

DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1975

Н.В. Чичасова^{1, 2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Голимумаб в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов во взрослой популяции: клиническая эффективность и переносимость

Контактная информация:

Чичасова Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), профессор кафедры ревматологии ФГБНУ «НИИР имени В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Каширское ш., д. 34А, e-mail: kafedarheum@yandex.ru

Статья поступила: 02.11.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

В связи с недавним вводом голимумаба в педиатрическую ревматологическую практику представлен обзор результатов клинических исследований данного ингибитора фактора некроза опухоли альфа, большинство из которых проведено с участием взрослых больных с ревматическими заболеваниями. Анализируются клинико-лабораторные эффекты и переносимость голимумаба в виде подкожных инъекций при ревматоидном артрите, псориатическом артрите и спондилитах. Обсуждаются оценки эффективности и переносимости препарата в длительных — до 5 лет — наблюдательных исследованиях.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, нерентгенографический спондилит, голимумаб, эффективность, переносимость, педиатрическая ревматологическая практика.

(Для цитирования: Чичасова Н.В. Голимумаб в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов во взрослой популяции: клиническая эффективность и переносимость. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (6): 449–457. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1975)

ВВЕДЕНИЕ

Успехи в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов обусловлены, несомненно, внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. В их числе важное место занимают ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α), используемые в лечении ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита и псориатического артрита. В настоящее

время зарегистрировано пять ингибиторов TNF α , которые имеют различную структуру при общем механизме действия. Голимумаб является полностью человеческим моноклональным антителом к TNF α , одобренным регуляторными органами Европейского союза (ЕМЕА) и США (FDA), а также Минздравом России для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита и псориатического артрита. Недавно голимумаб был разрешен для использования в педиатрической рев-

Natal'ya V. Chichasova^{1, 2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Golimumab for Treating Chronic Inflammatory Joint Diseases in the Adult Population: Clinical Efficacy and Tolerability

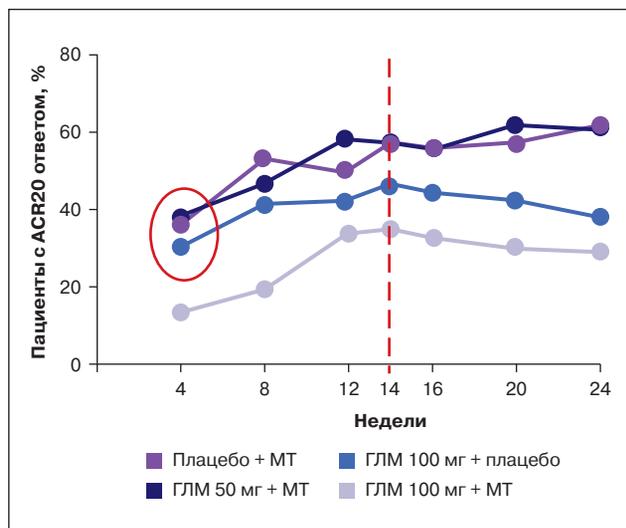
Due to the recent introduction of golimumab into paediatric rheumatology practice, an overview of the clinical studies of this tumour necrosis factor alpha inhibitor, most of which were conducted with adult patients with rheumatic diseases, has been presented. Clinical laboratory effects and tolerability of golimumab in the form of subcutaneous injections have been analysed for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and spondylitis. Evaluation of the efficacy and tolerability of golimumab in long-term observational studies (up to 5 years) has been discussed.

Key words: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic spondylitis, golimumab, efficacy, tolerability, pediatric rheumatology practice.

(For citation: Chichasova Natal'ya V. Golimumab for Treating Chronic Inflammatory Joint Diseases in the Adult Population: Clinical Efficacy and Tolerability. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (6): 449–457. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1975)

Рис. 1. Динамика ACR20 в течение 24-недельного исследования GO-FORWARD

Fig. 1. ACR20 response dynamics within 24 weeks of the GO-FORWARD study



Примечание. МТ — метотрексат, ГЛМ — голимумаб.

Источник: адаптировано из [3].

Note. MT — methotrexate, GLM — golimumab.

Source: Keystone E, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 789–796 (adapted from [3])

матологической практике. В этой связи ниже представлены данные об эффективности и переносимости препарата, полученные в рандомизированных клинических исследованиях у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями. В соответствии с последними рекомендациями EULAR (2016) [1] и национальными рекомендациями Ассоциации ревматологов России по ревматологии (2017) [2], любой генно-инженерный биологический препарат может назначаться как в первой, так и во второй линии терапии ревматоидного артрита.

Для клинициста значимость любого противовоспалительного препарата определяется возможностью подавления активности и прогрессирования патологического процесса, устойчивостью эффекта и безопасностью. Имеет значение также удобство применения лекарственного средства: голимумаб используется в виде подкожных инъекций (хотя имеются результаты завершённых, а также проводимых в настоящее время исследований с формой голимумаба для внутривенного введения), выполняемых 1 раз в месяц.

ГОЛИМУМАБ: ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ Голимумаб при ревматоидном артрите

Препарат изучен на различных группах больных ревматоидным артритом. Так, в исследованиях GO-FORWARD [3, 4] и GO-FORTH [5, 6] оценивались результаты применения голимумаба при неадекватном ответе на метотрексат, в исследовании GO-BEFORE [7, 8] — у больных, ранее не получавших метотрексат. Эффективность голимумаба при неадекватном ответе на предшествующие ингибиторы TNF α показана в исследовании GO-AFTER [9, 10] (табл. 1).

Двойное слепое рандомизированное исследование III фазы GO-FORWARD [3, 4] оценивало эффективность и безопасность голимумаба у пациентов с активным ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом. Открытая фаза исследования составила 5 лет. Рандомизированный слепой этап исследования (24 нед) завершили 417 пациентов (94% рандомизированных больных). Достижение первичной конечной точки (улучшение по критерию ACR20) на 14-й нед было отмечено у 33; 44; 55 и 56% пациентов в группах, получавших плацебо и метотрексат, голимумаб по 100 мг и плацебо, голимумаб по 50 мг и метотрексат, голимумаб по 100 мг и метотрексат соответственно (рис. 1).

