

Результаты исследования эффективности и безопасности немедицинского переключения с оригинального препарата ритуксимаб на биоаналог у пациентов с ревматоидным артритом (исследование АМБИРА)

М.А. Королев, Ю.Б. Убшаева, Н.Е. Банщикова, Е.А. Летягина, А.А. Муллағалиев

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» 630060, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630060, Russian Federation, Novosibirsk, Timakova str., 2

Контакты: Банщикова Надежда Евгеньевна, nadib1990@mail.ru

Contacts: Nadezhda Banshchikova, nadib1990@mail.ru

Поступила 03.09.2020,
Принята 13.11.2020

Широкое внедрение в клиническую практику биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно увеличило доступность данного вида терапии ревматических заболеваний. В то же время, наряду с экономической целесообразностью, определяющими принципами при назначении любого ГИБП должны быть эффективность и безопасность терапии.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®, производство ЗАО «БИОКАД», Россия) у пациентов с ревматоидным артритом при немедицинском переключении с оригинального препарата (Мабтера®, производство «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария).

Материалы и методы. В исследование включено 40 больных с подтвержденным диагнозом ревматоидный артрит, получивших не менее одного курса оригинального препарата ритуксимаба Мабтера® в дозе 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели 6 месяцев назад и более и нуждающихся в продолжении лечения ритуксимабом. По немедицинским причинам пациенты переключены на биоаналог Ацеллбия®, терапия которым продолжена в аналогичной дозе в течение года на фоне терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. На 12-й, 24-й неделях и через год после переключения проведена оценка выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, уровня острофазовых маркеров воспаления, иммунологических маркеров, индекса DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, функционального индекса HAQ, а также безопасности терапии.

Результаты. Все данные представлены в виде медианы соответствующего показателя. Через 12 недель от введения биоаналога ритуксимаба отмечено значимое снижение ЧБС и ЧПС. Их медианы уменьшились с 9,5 до 6,0 ($p<0,01$) и с 2,0 до 1,0 ($p<0,01$) соответственно. Достигнутый эффект сохранялся на 24-й неделе и через год. Отмечалась также аналогичная динамика интенсивности боли по ВАШ. Статистически значимо по сравнению с исходными показателями снижались индекс DAS28-СОЭ – с 4,38 до 3,55 через 24 недели и до 3,49 через год ($p<0,01$) и DAS28-СРБ – с 3,91 до 3,15 и 3,03 соответственно ($p<0,01$). Уровень иммунологических маркеров нарастал или оставался неизменным в течение первых месяцев наблюдения после переключения, но в дальнейшем значимо снижался по сравнению с исходными значениями. Так, через год уровень ревматоидного фактора уменьшался с 45,0 до 23,0 Ед/мл ($p<0,01$), антител к циклическому цитруллинированному пептиду – с 88,0 до 50,5 Ед/мл ($p<0,01$), индекс HAQ – с 1,00 до 0,75 ($p<0,01$). После переключения на препарат Ацеллбия® профиль безопасности был сопоставим с оригинальным препаратом, тяжелые инфузионные реакции не наблюдались.

Заключение. Исследование показало, что немедицинское переключение с оригинального препарата Мабтера® на биоаналог Ацеллбия® не оказало существенного влияния на эффективность и безопасность терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биоаналог, ритуксимаб

Для цитирования: Королев МА, Убшаева ЮБ, Банщикова НЕ, Летягина ЕА, Муллағалиев АА. Результаты исследования эффективности и безопасности немедицинского переключения с оригинального препарата ритуксимаб на биоаналог у пациентов с ревматоидным артритом (исследование АМБИРА). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):663–672.

THE RESULTS OF INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF NON-MEDICAL SWITCHING FROM THE ORIGINAL RITUXIMAB TO ITS BIOSIMILAR IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS (AMBIRA STUDY)

Maxim A. Korolev, Yuliya B. Ubshaeva, Nadezhda Y. Banshchikova, Elena.A. Letyagina, Arsen A. Mullagaliev

Wide usage of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) biosimilars in clinical practice has greatly increased the availability of biologic therapy for rheumatic patients. Nevertheless, not only economic expediency but efficacy and safety are the key principals of any treatment including biologic DMARDs.

Objective. To investigate the efficacy and safety of switching from the original rituximab (MabThera®, “F. Hoffmann-La Roche Ltd.”, Switzerland) to its biosimilar (Acellbia®, “BIOCAD”, Russia) by non-medical reasons in rheumatoid arthritis patients.

Subjects and methods. 40 rheumatoid arthritis patients on basic therapy who had taken at least one course of original rituximab (MabThera®) 1000 mg twice in 2 weeks more than 6 months ago were included. They were switched to equal-dose biosimilar (Acellbia®) by non-medical reasons and were observed throughout the year. At 12, 24 weeks and one year after switching dynamics of the next parameters were evaluated: pain level according to visual analogue

scale (VAS), tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), acute inflammatory and immunological markers, disease activity score (DAS28) calculated using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) or C-reactive protein (DAS28-CRP), health assessment questionnaire (HAQ) index and safety profile.

Results. All the data are presented as median of indicator in the moment of measurement after switching therapy (*Me*period). In 12-week period TJC [*Me*₀=9.50, *Me*₁₂=6.0, $p<0.01$) and SJC (*Me*₀=2.0, *Me*₁₂=1.0, $p<0.01$) were decreased with positive dynamics on the 24 and 48 weeks. Also, similar results were observed in the VAS pain level. DAS28 showed significant decreasing during observation: *Me*₀=4.38, *Me*₂₄=3.55, *Me*_{year}=3.49, $p<0.01$ for DAS28-ESR; and *Me*₀=3.91, *Me*₂₄=3.15, *Me*_{year}=3.03, $p<0.01$ for DAS28-CRP. Immunological markers were increased or stable during the first months after switching, but then they were significantly decreased: *Me*₀=45.0 U/ml, *Me*_{year}=23.0 U/ml, $p<0.01$ for rheumatoid factor; and *Me*₀=88.0 U/ml, *Me*_{year}=50.5 U/ml, $p<0.01$ for anti-cyclic citrullinated peptide. HAQ index was stabilized during 1 year: *Me*₀=1.00, *Me*_{year}=0.75, $p<0.01$. Severe infusion reactions on Acellbia® were not observed, safety profile was similar to MabThera®.

Conclusion. Our investigation revealed that non-medical switching from original rituximab (MabThera®, “F. Hoffmann-La Roche Ltd.”, Switzerland) to its biosimilar (Acellbia®, “BIOCAD”, Russia) has no significant influence on the therapy efficacy and safety.

