

Humira má stále co nabídnout

MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D.

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU, Brno

Přípravek Humira je na trhu v České republice již 20 let v indikacích, jako jsou revmatoidní artritida, morbus Bechtěrev nebo zánětlivá střevní onemocnění. Pro terapii psoriázy byla Humira v ČR zaregistrována v roce 2008, tedy jako jeden z prvních biologických preparátů v této indikaci. Nedávno provedené studie prokázaly rovněž velmi dobrou účinnost adalimumabu u specifických a rezistentních forem psoriázy, jakými jsou psoriáza palmoplantární či psoriáza nehtů. Její využití bylo současně rozšířeno o další indikace dermatologické (hidradenitis suppurativa) či oftalmologické (uveitida). Rozšiřuje se také možnost léčby pacientů Humirou směrem k pediatrické populaci. Recentní snížení objemu dávky přípravku v injekci i peru a také odstranění citrátu přispělo ke snížení bolestivosti při aplikaci Humiry a ke zvýšení komfortu pacientů při aplikaci léčby. Hlavní devizou přípravku Humira je především jeho vysoká účinnost a dlouhodobá bezpečnost, což podporují i recentní data z registrů, včetně příznivých údajů týkajících se gravidních a kojících žen léčených tímto preparátem. Navíc si přípravek Humira dokázal dlouhodobě udržet svoji vysokou kvalitu a je v čase i při zvyšování objemu produkce konzistentní, což dokládají dlouhodobá sledování a kontroly stability molekuly adalimumabu.

Klíčová slova: Humira, aktuální indikace, lékové formy, bezpečnostní data.

Humira still has a lot to offer

Humira has been on the market in the Czech Republic for 20 years in indications such as rheumatoid arthritis, Bechterev's disease or inflammatory bowel disease. For psoriasis treatment, Humira was registered in the Czech Republic in 2008 as one of the first biological preparations in this indication. Recent studies have also shown a very good adalimumab efficacy in specific and resistant forms of psoriasis, such as palmoplantar or nail psoriasis.

Its indications have been extended in dermatological (hidradenitis suppurativa) and ophthalmological (uveitis) conditions as well as in some pediatric indications. Recent volume reduction in Humira injections and pens, as well as the removal of citrate, have contributed to the pain reduction and increase of patients' comfort during the administration of treatment. The main advantage of Humira is its high efficacy and long-term safety, which is supported by recent data from registries, including favorable data on pregnant and breast-feeding women treated with this preparation. In addition, Humira has been able to maintain its high quality in the long term use and its composition has been consistent over time despite increased volume of production, as documented by the long-term monitoring and control of adalimumab molecule stability.

Key words: Humira, current indications, pharmaceutical forms, safety data.

Úvod

Adalimumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF alfa). Mechanismus jeho účinku vyplývá ze skutečnosti, že se specificky váže na TNF alfa a neutralizuje biologickou funkci tohoto prozánětlivého cytokinu

blokováním jeho interakce s podjednotkami p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk. Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1) (1).

Humira v indikaci psoriáza

Adalimumab byl schválen pro léčbu středně těžké až těžké psoriázy v USA, Evropské unii a dalších oblastech světa v roce 2007.

V České republice je na trhu od roku 2008 (s úhradou od roku 2011), a to jako jeden z prvních biologických preparátů v této indikaci.

Kromě léčby středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů je od roku 2015 schválen i pro terapii těžké chronické ložiskové psoriázy v pediatrické populaci od 4 let věku tam, kde reakce na lokální terapii a fototerapii nebyla dostatečná nebo pacienti nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty (1). Dávkovací schéma u dospělých je následující: úvodní dávka přípravku Humira pro dospělé pacienty je 80 mg podaných subkutánně, po níž následuje dávka 40 mg subkutánně každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce (1). Pokračování v léčbě po dobu delší než 16 týdnů je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby k adekvátní terapeutické odpovědi (1). U pacientů s nedostatečnou odpovědí (zhoršení na PASI 50 nebo na PASI mezi 50 a 75, pokud je hodnota DLQI ≥ 5) na léčbu přípravkem Humira 40 mg jednou za dva týdny může být dávka kdykoli po 16. týdnu léčby navýšena na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (1). V případě dosažení adekvátní odpovědi při takto intenzifikovaném terapeutickém režimu se obvykle znovu přechází na původní standardní dávkovací schéma, tedy 40 mg každý druhý týden (1).

Dávkování u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti. U dětí s hmotností 15 kg až 30 kg je úvodní dávka 20 mg,

Tab. 1. Studie REVEAL – výsledky účinnosti za 16 týdnů (Gordon K et al, J Am Acad Dermatol 2012) (2)

	Placebo N = 398 n (%)	Humira 40 mg každý druhý týden N = 814 n (%)
\geq PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: zhojeno/minimální	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^aProcento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot

^b $p < 0,001$, přípravek Humira vs. placebo

Tab. 2. Studie CHAMPION výsledky účinnosti za 16 týdnů (Saurat JH et al, Br J Dermatol. 2008) (3)

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Humira 40 mg každý druhý týden N = 108 n (%)
\geq PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: zhojeno/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$, přípravek Humira vs. placebo

^b $p < 0,001$, přípravek Humira vs. methotrexát

^c $p < 0,01$, přípravek Humira vs. placebo

^d $p < 0,05$, přípravek Humira vs. methotrexát

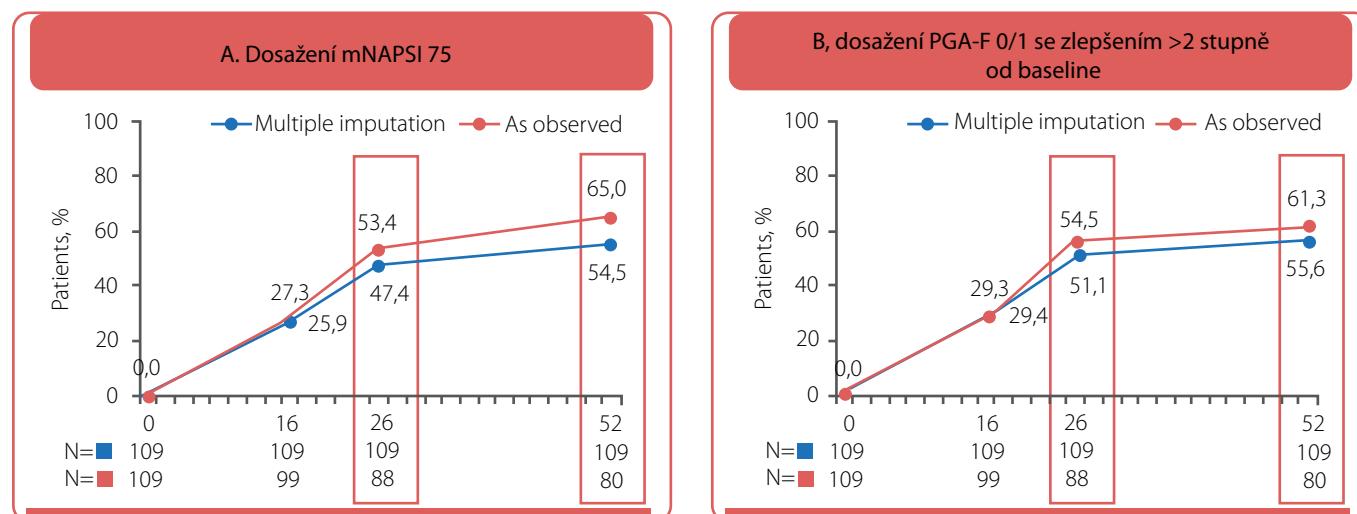
s následným podáváním 20 mg jednou za dva týdny od týdne 1po úvodní dávce. U pediatrických pacientů vážících ≥ 30 kg se podává úvodní dávka 40 mg s následným podáváním 40 mg jednou za dva týdny od týdne 1 po úvodní dávce.

