

### Obsah

Použití biologických léčiv v revmatologii – 2. část..... 1

## POUŽITÍ BIOLOGICKÝCH LÉČIV V REVMATOLOGII

### 2. část

#### Infliximab (Remicade, Inflectra, Remsima)

Infliximab (INF) je chimerická monoklonální protilátka, byl vyvinut jako první biologikum určené pro léčbu imunologicky podmíněných onemocnění. Je využíván k léčbě revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy, psoriatické artritidy, psoriázy a idiopatických střevních zánětů. Podává se ve formě nitrožilních infuzí, obvykle v intervalu 6–8 týdnů.

Infliximab obsahuje 2/3 lidského a 1/3 myšího proteinu a je schopen se vázat jak na solubilní, tak i na membránovou formu TNF- $\alpha$  za vzniku stabilních komplexů<sup>3/</sup>. Kromě vazby na TNF- $\alpha$  byla v klinických studiích zjištěna lytická schopnost infliximabu vůči buňkám produkujícím TNF. Tento účinek byl zprostředkován komplem fixační reakcí nebo protilátkou indukovanou cytotoxickou reakcí<sup>1,3/</sup>.

#### Klinické studie

V zásadní studii ATTRACT, která vedla k registraci infliximabu, byl prokázán velmi dobrý efekt léčby infliximabem (3 mg/kg nebo 10 mg/kg) v kombinaci s methotrexátem (MTX) u pacientů s revmatoidní artritidou rezistentní k předchozí léčbě chorobu modifikujícími léky včetně MTX<sup>6/</sup>. Hodnocení symptomů onemocnění v týdnu 30 dokumentovalo vyšší účinnost infliximabu v kombinaci s methotrexátem oproti skupině s placebem a methotrexátem. Odpověď na léčbu byla u 42 % (infliximab 3 mg/kg) a 59 % (infliximab 10 mg/kg) ve srovnání se 17 % ve skupině placebové. **Zatímco při léčbě samotným methotrexátem docházelo k novým erozím, při kombinované léčbě došlo prakticky k zastavení radiologicky prokázané progresse kloubních změn a to i u pacientů, kteří klinicky na léčbu neodpovídali<sup>8/</sup>.**

Studie ASPIRE a BeST potvrdily účinnost infliximabu i u časně revmatoidní artritidy (RA), navíc studie BeST potvrdila, že časně nasazení infliximabu v kombinaci s MTX je účinnější než monoterapie nebo kombinace více DMARDs při menší progresi kloubního postižení<sup>9,10/</sup>.

INF rovněž prokázal efekt v terapii ankylozující spondylitidy (AS). V této indikaci je používán ve vyšším dávkování, tj. 5 mg/kg každých 6 týdnů. Významná je randomizovaná studie ASSERT. Pacienti byli léčeni INF v dávce 5 mg/kg ve 2., 6., 12. a 18. týdnu studie (n = 357). S odstupem 24 týdnů dosáhlo klinické odpovědi při léčbě infliximabem 61,2 % pacientů, zatímco při podávání placeba pouze 19,2 % nemocných. Klinicky zřejmé zlepšení bylo patrné počínaje 2. týdnem a přetrvávalo po celou dobu studie<sup>11/</sup>.

Jistou výhodou INF je i jeho prokázaná účinnost u extraartikulárních projevů AS. V případě uveitidy byla v porovnání s etanerceptem významně vyšší a současně terapie infliximabem umožnila významně omezit potřebu podávání kortikosteroidů<sup>7/</sup>.

Positivní účinek infliximabu byl zjištěn i s ohledem na vyšší riziko výskytu nespecifických střevních zánětů u pacientů s ankylozující spondylitidou<sup>7/</sup>.

I u psoriatické artritidy (PsA) byla provedena celá řada studií. Mezi nejdůležitější patří dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná klinická studie III. fáze IMPACT 2, provedená u pacientů s aktivní formou psoriatické artritidy (n = 200). Léčení byli infliximabem v dávce 5 mg/kg, nebo placebem, a to při zahájení studie, dále pak za 2 a 6 týdnů a následně po 8 týdnech po dobu jednoho roku. V placebové skupině bylo podávání placeba ve 24. týdnu zaměřeno za INF. Na konci studie dosáhlo odpovědi na léčbu 58,9 % nemocných léčených placebem a posléze INF a 61,4 % pacientů léčených po celou dobu pouze INF. INF rovněž prokázal v otevřené studii účinnost i u pacientů s psoriatickou spondyloartritidou a současně bylo popsáno i významné snížení aktivity psoriatických ložisek na kůži<sup>12/</sup>.

Infliximab je rovněž prvním TNFi, který je na našem trhu dostupný i jako tzv. biosimilární infliximab (Inflectra, Remsima). Biosimilars nastupují na trh po vypršení patentové ochrany originálního biologického přípravku a měly by být s původním přípravkem plně srovnatelné co do bezpečnosti, účinnosti a kvality. Jedná se o látky s vysoce analogickou strukturou, které se stejně jako originály musí před uvedením na trh podrobit omezenému počtu preklinických a klinických studií fáze I–III<sup>2/</sup>.

Registrace biosimilars probíhá centrálně na úrovni Evropského agentury pro léčivé přípravky (EMA), což je zárukou toho, že registrovaný přípravek splní všechny přísně stanovené požadavky.