Keywords: rheumatoid arthritis, biosimilar, rituximab

For citation: Korolev MA, Ubshaeva YB, Bانشchikova NY, Letyagina EA, Mullagaliev AA. . The results of investigating the efficacy and safety of non-medical switching from the original rituximab to its biosimilar in rheumatoid arthritis patients (AMBIRA study). *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):663–672 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-663-672

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание [1]. Патогенез РА характеризуется процессом синтеза иммунокомпетентными клетками широкого спектра аутоантител (включая ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и др.), обладающих способностью индуцировать поражение суставов и других органов-мишеней. Одновременно с этими процессами В-клетки вызывают активацию Т-клеток и разбалансировку цитокиновой и прочих регуляторных систем, что приводит к гиперпродукции провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов [2]. Основными провоспалительными цитокинами, участвующими в развитии РА являются фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и др. [3]. В конце 1990-х годов начался процесс внедрения в практику таргетных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а в 2006 г. для терапии РА был одобрен ритуксимаб (РТМ) — оригинальный ГИБП (ОБП) Мабтера® («Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария). РТМ относится к группе химерных моноклональных антител и представляет собой генно-инженерный иммуноглобулин, содержащий как человеческий, так и мышинный белок [2]. Препарат специфически соединяется с молекулой CD20 — трансмембранным белком, находящимся на поверхности В-лимфоцитов, тем самым оказывает на В-лимфоциты ряд эффектов, вызывающих их гибель. Среди этих эффектов выделяют антителозависимую клеточную цитотоксичность, связанную с активацией комплемента, и стимуляцию апоптоза В-клеток. В результате происходит деплеция В-лимфоцитов. Поскольку CD20 отсутствует на стволовых клетках и других предшественниках В-лимфоцитов, а также на плазматических клетках, выраженного угнетения костного мозга и нарушения продукции нормальных антител не происходит [4].

В ревматологии РТМ зарегистрирован для лечения активного РА взрослых в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а также для терапии тяжелых форм активного гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита в комбинации с глюкокортикоидами. РТМ представлен во всех международных и национальных клинических рекомендациях по терапии РА [5–7]. РТМ имеет преимущество при лечении РА у пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе, при сочетании РА с синдромом Шегрена или синдромом Фелти. По некоторым данным, из зарегистрированных для лечения РА ГИБП РТМ имеет самый низкий риск активации латентного туберкулеза [8, 9].

Биоаналог — это ГИБП, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с ОБП, выпускаемый в аналогичной лекарственной форме [6].

Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR), при разработке рекомендаций по лечению ревматических заболеваний не делает различий между утвержденными биоаналогами (БА) и ОБП. Активно внедряя в клиническую практику БА, системы здравоохранения могут существенно сэкономить, в первую очередь на прямых медицинских затратах, и перенаправить ресурсы на другие важные задачи [10].

Особое внимание экспертов обращено на проблему немедицинского переключения с ОБП на БА, которое можно в широком смысле определить как изменение проводимой пациенту терапии на альтернативную по причинам, не связанным с неэффективностью или плохой переносимостью терапии пациентом, без участия лечащего врача [11].

Наиболее часто немедицинские переключения терапии связаны с переводом на более удобную для приема пациента лекарственную форму или попыткой снизить затраты на лекарственные средства. В большинстве европейских стран выбор ГИБП определяется врачом, который учитывает возможные последствия замены препаратов, исходя из индивидуальных особенностей пациента, течения заболевания, характеристик ГИБП и медицинской истории предшествующей лекарственной терапии. Позиция большинства европейских ревматологических ассоциаций, в том числе Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», в отношении применения БА сходна и направлена на исключение возможности необоснованных переключений и автоматических замен, в первую очередь у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии заболевания или с устойчивым клиническим эффектом. В то же время в Российской Федерации, согласно действующему законодательству, закупка лекарственных препаратов для государственных нужд осуществляется в ходе процедуры электронных торгов по международному непатентованному наименованию, при этом роль врача в процессе принятия решения минимизирована. Признание воспроизведенного препарата взаимозаменяемым по отношению к ОБП в ходе регистрационных процедур фактически приводит к автоматической замене препарата по результатам электронного аукциона, поэтому в России подход к экстраполяции показаний и взаимозаменяемости препаратов должен быть, как минимум, не менее обоснованным и ответственным, чем в других странах мира.

Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся БА препарата Мабтера® (производство «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). В 2016 г. было завершено международное сравнительное клиническое исследование препаратов Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с активным РА (BIOIRA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [12, 13], что послужило основой для регистрации препарата для терапии РА [14].

Увеличение доступности инновационной терапии ревматических заболеваний является одной из приоритетных задач здравоохранения во всех странах мира, вместе с тем применение БА ГИБП должно базироваться на доказанной эквивалентности в отношении эффективности и безопасности, а риск переключения с ОБП на его БА продолжает оставаться предметом интенсивных исследований и накопления информации с использованием опыта реальной клинической практики и данных национальных регистров.

Нами было инициировано открытое наблюдательное исследование – АМБИРА (акроним от Ацеллбия Мабтера БИоаналоги у больных Ревматоидным Артритом).

Цель

Исследование эффективности и безопасности БА РТМ (Ацеллбия®, производство ЗАО «БИОКАД», Россия) у пациентов с РА при немедицинском переключении с ОБП (Мабтера®, производство «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария).

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ревматологического отделения клиники Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом 24.12.2017 г. В исследование включены подписавшие информированное согласие больные в возрасте от 18 лет с диагнозом РА (соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов – ACR, 1987 г. или ACR/EULAR, 2010 г.) [15]. Данное исследование носило неинтервенционный наблюдательный характер.

Основной критерий включения – получение пациентом не менее 6 месяцев назад как минимум одного курса оригинального препарата РТМ (Мабтера®) в дозе 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели. Переключение с препарата Мабтера® на Ацеллбия® проводилось в связи с замещением в закупках оригинального РТМ на одобренный БА и не было обусловлено непереносимостью или неэффективностью предыдущей терапии.

Критерии исключения: IV функциональный класс заболевания; наличие других воспалительных заболеваний суставов, отличных от РА; сопутствующие тяжелые состояния основных систем организма; терапия другими находящимися на этапе изучения лекарственными препаратами; вакцинация живыми вирусными или бактериальными вакцинами; инфекция протезированного сустава в анамнезе; наличие серьезной инфекции; положительный результат серологических исследований на ВИЧ, гепатит В или активный гепатит С; наличие злокачественного

новообразования; аллергические реакции на РТМ или его компоненты; беременность или кормление грудью, которые не позволяли продолжать терапию ГИБП, могли сказаться на безопасности участия.