Снижение оценки состояния здоровья по опроснику HAQ-DI к 24-й нед в этих группах составило в среднем

Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования голимумаба у пациентов с ревматоидным артритом

Table 1. Randomised clinical studies of golimumab in patients with rheumatoid arthritis

Показатели	Исследования			
	GO-BEFORE [7]	GO-AFTER [9]	GO-FORTH [5]	GO-FORWARD [3]
Группы больных	Пл + МТ; Гол 100 мг + Пл; Гол 50 мг + МТ; Гол 100 мг + МТ	Пл против Гол 50 мг против Гол 100 мг (1:1:1); после 24 нед Пл переведено на Гол 50 мг	Пл + МТ; Гол 50 мг + МТ; Гол 100 мг + МТ	Пл + МТ; Гол 100 мг + Пл; Гол 50 мг + МТ; Гол 100 мг + МТ (3:3:2:2)
Число больных, абс.	637	461	261	444
Первичные конечные точки	ACR50; DAS28-СРБ на 24-й нед	ACR20 к 14-й нед	ACR20, 50, 70; DAS28-СРБ на 24-й нед	ACR20 на 14-й нед и HAQ-DI на 24-й нед
Вторичные конечные точки	Изменение индекса vdHmSS на 52-й нед	ACR50 к 14-й нед; DAS28 к 24-й нед; HAQ-DI к 24-й нед	Частота ремиссии к 24-й нед; HAQ-DI к 24-й нед; изменение индекса vdHmSS на 24-й нед	Частота ремиссии на 24-й нед; изменение индекса vdHmSS на 52-й и 104-й нед

Примечание. ACR20, 50, 70 — 20; 50 и 70%-ное улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). vdHmSS — общий счет Шарпа в модификации van der Heide. DAS28-СРБ — индекс активности болезни по 28 суставам и концентрации С-реактивного белка. HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index) — стэнфордский опросник состояния здоровья. Пл — плацебо, Гол — голимумаб, МТ — метотрексат.

Note. ACR20, 50, 70 — 20%, 50%, 70% improvement according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria, vdHmSS — total van der Heide modified Sharp score; Pl — placebo; Gol — golimumab; MT — methotrexate; DAS28-CRP — 28-joint disease activity score based on C-reactive protein; HAQ-DI — Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index.

0,13; 0,13; 0,38 и 0,50 балла соответственно. Переносимость голимумаба как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом не отличалась от таковой на плацебо + метотрексат. К 16-й нед общая частота нежелательных явлений в группе плацебо + метотрексат составила 60,9%, в группе голимумаба 100 мг — 63,2%, в группе голимумаба 50 мг + метотрексат — 68,3%, в группе голимумаба 100 мг + метотрексат — 69,7%, а частота серьезных нежелательных явлений — 2,3; 3,8; 5,6 и 9% соответственно (рис. 2).

Исследование продемонстрировало, что добавление голимумаба к метотрексату позволяет относительно быстро (к 14-й нед) уменьшить проявления активности ревматоидного артрита и улучшить функциональную способность больных при хорошей переносимости препарата. Монотерапия голимумаба по эффективности уступала комбинации голимумаб + метотрексат. У 92 пациентов до начала лечения голимумабом был диагностирован латентный туберкулез, но после превентивного лечения и терапии голимумабом ни в одном случае не выявлено реактивации специфической инфекции. Инъекционные реакции были редкими и не приводили к прерыванию лечения. Из рандомизированных больных ($n = 444$) 252-недельное наблюдение было завершено у 313 (70,5%). Результаты открытой пятилетней фазы исследования GO-FORWARD продемонстрировали устойчивость эффекта голимумаба: около 80% больных достигли хорошего или умеренного ответа по критериям EULAR, а возникновения новых нежелательных явлений не отмечено [4].

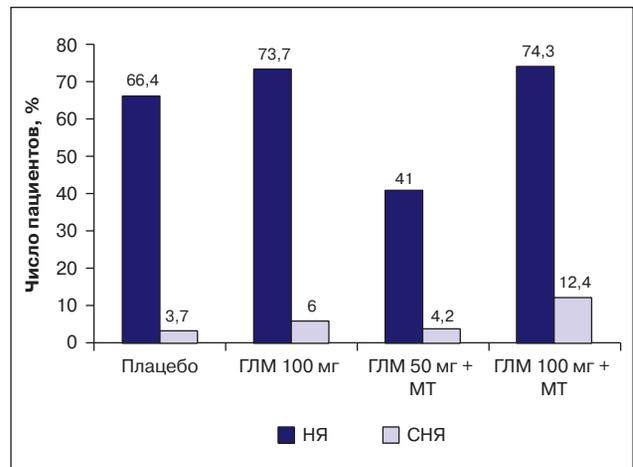
Исследование GO-FORTH [5], проведенное на японской популяции больных ревматоидным артритом, также продемонстрировало более высокую эффективность комбинации голимумаба и метотрексата по сравнению с монотерапией метотрексатом: первичная конечная точка (улучшение по критерию ACR20) при применении голимумаба 50 или 100 мг 1 раз в 4 нед была достигнута у 73,4% больных, а в группе, получавшей метотрексат, — только у 27,3%.

При раннем ревматоидном артрите и назначении голимумаба в качестве первой линии терапии [7, 8] так же, как и в исследовании GO-FORWARD, сравнивались 4 группы больных. Начальная доза метотрексата составила 10 мг/нед с увеличением ее до 20 мг/нед. По достижении эффекта в первичной конечной точке (критерий ACR50) через 24 нед различий между комбинацией голимумаб + метотрексат и плацебо + метотрексат не получено — 38,4 и 29,4% соответственно ($p = 0,053$). Однако при исключении 3 пациентов, не пролечившихся 24 нед (*post hoc*-анализ в соответствии с принципом *per protocol*), показано преимущество комбинаций голимумаб + метотрексат (все дозы) перед плацебо + метотрексат (первичная конечная точка была достигнута у 38,5% пациентов против 29,4%; $p = 0,049$) и голимумаб 50 мг + метотрексат перед плацебо + метотрексат (40,5 против 29,4% соответственно; $p = 0,038$). Также комбинация голимумаб + метотрексат была лучше по достижении ответа по критериям EULAR и ремиссии по сравнению с группой, получавшей плацебо + метотрексат. Так, хороший и умеренный ответ по критериям EULAR и достижение ремиссии по DAS28-COЭ через 1 и 3 года отличались через 1 и 3 года. Таким образом, при назначении голимумаба больным, ранее не получавшим метотрексат, показаны его преимущества в подавлении активности ревматоидного артрита по сравнению с монотерапией метотрексатом.