#### Adalimumab (ADA, Humira)

Další pokrok představuje vývoj plně humánní anti-TNF- $\alpha$  protilátky – adalimumabu. Adalimumab strukturou molekuly odpovídá humánnímu imunoglobulinu. Připraven byl s pomocí rekombinantní technologie zvané „fágové knihovny“ („phage display“), která pracuje pouze s humánními sekvencemi a nadále je produkován v ovariálních buňkách čínských křečků. Na rozdíl od INF je ADA podáván ve formě sc injekcí<sup>3/</sup>.

#### Klinická účinnost

Terapeutické použití adalimumabu v revmatologických indikacích se opírá o výsledky řady studií. Ty byly koncipovány s cílem vyhodnotit bezpečnost a účinnost adalimumabu (ev. v kombinaci s MTX) ve srovnání s MTX samotným nebo dalšími DMARDs. Ve 24týdenní studii ARMADA, provedené u 271 pacientů s RA, jejichž onemocnění vykazovalo přes léčbu methotrexátem stále známky aktivity, byl k dosavadní léčbě MTX přidáván adalimumab v dávce 20, 40 a 80 mg každé 2 týdny subkutánně (nebo odpovídající placebo v kontrolní skupině)<sup>3/</sup>.

Přidání adalimumabu k MTX vedlo k signifikantnímu a rychlému zlepšení symptomů onemocnění v porovnání se skupinou léčenou MTX a placebem. Terapeutické odpovědi dosáhlo 68 % pacientů léčených ADA, ve skupině placeba pouze 35 % pacientů. V otevřeném „open label“ prodloužení studie ARMADA (pokračovalo 241 pacientů) přetrvávala statisticky významná odpověď na léčbu dalších 8 měsíců.

Ve studii DE019 byla kombinace ADA s methotrexátem ve srovnání se skupinou léčenou placebem a MTX účinná v inhibici rtg progresse i v redukcí symptomů onemocnění. Po jednom roce nebyla v aktivně léčené skupině zaznamenána žádná změna v průměrném skóre erozí a byla též signifikantně menší změna ve smyslu zúžení kloubní šterbiny<sup>13/</sup>.

Z přidání adalimumabu k běžné antirevmatické léčbě profitují i pacienti léčení mimo MTX i dalšími DMARDs (studie STAR)<sup>3/</sup>. Obdobně byla potvrzena jeho účinnost v monoterapii a kombináční léčbě i u pacientů s časnou revmatoidní artritidou (studie PREMIER)<sup>14/</sup>. Adalimumab se rovněž osvědčil v terapii ankylozující spondylitidy v randomizované dvojslepé studii oproti placebu, kdy v aktivně léčené skupině dosáhlo odpovědi na léčbu 58 % pacientů vs. 21 % v placebové větvi<sup>15/</sup>. Studie ATLAS prokázala oproti placebu 50% zlepšení symptomů u pacientů s totální ankylozou páteře, tj. v nejkročilejším stádiu onemocnění. Studie ABILITY pak prokázala efekt terapie adalimumabem oproti placebu i u vysoce aktivních pacientů s non radiografickou spondyloartritidou nejen v ovlivnění axiální symptomatologie a periferní artritidy, ale i při potlačení zánětu v SI kloubech, detekovaného pomocí MRI<sup>7,16/</sup>.

Ve studii ADEPT u pacientů s PsA došlo při podání ADA ke zlepšení u 58 % pacientů léčených ADA a pouze 14 % pacientů v placebovém rameni, přičemž efekt přetrvával při pokračující léčbě nejméně dva roky a vedl prakticky k zastavě rtg progresse<sup>17/</sup>.

### Etanercept (ETN, Enbrel)

Jinou cestou blokády solubilního, nikoli však membránově vázaného TNF, je jeho neutralizace solubilním receptorem. Etanercept je tzv. fúzní protein sestávající ze dvou podjednotek p75 receptoru pro TNF- $\alpha$  (TNFR p75), které jsou navázané na Fc část protilátky typu IgG1. Strukturálně tak připomíná protilátku, pouze Fab části jsou nahrazeny receptorem<sup>3/</sup>. Klinická účinnost léčby ETN byla dokumentována ve studiích s pacienty s aktivní artritidou nereagující na léčbu předchozími DMARDs i u populace pacientů s časnou revmatoidní artritidou. V randomizované studii M. Weinbaltz z r. 1999 po 24 týdnech terapie dosáhlo terapeutické odpovědi podle ACR20 kritérií ve skupině pacientů s kombinovanou léčbou ETN plus MTX 71 % pacientů oproti 27 % pacientů na methotrexátu. Obdobně vyzněla i další podobně koncipovaná studie, kde byl etanercept nebo placebo přidáván do terapie pacientům s RA, jejichž onemocnění nereagovalo na běžné DMARDs včetně MTX<sup>3,7,18/</sup>.

Efekt ETN u pacientů s časnou revmatoidní artritidou porovnávala studie ERA. Tato studie zahrnovala 632 MTX naivních pacientů. Použity byly dávky v rozmezí 10–25 mg etanerceptu 2x týdně, průměrná dávka methotrexátu byla 19 mg. Signifikantně více pacientů dosáhlo během prvních 6 měsíců zlepšení klinického skóre a funkčních schopností. Ovlivněna byla i rtg progresse onemocnění – 72 % pacientů léčených dávkou 25 mg etanerceptu (a u 60 % léčených methotrexátem) nevykázalo žádnou progresi kloubního poškození. Dvouletá otevřená extenze studie potvrdila setrvalý klinický účinek ETN a pomalejší rtg progresi<sup>19/</sup>. Kombinace ETN s MTX byla v léčbě pacientů s časnou revmatoidní artritidou rovněž signifikantně účinnější oproti monoterapii MTX. V časných fázích onemocnění může navodit kombinované podání ETN a MTX remisi až u 50 % nemocných, zatímco samostatný MTX jen u 28 % případů (studie COMET)<sup>20/</sup>.

