

Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA)

Насонов Е.Л.^{1,17}, Зонина Е.В.², Иванова О.Н.³, Князева Л.А.⁴, Мазуров В.И.⁵, Самигуллина Р.Р.⁵, Марусенко И.М.⁶, Несмеянова О.Б.⁷, Плаксина Т.В.⁸, Сизиков А.Э.⁹, Кречикова Д.Г.¹⁰, Петроченкова Н.А.¹¹, Шаповалова Ю.С.¹², Сорока Н.Ф.¹³, Пиманов С.И.¹⁴, Пристром А.М.¹⁵, Кундер Е.В.¹⁵, Черняева Е.В.¹⁶, Еремеева А.В.¹⁶, Иванов Р.А.¹⁶

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насонова, Москва, Россия; ²ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия; ³БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, Россия; ⁴БМУ «Курская областная клиническая больница», Курск, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁶БУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова» Минздрава Республики Карелия, Петрозаводск, Россия; ⁷БУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ⁸БУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ⁹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» СО РАН, Новосибирск, Россия; ¹⁰БУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД», Смоленск, Россия; ¹¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия; ¹²БУЗ «9-я городская клиническая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД», Челябинск, Россия; ¹³БУЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁴БУЗ «Витебская областная клиническая больница», Витебск, Республика Беларусь; ¹⁵УЗ

В статье рассматриваются результаты международного многоцентрового рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности оригинального препарата моноклональных антител к CD20-антигену В-клеток — ритуксимаба (Мабтера®) и его биоаналога (Ацеллбия®) (исследование BIORA) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), рефрактерным к терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α). Целью исследования было доказательство терапевтической эквивалентности препаратов Ацеллбия® и Мабтера®, а также оценка их взаимозаменяемости.

Материал и методы. В исследование включены взрослые больные с диагнозом «активный серопозитивный РА». В результате рандомизации (1:1) больные распределялись на две группы: пациенты первой группы получали препарат Ацеллбия® в дозе 1000 мг внутривенно 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 метотрексат в стабильной дозе 7,5–25 мг/нед и фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед. Наблюдение проводилось в течение 48 нед.

Результаты и обсуждение. 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® (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, иммуногенность лечения оставалась низкой. Полученные результаты свидетельствуют об эквивалентности оригинального препарата Мабтера® и его биоаналога Ацеллбия®. Переключение в терапии с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не оказывает негативного влияния на исходы лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ритуксимаб; биоаналог.

Для ссылки: Насонов Е.Л., Зонина Е.В., Иванова О.Н. 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.

THE RESULTS OF A PHASE III COMPARATIVE CLINICAL TRIAL OF RITUXIMAB (ACELLBIA® AND MABTHERA®) IN RHEUMATOID ARTHRITIS (THE BIORA STUDY)

Nasonov E.L.^{1,17}, Zonova E.V.², Ivanova O.N.³, Knyazeva L.A.⁴, Mazurov V.I.⁵, Samigullina R.R.⁵, Marusenko I.M.⁶, Nesmeyanova O.B.⁷, Plaksina T.V.⁸, Sizikov A.E.⁹, Krechikova D.G.¹⁰, Petrochenkova N.A.¹¹, Shapovalova Yu.S.¹², Soroka N.F.¹³, Pimanov S.I.¹⁴, Pristrom A.M.¹⁵, Kunder E.V.¹⁵, Chernyaeva E.V.¹⁶, Eremeeva A.V.¹⁶, Ivanov R.A.¹⁶

The article considers the results of an international multicenter randomized clinical trial of the efficacy and safety of the brand-name drug rituximab (MabThera®), a monoclonal antibody against CD20 antigen of B cells, and its biosimilar drug (Acellbia®) (the BIORA study) in patients with rheumatoid arthritis (RA) refractory to therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors.

Objective: to provide evidence for the therapeutic equivalence of Acellbia® and MabThera® and also to assess their interchangeability.

Subjects and methods. The trial enrolled adult patients with active seropositive RA, who were randomized into two groups (1:1): 1) the patients who received Acellbia® 1000 mg intravenously on days 1 and 15; 2) those who had MabThera® in a similar way. When RA activity persisted at 24 weeks, there was re-randomization (1:1) with a partial overlap: Group 1 patients were randomized into group AA (the drug of the second therapy cycle was Acellbia®) or Group AM (that was MabThera®), the similar methodology was followed in Group 2 (Groups MM and MA). Throughout the study, the patients received methotrexate at a stable dose of 7.5–25 mg/week and folic acid at a dose of 5 mg/week. The follow-up lasted 48 weeks.