Переносимость комбинации голимумаба и метотрексата и в этом исследовании не отличалась от таковой при

Рис. 2. Частота нежелательных и серьезных нежелательных явлений на 24-й нед исследования GO-FORWARD

Fig. 2. The frequency of AE and SAE at Week 24 of the GO-FORWARD study



Примечание. ГЛМ — голимумаб, МТ — метотрексат. НЯ/СНЯ — нежелательные/серьезные нежелательные явления. Источник: адаптировано из [3].

Note. ГЛМ — golimumab, МТ — methotrexate, НЯ/СНЯ — adverse events. Source: Keystone E, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 789–796 (adapted from [3])

использовании плацебо + метотрексат: частота нежелательных явлений в группе плацебо + метотрексат составила 72,5%, в группе монотерапии голимумабом 100 мг — 68,2%, в группе голимумаб 50 мг + метотрексат — 81,6%, в группе голимумаб 100 мг + метотрексат — 76,1%; серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 7; 3; 6 и 6% больных соответственно. Относительно частыми нежелательными явлениями при комбинации голимумаба и метотрексата были тошнота, инфекции верхних дыхательных путей, повышение уровня аспартат- или аланинаминотрансферазы (АСТ, АЛТ), диспепсия и головная боль [7]. Развитие онкологических заболеваний зафиксировано у 4 больных: рак молочной железы (плацебо + метотрексат), лимфома Ходжкина, плоскоклеточный рак губы, рак молочной железы (голимумаб + метотрексат).

При недостаточном ответе на ингибиторы TNF α , по данным исследования GO-AFTER [9, 10], эффективность голимумаба не зависела от причины отмены предшествующего препарата: так, результативность голимумаба по причине неэффективности предшествующего ингибитора TNF α продемонстрирована у 39% больных, а при отмене по другой причине — у 34%. Также эффективность голимумаба была равнозначной при назначении его после неудачного лечения одним или двумя ингибиторами TNF α (эффект развивался у 38% больных). Однако при неудачном лечении тремя ингибиторами TNF α дальнейшее назначение голимумаба приводило к развитию эффекта терапии лишь у 14% больных. Результаты открытой фазы этого исследования свидетельствуют о сохранении клинического эффекта голимумаба в течение 5 лет согласно критериям ACR и динамике HAQ-DI [10].

Подобные данные получены и в другом многоцентровом исследовании [11], показавшем, что подкожное введение голимумаба у пациентов с ревматоидным артритом и отсутствием ответа на адалимумаб и этанерцепт ($n = 433$) позволяло добиться эффекта по критерию ACR20 у 34,9% больных уже через 14 нед. Спустя 52 нед

число ответивших по критерию ACR20 выросло до 62,7%, а по критерию DAS28-CO9 — до 42,9%.

Голимумаб при анкилозирующем спондилоартрите и нерентгенологическом спондилите

Эффективность голимумаба при анкилозирующем спондилоартрите и нерентгенографическом спондилите продемонстрирована в ряде исследований [12–16]. В исследовании GO-RAISE [13] оценена эффективность 50 и 100 мг голимумаба подкожно каждые 4 нед у больных анкилозирующим спондилоартритом с неадекватным ответом на нестероидные и базисные противовоспалительные препараты в сравнении с плацебо. В исследовании GO-AHEAD [17] оценены возможности монотерапии голимумабом в дозе 50 мг подкожно каждые 4 нед в сравнении с плацебо у больных с нерентгенологическим спондилитом (табл. 2).

В исследование GO-RAISE [12] были включены больные анкилозирующим спондилоартритом, соответствующие диагностическим Нью-Йоркским критериям (1984) в течение ≥ 3 мес до первого назначения препаратов, у которых, несмотря на прием нестероидных противовоспалительных или базисных противовоспалительных препаратов, счет BASDAI составлял ≥ 4 баллов, боль в спине по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — ≥ 4 см. При отсутствии 20%-ого улучшения по критериям ASAS на 16-й нед больные переводились с плацебо на голимумаб в дозе 50 мг, затем в дозе 100 мг каждые 4 нед. Через 14 нед достижение 20%-ого улучшения отмечено на дозе 50 мг у 59,4% пациентов, на 100 мг — у 60%, на плацебо — у 21,8%. Следует отметить, что появление эффекта отмечалось уже после первой инъекции голимумаба. Выраженность эффекта к 14-й нед была выше у пациентов с концентрацией С-реактивного белка (СРБ) $> 0,6$ мг/дл (ответили на терапию 66,1%) по сравнению с больными с СРБ $< 0,6$ мг/дл (49,5%), а также у больных с уровнем СРБ $> 1,5$ мг/дл (70,3%) по сравнению с больными, имевшими уровень СРБ $\leq 1,5$ мг/дл (51,9%). Средний балл индексов BASDAI и BASFI на голимумабе был ниже к 24-й нед исследования, чем в группе плацебо. Логистический регрессионный анализ показал, что с ответом на терапию по критериям ASAS20 ассоциировали уровень СРБ и вес тела, но не прием базисных противовоспалительных препаратов и длительность

анкилозирующего спондилоартрита. Среди больных с ранним переводом с плацебо на голимумаб эффект к 24-й нед развился у 50%, а при увеличении дозы — у 16%. Отмечена большая частота достижения 50%-го и более улучшения по критерию BASDAI к 24-й нед. Уменьшение ночной боли в спине и уровня СРБ на 14-й и 24-й нед наблюдалось только при введении голимумаба. Среднее изменение счета индекса BASMI через 14 и 24 нед было сходным во всех трех группах. Однако на фоне голимумаба 50 или 100 мг улучшение индекса BASMI через 14 нед на 1 балл и более отмечалось чаще. Увеличение экскурсии грудной клетки (см) к 24 нед было больше на фоне голимумаба 50 и 100 мг (включая больных, переведенных с дозы 50 мг) по сравнению с группой плацебо.

