

Биоаналоги в ревматологии

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила 31.10.16

Одно из наиболее ярких достижений фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека конца XX в. связано с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП). Однако внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику не только позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИВЗ, но и привело к кардинальному удорожанию лечения. Прогресс в разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП связан со многими факторами, в том числе с окончанием срока действия патентов на многие оригинальные ГИБП, такие как инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб. За последние 5 лет было разработано и продолжает разрабатываться большое число биоаналогов ГИБП. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency — ЕМА), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration — FDA) разработали регуляторные основы, общие требования к производству и характеристике биоаналогов. В Федеральном законе от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"» биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) определяется как биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. В обзоре представлены современные данные, касающиеся требований к биоаналогам ГИБП, применяемым для лечения ИВЗ, их взаимозаменяемости и перспектив применения в клинической практике. Особое внимание уделяется биоаналогу химерных моноклональных антител к фактору некроза опухоли α инфликсимаба — препарату Фламмегис (Flammegis; Egis Pharmaceuticals, Венгрия), который зарегистрирован в России для лечения РА, анкилозирующего спондилита и других ИВЗ, а также биоаналогу химерных моноклональных антител к В-лимфоцитам ритуксимаба — препарату Ацеллбия, III фаза клинических испытаний которого завешается. Сформулированы предварительные положения и рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», касающиеся места биоаналогов в ревматологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; биоаналоги.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628–640.

BIOSIMILARS IN RHEUMATOLOGY

Nasonov E.L.^{1,2}

One of the most striking achievements in the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis (RA) and other human immunoinflammatory diseases (IIDs) late in the 20th century is associated with the design of a fundamentally new group of medications that received the name biological agents (BAs). However, the introduction of innovative BAs into clinical practice not only could enhance the efficiency of therapy and improve prognosis in patients with the most severe forms of IIDs, but has also led to a dramatic increase in the cost of treatment. Progress in the design of biosimilars is related to many factors, including expiry of the term of patents for many brand-name BAs, such as infliximab, adalimumab, etanercept, and rituximab. Over the last 5 years, a large number of biosimilars have been designed and their design is being continued. The European Medicines Agency, the World Health Organization, and the U.S. Food and Drug Administration have developed a regulatory framework and general requirements for the manufacture and characteristics of biosimilars. Federal Law No. 429-FZ «On Amendments to the Federal Law "On Circulation of Medicines"» dated December 22, 2014 defines a biosimilar drug as a biological medicine product that is similar to the parameters of quality, efficiency, and safety with the reference biologic drug in the same formulation, and the same route of administration. The review presents an update on the requirements for biosimilars used to treat IIDs, their interchangeability and promises in further clinical application. Particular emphasis is laid on the chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor- α infliximab biosimilar Flammegis (Egis Pharmaceuticals, Hungary), that has been registered in Russia for the treatment of RA, ankylosing spondylitis and other IIDs, as well as the chimeric monoclonal antibodies to B-lymphocytes rituximab biosimilar Acellbia in a phase III clinical trial that is in the closing stage. Preliminary provisions and recommendations of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia» concerning the place of biosimilars in rheumatology are formulated.

Key words: rheumatoid arthritis; biological agents; biosimilars.

For reference: Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):628–640 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-628-640>

Одно из важных достижений фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека конца XX в. связано с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1–3] (табл. 1). Прогресс в изучении иммунопатологии ревматических болезней

позволил идентифицировать наиболее важные «мишени» для терапии ГИБП — «провоспалительные» цитокины и некоторые мембранные молекулы иммунокомпетентных клеток (так называемые «иммунные контрольные точки» — immune check points), играющие фундаментальную роль в иммунопатогенезе ИВЗ [4]. Благодаря достижениям молекулярной биологии и биотехнологии была

Таблица 1 Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения ИВЗ

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Путь введения	Другие зарегистрированные показания
<i>Ингибиторы ФНОα</i>				
Инфликсимаб (ИНФ)	Химерные МАТ к ФНО α	Ингибция связывания ФНО с рецептором	В/в	РА, БК, ЯК, АС, ПсА, бляшечный псориаз
Адалимуаб (АДА)	Человеческие МАТ к ФНО α	То же	П/к	РА, БК, ЯК, АС, ПсА, ЮИА, бляшечный псориаз
Голимумаб (ГЛМ)	То же	« «	П/к	РА, АС, ПсА
Цертолизумаба пэгол (ЦЗП)	Пэгилированный Fab' фрагмент гуманизированных МАТ к ФНО α	« «	П/к	РА, БК
Этанерцепт (ЭТЦ)	Гибридный человеческий ФНО-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	« «	П/к	РА, ЮИА, ПсА
<i>ГИБП с другим механизмом действия</i>				
Абатацепт (АБЦ)	Гибридный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с CH2- и CH3-доменами IgG1	Ингибция стимуляции Т-клеток	В/в и п/к	РА, ЮИА
Тоцилизумаб (ТЦЗ)	Гуманизированные МАТ к ИЛ6Р	Блокирование сигнализации ИЛ6-рецепторов	В/в и п/к	РА, полиартикулярный и системный ЮИА
Ритуксимаб (РТМ)	Химерные МАТ к CD20-антигену В-клеток	Истощение (деплегия) В-клеток	В/в	РА, АНЦА-ассоциированный васкулит

Примечание. ФНО α – фактор некроза опухоли α , РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориазический артрит, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, МАТ – моноклональные антитела, ИЛ – интерлейкин; в/в – внутривенно, п/к – подкожно.

решена проблема широкомасштабного производства МАТ и рекомбинантных белков, безопасных при введении в организм человека.

Следует, однако, подчеркнуть, что внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику не только позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИВЗ, но и привело к кардинальному удорожанию лечения [5]. Например, уровень продаж оригинальных ГИБП (по всем показаниям, включая ревматологические) в 2016 г. превысил 200 млрд долларов США. Поскольку, по данным эпидемиологических исследований, существует прямая связь между применением ГИБП при РА и показателем валового национального продукта на душу населения [6, 7], очевидно, что снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП, а следовательно, увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является одной из приоритетных задач здравоохранения всех стран мира.

Огромный интерес к разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, наблюдающийся в последние годы, связан со многими факторами [8–11], в том числе с окончанием срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП (табл. 2). Не удивительно, что за последние 5 лет многие крупные биотехнологические компании включились в разработку биоаналогов ГИБП (табл. 3). По предварительным оценкам, внедрение в клиническую практику биоаналогов ГИБП позволит сэкономить в промежутке между 2007 и 2020 гг. в Европе 11,8–33,4 млрд евро и за период с 2014 по 2024 г. 44,2 млрд долларов США [12, 13]. Однако, согласно опросу, проведенному в разных странах мира, только половина врачей-ревматологов осведомлены о базовых отличиях биоаналогов от оригинальных ГИБП и «дженериков» лекарственных препаратов [14].

В 2005 г. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency – ЕМА) [15], а в 2009 г. – Все-

мирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработали директивы, в которых были обобщены требования к производству и характеристике биоаналогов [16]. Дефиниции понятия «биоаналог», сформулированные наиболее авторитетными регуляторными органами в разных странах мира, суммированы в табл. 4 [16–18].

