

Клиническая эффективность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбии®) в дозе 600 мг у больных с активным ревматоидным артритом в клинической практике

Кусевич Д.А.¹, Авдеева А.С.², Рыбакова В.В.¹, Чичасова Н.В.^{1,2}, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ¹119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Дарья Александровна Кусевич; kusevich@inbox.ru

Contact: Daria Kusevich; kusevich@inbox.ru

Поступила 04.04.18

Цель исследования — оценить клиническую эффективность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбии®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом 2 нед у больных с активным ревматоидным артритом (РА) через 12 и 24 нед после начала лечения.

Материал и методы. Обследовано 20 больных активным серопозитивным РА, ранее не леченных генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), получивших по две инфузии биоаналога ритуксимаба (Ацеллбии®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом 2 нед на фоне стабильной терапии метотрексатом (МТ) и глюкокортикоидами (ГК). Для оценки эффективности терапии Ацеллбией® использовали критерии Европейской антиревматической лиги (EULAR; индекс DAS28), а также индексы активности SDAI и CDAI и критерии Американской коллегии ревматологов (ACR). Ремиссию заболевания оценивали по DAS28, критериям ACR/EULAR 2011 г. Профиль безопасности (частота всех зарегистрированных неблагоприятных реакций) соответствует данным о безопасности препарата ритуксимаб (Мабтера®).

Результаты и обсуждение. На момент включения DAS28 составлял 5,6 [4,9; 6,8], SDAI — 27,1 [23,0; 39,9] и CDAI — 26,6 [22,2; 37,0]. На 12-й неделе после инициации терапии Ацеллбией® отмечено снижение DAS28 до 4,2 [3,24; 4,75], SDAI до 14,4 [8,5; 20,7] и CDAI до 13,2 [7,9; 19,0], сохранявшееся на 24-й неделе наблюдения ($p < 0,01$). На 12-й неделе частота 20%, 50%, 70% улучшения по критериям ACR составила 70; 55; 5%, на 24-й неделе — 75; 45; 15% соответственно. Хороший и удовлетворительный ответ по критериям EULAR на 24-й неделе отмечался соответственно у 25 и 60% пациентов. Ремиссия к 24-й неделе по DAS28 была достигнута у 4 (20%) пациентов, по SDAI — у 2 (10%), по CDAI — у 1 (5%); низкая активность болезни по DAS28 (2,6–3,2) отмечалась у 4 (20%) пациентов, по SDAI — у 5 (25%), по CDAI — у 6 (30%); высокая активность по SDAI и CDAI сохранялась у 3 (15%) больных. Критериям ремиссии ACR/EULAR 2011 г. на 24-й неделе соответствовали два пациента (10%).

Заключение. Биоаналог ритуксимаба (Ацеллбия®) в дозе 600 мг у больных с активным серопозитивным РА клинически эффективен и сопоставим по профилю безопасности с данными исследований низких доз (500 мг) оригинального препарата Мабтера® (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария), в том числе в качестве «первого» ГИБП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ритуксимаб; Ацеллбия®; DAS28; SDAI; CDAI; ремиссия заболевания. **Для ссылки:** Кусевич ДА, Авдеева АС, Рыбакова ВВ и др. Клиническая эффективность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбии®) в дозе 600 мг у больных с активным ревматоидным артритом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):703–708.

CLINICAL EFFICACY OF THE RITUXIMAB BIOSIMILAR ACELLBIA® 600 MG IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS IN CLINICAL PRACTICE

Kusevich D.A.¹, Avdeeva A.S.², Rybakova V.V.¹, Chichasova N.V.^{1,2}, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to evaluate the clinical efficacy of the rituximab biosimilar Acellbia® at a dose of 600 mg intravenously at a 2-week interval in patients with active rheumatoid arthritis (RA) 12 and 24 weeks after initiation of treatment.