Results and discussion. 24 weeks after treatment initiation, the ACR20 response was observed in 84.1% of the patients in the Acellbia® group (95% CI, 74.75–90.50) and in 87% in the MabThera® group (95% CI, 77.71–92.79%; $p=0.773$), which suggests that the drugs are therapeutically equivalent. In the second phase of the study, the efficiency of therapy remained high; there were no differences in Groups AA/MM, AA/AM and MM/MA. In both phases, the safety profile of the drugs was comparable; the immunogenicity of treatment remained low. The findings suggest that the brand-name MabThera® and its biosimilar drug Acellbia® are equivalent. Switching from the biosimilar drug to the brand-name one and vice versa has no negative impact on treatment outcomes.

Key words: rheumatoid arthritis; rituximab; biosimilar drug.

«1-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь;

¹⁶ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁷ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²630099, Новосибирск, ул. Серебrenниковская, 42; ³394066 Воронеж, Московский проспект, 151; ⁴305007

Курск, ул. Сумская, 45-а; ⁵191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁶185019 Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3;

⁷454076 Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁸603126 Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ⁹630047 Новосибирск, ул. Залесского, 2/1; ¹⁰214025 Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; ¹¹214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

¹²454000 Челябинск, ул. Цвиллинга, 41; ¹³220045 Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8;

¹⁴210037 Республика Беларусь, Витебск, ул. Воинов-Интернационалистов, 37; ¹⁵220013 Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 64; ¹⁶198515 Санкт-Петербург, пос.

Стрельна, ул. Связи, 34А; ¹⁷119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²City Clinical Polyclinic One, Novosibirsk, Russia;

³Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; ⁴Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia; ⁵I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁶V.A. Baranov Republican Hospital, Ministry of Health of the Republic of Karelia, Petrozavodsk, Russia;

⁷Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

⁸N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ⁹Research Institute

For reference: 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):510-519 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-510-519>

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, которое в отсутствие эффективной терапии быстро приводит к инвалидности и уменьшению продолжительности жизни пациентов [1]. Однако в последние годы в лечении РА наметился значительный прогресс. Это связано, во-первых, с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать активную, тщательно контролируемую (tight control) терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), в ранней стадии болезни [2, 3]. Во-вторых, с разработкой нового класса противовоспалительных препаратов, так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют основные механизмы иммунопатогенеза РА [2, 4]. Это привело к изменению стратегической цели терапии РА — теперь это достижение ремиссии, а не только симптоматическое улучшение и замедление прогрессирования деструкции суставов, как это было еще 10 лет назад [5].

РА — классическое В-клеточное аутоиммунное заболевание [6], наиболее характерным проявлением которого является синтез широкого спектра аутоантител (ревматоидный фактор — РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП и др.), обладающих способностью индуцировать поражение сустава. Кроме того, В-клетки вызывают активацию Т-клеток и синтезируют (или индуцируют синтез) широкого спектра «провоспалительных» цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), лимфотоксина, интерлейкина 6 (ИЛ6) и др., — которые имеют фундаментальное значение в развитии РА [7]. Все это вместе взятое послужило основанием для изучения эффективности препарата ритуксимаб (РТМ; Мабтера®, Ф. Хофман-Ля Рош Лтд, Швейцария) — химерных моноклональных антител (мАТ) к CD20 молекуле В-клеток, который с 1997 г. с успехом применяется в медицине для лечения В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, а начиная с 2006 г. — РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний [8].

В 2014 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый российский биоаналог Мабтеры®, препарат Ацеллбия®, а также его производство осуществляются на территории Российской Федера-

ции компанией BIOCAD. Напомним, что, согласно современному определению, биоаналог — это «биологический» лекарственный препарат (ГИБП, согласно принятой в России дефиниции), схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с оригинальным биологическим препаратом, выпускаемый в аналогичной лекарственной форме [9]. Рекомендации по доклинической разработке и клиническим исследованиям препаратов — биоаналогов мАТ разработаны ведущими мировыми регулирующими органами, включая Всемирную организацию здравоохранения, Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) и Федеральное агентство по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания США [10–12]. Следует подчеркнуть, что подходы к исследованиям биоаналогов имеют ряд важных отличий от подхода к разработке оригинальных ГИБП. В частности, наибольшее внимание уделяется аналитическим исследованиям качества и функциональных характеристик биоаналогов, тогда как доклинические испытания *in vivo* и клинические исследования проводятся в ограниченном объеме. Задача этого этапа — получить доказательство того, что биоаналог, не отличающийся по качеству и биологической активности от оригинального препарата, не отличается от него и по эффективности, безопасности и иммуногенности в гомогенной популяции больных, страдающих соответствующим заболеванием. Важной частью проблемы клинического применения биоаналогов является экстраполяция показаний. Согласно руководству ЕМА, экстраполяция возможна, если доказано отсутствие критических отличий в качестве оригинального и воспроизведенного препаратов, а при использовании по всем показаниям терапевтический эффект препарата реализуется путем одного и того же биологического механизма действия. Примером может служить биоаналог химерных мАТ к ФНО α — инфликсимаб (Ремикейд®) — препарат СТ-Р13, который зарегистрирован в Европе по всем показаниям оригинального лекарственного средства на основании данных клинических исследований у больных РА и анкилозирующим спондилитом [12, 13]. Но в случае биоаналога РТМ, когда у онкогематологических больных терапевтический эффект обусловлен деплецией злокачественного клона В-лимфоцитов, а при использовании в лечении РА — в большей степени за счет нарушения процессов презентации антиге-