Registračními studiemi preparátu Humira v léčbě psoriázy byly klinické studie fáze III REVEAL a CHAMPION se souhrnnými výsledky uvedenými v tabulce 1 a 2.

Kvalita života

Významné zlepšení v týdnu 16 oproti výchozímu stavu v porovnání s léčbou placebem (studie REVEAL a CHAMPION) a MTX (studie CHAMPION) bylo prokázáno prostřednictvím DLQI skóre (Dermatology Life Quality Index). Ve studii REVEAL došlo také k významnému zlepšení fyzické a mentální části celkového skóre SF-36 (dotazník Short Form – 36 je nástroj spravovaný neziskovou organizací RAND

Graf 1. Dosažení NAPSÍ 75 a PGA 0/1 ve studii Elewski et al (5)



65% pacientů s/bez psoriatické artritidy dosáhlo zlepšení $\geq 75\%$ v mNAPSÍ v týdnu 52 léčby Humirou, což je ještě 18% zlepšení od týdnu léčby 26.

Multiple imputation for missing data

Corporation sloužící k subjektivnímu ohodnocení zdravotního stavu, resp. kvality života pacientem) v porovnání s placebem (1).

Sekundární selhání léčby a možnosti jejího řešení

U části pacientů s psoriázou léčených adalimumabem v klasickém dávkovacím schématu může po různé dlouhé době dojít k poklesu až ztrátě účinnosti léčby charakterizované poklesem hodnot PASI pod 75, resp. 50. Jedním z možných řešení je výše popsaná eskalace dávky adalimumabu, a to kdykoliv po 16. týdnu léčby.

V otevřené prodloužené studii u pacientů, u nichž byla z důvodu odpovědi PASI pod 50 % dávka zvýšena ze 40 mg každý druhý týden na 40 mg 1x týdně, dosáhlo opětovného návratu odpovědi PASI 75 celkem 26,4 % pacientů (92 z 349) v týdnu 12 a 37,8 % (132 z 349) v týdnu 24.

Nejvíce profitovali z eskalace dávky pacienti, u kterých došlo druhotně ke ztrátě efektu léčby – tzv. sekundární nonrespondeři, dále pacienti vážící do 102 kg a pacienti s délkou trvání psoriázy nad 8,3 roku. Míra závažných nežádoucích událostí – tj. poměr závažných účinků celkově: závažných infekcí: malignit (s výjimkou nemelanomového karcinomu kůže nebo lymfomu) byl u populace s eskalací dávky 6,8 : 0,9: 1,4 události na 100 pacientoroků, což je hodnota srovnatelná jako v souboru s dávkováním á 2 týdny (6,5 : 1,2 : 0,5 události na 100 pacientoroků) (4).

Palmoplantární psoriáza

Studie REACH porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Humira oproti placebu u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou rukou a/nebo chodidel. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg přípravku Humira, následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V 16. týdnu dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Humira, skóre PGA (Physician's Global Assessment) „zhojeno“ nebo „téměř zhojeno“ na rukou a/nebo chodidlech v porovnání s pacienty léčenými placebem (30,6 %, resp. 4,3 % [$p = 0,014$]) (1).

Psoriáza nehtů

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Humira oproti placebu u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg přípravku Humira následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů, následované otevřenou fází léčby přípravkem Humira po následujících 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo „Modified Nail Psoriasis Severity Index“ (mNAPSI), „Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis“ (PGA-F) a „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI)1. Léčba přípravkem Humira byla prospěšná u pacientů s psoriázou nehtů s různým rozsahem postižení kůže a výsledky jsou uvedeny v grafu 1.

Dlouhodobá účinnost Humiry v indikaci psoriáza

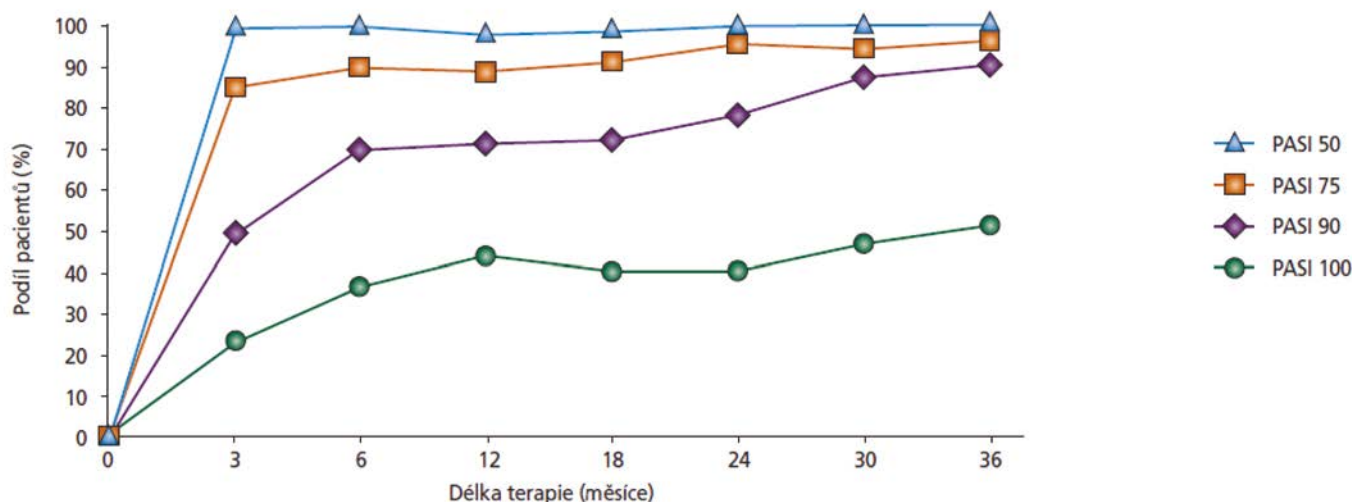
Data o dlouhodobé účinnosti Humiry nám poskytují otevřené extenze klinických studií. U pacientů s trvalými odpověďmi PASI 75 během léčby v rámci studie REVEAL přetrvávala účinnost po dobu 3 let s hodnotami PASI 75/90/100 (po 100 týdnech léčby: 83 % / 59 % / 33 % pacientů, po 160 týdnech 76 % / 50 % / 31 % pacientů. Někteří pacienti s odpovědí méně než PASI 75 ve studii REVEAL následně poté také dosáhli PASI 75 v dlouhodobé odpovědi. Míra nežádoucích účinků byla srovnatelná s těmi, které byly zaznamenány během léčby v rámci studie REVEAL (2).