Subjects and methods. Examinations were made in 20 active seropositive RA patients who had not been previously treated with biological agents (BAs), but received two infusions of the rituximab biosimilar Acellbia® at a dose of 600 mg intravenously at a 2-week interval during stable therapy with methotrexate (MT) and glucocorticoids (GCs). The European League Against Rheumatism (EULAR) response criteria (Disease Activity Score 28 (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI), and Simplified Disease Activity Index) and the American College of Rheumatology (ACR) criteria were used to evaluate the efficiency of Acellbia® therapy. Disease remission was identified by DAS28 and 2011 ACR/EULAR criteria. The safety profile (the frequency of all reported adverse events) corresponds to the data on the safety of rituximab (MabThera®).

Results and discussion. At the time of inclusion, median DAS28 was 5.6 [4.9; 6.8], SDAI — 27.1 [23.0; 39.9], and CDAI — 26.6 [22.2; 37.0]. At week 12 after initiation of Acellbia® therapy, they decreased to 4.2 [3.24; 4.75], 14.4 [8.5; 20.7], and 13.2 [7.9; 19.0] respectively, which remained at 24-week follow-up ($p < 0.01$). At week 12, the frequencies of ACR 20%, 50%, 70% improvements were 70, 55, and 5%; at week 24, these were 75, 45, and 15%, respectively. A good or moderate EULAR response at week 24 was observed in 25 and 60% of patients, respectively. At week 24, DAS28, SDAI, and CDAI remissions were achieved by 4 (20%), 2 (10%), and 1 (5%); low disease activity — by 4 (20%), 5 (25%), and 6 (30%) patients, respectively; high disease activity as measured by SDAI and CDAI remained in 3 (15%) patients. Two patients (10%) met the 2011 ACR/EULAR remission criteria at 24 weeks.

Conclusion. The rituximab biosimilar Acellbia® 600 mg used in patients with active seropositive RA is clinically effective and comparable in the safety profile as shown in investigations of the brand-name MabThera® (F. Hoffman-La Roche Ltd., Switzerland) at a low dose (500 mg), as well as the first BA.

Keywords: rheumatoid arthritis; rituximab; Acellbia®; DAS28; SDAI; CDAI, disease remission.

For reference: Kusevich DA, Avdeeva AS, Rybakova VV, et al. Clinical efficacy of the rituximab biosimilar Acellbia® 600 mg in patients with active rheumatoid arthritis in clinical practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):703–708 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-703-708

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуно-воспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и ассоциированное с широким спектром коморбидных заболеваний [1, 2]. Одним из механизмов иммунопатогенеза РА является патологическая активация В-клеток, ведущая к гиперпродукции «патогенных» аутоантител (ревматоидные факторы — РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП — и др.), активации аутореактивных Т-клеток, синтезу «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, включая интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α — ФНО α , интерлейкин 12 и др.) [3–5]. Это послужило теоретической базой для успешного применения препарата ритуксимаб (РТМ; химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов) при РА [6, 7]. Эффективность и безопасность РТМ как у пациентов с развернутым РА, резистентным к базисным противовоспалительным препаратам и ингибиторам ФНО α , так и у пациентов с ранним РА в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) подтверждена в многочисленных широкомасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) [6–8], метаанализах [9–11], регистрах [12–15]. Это позволило рассматривать РТМ как высокоэффективный ГИБП и рекомендовать его для лечения РА при определенных показаниях в 2010–2013 гг., а с 2016 г. — в качестве «первого» ГИБП [16, 17]. В 2017 г. был зарегистрирован для лечения РА препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) разработанный российской биотехнологической компанией «БИОКАД» [18]. В 2016 г. в исследовании BIORA [19] проведено сравнение препаратов Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с активным РА, которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность. На основании рекомендаций по режиму дозирования РТМ у онкогематологических больных (375 мг/м²), с учетом средней площади поверхности тела взрослого человека 1,6–1,7 м² [20], за курсовую дозу был выбран режим дозирования Ацеллбии® по 600 мг с интервалом 2 нед. В РПКИ ALTERRA (ALTErnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis) [21] установлено, что эффективность комбинированной терапии метотрексат (МТ) + Ацеллбия® (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) достоверно выше, чем МТ + плацебо у больных с активным РА, ранее не получавших ГИБП.