В Федеральном законе от 22 декабря 2014 г. №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"» даются следующие определения биотехнологических лекарственных препаратов (оригинальных ГИБП) и биоаналогов [19]. «Биотехнологические лекарственные препараты – лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих), гибридного метода производства моноклональных антител» (п. 7.1). «Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоана-

Таблица 2 Патентная защита оригинальных ГИБП

ГИБП	Патентная защита, год окончания действия патентов	
	Европа	Америка
ТЦЗ (Актелма)	2017	2022
ЦЗП (Цимзия)	2021	2024
ЭТЦ (Энбрел)	2015	2028
АДА (Хумира)	2018	2016
АБЦ (Оренсия)	2017	2018
ИНФ (Ремикейд)	2015	2018
РТМ (Мабтера)	2013	2016
ГЛМ (Симпони)	2024	2024
УСТ (Стелара)	2024	2023

Примечание. УСТ – устекикумаб.

Таблица 3 Биоаналоги, разрабатываемые для лечения ревматических заболеваний

Биоаналоги	Показания	Статус	Фармакологические компании
ЭТЦ (GP2015)	РА, ПсА, АС, неаксиальный АС	Представлена лицензия. Лонч в 2017 г.	Sandoz, Novartis
ЭТЦ (SB4)	РА, ЮИА, ПсА, АС	Представлен пре-регистрационный файл в ЕМА. Лонч в 2016 г.	Biogen, Samsung Bioepsis
ЭТЦ (CHS-0214)	РА	РПКИ фазы III. Окончание в мае 2016 г.	Baxter, Coherus Biosciences
РТМ (ABP 798)	РА	РПКИ фазы III. УК Лонч в 2017 г.	Amgen
РТМ (BI695500)	РА	РПКИ фазы III. Лонч в 2017 г.	Boehringer Ingelheim
РТМ (СТР10)	РА	РПКИ фазы I и фазы III. Лонч в 2018 г.	Sandoz, Celltrion
РТМ (МК8808)	РА	РНКИ фазы I. Лонч в 2017 г.	Merck Sharp & Dohme, Akebia
АДА (ABP 501)	РА	РНКИ фазы III. Лонч в 2018 г.	Amgen
АДА (BI-695501)	РА	РПКИ фазы III. Лонч в 2018 г.	Boehringer Ingelheim
АДА (CHS-1420)	РА	РПКИ фазы I. Лонч в 2018 г.	Coherus Biosciences
АДА (M923)	РА	РПКИ фазы III. Лонч в 2018 г.	Baxter
АДА (PF- 06410293)	РА	РПКИ фазы III. Лонч в 2018 г.	Pfizer
АДА (SB5)	РА	РПКИ фазы III. Лонч в 2017 г.	Samsung Bioepsis

лог) — биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения» (п. 12.2). «Референтный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями части 3 статьи 18 настоящего Федерального закона, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата» (п. 11). «Терапевтическая эквивалентность — достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению» (п. 12.1).

Напомним, что лекарственные препараты, определяемые как «дженерики», представляют собой небольшие химически синтезированные неорганические молекулы, которые содержат тот же самый активный ингредиент, что и оригинальные препараты. Биоаналоги часто рассматриваются как дженерики ГИБП. Однако, учитывая их большую молекулярную массу, сложность структуры

и применение трудоемких биотехнологических методов для их производства, практически невозможно создать биоаналог, идентичный оригинальному ГИБП (табл. 5). Согласно директивным документам ЕМА и FDA, биоаналоги ГИБП должны иметь идентичную аминокислотную последовательность с оригинальным препаратом [20, 21], что, однако, не гарантирует отсутствие определенных различий в отношении их фармакологических и клинических характеристик. В процессе производства создаются предпосылки для существенной вариативности структуры биопрепаратов на стадии трансляции (первичная аминокислотная последовательность, модификация аминокислот) и посттрансляционной стадии (дополнительная модификация аминокислот, структурные изменения высокого порядка, связанные со «складчатостью» молекулы белка и взаимодействием белков друг с другом). Это может быть связано с типом клеток (млекопитающие, бактерии, дрожжи), векторов (молекула нуклеиновой кислоты, передающая генетический материал другой клетке), используемых для производства белка, методов очистки и хранения биопрепаратов.

Процесс оценки качества биоаналогов очень сложный и включает изучение первичной, вторичной, третичной и четвертичной структур белка, посттрансляционные модификации и функциональную активность [20–23]. Примечательно, что аналитические характеристики оригинальных ГИБП также могут с течением времени существенно меняться в процессе их производства (рис. 1). Это

Таблица 4 Биоаналоги ГИБП (биосимиляры): определения

Страна/регион	Терминология	Определение
Европа (ЕМА)	Биосимиляр (или сходный биологический медицинский продукт)	Биологический медицинский продукт, содержащий «версию» активной субстанции, уже авторизованную в оригинальном биологическом медицинском продукте («референтном» медицинском продукте). Биосимиляр должен быть сходен с «референтным» медицинским продуктом в отношении качества, структуры, биологической активности, безопасности и эффективности, которая доказана в процессе всесторонних сравнительных исследований
США (FDA)	Биосимиляр	Биологический продукт, который имеет высокую степень сходства с «референтным» продуктом, несмотря на небольшие различия в отношении клинически не активных компонентов и отсутствие клинически значимых различий между биологическим продуктом и «референтным» продуктом в отношении безопасности, чистоты и эффективности
ВОЗ	Сходный биотерапевтический продукт	Биотерапевтический продукт, сходный по качеству, безопасности и эффективности с уже лицензированным «референтным» биотерапевтическим продуктом

Примечание. FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Таблица 5 Требования, предъявляемые к дженерикам и биоаналогам

Параметры	Дженерики (химические препараты)	Биоаналоги (ГИБП)
Источник	Химический синтез	Живые организмы (дрожжи, бактерии, клетки животных или растений)
Активные фармацевтические ингредиенты	Идентичны оригинальному препарату	Сходная с референтным препаратом аминокислотная последовательность. Сходство в отношении посттрансляционной модификации с референтным препаратом
Характеристика		Прямая (head-to-head) сравнительная характеристика с референтным препаратом с использованием адекватных методов
Исследования <i>in vitro</i>	Не требуются	Прямая (head-to-head) сравнительная характеристика с референтным препаратом: • методы рецепторного связывания • методы пролиферации клеток • методы потенции клеток
Исследования на лабораторных животных (мелкие животные, приматы)	Не требуются	Сравнение фармакокинетики/фармакодинамики при необходимости. Токсичность (токсикокинетика, системное введение, локальная переносимость, иммуногенность)
Клинические (фаза I)	Сравнение фармакокинетики у здоровых добровольцев	Сравнение фармакокинетики/фармакодинамики у здоровых добровольцев или пациентов
Клинические (фаза III)	Обычно не требуются	Сравнительные клинические исследования с референтным препаратом: одно (одинаковый механизм действия) или несколько (при возможности различий в механизмах действия)
Фармаконадзор	Обычно не требуется (зависит от типа препарата)	Требуется (такой же, как и у референтного препарата); могут быть дополнения в рамках открытой фазы исследований
Постмаркетинговое исследование	Обычно не требуется	Требуется (поздние НР, иммуногенность)
Педиатрия	Обычно не требуется	В США – контролируется FDA В Европе – EMA не требуется

Примечание. НР – нежелательные реакции.