Nicméně data o dlouhodobé účinnosti Humiry v léčbě psoriázy nám v současné době poskytují i data z reálné klinické praxe nebo z registrů. Dlouhodobá data z reálné klinické praxe máme i z ČR, kde byla účinnost Humiry sledována v 8leté retrospektivní analýze u 90 pacientů léčených v letech 2008–2016 na Dermatovenerologické klinice 3. LF UK a FN KV. Po 36 měsících léčby Humirou si PASI 75 udrželo 96,9 % pacientů, PASI 90 udrželo 91,4 % pacientů a PASI 100 přetrvávalo u 51,7 % pacientů (viz graf 2)6. V průběhu 3 let přerušilo léčbu 15 pacientů (16,7 %), nejčastěji z důvodu ztráty účinnosti a špatné compliance pacientů. Tato data z reálné klinické praxe z ČR potvrzují, či mírně předčí výsledky otevřené extenze klinické studie REVEAL (7):

Dlouhodobá bezpečnost

Výborným zdrojem údajů o dlouhodobé bezpečnosti Humiry je registr ESPRIT, což je

Graf 2. Dlouhodobá data z reálné klinické praxe z ČR (Gkalpakiotis S et al, Journal of Dermatological Treatment, 2018) (6)



mezinárodní, pokračující, průběžný, desetiletý observační registr, který hodnotí dlouhodobou bezpečnost a účinnost léčby Humirou v rutinní klinické praxi u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou. Do tohoto registru byl zahájen nábor v září roku 2008 (ukončen v listopadu 2012) a k 30. listopadu 2015 v něm bylo vedeno 6 066 pacientů s psoriázou léčených adalimumabem. V současné době máme k dispozici data ze 7leté INTERIM analýzy. Nynější 7letá průběžná analýza použila data shromážděná od 6 051 pacientů (z toho bylo 2 557 pacientů, tedy 42,3 %, kteří měli léčbu adalimumabem krátce – do 4 týdnů – tzv. „nově léčení“). Většina pacientů v registru ESPRIT pocházela z pracovníků ve Spojených státech (69,5 %) a v Kanadě (13,9 %), z evropských zemí se do registru zapojili Česká republika, Rakousko, Dánsko, Francie, Německo, Řecko, Irsko, Holandsko, Španělsko, Švédsko a Velká Británie.

Nejčastějším důvodem pro přerušení léčby byla ztráta kontaktu s pacientem (14,4 % všech pacientů léčených adalimumabem a 19,2 % pacientů „nově nasazených“). Většina pacientů sledovaných v registru je mladších 65 let, před zahájením léčby měli těžkou až velmi těžkou psoriázu a nejčastější pozorovanou komorbiditou u pacientů je hypertenze (22,2 %), hyperli-

pidemie (11,5 %), diabetes mellitus (9,7 %) a deprese (9,7 %). Nejčastějším pozorovaným nežádoucím účinkem jsou infekce. Bezpečnostních data ze 7leté INTERIM analýzy z registru ESPRIT jsou shrnuta v tabulce 3.

Co se týče indikátorů mortality, data z registru ESPRIT ukazují, že standardizovaná úmrtnost byla 0,27 (95% CI, 0,18–0,38) pro všechny pacienty léčené adalimumabem a 0,28 (95% CI, 0,14–0,50) pro „nově nasazené“, což naznačuje, že pozorovaný počet úmrtí byl nižší než očekávaná mortalita vztažená k populaci odpovídajícího věku, pohlaví a zemi původu (8). Definitivní analýza bude provedena po ukončení 10letého sledování pacientů v tomto registru.

Dlouhodobým zkoumáním bezpečnosti Humiry se zabývá i prof. Burmester a kolektiv autorů, který publikoval v roce 2012 publikaci o dlouhodobé bezpečnosti Humiry u 23 458 pacientů u 6 imunitně zprostředkovaných onemocnění (psoriáza, psoriatická artritida, revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, ankylozující spondylitida a Crohnova nemoc) napříč 71 globálními klinickými studiemi. Tato analýza reprezentuje nejrozsáhlejší publikovanou bezpečnostní analýzu a databázi ze všech anti-TNF molekul, kde byli zachyceni pacienti s expozicí Humiry až po dobu 12 let. Bezpečnostní profil

ve sledované analýze byl konzistentní s předchozími pozorováními, a nebyly identifikované žádné nové bezpečnostní signály. Obecně byly výsledky pozorování srovnatelná s publikovanými daty z registrů zabývajících se sledováním pacientů v reálné klinické praxi. Infekční komplikace pacientů ve sledovaném souboru souvisely zejména s paralelní léčbou Humirou a kortikosteroidy napříč sledovanými indikacemi. Závažné sledované nežádoucí účinky se vyskytly s nízkou frekvencí, stejně jako oportunní infekce. Závažné demyelinizační onemocnění a lupus like syndrom se vyskytly s velmi nízkou frekvencí a jejich výskyt byl stabilní v průběhu celého sledovaného období, tedy se nezvyšoval s délkou setrvání pacienta na léčbě (9). Incidence léčbou indukované psoriázy byla vzácná, nicméně se vyskytla v souvislosti s anti-TNF léčbou, stejně jako s léčbou rituximabem a anakinrou u pacientů léčených pro revmatoidní artritidu (RA), ankylozující spondylartritidu (AS), psoriatickou artritidu (PsA), psoriázu (PsO) a Crohnovu nemoc (CN) (9). Incidence malignit v dlouhodobém sledování byla obdobná jako v kontrolní populaci, nicméně výskyt malignit se nezvyšoval s delším setrváním pacientů na léčbě. Ve skupině pacientů s RA léčených Humirou byla incidence lymfomů vyšší než v kontrolní populaci, přičemž z revma-

Tab. 3. Incidence všech závažných nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, 7letá INTERIM analýza, registr ESPRIT (Kerdel F et al. P4848, AAD, Orlando, FL, March 3-7, 2017) (8)

Sledovaný AE (události/100 PY)	Celková expozice ADA na počátku AE (roky)								Celkově
N PY	0 - < 1 ^a 6051 5401,4	1 - < 2 4820 4403,5	2 - < 3 4069 3804,2	3 - < 4 3561 3246,5	4 - < 5 2891 2572,4	5 - < 6 2276 1945,9	6 - < 7 1570 1176,7	≥ 7 ^b 765 1109,5	6051 23660,1
AE	1172 (31,7)	911 (20,7)	852 (22,4)	726 (22,4)	413 (16,1)	236 (12,1)	142 (12,1)	168 (15,1)	5160 (21,8)
AE vedoucí k přerušení ADA	168 (3,1)	71 (1,6)	59 (1,6)	43 (1,3)	37 (1,4)	10 (0,5)	14 (1,2)	7 (0,6)	409 (1,7)
Závažný AE	245 (4,5)	182 (4,1)	182 (4,8)	142 (4,4)	121 (4,7)	65 (3,3)	44 (3,7)	54 (4,9)	1035 (4,4)
Závažná infekce	64 (1,2)	44 (1,0)	43 (1,1)	28 (0,9)	30 (1,2)	17 (0,9)	10 (0,8)	11 (1,0)	247 (1,0)
Orální kandidóza	7 (0,1)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	0	0	0	0	0	9 (< 0,1)
Aktivní tuberkulóza	3 (< 0,1)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	0	1 (< 0,1)	0	0	0	6 (< 0,1)
Oportunní infekce, jiné^c	1 (< 0,1)	0	0	0	1 (< 0,1)	0	1 (< 0,1)	0	3 (< 0,1)
Malignita	53 (1,0)	44 (1,0)	40 (1,1)	36 (1,1)	30 (1,2)	15 (0,8)	12 (1,0)	17 (1,5)	247 (1,0)
Městnavé selhání srdce	3 (< 0,1)	1 (< 0,1)	2 (< 0,1)	3 (< 0,1)	1 (< 0,1)	0	1 (< 0,1)	0	11 (< 0,1)
Reakce napodobující lupus a systémový lupus^d	6 (0,1)	0	0	2 (< 0,1)	0	0	0	0	8 (< 0,1)
Demyelinizující porucha	2 (< 0,1)	0	2 (< 0,1)	0	0	1 (< 0,1)	0	0	5 (< 0,1)
AE vedoucí k úmrtí	8 (0,1)	8	4 (0,1)	5	2 (< 0,1)	0	2 (0,2)	2 (0,2)	31 (0,1)

AE – nežádoucí účinek, ADA – adalimumab, PY – pacientoroky

^aAE evidované u převedených pacientů během předběžných studií se s největší pravděpodobností objevily v prvních letech celkové expozice adalimumabu. Podrobnější dokumentace AE v předběžných studiích se předpokládá v porovnání se sběrem AE z registru a retroaktivním sběrem AE u pacientů, kteří zahájili léčbu adalimumabem mimo rámec klinického hodnocení AbbVie před registrem