Следует отметить, что данные исследования BIORA [19] с учетом отсутствия различий в фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности полных курсовых доз препаратов Ацеллбия® и Мабтера® позволяют считать дозу исследуемого биоаналога РТМ 600 мг эквивалентной дозе оригинального препарата 500 мг.

Данные о возможности эффективного применения низких доз оригинального препарата РТМ (500 мг) [10,

15], составляющих половину рекомендованной по инструкциям курсовой дозы [22, 23], при высокой стоимости ГИБП обуславливает широкий интерес к возможности выбора различных доз РТМ в рутинной клинической практике.

Данное сообщение посвящено оценке клинической эффективности биоаналога РТМ (Ацеллбии®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом 2 нед, у больных с активным РА через 12 и 24 нед после начала лечения. Оценка динамики уровня клеточных и тканевых биомаркеров и их взаимосвязи с ультразвуковыми признаками синовита, а также уточнение их роли в контроле активности РА и мониторинге эффективности анти-В-клеточной терапии будут освещены в наших следующих публикациях.

Материал и методы

В исследование включено 20 больных РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) [24], наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2016 по 2017 г. (табл. 1).

Большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (Me — 39,5 мес), серопозитивные по IgM РФ и АЦЦП, имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренные функциональные нарушения. Все больные получали МТ в стабильной дозе (Me дозы 15 [10–17,5] мг/нед) ≥ 4 нед; допускалась терапия глюкокортикоидами до 10 мг/сут в перерасчете на преднизолон, которую получали 10 (50%) больных.

Всем больным проведено по две инфузии Ацеллбии® в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед. Клинические показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 нед после первой инфузии. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR, индекс DAS28 [25], критерии ACR [26], а также значения комбинированных индексов активности SDAI и CDAI [27]. Отдельно анализировалась динамика комбинированных индексов у всей группы больных и у пациентов с хорошим/удовлетворительным ответом по критериям EULAR (табл. 2). Ремиссию заболевания оценивали по DAS28 и по критериям ACR/EULAR [28]. Функциональное состояние больных оценивалось с помощью опросника HAQ. Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с определением: СОЭ по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч), уровня СРБ (верхняя граница нормы — ВГН — 5 мг/л) и IgM РФ (ВГН — 15 МЕ/мл) определялись методом иммунонефелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Определение концентрации АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью реагентов (Axis-Shield, Великобритания; ВГН — 5,0 ЕД/мл). Выделяли высокопозитивные ($>15,0$ ЕД/мл), низкопозитивные (5,0–15,0 ЕД/мл) и не-

гитивные ($\leq 5,0$ ЕД/мл) значения концентрации АЦЦП. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллиса, результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно у большинства больных отмечалась высокая (DAS28-СОЭ $\geq 5,1$; 75%, $n=15$) и умеренная (DAS28-СОЭ 3,2–5,1; 25%, $n=5$) активность РА: медиана (Ме) DAS28-СОЭ составила 5,63 [4,92; 6,79], DAS28-СРБ – 3,28 [2,89; 4,16], SDAI – 27,1 [23,0; 39,9] и CDAI – 26,6 [22,2; 37,0], маркеров острой фазы воспаления: СОЭ – 45 [19; 80] мм/ч, СРБ – 12,3 [8,9; 45,2] мг/мл и индекса HAQ – 1,75 [1,18; 2,26]. На фоне лечения наблюдалось

Таблица 1 Характеристика больных ($n=20$)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	2 (10)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	61,5 [54; 66,5]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	39,5 [21; 84]
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	2 (10)
II	13 (65)
III	4 (20)
IV	1 (5)
Функциональный класс, n (%):	
I	4 (20)
II	11 (55)
III	5 (25)
IV	0
Активность РА по DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]:	5,64 [4,93; 6,8]
умеренная, n (%)	5 (25)
высокая, n (%)	15 (75)
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,6 [22,25; 37]
SDAI Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,17 [23,08; 39,9]
СОЭ (W), мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45 [19,5; 80]
СРБ, мг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,3 [8,9; 42,5]
ЧПС28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 12]
ЧБС28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [5; 13]
IgM РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	197 [83,2; 492,5]
Позитивность по РФ, n (%)	18 (90)
АЦЦП, ЕД/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	161,75 [98,35; 300]
Позитивность по АЦЦП, n (%)	20 (100)
Боль, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	62,5 [50; 82,5]
ООСЗ пациентом, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [47,5; 77,5]
ООСЗ врачом, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	57,5 [50; 67,5]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,75 [1,18; 2,26]

Примечание. ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов, СРБ – С-реактивный белок.

