего болезнь Крона развивается в возрасте от 18 до 30 лет, а неспецифический язвенный колит – с 22 до 40 лет, как видите, это болезни молодого возраста. Лечение рекомендуется начинать со стандартной терапии, если же она неэффективна или есть непереносимость препаратов, назначается биологическая терапия. Но есть случаи, когда начинают с биологических препаратов, например, при тяжелом течении с неблагоприятным прогнозом, когда кишечник поражен вплоть до ректального отдела.

- Как давно Вы занимаетесь гастроэнтерологией?

С 1994 года, моим руководителем является профессор **Милан Лукас**, известный в Европе гастроэнтеролог.

- За последние годы какой метод лечения Вы можете назвать прорывным, революционным в гастроэнтерологии?

- Гастроэнтерология – это очень широкая область медицины, поэтому коснусь лишь лечения воспалительных заболеваний кишечника. В данной сфере прорывом стало появление биологической терапии.

**Зухра Табаева,
фото автора**

Руководитель Центра воспалительных заболеваний кишечника Клинического Института Humanitas в Милане (Италия) Сильвио Данезе, приглашенный фармацевтической компанией «Такеда», выступил с докладом о новых возможностях биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) ведолизумабом в рамках V Международного конгресса «Центрально-Азиатской гастроэнтерологической недели-2017»

В начале доклада приведено клиническое наблюдение пациента с язвенным колитом - больная Л.А., 1978 года рождения, рост 165 см, вес 60 кг, курила в течение 10 лет (1991-2001 гг.) по 10 сигарет в день, поступила urgently в 2005 году с жалобами на жидкий стул до 6–7 раз в сутки с примесью крови, потеря веса до 5 кг за две недели. По данным лабораторных исследований регистрировалась железодефицитная анемия (гемоглобин 102 Г/л), лейкоцитоз (лейкоциты $8 \cdot 10^9$ клеток/л), тромбоцитоз (тромбоциты $435 \cdot 10^9$ /л), повышение С-реактивного белка (28 мг/л). После колоноскопии выставлен диагноз: Язвенный колит, левостороннее поражение, индекс Мейо 3. Пациентке назначена медикаментозная терапия: преднизолон 60 мг/сут, 5-АСК 4 г/сут в течение 8 недель. На фоне терапии состояние больной стало улучшаться, и было рекомендовано продолжить назначенную терапию с постепенным снижением дозы глюкокортикоида до 5 мг/сут. Отмечались клиническая ремиссия через 8 недель и улучшение лабораторных исследований – нормализация С-реактивного белка (1,5 мг/л) и гемоглобина (128 г/л). В течение 2005 - 2007 гг. установлена ремиссия. В декабре 2008 года у больной зафиксировано внезапное обострение болезни: назначен повторный прием преднизолона, и ремиссия замечена через 4 недели. Затем отмечалось обострение вскоре после отмены стероидов. Определена тактика ведения: назначен Азатиоприн и проведен скрининг на вирус папилломы человека (ВПЧ). В документе, основанном на Европейском консенсусе по диагностике и лечению болезни Крона в Положении по оппортунистическим инфекциям (4F) отражено, что «Гинекологический скрининг женщин с ВЗК на рак шейки матки на регулярной основе строго рекомендован, особенно при лечении иммуномодуляторами (EL2)», «У пациентов с кожными наростами и/или кондиломами должен быть рассмотрен вопрос об отмене лечения иммуномодуляторами (EL5)», «Профилактическая вакцинация ВПЧ рекомендована женщинам и мужчинам в соответствии с локальными протоколами лечения (EL2)», «Инфицирование ВПЧ, имеющееся в настоящем времени или в анамнезе в прошлом, не является противопоказанием для назначения иммуномодуляторов (EL2)». Далее в марте 2009 года у больной отмечалось обострение от легкой степени тяжести до умеренной: рекомендован повторный прием стероидов вместе с Азатиоприном. Через 4 недели у больной отмечался стул 3-4 раза с минимальным кровотечением. В мае 2009 года доза Азатиоприна снижена, так как установлена лейкопения (лейкоциты $2,8 \cdot 10^9$ клеток/л), нейтропения и лимфопения. В июне 2009 года выявлено значительное снижение лейкоцитов (лейкоциты $2,1 \cdot 10^9$ клеток/л), выраженная нейтропения и лимфопения.