^bPacienti s ≥ 7 roky celkové expozice adalimumabu jsou vybraná podskupina z celkové populace, která měla nejdelší expozici adalimumabu a potenciálně nejdelší dobu trvání choroby

^cVyjma orální kandidózy a tuberkulózy

^dŽádné zprávy neuváděly polékový lupus u sedmi pacientů, kteří měli lupus napodobující reakce a systémový lupus v rámci registru

Tab. 4. Incidence závažných nežádoucích účinků (Burmester et al, 2017) (10)

Sledovaný AE*	RA	AS	nr-axSpA	pSpA	PsA	Ps	HS	CD	UC	UV	Celkem†
N	15 512	2 026	863	165	837	3 732	733	3 896	1 739	464	29 967
Expozice, PY	37 106	2 120	709	391	998	5 479	1 198	4 359	3 407	1 151	56 961
Závažná infekce	3,9	1,8	2,5	1,0	2,8	1,8	2,8	6,9	3,5	4,1	3,7
Tuberkulóza	0,2	0,1	0,1	0	0,2	0,2	0	0,2	< 0,1	0,4	0,2
Aktivní	0,2	0,1	0,1	0	0,2	0,2	0	0,2	< 0,1	0,2	0,2
Latentní	< 0,1	0	0	0,3	0	0	0	< 0,1	0	0,3	< 0,1
Oportunní infekce‡	< 0,1	0	0,1	0	0	0	0	< 0,1	< 0,1	0,4	< 0,1
Demyelinizující porucha	< 0,1	< 0,1	0	0	0	0	0	< 0,1	< 0,1	0,3	< 0,1
Lupus-like syndrom	< 0,1	< 0,1	0,1	0	0	0	0	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Městnavé selhání srdce	0,2	< 0,1	0	0	0	0,1	0,2	0	< 0,1	< 0,1	0,2
Psoriáza – nové objevení / zhoršení	< 0,1	< 0,1	0	0	0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0	< 0,1
Malignita§	0,7	0,2	0,1	0,3	0,2	0,5	0,5	0,4	0,6	0,7	0,6
Lymfom	0,1	< 0,1	0	0	0,2	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Nemelanomový kožní nádor	0,2	0,2	0	0	0,1	0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,2	0,1
Melanom	< 0,1	< 0,1	0	0	0	0,2	0	0	< 0,1	0	< 0,1
Sarkoidóza	< 0,1	< 0,1	0	0	0	0	0	0	0	< 0,1	< 0,1
Jakýkoli AE vedoucí k úmrtí	0,6	< 0,1	0,3	1,0	0,3	0,2	0,5	0,1	0,1	0,6	0,5

AE, nežádoucí účinek; AS, ankylozující spondylitida; CN, Crohnova nemoc; HS, hidradenitis suppurativa; nr-axSpA, non-radiografická axiální SpA; PsO, ložisková psoriáza; PsA, psoriatická artritida; pSpA, periferní SpA; PY, pacientoroky; RA, revmatoidní artritida; SpA, spondyloartritida; UC, ulcerózní kolitida; UV, uveitida.

Data ze 78 klinických hodnocení a na ně navazujících dlouhodobých studií.

*Udáváno v událostech na 100 pacientoroků.

†Položka 'Celkem' zahrnuje 10 uvedených populací plus 20 pacientů s Behcetovou nemocí (35,5 pacientoroků).

‡Vylučuje orální kandidózu a tuberkulózu.

§Vylučuje lymfom, hepatosplenického T lymfomu, leukemie, nemelanomového kožního nádoru a melanomu.

tologických registrů se potvrdila vyšší incidence lymfomů u pacientů léčených anti-TNF léčbou, stejně tak jako u pacientů s RA, kteří anti-TNF léčbou nebyli léčeni, z čehož vyplývá, že zvýšené riziko výskytu lymfomů nebude patrně souviset s typem léčby, ale se samotným imunitně podmíněným onemocněním RA (9). Zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC) bylo pozorováno ve skupině pacientů s RA, PsO a CN, zejména u skupin pacientů léčených kombinací Humiry a methotrexátu, nikoliv Humiry v monoterapii (9). U psoriázy to souviselo s pozorováním zvýšené incidence NMSC zejména s předchozí léčbou psoralenem a UVA (PUVA terapií). Ve skupině pacientů s psoriázou bylo pozorované zvýšené riziko vzniku melanomu, nicméně většina těchto pacientů byla léčena imunosupresivními léky, jako je cyklosporin, MTX, či PUVA metodou, u kterých je známá vyšší incidence všech typů kožních malignit. Riziko celkové mortality nebylo zvýšené v populaci pacientů léčených Humirou ve srovnání s referenční populací (9). Naopak se u pacientů s Humirou prokázal pokles rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění právě kontrolou systémového zánětu. Bezpečnostní data Humiry vyplývající z tohoto sledovaného souboru 23 458 pacientů poskytla odpovědi

na otázky týkající se jednak bezpečnostního profilu dlouhodobé léčby Humirou, kdy nebyly pozorované žádné nové bezpečnostní signály a bezpečnostní profil Humiry byl konzistentní s předchozím pozorováním, a stejně tak se ve sledovaném souboru ukázaly individuální rozdíly mezi pacienty závislé a charakteristické pro daný typ imunitně mediovaneho onemocnění s vyplývajícími specifickými riziky napříč sledovanými indikacemi (9).

Prof. Burmester a kolektiv autorů postupně rozšiřoval soubor sledovaných pacientů a prodlžovali délku sledování pacientů léčených Humirou. Do sledování byly zařazené i nové indikace Humiry po jejich schválení regulačními úřady. Dlouhodobá bezpečnostní data Humiry u dospělých pacientů léčených Humirou byla prezentována na kongresu American College of Rheumatology, kde prezentovali výsledky bezpečnostního sledování u 29 987 pacientů za 56 951 pacientoroků. Analýza potvrdila bezpečnostní profil konzistentní s předchozími zjištěními bez identifikace nových bezpečnostních signálů. Pro většinu indikací byla mortalita nižší, než se očekávalo, a účinnost a bezpečnostní data sledovaného souboru potvrdila benefit adalimumabu (Humiry) ve schválených indikacích (viz tabulka 4) (10).

Ostatní indikace Humiry

Adalimumab je indikován k léčbě **aktivní a progresivní psoriatické artritidy** u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatickým přípravkem nebyla dostatečná. Bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno pomocí RTG u pacientů se symetrickým polyartikulárním subtypem onemocnění a zlepšení fyzických funkcí (1).

Mimo psoriatickou artritidu je Humira schválena v **dalších revmatologických a gastroenterologických indikacích, včetně pediatrických**, jako je juvenilní idiopatická artritida od 2 let věku, Crohnova choroba od 6 let věku a neinfekční přední uveitida od 2 let věku (1).