Пациенты получали медицинскую помощь, включая препарат РТМ в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению РА. Смена оригинального РТМ на БА не влияла на использование синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Пациенты продолжали получать метотрексат в дозе 10–25 мг/нед или лефлуномид 20 мг/сут. По потребности принимали нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды внутрь в стабильной дозе <10 мг/сут.

Общая продолжительность исследования составила 1 год, включая непосредственно визиты для введения БА РТМ (Ацеллбия®) и визиты наблюдения. До включения в исследование всем пациентам выполнялся скрининг на латентный туберкулез и вирусные гепатиты. При отсутствии противопоказаний пациенты включались в исследование, проводилась инфузия препарата Ацеллбия® в дозе 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели; повторный курс, согласно инструкции к препарату, выполнялся через 24 недели.

В исследование было включено 40 больных РА в возрасте от 25 до 77 лет, медиана возраста – 53 года, продолжительности заболевания – 7 лет. Исходная медиана DAS28-СОЭ – 4,38; DAS28-СРБ – 3,9. В ряде случаев сохранение активности РА было обусловлено малой продолжительностью терапии оригинальным РТМ, в других случаях – удлинением сроков после последнего введения препарата Мабтера® более 6 месяцев. Медиана количества курсов терапии ОБП Мабтера® до назначения БА Ацеллбия® составила 3 (табл. 1).

На 12-й, 24-й неделе и через 1 год от начала терапии препаратом Ацеллбия® определялось число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, индекс HAQ, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ),

Таблица 1. Характеристика больных (n=40), Ме [Q1; Q3]

Показатель	Значение
Возраст, лет	53,0 [40,0; 61,25]
Возраст начала болезни, лет	41,5 [28,0; 52,75]
Длительность РА, лет	7,0 [5,0; 11,25]
Число болезненных суставов (из 68)	9,5 [5,75; 15,0]
Число припухших суставов (из 66)	2,0 [0,0; 4,0]
Оценка боли пациентом по ВАШ, см	4,0 [3,0; 5,0]
Оценка активности болезни пациентом по ВАШ, см	4,0 [3,0; 5,0]
Оценка активности болезни врачом по ВАШ, см	3,0 [2,0; 4,0]
DAS28-СОЭ	4,38 [3,62; 5,05]
DAS28-СРБ	3,9 [3,23; 4,57]
СОЭ по Вестергрену (мм/ч)	15,0 [8,0; 28,5]
С-реактивный белок (мг/л)	4,06 [1,88; 12,63]
HAQ	1,0 [0,81; 1,41]
Ревматоидный фактор (Ед/мл)	45,0 [16,0; 85,68]
АЦЦП (Ед/мл)	88,0 [35,3; 218,05]
Количество курсов оригинального РТМ (Мабтера®) до назначения БА РТМ (Ацеллбия®)	3,0 [2,0; 5,0]

Примечание: РА – ревматоидный артрит, ВАШ – визуально-аналоговая шкала, DAS28 – индекс активности заболевания при ревматоидном артрите (Disease Activity Score), СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, HAQ – опросник состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire), АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РТМ – ритуксимаб, БА – биоаналог.

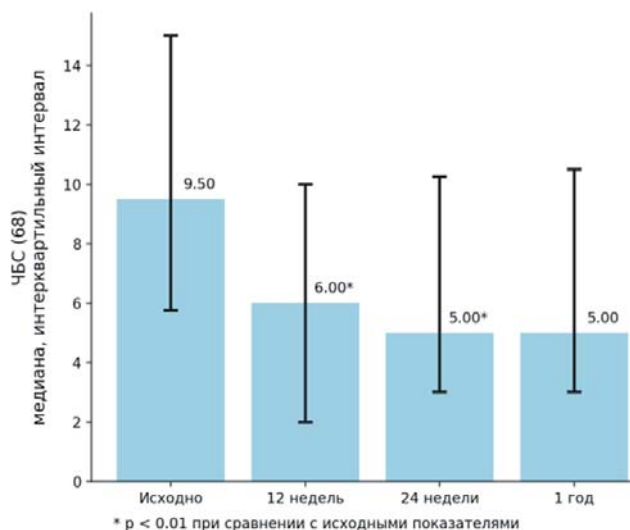


Рис. 1. Динамика суставного счета

Примечание: ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов.

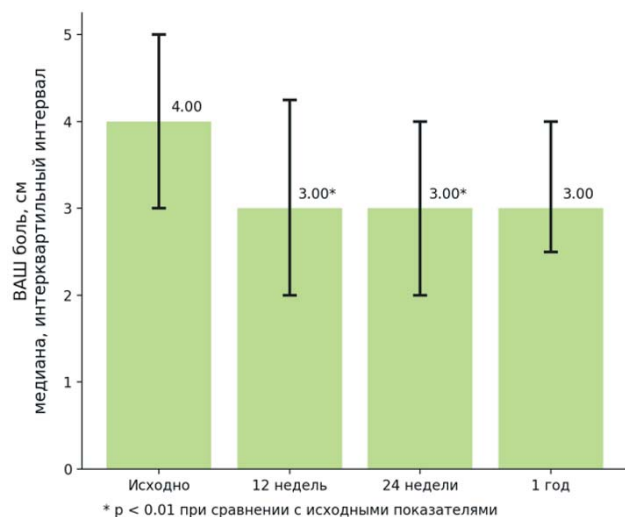
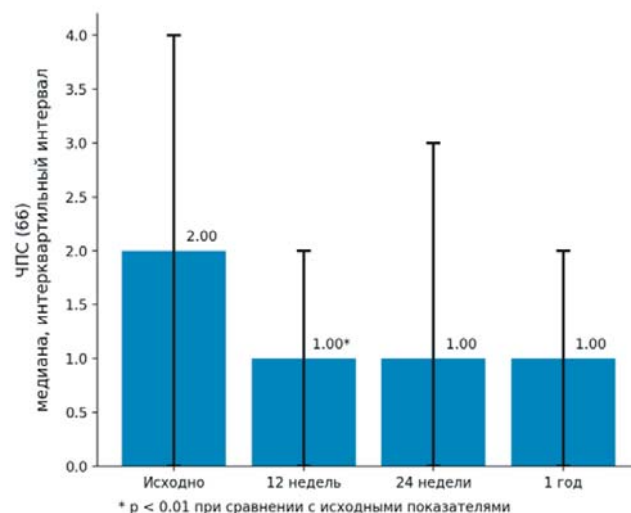


Рис. 2. Динамика боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)

СОЭ по Вестергрену, уровень СРБ, ревматоидный фактор и АЦПП. Для оценки эффективности терапии использовались индексы DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ. Регистрировалась частота и тяжесть неблагоприятных реакций.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью библиотек NumPy, Pandas, SciPy, Matplotlib и Seaborn для языка Python. Описание данных представлено в виде медианы, первого и третьего квартилей. Сравнение парных измерений производилось при помощи непараметрического критерия Уилкоксона [15].