может быть обусловлено различными объективными факторами, в том числе масштабированием производства, оптимизацией процесса очистки белка и многими другими причинами [24]. Поэтому требования, касающиеся контроля аналитических свойств (чистота, иммуногенность и др.), предъявляемые к производству биоаналогов, в определенной степени касаются и оригинальных ГИБП [25]. Для характеристики биоаналогов рекомендуется использовать ряд сложных методов, направленных на оценку аналитической (структура/функция) схожести, токсичности у животных, фармакокинетических и фармакодинамических параметров у здоровых добровольцев (или пациентов) и, наконец, клинической эффективности, безопасности и иммуногенности при соответствующих заболеваниях по сравнению с оригинальными ГИБП [22, 23]. В отличие от оригинальных ГИБП, для регистрации которых требуются широкомасштабные двойные слепые рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ) I, II и III фаз, программа клинических исследований биоаналогов более ограничена, что во многом определяет и более низкую стоимость этих препаратов. Цель этих исследований заключается не в доказательстве эффективности биоаналогов, которая уже доказана в процессе изучения оригинальных ГИБП, а их биоэквивалентности оригинальным ГИБП, т. е. в отсутствии значимых различий фармакокинетики, безопасности и эффективности. Для этого используются так называемые non-inferiority протоколы, ставящие целью доказать, что эффективность/безопасность/переносимость биоаналога не ниже, чем оригинального ГИБП [19, 21–23].

Следует обратить внимание и на принципиальные отличия биоаналогов от ГИБП, которые определяются как «биокопии» (biocopies), «биомимики» (biomimics) и т. п. Они производятся в ряде стран третьего мира и не соответствуют строгим критериям производства и регистрации биоаналогов [26]. Ряд этих препаратов, включая «биоко-

пии» ЭТЦ, такие как Etaner (Shanghai Co, Китай), Infinitan (Probiomed, Мексика), РТМ – Kikuzumab (Probiomed, Мексика) и некоторые другие в процессе применения в клинической практике продемонстрировали очень высокий уровень НР, по сравнению с оригинальными ГИБП, и подавляющее большинство из них уже отозвано с рынков соответствующих стран. Эти данные убедительно свидетельствуют о необходимости строгого регуляторного контроля за производством и регистрацией биоаналогов.

Специального обсуждения заслуживают проблемы «переключения» (switching), «замещения» (substitution) и «взаимозаменяемости» (interchangeability) оригинального ГИБП и его биоаналога (рис. 2), для которых существуют как важные научный и медицинский аспекты, так и законодательная и финансовая базы. Под термином «переключение» подразумевают назначение одного оригинального ГИБП вместо другого оригинального ГИБП или биоаналога взамен оригинального ГИБП. Возможность «переключения» с оригинального ГИБП на его биоаналог без снижения эффективности и частоты развития НР входит

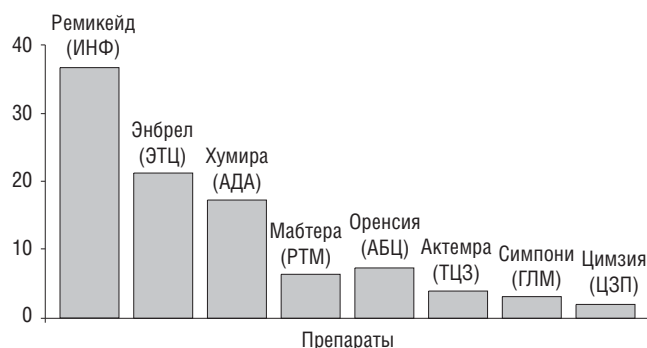


Рис. 1. Изменения процесса производства ГИБП, применяемых для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний

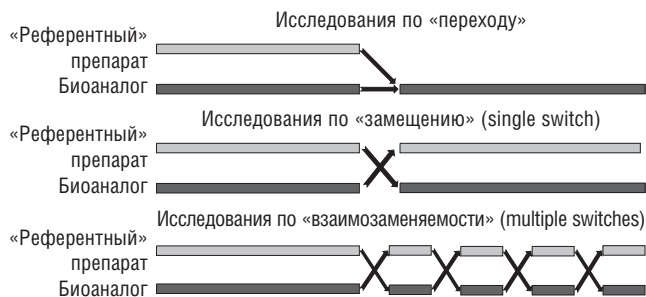


Рис. 2. План сравнительных исследований «референтных» препаратов ГИБП и их биоаналогов

в программы клинических испытаний биоаналогов ГИБП. Сложнее обстоит дело с проблемами «замещения» (substitution) и «взаимозаменяемости» (interchangeability) оригинального ГИБП и его биоаналога. Суть «замещения» заключается в возможности чередования (interchange) оригинального ГИБП и его биоаналога без информирования врача или медицинской организации, на усмотрение поставщика лекарственного препарата. Под «взаимозаменяемостью» подразумевают, что биоаналог у каждого больного должен вызывать точно такое же в отношении эффективности и безопасности действие, как и оригинальный (референтный) ГИБП, при повторных, перемежающихся введениях или «переключении» с одного препарата на другой [19, 27].

Следует обратить внимание на различия в законодательной базе, касающиеся взаимозаменяемости оригинальных ГИБП и их биоаналогов в США и Европе. Если в США (это положение одобрено FDA) включение биоаналога в перечень «взаимозаменяемых» лекарственных препаратов на федеральном уровне позволяет заменять оригинальный ГИБП биоаналогом без участия «поставщика медицинских услуг» (врача или медицинской организации), то ЕМА оставляет это право на усмотрение регуляторных органов каждой конкретной страны [28] (табл. 6). Однако в настоящее время в США ни один биоаналог ГИБП не получил право на «взаимозаменяемость». Действительно, доказательство «взаимозаменяемости» оригинального ГИБП и его биоаналога требует проведения специально спланированных исследований, суть которых заключается в многочисленных «переключениях» с оригинального ГИБП на его биоаналог и наоборот. Однако проведение таких исследований затруднено как с точки зрения набора пациентов, так и по соображениям медицинской этики. Поэтому следует поддержать позицию Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), соглас-

но которой «повторное переключение с одного препарата на другой несет очень много неопределенностей» и его следует избегать до получения убедительных клинических данных о безопасности для пациентов [29]. Сходной позиции придерживается большинство европейских ассоциаций ревматологов и пациентских организаций, которые выступают против автоматической замены оригинального ГИБП на его биоаналог [30].

Учитывая ограниченность регистрационных клинических испытаний биоаналогов ГИБП, фармаконадзор (pharmacovigilance) – важнейший компонент успешного внедрения этих препаратов в клиническую практику [22, 23]. В его организации должны активно участвовать профессиональные ассоциации ревматологов в рамках национальных регистров. Этот подход уже используется в таких крупных регистрах, как ARTIS (Швеция), BSRBR (Великобритания), CORRONA (США), RABBIT (Германия), SCQM (Швейцария), VARA (США).

Для того чтобы избежать путаницы при оценке эффективности и безопасности оригинальных ГИБП или их биоаналогов, Европейская комиссия подготовила директиву, согласно которой «для уверенности в ясной идентификации биологических медицинских продуктов» следует указывать их торговую марку (brand name) [30], что в равной степени относится и к биоаналогам ГИБП. Очевидно, что указание только международного непатентованного названия (International Non-proprietary Names – INN) для биоаналогов является недостаточным и делает невозможным пострегистрационный фармаконадзор в отношении этих лекарственных средств.