Переносимость голимумаба в исследовании GO-RAISE [12] была сходной с плацебо: к 16-й нед частота нежелательных явлений в группе плацебо была 74%, в группе голимумаба — 77,3% со сходной переносимостью различных доз препарата. Серьезные нежелательные явления в эти сроки были зарегистрированы у 5,2% больных на плацебо, у 5% — на фоне голимумаба 50 мг, у 5,2% — на фоне голимумаба 100 мг. К 24-й нед нежелательные явления были отмечены у 79,9% больных при дозе голимумаба 50 мг и у 85,6% — при дозе 100 мг. Среди наиболее частых нежелательных явлений были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, утомляемость, головная боль, диарея, повышение уровней АЛТ и АСТ, эритема в месте введения. У пациентов, получавших базисные противовоспалительные препараты (сульфасалазин или гидроксихлорохин) к началу исследования, частота нежелательных явлений была ниже, чем у больных без базисной противовоспалительной терапии исходно. Частота развития серьезных нежелательных явлений к 24-й нед была невысока: 3,6% в группе голимумаба 50 мг; 6,4% в группе голимумаба 100 мг, 6,5% в группе плацебо. У 1 больного в группе голимумаба 50 мг развился инфаркт миокарда. Случаев смерти, развития оппортунистических инфекций, в том числе туберкулеза, не наблюдалось. В течение пятилетнего периода исследования GO-RAISE отмечена устойчивость эффекта по анализируемым параметрам (см. табл. 2). Таким образом, в GO-RAISE показаны быстрое развитие эффекта и хорошая, не отличающаяся от плацебо пере-

Таблица 2. Голимумаб в лечении анкилозирующего спондилоартрита и нерентгенологического спондилита
Table 2. Golimumab for treating AS and non-radiological spondylitis

Показатели	Исследования	
	GO-RAISE [12]	GO-AHEAD [17]
Нозология	АС	Нерентгенологический аксиальный спондилит
Группы больных	Пл + Гол 50/100 мг	Пл + Гол 50 мг
Число больных, абс.	356	198
Первичные конечные точки	ASAS20, 40, ASAS частичная ремиссия к 16-й нед	ASAS20, 40, ASAS частичная ремиссия, 50% улучшение по BASDAI, изменение MPT-индекса к 16-й нед
Вторичные конечные точки	Изменение BASDAI, ASAS, BASFI, BASMI	Изменение BASDAI, ASAS, BASFI, BASMI, боль в спине по ВАШ, уровень СРБ, ЧБС, ЧПС, MASES

Примечание. АС — анкилозирующий спондилит, ASAS — счет активности АС, BASDAI — индекс активности АС, BASFI — функциональный индекс при АС, BASMI — метрологический индекс при АС, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, MASES — счет энтезитов при АС. Пл — плацебо, Гол — голимумаб.

Note. AS — ankylosing spondylitis, ASDAS — AS Disease Activity Score, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMI — Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, VAS — visual analogue scale, TJC — tender joint count, SJC — swollen joint count, MASES — Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score.

носимость голимумаба при анкилозирующем спондилоартрите, более выраженный эффект препарата по сравнению с плацебо, возможность достижения эффекта при недостаточной эффективности дозы 50 мг каждые 4 нед путем увеличения дозы до 100 мг.

По данным магнитно-резонансной томограммы (МРТ) к 14-й нед улучшение в соответствии со счетом ASspiMRI (баллы) было более заметным на фоне голимумаба 50 мг и 100 мг по сравнению с группой плацебо [14]. Также улучшение по МРТ чаще отмечалось у больных обеих групп, получавших голимумаб.

В исследовании GO-AHEAD [17] включали больных с нерентгенографическим спондилитом в возрасте 18–45 лет, длительностью болезни ≤ 5 лет (68,4% больных в группе голимумаба, 65% — в группе плацебо с длительностью болезни 1 год), с хронической болью в спине длительностью ≥ 3 мес. Все пациенты соответствовали критериям ASAS на наличие сакроилеита или были позитивны по HLA-B27, имели активную болезнь: выраженность боли в спине ≥ 4 см по ВАШ, BASDAI-счет ≥ 4 . Кроме того, у больных отмечались непереносимость или неадекватный (не соответствующий инструкции) ответ на нестероидные противовоспалительные препараты в максимальной терапевтической дозе. Пациентов со II стадией билатерального сакроилеита или II–IV стадией одностороннего сакроилеита в исследование не включали. Каждые 4 нед больные рандомизированно (1:1) получали подкожные инъекции голимумаба в дозе 50 мг или инъекции плацебо. Процент больных, достигших ответа по критерию ASAS20 к 16-й нед, был выше в группе голимумаба, чем в группе плацебо (71,1 и 40% соответственно; $p < 0,0001$). Результат достижения ответа по критерию ASAS40 представлен на рис. 3.

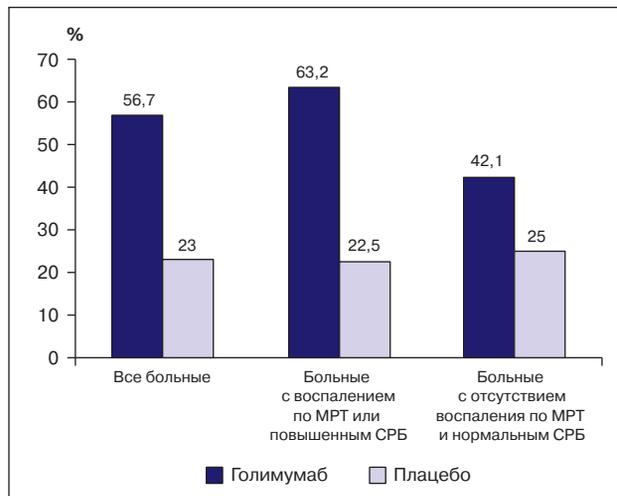
Частота достижения ответа по ASAS40 также была выше на фоне голимумаба, чем на плацебо. Большая частота достижения эффекта на голимумабе зарегистрирована у больных, имеющих МР-признаки воспаления в позвоночнике и/или повышенный уровень сывороточного СРБ. При отсутствии признаков воспаления по МРТ и нормальном уровне СРБ эффективность препарата не отличалась от плацебо.

