

Безопасность голимумаба по данным клинических исследований

Лукина Г.В., Сигидин Я.А.

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

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

Контакты: Галина Викторовна Лукина; gvl3@yandex.ru

Contact: Galina Lukina; gvl3@yandex.ru

Поступила 12.05.14

В обзоре представлен анализ исследований, посвященных безопасности применения голимумаба (ГЛМ) в ревматологии. Этот препарат был последним внедренным в практику ингибитором ФНО α , и поэтому оценка его переносимости особенно актуальна. Полученные в ходе крупных клинических исследований данные свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности ГЛМ. Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) были инфекции, в большинстве случаев нетяжелые. Частота инфекций при назначении ГЛМ в дозе 100 мг была выше, чем при его применении в дозе 50 мг. Общая частота злокачественных опухолей за период наблюдения до 160 нед не повысилась. Однако частота лимфом среди получавших ГЛМ в дозе 100 мг оказалась выше по сравнению с ГЛМ в дозе 50 мг, общей популяцией и особенно с группой плацебо. НР были равномерно распределены среди пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. В целом полученные данные соответствуют материалам о безопасности ранее применявшихся ингибиторов ФНО α . Каких-либо принципиально новых НР не встретилось. Необходимо накапливать данные по применению ГЛМ в условиях реальной клинической практики, что позволит более объективно определить его место в современной терапии ревматических заболеваний.

Ключевые слова: голимумаб; безопасность; нежелательные реакции; ревматические заболевания.

Для ссылки: Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Безопасность голимумаба по данным клинических исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):200–203.

GOLIMUMAB SAFETY ACCORDING TO CLINICAL FINDINGS

Lukina G.V., Sigidin Ya.A.

The review analyzes trials dealing with the safety of golimumab (GLM) used in rheumatology. This drug was the latest tumor necrosis factor α (TNF- α) inhibitor introduced into clinical practice and therefore the estimation of its tolerability is particularly relevant. The data obtained in large-scale clinical trials suggest that GLM has a good safety profile. The most common adverse events (AE) were infections, more often mild. The rate of infections was higher with the use of GLM 100 mg than with that of 50 mg. The overall cancer rate did not increase during a follow-up of less than 160 weeks. However, the rate of lymphomas in patients receiving GLM 100 mg proved to be higher than in those taking GLM 50 mg, in the general population, and in the placebo group in particular. AE were evenly distributed among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. Overall, the findings are in agreement with the data on the safety of previously used TNF- α inhibitors. No fundamentally new AE have been encountered. It is necessary to accumulate data on the use of GLM in real clinical practice, which will be able to more objectively define its place in the current therapy of rheumatic diseases.

Key words: golimumab; safety; adverse events; rheumatic diseases.

For reference: Lukina GV, Sigidin YaA. Golimumab safety according to clinical findings. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):200–203.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-200-203>

За последние 20 лет в лечении ревматоидного артрита (РА) и других ревматических заболеваний (РЗ) достигнуты огромные успехи. Это в первую очередь связано с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), целенаправленно воздействующих на важнейшие звенья патогенеза РА [1, 2].

Первой и наиболее хорошо изученной биологической «мишенью» при РА оказался фактор некроза опухоли α (ФНО α). Этот цитокин не только обладает прямым провоспалительным и деструктивным действием в отношении всех компонентов сустава, но и индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ8 и др. [3, 4]. Эти свойства ФНО α послужили теоретическим обоснованием для формирования нового направления в лечении РА и других иммуновоспалительных РЗ – антицитокиновой терапии. В настоящее время в России официально зарегистрировано пять препаратов, ингибирующих биологическую

активность ФНО α : инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол и голимумаб (ГЛМ). Широкое использование ингибиторов ФНО α в терапии РА, анкилозирующего спондилита (АС), псориатического артрита (ПСА) и других воспалительных заболеваний суставов позволило принципиально усовершенствовать всю систему лечения этих болезней [5–7]. Антицитокиновая терапия позволяет за относительно короткий период значительно уменьшить клинико-лабораторные проявления заболевания и затормозить костную деструкцию. Достижение ремиссии стало реальной задачей практической ревматологии. Отмечено, что ингибиторы ФНО α уменьшают потребность больных РА в срочной медицинской помощи и улучшают их трудоспособность [8]. Смертность больных РА при лечении этими препаратами снижается (за счет сокращения причин смерти, не связанных с инфекциями) [9], что является ярким показателем их значения в лечении РЗ.