of Fundamental and Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; ¹⁰Sectional Hospital at the Smolensk Station, OAO «RZhD», Smolensk, Russia; ¹¹Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia; ¹²Railway Clinical Hospital at the Chelyabinsk Station, OAO «RZhD», Chelyabinsk, Russia; ¹³City Clinical Hospital Nine, Minsk, Republic of Belarus; ¹⁴Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus; ¹⁵City Clinical Hospital One, Minsk, Republic of Belarus; ¹⁶ZAO «BIOKAD», Saint Petersburg, Russia; ¹⁷Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ¹⁸34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ¹⁹42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099; ²⁰151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; ²¹45-a, Sumsкая St., Kursk 305007; ²²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ²³3, Pirogov St., Petrozavodsk, Republic of Karelia 185019; ²⁴70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ²⁵190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; ²⁶21, Zalesky St., Novosibirsk 630047; ²⁷15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025; ²⁸28, Krupskaya St., Smolensk 214019; ²⁹41, Tsvilling St., Chelyabinsk 454000; ³⁰8, Semashko St., Minsk, Republic of Belarus 220045; ³¹37, Soldiers-Internationalists St., Vitebsk, Republic of Belarus 210037; ³²64, Nezavisimost Pr., Minsk, Republic of Belarus 220013; ³³34A, Svyaz St., Strel'ny, Saint Petersburg 198515; ³⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; sokrat@mail.ru

Contact: Evgeny Nasonov; sokrat@mail.ru

Поступила 07.07.16

на и продукции антител, данных клинического исследования лишь у одной категории больных недостаточно, чтобы сделать вывод о потенциально схожей эффективности и безопасности при этом заболевании. Поэтому после завершения клинического исследования, включившего больных В-клеточной неходжкинской лимфомой, данные которого подтвердили отсутствие различий между препаратами Мабтера® и Ацеллбия® [14], было инициировано крупномасштабное сравнительное исследование Ацеллбия® – BIORA (акроним от BIOsimilar of Rituximab in rheumatoid Arthritis) – у больных РА.

Цель исследования – доказательство терапевтической эквивалентности биоаналога РТМ (Ацеллбия®) и оригинального препарата РТМ (Мабтера®) у больных РА, у которых предшествовавшее применение БПВП и ингибиторов ФНОα было неэффективным. Дополнительно оценивалось влияние «переключения» с Ацеллбия® на Мабтеру® на основные показатели эффективности, безопасности и иммуногенности при РА.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе 21 аккредитованного лечебного центра – в России, Беларуси, Украины и Индии. Основанием для проведения исследования являлось официальное разрешение уполномоченного регуляторного органа в сфере здравоохранения, национального комитета по этике и локальных этических комитетов. В исследова-

ние включены подписавшие информированное согласие взрослые больные в возрасте от 18 до 80 лет с диагнозом активного серопозитивного (РФ/АЦЦП) РА (согласно критериям Американской коллегии ревматологов – ACR – 1987 г.) [16]. Активность РА оценивали по индексу DAS28 [16].

Критерии включения: значение индекса DAS28 $\geq 3,2$; число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) ≥ 8 ; уровень С-реактивного белка (СРБ) ≥ 6 мг/л и/или СОЭ ≥ 28 мм/ч (по Вестергрену); I–III функциональный класс; использование метотрексата (МТ) в дозе 7,5–20 мг/нед; согласие на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего периода участия в исследовании. **Критерии исключения:** IV функциональный класс заболевания; прием препаратов, вызывающих деплецию CD20-положительных клеток, в прошлом; использование до включения в исследование азатиоприна (менее чем за 28 дней) или лефлуномида (менее чем за 8 нед); внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) менее чем за 4 нед до включения в исследование; применение преднизолона в дозе >10 мг/сут; тяжелые сопутствующие заболевания, беременность и кормление грудью, наркомания и алкоголизм, психические заболевания, туберкулез; наличие, в том числе в анамнезе, любых иных заболеваний суставов, выраженных отклонений в гемограмме и/или биохимическом анализе крови и других состояний, которые могли негативно сказаться на безопасности участия больного.

