

Голимумаб в лечении воспалительных заболеваний: роль иммуногенности

Каратеев Д.Е.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В обзоре рассматриваются особенности голимумаба (ГЛМ), представителя группы ингибиторов фактора некроза опухоли α , в первую очередь с точки зрения сравнения показателей иммуногенности с другими препаратами этой группы (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт). Показано, что ГЛМ, несмотря на принципиальное сходство с другими генно-инженерными биологическими препаратами из категории моноклональных антител, характеризуется значительно меньшей частотой обнаружения антител к препарату, высокой стойкостью сывороточной концентрации и высокой стабильностью достигнутого уровня клинического ответа.

Ключевые слова: голимумаб; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; псориаз; воспалительные заболевания кишечника; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; иммуногенность.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Каратеев Д.Е. Голимумаб в лечении воспалительных заболеваний: роль иммуногенности. Современная ревматология. 2015;9(4):20-24.

Golimumab in the treatment of inflammatory diseases: A role of immunogenicity Karateev D.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The review considers the specific features of golimumab (GLM), a representative of a group of tumor necrosis factor- α inhibitors primarily by comparing its immunogenicity parameters with other drugs in this group (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept). Despite its fundamental similarity with other biologicals from a category of monoclonal antibodies, GLM is shown to be characterized by a significantly lower detection rate for antibodies to the drug and by its high serum concentration stabilities and a sustained clinical response.

Keywords: golimumab; rheumatoid arthritis; ankylosing spondylitis; psoriasis; inflammatory bowel diseases; tumor necrosis factor- α inhibitors; immunogenicity.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru

For reference: Karateev DE. Golimumab in the treatment of inflammatory diseases: A role of immunogenicity. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(4):20-24.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-20-24>

Голимумаб¹ (ГЛМ) относится к группе ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) из класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). На сегодня ГЛМ последний (пятый) зарегистрированный в мире и в Российской Федерации препарат этой группы. Очевидно, что позиционирование препарата, у которого имеются хорошо известные и широко применяемые «одноразовники», такие как инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП), изначально представляется более сложным, чем его предшественников.

Место, которое занимает препарат в терапии того или иного заболевания (группы заболеваний), зависит от комплекса характеризующих его параметров: клиническая эффективность, безопасность, стоимость и удобство применения, наличие положительного опыта использования у врачей и больных. Обширные метаанализы опубликованных данных демонстрируют, что ГИБП в целом и иФНО α в частности на групповом уровне имеют приблизительно равную клиническую эффективность и сопоставимую безопасность при воспалительных ревматических за-

болеваниях, в первую очередь при ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите (АС) [1–4], а также при псориазе и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [5–8]. Однако в последнее время появился ряд регистровых исследований, которые демонстрируют существенные различия между препаратами этой группы в реальной практике [9–12].

Поэтому в настоящее время на первый план выходят параметры, определяющие возможность длительного эффективного и безопасного лечения, такие как иммуногенность [13, 14]. Как известно, ГИБП представляют собой белковые молекулы – моноклональные антитела (МАТ), их фрагменты или гибридные белки, содержащие фрагменты иммуноглобулинов, – и поэтому обладают выраженными антигенными свойствами. Образование антител к препарату (АТП) вызывает существенное изменение его фармакологических характеристик [15].

Было показано, что образование АТП приводит к сывороточной концентрации иФНО α , обратно пропорциональной концентрации антител, и связано не только со снижением уровня препарата, но и с аллергическими реакциями и ухудшением ответа на лечение [16]. Механизм влияния АТП на фармакокинетику ГИБП обусловлен не-

¹ Симпони®, производитель ООО МСД Фармасьютикалс, Российская Федерация, рег. уд. ЛП-001686 от 02.05.2012.

ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

сколькими процессами: повышением поглощения образующихся иммунных комплексов ретикулоэндотелиальной системой, что приводит к уменьшению биодоступности и/или повышению клиренса препарата; ограничением проникновения в ткани, в результате чего происходит снижение объемов распределения; иногда наблюдаются депонирование препарата и формирование более устойчивой его концентрации [17]. Изменение фармакокинетических свойств ГИБП может быть ранним признаком образования АТП. Кроме того, когда АТП связываются с молекулой ГИБП, то формирование циркулирующих иммунных комплексов может привести к изменению системного действия препарата [18].

Снижение образования АТП с помощью сопутствующей иммуносупрессивной терапии, строгих режимов дозирования с целью индуцирования толерантности способно улучшить фармакокинетические параметры и клиническую эффективность ГИБП, в том числе наиболее иммуногенных иФНО α ИНФ и АДА. Предложены схемы мониторинга АТП в качестве средства оптимизации назначения ГИБП, в том числе при необходимости переключения на другие препараты [19, 20]. К сожалению, методические аспекты определения АТП до сих пор остаются сложными и недостаточно стандартизированными, что создает трудности при сравнении результатов различных исследований. В целом данные клинических исследований различных иФНО α – это хороший пример того, как иммуногенность влияет на фармакокинетику и эффективность лечения ГИБП [20].

Иммуногенность ГИБП зависит от различных факторов, в том числе связанных с самим препаратом (отличие аминокислотной последовательности от человеческой, изменение гликозилирования), с процессом его производства и другими техническими процедурами (наличие агрегации, загрязняющих примесей, условия хранения, дозы и продолжительность лечения, пути введения), с характеристиками пациентов (генетический фон и иммунный статус пациента вследствие болезни) [15, 21, 22]. Различный эффект, который может оказывать образование АТП при использовании разных препаратов, объясняется, в частности, тем, что к разным молекулам в разных ситуациях могут образовываться антитела разных типов, в первую очередь нейтрализующие (т. е. конкурирующие с препаратом за субстрат и тем самым меняющие не только его фармакокинетику, но и фармакодинамику) и ненейтрализующие (изменяющие преимущественно фармакокинетику) [16]. Ключевые иммунологические нарушения, такие как гиперпродукция провоспалительных цитокинов при РА, также могут увеличить частоту и интенсивность иммунного ответа на ГИБП [18]. Поэтому отмечаются существенные различия в проявлениях иммуногенности при применении разных ГИБП и у разных категорий больных. Так, известно, что иммуногенность максимально выражена для полных МАТ, состоящих из чужеродного белка (химерные, гуманизированные) по сравнению с ГИБП, содержащими лишь фрагменты иммуноглобулинов и имеющими состав, аналогичный человеческим белкам. Кроме того, иммуногенность имеет большее клиническое значение для иФНО α , чем для ГИБП других классов (по крайней мере в случае лечения ревматических заболеваний).

Среди всех ГИБП наиболее иммуногенным считается ИНФ – химерное МАТ, выработка АТП к которому наблю-

далась в среднем у 30–35% больных [20], при этом АТП в значительной части случаев были нейтрализующими и их появление ассоциировалось с заметным снижением клинической эффективности. В связи с этим у пациентов, которым назначают терапию ИНФ, обязательны сопутствующая иммуносупрессивная терапия и строгий режим дозирования в соответствии с зарегистрированной инструкцией, чтобы индуцировать толерантность и снизить образование АТП. К полным человеческим МАТ относятся два иФНО α : АДА и ГЛМ, которые теоретически должны мало отличаться по иммуногенности. В то же время на практике ситуация оказывается значительно сложнее.