быстрое и достоверное снижение активности заболевания (рис. 1–4; см. табл. 2). Выявлено снижение уровня лабораторных маркеров активности воспаления (СРБ и СОЭ) – через 12 нед ($p < 0,01$), с сохранением статистически значимых различий через 24 нед ($p < 0,05$) после инициации терапии Ацеллбией®. Тенденция к увеличению уровня гемоглобина сохранялась в течение всего периода наблюдения у всех больных, однако различия оказались статистически значимыми только в группе пациентов с хорошим/удовлетворительным ответом ($p < 0,001$). У всех пациентов индексы DAS28, CDAI, SDAI снижались на 12-й неделе, с выходом на плато к 24-й неделе, в сравнении с исходным значением ($p < 0,001$). Снижение индекса активности DAS28 $\geq 1,2$ к 24-й неделе наблюдения после первого курса было отмечено у 60%. Всего на 24-й неделе хороший/удовлетворительный ответ по критериям EULAR отмечался у 85% пациентов; у 15% эффект отсутствовал.

Снижение активности сопровождалось улучшением функционального состояния пациентов. Индекс HAQ с 1,75 снизился через 12 и 24 нед до 0,93 и 0,87 соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, 25% больных к 24-й неделе наблюдения имели «популяционные» значения HAQ ($\leq 0,5$). Клинически значимое снижение индекса HAQ более чем на 0,22 отмечено у 70% больных на 24-й неделе.

Ремиссия к 24-й неделе по DAS28-СОЭ была достигнута у 4 (20%) пациентов, по DAS28-СРБ – у 12 (60%), по SDAI – у 2 (10%), по CDAI – у 1 (5%); низкая активность болезни по DAS28-СОЭ отмечалась у 4 (20%) паци-

Таблица 2 Динамика острофазовых показателей и комбинированных индексов активности, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Мес	Все больные ($n=20$)	Хороший/удовлетворительный ($n=17$) ¹
DAS28-СОЭ	0	5,6 [4,9; 6,7]	5,6 [5,24; 6,9]
	12	4,2 [3,2; 4,7]*	4,1 [2,6; 4,4]*
	24	4,1 [3,1; 4,6]*	3,7 [3,1; 4,5]*
DAS28-СРБ	0	3,2 [2,8; 4,1]	3,6 [3,0; 4,3]
	12	2,7 [2,4; 3,4]**	2,7 [2,4; 3,4]**
	24	2,1 [1,3; 2,4]**	1,9 [1,2; 2,2]**
CDAI	0	26,6 [22,5; 37,0]	30,0 [24,7; 38,0]
	12	13,2 [7,9; 19,0]**	12,8 [7,9; 18,9]*
	24	11,6 [8,0; 17,5]*	10,5 [6,5; 13,2]*
SDAI	0	27,1 [23,0; 39,9]	35,5 [25,5; 42,4]
	12	14,4 [8,5; 20,7]**	13,6 [8,5; 19,7]*
	24	13,4 [8,2; 18,0]*	11,6 [7,02; 15,0]*
СОЭ (W), мм/ч	0	45,0 [19,5; 80,0]	50,0 [24,0; 73,0]
	12	20,0 [16,0; 38,0]**	20,0 [16,0; 36,0]**
	24	21,5 [12,0; 31,0]**	20,0 [12,0; 32,0]**
СРБ, мг/мл	0	12,3 [8,9; 45,2]	14,4 [9,2; 44,4]
	12	4,9 [2,2; 11,3]**	4,7 [2,4; 8,6]**
	24	4,9 [1,9; 21,9]**	4,9 [2,6; 14,3]**
Hb, г/л	0	123 [107; 135]	127 [105; 137]
	12	122 [115; 132]	124 [114; 132]
	24	130 [118; 137]	128 [118; 137]*
HAQ	0	1,75 [1,18; 2,26]	1,75 [0,93; 2,26]
	12	0,93 [0,68; 1,37]*	0,875 [0,62; 1,12]**
	24	0,87 [0,56; 1,18]*	0,872 [0,56; 1]**

Примечание. * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$. ¹ У трех пациентов ответ по критериям EULAR отсутствовал.