Ve studiích ASCEND i ESTHER byla prokázána vyšší účinnost ETN oproti sulfasalazinu u pacientů s axiální i periferní formou ankylozující spondylitidy<sup>21,22/</sup>.

### Certolizumab pegol (CZP, Cimzia)

Je to nejnovější humanizovaná monoklonální protilátka proti TNF- $\alpha$ . Na rozdíl od ostatních preparátů neobsahuje Fc část imunoglobulinu, obsahuje pouze neutralizující Fab' fragment, na který jsou navázané 2 řetězce polyetylen glykoly. Struktura odlišná od ostatních anti-TNF preparátů se může ukázat výhodná v distribuci a účinku a v pravděpodobně nižší imunogenitě. Zejména se pak v souvislosti s touto molekulou diskutuje vhodnost jejího podávání při léčbě revmatologických těhotných pacientek, jelikož díky chybějícímu Fc fragmentu není aktivně transportována skrze placentu do plodu na rozdíl od ostatních anti-TNF, jež Fc fragment obsahují<sup>7/</sup>. Podle současných guidelines EULAR a britské společnosti pro revmatologii (BSR) je jeho používání během všech tří trimestrů těhotenství bezpečné<sup>23,24/</sup>. V klinických studiích u pacientů s RA prokázal účinnost jak v monoterapii, tak i v kombinaci s methotrexátem<sup>7/</sup>.

Účinnost v léčbě revmatoidní artritidy a bezpečnost léčby byla hodnocena ve 3 zásadních studiích. Studie FAST4WARD potvrdila účinnost monoterapie CZP, kdy došlo k významnému snížení aktivity onemocnění a k funkčnímu zlepšení. Celkem 24 týdnů dostávali nemocní 400 mg certolizumabu pegolu nebo placebo podkožně 1x za 4 týdny. Primárního cíle dosáhlo 46 % nemocných léčených certolizumabem a jen 9 % s placebem<sup>25/</sup>.

Další dvě hodnocení prokázala vyšší účinnost CZP na snížení aktivity RA při společném podávání s methotrexátem ve srovnání s těmi nemocnými, kteří dostávali nadále pouze methotrexát. Studie RAPID 1 prokázala účinnost přidaného CZP k methotrexátu u pacientů s nedostatečným efektem samotného methotrexátu, došlo k významné odpovědi klinické, funkční i radiologické<sup>26/</sup>. Studie RAPID 2 potvrdila účinnost kombinace CZP s MTX oproti monoterapii MTX u časnou revmatoidní artritidy. Došlo také prakticky k zástavě progresse pozorované na rtg snímcích, zatímco u pacientů pouze s methotrexátem sice pomalu, ale významně progredovalo<sup>27/</sup>.

Recentní výsledky klinické studie fáze IV, která dokumentuje účinnost certolizumabu v druhé linii biologické léčby v případě nedostatečné odpovědi na první TNFi (studie REALISTIC), rovněž existují důkazy o účinnosti CZP v kombinaci s konvenčními DMARDs u středně aktivní RA (studie CERTAIN)<sup>28/</sup>.

Nově jsou k dispozici výsledky studií RAPID PsA a RAPID axSpA, prokazující klinický účinek srovnatelný s ostatními TNFi v indikaci psoriatické artritidy a účinnost u axiální spondyloartritidy i u pacientů ve studiu neradiografické axiální spondyloartritidy. Provedené vyšetření magnetickou rezonancí potvrdilo významnou redukci zánětu v oblasti SI kloubů nebo páteře<sup>29/</sup>.

### Golimumab (GLM, Simponi)

Jde o plně humánní monoklonální protilátku IgG1 proti TNF- $\alpha$ , pro klinické testování golimumabu byla významná celkem 4 hodnocení, která potvrdila účinnost a bezpečnost srovnatelnou s běžně používanými blokátory TNF- $\alpha$ <sup>7/</sup>.

Ve studii GO-BEFORE byl GLM podán methotrexát naivním nemocným s krátkým trváním nemoci, primárního cíle dosáhlo 38 % nemocných s golimumabem, ale také 29 % pacientů léčených pouze MTX. Tento rozdíl byl na hranici statistické významnosti, nicméně ve většině dalších parametrů byl golimumab + methotrexát signifikantně lepší, včetně ovlivnění disability<sup>30/</sup>.

Studie GO-AFTER, provedená u pacientů se selháním předchozí terapie jedním nebo více TNF i poprvé v podmínkách randomizované zaslepené klinické studie prokázala, že změna jednoho anti-TNF léku za jiný je účinná, ať již předchozí anti-TNF léčba musela být ukončena z důvodů ztráty účinnosti nebo z důvodů nežádoucích účinků<sup>31/</sup>.

Prediktivní faktory odpovědi na golimumab byly nedávno analyzovány v rámci studie GO-MORE. Jednalo se o otevřenou, prospektivní studii u nemocných s aktivní RA, dosud neléčených biologickými léky. Nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi pacienty léčenými golimumabem a současně MTX nebo jinými DMARDs. Nebyly zjištěny rozdíly mezi pacienty, kteří selhali při léčbě jedním či více DMARDs. Dosažení remise bylo méně pravděpodobné u žen, osob starších a nemocných s větším funkčním postižením na začátku léčby (tj. vyššími hodnotami HAQ). Vyšší pravděpodobnost dosažení remise byla spojena s nižší FW, nižším kloubním skóre a nepřítomností konkomitantních onemocnění. Remise bylo dosaženo častěji u pacientů se středním stupněm aktivity onemocnění nezávisle na kuřáctví nebo nekuřáctví<sup>32/</sup>.