ГЛМ представляет собой человеческие МАТ класса IgG1k, которые вырабатываются клеточной линией мышинной гибридомы, полученной с использованием технологии рекомбинантной ДНК [23, 24]. ГЛМ связывает и нейтрализует как растворимые, так и мембранно-связанные формы ФНО. Аффинность к растворимому ФНО у ГЛМ выше, чем у ИНФ и АДА, в 2,4 и 7,1 раза соответственно. В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ), таких как GO-FORWARD, GO-BEFORE, GO-AFTER, включая продленные фазы, при РА были продемонстрированы высокая противовоспалительная активность и высокая стабильность лечебного эффекта ГЛМ [25]. Аналогичные результаты получены и при применении ГЛМ у больных АС [26]. В целом клиническая эффективность ГЛМ полностью сопоставима с эффективностью ИНФ, АДА и других иФНО α .

Уже первые результаты РКИ показали, что уровень иммуногенности ГЛМ не высок и, по-видимому, не оказывает существенного влияния на результаты терапии, что косвенно поддерживается доказанной эффективностью ГЛМ при переключении с других иФНО α [27]. Кроме того, при терапии ГЛМ не зарегистрировано очевидных ассоциаций между образованием АТП и индукцией других иммунологических нарушений, таких как инфузионные реакции и волчаночно-подобный синдром [28].

В исследовании 3-й фазы GO-FURTHER [29] проводилось тщательное изучение концентраций ГЛМ (при внутривенном применении) и образования АТП у больных РА с недостаточным ответом на метотрексат (МТ). При анализе результатов наблюдения в течение 1 года было показано, что концентрация ГЛМ достигла устойчивого состояния к 12-й неделе лечения (0,27 мкг/мл) и сохранялась на этом уровне до 52-й недели (0,30 мкг/мл). Эти результаты подтвердили данные исследований 1-й фазы [30], которые продемонстрировали достижение стабильной концентрации ГЛМ в течение 12 нед как при внутривенном, так и при подкожном введении. Суммарная частота обнаружения АТП к ГЛМ была низкой: 3,0% к 24-й неделе и 4,6% к 52-й неделе лечения. Всего было выявлено 26 АТП-положительных пациента, у всех вырабатывались нейтрализующие АТП. Сывороточная концентрация ГЛМ, как правило, была ниже у пациентов с положительным результатом на наличие АТП, чем у пациентов без АТП. В целом к 52-й неделе ответ по критериям ACR20 и ACR50 наблюдался соответственно у 14 (53,8%) и 5 (19,2%) из 26 пациентов, которые были АТП-положительными, по сравнению с 353 (66,1%) и 203 (38,0%) из 534 пациентов, которые были АТП-отрицательными. Исследователи не сделали никаких окончательных выводов относительно взаимосвязи

ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

АТП-позитивности и эффективности из-за небольшого количества АТП-положительных пациентов. Тем не менее эти данные свидетельствуют о том, что АТП к ГЛМ в принципе могут снижать клиническую эффективность препарата. Инфузионные реакции наблюдались у 4,6% АТП-позитивных и 4,3% АТП-негативных больных, таким образом, их развитие не зависело от статуса АТП.

Сохранение ответа на лечение ГЛМ с 52-й по 100-ю неделю было прослежено в рамках протокола GO-FURTHER у больных, ответивших на терапию к 52-й неделе [31]. У больных, у которых к 52-й неделе наблюдался уровень ответа по критериям ACR20, ACR50 либо ACR70 соответственно 87,8; 82,1 и 72,0%, сохранился тот же уровень улучшения и к 100-й неделе. Ответ на лечение по DAS28-СРБ сохранялся почти у всех пациентов (93,8%; у 422 из 450), которые имели хороший или удовлетворительный ответ по этому критерию к 52-й неделе. Среди 560 обследованных, получавших ГЛМ, у 3,0% имелись АТП к 24-й неделе и у 4,6% – к 52-й неделе. Соответственно, при дальнейшем наблюдении лишь у незначительной группы больных выявлялись АТП к 100-й неделе – у 37 (6,7%) из 553. У этих 37 больных в 86,5% случаев АТП были нейтрализующими; у 3 (8,1%) пациентов развились инфузионные реакции, в результате чего 1 (2,7%) из этих пациентов выбыл из исследования. Из 516 больных без АТП у 22 (4,3%) отмечены инфузионные реакции (случаев отмены препарата не было).