Результаты

Эффективность

Через 12 недель после введения БА РТМ (Ацеллбия®) наблюдалось значимое снижение суставного счета. Медиана ЧБС уменьшилась с 9,50 до 6,0 ($p < 0,01$), ЧПС – с 2,0 до 1,0 ($p < 0,01$). Достигнутое улучшение сохранялось на 24-й неделе и через год (рис. 1).

Медиана интенсивности боли по ВАШ снизилась к 12-й неделе с 4,0 до 3,0 см ($p < 0,01$), после чего она не

менялась, но отмечалось снижение верхней границы интерквартильного интервала (рис. 2).

Следует отметить отсутствие припухлости суставов (ЧПС 0) у ряда пациентов как изначально, так и в динамике при сохранении боли и болезненности. Данный факт можно объяснить значительной длительностью заболевания и формированием необратимых изменений суставов, способствующих сохранению болевого синдрома даже у пациентов, длительно получающих ГИБП и достигших ремиссии заболевания.

Анализ динамики лабораторных показателей активности воспаления не показал значимого их изменения в течение года наблюдения по отношению к исходному уровню. Однако, несмотря на малую величину изменения медианы СОЭ по Вестергрену (с 15,0 до 10,0 мм/ч) и уровня СРБ (с 4,06 до 2,64 мг/л), отмечалось выраженное снижение верхних границ интерквартильного интервала (рис. 3).

После введения препарата Ацеллбия® отмечалось статистически значимое снижение индекса DAS28 по сравнению с исходными показателями. Через год медиана DAS28-СОЭ снизилась с 4,38 до 3,49 ($p < 0,01$), DAS28-СРБ – с 3,91 до 3,03 ($p < 0,01$) (рис. 4).

В клинической практике наблюдается динамичное снижение активности РА и развитие ремиссии при последовательных курсах лечения оригинальным препаратом РТМ. Данная тенденция прослеживалась и в нашем исследовании при использовании БА РТМ. Тепловая карта динамики DAS28-СРБ визуализирует изменения распределения значений индекса во времени среди пациентов (рис. 5). Границы верхней части распределения, соответствующие пациентам с наибольшей активностью заболевания, плавно снижались до значений, соответствующих умеренной активности, что позволяет говорить об эффективности терапии. Средняя часть распределения, исходно соответствовавшая пациентам с умеренной активностью заболевания, показала менее выраженное, но стабильное снижение индекса от начальной до конечной точки наблюдения в сторону минимальной активности. Нижняя часть распределения, характеризующая группы пациентов с минимальным уровнем активности РА или ремиссией, несмотря на первоначальное снижение индекса, демонстрирует возврат в сторону исходных показателей индекса

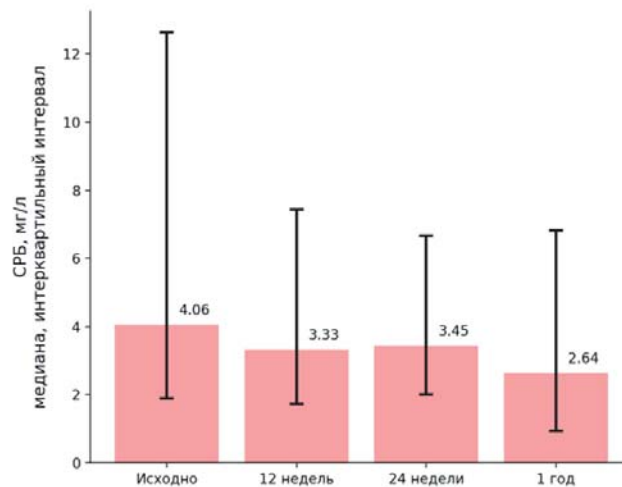
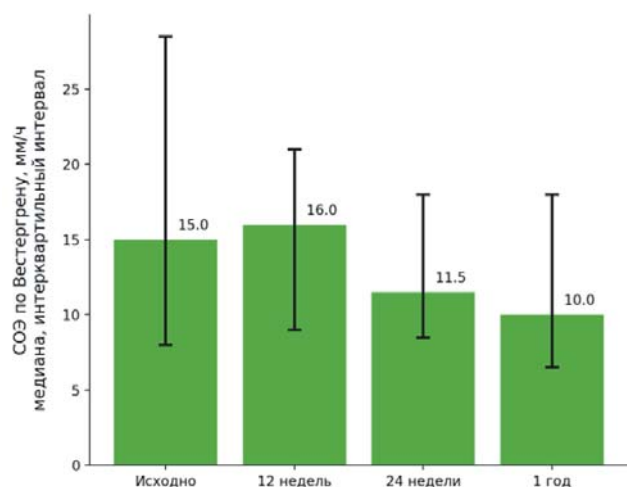


Рис. 3. Динамика лабораторных маркеров воспаления

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

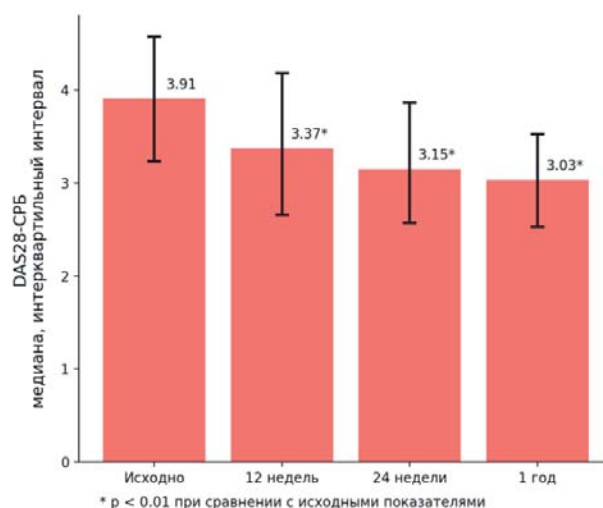
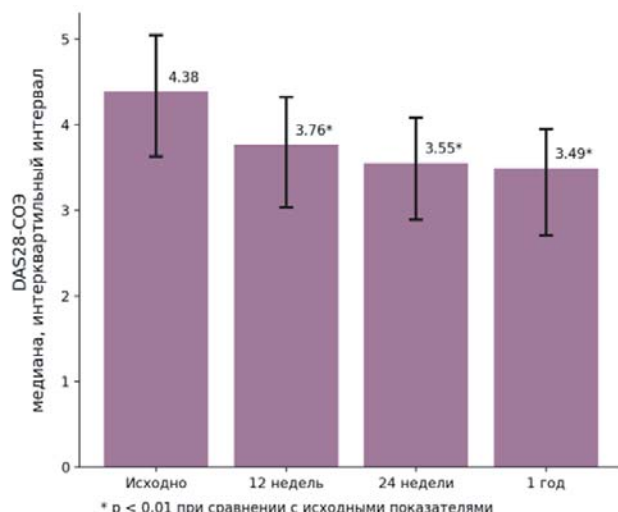