При анализе динамики других параметров (вторичные конечные точки) у больных, пролеченных голимумабом, отмечены улучшение по критериям BASDAI50, частичная ремиссия по ASAS и среднее изменение счета МРТ крестцово-подвздошных сочленений. Также наибольший эффект по вторичным конечным точкам отмечался у больных с признаками воспаления по МРТ и/или повышением уровня сывороточного СРБ. Среднее изменение индексов BASFI, BASMI и MASES к 16-й нед на фоне голимумаба было больше, чем в группе плацебо. Среднее изменение числа болезненных и воспаленных суставов в группах не различалось. Физический и ментальный компоненты качества жизни по SF-36 улучшились в большей степени в группе голимумаба. Переносимость препарата и в этом исследовании не отличалась от плацебо. Общая частота нежелательных явлений на голимумабе составила 41,2%, на плацебо — 47%. Зарегистрировано 3 серьезных нежелательных явления, из них 2 — на плацебо (боль в спине и холелитиаз), 1 — в группе голимумаба (спонтанный аборт на < 20 нед гестации). По мнению исследователей, с проводимым лечением серьезные нежелательные явления не связаны.

Еще одно многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было проведено в Китае среди больных активным анкилозирующим спондилоартритом [18]. В исследовании участво-

Рис. 3. Достижение эффекта по критерию ASAS40 в исследовании GO-AHEAD

Fig. 3. Achieving the effect according to the ASAS40 criterion in the GO-AHEAD study



Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томограмма, СРБ — С-реактивный белок. Источник: адаптировано из [17].
Note. MPT — magnetic resonance imaging, СРБ — C-reactive protein.
 Source: Sieper J. et al. Arthr Rheum 2015; 67: 2702–2712 (adapted from [17])

вали 213 пациентов, которые каждые 4 нед получали подкожно голимумаб в дозе 50 мг либо инъекции плацебо. Отмечено, что частота достижения ответа по критерию ASAS20 была выше на голимумабе, чем на плацебо: к 14-й нед — у 49,1 и 24,8% ($p < 0,001$), к 24-й нед — у 50 и 22,9% соответственно ($p < 0,001$). В группе голимумаба к 14-й нед терапии отмечено большее снижение индексов BASFI (на 1,26 балла в сравнении 0,11 в группе плацебо; $p < 0,001$) и BASMI (на 0,42 и 0,19 балла соответственно; $p = 0,021$). К 24-й нед на голимумабе имелось улучшение ментального и физического компонентов качества жизни (опросник HRQoL, баллы) и уменьшение проблем со сном. Частота нежелательных явлений на голимумабе была такой же, как и на плацебо (31,4 и 30,6% соответственно). Наиболее частыми были инфекции мочевыделительной системы и повышение уровня печеночных трансаминаз. В группе голимумаба 2 пациента из-за нежелательных явлений прекратили участие в исследовании: вследствие повышения трансаминаз (у 1) и рака яичка (у 1 пациента, получившего только одну дозу голимумаба). Серьезные нежелательные явления в группе голимумаба включали энтерит, туберкулезный плеврит, перелом большеберцовой кости и носовое кровотечение; слабовыраженные реакции кожи в месте инъекции у 3 пациентов не привели к отмене лечения.

Голимумаб при псориатическом артрите

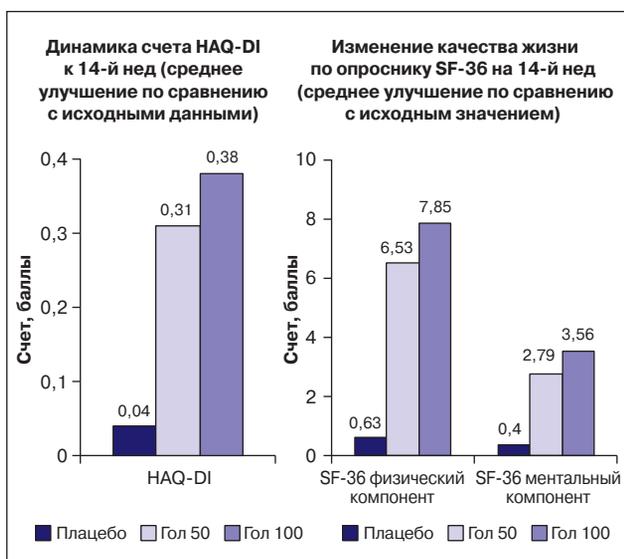
Эффективность и переносимость препарата оценена в исследовании GO-REVEAL [19, 20], включившем 405 пациентов с активным псориатическим артритом — наличием ≥ 3 болезненных и ≥ 3 припухших суставов, кожного псориаза (бляшки диаметром ≥ 2 см) на фоне применения базисных противовоспалительных или нестероидных противовоспалительных препаратов. Ранее больные не получали генно-инженерных биологических препаратов. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1,3:1,3 в одну из трех групп: подкожные инъекции 1 раз в 4 нед плацебо, голимумаба в дозе 50 мг или голи-

маба 100 мг. Первичной конечной точкой было достижение эффекта по критериям ACR20 к 14-й нед лечения. При отсутствии достижения первичной точки на плацебо пациенты переводились на голимумаб 50 мг, при отсутствии эффекта — на дозу 100 мг. Оценивались также индекс кожного псориаза (PASI), индекс псориатического повреждения ногтей (NAPSI), DAS28 и критерии ответа при псориатическом артрите (PsARC); функциональные возможности больных оценивались по опроснику HAQ-DI, качество жизни — по опроснику SF-36.