Таким образом, наблюдение за пациентами в исследовании GO-FURTHER в течение более длительного периода (2 года) также не позволяет сделать однозначные выводы о клиническом значении образования АТП на фоне терапии ГЛМ, в первую очередь из-за низкой частоты их обнаружения [31]. В целом же очень высокая стабильность улучшения на фоне продолжающегося введения ГЛМ указывает на небольшое влияние АТП на его эффективность и безопасность.

Образование АТП при терапии ГЛМ, по-видимому, не оказывает значительного воздействия на фармакокинетику. Так, при моделировании динамики всасывания и выведения ГЛМ у больных АС образование АТП к ГЛМ оказалось менее значимым фактором, чем масса тела пациента [32].

Последний метаанализ исследований иммуногенности иФНОα [33], объединивший 68 публикаций (включавших 14 651 больного РА, АС и другими спондилоартритами – СпА, ВЗК), показал, что усредненная частота обнаружения АТП для всех иФНОα составила 12,7% (95% доверительный интервал – ДИ 9,5–16,7). Самая высокая частота образования АТП отмечена при ВЗК (15,8%). При РА и СпА этот показатель составляет 12,1 и 8,9% соответственно. Наиболее часто АТП образовывались на фоне терапии ИНФ – 25,3% (95% ДИ 19,5–32,3), несколько реже – на фоне лечения АДА – 14,1% (95% ДИ 8,6–22,3) по сравнению с 6,9% (95% ДИ 3,4–13,5) для ЦЗП, 3,8% (95% ДИ 2,1–6,6) для ГЛМ и 1,2% (95% ДИ 0,4–3,8) для ЭТЦ (рис. 1, 2). Появление АТП снижало вероятность клинического ответа в целом на 67%, хотя большинство этих данных получено в исследованиях ИНФ (9 публикаций) и АДА (8 публикаций). Суммарно отношение шансов (ОШ) для получения ответа на терапию у пациентов с АТП по сравнению с больными без АТП составило 0,42 (95% ДИ 0,30–0,58) для ИНФ, 0,13 (95% ДИ 0,08–0,22) для АДА и 0,42 (95% ДИ 0,22–0,81) для ГЛМ (p<0,05). Наличие АТП статистически достоверно снижало выраженность клинического ответа на 27% при РА и на 18%

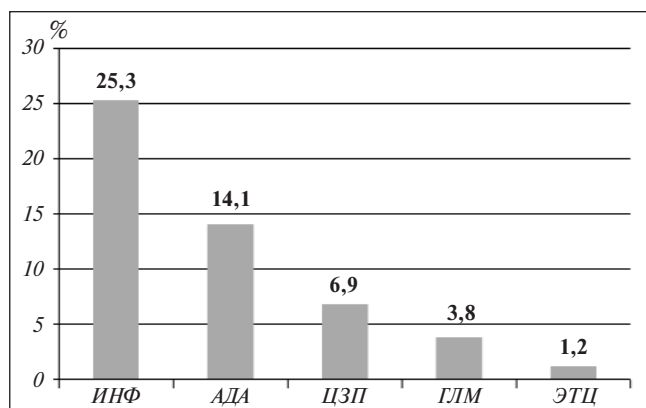


Рис. 1. Частота образования АТП при лечении аутоиммунных заболеваний иФНОα: метаанализ 68 исследований (14 651 больных) [32]