Рис. 4. Динамика индексов активности DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ

DAS28-СРБ к окончанию 1-го года наблюдения, т. е. закономерное сохранение эффекта терапии.

Иммунологическое исследование показало нарастание к 12-й неделе наблюдения медианы уровня АЦЦП с 88 до 172 Ед/мл, за которым последовало ее снижение к окончанию исследования до 50,5 Ед/мл ($p < 0,01$). Медиана концентрации РФ составляла исходно 45,0 Ед/мл и к 12-й неделе наблюдения существенно не изменилась (44,5 Ед/мл), но к окончанию исследования снизилась до 23,0 Ед/мл ($p < 0,01$) (рис. 6).

Наблюдалась положительная динамика функционального статуса пациентов со снижением медианы НАQ с 1,00 до 0,75 ($p < 0,01$) (рис. 7).

Таким образом, после немедицинского переключения с ОБП РТМ (Мабтера®) на БА РТМ (Ацеллбия®) в ходе динамического наблюдения в исследуемой группе ни по одному показателю не отмечено нарастания активности воспаления.

Наши результаты сопоставимы с данными, полученными в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) BIORA [11], в котором оценивалась эффективность применения БА Ацеллбия®. В обеих работах отмечалось снижение индекса DAS28-СОЭ и лабораторных маркеров воспаления (рис. 8, 9).

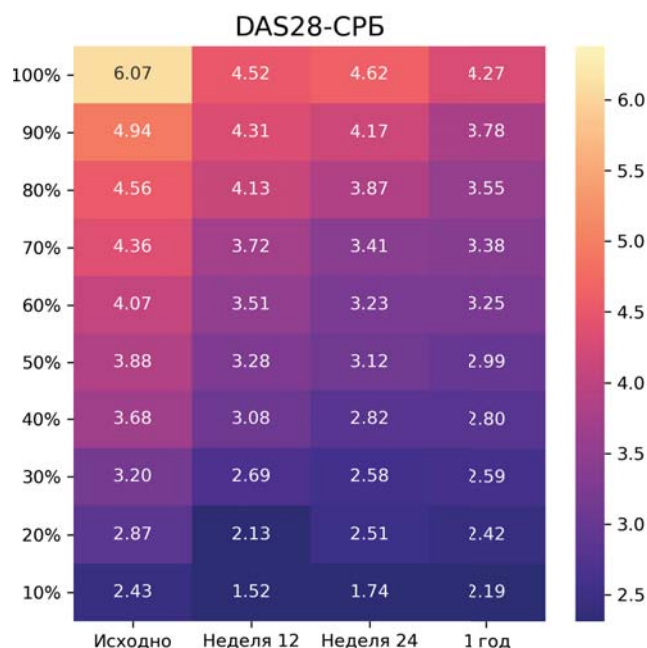


Рис. 5. Динамика индекса DAS28-СРБ при различной исходной активности ревматоидного артрита

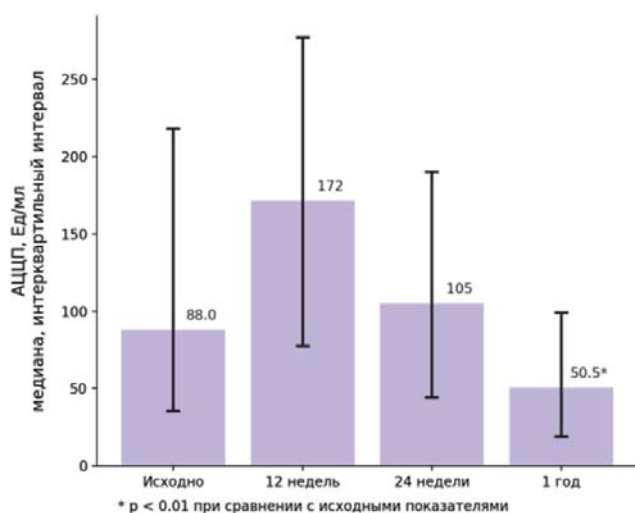


Рис. 6. Динамика иммунологических маркеров

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор.

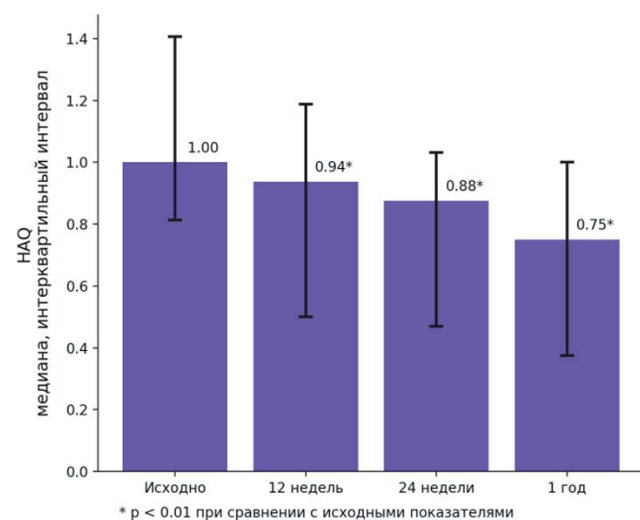
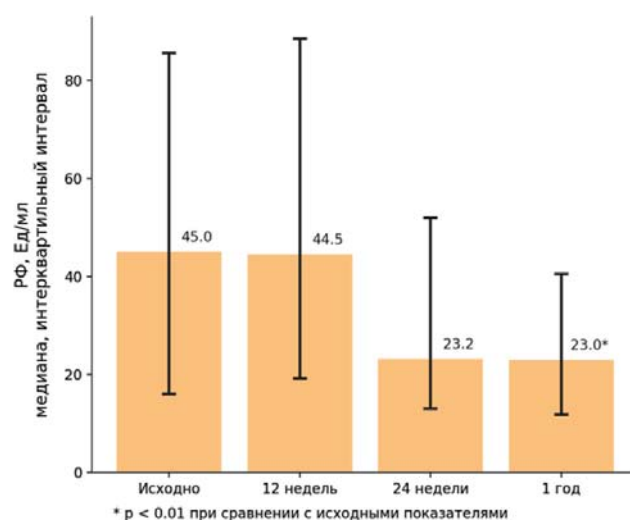