GO-RAISE bylo hodnocení provedené u ankylozující spondylitidy. Primární cíl zaměřený na zmírnění symptomů onemocnění splnilo po 6měsíční léčbě přibližně 60 % nemocných léčených GLM a jen necelých 22 % pacientů léčených placebem, signifikantní zlepšení bylo zaznamenáno i v řadě dalších parametrů hodnotících fyzické, funkční a mentální schopnosti<sup>33/</sup>.

GO-REVEAL bylo 14týdenní hodnocení u psoriatické artritidy, které prokázalo podstatně vyšší odpověď na léčbu GLM u 48 % nemocných, kteří dostávali GLM, proti jen 9 % těch, kteří dostávali placebo. Bylo pozorováno i významné zlepšení kožních projevů psoriázy, manifestované nejméně 75% zlepšením u 40–58 % nemocných při různých dávkách GLM a u 3 % těch, kterým bylo aplikováno placebo. Účinnost přetrvávala nejméně do 24. týdne<sup>33/</sup>.

## 2. Léčiva s jiným mechanismem účinku

### Rituximab (RTX, Mabthera)

RTX je chimérická monoklonální protilátka proti CD20 pozitivním B lymfocytům, které hrají důležitou úlohu v patogenezi revmatoidní artritidy. Klinická účinnost je spojena s hlubokou deplecí CD20 pozitivních B-buněk v periferní krvi a dřeni pacientů s RA. Deplece B buněk je vyvolávána jejich lýzou na základě komplement-dependentní cytotoxicity, na základě buněčné toxicity závislé na protilátkách nebo na základě apoptózy<sup>1,4,7/</sup>.

Klinické studie fáze II a III potvrdily vysokou klinickou účinnost rituximabu podaného intravenózně dvěma infuzemi v dávkách 1000 mg 1. a 15. den terapie (studie DANCER a REFLEX)<sup>34,35/</sup>.

Rituximab byl také úspěšně zkoušen u pacientů se selháním MTX (studie SERRENE, MIRROR, SCORE) a u MTX naivních pacientů (studie IMAGE)<sup>36,37/</sup>. Je prokázána lepší účinnost rituximabu u pacientů se seropozitivní revmatoidní artritidou i velmi dobrá účinnost rituximabu v komedikaci s jinými chorobu modifikujícími léky než methotrexátem (např. leflunomid). Kromě klinické účinnosti byla potvrzena i schopnost rituximabu zpomalovat strukturální progresi RA. Rituximab se podává v kombinaci s methotrexátem pacientům s RA, u kterých selhala léčba alespoň jedním anti-TNF léčivem<sup>4,37/</sup>.

Po odeznění efektu rituximabu podaného intravenózně dvěma infuzemi v dávkách 1000 mg (1. a 15. den terapie) je nutné sérii 2 infuzí opakovat (tzv. *retreatment*). Některé údaje svědčí o výhodnosti podání rituximabu ve fixním intervalu 6 měsíců než pouze při vzplanutí RA. Data ze švýcarského registru ukázala, že léčba RTX u pacientů s RA, u nichž selhala léčba TNFi může být v běžné klinické praxi účinnější než změna terapie (*switch*) na jiný TNFi<sup>7/</sup>.

### Tocilizumab (TCZ, Roactemra)

Je to humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na solubilní i membránové receptory pro interleukin-6 a blokuje tak prozánětlivé procesy zprostředkované tímto interleukinem. V řadě byla prokázána účinnost a bezpečnost léčby tocilizumabem (jak v monoterapii, tak v kombinaci s methotrexátem nebo jiným chorobu modifikujícím lékem) u pacientů se středně závažnou až těžkou revmatoidní artritidou<sup>7/</sup>. Hodnocení AMBITION zjistilo, že samotný tocilizumab vede u nemocných bez předchozí biologické léčby k 20% zlepšení aktivity choroby u 70 % pacientů ve srovnání s 53 % při

## POUŽITÍ BIOLOGICKÝCH LÉČIV V REVMATOLOGII

samotném methotrexátu a šance navození remise choroby byla až 5x větší pro tocilizumab než pro methotrexát<sup>38/</sup>.

Klinické hodnocení CHARISMA bylo provedeno u časných forem RA a ukázalo, že až 34 % nemocných uvede TCZ do remise choroby ve srovnání s 8 % dosaženými léčbou methotrexátem<sup>39/</sup>. Studie SAMURAI prokázala téměř trojnásobně zpomalení rtg progrese choroby u nemocných s relativně krátkým trváním choroby léčených tocilizumabem proti těm, kteří byli léčeni jinými chorobu modifikujícími antirevmatiky<sup>40/</sup>.

Studie OPTION a TOWARD prokázaly, že kombinovaná léčba tocilizumabem a methotrexátem má větší účinnost než monoterapie methotrexátem nebo jinými DMARDs<sup>41,42/</sup>.

Konečně hodnocení RADIATE bylo provedeno u těch pacientů, u kterých selhala léčba anti-TNF, a ukázalo, že až u 50 % nemocných vede tocilizumab ke zlepšení podle ACR20, zatímco jen v 10 % u srovnávané skupiny léčené methotrexátem. Dlouhodobé 5leté sledování monoterapie TCZ ve studii STREAM ukazuje na perzistenci efektu<sup>43/</sup>.