Ингибиторы ФНО α применяются в ревматологии около 15 лет; профиль их безопасности в целом хорошо изучен и считается сопоставимым для таких препаратов, как адалимумаб [10], цертолизумаба пэгол [11], этанерцепт [12] и инфликсимаб [13].

ГЛМ был последним внедренным в практику ингибитором ФНО α , он официально разрешен для клинического применения в России в мае 2012 г.

Этот препарат представляет собой моноклональное антитело к ФНО α , полностью состоящее из человеческого белка. Он способен связывать растворимую и мембранную формы ФНО α . ГЛМ рассчитан на внутривенное или на гораздо более удобное подкожное введение по 50 или 100 мг с 4-недельными интервалами. Указывалось, что при пре-клинических исследованиях он нейтрализовал ФНО α более эффективно, чем другие ингибиторы этого цитокина. Кроме того, лечебное действие ГЛМ у больных РА проявлялось при относительно низких концентрациях препарата в крови [14]. Период полувыведения из организма колеблется от 7 до 20 дней, в среднем составляя 12 дней.

В многоцентровом двойном слепом исследовании было показано, что ГЛМ вызывал значительное клиническое улучшение у больных РА, которые ранее были вынуждены прекратить лечение другими ингибиторами ФНО α (в большинстве случаев из-за неэффективности). Переносимость препарата была хорошей, ни в одном случае не отмечено его отмены в связи с нежелательными реакциями (НР) [15].

В исследовании E. Keystone и соавт. [16], включавшем 444 больных активным РА с недостаточным лечебным эффектом метотрексата (МТ), отмечено, что через 14 нед лечения клиническое улучшение при монотерапии ГЛМ достигалось чаще, чем при монотерапии МТ. Сочетание ГЛМ (как 50 мг, так и 100 мг каждые 4 нед подкожно) с МТ значительно превосходило эффект монотерапии МТ. Комбинация этих препаратов сопровождалась, однако, учащением НР.

Поскольку ГЛМ был разработан позднее других ингибиторов ФНО α , то особенности его клинического применения, в том числе безопасность, изучены не столь полно. Поэтому их анализ представляется очень актуальной задачей.

Важные данные о безопасности ГЛМ были получены в ходе плацебоконтролируемых и открытых испытаний этого препарата с длительностью до 160 нед [17]. К ним относятся основные исследования ГЛМ при РА (GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER), при ПсА (GO-REVEAL) и при АС (GO-RAISE). Они включали рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые периоды его изучения, после которых следовали длительные открытые периоды наблюдения, в значительной степени направленные на оценку безопасности лечения. Ниже мы приводим обобщенную характеристику НР, встретившихся при назначении ГЛМ.

В ходе указанных выше пяти исследований 639 пациентов получали плацебо (ПЛ), 1226 — ГЛМ подкожно в дозе 50 мг, и 1501 — ГЛМ подкожно в дозе 100 мг. Некоторые пациенты были отнесены более чем в одну группу в связи с досрочным изменением режима терапии, переходом в другие группы и/или изменением дозы ГЛМ. Больные РА составляли среди них 66,9%, АС — 15,5%, ПсА — 17,6%.

В течение 16-недельного плацебоконтролируемого периода число пациентов, у которых были зарегистрированы НР (одна и более), оказалось сопоставимым во всех группах: ПЛ — 64,2%, ГЛМ в дозе 50 мг — 67,9% и ГЛМ

в дозе 100 мг — 65,7%. Наиболее распространенными НР были инфекции. При назначении ГЛМ более чем у 5% пациентов отмечались только инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и тошнота. Серьезные НР (СНР) в этот период наблюдения были зарегистрированы при назначении ПЛ у 4,9%, ГЛМ 50 мг — у 4,4% и ГЛМ 100 мг — у 3,6% пациентов. В связи с этим прекратили лечение досрочно 2,8; 2,6 и 1,8% больных соответственно. Наиболее распространенными СНР также были инфекции.

До 160-й недели развитие хотя бы одной НР было зарегистрировано у 73,6; 85,6 и 86,7% больных, получавших ПЛ (средняя продолжительность наблюдения 28,1 нед), ГЛМ 50 мг (93,4 нед) и ГЛМ 100 мг (115,1 нед) соответственно. В целом НР были равномерно распределены среди пациентов с РА, ПсА и АС.