К 14-й нед первичная конечная точка была достигнута у 51% пациентов на голимумабе 50 мг, у 45% — на голимумабе 100 мг и только у 9% пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$ в сравнении с плацебо для обеих групп голимумаба); к 24-й нед — у 52; 61 и 12% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Такие же соотношения были зафиксированы и по числу больных, достигших эффекта по критериям ACR50 и ACR70. При переводе с инъекций плацебо на голимумаб 50 мг у 47% пациентов удалось добиться эффекта по ACR20, у 14% — по ACR50, у 6% — по ACR70. При увеличении дозы препарата эффект по ACR20 был получен у 16% больных, по ACR50 — у 8%, по ACR70 — у 4%. В группах пациентов, получавших голимумаб, было отмечено уменьшение счета HAQ-DI к 14-й (рис. 4) и 24-й нед: изменение от исходных значений (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение) составило $0,31 \pm 0,55$ балла на фоне терапии голимумабом 50 мг, $0,38 \pm 0,50$ — на фоне терапии голимумабом 100 мг, $0,04 \pm 0,49$ — в группе плацебо ($p < 0,001$ в сравнении с плацебо для обеих групп). Уже к 14-й нед исследования наблюдалось повышение оценки физического компонента качества жизни (опросник SF-36) на фоне применения препарата (см. рис. 4): $6,53 \pm 8,88$ балла (доза 50 мг), $7,85 \pm 9,55$ балла (доза 100 мг), но не плацебо — $0,63 \pm 7,68$ балла ($p < 0,001$ в сравнении с плацебо для обеих групп). Также улучшение к 14-й и 24-й нед при использовании каждой дозы голимумаба отмече-

Рис. 4. Изменение показателей функции и качества жизни больных псориатическим артритом к 14-й нед исследования GO-REVEAL

Fig. 4. Changes in the indices of function and quality of life of PsA patients by Week 14 of the GO-REVEAL study



Примечание. Гол — голимумаб. Источник: адаптировано из [19].
Note. Гол — golimumab. Source: Kavanaugh A. et al. *Arthr Rheum* 2009; 60: 976–986 (adapted from [19])

но по шкалам PsARC, DAS28-CPB, оценке энтезитов (индекс MASES) и продолжительности утренней скованности. Доля пациентов с дактилитом на 14-й и 24-й нед не различалась между группами, получавшими голимумаб и плацебо, но по счету тяжести дактилита улучшение к 14-й и 24-й нед терапии было отмечено на дозу голимумаба 100 мг.

Из 74% пациентов, имевших кожный псориаз с поражением как минимум 3% поверхности тела, к 14-й нед исследования 40% пациентов в группе голимумаба 50 мг и 58% пациентов в группе голимумаба 100 мг имели 75%-ное улучшение по индексу PASI в сравнении с 3% пациентов группы плацебо ($p < 0,001$ в сравнении с плацебо для обеих групп). Эффект голимумаба не зависел от приема метотрексата. Также на обеих дозах препарата по сравнению с плацебо отмечалось более выраженное улучшение состояния ногтей на 14-й и 24-й нед как при оценке NAPSI, так и при общей оценке поражения ногтей исследователем.

Развитие нежелательных явлений зарегистрировано у 65% пациентов на голимумабе (обе дозы) и у 59% — на плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями при назначении голимумаба были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей. Различий по частоте и типу нежелательных явлений между двумя группами с разными дозами голимумаба не было, за исключением инфекций, частота которых была выше на более высокой дозе препарата: у 33% пациентов — на дозе 50 мг, у 41% — на дозе 100 мг, у 24% — на плацебо. Серьезные нежелательные явления были у 2% пациентов на обеих дозах голимумаба и у 6% пациентов группы плацебо. При этом на плацебо отмечалось больше серьезных инфекций (2 случая пневмонии, 1 — целлюлита, 1 — уросепсиса), чем на голимумабе в дозе 50 мг (1 случай абсцесса) и 100 мг (1 случай септикохолецистита). На скрининге был выявлен латентный туберкулез у 10% больных в группе плацебо и у 11% больных в группе голимумаба. После лечения изониазидом случаев активации туберкулеза на фоне применения голимумаба не отмечено. Серьезных реакций на инъекции голимумаба не отмечено, слабые (кратковременный зуд, покраснение в месте инъекции) были зафиксированы у 3% пациентов. При продлении лечения на срок до 1 года новых нежелательных явлений не отмечено. В группе, получавшей препарат в дозе 50 мг, зафиксирован 1 случай смерти вследствие инцидента при альпинистском восхождении и 1 — в связи с развитием мелкоклеточного рака легких. Зарегистрированы 2 случая базальноклеточной карциномы (1 на дозе голимумаба 50 мг и 1 в группе увеличения дозы с 50 до 100 мг) и 1 случай печеночного гистоплазмоза на фоне 100 мг препарата. Различий в лабораторных показателях между группами голимумаба и плацебо не было, за исключением более частого подъема уровней АЛТ и АСТ в группе голимумаба: подъем АЛТ — у 24% пациентов на дозе 50 мг, у 35% — на дозе 100 мг, у 18% — на плацебо, АСТ — у 18; 13 и 10% пациентов соответственно. При оценке эффективности и переносимости голимумаба при псориатическом артрите в сроки до 5 лет отмечалась устойчивость клинического эффекта без нарастания частоты нежелательных явлений [20]. Таким образом, голимумаб при хорошей переносимости продемонстрировал развитие быстрого, достоверно отличающегося от плацебо клинического эффекта в отношении всех симптомов псориатического артрита.

Интересны данные, полученные в наблюдательном исследовании эффективности голимумаба у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом и псориатическим артритом (GO-NICE), выполненном

Таблица 3. Динамика оцениваемых параметров в исследовании GO-NICE [21]
Table 3. Dynamics of the assessed parameters in the GO-NICE study [21]

Больные	Показатели	Исходно	3 мес	24 мес
РА	DAS28	5,0	3,7	2,4
	ОСБ	5,7	3,4	2,2
ПсА	Хороший ответ по PsARC, %	-	54,1	67,9
	ОСБ	5,5	3,2	2,1
АС	BASDAI	5,1	3,0	2,4
	ОСБ	5,7	2,9	2,1

Примечание. DAS28 — индекс активности ревматоидного артрита по 28 суставам, ОСБ — общее состояние больных, PsARC — индекс Американского колледжа ревматологов для псориатического артрита, BASDAI — индекс активности анкилозирующего спондилита. РА — ревматоидный артрит, ПсА — псориатический артрит, АС — анкилозирующий спондилоартрит.
Note. DAS28 — 28-joint RA activity score, PS — performance status, PsARC — the index of the American College of Rheumatology for psoriatic arthritis, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

в Германии в условиях реальной клинической практики [21]. В исследовании участвовали 1613 пациентов, из них данные 1458 были использованы для анализа результатов терапии. С ревматоидным артритом было 474 пациента (72,8% женского пола), средний возраст $54,9 \pm 13,4$ года, из них 64,7% не получали ранее генно-инженерных биологических препаратов; с псориатическим артритом — 501 больной (56,5% женского пола), средний возраст $50,5 \pm 12,1$ года, 56,5% без предшествующего лечения генно-инженерными биологическими препаратами; с анкилозирующим спондилоартритом — 484 пациента (33,5% женского пола), средний возраст $43,6 \pm 12,3$ года, 61% без предшествующего лечения генно-инженерными биологическими препаратами. Сопутствующие заболевания зарегистрированы у 264 (55,7%), 258 (51,5%) и 203 (42%) больных соответственно. При ревматоидном артрите наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были сердечно-сосудистые (25%), сахарный диабет (8%) и болезни легких (6,5%); при псориатическом артрите — сердечно-сосудистые заболевания (30%), депрессивные расстройства (12%) и сахарный диабет (10,4%); при анкилозирующем спондилоартрите — сердечно-сосудистые заболевания (16%), депрессивные состояния (5%) и сахарный диабет (4,8%).