В целом, регуляторные органы положительно относятся к расширению (экстраполяции) показаний для использования биоаналогов в случае, «если референтный лекарственный препарат действует за счет тех же самых механизмов при каждом заболевании» [31]. Согласно позиции FDA, «данные клинических исследований биоаналогов при одном заболевании могут использоваться в качестве поддержки при получении разрешения на применение биоаналога по другим показаниям, для которого лицензирован оригинальный ГИБП» [32]. В то же время, по другим рекомендациям, для регистрации биоаналога ГИБП по новым показаниям необходимо проведение не менее двух РПКИ при каждом заболевании. Обоснованием этого является тот факт, что в основе ИВЗ лежат различные патогенетические механизмы, а преобладающие «точки приложения» ГИБП при разных заболеваниях могут существенно различаться. Кроме того, эффективность и безопасность ГИБП могут зависеть от режима дозирования, путей введения, сопутствующей терапии. Примером может слу-

Таблица 6 Позиция регуляторных органов о взаимозаменяемости референтных (оригинальных) ГИБП и их биоаналогов [28]

Регуляторные органы	Взаимозаменяемость	Замещение
Европа (ЕМА)	Решение за регуляторными органами каждой страны	Не разрешено на уровне фармаколога, решение остается за лечащим врачом
Финляндия (Fimea)	Разрешено под надзором работника здравоохранения	Нет комментариев
Португалия (Infarmed)	То же	« «
Голландия (MEB)	« «	« «
Франция (ANSM)	Нет рекомендаций	Разрешено в начале лечения и только на основании решения лечащего врача, если он не написал на рецепте «незаменимое»
Австралия (PBAC)	Разрешено	Разрешено
Италия (AIFA)	Разрешено под надзором работника здравоохранения	Не рекомендуется

жить расширение показаний для применения СТ-P13 — биоаналога ИНФ — с ревматологических (РА, АС, ПсА) на гастроэнтерологические (воспалительные заболевания кишечника — ВЗК) [33–36]. Дерматологи могут согласиться с применением этого препарата при псориазе, если его эффективность была продемонстрирована при ПсА, но не при РА и АС [37, 38].

Биоаналог инфликсимаба – СТ-P13

СТ-P13 — первый биоаналог ИНФ, который разрешен к применению регуляторными органами во многих странах мира. Как и «референтный» ИНФ (Ремикейд), он представляет собой химерные (мышь—человек) IgG1 мАТ против ФНО α , полученные с помощью ДНК-рекомбинантной технологии с использованием той же самой гибридной линии клеток [39]. Оба препарата имеют сходные физико-химические характеристики, биологическую активность, аминокислотную последовательность, вторичную и третичную структуру белка, связывающую аффинность с ФНО α и другими лигандами (Fc γ -рецептор, C1q) [40, 41], а также идентичные фармакологическую форму, состав, дозировку и инструкцию для применения [42, 43]. Имеются лишь небольшие различия в выраженности гликозилирования (фукозилирования) молекулы иммуноглобулина, но общее распределение гликана не различается. Данные, касающиеся биологической активности СТ-P13 *in vitro*, суммированы в обзоре J.D. Isaacs и соавт. [40].

Успешная регистрация СТ-P13 основана на двух клинических испытаниях, в которых СТ-P13 сравнивался с ИНФ (Ремикейд, Janssen Biotech, Inc.), в рамках фазы I (PLANETAS) у 250 пациентов с АС [44] и фазы III (PLANETRA), в которую были включены 606 пациентов с активным РА, у которых имел место недостаточный эффект монотерапии метотрексатом (МТ) [45].

В исследовании PLANETAS СТ-P13 и «референтный» ИНФ вводили пациентам с АС в дозе 5 мг/кг (внутривенно) в виде монотерапии [44, 46]. Через 30 нед оценивали фармакокинетические параметры (первичная конечная точка), а также эффективность (по критериям ASAS20 и ASAS40) и безопасность (вторичная конечная точка). В этом исследовании 95% доверительный интервал (ДИ) соотношения геометрического значения первичных фармакокинетических параметров (AUC и C_{max}), исследованных между 22-й и 30-й неделями, находился в пределах заранее определенного предела эквивалентности $\pm 20\%$. Число пациентов, достигших «ответа» (ASAS20 и ASAS40) через 14, 30 и 54 нед, существенно не различалось (табл. 7).

В открытой фазе этого исследования (через 52 нед после завершения «контролируемой» фазы) сравнивались эффективность и безопасность «переключения» больных АС с «референтного» ИНФ на СТ-P13 (n=86), по сравнению с пациентами, продолжившими получать СТ-P13 (n=88) [47]. Через 102 нед эффективность лечения (ASAS20) в сравниваемых группах составила 76,9 и 80,7% соответственно. Различий в эффективности по ASAS40 и частоте «частичной ремиссии» (ASAS) также не отмечено. Антилекарственные антитела были обнаружены у 27,4 и 23,3% пациентов соответственно. НР, приведшие к прерыванию лечения, отмечены у 4,8 и 3,3% пациентов.

В исследовании PLANETRA [45, 48, 49] оценивалась эффективность СТ-P13 и «референтного» ИНФ (оба препарата — в дозе 3 мг/кг внутривенно) в комбинации с МТ по критериям ACR20 (первичная конечная точка), а также ACR50, ACR70 и безопасность (вторичные конечные точки). В этом исследовании различие в числе пациентов, достигших эффекта по ACR20, составило 2,3%, что соответствовало заранее определенному пределу эквивалентности ($\pm 15\%$). Сходные данные получены в отношении вторичных конечных точек (табл. 8, рис. 3). Частота НР через 54 нед также была сходной (табл. 9). Среди пациентов, получавших СТ-P13, у троих развился туберкулез, что составило 1%, в то время как в группе, получавшей «референтный» ИНФ, реактивации туберкулезной инфекции не отмечено. В открытой фазе исследования PLANETRA пациенты были разделены на две группы: группа 1 (n=158) продолжала получать СТ-P13, а группа 2 (n=144) была переключена с «референтного» ИНФ на СТ-P13. В группе 1 эффективность по ACR20 составила 71,7%, а в группе 2 — 71,8%, по ACR50 — 48,0 и 51,5%, а по ACR70 — 24,3 и 26,1% соответственно. Частота НР в сравниваемых группах также была одинаковой (53,5 и 53,8%, см. табл. 9).

Антилекарственные антитела (АЛА) к СТ-P13 или «референтному» ИНФ определяли с помощью метода электрохемилуминесценции. Отмечена сходная частота обнаружения АЛА. Так, у пациентов с АС частота АЛА на фоне лечения СТ-P13 и «референтным» ИНФ составила соответственно 9,1 и 11,0% через 14 нед, 27,4 и 22,5% через 30 нед и 22,9 и 26,7% через 54 нед [42, 44]. При РА АЛА были обнаружены у 25,4 и 25,8% через 14 нед, у 48,4 и 48,2% через 30 нед и у 52,3 и 49,5% через 54 нед соответственно [42, 45]. У пациентов с АС и РА, которые приняли участие в открытой фазе этих исследований, при переключении с «референтного» ИНФ на СТ-P13 не отмечено достоверного нарастания частоты обнаружения АЛА по сравнению

Таблица 7 Эффективность СТ-P13 или «референтного» ИНФ у больных с активным АС (исследование PLANETAS)

Конечная точка	СТ-P13 (n=125)	«Референтный» ИНФ (n=125)	Отношение шансов (95% ДИ)	p
<i>Эффект ASAS20 response (процент пациентов)</i>				
Неделя 14	62,6	64,8	0,91 (0,53–1,54)	0,7162
Неделя 30	70,5	72,4	0,91 (0,51–1,62)	0,7406
<i>Эффект ASAS40 (процент пациентов)</i>				
Неделя 14	41,7	45,9	0,85 (0,51–1,42)	0,5353
Неделя 30	51,8	47,4	1,19 (0,70–2,00)	0,5213
Неделя 54	54,7	49,1	1,26 (0,73–2,15)	0,4084
<i>ASAS частичная ремиссия (процент пациентов)</i>				
Неделя 54	19,8	17,6	1,20 (0,60–2,40)	0,6122