НР, зарегистрированные до 160-й недели более чем у 5% пациентов в каждой из сравниваемых групп, по своему характеру были сопоставимы с НР, встретившимися во время плацебоконтролируемого периода. Во всех группах наиболее распространенными НР оставались инфекции (ПЛ — 34,6%; ГЛМ 50 мг — 60,4%; ГЛМ 100 мг — 64,3%). Таким образом, количество инфекций при использовании ГЛМ было практически в два раза больше, чем в группе ПЛ. Следует иметь в виду, однако, что продолжительность наблюдения среди леченных ГЛМ была в 3–4 раза больше, чем у получавших ПЛ. Скорректированная по времени лечения частота инфекций при назначении ГЛМ в дозе 100 мг была выше, чем при его применении в дозе 50 мг: 5,09 на 100 пациенто-лет и 3,03 на 100 пациенто-лет соответственно. Интересно, что частота инфекций в группе ПЛ при этом оказалась максимальной — 5,31 на 100 пациенто-лет.

Среди получавших ГЛМ пациентов серьезные инфекции при РА встречались чаще (9,1%), чем у больных ПсА (2,5%) и АС (4,8%). Серьезные инфекции, но не инфекции в целом или оппортунистические инфекции, чаще встречались у леченных ГЛМ пациентов, которые в начале исследования получали внутрь глюкокортикоиды, но это различие не достигло степени достоверности.

ФНО α участвует в развитии иммунных реакций против инфекций, и поэтому применение его ингибиторов в качестве лечебного средства приводит к снижению иммунной защиты организма и повышению его восприимчивости к различным инфекциям, включая туберкулез [18, 19]. Реактивация инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, является одним из наиболее серьезных осложнений у пациентов, получающих ингибиторы ФНО α . Тщательный скрининг, направленный на выявление латентной туберкулезной инфекции и раннюю диагностику случаев активного туберкулеза, позволяет оценить целесообразность назначения ГИБП и профилактического применения противотуберкулезных средств, приводя к снижению заболеваемости и смертности [20].

Традиционно скрининг на наличие активного или латентного туберкулеза проводили с использованием кожной туберкулиновой пробы (проба Манту), которая, однако, имеет ряд ограничений. Они включают как ложноположительные реакции у получивших ранее вакцину BCG, так и ложноотрицательные у иммунокомпрометированных больных [20]. Кроме того, нередко возникают разногласия в количественной оценке пробы Манту. Новые методы тестирования на туберкулез, включая интерфероновый тест (QFT-GIT) [21] и тест T-SPOT.TB, основанный на иммуноферментном анализе [22], характеризуются более высо-

кой чувствительностью и специфичностью в отношении выявления латентной туберкулезной инфекции.

С целью уменьшить риск развития туберкулеза в рамках программы исследований ГЛМ применялась новая комплексная программа скрининга этого заболевания, включавшая три теста (интерфероновый, кожная туберкулиновая проба и рентгенография грудной клетки) и последующий тщательный мониторинг [23]. Эта стратегия была разработана в связи с тем, что для изучения ГЛМ предполагалось включение большого количества пациентов из стран, эндемичных по туберкулезу. При этом известно, что риск активного туберкулеза, связанного с применением ингибиторов ФНО α , значительно превышает фоновую частоту заболевания [24]. Частота выявления латентного туберкулеза в исследованной популяции составила 13,8% (317 человек). Из них положительные результаты интерферонового теста были у 161, кожной туберкулиновой пробы – у 215, обоих тестов – у 59.

В ходе данной программы у 5 пациентов был диагностирован активный туберкулез, несмотря на отрицательные результаты кожной туберкулиновой пробы и интерферонового теста до лечения. Все эти 5 случаев наблюдались в регионах, эндемичных по туберкулезу. Два из них были зарегистрированы на Филиппинах, где частота туберкулеза одна из самых высоких в Азии: 290 на 100 тыс. в 2007 г. [25]. Остальные случаи были установлены в Тайване, Южной Корее и Украине, где частота туберкулеза составляет около 70, 90 и 100 на 100 тыс. соответственно, что значительно выше, чем в США (5,1 на 100 тыс. в 2007 г.). В трех случаях была предположена первичная инфекция, остальные два были расценены как реактивация латентного туберкулеза.

В то же время среди 317 больных с латентным туберкулезом, которым одновременно с ГЛМ был назначен изониазид, развития активного туберкулеза в течение 1 года не было зарегистрировано ни у одного пациента.