В сентябре 2009 года пациентка впервые посетила *Центр воспалительных заболеваний кишечника Клинического Института Humanitas в Милане (Италия)*: на момент осмотра принимала 5-АСК 4 г/сут, отмечала 4-5 раз в сутки жидкий стул (2 – в ночное время) с незначительным кровотечением и болью в животе, С-реактивный белок 54 мг/л, гемоглобин 109 г/л. После проведения колоноскопии (диагноз подтвержден) больной назначен ведолизумаб 300 мг парентерально на 0, 2 и 6 неделе. Через 6 недель отмечалась положительная динамика заболевания: 1-2 раза жидкий стул без патологических примесей (кровь), а на 12-й неделе – полная клиническая ремиссия с последующим подтверждением колоноскопического исследования. Продолжена парентеральная инфузия ведолизумаба. Отмечена устойчивая клиническая ремиссия (1 стул в сутки, отсутствие кровотечения, отсутствие боли в животе, отсутствие ургентности), С-реактивный белок – в норме, кальпротектин – в норме. Больной рекомендовано продолжение лечения в течение более 1 года, в данный момент пациентка находится все еще в состоянии ремиссии.

Ведолизумаб, селективный специфический антагонист интегрина $\alpha 4\beta 7$, доказал свою эффективность в индукции ремиссии у пациентов ВЗК.

Самой масштабной стала программа рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований ведолизумаба – GEMINI, включавшая исследование GEMINI I по оценке эффективности и переносимости терапии ведолизумабом у пациентов ЯК, GEMINI II и GEMINI III – у пациентов БК, GEMINI LTS по оценке безопасности длительной поддерживающей терапии ведолизумабом у пациентов с ЯК и БК. Следует подчеркнуть, что исследование GEMINI проводилось в популяции пациентов с неэффективностью как стандартной терапии, так и ингибиторов ФНО-альфа. Таким образом, в клинических исследованиях ведолизумаба изучалась популяция пациентов с более рефрактерным течением ВЗК.

Данные исследования GEMINI I продемонстрировали эффективность и благоприятный профиль безопасности ведолизумаба при терапии среднетяжелого и тяжелого ЯК. Важно, что до начала участия в исследовании у 41% пациентов



Профессор гастроэнтерологии Университета Хуманитас, глава центра ВЗК Сильвио Данезе, президент Европейского общества по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО), секретарь Международной организации ВЗК (IOIBD) и председатель Отдела клинических исследований (Милан, Италия)

из общей популяции ранее отмечалось применение ингибиторов ФНО-альфа. На шестой неделе в группе пациентов, получавших ведолизумаб (когорта 1, n=225), у 47% получен клинический ответ ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), у 41% зафиксировано заживление слизистой оболочки ($p = 0,001$ по сравнению с плацебо), у 17% отмечалась клиническая ремиссия ($p = 0,001$ по сравнению с плацебо). На 52-й неделе в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию препаратом ведолизумаб каждые восемь недель, у 42% наблюдалась клиническая ремиссия ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), у 51,6% – заживление слизистой оболочки ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Каждому третьему пациенту со стероидозависимостью удалось достичь бесстероидной клинической ремиссии ЯК на фоне терапии ведолизумабом. При анализе подгрупп показано, что среди пациентов, не получавших ранее ингибиторы ФНО-альфа, клинической ремиссии к 52-й неделе достигли 46% больных при терапии ведолизумабом (в сравнении с 19% пациентов в группе плацебо). Среди пациентов с предшествующим применением ингибиторов ФНО-альфа клинической ремиссии к 52-й неделе достигли 37% пациентов при терапии ведолизумабом (в сравнении с 5% в группе плацебо).