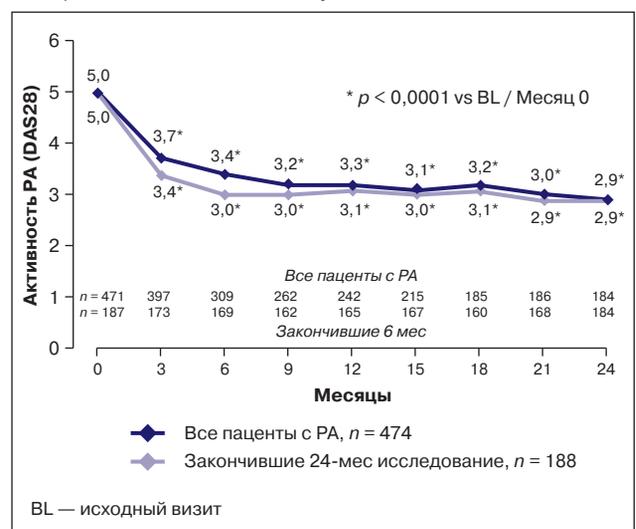
Все пациенты были обследованы до назначения голимумаба, а затем каждые 3 мес в течение 2 лет: исследование завершили 664 пациента, из них 188 с ревматоидным артритом, 231 с псориатическим артритом, 245 с анкилозирующим спондилоартритом. Клиническая эффективность голимумаба у больных ревматоидным артритом оценивалась по динамике DAS28-CO3, при псориатическом артрите — по критериям ответа в соответствии с индексом PsARC, используемым для оценки состояния суставов и кожи; при анкилозирующем спондилоартрите — по динамике индекса BASDAI. Во всех 3 группах врачом оценивалось общее состояние больных по 10-сантиметровой ВАШ. Нежелательные явления описывались по типу, тяжести, времени возникновения и исходу. В период исследования закончил лечение преждевременно и/или был переведен на другой генно-инженерный биологический препарат или синтетический базисный противовоспалительный препарат 661 пациент, в частности вследствие недостаточного эффекта (46,2% больных с ревматоидным артритом, 41,6% — с псориатическим артритом, 39,3% — с анкилозирующим спондилоартритом); развития нежелательных явлений (15,9% с ревма-

тоидным артритом, 24,7% с псориатическим артритом, 25,1% с анкилозирующим спондилоартритом); смены места жительства (38 пациентов) и планирования беременности (8 пациенток).

Основные параметры, оцениваемые при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите и псориатическом артрите исходно, через 3 и 24 мес приведены в табл. 3. Динамика активности болезни при ревматоидном артрите по DAS28 приведена на рис. 5, частота ответа по PsARC при псориатическом артрите — на рис. 6, динамика индекса BASDAI у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом — на рис. 7.

Следует отметить, что отчетливый эффект голимумаба регистрировался уже через 3 мес лечения. У пациентов с ревматоидным артритом величина индекса DAS28 через 2 года в исследовании GO-NICE была сходной с таковой в исследовании GO-FORWARD [4] — 2,9 и 2,7 балла, так же как и частота развития ремиссии — 44,6 и 47% соответственно. У 61% больных псориатическим артритом

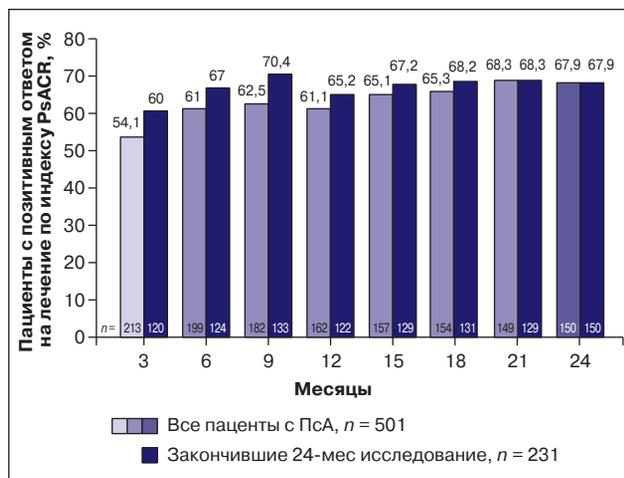
Рис. 5. Динамика DAS28 за 6 мес применения голимумаба у больных ревматоидным артритом в исследовании GO-NICE
Fig. 5. Dynamics of the DAS28 for 6 months of golimumab use in RA patients in the GO-NICE study



Примечание. РА — ревматоидный артрит.
 Источник: адаптировано из [21].
Note. RA — rheumatoid arthritis. Source: Kruger K. et al. BMJ Open 2018; 8: e021082 (adapted from [21])

Рис. 6. Частота позитивного ответа на голимумаб у больных псориазическим артритом в исследовании GO-NICE

Fig. 6. The frequency of positive response to golimumab in PsA patients in the GO-NICE study



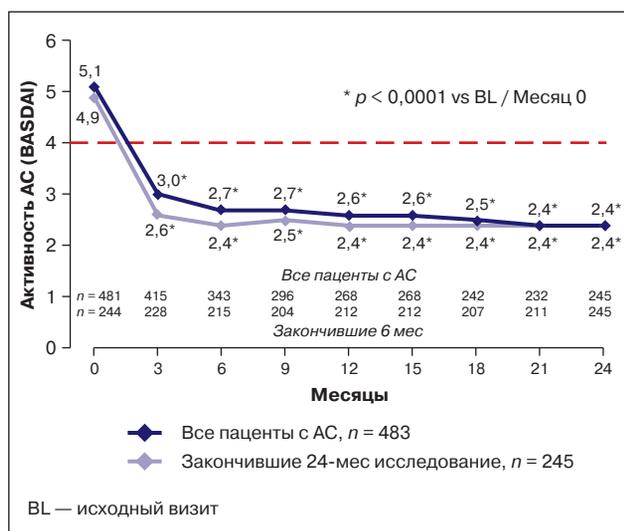
Примечание. ПсА — псориазический артрит.