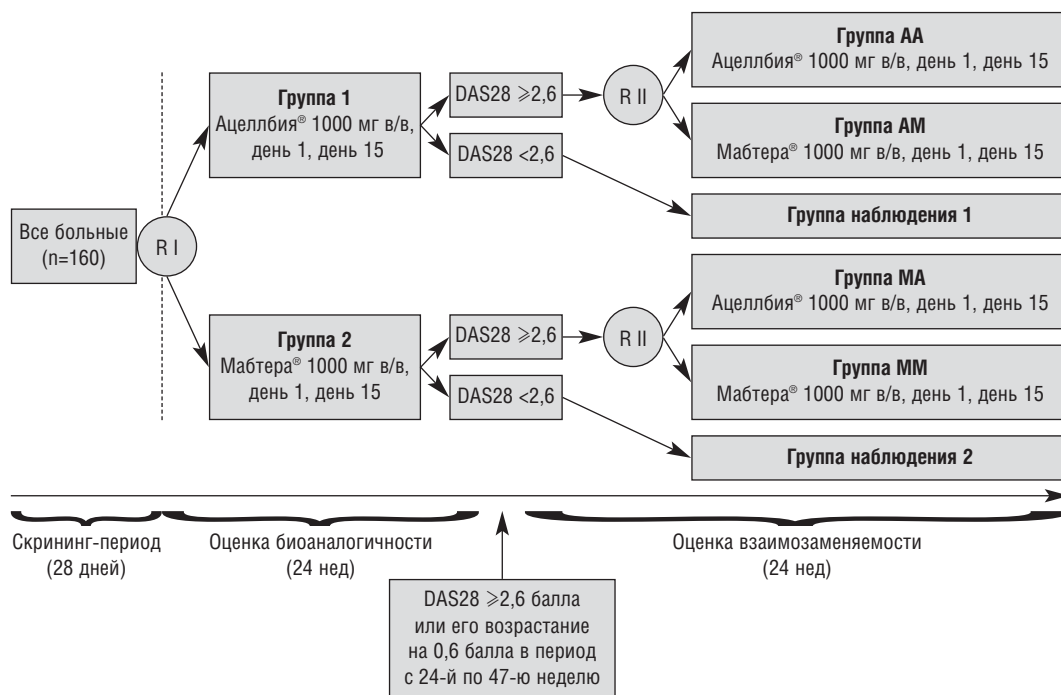


Рис. 1. Графическая схема исследования BIORA

При прохождении процедур периода скрининга пациентов стратифицировали в зависимости от возраста (до 40 лет, 40 лет и старше), варианта течения артрита (АЦЦП-позитивный и АЦЦП-негативный РА) и наличия/отсутствия потребности в применении пероральных ГК, после чего рандомизировали в одну из двух групп в соотношении 1:1 (рис. 1). На всем протяжении исследования ни врач, ни пациент не были информированы о том, РТМ какого производителя используется в лечении.

Эффективность терапии оценивали у 160 пациентов, 83 из которых вошли в группу получавших препарат Ацеллбия® и 77 — в группу препарата Мабтера®. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, продолжительности заболевания (в среднем около 7 лет), активности заболевания (табл. 1). Для оценки эффективности терапии использовались критерии ACR/Европейской антиревматической лиги (EULAR) [16] и 20%, 50% и 70% улучшения ACR (ACR20/50/70) [17].

В течение всего периода исследования пациенты получали МТ в стабильной дозе от 7,5 до 20 мг/нед. Через 6 мес у всех больных оценивали эффективность терапии по индексу DAS28. Начиная с 24-й недели участия в исследовании при сохранении активности артрита (индекс DAS28 $\geq 2,6$ балла или его возрастание на 0,6 балла и более с момента предыдущего обследования), пациенту назначали повторный курс терапии РТМ. При этом производился частичный перекрест путем повторной рандомизации (см. рис. 1). Если обострение РА развивалось в период с 25-й по 47-ю неделю от момента рандомизации, пациенту также назначали повторный курс терапии РТМ. Пациентов, у которых на 24-й неделе от момента первоначальной рандомизации регистрировалась ремиссия РА по DAS28 ($\leq 2,6$ балла), наблюдали в течение последующих 24 нед. В случае развития обострения пациент был повторно рандомизирован и получал второй курс терапии РТМ с последующим 6-месячным наблюдением.

Гипотеза о терапевтической эквивалентности препаратов считалась подтвержденной в случае, если граница рассчитанного 95% доверительного интервала (ДИ) для отношения доли пациентов в группе препарата Ацеллбия® к доле пациентов в группе препарата Мабтера®, достигших ACR20 на 24-й неделе лечения, не выходила за пределы предустановленной границы эквивалентности (δ), равной 20% (0,20).