Výhodou oproti TNF inhibitorům je jednak jiný mechanismus účinku, jednak fakt, že účinnost monoterapie tocilizumabem je vyšší, než monoterapie TNF blokujícím lékem. Ve studii ADACTA prokázal tocilizumab vyšší účinnost oproti adalimumabu (rozdíl v DAS po 24 týdnech – 3,3 vs -1,8, p<0,0001), remise bylo docíleno u 39 % pacientů při léčbě tocilizumabem vs. 10,5 % při terapii adalimumabem<sup>44/</sup>. Vyšší účinnost monoterapie tocilizumabem oproti TNF inhibitorům ve všech měřených ukazatelích po 3 a 6 měsících potvrdila i otevřená Kaufmannova studie v Německu. Analýzou dat z 10 evropských zemí bylo potvrzeno, že tocilizumab podávaný v monoterapii je stejně účinný jako tocilizumab podávaný v kombinaci s DMARDs (Tocilizumab Collaboration of European Registries in RA -TOCERRA). Podle aktuálních doporučení ČRS lze tocilizumab použít jako biologický lék první volby, nicméně ze zdravotního pojištění je TCZ hrazen pouze v II. linii léčby RA, tj. po selhání léčby TNFi. Dosud byl tocilizumab podáván intravenózně (iv) v dávce 8 mg/kg v intervalu 4 týdnů. Nová subkutánní (sc) léková forma tocilizumabu je určena k aplikaci 1x týdně v dávce 162 mg. Subkutánní forma tocilizumabu prokázala non inferioritu klinické odpovědi oproti iv formě a byla schválena k léčbě pacientů s revmatoidní artritidou Federálním úřadem pro léky a potravinu (FDA) v říjnu 2013 na základě výsledků dvou randomizovaných klinických studií SUMMACTA a BREVACTA<sup>45/</sup>.

### Abatacept (ABA, Orencia)

Abatacept je fúzní protein vytvořený rekombinantní DNA technologií, selektivně blokuje klíčový kostimulační signál potřebný pro plnou aktivaci T lymfocytů exprimujících CD28. Plná aktivace T lymfocytů vyžaduje dva signály předané buňkami, které jsou nositeli antigenu (APC = *antigen presenting cell*): rozpoznání specifického antigenu receptorem T buněk (signál 1) a druhý, kostimulační signál<sup>7/</sup>.

ABA představuje alternativu při primárním selhání TNFi, dle randomizovaných studií je účinným lékem druhé linie biologické léčby RA. Abatacept prokázal účinek po TNFi v randomizovaných studiích i v podmínkách reálné praxe. Efekt u primárního i sekundárního selhání TNFi byl prokázán v kontrolované, dvojité slepé studii ATTAIN, u selhání léčby TNFi z důvodů neúčinnosti nebo intolerance v otevřeném sledování ARRIVE<sup>46,47/</sup>. Tato data byla potvrzena i během postmarketingového sledování za tzv. „*real life*“, podmíněk. Nízké aktivity RA je dle Denverské databáze dosaženo u 44,1 % pacientů, remise podle DAS 28 u 33,8 % pacientů. Abatacept byl také porovnáván s léčbou infliximabem v klinickém hodnocení ATTEST. Po 6 měsících léčby došlo v obou skupinách k přibližně stejnému zmírnění aktivity choroby; po 12 měsících byl v některých parametrech lepší efekt abataceptu. Ve skupině s abataceptem byl menší počet závažných vedlejších nežádoucích účinků včetně infekcí a infuzních reakcí<sup>48/</sup>.

Abatacept se aplikuje v intravenózní infuzi v dávkách přibližně 10 mg/kg. Po první aplikaci se dále aplikuje po 2 a 4 týdnech od první infuze a poté vždy po 4 týdnech. Alternativou je nyní i sc forma přípravku v dávce 125 mg 1x týdně, vykazuje srovnatelnou expozici a shodný bezpečnostní profil jako abatacept podávaný ve schváleném iv režimu (studie fáze 2a ACQUIRE, ATTUNE, ALLOW, ACCOMPANY). V randomizované studii fáze III navíc prokázal subkutánní abatacept srovnatelnou klinickou účinnost i vliv na rtg progresi RA v porovnání s TNF inhibitorem adalimumabem (studie AMPLE)<sup>49/</sup>.

### Belimumab (Benlysta)

Belimumab je prvním biologickým lékem schváleným k terapii systémového lupus erythematoses (SLE). V současnosti je belimumab schválen Evropskou

agenturou pro léčivé přípravky (EMA) v indikaci přídatné léčby dospělých pacientů se SLE s pozitivními autoprotilátkami s vysokým stupněm aktivity choroby bez přítomnosti aktivního postižení ledvin či centrálního nervového systému<sup>50/</sup>, je podáván na základě schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny. Terapie belimumabem prokázala svoji účinnost, dobrou toleranci i bezpečnost ve studiích III. fáze BLISS-52 a BLISS-76 u pacientů s aktivním SLE s protilátkovou aktivitou při stabilní imunosupresivní terapii.

### Tofacitinib (Xeljanz)

Tofacitinib je selektivním inhibitorem JAK-3, což negativně ovlivňuje expresi IL-17 osteoklasty, makrofágy a synoviálními fibroblasty a rovněž inhibuje produkci interferonu gama. Lék byl již zařazen do terapeutického algoritmu léčby RA v USA a probíhají studie III. fáze u psoriatické artritidy, které u ní potvrzují účinnost včetně periferních forem a enteritid<sup>51/</sup>.