Таблица 8 Эффективность СТ-P13 или «референтного» ИНФ у больных РА (исследование PLANETRA)

Конечные точки	СТ-P13 (n=248)	«Референтный» ИНФ (n=251)	p*
ЧБС (68 суставов)	-16,5 (11,7)	-15,7 (12,6)	0,458
ЧПС (66 суставов)	-12,4 (8,9)	-11,4 (9,1)	0,219
ЧБС (28 суставов)	-10,1 (6,7)	-9,5 (6,4)	0,378
ЧПС (28 суставов)	-8,8 (5,3)	-7,9 (5,6)	0,073
CDAI	-25,2 (13,3)	-23,6 (13,0)	0,182
SDAI	-25,8 (14,0)	-24,4 (13,6)	0,247
SF-36			
Физический компонент	7,1 (7,9)	6,5 (7,6)	0,372
Психический компонент	7,1 (10,0)	6,6 (10,4)	0,561
CRP	-0,6 (2,0)	-0,8 (1,9)	0,323
HAQ	-0,6 (0,6)	-0,5 (0,6)	0,082
Боль по мнению пациента	-29,5 (25,5)	-27,8 (24,9)	0,443
Оценка активности болезни по мнению пациента	-28,1 (25,9)	-27,0 (25,6)	0,658
Оценка активности болезни по мнению врача	-35,6 (20,6)	-35,3 (21,2)	0,910
Хороший/умеренный эффект по критериям EULAR (CRP), доля пациентов, %	85,8	87,1	RR=0,98 (95% ДИ 0,92–1,06); p=0,6946**
Низкая активность/ремиссия (DAS28-CRP), доля пациентов, %	41,1	38,6	0,5827**
Ремиссия (ACR/EULAR), доля пациентов, %:			
Boolean	6,9	6,8	1,0000**
SDAI	9,7	9,6	1,0000**

Примечание. В скобках – стандартное отклонение (SD); * – тест Стьюдента; ** – точный метод Фишера. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, CRP – С-реактивный белок.

с пациентами, продолжавшими получать «референтный» ИНФ в течение 2 лет терапии. У пациентов с АС, леченных «референтным» ИНФ, частота обнаружения АЛА составила 22,2% (54-я неделя), 24,4% (78-я неделя) и 31,3% (102-я неделя), а СТ-P13 – 26,2; 31,3 и 30,7% соответственно. При РА в сравниваемых группах АЛА выявлялись у 49,1 и 49,3%; 50,4 и 49,6%; 46,4 и 49,6% соответственно [50]. Обнаружение АЛА ассоциировалось со снижением эффективности терапии как СТ-P13, так и «референтным» ИНФ (табл. 10).

Таким образом, данные, полученные при сравнении эффективности и безопасности биоаналога ИНФ – СТ-P13 – и «референтного» ИНФ (Ремикейд) в процессе РПКИ, а также широкомасштабных пострегистрационных исследований и национальных регистров (табл. 11 и 12) у пациентов с РА и АС, свидетельствуют о сходной эффективности и безопасности терапии и подтверждают предположение о возможности «переключения» с оригинального препарата на его биоаналог в реальной клинической практике. Это подтверждается данными метаанализа 36 РПКИ,

целью которого было сравнение эффективности (ACR20 и ACR50) и безопасности СТ-P13 и оригинальных ГИБП (АБЦ, АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ИНФ, РТМ и ТЦЗ) при РА [51]. Установлено, что по эффективности и безопасности СТ-P13 не уступает оригинальным ГИБП.

Предварительный фармакоэкономический анализ показал, что внедрение СТ-P13 действительно позволяет снизить стоимость и повысить доступность терапии ГИБП [52]. Так, например, «переключение» с Ремикейда на СТ-P13 при РА позволит сэкономить в течение 5 лет в странах Западной Европы (Великобритания, Италия, Франция, Германия) 233 млн евро (20% «скидка») или даже 433,5 млн евро (30% «скидка») [53]. При снижении стоимости препарата

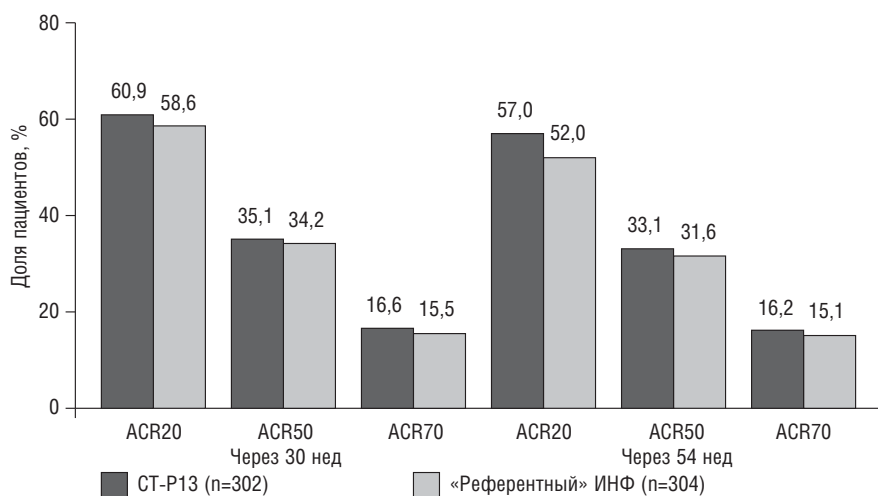


Рис. 3. Эффективность (ACR20/50/70) СТ-P13 и «референтного» ИНФ у пациентов с активным РА (исследование PLANETRA)

на 30% почти 8000 пациентов дополнительно смогут получить лечение этим биоаналогом ИНФ [54]. В Италии применение СТ-P13 даст экономию 47 млн евро [55], а в Ирландии общая экономия от применения СТ-P13 составит 5,3 млн евро в течение 5-летнего периода [56]. Наконец, в странах Восточной Европы (Болгария, Чехия, Венгрия, Польша и Румыния), при разных сценариях снижения стоимости СТ-P13 (по сравнению с Ремикейдом), бюджет экономит 15,3–20,8 млн евро. Это позволит дополнительно назначить лечение 1200–1800 пациентам [57]. В Японии после регистрации СТ-P13 общая стоимость лечения ГИБП снизилась на 67%, а в Норвегии – на 69% [11].

СТ-P13 производится фармакологической компанией Celltrion Inc. (Южная Корея) и продается под торговыми названиями Remsima (Celltrion Inc.) и Inflectra (Hospira Inc., США). В России (а также в странах СНГ и некоторых странах Восточной Европы) СТ-P13 зарегистрирован под торговым названием Фламмегис (Flammegis; Egis Pharmaceuticals, Венгрия). К маю 2015 г. СТ-P13 получил регистрацию более чем в 70 странах мира, а число пациентов, получавших лечение СТ-P13, превысило 240 тыс. в год. ЕМА одобрило применение СТ-P13 при РА и АС, а также разрешило экстраполировать показания для применения этого препарата при псориазе, ПсА, БК у детей и взрослых и ювенильном ЯК. Однако регуляторные органы других стран (например, Канады) ограничили применение СТ-P13 только «ревматическими» показаниями.