Безопасность терапии охарактеризована по частоте нежелательных реакций (НР), в том числе серьезных, иммуногенность — по частоте появления связывающих и нейтрализующих антител к РТМ в сыворотке больных методами твердофазного иммуноферментного анализа в линейном диапазоне концентрации связывающих антител к РТМ от 7,8 до 250 нг/мл и методом комплемент-зависимой цитотоксичности в культуре клеток WIL2-S (линия В-лимфобластов) соответственно.

Интерпретация результатов произведена с помощью стандартных статистических методов при использовании пакета программ Statistica 10.0.

Результаты

Эффективность

Через 24 нед после начала лечения улучшение по ACR20 отмечено в группе препарата Ацеллбия® у 84,1% (95% ДИ 74,75–90,50%) и в группе препарата Мабтера® у 87% (95% ДИ 77,71–92,79%; $p=0,773$; рис. 2). Границы рассчитанного 95% ДИ [-13,95 и 8,74%] находятся в пределах установленной границы терапевтической эквивалентности ($\delta=0,20$), что подтверждает основную гипотезу исследования. Не отмечено различий в эффективности лечения по критериям ACR50 и ACR70. Так, эффект по ACR50 зарегистрирован у 55,8% пациентов в группе препарата Мабтера® и 54,4% пациентов группы Ацеллбия® ($p=0,786$), а по ACR70 — в 35,1 и 29,3% случаев соответственно ($p=0,540$). Улучшение, соответствующее критериям ремиссии (ACR/EULAR), зафиксировано у 14% пациентов обеих групп.

Таблица 1 Характеристики пациентов с РА, включенных в исследование (анализ эффективности)

Показатель	Группа		p
	Ацеллбия® (n=83)	Мабтера® (n=77)	
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [5,0; 11,0]	7,0 [4,0; 11,0]	0,824 ¹
РА у близких родственников, n (%)	5 (6,0)	4 (5,2)	1,00 ³
Другие аутоиммунные заболевания у родственников, n (%)	1 (1,2)	0	1,00 ³
Счет болезненных суставов (из 68), Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,0 [18,0; 32,0]	24,0 [18,0; 31,0]	0,559 ¹
ЧПС (из 66), Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,0 [10,0; 20,0]	15,0 [12,0; 22,0]	0,250 ¹
Оценка боли пациентом по ВАШ, мм, среднее $\pm$ СО	62,3 $\pm$ 19,3	61,7 $\pm$ 17,7	0,913 ⁴
Оценка активности пациентом по ВАШ, мм, среднее $\pm$ СО	62,3 $\pm$ 18,2	63,8 $\pm$ 17,5	0,673 ⁴
Оценка активности врачом по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [50,0; 70,0]	60,0 [50,0; 70,0]	0,701 ¹
DAS28(ESR), баллы, среднее $\pm$ СО	6,4 $\pm$ 0,8	6,6 $\pm$ 0,75	0,492 ⁴
DAS28(CRP), баллы, среднее $\pm$ СО	6,0 $\pm$ 0,7	6,2 $\pm$ 0,7	0,853 ⁴
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36,0 [24,0; 45,0]	34,0 [28,0; 45,0]	0,944 ¹
Число пациентов, положительных по АЦЦП (уровень >20 Ед/мл), n (%)	69 (83,1)	61 (79,2)	0,667 ²
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	155,4 [42,3; 322,2]	200,0 [39,9; 347,0]	0,695 ¹
Уровень СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,0 [7,3; 36,0]	13,7 [8,4; 36,1]	0,579 ¹
РФ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [28,7; 131,4]	82,1 [29,1; 170,7]	0,264 ¹
Системные проявления артрита в группе в целом, n (%)	7 (8,4)	7 (9,1)	0,894 ²

Примечание. Ме — медиана, СО — стандартное отклонение, ¹ — двусторонний критерий Манна-Уитни; ² — критерий Пирсона с поправкой Йейтса; ³ — критерий Фишера; ⁴ — двусторонний критерий Стьюдента.

Как уже отмечалось, основной задачей второго этапа исследования было изучение влияния «переключения» пациентов, ранее получавших лечение препаратом Мабтера®, на Ацеллбию®, и наоборот, на основные показатели эффективности, безопасности и иммуногенности терапии. В исследуемую группу вошли 106 пациентов, 52 из которых получали препарат Ацеллбия® и 54 — препарат Мабтера®. Были выделены следующие группы пациентов:

- **группа ММ** — пациенты, получавшие препарат Мабтера® на первом и втором этапах исследования (n=26);
- **группа МА** — пациенты, получавшие на первом этапе препарат Мабтера®, на втором этапе — препарат Ацеллбия® (n=27);
- **группа АА** — пациенты, получавшие препарат Ацеллбия® на первом и втором этапах исследования (n=25);
- **группа АМ** — пациенты, получавшие на первом этапе препарат Ацеллбия®, на втором этапе — препарат Мабтера® (n=28).