Рис. 7. Динамика индекса HAQ

Таблица 2. Частота неблагоприятных реакций до и после немедицинского переключения с оригинального ритуксимаба на биоаналог

Неблагоприятные реакции	До переключения на БАа БА	После переключения на БА
Лейкопения	6 (15%)	7 (17,5%)
Латентная туберкулезная инфекция	3 (7,5 %)	1 (2,5%)
Инфекционные процессы	2 (5%)	1 (2,5%)
Инфузионные реакции легкой степени тяжести	2 (5%)	1 (2,5%)
Другие	1 (2,5%)	3 (7,5%)
Серьезные неблагоприятные реакции	0	0

Более выраженное снижение воспалительной активности в РКИ BIORA может быть связано с включением пациентов, не получавших ранее ГИБП, тогда как в исследовании АМБИРА включались пациенты, ранее получавшие РТМ. В обоих исследованиях зафиксирована положительная динамика функционального статуса пациентов по индексу HAQ (рис. 10).

Улучшение по указанным показателям сохраняется после переключения с ОБП на БА. Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что результаты, полученные в реальной клинической практике при немедицинском переключении с ОБП РТМ на БА у пациентов с РА, сопоставимы с данными РКИ.

Безопасность

Мабтера® и Ацеллбия® практически не различались по частоте неблагоприятных реакций (НР). В целом НР наблюдались в 35% случаев при использовании и ОБП РТМ, и БА. Спектр НР соответствовал данным литературы и инструкции по медицинскому применению ОБП РТМ и его БА. Наиболее частые НР представлены в таблице 2.

У 3 пациентов после немедицинского переключения на 12-й неделе выявлена лейкопения до $2,8-3 \times 10^9/\text{л}$, не наблюдавшаяся ранее при использовании ОБП РТМ, что скорее было обусловлено продолжением анти-В-клеточной терапии. В дальнейшем у данных пациентов отмечена нормализация показателя или увеличение числа лейкоцитов до приемлемых значений без дополнительных терапевтических вмешательств. В то же время у 2 пациентов с ранее выявлявшейся после введения препарата Мабтера® лейкопенией уровень лейкоцитов при назначении БА Ацеллбия® нормализовался.

У 1 пациента после переключения с ОБП РТМ на БА Ацеллбия® впервые выявлен положительный диаскинтест при отсутствии изменений легочной ткани по данным рентгенографии, что расценено как латентная туберкулезная инфекция; пациент консультирован фтизиатром, назначено превентивное лечение, терапия РТМ продолжена. По нашему мнению, проявление латентной туберкулезной инфекции скорее обусловлено длительностью терапии ГИБП, чем переключением с ОБП на БА.

Среди других НР до переключения отмечался дерматит ($n=1$), после переключения – сыпь ($n=1$), похудание ($n=1$) и очаговая алопеция ($n=1$). Связь похудения с препаратом Ацеллбия® не установлена, терапия продолжена. Пациентка с очаговой алопецией, несмотря на полное купирование данной НР в течение 3 месяцев, от последующих введений препарата Ацеллбия® отказалась, у остальных пациентов приверженность терапии не изменилась.