Hidradenitis suppurativa (HS)

V roce 2015 byl adalimumab schválen v indikaci hidradenitis suppurativa u dospělých pacientů a dospívajících od 12 let (od roku 2016). Bezpečnost a účinnost přípravku Humira byla hodnocena v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích a v otevřené prodloužené studii u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou hydrade-

Tab. 5. Výsledky účinnosti v týdnu 12, Studie HS I a II (PIONEER I a II) (Kimball AB et al, NEJM, 2016)

	HS Studie I		HS Studie II	
	Placebo	Humira 40 mg jednou týdně	Placebo	Humira jednou týdně 40 mg
Klinická odpověď^a „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR)	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N=163 45 (27,6 %)	N=163 96 (58,9 %) ****
≥ 30% snížení bolesti kůže^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 109 27 (24,8 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, přípravek Humira versus placebo^aU všech randomizovaných pacientů.^bU pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS ≥ 3 , na podkladě číselné škály 0–10;

0 = žádná bolest kůže, 10 = bolest kůže tak velká, jak si jen lze představit

Tab. 6. Poměr pacientů, kteří dosáhli HiSCRb v týdnech 24 a 36 po opětovném přeřazení léčby přípravkem Humira týdně v týdnu 12 (Kimball AB et al, NEJM, 2016)

	Placebo (ukončení léčby) N = 73	Humira 40 mg každý druhý týden N = 70	Humira 40 mg jednou týdně N = 70
Týden 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Týden 26	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^aPacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu přípravkem Humira 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.^bU pacientů vyhovujícím kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započtení jako pacienti, kteří neodpovídali na léčbu.

itis suppurativa (HS), kteří netolerovali, měli kontraindikace nebo nedostatečnou odpověď na nejméně 3 měsíce trvající systémovou léčbu antibiotiky (PIONEER I a II). Pacienti ve studii PIONEER I a PIONEER II měli stupeň onemocnění II nebo III podle klasifikace Hurley s nejméně 3 abscesy nebo zánětlivými ložisky.

Studie PIONEER I hodnotila 307 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo přípravek Humira v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. Během studie nebyla povolena současná léčba antibiotiky. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A přípravek Humira, opětovně randomizováni ve fázi B do jedné ze tří léčebných skupin (přípravek Humira 40 mg jednou týdně, přípravek Humira 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placebo, byli ve fázi B převedeni na přípravek Humira 40 mg jednou týdně (11).

Studie PIONEER II hodnotila 326 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo přípravek Humira v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. 19,3 % pacientů kontinuálně pokračovalo během studie v perorální antibiotické léčbě. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali

ve fázi A přípravek Humira, opětovně randomizováni ve fázi B do jedné ze tří léčebných skupin (přípravek Humira 40 mg jednou týdně, přípravek Humira 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placebo, dostávali placebo i ve fázi B (11).

Pacienti, kteří se účastnili studií PIONEER I a II, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, ve které byl přípravek Humira 40 mg podáván jednou týdně. Průměrná expozice v celé populaci užívající adalimumab byla 762 dnů. Ve všech třech studiích pacienti denně prováděli lokální antiseptické ošetření.

Redukce zánětlivých projevů a prevence tvorby abscesů a píštělí s výtokem byly posuzovány za použití klinické odpovědi „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR; 50% snížení v celkovém počtu abscesů a zánětlivých nodulů s nezvýšením počtu abscesů a nezvýšením počtu píštělí s výtokem proti výchozím hodnotám). Snížení bolesti kůže spojené s HS bylo posuzováno za použití číselné škály (Numeric Rating Scale) u pacientů, kteří vstoupili do studie s počáteční bodovou hodnotou 3 nebo větší na 11bodové škále (11).

V týdnu 12 dosáhla odpovědi podle HiSCR významně větší část pacientů léčených přípravkem Humira versus placebo. V týdnu 12 pocítila významně větší část pacientů ve studii HS-II (PIONEER II) klinicky relevantní snížení bolesti

kůže spojené s HS (viz tabulka 5). U pacientů léčených přípravkem Humira došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění (11).

Léčba přípravkem Humira 40 mg jednou týdně významně snížila riziko zhoršení abscesů a píštělí s výtokem. Přibližně dvakrát větší část pacientů ve skupině placebo během prvních 12 týdnů trvání studie PIONEER I a II, ve srovnání s pacienty ve skupině s přípravkem Humira, pocítila zhoršení abscesů (23,0 % vs. 11,4 %) a píštělí s výtokem (30,0 % vs. 13,9 %) (11).

Větší zlepšení v týdnu 12 oproti výchozím hodnotám ve srovnání s placebem bylo demonstrováno v kvalitě života týkající se zdraví a specificky kůže, dle měření Dermatologického indexu kvality života (studie PIONEER I a II), celkovou spokojeností pacienta s léčbou, dle měření Dotazníku spokojenosti s léčbou (TSQM; Studie PIONEER I a II) a fyzickým zdravím dle měření skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary) SF-36 (studie PIONEER I) (11).

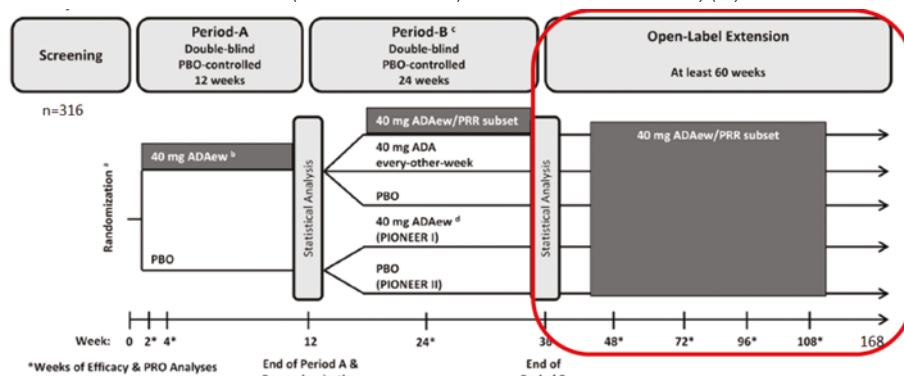
U pacientů s alespoň částečnou odpovědí na léčbu přípravkem Humira 40 mg jednou týdně v týdnu 12 byla hodnota HiSCR v týdnu 36 větší u těch pacientů, kteří pokračovali v léčbě přípravkem Humira jednou týdně, než u pacientů, u kterých byla frekvence dávkování snížena na jednou za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz tabulka 6).

U pacientů, kteří měli alespoň částečnou odpověď na léčbu v týdnu 12 a kteří dostávali kontinuálně léčbu přípravkem Humira jednou týdně, byla v týdnu 48 hodnota HiSCR 68,3 % a v týdnu 96 byla 65,1 %. Při dlouhodobější léčbě přípravkem Humira v dávce 40 mg jednou týdně po dobu 96 týdnů nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní nálezy (11).

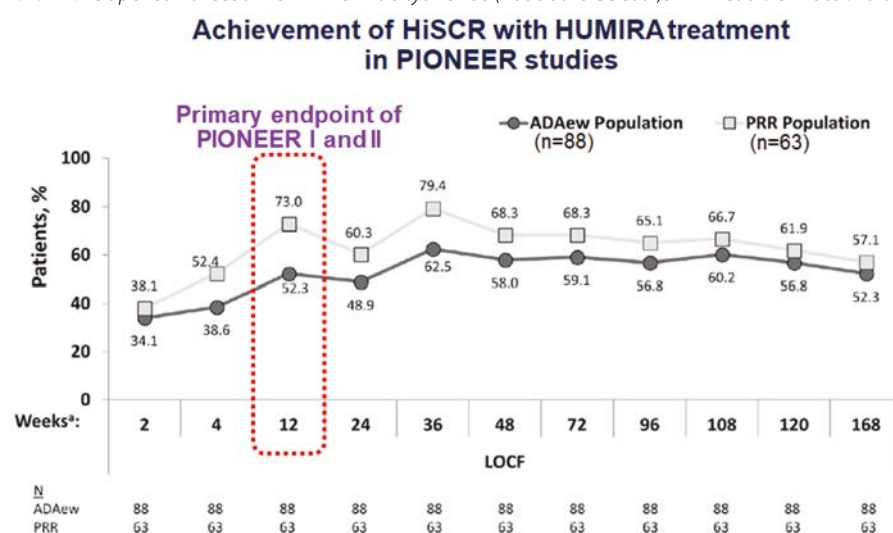
U pacientů, u kterých byla léčba přípravkem Humira přerušena v týdnu 12 ve studiích PIONEER I a II, se hodnoty HiSCR 12 týdnů po opětovném nasazení přípravku Humira 40 mg jednou týdně vrátili na úroveň podobnou té, která byla pozorována před vysazením (56,0 %) (11).