ентов, по DAS28-СРБ — у 4 (20%), по SDAI — у 5 (25%), по CDAI — у 6 (30%). К концу наблюдения высокая активность по индексам DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ не регистрировалась. Критериям ремиссии ACR/EULAR на 24-й неделе соответствовали два пациента (10%).

На 12-й неделе исследования доля больных, достигших 20%; 50% и 70% улучшения согласно критериям ACR (ACR20/50/70), составила 70; -55 и -5%, на 24-й неделе — 75; 45 и 15% соответственно (рис. 5).

За весь период исследования серьезных неблагоприятных реакций не отмечалось, летальных исходов не было. Инфузионные реакции отмечались у 20% больных (n=4): у троих — легкой степени: першение в горле (n=2), озноб (n=1) и у одного — умеренной степени (артериальная гипертензия). По мнению исследователей, подъем артериального давления, потребовавший лекарственной терапии, не связан с применением препарата Ацеллбия®.

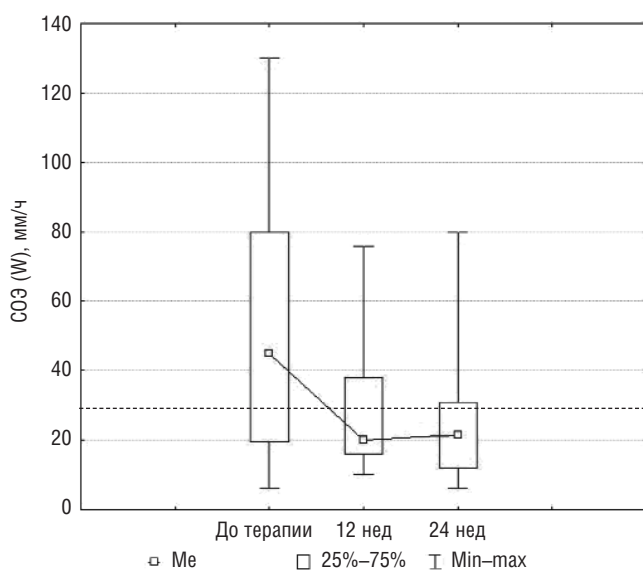


Рис. 1. Динамика СОЭ. Пунктирной линией показана ВГН (здесь и на рис. 2)