Биоаналог ритуксимаба – препарат Ацеллбия

В 2014 г. в России зарегистрирован первый российский биоаналог химерных мАТ к CD20-молекуле В-клеток (препарат РТМ; Мабтера®; Roche, Швейцария) – препарат Ацеллбия®, полный цикл разработки и производство которого осуществляются компанией BIOCAD на территории Российской Федерации. После завершения клинического исследования у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой, данные которого подтвердили отсутствие различий между препаратами Мабтера® и Ацеллбия® [58], было инициировано крупномасштабное сравнительное исследование Ацеллбия® – BIORA (акроним от «BIOsimilar of Rituximab in rheumatoid Arthritis») у больных РА [59]. Целью исследования было доказательство терапевтической эквивалентности препаратов Ацеллбия® и Мабтера®, а также оценка их взаимозаменяемости. В исследование включены взрослые больные с диагнозом активного серопозитивного РА. В результате рандомизации (1:1) больные распределялись на две группы: пациенты первой группы получали препарат Ацеллбия® в дозе 1000 мг в/в (1-й и 15-й дни), пациенты второй группы – препарат Мабтера® по аналогичной схеме. При сохранении активности РА на 24-й неделе осуществлялась повторная рандомизация (1:1) с частичным перекрестом: пациенты первой группы рандомизировались в группу АА (препарат второго курса терапии – Ацеллбия®) или в группу АМ (второй курс терапии – Мабтера®), аналогичная методология соблюдалась и во второй группе (группы ММ и МА). В течение всего исследования пациенты получали МТ в стабильной дозе 7,5–25 мг/нед и фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед. Наблюдение проводилось в течение 48 нед. Через 24 нед после начала лечения эффект по ACR20 отмечен у 84,1% пациентов в группе препарата Ацеллбия® (95% ДИ 74,75–90,50) и 87% в группе препарата Мабтера®

Таблица 9 Наиболее частые связанные с лечением НР, развившиеся в течение 30 нед у пациентов с РА (исследование PLANETRA) на фоне лечения СТ-P13 или «референтным» ИНФ

НР	СТ-P13 (n=301)	«Референтный» ИНФ (n=301)	Всего (n=602)
Повышение уровня АЛТ	12 (4,0)	11 (3,7)	23 (3,8)
Повышение уровня АСТ	8 (2,7)	8 (2,7)	16 (2,7)
Латентный туберкулез	13 (4,3)	14 (4,7)	27 (4,5)
Мочевая инфекция	4 (1,3)	7 (2,3)	11 (1,8)
Назофарингит	6 (2,0)	4 (1,3)	10 (1,7)
Инфузионные реакции	20 (6,6)	25 (8,3)	45 (7,5)
Головная боль	4 (1,3)	6 (2,0)	10 (1,7)
Обострение РА	7 (2,3)	4 (1,3)	11 (1,8)
Нейтропения	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Вестибулярные нарушения	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Инфузионные реакции (тяжелые)	4 (1,3)	4 (1,3)	8 (1,3)
Токсический гепатит	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Аппендицит	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Инфекционный артрит	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Диссеминированный туберкулез	2 (0,7)	0	2 (0,3)
Легочный туберкулез	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Herpes zoster	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Лобулярная пневмония	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Пневмония	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Стафилококковая инфекция	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Мышечно-скелетные боли	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Рак молочной железы	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Рак яичников с метастазами	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Рак почки	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Цереброваскулярная патология	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Гиперплазия эндометрия	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Метроррагии	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Тромбофлебит	1 (0,3)	0	1 (0,2)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

(95% ДИ 77,71–92,79%; $p=0,773$), что свидетельствует о терапевтической эквивалентности препаратов. На втором этапе эффективность терапии оставалась высокой, различия при сравнении групп АА/ММ, АА/АМ и ММ/МА отсутствовали. На обоих этапах исследования профиль безопасности препаратов был сопоставим, иммунногенность лечения оставалась низкой. Полученные результаты свидетельствуют об эквивалентности оригинального препарата Мабтера® и его биоаналога Ацеллбия®. Прекращение в терапии с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не оказывает негативного влияния на

Таблица 10 Эффективность ИНФ и СТ-P13 в зависимости от обнаружения АЛА [26]

Эффективность	Терапия	Эффективность, %	
		АЛА-негативные	АЛА-позитивные
АС (ASAS40)	СТ-P13 (5 мг/кг)	61,6	37,9
	ИНФ (5 мг/кг)	54,7	36,4
РА (ACR20)	СТ-P13 (3 мг/кг) + МТ	73,9	53,2
	ИНФ (3 мг/кг) + МТ	67,2	48,1

Таблица 11 Рандомизированные клинические исследования «переключаемости» (switchability) с Ремикейда на CT-P13 [28]

Страны (исследование)	Число пациентов	Показания	Эффективность	Безопасность
16 стран (PLANETRA)	n=302: – группа «поддержания» на «референтном» ИНФ (n=158) – группа «переключения» на CT-P13 (n=144)	РА	Сходная эффективность в группах «поддержания» и «переключения» по ACR25/50/70, DAS28-CO3, DAS28-CPB, EULAR-CO3 и EULAR-CPB	Сопоставимые иммуногенность и связанные с лечением НР
8 стран (PLANETAS)	n=174: – группа «поддержания» на «референтном» ИНФ (n=88) – группа «переключения» на CT-P13 (n=86)	АС	Сходная эффективность в группах «поддержания» и «переключения» по ASAS20/40, ASAS частичной ремиссии, BASDAI, BASFI, BASMI и экспансии грудной клетки	Сопоставимые иммуногенность и профиль безопасности

исходы лечения. Всесторонний анализ безопасности свидетельствует об отсутствии различий в профиле НР при применении Ацеллбии® по сравнению с Мабтегой®, даже при замене одного препарата на другой.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о благоприятном опыте применения препарата Ацеллбия® у больных РА, отсутствии различий в фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности с препаратом Мабтега®, что создает хорошие перспективы его использования не только при онкогематологических заболеваниях, но и при РА и других ИВЗ.

**Предварительные рекомендации
Общероссийской общественной организации
«Ассоциация ревматологов России»,
касающиеся места биоаналогов в ревматологии**

Вся совокупность имеющихся в настоящее время данных позволяет сформулировать предварительные положения и рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», касающиеся места биоаналогов в ревматологии.

- Биоаналоги (биосимиляры) — генно-инженерные биологические (биофармацевтические) препараты, производство которых соответствует стандартам, разработанным органами здравоохранения Российской Федерации: продемонстрировано сходство биоаналога с оригинальным (референтным) препаратом в отношении качества, биологической активности, безопасности и эффективности в процессе двойных слепых контролируемых исследований, основанных на прямом (head-to-head) сравнении биоаналога с оригинальным препаратом.

- При назначении любого ГИБП определяющими принципами должны быть эффективность и безопасность лечения, а не только экономическая целесообразность.
- Выбор оригинального препарата или его биоаналога для лечения конкретного пациента должен зависеть исключительно от мнения высококвалифицированного врача-ревматолога (или руководителя учреждения?).
- Все оригинальные препараты и их биоаналоги следует выписывать с использованием торгового наименования (brand name), а не международного непатентованного названия (INN) — это позволит избежать автоматической (или случайной) замены оригинального («референтного») препарата на биоаналог на уровне аптечной сети, а также отслеживать эффективность и безопасность того или иного лекарственного препарата в рамках фармаконадзора.
- Поскольку биоаналоги ГИБП не являются «дженериками» оригинальных ГИБП, они не могут автоматически заменяться один на другой. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и пациента.
- Поскольку проблема безопасности лечения в равной степени актуальна как для оригинального («референтного») препарата, так и для его биоаналога, необходимо развитие специальной системы фармаконадзора в рамках национального регистра.
- Если оригинальный («референтный») препарат имеет несколько показаний для применения, их экстраполяция для биоаналогов должна основываться на рекомендациях национальных регуляторов.