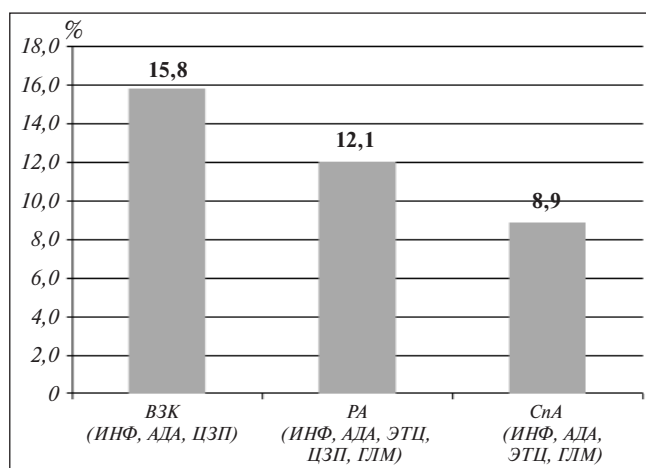


Рис. 2. Частота образования АТП при лечении аутоиммунных заболеваний иФНОα в зависимости от нозологии: метаанализ 68 исследований (14 651 больных) [33]

при СпА. В то же время не обнаружено достоверного влияния АТП на эффективность терапии при ВЗК. Сопутствующая иммуносупрессивная терапия (МТ, азатиоприн и др.) уменьшала вероятность образования АТП на 74%. У пациентов, получавших сопутствующую иммуносупрессивную терапию, по сравнению с больными, которым не назначали синтетические иммуносупрессивные препараты, ОШ образования АТП составило в целом 0,26 (95% ДИ 0,21–0,32).

Таким образом, результаты изучения иммуногенности ГЛМ, с одной стороны, имеют большое практическое значение: они поддерживают позиционирование ГЛМ как препарата, для которого характерна высокая стабильность достигнутого уровня ответа на терапию. С другой стороны, они ставят много вопросов: почему при терапии ГЛМ АТП образуются в 3 раза реже, чем при использовании АДА, хотя последний также является человеческим МАТ? Почему антитела к ГЛМ оказывают лишь умеренное влияние на фармакокинетику препарата? Почему, хотя в большинстве случаев АТП к ГЛМ являются нейтрализующими, снижение клинической активности при их выявлении также менее выражено, чем для АДА и ИНФ?

Несомненно, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с целью оптимизации терапии ГЛМ и другими иФНОα при различных нозологических формах.