Na základě výsledků registračních studií bylo optimalizováno terapeutické schéma Humiry pro rutinní klinickou praxi. **Dávkovací schéma HUMIRY** v indikaci hidradenitis suppurativa je tedy **160 mg ve dni 1 (podaná jako čtyři injekce 40 mg ve dni 1 nebo jako dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě následující dny, nově**

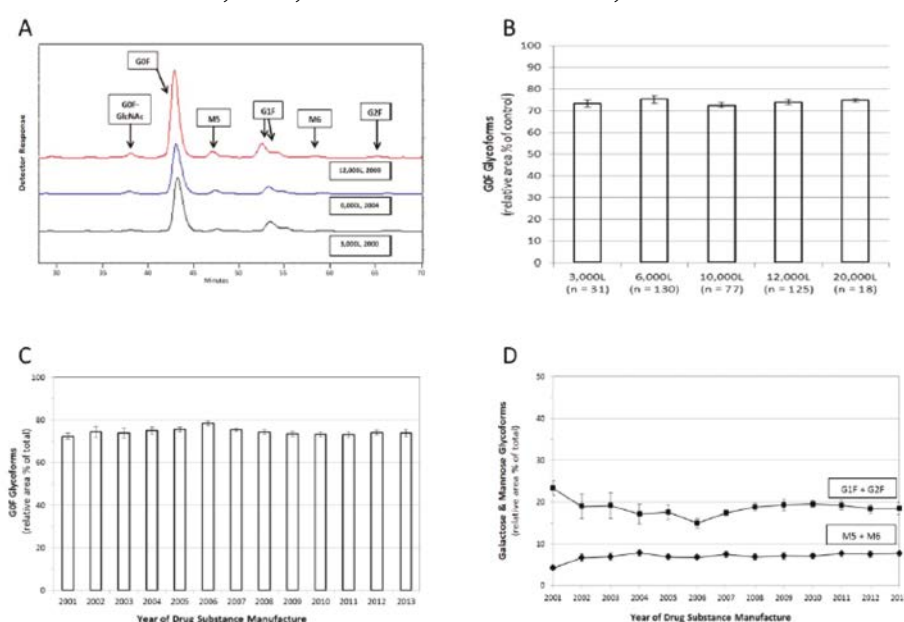
Graf 3. Fáze III PIONEER studie (Zouboulis CC et al, J Am Acad Dermatol. 2019) (12)



Graf 4. Odpověď na léčbu PIONEER OLE do týdne 168 (Zouboulis CC et al, J Am Acad Dermatol. 2019) (12)



Graf 5. Kontrola stability Humiry v dlouhodobém horizontu (Tebbey et al. MABs. 2015)



je možno podat také 2 injekce 80 mg ve dni 1), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15 (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni nebo nově jako jednu injekci 80 mg).

O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo nově 80 mg jednou za 14 dní. Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Humira pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Humira doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi. Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení (1).

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost Humiry u HS byla sledovaná v extenzi studií PIONEER I a II. Fáze III PIONEER v otevřené extenzi (viz graf 3) hodnotila dlouhodobou toleranci a účinnost adalimumabu (Humiry) v léčbě středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa. Primární zhodnocení účinnosti zahrnovalo HS clinical response (HiSCR), počet HS lézí, bolestivost kůže a DLQI.

Základní vstupní charakteristika pacientů III fáze PIONEER studie byla následující: 64 % tvořily ženy, z 92 % šlo o bělošskou populaci, medián věku byl 36 let a medián trvání onemocnění HS byl 10 let. Z následujícího grafu je patrná odpověď na léčbu až do týdne 168 (graf 4).

V průběhu 168týdenní extenze studie bylo patrné, že odpověď na léčbu byla pozorována od týdne 2. 52,3 % pacientů, kteří odpovídali na léčbu v týdnu 12, si udrželi léčebnou odpověď až do sledovaného 168. týdne. Léčba adalimumabem byla dobře tolerována, bezpečnostní profil i při vyšším dávkování, byl nadále stejný jako u psoriázy konzistentní a nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály (12).

Adalimumab je indikován v 1. linii léčby aktivní středně těžké až těžké HS, která nereaguje na 3měsíční terapii perorálními antibiotiky nebo pokud terapie antibiotiky není tolerována (1). Adalimumab je podáván ve vyšších dávkách než při léčbě lupénky. Léčba adalimumabem vede výraznému zlepšení kvality života a ke zlepšení produktivity práce (13)

Hidradenitis suppurativa u dospívajících pacientů

Přípravek Humira je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní hidradenitis suppurativa

(acne inversa) u dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS. V této indikaci zatím nebyla stanovena úhrada, proto léčba HS u dospívajících pacientů musí být schválena na paragraf 16.

U dospívajících pacientů s HS nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Humira. Dávkování přípravku Humira u těchto pacientů bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace.

Doporučená dávka přípravku **Humira je tedy u dospívajících 80 mg v týdnu 0 následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdne 1 ve formě subkutánní injekce**. U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg přípravku Humira podávanou každé dva týdny **může být zváženo zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny**. Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Humira pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Humira doporučuje **provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s projevy HS (1)**.

Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení. Pokud je třeba léčbu přerušit, může být léčba přípravkem Humira podle potřeby znovu zahájena. Použití přípravku Humira u dětí mladších než 12 let není v této indikaci relevantní (1).

Uveitida

Přípravek Humira je indikován k léčbě neinfekční intermediální a zadní uveitidy a panuveitidy

u dospělých pacientů, u kterých reakce na terapii kortikosteroidy nebyla dostatečná, u pacientů vyžadujících kortikosteroidy šetřící terapii, nebo u pacientů, pro něž terapie kortikosteroidy není vhodná (1).

Uveitida u pediatrických pacientů

Přípravek Humira je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých reakce na konvenční léčbu nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná (1).

Lékové formy a složení přípravku Humira

Kromě klasické injekční formy a pera (40 mg) existuje nově ještě dávka 80 mg v předplněné injekční stříkačce (od 1. 11. 2017) a v peru (od 1. 12. 2017). Tato vyšší dávka je určena pro indukční léčbu psoriázy (první aplikace) a hidradenitis suppurativa (úvodní dávka 2 injekce á 80 mg a následná dávka 1 injekce po 14 dnech). Od 1. 4. 2018 jsou na českém trhu také předplněné injekce obsahující 20 mg adalimumabu, které jsou určené pro pediatrické indikace Humiry.

Navíc se změnilo i složení Humiry při zachování účinné látky adalimumabu stran původní buněčné linie. Z původního vyššího objemu 40 mg adalimumabu v 0,8 ml byl objem snížen na 40 mg v 0,4 ml, což vedlo ke stabilizaci prostředí a dosažení optimálního pH, na základě čehož bylo možné ze složení Humiry odstranit látku jako monohydrát kyseliny citrónové, citrát sodný, dihydrát fosforečnanu sodného, chlo-

rid sodný a další. V současně dostupné formě Humiry 40 mg v 0,4 ml a 80 mg v 0,8 ml zůstaly kromě účinné látky adalimumab pouze manitol, polysorbát 80 a voda na injekci. Snížení objemu a odstranění citrátů vedlo ke snížení bolestivosti při aplikaci Humiry až o 84 % (14). Rozdíly ve složení, obsahu citrátů a dalších pomocných látek je pozorovaný mezi originálním a biosimilárními adalimumaby, které po vypršení patentu Humiry vstoupily na náš trh. I přesto, že se opakovaně zvětšovala kapacita výroby originálního adalimumabu – Humiry, měnila se výrobní místa a výroba trvá přes 20 let, dokázala si Humira dlouhodobě udržet vysokou kvalitu a je v čase i při zvyšování objemu produkce konzistentní, což dokládají dlouhodobá sledování a kontroly stability molekuly. Konzistence Humiry byla potvrzena chromatogramy, které dlouhodobě potvrzovaly zachovaný peak v totožném místě, stejně tak isoformy C-terminálního lysinu, mapování glykanu, oligosacharidů, vazebná afinita, vazebná kapacita a stabilita profilu Humiry – to vše zůstávalo v čase a při opakovaném stanovení při změnách výrobního procesu nebo navyšování výroby Humiry stabilní (graf 5) (15).