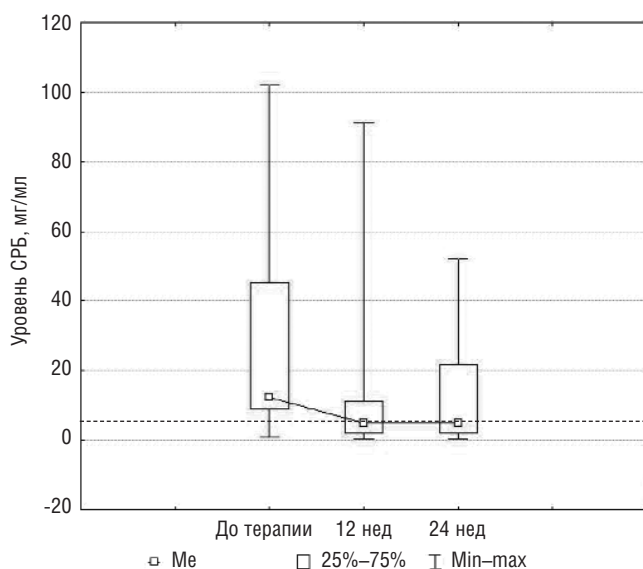


Рис. 2. Динамика уровня СРБ

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что через 12 нед после начала терапии Ацеллбией® у больных РА, наряду с быстрым развитием клинического эффекта, наблюдается нормализация лабораторных показателей воспалительной активности заболевания (СОЭ, СРБ). Нормализация сывороточной концентрации СРБ отмечалась к 12-й неделе применения Ацеллбии® у 10 (50%) и на 24-й неделе — у 11 (55%) пациентов. СОЭ нормализовалась на 12-й неделе у 14 (70%) и к 24-й неделе — у 15 (75%) пациентов. Применение различных индексов для оценки активности РА обусловлено в том числе данными о недостаточной информативности каждого из них в отдельности: так, DAS28-СОЭ в исследованиях М. Fleischmann и соавт. [29] был значимо выше значения DAS28-СРБ. Около 25% больных к 24-й неделе наблюдения имели популяционные показатели функционального состояния (HAQ от 0 до 0,5).

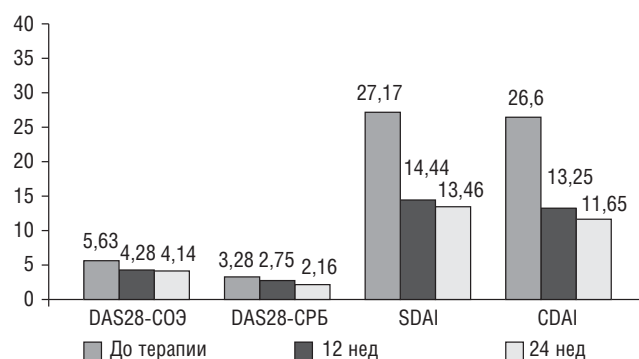


Рис. 3. Динамика индексов активности РА через 12 и 24 нед после инфузии PTM (n=20)

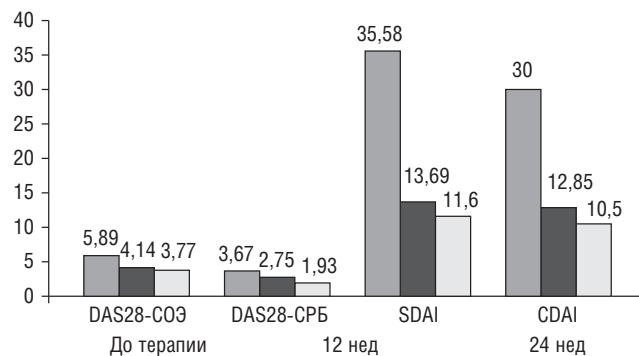


Рис. 4. Динамика индексов РА после 12 и 24 нед наблюдения у пациентов с хорошим/удовлетворительным ответом по критериям EULAR (n=17)

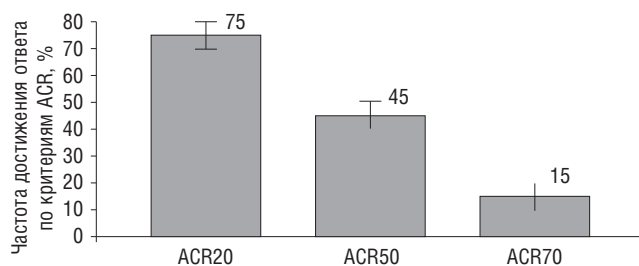


Рис. 5. Эффективность терапии по критериям ACR к 24-й неделе

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования ORBIT [30], в котором впервые проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности ГИБП с разными механизмами действия (с подавлением В-клеточного компонента иммунопатогенеза РА или активности центрального «провоспалительного» цитокина — ФНО α) у пациентов с РА, ранее не получавших ГИБП. В данной работе не было выявлено статистически значимых различий по эффективности: через 12 мес динамика DAS28-СОЭ от исходного значения составила $-2,6 \pm 1,4$ в группе, получавшей РТМ, и $-2,4 \pm 1,5$ в группе ингибитора ФНО α ($p > 0,34$). Профиль безопасности также был сопоставим: частота неблагоприятных реакций составила 5,6 и 3,3% соответственно. На основании этих данных в 2016 г. были внесены изменения в рекомендации [16], и РТМ встал в один ряд с другими ГИБП как препарат первой линии.