Таблица 12 Регистры и постмаркетинговые исследования CT-P13 [28]

Исследование	Страна	Число пациентов	Показания	Клиническое исследование (ClinicalTrials.gov)
Исследование NOR-SWITCH	Норвегия	500	РА, СпА, ПсА, ЯК, БК, псориаз	РПКИ (NCT02148640)
Исследование «переключения» при БК	19 стран	214	БК	РПКИ (NCT02096861)
Исследование «переключения» при РА	Япония	~100	РА	РПКИ
Регистр РА в Корее и Европе	7 стран	2450	РА	Регистр
Регистр ВЗК в Корее и Европе	9 стран		ВЗК (БК, ЯК)	«
Регистр АС в Корее и Европе	5 стран		АС	«
Постмаркетинговое исследование в Европе	Корея	1600	РА, АС, ВЗК, ПсА, псориаз	Постмаркетинговое исследование
Британский регистр (BSRBR)	Великобритания	500	РА	Регистр
Немецкий регистр (RABBIT)	Германия	500	РА	«

- В случае необходимости каждое показание, зарегистрированное для оригинального («референтного») препарата, следует подтверждать в специально спланированных РПКИ, основанных на прямом сравнении биоаналога и оригинального («референтного») препарата — эффективность и безопасность биоаналогов при разных заболеваниях могут различаться.
- Для оптимального использования биоаналогов необходимо постоянное сотрудничество врачей-ревматологов, фармакологов и регуляторных органов, направленное на защиту прав пациента с целью обеспечения безопасного, эффективного и качественного лечения.

Заключение

Кардинальное улучшение прогноза при РА и других ИВЗ зависит не только от внедрения ГИБП, но и, в первую очередь, от рациональной адаптации стратегии ведения пациентов с РА, сформулированной в рамках концепции «Лечение до достижения цели (Treat To Target — T2T)» [60–62]. Применение ГИБП (как класса препаратов) при РА следует рассматривать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) или при отсутствии «удовлетворительного» эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ (включая подкожную форму МТ) в максимально переносимых дозах (с ГК или без них) либо комбинированной терапии МТ, сульфасалазином (СУЛЬФ) и гидроксихлорохином (ГХ). При этом допускается назначение ГИБП пациентам не только с высокой, но и с умеренной активностью болезни. В то же время NICE (UK's National Institute for Health and Care Excellence) рекомендует более «жесткие» показания для назначения ГИБП при РА, а именно — сохранение высокой активности заболевания (значение индекса DAS28 >5,1), несмотря на комбинированную терапию МТ, СУЛЬФ и ГХ в течение 6 мес [63].

Несмотря на появление более дешевых, чем оригинальные ГИБП, биоаналогов, по-прежнему незыблемой является позиция, что слишком раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска НР и затрат на лечение, даже невзирая на более низкую стоимость биоаналогов по сравнению с оригинальными ГИБП [1]. Доказано, что поэтапная интенсификация терапии (step-up): вначале монотерапия МТ (или комбинированная терапия МТ и стандартными базисными противовоспалительными препаратами — БПВП), и только при недостаточной эффективности этой терапии назначение ГИБП — столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни [1, 62–65]. Данные метаанализа РПКИ и результаты недавних исследований не выявили достоверных различий в эффек-

тивности «тройной» комбинированной терапии стандартными БПВП, главным образом МТ в комбинации с СУЛЬФ и ГХ, по сравнению с комбинированной терапией МТ и ГИБП [66], а также монотерапией МТ в комбинации с ГК и комбинированной терапией МТ и ГИБП (так называемая индукционная терапия), в отношении как отдаленного прогноза, так и возможности поддержания ремиссии [67, 68]. Как видно из табл. 13, при раннем РА комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ в сочетании с коротким курсом ГК столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ИНФ [50, 69].

Особое значение имеет рациональный выбор «первого» ГИБП. На групповом уровне у пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП), все ГИБП обладают сходной эффективностью и токсичностью, независимо от механизма действия, структуры (мАТ или рекомбинантные белковые молекулы), лекарственной формы и пути введения (в/в, п/к) и тактики применения [70]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют «чувствительные» и «специфичные» биомаркеры, которые позволили бы «подбирать» ГИБП на основании преобладающих механизмов иммунопатогенеза РА в рамках персонализированного подхода к терапии этого заболевания [71, 72]. Поэтому выбор ГИБП носит эмпирический характер и основывается на усмотрении врача-ревматолога, но рекомендуется назначать наиболее «дешевый» ГИБП [63, 73]. Тем не менее «дешевизна» препарата не должна быть детерминирующим фактором, определяющим тактику лечения РА и других ИВЗ. *Очевидно, что ревматологическое сообщество не может допустить возврата в начало XXI в., когда ИНФ фактически был единственным ГИБП для лечения РА и других ИВЗ*, по крайней мере в России. Предварительные рекомендации, касающиеся выбора «первого» ГИБП, основанные на опыте применения препаратов с учетом особенностей течения заболевания у пациентов, представлены в нашей предыдущей публикации [74]. В эру биоаналогов ГИБП становится еще более актуальным положение о том, что для увеличения эффективности терапии лечение всеми ГИБП (и в первую очередь ИНФ) следует проводить в комбинации с МТ [1, 59–63, 75]. В то же время при наличии противопоказаний (или плохой переносимости) МТ возможно проведение монотерапии ГИБП, среди которых «препаратом выбора» является ТЦЗ [76], а не ингибиторы ФНОα. Выбор пути введения ГИБП (в/в или п/к) зависит от клинических и психологических характеристик пациентов, а также их предпочтения, опыта врача и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность консультации ревматолога, развитие медресринской помощи и центров ГИБП).

Таким образом, внедрение ГИБП и их биоаналогов в начале XXI в. произвело революцию в лечении ИВЗ человека, сделав его не только более эффективным, но и более

Таблица 13 Эффективность комбинированной терапии МТ + БПВП или МТ + ИНФ при раннем РА

Исследование	Время оценки эффекта, мес	Протокол	Эффект (низкая активность болезни, %)	Протокол	Эффект (низкая активность болезни, %)
J.L. Nam [69] (IDEA)	6	МТ 20 мг/нед + 6-МПРЕД 250 мг (однократно)	67	МТ 20 мг/нед + ИНФ (стандартный курс 6 мес)	65
Y.P. Goekoop-Ruiterman и соавт. [50] (BeSt)	6	МТ 7,5 → 30 мг/нед + 2 г СУЛЬФ + ПРЕД 60 мг с отменой	67	МТ 20 мг/нед + ИНФ (стандартный курс 6 мес)	64

Примечание. IDEA — The Infliximab as InDuction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis; BeSt — Dutch acronym for treatment strategies. 6-МПРЕД — 6-метилпреднизолон, ПРЕД — преднизолон.