Humira – těhotenství a kojení

V průběhu let byly na základě klinické potřeby léčeny Humirou i ženy plánující koncepci a těhotné pacientky. Bylo prokázáno, že vysoká aktivita imunitně zprostředkovaných nemocí často znesnadňuje koncepci nebo po otěhotnění vede k předčasným abortům a neléčené základní onemocnění má negativní dopad na průběh těhotenství i na vývoj plodu. Vysoké hladiny TNF alfa u žen se zánětlivými nemoce-

Tab. 7. Výsledky sledování těhotných s RA léčených Humirou (Burmester G et al. Ann Rheum Dis 2017) (16)

Výsledky sledování těhotných žen s RA léčených adalimumabem ve srovnání s těhotnými s RA neléčenými adalimumabem a těhotnými bez autoimunitního onemocnění					
	Skupina léčená adalimumabem N = 74 n (%)	Srovnávací skupina s RA N = 80 n (%)	RR (95% CI)	Skupina zdravých N = 219 n (%)	RR (95% CI)
Živě narození	65 (87,8)	74 (92,5)	0,95 (0,85 to 1,05)	198 (90,4)	0,97 (0,88 to 1,07)
Vážné vrozené vady u živě narozených	3/65 (4,6)	4/74 (5,4)	0,75* (0,13 to 3,61)	10/198 (5,1)	0,91 (0,26 to 3,22)
Vážné vrozené vady u všech těhotenství	3/77 (4,2)	5/77 (6,5)	0,72* (0,14 to 3,50)	10/202 (5,0)	0,77 (0,22 to 2,67)
≥3 méně závažné malformace[†]	12/45 (26,7)	18/64 (28,1)	1,15‡ (0,43 to 3,08)	31/123 (25,2)	1,66§ (0,41 to 2,53)

[†]Upraveno pro ukazatel závažnosti choroby RA (porucha); upravený OR a 95% CI je uváděn jako odhad upraveného RR a 95% CI.

[‡]Odráží počet s obrazem méně závažných malformací u dětí podstupujících dysmorfologické vyšetření.

[§]Upraveno pro vzdělání matky, ukazatele závažnosti choroby RA (porucha, bolest) a pohlaví dítěte; upravený OR a 95% CI je uváděn jako odhad upraveného RR a 95% CI.

[§]Upraveno pro užívání prednisonu; upravený OR a 95% CI je uváděn jako odhad upraveného RR a 95% CI.

RA, revmatická artritida; OR, poměr šancí; CI, interval spolehlivosti; RR, relativní riziko.

mi působily negativně na průběh těhotenství opakovanými spontánními aborty, předčasnými porody, intrauterinní růstovou retardací, preeklampsi a předčasnými porody (16). U žen v reprodukčním věku může adekvátní léčba imunitně zprostředkovaných nemocí zvýšit šanci na přirozenou koncepci a udržení těhotenství. Stav gravidních pacientek s ankylozující spondylitidou a Crohnovou nemocí se na rozdíl od psoriázy u těhotných horší. Proto byly těhotné pacientky nadále léčeny Humirou i v průběhu gravidity. Jejich stav, průběh těhotenství i dopad na plod, vývojové vady a porod, byly sledované v APER (Adalimumab Pregnancy Exposure Registry) – prospektivním observačním registru v severní Americe monitorující pacientky léčené v graviditě adalimumabem, který spadá pod OTIS (Organisation of Teratology Information Services). APER registr sledoval těhotné pacientky s revmatoidní artritidou léčené v graviditě Humirou v letech 2004–2013. V OTIS registru bylo zařazeno 154 sledovaných těhotných žen s RA. Mezi sledované parametry patřily: živě narozené děti, postižení/vývojové vady dítěte, spontánní aborty, předčasné porody (před 37. gestačním týdnem). Gravidní pacientky léčené methotrexátem byly ze sledování vyřazené z důvodu známé mutagenity methotrexátu. Ze 154 těhotných žen s RA bylo 74 léčených Humirou, jako kontrolní skupina bylo 80 pacientek s RA neléčených Humirou v průběhu těhotenství a výsledky obou kohort byly srovnány se zdravou populací těhotných žen, které netrpěly RA (tabulka 7).

Humira je stejně jako ostatní anti-TNF alfa preparáty klasifikována FDA (Food and Drug Administration) jako kategorie B v těhotenství bez dokumentovaného vlivu na lidskou fertilitu. Reprodukční studie na zvířatech nepotvrdily embryotoxický, fetotoxický ani teratogenní vliv adalimumabu. OTIS registr nezaznamenal žádné specifické defekty v průběhu prenatalního vývoje adalimumabu exponovaných novorozenců ani nežádoucí účinky v graviditě (16).

Na základě prospektivních studií pacientek s RA a Crohnovou nemocí léčených v graviditě Humirou byly implementovány změny v SPC o možnosti léčby pacientek v těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají zvážít použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Humira. Z velké

počtu (přibližně 2 100) do konce gravidity prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno adalimumabem v 1. trimestru, **nevyplývá zvýšené riziko vrozených malformací u novorozence. Humira podávaná v těhotenství může vzhledem k inhibici TNFα ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Humira má být užívána během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné. Z klinické praxe vyplývá možnost léčby Humirou pacientek s ukončením léčby do 2. trimestru gravidity (1).**

Adalimumab může přecházet přes placentu do séra dětí narozeným matkám, které byly v těhotenství Humirou léčeny. V důsledku toho mohou být tyto děti náchylnější k infekcím. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) dětem, které byly in utero adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala (1).

Koncentrace biologik v mateřském mléce kojících žen s idiopatickými střevními záněty a jejich vliv na infekce a vývoj dětí

Dosavadní výsledky studií neprokázaly škodlivý efekt podávání biologické léčby ve formě monoklonálních protilátek těhotným ženám s IBD na průběh nebo výsledek těhotenství a zdraví jejich dětí v časném období po porodu. Údaje o prostupu těchto léčiv do mateřského mléka jsou však sporadické, stejně jako jejich případný vliv na zdraví kojených dětí. Prospektivní studie vychází z amerického národního registru PIANO a je zaměřena na detekci různých biologik v mateřském mléce 1, 12, 24 a 48 hod po aplikaci léku, případně i 72–168 hod poté, a dále hodnocení jejich vlivu na četnost infekcí a dosahování vývojových stupňů u dětí hodnocených pomocí Ages and Stages Questionnaire 3. Do studie bylo zařazeno 824 žen z registru, z nichž 620 kojilo a 204 nikoli. Vzorky mléka byly získány od 72 žen. Méně často kojily ženy s vyšší aktivitou onemocnění a ženy užívající biologickou a/nebo imunomodulační léčbu. Infliximab byl detekován v mléce u 19 z 29 žen (max. 0,74 µg/ml), adalimumab u 2 z 21 žen (max. 0,71 µg/ml), certolizumab u 3 ze 13 žen (max. 0,29 µg/ml), natalizumab u 1 ze 2 žen (max. 0,46 µg/ml) a us-

tekinumab u 4 z 6 žen (max. 1,57 µg/ml). Jedna žena byla léčena golimumabem a ten nebyl v jejím mléce detekován. Podávání konkomitantičních imunomodulátorů nemělo na koncentraci biologika v mateřském mléce vliv. Četnost infekcí u kojených a nekojených dětí v jednom roce věku byla srovnatelná, stejně tak byl srovnatelný jejich vývoj. Zdá se, že minimální transfer protilátek do mateřského mléka a absence asociace s vývojovými nedostatky nebo infekcemi u dětí je podpůrným důkazem pro slučitelnost kojení s podáváním biologické léčby. Dlouhodobější sledování a podrobnější charakteristika chování zejména novějších léčiv, jako jsou inhibitory IL-17 a 23, je však žádoucí (17).