Сравнение каждой конечной точки осуществлялось в парах: группа ММ и группа АА, группа ММ и группа МА, группа АА и группа АМ. Через 24 нед после повторного курса терапии РТМ (т. е. на 48-й неделе исследования) более чем у 1/3 больных во всех парах отмечен эффект по ACR70: 34,6 и 40% в группах ММ и АА (p=0,914); 34,6 и 40,7% в группах ММ и МА (p=0,779), 40 и 39,3% в группах АА и АМ соответственно (p=0,820, рис. 3). Во всех парах была достигнута сопоставимая частота эффекта по ACR50: 61,5 и 52% в группах ММ и АА (p=0,686); 61,5 и 51,9% в группах ММ и МА (p=0,664); 52 и 64,3% в группах АА и АМ (p=0,229). Динамика эффективности по ACR20/50/70 вплоть до окончания исследования в сравниваемых группах не различалась (p>0,05 при попарном межгрупповом сравнении во всех оцениваемых временных точках). Таким образом, эти предварительные результаты свидетельствуют о потенциальной взаимозаменяемости оригинального препарата Мабтера® и его биоаналога — препарата Ацеллбия®.

Фармакокинетика

Ввиду того что равновесная концентрация РТМ при внутривенном введении обычно достигается лишь после пятой инфузии, в рамках настоящего клинического исследования проводилась оценка фармакокинетики исследуемых препаратов после однократного введения: после первой инфузии первого курса терапии и после первой инфузии второго курса терапии. Забор крови для исследования фармакокинетики в обоих случаях выполнялся на протяжении 336 ч после инфузии. На рис. 4 и 5 приведена динамика концентраций РТМ после введения препаратов Ацеллбия® и Мабтера®. Как видно из рис. 4, концентрации Мабтеры® и Ацеллбии® после внутривенной инфузии препаратов меняются аналогичным образом. После однократного введения исследуемых препаратов в рамках первого курса терапии $AUC_{(0-336)}$ составили 57 470,865 [35 361,963; 74 449,429] (мкг/мл) • ч для Ацеллбии® и 59 463,693 [42 028,917; 79 107,016] (мкг/мл) • ч для Мабтеры® (p>0,05). Максимальные концентрации мАТ к CD20 в сыворотке (C_{max}) после инфузии Ацеллбии® и Мабтеры® составили 367,668 [266,976; 536,240] и 378,800 [305,776; 497,280] мкг/мл соответственно

(см. рис. 4). На основании полученных данных выполнен статистический анализ эквивалентности фармакокинетических показателей препаратов путем расчета 90% ДИ для отношений $AUC_{(0-336)}$ и C_{max} препарата Ацеллбия® к $AUC_{(0-336)}$ и C_{max} препарата Мабтера®. Согласно правилу доказательства биоэквивалентности [14], исследуемые препараты признаются эквивалентными друг другу по фармакокинетике в случае, если рассчитанный ДИ для соотношения средних геометрических значений указанных показателей находится в пределах 80–125%. 90% ДИ для отношения средних геометрических (разности логарифмированных значений) $AUC_{(0-336)}$ препарата Ацеллбия® к $AUC_{(0-336)}$ препарата Мабтера® составил 80,49–101,6%, аналогичный показатель для C_{max} — 86,6–117,2%. Полученные интервалы находятся в требуемом диапазоне значений и подтверждают гипотезу об эквивалентности фармакокинетики исследуемых препаратов. Во втором периоде исследования (недели 24–48) анализ фармакокинетики выполнялся в тех группах пациентов, в которых было произведено повторное введение исследуемых препаратов. В данном случае, так же как и в первом периоде исследования, различий между группами не обнаруживалось (см. рис. 5).

Фармакодинамика

Оценка фармакодинамического действия РТМ осуществлялась путем определения абсолютного числа CD20- и CD19-положительных В-клеток в периферической крови пациентов методом проточной цитофлуорометрии. Возможность токсического действия исследуемых препаратов в отношении других типов клеток контролировалась по уровню CD3-положительных клеток. Установлено, что