### Ustekinumab (Stelara)

Ustekinumab byl v roce 2013 ratifikován Federálním úřadem pro léky a potravinu (FDA) v léčbě psoriatické artritidy, v ČR je indikován pro léčbu středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospělých, u kterých selhaly jiné systémové léčby, včetně podávání cyklosporinu, methotrexátu a PUVA nebo nejsou tolerovány či kontraindikovány. Ustekinumab je plně humánní monoklonální IgG protilátka proti p40 podjednotce interleukinu (IL)-12 a 23 podávaná subkutánně<sup>52/</sup>.

### Secukinumab (Cosentyx)

Secukinumab je humánní monoklonální protilátka proti interleukinu 17, což je protizánětlivý cytokin produkovaný Th 17-lymfocyty. Studie FUTURE sledovala účinnost secukinumabu oproti placebu u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriatickou artritidou, u nichž selhaly choroby modifikující léky nebo TNFi, ve 20. týdnu bylo dosaženo významně vyššího podílu klinické odpovědi v aktivně léčené skupině oproti placebu. Tyto výsledky potvrdila i studie FUTURE-2<sup>53/</sup>.

### Bezpečnost biologické léčby

Biologická léčba je rizikovým faktorem **infekčních komplikací**, především oportunních infekcí (tabulka 2). Data z registrů a postmarketingových sledování ukazují mírně zvýšené riziko infekčních komplikací při léčbě TNFi v porovnání se syntetickými DMARDs. Častější jsou infekční komplikace, nejčastěji se jedná o nezávažné infekce, zejména pak infekce horních cest dýchacích a cest močových. Velmi závažné mohou být oportunní infekce, přestože jejich celkový výskyt je nízký. Mezi nejzávažnější a nejvíce obávané infekční komplikace patří tuberkulóza (TBC), vznikající zejména na podkladě reaktive latentní TBC, přičemž je vyšší v prvních šesti měsících a u pacientů léčených monoklonálními protilátkami. Zvýšené riziko bylo zaznamenáno zejména u starších pacientů, uživatelů glukokortikoidů a nemocných dalšími komorbiditami a předchozími infekty<sup>7,54/</sup>. Diagnostiku ztěžuje častá mimoplicní lokalizace tuberkulózy. Incidence TBC byla redukována v důsledku zlepšeného screeningu a při aplikaci vhodné profylaxe podle lokálních doporučení.

Novější TNFi jsou z hlediska bezpečnosti porovnatelné se staršími TNFi. Léčba nejvyšší dávkou golimumabu ve studii GO-AFTER byla spojena oproti pacientům z placebové větve s nižším výskytem závažných infekcí<sup>29,54/</sup>. Dlouhodobá analýza bezpečnosti certolizumabu neprokázala vyšší výskyt infekčních komplikací oproti ostatním TNFi<sup>54/</sup>, nicméně nová metaanalýza bezpečnosti léčby TNFi prokazuje u pacientů léčených adalimumabem, certolizumabem a infliximabem statisticky významně vyšší riziko závažných infekcí a signifikantně nižší četnost přerušení terapie pro nežádoucí účinky<sup>55/</sup>.

Pacienti s RA, léčení rituximabem vykazovali ve francouzském registru zvýšený výskyt závažných infekcí (5,0/100 paciento-roků). Plicní a kardiální komorbidity, extra-artikulární projevy RA a nízké hladiny imunoglobulinu G před léčbou RTX patří mezi prediktivní faktory zvýšeného rizika závažných infekcí<sup>54,56/</sup>. Ve studii GO-FORWARD byl výskyt infekcí po tocilizumabu v porovnání s placebem jen velmi mírně zvýšen a mírné zvýšení bylo i u závažných infekcí (3 % ve skupině s tocilizumabem a 2 % s placebem)<sup>42,54/</sup>. Nevyskytly se žádné případy tuberkulózy a oportunních infekcí, přesto je před léčbou tocilizumabem doporučeno provedení screeningu k vyloučení latentní TBC<sup>57/</sup>.

Vyšší frekvence infekčních nežádoucích účinků u abataceptu byla pozorována u pacientů s CHOPN. Z hlediska infekcí je velmi riziková kombinace abataceptu a ostatních BL (anakinra a etanercept)<sup>23,58/</sup>.

Zavedením biologické anti-TNF léčby do terapeutických schémat revmatoidní artritidy se zvýšila pozornost s ohledem na možný rozvoj **nádorových onemocnění** v této skupině pacientů. Celkový výskyt malignit při RA je hraničně zvýšený. Jedná se zejména o Hodgkinské a non-Hodgkinské lymfomy. Pravděpodobně více ohroženou skupinu pacientů představují pacienti se sekundárním Sjögrenovým syndromem. Metaanalýza publikovaných údajů zaměřená

## POUŽITÍ BIOLOGICKÝCH LÉČIV V REVMATOLOGII

na malignitu všeobecně neukázala, že by expozice pacientů s RA léčbě TNFi zvyšovala riziko oproti neexponované populaci<sup>53</sup>. U pacientů s RA léčených TNFi, v porovnání s všeobecnou populací, je zvýšené riziko lymfomů. Při porovnání se skupinou léčenou konvenčními DMARDs nebyl zachycený rozdíl, i když malý efekt nelze vyloučit. Zvýšené riziko rozvoje lymfomů je hlavně u pacientů s aktivním dlouhotrvajícím onemocněním. Metaanalýza poukázala na zvýšené riziko rozvoje ne-melanomových kožních karcinomů.