ЛИТЕРАТУРА

- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):516-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577
- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):529-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204575
- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 18;4:CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16; (2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
- Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(7):660-71. doi: 10.1111/apt.12644.
- Fausel R, Afzali A. Biologics in the management of ulcerative colitis – comparative safety and efficacy of TNF- α antagonists. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jan 5;11:63-73. doi: 10.2147/TCRM.S55506.
- Pereira R, Lago P, Faria R, Torres T. Safety of Anti-TNF Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Focus on Infections and Malignancy. *Drug Dev Res*. 2015 Oct 20. doi: 10.1002/ddr.21285. [Epub ahead of print]
- Kim IH, West CE, Kwatra SG, et al. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Dec 1;13(6):365-74. doi: 10.2165/11633110-000000000-00000.
- Tanaka T, Hishitani Y, Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. *Biologics*. 2014 Apr 7;8:141-53. doi: 10.2147/BTT.S37509. eCollection 2014.
- Yun H, Xie F, Delzell E, et al. The comparative effectiveness of biologics among older adults and disabled rheumatoid arthritis patients in the Medicare population. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Jun 30. doi: 10.1111/bcp.12709. [Epub ahead of print]
- Romao VC, Santos MJ, Polido-Pereira J, et al. Comparative Effectiveness of Tocilizumab and TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients: Data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register, Reuma.pt. *Biomed Res Int*. 2015;2015:279890. doi: 10.1155/2015/279890. Epub 2015 Apr 27.
- Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, et al. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. *Acta Derm Venereol*. 2015 13. doi: 10.2340/00015555-2214. [Epub ahead of print]
- Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами. Современная ревматология. 2014;8(1):5-13. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Role of laboratory biomarkers in monitoring and prediction of the effectiveness of treatment of rheumatic diseases using genetically engineered drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):5-13. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-1-5-13
- Каратеев ДЕ. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(3):54-60. [Karateev DE. Factors determining long-term success of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):54-60. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-3-54-60
- Каратеев ДЕ. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. Современная ревматология. 2009;3(1):67-72. [Karateev DE. The problems of the immunogenicity of biologics: theory and practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):67-72. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2009-1
- Sailstad JM, Amaravadi L, Clements-Egan A, et al. A white paper-consensus and recommendations of a global harmonization team on assessing the impact of immunogenicity on pharmacokinetic measurements. *AAPS J*. 2014 May;16(3):488-98. doi: 10.1208/s12248-014-9582-y. Epub 2014 Mar 29.
- Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*. 2006 Jan;11(1-2):81-8.
- Perez Ruixo JJ, Ma P, Chow AT. The utility of modeling and simulation approaches to evaluate immunogenicity effect on the therapeutic protein pharmacokinetics. *AAPS J*. 2013 Jan;15(1):172-82. doi: 10.1208/s12248-012-9424-8
- Александрова ЕН, Каратеев ДЕ. «Горячие» темы современной ревматологии. Современная ревматология. 2014;8(4):96-102. [Aleksandrova EN, Karateev DE. Hot topics in modern rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):96-102. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-4-96-102
- Каратеев ДЕ. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α ? Фокус на иммуногенность. Современная ревматология. 2014;8(2):35-40. [Karateev DE. How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors? Focus on immunogenicity. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):35-40. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-2-35-40
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun; 20 Suppl 6:vi3-9.
- Singh K. Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. *J Pharm Sci*. 2011 Feb;100(2):354-87. doi: 10.1002/jps.22276. Epub 2010 Aug 25.
- http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\\Ne_trebuets_vneseniya\Net_ND_IZM\438735\IP&idReg=37865&iSOld=1&fileType=jpg&pfolder=2
- <http://www.simponi.com/shared/product/simponi/prescribing-information.pdf>
- Чичасова НВ. Ингибитор фактора некроза опухоли α голimumаб в лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2014;8(4):76-85. [Chichasova NV. The tumor necrosis factor- α inhibitor golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):76-85. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-4-76-85
- Смирнов АВ, Дубинина ТВ, Эрдес Ш. Эффективность голimumаба в лечении больных анкилозирующим спондилитом (по данным длительного наблюдения). Современная ревматология. 2015;9(1):72-7. [Smirnov AV, Dubinina TV, Erdes Sh. Effektivnost' golimumaba v lechenii bol'nykh ankiloziruyushchim spondilitom (po dannym dlitel'nogo nablyudeniya). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):72-7. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-72-77
- McCluggage LK, Scholtz JM. Golimumab: a tumor necrosis factor alpha inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2010;44(1):135-44. doi: 10.1345/aph.1M227.
- Zidi I, Bouaziz A, Ben Amor N. Golimumab and immunogenicity? 2010 and beyond. *Pharmazie*. 2011 Apr;66(4):233-43.
- Weinblatt M, Westhovens R, Mendelsohn A, et al. Radiographic benefit

and maintenance of clinical benefit with intravenous golimumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results up to 1 year of the phase 3, randomised, multicentre, double blind, placebo controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2152-9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203742

30. Zhuang Y, Xu Z, Frederick B, et al. Golimumab pharmacokinetics after repeated subcutaneous and intravenous administrations in patients with rheumatoid arthritis and the effect of concomitant methotrexate: an

open-label, randomized study. *Clin Ther*. 2012 Jan;34(1):77-90. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.015. Epub 2011 Dec 14.

31. Bingham CO 3rd, Mendelsohn AM, Kim L, et al. Maintenance of clinical and radiographic benefit with intravenous golimumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: Week-112 efficacy and safety results of the open-label long-term extension of the GO-FURTHER trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jan 26. doi: 10.1002/acr.22556. [Epub ahead of print]

32. Xu ZH, Lee H, Vu T, et al. Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;48(9):596-607.

33. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015 Aug;29(4):241-58. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.