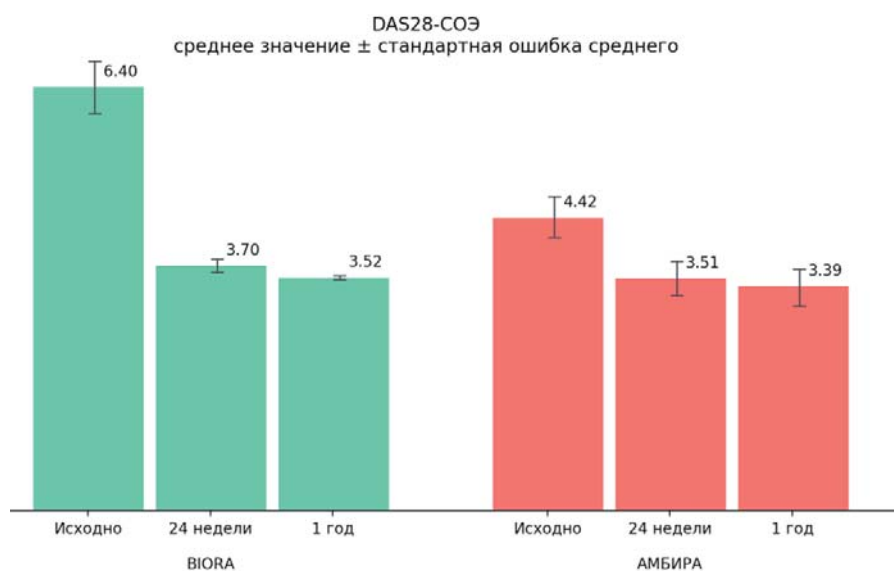


Рис. 8. Динамика значений индекса DAS28-COЭ в исследованиях АМБИРА и БИОРА

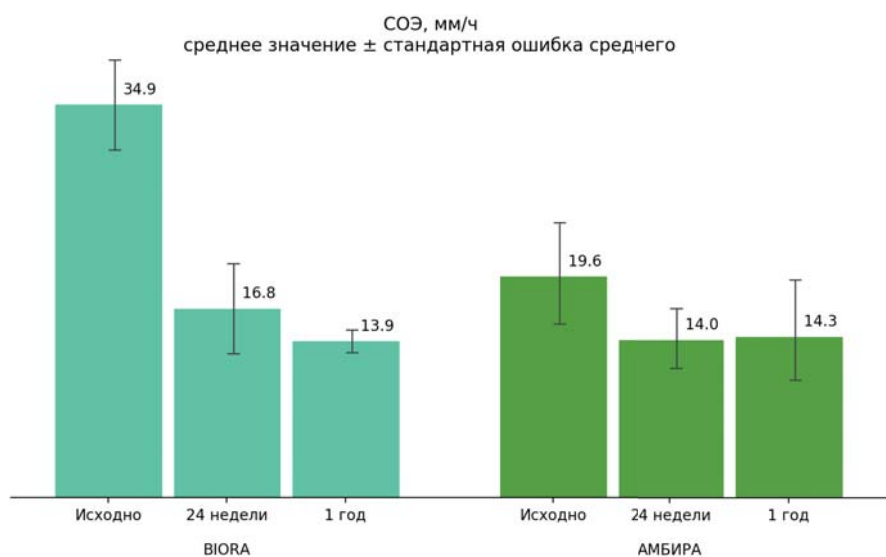


Рис. 9. Динамика СОЭ в исследованиях АМБИРА и БИОРА

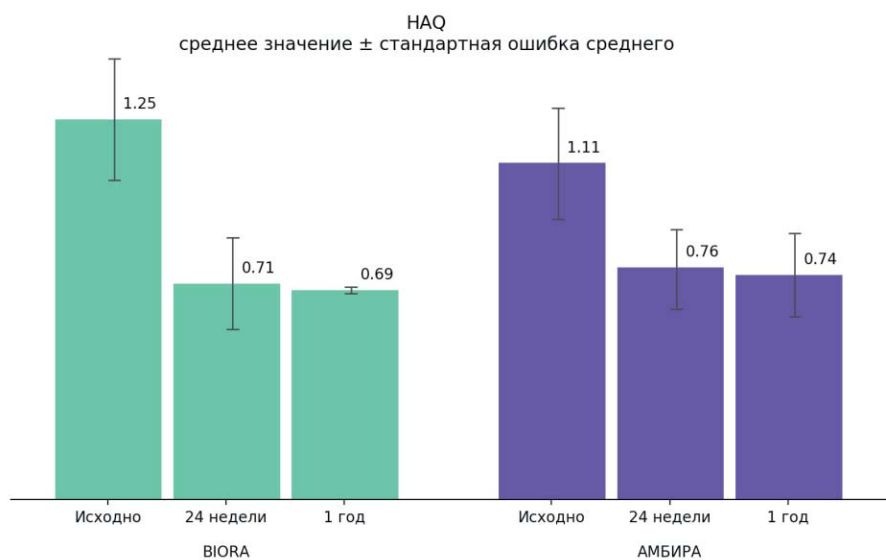


Рис. 10. Динамика индекса HAQ в исследованиях АМБИРА и БИОРА

Серьезных и непредвиденных НР в нашем исследовании не зарегистрировано.

Обсуждение

Увеличение доступности инновационной терапии является одной из приоритетных задач здравоохранения во всех странах мира, что находит подтверждение в поддержке разработок и внедрения в клиническую практику БА ГИБП, стоимость которых значимо ниже, чем ОБП. В то же время применение БА должно базироваться на доказанной биоэквивалентности параметров эффективности и безопасности, а риск переключения с ОБП на его БА продолжает оставаться предметом клинических исследований.

Официально зарегистрированные БА ГИБП показали аналогичную эффективность и безопасность при сравнении с ОБП, в первую очередь у пациентов, не получавших ранее ГИБП. Однако отдаленные последствия замены терапии оригинальным ГИБП на его БА изучены недостаточно.

В настоящий момент доступны результаты ряда двойных слепых РКИ, в которых изучались результаты переключения с оригинального РТМ Мабтера® на БА.

В исследовании REFLECTIONS B328-04 (2012–2016 гг.) приняли участие 185 пациентов с активным РА [17]. Было выполнено однократное переключение на 24-й неделе с ОБП (в Европе – Мабтера®, в США – Ритуксан®) на PF-05280586, у части пациентов продолжена терапия ОБП. Каждый курс включал 2 внутривенных инфузии (1000 мг в дни 1 и 15). Это исследование продемонстрировало приемлемую безопасность, переносимость и иммуногенность БА. В группе ОБП терапия была прекращена в 10% случаев, в группе переключения – в 2%.

В другом многонациональном двойном слепом РКИ ASSIST-RT (2015–2016 гг.) участвовало 107 пациентов с РА, которые ранее получали лечение любой продолжительности оригинальным РТМ и которым требовалось продолжение терапии. Больные были рандомизированы в две группы для получения либо БА GR2013, либо ОБП РТМ. Все пациенты получали стабильную дозу метотрексата и фолиевой кислоты во время исследования. Частота реакций гиперчувствительности и инфузионных реакций сопоставима в обеих группах. Оценка безопасности терапии не выявила значимых различий по частоте НР и серьезных НР. В группе ОБП терапия отменялась в 4% случаев, в группе БА GR2013 – в 6% [18].

Эффективность и безопасность переключения с ОБП РТМ на БА СТ-P10 у пациентов с РА оценивались на протяжении 72 недель наблюдения в ходе многоцентрового исследования [19]. 88,7% из 372 рандомизированных пациентов, получивших исследуемые препараты, прошли второй курс лечения. СТ-P10 и ОБП РТМ показали сходные фармакокинетические, фармакодинамические профили и уровень безопасности.

В международном исследовании BIORA участвовало 160 пациентов с серопозитивным РА на базе 21 аккредитованного лечебного центра в России, Беларуси, Украины и Индии [12]. 83 пациента получали БА Ацеллбия®, 77 – ОБП Мабтера®. Пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, продолжительности (в среднем около 7 лет) и активности заболевания. Исследование проводилось в два этапа: первый – оценка биоподобия (24 недели), второй – оценка взаимозаменяемости (24 недели). Через 24 недели после начала лечения частота 20% улучшения по критериям ACR в группе пациентов, получавших БА РТМ, составила 84,1%

(95% доверительный интервал (ДИ): 74,8–90,5%), а в группе сравнения – 87,0% (95% ДИ: 77,7–92,8%). Разница между группами была статистически незначимой ($p=0,773$). На втором этапе исследования изучались результаты переключения пациентов, ранее получавших ОБП, на БА и наоборот. В частности, в группу МА (включающую переход с Мабтеры® на Ацеллбию®) вошло 27 человек. Изменений эффективности, безопасности и иммуногенности терапии после переключения отмечено не было.

Аналогичные исследования по переключению с ОБП на БА проводятся и по другим ГИБП: инфликсимабу [20–22], адалимумабу [23–25], этанерцепту [26, 27]. Они демонстрируют сопоставимый профиль эффективности, безопасности и иммуногенности при прямом сравнении с ОБП.