Problematické anti-TNF léčby pacientů s malignitou v anamnéze se věnují dvě databáze, přičemž údaje z těchto zdrojů nepoukázaly na signifikantní vzestup jejich rozvoje. Aplikace ostatních typů biologické léčby, jako je tocilizumab,

Tab. 2. Nežádoucí účinky biologické léčby (podle 7)

<b>Běžné</b>
Reakce v místě vpichu
Infuzní reakce
Respirační infekce horního dýchacího traktu
<b>Méně časté</b>
Závažné infekce
Mykobakteriální infekce
Fungální infekce
Oportunní infekce
Virové infekce (hepatitida B, herpes zoster)
Lymfomy a malignity
Autoimunita a systémový lupus erythematoses
Cytopenie
Městnavé srdeční selhání
Demyelinizační onemocnění
<b>Velmi vzácné nežádoucí účinky</b>
Přírůstek na váze
Plicní fibróza
Astma
Granulomatózní plicní nemoc
Perforace střeva
Neuropatie
Parestezie
Křeče
Glomerulonefritida
Proliferativní lupus nefritida

rituximab, abatacept a anakinra, nezachytilo diferenci oproti neexponované populaci, trvá ale nutnost monitorování pacientů léčených každým typem BL.

Mezi další nežádoucí účinky patří **indukce tvorby autoprotilátek a autoimunitní onemocnění**.

V průběhu klinických studií byla opakovaně dokumentována indukce tvorby autoprotilátek (ANA) a anti dsDNA. Například ve studii ATTRACT byla při léčbě infliximabem zjištěna pozitivita ANA u 60 % pacientů, anti dsDNA u 10 % pacientů<sup>6</sup>. Nižší výskyt těchto autoprotilátek byl pozorován v klinických studiích fáze III s adalimumabem a etanerceptem (10 %). Manifestní autoimunitní onemocnění jsou indukována zejména anti-TNF léčbou. Může se jednat o systémová autoimunitní onemocnění (vaskulitis, SLE, psoriáza) nebo orgánově specifická onemocnění (autoimunitní hepatitida, neuritida optiku, roztroušená skleróza, periferní neuropatie). Léky indukovaný SLE odezní většinou spontánně po vysazení anti-TNF, jen zřídka je nutné podat glukokortikoidy či další imunosupresiva<sup>7,8</sup>.

Přestože jsou TNFi využívány v léčbě psoriázy, byl zaznamenán výskyt nových případů psoriázy u pacientů s RA, léčených TNFi. Dle dat z britského registru biologické léčby vyvinulo psoriázu 25 pacientů z celkového počtu 9 826 pacientů<sup>7</sup>.

Při léčbě TNFi bylo opakovaně diskutováno možné vyšší riziko **centrálních i periferních forem demyelinizačních onemocnění**, která zpravidla odezní po vysazení anti-TNF léčby. Pacienti s anamnézou demyelinizačního onemocnění nesmějí být léčeni TNFi<sup>3,7</sup>.

Při terapii rituximabem bylo popsáno několik případů progresivní multifokální leukoencefalopatie.

V séru nemocných s **chronickým srdečním selháním (ChSS)** byly opakovaně zjištěny vyšší hladiny TNF $\alpha$ , korelující s tíží onemocnění, přesto podání infliximabu ve vysokých dávkách pacientům s ChSS vede k zhoršení prognózy nemocných se zvýšeným počtem úmrtí a nutností hospitalizace<sup>7</sup>.

**Infuzní reakce a reakce v místech vpichu** jsou asociovány s imunogenicitou preparátu. V případě infliximabu se vyskytují tyto reakce nejčastěji. Reakce jsou méně časté při použití vyšších dávek infliximabu a při současném použití methotrexátu. Při léčbě etanerceptem, adalimumabem, certolizumabem a golimumabem je nejčastěji udáván vznik lokální reakce v místě vpichu<sup>7</sup>.

### Další nežádoucí účinky

Vzácně byly popsány pancytopenie a aplastické anémie. Cytopenie se většinou vyvinuly v prvních několika týdnech po zahájení léčby. Periodické monitorování krevního obrazu je doporučováno každých 3–6 měsíců. Zvýšení jaterních enzymů je pozorováno po všech anti-TNF ve 3,5–17 % případů. Jaterní selhání bylo popsáno velmi vzácně. U většiny těchto případů však byly podávány i další hepatotoxické léky nebo závislost na alkoholu<sup>7</sup>. Několik případů progresivní multifokální leukoencefalopatie bylo popsáno při terapii rituximabem<sup>7</sup>. Přechodné zvýšení jaterních transamináz je často hlášeno, zejména při podání tocilizumabu s MTX.<sup>23,58</sup>

**Kompletní článek včetně literatury naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).**

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a AM Review.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství I. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**