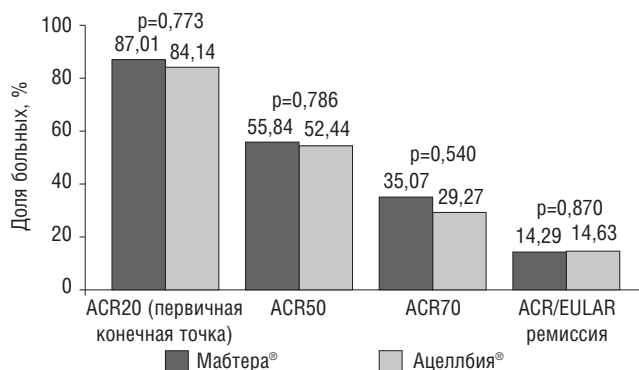


Рис. 2. Сравнительная эффективность препаратов Ацеллбия® и Мабтера® через 24 нед лечения

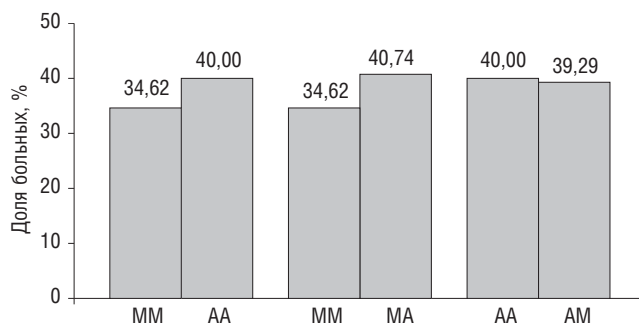


Рис. 3. Частота наступления эффекта ACR70 к 48-й неделе исследования

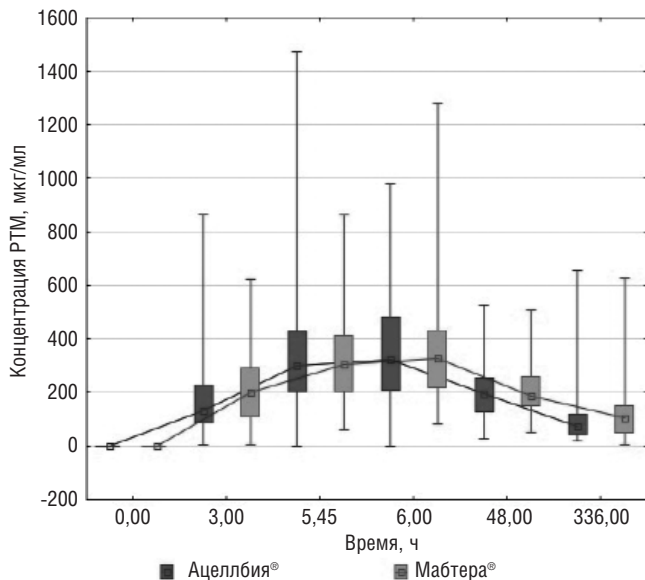


Рис. 4. Динамика концентраций РТМ в крови пациентов после однократного введения препаратов Ацеллбия® и Мабтера® на первом этапе исследования

однократная инфузия РТМ вызывает быструю и выраженную деплецию В-клеток у подавляющего большинства больных (рис. 6 и 7). Уровень CD3-положительных клеток достоверно не изменялся.

Безопасность

Оба препарата продемонстрировали благоприятные профили безопасности и переносимости и не различались по частоте и спектру НР. В целом, НР были зарегистрированы у 54 (59,3%) пациентов в группе препарата Ацеллбия® и у 46 (54,1%) пациентов в группе препарата Мабтера®. На протяжении всего периода наблюдения летальных исходов зарегистрировано не было. Спектр НР соответствовал данным литературы, касающимся безопасности оригинального препарата РТМ (Мабтера®) [8]. На первом этапе две серьезные НР были отмечены только у одной пациент-

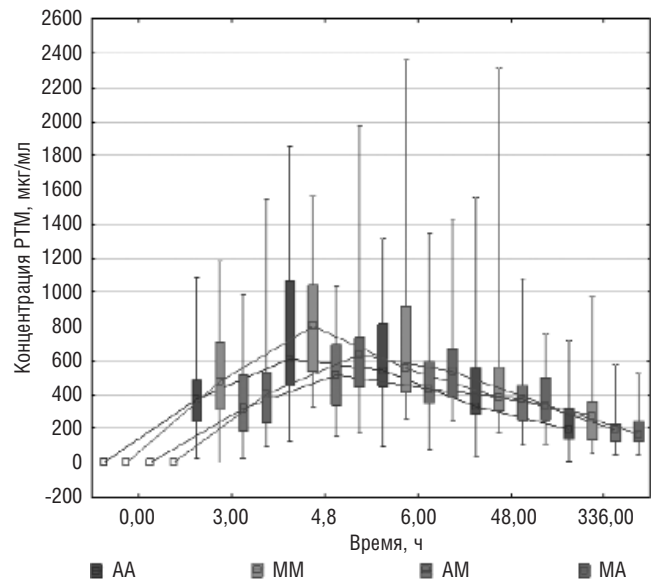


Рис. 5. Динамика концентраций РТМ в крови пациентов после однократного введения препаратов Ацеллбия® (группы AA и МА) и Мабтера® (группы MM и AM) на втором этапе исследования