Источник: адаптировано из [21].

Note. PsA — psoriatic arthritis. Source: Kruger K. et al. BMJ Open 2018; 8: e021082 (adapted from [21])

Рис. 7. Динамика BASDAI за 6 мес применения голимумаба у больных анкилозирующим спондилоартритом в исследовании GO-NICE

Fig. 7. Dynamics of the BASDAI for 6 months of golimumab use in AS patients in the GO-NICE study



Примечание. АС — анкилозирующий спондилоартрит.

Источник: адаптировано из [21].

Note. AS — ankylosing spondylitis. Source: Kruger K. et al. BMJ Open 2018; 8: e021082 (adapted from [21])

позитивный ответ на голимумаб отмечался через 6 мес (в исследовании GO-REVEAL позитивный ответ через 6 мес был у 70% пациентов) и у 76,9% — через 2 года. У пациентов с анкилозирующим спондилоартритом индекс BASDAI снизился к концу исследования с 5,1 до 2,4 балла. Для сравнения в исследовании GO-RAISE индекс BASDAI к 2 годам терапии снизился с 6,6 до 4,2 баллов на дозе голимумаба 50 мг подкожно.

У 56,4% из 1613 больных, кто получил хотя бы одну дозу голимумаба, зарегистрировано как минимум одно

нежелательное явление. Тяжелые нежелательные явления отмечены у 5,3% пациентов с ревматоидным артритом, у 5,1% — с псориазическим артритом, у 4,2% — с анкилозирующим спондилоартритом; серьезные нежелательные явления — у 14,3; 12,8 и 10,9% соответственно. Туберкулезная инфекция или позитивный тест на туберкулез зарегистрированы как нежелательные явления у 4 больных. Для 2 пациентов врач отметил возможную связь с лечением (туберкулез легких и микобактериальная инфекция), в двух других случаях связи с лечением врач не отметил (туберкулез и позитивные тесты на туберкулез). В целом, по заключению авторов, переносимость голимумаба в данном исследовании была хорошей. Большинство нежелательных явлений были слабой или умеренной степени тяжести, новых реакций не отмечено. Наибольшая частота нежелательных и серьезных нежелательных явлений была в группе больных ревматоидным артритом (наибольший для трех групп средний возраст больных). Профиль нежелательных явлений соответствовал результатам рандомизированных контролируемых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рандомизированных клинических исследованиях, а также в исследованиях реальной клинической практики голимумаб показал эффективность в достижении быстрого ответа на терапию и улучшении различных аспектов ревматологических заболеваний, в том числе комплексных, а также касающихся качества жизни и работоспособности. В наблюдательных исследованиях терапия голимумабом обеспечивала устойчивое длительное сохранение достигнутых результатов терапии на протяжении как минимум 5 лет. Профиль безопасности соответствовал в целом профилю безопасности ингибиторов TNF α , при этом в отношении туберкулеза как одного из наиболее обсуждаемых аспектов безопасности было показано, что превентивная терапия в случае положительного результата скрининга нивелирует риски реактивации инфекции на фоне терапии голимумабом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «МСД Фармасьютикалс» (MSD).

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of MSD Pharmaceuticals Ltd.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи получала гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от ООО «МСД Фармасьютикалс» (MSD).

CONFLICT OF INTERESTS

N.V. Chichasova received fees for consulting services in the field of scientific and educational activities (educational services, scientific articles, participation in expert councils, participation in research, etc.) from MSD Pharmaceuticals Ltd.

ORCID

Н. В. Чичасова

<https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
2. Ревматология. Российские клинические рекомендации. / Под ред. акад. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. — 456 с. [*Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii*. Ed by Nasonov EL. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ).]
3. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):789–796. doi: 10.1136/ard.2008.099010.
4. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, et al. Safety and efficacy of subcutaneous golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: final 5-year results of GO-FORWARD trial. *J Rheumatol*. 2016;43(2):298–306. doi: 10.3899/jrheum.150712.
5. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):817–824. doi: 10.1136/ard.2011.200317.
6. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, et al. Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: pos hoc analysis of the GO-FORTH study. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):323–330. doi: 10.3109/14397595.2015.1086041.
7. 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 rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2272–2283. doi: 10.1002/art.24638.
8. Emery P, Fleischmann RM, Strusberg I, et al. Efficacy and safety of subcutaneous Golimumab in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis: five-year results of a randomized clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):744–752. doi: 10.1002/acr.22759.
9. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374(9685):210–221. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7.
10. Smolen JS, Kay J, Doyle M, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors; findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:14. doi: 10.1186/s13075-015-0516-6.
11. Huffstutter JE, Kafka S, Brent LH, et al. Clinical response to golimumab in rheumatoid arthritis patients who were receiving etanercept or adalimumab: results of a multicenter active treatment study. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):657–666. doi: 10.1080/03007995.2016.1277195.
12. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3402–3412. doi: 10.1002/art.23969.
13. Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):661–667. doi: 10.1136/ard.2011.154799.
14. 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 Rheum Dis*. 2012;71(6):878–884. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200308.
15. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis; results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1107–1113. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203075.
16. Deodhar A, Braun J, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):757–761. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205862.
17. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2702–2712. doi: 10.1002/art.39257.
18. Bao C, Huang F, Khan MA, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1654–1663. doi: 10.1093/rheumatology/keu132.
19. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976–986. doi: 10.1002/art.24403.
20. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1689–1694. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902.
21. Kruger K, Burmester GR, Wassenberg S, et al. Effectiveness and safety of golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis under real-life clinical conditions: non-interventional GO-NICE study in Germany. *BMJ Open*. 2018;8(6):e021082. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021082.