доступным для пациентов. Однако остается немало проблем, связанных, в первую очередь, с возможностью экстраполяции показаний для применения биоаналогов ГИБП, «замещением» и «взаимозаменяемостью» оригинальных ГИБП и биоаналогов, их корректным наименованием, мониторингом эффективности и безопасности в процессе длительного применения.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
- Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67:280-309. doi: 10.1124/pr.114.009639
- Zhang Q, Vignali DA. Co-stimulatory and co-inhibitory Pathways in Autoimmunity. *Immunity*. 2016 May 17;44(5):1034-51. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.017
- Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:738-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311
- Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:198-206. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202603
- Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al. Variations in criteria regulating treatment with reimbursed biologic DMARDs across European countries. Are differences related to country's wealth? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2010-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203819
- Dörner T, Strand V, Castaneda-Hernandez G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:322-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202715
- Scheinberg MA, Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology — «O Brave New World». *Nat Rev Rheum*. 2012;8:430-6. doi: 10.1038/nrrheum.2012.84
- Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May 30. pii: kew206 [Epub ahead of print].
- Dörner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:974-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-20
- Haustein R, Millas C, Höer A, Häussler B. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics Biosimilars Initiat J*. 2012;1:120-6. doi: 10.5639/gabij.2012.0103-4.036
- Rand corporation. The cost savings potential of biosimilar drugs in the United States(2014). Available from: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/perspectives/PE100/PE127/RAND_PE127.pdf
- Dolinar RO, Reilly MS. Biosimilars naming, label transparency and authority of choice — survey findings among European physicians. *GaBi J*. 2014;3:58-62. doi: 10.5639/gabij.2014.0302.018
- Guideline on similar biological medical products. European Medical Agency. VHMP/437/04.London, 30 October 2005. Available from: <http://www.emea.eu.int>
- WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), annex 2. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2013;977:53-89.
- U.S. Food and Drug Administration. Biosimilars. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm>. Accessed 13 January 2016.
- European Medicines Agency. Biosimilar Medicines. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp. Accessed 13 January 2016.
- Федеральный закон от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"». Принят Государственной Думой 9 декабря 2014 г. Одобрен Советом Федерации 17 декабря 2014 г. [Federal law of December 22, 2014 № 429-FZ «On Amendments to the Federal Law "On Circulation of Medicines"». Adopted by the State Duma on December 9, 2014 Approved by the Federation Council December 17, 2014].
- U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>. Accessed 14 January 2016.
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Accessed 2 February 2015.
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Accessed 7 January 2016.
- U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>. Accessed 2 February 2015.
- Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:315-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202941
- U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Q5e comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. 2005. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>. Accessed 20 January 2016.
- Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:713-24. doi: 10.1038/nrrheum.2015.110
- U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Biosimilars: questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM44661.pdf>. Accessed 13 January 2016.
- Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals*. 2016;44:257-66. doi: 10.1016/j.biologicals.2016.03.006

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

29. ACR Committee on Rheumatologic Care. ACR Position Statements – Biosimilars. American College of Rheumatology [online], (2015).
30. EULAR. Biosimilars: what do patients need to consider? The European League Against Rheumatism [online], (2015).
31. European Commission. Commission implementing directive 2012/52/EU of 20 December 2012 laying down measures to facilitate the recognition of medical prescriptions issued in another Member State [online], (2012).
32. US Department of Health & Human Services. Biosimilars: questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. US Food and Drug Administration [online], (2012).
33. Danese S, Gomollon F. ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis*. 2013;7:586-9. doi: 10.1016/j.crohns.2013.03.011
34. Danese S, Florino G, Michetti P. Viewpoint: Knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1548-50. doi: 10.1016/j.crohns.2014.06.007
35. Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:465-71. doi: 10.1016/j.bpg.2014.04.006
36. Hlavaty T, Letkovsky J. Biosimilars in the therapy of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:581-7. doi: 10.1097/meg.0000000000000098
37. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, et al.; SIR, SIDEmaST, and IG-IBD. The use of biosimilars in immune-mediated disease: a joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDEmaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev*. 2014;13:751-5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.004
38. Schreiber S, Luger T, Mittendorf T, et al. Evolution of biologicals in inflammation medicine – biosimilars in gastroenterology, rheumatology and dermatology [In Germ.]. *Dtsch Med. Wochenschr*. 2014;139:2399-404. doi: 10.1055/s-0034-1387371
39. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Remsima (influximab). 27 June 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf. Accessed 2 October 2014.
40. Isaacs JD, Cutolo M, Keystone EC, et al. Biosimilars in immune-mediated inflammatory diseases: initial lessons from the first approved biosimilar anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody. *J Intern Med*. 2016;279:41-59. doi: 10.1111/joim.12432
41. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC. Bioequivalence of biosimilar tumor necrosis factor- α inhibitors compared with their reference biologics: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2016;165(8):565-74. doi: 10.7326/M16-0428
42. European Medicines Agency. Remsima (influximab). Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf. Accessed 22 October 2014.
43. European Medicines Agency. Remicade (influximab). Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf. Accessed 22 October 2014.
44. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1605-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203091
45. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1613-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090
46. Park W, Yoo DH, Jaworski J, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 20;18:25. doi: 10.1186/s13075-016-0930-4
47. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 26. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208783
48. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Apr 2;18:82. doi: 10.1186/s13075-016-0981-6
49. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 29. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208786
50. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-90. doi: 10.1002/art.21405
51. Baji P, Pentek M, Czirkaj L, et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *Eur J Health Econ*. 2014;15 Suppl 1:S53-64. doi: 10.1007/s10198-014-0594-4
52. Gulacsi L, Brodszky V, Baji P, et al. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11 Suppl 1:43-52. doi: 10.1586/1744666X.2015.1090313
53. Kim J, Hong J, Kudrin A. 5 year budget impact analysis of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in UK, Italy, France and Germany. Presented at ACR/ARHP Annual Meeting, Boston, MA, USA; 14-19 November 2014. Abstract No 1166.
54. Jha A, Upton A, Dunlop WCN, et al. The budget impact of biosimilar infliximab (Remsima®) for the treatment of autoimmune diseases in five European countries. *Adv Ther*. 2015;32:742-56. doi: 10.1007/s12325-015-0233-1
55. Lucioni C, Mazzi S, Caporali R. Analisi di budget impact del biosimilare di infliximab: lo scenario italiano. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2015;2:78-88.
56. McCarthy G, Guy H. Introduction of an infliximab biosimilar (CT-P13): A five-year budget impact analysis for the treatment of rheumatoid arthritis in Ireland. *Value Health*. 2013;16(7):A558. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.1465
57. Brodszky V, Baji P, Balogh O, Pentek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. 2014 May;15 Suppl 1:S65-71. doi: 10.1007/s10198-014-0595-3
58. Капланов КД, Зарицкий АЮ, Алексеев СМ и др. Начало эры применения биоаналогов моноклональных антител в онкологии: современные международные рекомендации и результаты исследования первого российского биоаналога ритуксимаба у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой. Современная онкология. 2014;16:38-44 [Kaplanov KD, Zaritsky AY, Alekseev SM, et al. The beginning

- of the new era of monoclonal antibodies biosimilars use in oncology: current international guidelines and the results of clinical trial of the first russian rituximab biosimilar in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2014;16(2):38-44 [In Russ.]].
59. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
 60. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
 61. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
 62. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
 63. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [online] (2016).
 64. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609-22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
 65. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология 2014;52(1):8-26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
 66. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomilison G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777
 67. Espinosa F, Fabre S, Pers Y-M. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8:107-18. doi: 10.1177/175920X16654476
 68. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-20920
 69. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al: Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440
 70. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
 71. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev421
 72. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. Терапевтический архив. 2012;84:5-10 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: the problem and the importance of personalized medicine. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84:5-10 (In Russ.)].
 73. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1-26. doi: 10.1002/art.39489
 74. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
 75. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 Suppl 2:239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396
 76. Choy E, Aletaha D, Behrens F, et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Aug 21. pii: kew271 [Epub ahead of print].