Literatura

1. Fousek M, Vitek L, Blahoš J, et al. Biologická léčiva. Teoretické základy a klinická praxe. Praha, Grada Publishing 2012. ISBN 978-80-247-3727.
2. Biologická léčiva, Farmakoterapeutické informace 7-8/2016.
3. Pavelková A. Revmatoidní artritida a biologická léčba. Praha, Maxdorf 2009.
4. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Česká Reumatologie 2010, 4: 182-191.
5. Pavelka K. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu ankylozující spondylitidy. Česká reumatologie, 2012, 1: 4-12.
6. Štolfa J, Vencovský J, Pavelka K. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu psoriatické artritidy. Česká Reumatologie, 2012, 1: 13-18.
7. Pavelka K. Biologická léčba revmatických onemocnění. Acta medicinae 1/2013, <http://www.actamedicinae.cz>.
8. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet. 1999, 354(9194): 1932-1939.
9. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2004, 50(11):3432-3443.
10. Goekoop-Ruiterman YP, Vries Boustra JK, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early RA (the BEST study): A randomized controlled trial. Arthritis Rheum, 2005, 52: 3381-3390.
11. [van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens B, et al.](#) Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005 Feb; 52(2): 582-91.
12. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT) Arthritis Rheum. 2005; 52:1227-36.
13. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003, 48(1): 35-45.
14. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum. 2006, 54(1): 26-37.
15. van der Heide D, Kivitz A, Schiff H M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum, 2006, 54: 2136-2146.
16. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. Arthritis Rheum, 2008, 58: 1981-1991.
17. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2 year data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial (ADEPT). Ann Rheum Dis, 2009, 68: 702-709.
18. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N. Engl. J. Med. 1999, 340(4): 253-259.
19. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum. 2012, 64(9): 2824-2835.
20. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): A randomised, double blind, parallel treatment trial. Lancet, 2008, 372: 372-382.
21. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: A randomized, double blind trial. Arthritis Rheum, 2011, 63: 1543-1551.
22. Song IH, Hermann KG1, Haibel H, et al. Consistently good clinical response in patients with early axial spondylarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: long term data of the ESTHER trial. J Rheumatol 2014;41:2034-4.
23. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. J Rheumatol 2013 Jun; 40(6): 787-97.
24. Flint J et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology 2016, published online doi:10.1093/rheumatology/kev404.
25. Fleischmann R, Vencovský J, Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease modifying antirheumatic therapy: The FAST4WARD study. Ann Rheum Dis, 2009, 68: 805-811.
26. Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr, Landewe R, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 2008, 58(11): 3319-3329.
27. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2009;68(6): 797-804.
28. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizenga TW, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: Results from the REALISTIC phase IIIb study. Rheumatology (Oxford), 2012, 51: 2204-2214.
29. Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, et al. [Effect of Certolizumab Pegol over 96 Weeks in Patients with Axial Spondylarthritis: Results from a Phase 3 Randomized Trial.](#) Arthritis & Rheumatism. 2014. Accepted article. doi: 10.1002/art.38973.
30. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate naive patients with active rheumatoid arthritis: Twenty four week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first/line therapy for early-onset RA. Arthritis Rheum, 2009, 60: 2272-2283.
31. Smolen JS, Kay J, Doyle M K, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study) a multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase III study. Lancet, 2009, 374: 210-221.
32. Pavelka K. Komentář ke studiím s golimumabem prezentovaným na kongresu EULAR v Paříži. Farmakoterapie 2014,10(3): 337-338.
33. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis. MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. Ann Rheu Dis, 2012, 71: 878-884.
34. Emery P, Fleischmann R, Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Arthritis Rheum 2006, 54: 1390-1400.
35. Keystone E, Emery P, Peterfy CD, et al. Prevention of joint structural damage at 1 year with rheumatoid arthritis patients with inadequate response to one or more TNF inhibitors (Reflex study). Ann Rheum Dis 2006, 65: 58.
36. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)) Ann Rheum Dis 2010, 69(9): 1629-1635.
37. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. Ann. Rheum. Dis. 2011,70(1): 39-46.
38. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis 2010; 69: 88-96.
39. Maini RN, Taylor PC, Szechinsky J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep; 54(9): 2817-29.
40. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007, 66: 1162-7306.
41. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008, 371(9617): 987-997.
42. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum 2008, 58: 2968-2980.
43. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008, 67: 1516-1523.
44. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013, 381(9877): 1541-50.
45. Burmester GR, Rubbert-Roth A, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). Ann Rheum Dis, 2014, 73 (1): 69-74.
46. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis refractory to tumour necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005; 353: 1114-23.
47. Schiff M, Pritchard C, Teng J, et al. The safety of abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy: results from the ARRIVE trial. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl. II): 89.
48. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2008, 67(8): 1096-1103.
49. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. Arthritis Rheum 2013, 65(1): 28-38.
50. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al: BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011; 377: 721-731.
51. Tofacitinib for rheumatoid arthritis. Austr Prescr 2015;38: 217-25.
52. Gottlieb A, Narang K. Ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis: Latest findings and clinical potential. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2013, 5 p 277-285.
53. McInnes IB, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2015: 386: 1137-1146.
54. Kriška M, Rovenský J. Strategie hodnotení rizika biologických nekov s aspektem na reumatoidní artritidu. Klin Farmakol Farm 2013; 27(2): 80-83.
55. Michaud TL, Rho YH, Shamlan T, et al. The comparative safety of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis – a meta-analysis update of 44 randomized controlled trials. Am J Med 2014 Jun 17. [Epub ahead of print].
56. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a antibody to tumor necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy, the GO-FORWARD study. Ann Rheum Dis 2009; 8: 789-796.
57. Koike T, Hagiagi M, Ishiguro S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan. Interim analysis of 3881 patients. Ann Rheum Dis 2011; 70: 2148-2151.
58. Smitten A, Covucci A, Simon T. Descriptive analysis of servus infections, hospitalised infections and malignancies over time in the abatacept clinical development program: A safety update with 10,000 person-years of exposure. Ann Rheum Dis 2008; 67(Suppl II): 338.