При наличии небольшого количества РКИ с прямым сравнением оригинального ГИБП и БА крайне важен мировой опыт переключения по данным национальных регистров, согласно которому при переключении с ОБП на БА подавляющее большинство пациентов (до 80%) продолжают назначенную терапию. Около 7% пациентов возвращаются на ОБП, что в основном обусловлено субъективными причинами. Неэффективность БА часто объяснима эффектом ноцебо, который может быть устранен корректным информированием пациента [28, 29].

В ходе нашего наблюдательного исследования суммированы результаты годичного наблюдения за больными РА, которым по немедицинским причинам произведена смена ОБП РТМ Мабтера® на БА Ацеллбия®. Полученные данные существенно не отличались от результатов РКИ BIORA [12]. Эффективность и безопасность терапии сохранялась при переводе с ОБП на БА. Результаты нашего наблюдения позволяют предположить, что БА Ацеллбия® обладает высокой биоаналогичностью и взаимозаменяемостью по отношению к ОБП РТМ. Применение БА в реальной клинической практике требует проведения дальнейших постмаркетинговых исследований, сбора и накопления клинической информации, в том числе на базе национальных регистров.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что переключение с ОБП Мабтера® на БА Ацеллбия® не оказало значимого влияния на параметры эффективности терапии. Анализ безопасности зафиксировал сопоставимую переносимость при замене одного препарата на другой. В целом полученные нами результаты свидетельствуют о благоприятном опыте применения препарата Ацеллбия® после препарата Мабтера® при немедицинском переключении.

В рамках рутинной практики переключение с оригинального РТМ на БА Ацеллбия® не сопровождается ухудшением профиля эффективности и безопасности терапии, не приводит к отмене РТМ или переводу на другие ГИБП, демонстрирует результаты, сопоставимые с регистрационным клиническим исследованием.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия

рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме № 0324-2019-0046-С-02.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dörner T, Burmester GR. The role of B-cells in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(3):246–252. DOI: 10.1097/00002281-200305000-00011
- Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012:119–152. [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab. Edited by Nasonov EL. Moscow: IMA-PRESS; 2012: 119–152 (In Russ.).]
- Цитокины. Под ред. СА Кетлинского, АС Симбирцева. СПб.: Фолиант; 2008. [Cytokines. Edited by Ketlinsky SA, Simbirtsev AS. Saint Petersburg: Foliant; 2008. (in Russ.).]
- Boross P, Leusen JHW. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res*. 2012;2(6):676–690.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628–640. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628–640 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
- Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (утв. Минздравом России), 2018 (Электронный ресурс). [Association of Rheumatologists of Russia. Clinical guidelines “Rheumatoid arthritis” (approved by the Ministry of Health of Russia), 2018 (Electronic resource) (In Russ.).] <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-revmatoidnyi-artrit-utv-minzdravom-rossii/>
- Tarp S, Furst D, Boers M, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):417–425. DOI: 10.1093/rheumatology/kew442
- 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):1101–1136. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210708
- Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, et al. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD open*. 2019;5(1):e000900. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-000900
- Johansen ME, Richardson C. Estimation of potential savings through therapeutic substitution. *JAMA Intern Med*. 2016;176(6):769–775. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1704
- 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):510–519. [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). *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510–519 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
- Алексеев СМ, Капланов КД, Иванов РА, Черняева ЕВ. Современный подход к разработке и исследованию биоаналогов на примере первого российского препарата моноклональных антител — Ацеллбия® (Ритуксимаб). Исследования и практика в медицине. 2015;2(1):8–12. [Alekseev SM, Kaplanov KD, Ivanov RA, Chernyaeva EV. Current approach to development of biosimilar products containing monoclonal antibodies as an active substance — non-clinical and clinical studies of the first Russian Rituximab biosimilar, Acellbia®. *Research and Practical Medicine Journal*. 2015;2(1):8–12 (in Russ.).] DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-1-8-12
- Авдеева АС, Черкасова МВ, Кусевич ДА и др. Сравнение клинико-иммунологических эффектов оригинального Ритуксимаба (Мабтера) и его биоаналога (Ацеллбия) у больных ревматоидным артритом. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(4):30–36. [Avdeeva AS, Cherkasova MV, Kusevich DA, et al. Clinical and immunological effects of the original and biosimilar rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther*. 2019;28(4):30–36 (In Russ.).] DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-30-36
- Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(4):745–757. DOI: 10.1016/j.rdc.2009.10.001
- Glantz Stanton A, Glantz Stanton S. *Primer of Biostatistics*. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2002:320.
- Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, et al. Extension study of PF-05280586, a potential rituximab biosimilar, versus rituximab in subjects with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(11):1598–1606. DOI: 10.1002/acr.23586
- Tony H-P, Krüger K, Cohen SB, et al. Brief report: Safety and immunogenicity of rituximab biosimilar GP 2013 after switch from reference rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):88–94. DOI: 10.1002/acr.23771
- Shim SC, Božić-Majstorović L, Berrocal Kasay A, et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Rheumatology*. 2019;58(12):2193–2202. DOI: 10.1093/rheumatology/kez152
- Smolen JS, Choe J-Y, Prodanovic N, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):234–240. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211741
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304–2316. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5
- Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med*. 2019;285(6):653–669. DOI: 10.1111/joim.12880
- Cohen SB, Alonso-Ruiz A, Klimiuk PA, et al. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):914–921. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212245
- Weinblatt ME, Baranaukaite A, Dokoupilova E, et al. Switching from reference adalimumab to SB5 (adalimumab biosimilar) in patients with rheumatoid arthritis: Fifty-two-week phase III randomized study results. *Arthritis Rheumatol (Hoboken)*. 2018;70(6):832–840. DOI: 10.1002/art.40444
- Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: Considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6):37. DOI: 10.1007/s11926-017-0658-4

26. Girolomoni G, Feldman SR, Emery P, et al. Comparison of injection-site reactions between the etanercept biosimilar SB4 and the reference etanercept in patients with rheumatoid arthritis from a phase III study. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):e215–e216. DOI: 10.1111/bjd.16032
27. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2017;56(12):2093–2101. DOI: 10.1093/rheumatology/kex269
28. Grintborg B, Loft AG, Omerovic E, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):192–200. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213474
29. Davies R, Kearsley-Fleet L, Lunt M, et al. O22 Frequency and reasons for switching back to etanercept originator following initial switch to etanercept biosimilar. *Rheumatology.* 2019;58(3):0. DOI: 10.1093/rheumatology/kez105.021

Королев М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>
Убшаева Ю.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6330-1044>
Банщикова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-1600>
Летягина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6275-2924>
Муллагалиев А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5213-5658>