Выбор одного режима введения Ацеллбии® (600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед) позволяет сравнить данные, полученные в настоящей работе и в исследовании ALTERRA [21]: так, эффективность (частота ACR20/50/70) терапии Ацеллбией® в исследовании ALTERRA на 24-й неделе составила 65,7; 28,4 и 12,8%, а у наших больных — 75; 45 и 15% соответственно. Таким образом, биоаналог РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг у больных активным серопозитивным РА клинически эффективен и может рассматриваться в качестве «первого» ГИБП у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза. Полученные данные требуют изучения динамики биомаркеров и уточнения алгоритмов назначения низких доз препарата Ацеллбия® в качестве индукционной и поддерживающей терапии.

Заключение

Изучение сравнительной эффективности лечения низкими дозами РТМ и стандартного курса терапии ингибитором ФНО α у пациентов с активным серопозитивным РА, в том числе в качестве «первого» ГИБП, может повлиять на тактику ведения и выбор схемы терапии больных в рутинной клинической практике.

Прозрачность исследования

Спонсор исследования — ЗАО «БИОКАД». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Moura RA, Fonseca JE. To B or not to B the conductor of rheumatoid orchestra. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2012 Dec;43(3):281-91. doi: 10.1007/s12016-012-8318-y
- Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:379-81. doi: 10.1111/1756-185X.12690
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [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. 552 p. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 55-93 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 55-93 (In Russ.)].
- Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheum Ther*. 2015;2:99-111. doi: 10.1007/s40744-015-0016-9
- De Lemos LLP, de Oliveira Costa J, de Avila Machado MA, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systemic review. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54:220-30. doi: 10.1016/j.rbr.2013.08.001
- Lopez-Olivo MA, Amezcua Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858.CD007356.pub2
- Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708
- Keyser FD, Hoffman I, Durez P, et al. Longterm followup of rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: Results from the Belgian MabThera in Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol*. 2014;41:1761-5. doi: 10.3899/jrheum.131279
- Harrold LR, Reed GW, Shewade A, et al. Effectiveness of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with prior exposure to anti-TNF: results from the CORRONA registry. *J Rheumatol*. 2015;42:1090-8. doi: 10.3899/jrheum.141043
- Wendler J, Burmester GR, Sørensen H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R80. doi: 10.1186/ar4521
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- 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*. 2013 Oct 25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
- Инструкция по медицинскому применению для лекарственного препарата для медицинского применения Ацеллбия. Рег. номер ЛП-002420. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c8350c8a-fb9f-4894-903a-cd3eac43fbd2&t=f82b8a2b-7842-4663-950c-24c4356d1a4b [INSTRUCTION for medical use of the preparation

- AcellBia, biosimilar rituximab (BCD-020). Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c8350c8a-fb9f-4894-903a-cd3eec43fbd2&t=f82b8a2b-7842-4663-950c-24c4356d1a4b (In Russ.).
19. Насонов ЕЛ, Зонova 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
 20. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, et al. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLoS One*. 2010;5(1):e8933. doi: 10.1371/journal.pone.0008933
 21. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зонova ЕВ и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):351-9 [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of phase III (ALTERRA) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):351-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-351-359
 22. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):909-20. doi: 10.1136/ard.2010.144998
 23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мабтера Рег. номер П N013127/01. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=36050568-c23a-4889-973e-cbdea7b5dc90&t=f7517782-428f-44c2-9391-cef54615b21d [INSTRUCTION for medical use of the preparation Mabthera (rituximab). Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=36050568-c23a-4889-973e-cbdea7b5dc90&t=f7517782-428f-44c2-9391-cef54615b21d (In Russ.)].
 24. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
 25. Smolen J, Breedveld F, Schiff M, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. 2003;42:244-57. doi: 10.1093/rheumatology/keg072
 26. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:727-35. doi: 10.1002/art.1780380602
 27. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:796-806. doi: 10.1186/ar1740
 28. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:573-86. doi: 10.1002/art.30129
 29. Fleischmann RM, van der Heijde D, Gardiner PV, et al. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. *RMD Open*. 2017;3(1):e000382. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000382
 30. Porter D, van Melckebeke J, Dale J. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016;388(10041):239-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00380-9