Результаты исследования GEMINI II продемонстрировали эффективность и благоприятный профиль безопасности ведолизумаба в сравнении с плацебо при среднетяжелой и тяжелой БК. До начала участия в исследовании в общей популяции пациентов у 50,5% в группе исследования ведолизумаба ранее отмечалось предшествующее применение ингибиторов ФНО-альфа. К 52-й неделе в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию препаратом ведолизумаб каждые восемь недель, у 39% наблюдалась клиническая ремиссия ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), у 32% пациентов со стероидозависимостью – бесстероидная ремиссия ($p = 0,02$ по сравнению с плацебо). При анализе подгрупп показано, что среди пациентов с БК, не получавших ранее ингибиторы ФНО-альфа, клинической ремиссии к 52-й неделе достигли 52% больных при терапии ведолизумабом (в сравнении с 27% пациентов в группе плацебо). Среди пациентов с предшествующим применением ингибиторов ФНО-альфа клинической ремиссии к 52-й неделе достигли 28% пациентов при терапии ведолизумабом (в сравнении с 13% в группе плацебо).

Особое значение для практикующих гастроэнтерологов представляют результаты применения ведолизумаба в реальной клинической практике. Так, D.C. Baumgart и соавт. оценивали эффективность ведолизумаба в индукционной терапии при ВЗК в клинической практике Германии. В исследование были включены 212 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК и БК, причем только 5,2% пациентов с БК и 24,3% с ЯК не получали ранее ингибиторы ФНО-альфа.

К 14-й неделе клинической ремиссии достигли 23,7% пациентов с БК и 21,5% с ЯК, клинического ответа – 60,8 и 57,4% соответственно.

Огромный интерес представляет профиль безопасности ведолизумаба при ЯК и БК. Был проведен анализ безопасности терапии 2830 пролеченных ведолизумабом пациентов (4811 пациенто-лет экспозиции ведолизумаба). Частота всех нежелательных и серьезных нежелательных явлений с поправкой на экспозицию на фоне терапии ведолизумабом была ниже, чем при применении плацебо. Более длительное воздействие ведолизумаба не увеличивало частоту нежелательных явлений. Отмечалась низкая частота инфузионных реакций (4% случаев) и иммуногенности (4%).

Таким образом, современная клиническая практика демонстрирует объективную потребность в биологическом препарате с оптимальным соотношением переносимость/эффективность/безопасность.

На сегодняшний день ведолизумаб – первый биологический препарат с селективным воздействием на ЖКТ. Как показали результаты рандомизированных исследований и реальной клинической практики, применение ведолизумаба позволяет достичь индукции клинического ответа и длительной ремиссии, а также снижает и элиминирует потребность в глюкокортикостероидах у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК и БК.

Ведолизумаб селективно блокирует воспаление в кишечнике и обеспечивает при ВЗК:

- длительную ремиссию у каждого второго пациента, не получавшего ранее ингибиторы ФНО-альфа;
- длительную ремиссию у каждого третьего пациента с неэффективностью предшествовавшей терапии ингибиторами ФНО-альфа;
- благоприятный профиль безопасности, отсутствие системной иммуносупрессии и низкую иммуногенность, что способствует длительному применению препарата в поддерживающей терапии.

С учетом имеющихся данных об эффективности и благоприятном профиле переносимости ведолизумаб может стать препаратом первой линии (таргетным) из средств биологической терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами язвенного колита и болезни Крона, как для пациентов с неадекватным ответом или неэффективностью одного или нескольких препаратов стандартной терапии.

Гульнара Бедельбаева,
заведующая кафедрой факультета последипломного образования
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, д.м.н., профессор

фото Зухры
Табаевой