Na základě toho byly implementovány i změny do SPC ohledně kojení a užívání Humiry. Z omezených informací v publikované literatuře vyplývá, že adalimumab je vylučován do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích s přítomností adalimumabu v mateřském mléce v koncentracích od 0,1 % do 1 % sérové hladiny matky. Při perorálním podávání proteinů imunoglobulinu G probíhá jejich proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. **Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze přípravek Humira podávat během kojení (1).**

Vliv expozice anti-TNF alfa in utero na vývoj imunitního systému exponovaných dětí

Do prospektivní studie bylo zařazeno 72 dětí exponovaných anti-TNF alfa in utero a 69 neexponovaných kontrol (16). Medián věku sledovaných dětí v době poslední kontroly byl 35,1 a 50,4 měsíců ($p = 0,04$). Mezi skupinami nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v pohlaví, frekvenci předčasných porodů, perinatálních komplikací, vrozených malformací nebo kouření matky během těhotenství. Medián posledního gestačního týdne aplikace anti-TNF alfa byl týden 29 (rozsah 17–39) – v případě infliximabu týden 28 (rozsah 17–37) a v **případě adalimumabu týden 30** (rozsah 24–39). Cílem této studie bylo zhodnocení vlivu expozice anti-TNF α in utero na postnatální vývoj exponovaných dětí. Mezi sledovanými skupinami exponovaných dětí a dětí narozených zdravým matkám bez anamnézy IBD **nebyl pozorován významný rozdíl v podílu infekčních komplikací vzniklých jak během 1. roku života, tak i v průběhu celého**

sledovaného období (18). Největší obavy spojené s prenatální expozicí anti-TNF alfa preparátům se týkají především vlivu na vývoj imunitního systému exponovaných dětí. V rámci této studie však **nebyl nalezen signifikantní rozdíl v podílu dětí s infekčními komplikacemi vyžadujícími léčbu antibiotiky a/nebo hospitalizaci při srovnání exponované a kontrolní skupiny, a to jak během 1. roku života, tak během celého sledovaného období.**

Přibližně u 10 % exponovaných dětí došlo k určitým odchylkám od standardního vakcinačního protokolu, přičemž u poloviny z nich se tak stalo na základě individuálního rozhodnutí pediatra nebo rodiče bez jakéhokoli klinického relevantního podkladu. **Lze shrnout, že děti vystavené prenatálně působení anti-TNF alfa přípravků z důvodu IBD matky měly ve srovnání s neexponovanými dětmi matek bez anamnézy IBD podobné riziko vzniku infekcí v mediánu sledování téměř 3 let (18).**

Nicméně budou nepochybně zapotřebí další studie zaměřené na sledování dlouhodobých dopadů prenatální expozice anti-TNF alfa přípravků, především však práce věnované novým biologickým preparátům s odlišným mechanismem účinku, jako jsou inhibitory IL12/23, IL-17 a IL-23 (18).

Závěr

Zkušenosti s léčbou imunitně podmíněných zánětlivých nemocí adalimumabem (Humirou) jsou nyní již velmi bohaté a vesměs pozitivní, a to napříč všemi indikacemi (přípravek Humira má mezi biologickými léky největší počet schválených indikací pro dospělé i pediatrické pacienty). Hlavní devizou tohoto léčiva je především jeho vysoká účinnost a dlouhodobá bezpečnost, což podporují i recentní data z registrů, včetně příznivých údajů týkajících se gravidních a kojících žen léčených tímto preparátem.

Přípravek Humira je na trhu v České republice již 20 let v indikacích, jako jsou revmatoid-

ní artritida, morbus Bechtěrev nebo zánětlivá střevní onemocnění. Po terapii psoriázy byla Humira v ČR zaregistrována v roce 2008, tedy jako jeden z prvních biologických preparátů v této indikaci. Nedávno provedené studie prokázaly rovněž velmi dobrou účinnost adalimumabu u specifických a rezistentních forem psoriázy, jakými jsou psoriáza palmoplantární či psoriáza nehtů. Její využití bylo současně rozšířeno o další indikace dermatologické (hidradenitis suppurativa) či oftalmologické (uveitida). Rozšiřuje se také možnost léčby pacientů Humirou směrem k pediatrické populaci. Toto zohledňují také nové léčivé formy (předplněná injekce a pero s dávkou 80 mg a předplněná injekce s dávkou 20 mg adalimumabu).

Přestože Humira představuje dlouhodobě dobře zavedenou značku na poli biologické léčby, neustále inovuje a rozšiřuje svoje indikace, a má tedy pořád co nabídnout směrem k lepší kvalitě života našich pacientů.

LITERATURA

1. SPC Humira
2. Gordon K et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Feb; 66(2): 241–251
3. Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION); CHAMPION Study Investigators. *Br J Dermatol.* 2008 Mar; 158(3): 558–566
4. Leonardi C et al. Efficacy, safety and medication cost implications of adalimumab 40 mg weekly dosing in patients with psoriasis with suboptimal response to 40 mg every other week dosing: results from an open-label study. *BJD.* 658–667.
5. Elewski B et al. Adalimumab for nail psoriasis: Efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jan; 78(1): 90–99.
6. Gkalpakiotis S et al. Psoriasis treatment with adalimumab in clinical practice: long-term experience in a center for biological therapy in the Czech Republic. *Journal of Dermatological Treatment.* Vol 29, 2018, 6, 579–582.
7. Gordon K et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Feb; 66(2): 241–51.
8. Kerdel F et al. Seven-Year Interim Results from the ESPRIT 10-Year Postmarketing Surveillance Registry of Adalimumab for Moderate to Severe Psoriasis. P4848 Presented at the 75th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Orlando, FL, March 3–7, 2017.
9. Burmester G et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 517–524.
10. Burmester G et al. Long-Term Safety of Adalimumab (HUMIRA) in Adult Patients from Global Clinical Trials across Multiple Indications: An Updated Analysis in 29,987 Patients Representing 56,951 Patient-Years. P2481 Presented at the American College of Rheumatology Annual Meeting, November 3–8, 2017, San Diego, California, United States.
11. Kimbal AB et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med.* 2016 Aug 4; 375(5): 422–34.
12. Zouboulis CC. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jan; 80(1): 60–69.
13. Slonková V. Možnosti léčby hidradenitis suppurativa. *Dermatol. praxi* 2017; 11(4): 131–134.
14. Nash P. Randomized Crossover Comparison of Injection Site Pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL Formulations of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2016 Dec; 3(2): 257–270.
15. Tebbey et al. Consistency of quality attributes for the glycosylated monoclonal antibody Humira® (adalimumab). *MAbs.* 2015; 7(5): 805–811.
16. Burmester G et al. Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 414–417.
17. Matro R et al. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018; 155(3): 696–704.
18. Ďuricová D et al. Vliv expozice anti-TNFa in utero na vývoj imunitního systému exponovaných dětí – kontrolovaná multicentrická studie. *Gastroent Hepato* 2018, 72(6) 479–485.