При более длительном наблюдении (до 160 нед) туберкулез был диагностирован у 15 пациентов с РА и одного с АС. Чаще всего встречался легочный туберкулез, все пациенты проживали за пределами Северной Америки (в Азии, Европе и Южной Америке). Более высокая частота туберкулеза (0,35 на 100 пациенто-лет) и оппортунистических инфекций (0,24 на 100 пациенто-лет) наблюдалась при применении ГЛМ в дозе 100 мг в сравнении с его дозой 50 мг (0,17 на 100 пациенто-лет и 0,13 на 100 пациенто-лет). Соответствующие показатели в группе ПЛ были достоверно ниже [17].

Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы в группах ПЛ у 57 (8,9%) пациентов, ГЛМ 50 мг – у 192 (15,4%) и ГЛМ 100 мг – у 325 (21,7%). Среди них 31 (4,9%), 92 (7,4%) и 158 (10,5%) пациентов соответственно прекратили прием исследуемого препарата досрочно в связи с развитием НР.

До 160-й недели умерли 22 пациента: один из группы ПЛ (0,16%), 7 (0,5%) получавших ГЛМ в дозе 50 мг и 14 (0,9%) леченных ГЛМ в дозе 100 мг. Скорректированная по времени частота летальных исходов составила 0,52 на 100 пациенто-лет для плацебоконтролируемого периода и 0,41 на 100 пациенто-лет для периода до 160 нед среди пациентов, получавших ГЛМ в дозе 100 мг. В группе леченных ГЛМ по 50 мг она оказалась несколько меньше (0,27 и 0,30 на 100 пациенто-лет соответственно). Статистически достоверных различий между группами с применением различных доз ГЛМ, а также между ними и группой ПЛ получено не было.

Причинами смерти были сердечно-сосудистые осложнения у 6 пациентов, злокачественные опухоли – у 5, инфекции – у 3, гипогликемическая кома, передозировка препарата и гепатит, не связанный с лечением несчастный случай – по одному. У 4 больных причина смерти осталась неизвестной. Доля умерших пациентов, получавших ГЛМ, была выше в группе с РА (1,2%), по сравнению с ПсА (0,5%). Среди больных АС случаев смерти не было.

Общая частота злокачественных опухолей за период наблюдения (160 нед) во всех группах не повысилась. Аналогичные результаты были получены для немеланомного рака кожи. Однако частота лимфом в течение периода наблюдения оказалась выше среди получавших ГЛМ в дозе 100 мг (0,18 на 100 пациенто-лет), по сравнению с ГЛМ в дозе 50 мг (0,04 на 100 пациенто-лет), общей популяцией США и особенно с группой ПЛ (не было ни одного случая лимфом). Период, в течение которого развивались лимфомы, был различным: в течение 1 года – два пациента, 2 лет – два, 3 лет – один, 4 лет – два.

Среди пациентов, получавших ГЛМ, развитие **аутоиммунных осложнений** регистрировалось редко: волчаночноподобный синдром – 1 (0,05%); системная красная волчанка – 1 (0,05%); пустулезный псориаз – 11 (0,5%); васкулитная сыпь – 4 (0,2%); васкулит с антителами к цитоплазме нейтрофилов – 1 (0,05%). Ни у одного из пациентов группы ПЛ таких НР не было. Не было зарегистрировано также анафилактических реакций или реакций типа сывороточной болезни.

Демиелинизация была зарегистрирована только у трех пациентов с РА, получавших ГЛМ в дозе 100 мг, что составляет 0,12 на 100 пациенто-лет.

При длительном (до 160 нед) применении ГЛМ у 5 пациентов развились СНР со стороны **печени и желчевыводящих путей** с превышением уровнем аланинаминотрансферазы верхней границы нормы в 3 раза и более. Среди них у двух пациентов (по одному с РА и АС) был зарегистрирован холелитиаз, у одного больного АС – стеноз печеночного протока, у одного пациента с РА – острый гепатит с развитием печеночной недостаточности. После биопсии печени у него началось внутрибрюшное кровотечение, и впоследствии больной умер. У одного пациента с АС было отмечено бессимптомное увеличение содержания уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы, превышавшее верхнюю границу нормы более чем в 5 раз

Реакции в месте инъекций были преимущественно легкой степени выраженности и встретились при назначении ГЛМ 100 мг у 6,7%, ГЛМ 50 мг – у 4,7%, ПЛ – у 2,2%. Только у одного пациента после инъекции 100 мг ГЛМ была зарегистрирована тяжелая реакция в месте инъекции, приведшая к отмене препарата.

Таким образом, полученные в ходе клинических исследований данные о переносимости ГЛМ соответствуют материалам о безопасности ранее применявшихся ингибиторов ФНО α [26–28]. Каких-либо принципиально новых НР не зарегистрировано.

Обладая значительным клиническим эффектом и благоприятным профилем безопасности, ГЛМ заслуживает более широкого внедрения в терапию РА, ПсА и АС. В настоящее время необходимо накапливать данные по его применению в условиях реальной клинической практики, которые позволят более объективно определить место ГЛМ в терапии РЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–74. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60784-3
- Насонов ЕЛ. Перспективы лечения ревматических заболеваний в начале 21 века. *Терапевтический архив*. 2011;(5):5–9. [Nasonov EL. Prospects for treatment of rheumatic diseases in the early 21st century. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;(5):5–9. (In Russ.)].
- Feldman M, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev*. 2008;223:7–19. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00626.x
- Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:308–15. doi: 10.1016/j.coph.2010.01.005
- Насонов ЕЛ. Место голимумаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;51(Прил. 3):2–10. [Nasonov EL. Place of golimumab in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Прил. 3):2–10. (In Russ.)].
- Эрдес ШФ. Применение голимумаба при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2012;51(Прил. 3):11–6. [Erdes ShF. The use of golimumab in ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Прил. 3):11–6. (In Russ.)].
- Коротаяева ТВ. Результаты оценки эффективности и безопасности голимумаба — нового ингибитора фактора некроза опухоли альфа в лечении псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;51(Прил. 3):17–22. [Korotayeva TV. The results of evaluation of the effectiveness and safety of golimumab — new inhibitor of tumor necrosis factor Alfa treatment of psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Прил. 3):17–22. (In Russ.)].
- Beevor CP, Hull R, Thomas A, et al. Anti TNFa therapy reduce emergency health services usage. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 Suppl II:176.
- Gomez-Reino JJ, Dasgupta B, Haugeberg G, et al. Mortality rate is reduced in RA patients treated with TNF antagonists. Data from Biobadaser. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 Suppl II:318.
- Abbott Laboratories. Humira (adalimumab) [highlights of prescribing information]. Last revised September 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125057s232lbl.pdf (accessed 17 Apr 2013).
- UCB Inc. Cimzia (certolizumab) [highlights of prescribing information]. Last revised November 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125160s189lbl.pdf (accessed 17 Apr 2013).
- Amgen Wyeth, manufactured by Immunex. Enbrel (etanercept) [highlights of prescribing information]. Last revised December 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103795s5507lbl.pdf (accessed 17 Apr 2013).
- Janssen Biotech, Inc. Remicade (infliximab) [highlights of prescribing information]. Last revised March 2013. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103772s5345lbl.pdf (accessed 17 Apr 2013).
- Zhou H, Xu Z, Rahman MU, et al. Exposure–efficacy assessment of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:514.
- Smolen J, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis*. 2008;67 Suppl II:50–1.
- Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:789–96. doi: 10.1136/ard.2008.099010
- Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204195
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122–7. doi: 10.1002/art.11137
- Насонов ЕЛ, Козлов РС, Якушин СБ. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006;(4):1–11. [Nasonov EL, Kozlov RS, Yakushin SB. Infectious complications of therapy of tumor necrosis factor blockers: forewarned — is forearmed. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2006;(4):1–11. (In Russ.)].
- Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl:i2–29. doi: 10.1136/ard.2009.123885
- Cellestis. QuantiFERON-TB Gold clinicians guide and QuantiFERON-TB Gold In-Tube method package insert. Available from: www.cellestis.com
- Oxford Immunotec. T-SPOT.TB. Available from: http://www.oxfordimmunotec.com/T-SPOT_International
- Hsia E, Cush J, Eric L, et al. Comprehensive tuberculosis screening program in patients with inflammatory arthritides treated with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in phase III clinical trials. *Arthritis Care Res*. 2013 Feb;65(2):309–13. doi: 10.1002/acr.21788
- Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al.; on behalf of the BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766–72. doi: 10.1002/art.21043
- Available from: www.who.int/tb/country/data/download/en/index.html
- Janssen Biotech, Inc. Simponi (golimumab) [highlights of prescribing information]. Last revised November 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125289s070lbl.pdf (accessed 17 Apr 2013).
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2
- Kay J, Rahman MU. Golimumab: A novel human anti-TNF-alpha monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. *Core Evid*. 2010;4:159–70.