ки в группе Мабтеры®. Через 2 мес после последнего введения препарата у пациентки развился инфаркт миокарда (ИМ), в связи с чем она была госпитализирована, а через 4 дня после выписки имела место повторная госпитализация в связи с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Связь с исследуемой терапией была расценена как «возможная». На первом этапе исследования прерывание лечения (с последующим досрочным выбыванием пациентов) вследствие развития НР, в том числе серьезных, имело место у 3 (3,3%) пациентов в группе Ацеллбии® и 4 (4,71%) пациентов в группе препарата Мабтера® ($p > 0,05$). В группе препарата Ацеллбия® причинами выбывания пациентов из исследования были инфузионные реакции, а в группе препарата сравнения — инфузионная реакция ($n=1$), левосторонний плеврит ($n=1$), ТЭЛА и острый ИМ ($n=1$), тяжелый опоясывающий герпес ($n=1$).

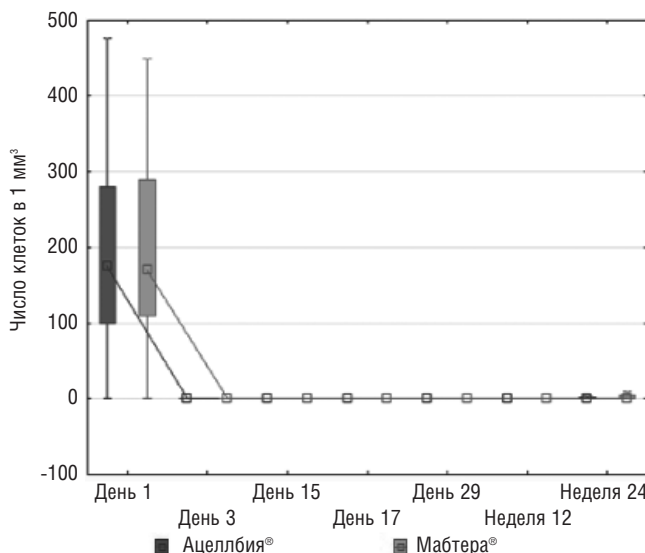


Рис. 6. Динамическое изменение абсолютного числа CD20-положительных клеток в течение первого полугодия лечения

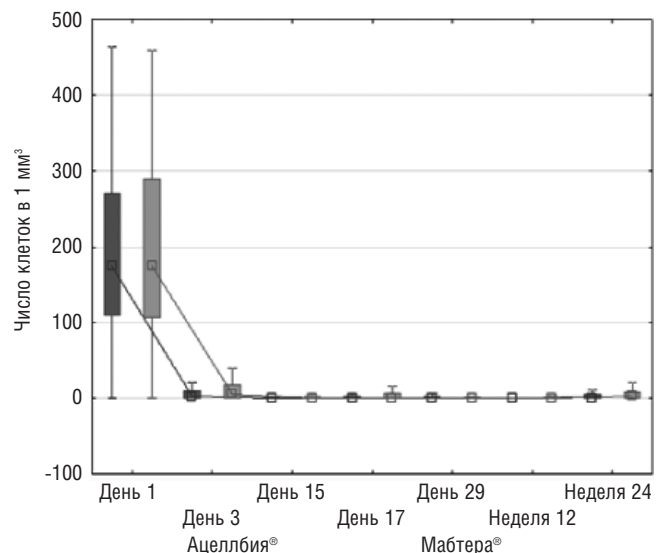


Рис. 7. Динамическое изменение абсолютного числа CD19-положительных клеток в течение первого полугодия лечения

Все инфузионные реакции (три в группе препарата Ацеллбия®, две из которых послужили причиной отмены лечения, и одна в группе препарата Мабтера®), повлекшие досрочное выбывание пациентов из исследования, развивались после первого введения препарата во время визита 1. Только у одного пациента (группа Ацеллбия®) инфузионная реакция, по мнению исследователей, была связана с исследуемой терапией. Спектр зарегистрированных на первом этапе тяжелых НР представлен в табл. 2. Детальная характеристика инфузионных реакций, частота и спектр которых в сравниваемых группах не различались, суммированы в табл. 3.

В ходе второго этапа исследования какие-либо НР зарегистрированы у 12 (44,44%) пациентов группы АА, у 20 (62,5%) в группе АМ, у 10 (38,46%) в группе ММ, у 16 (57,1%) пациентов в группе МА. Большинство из перечисленных НР проявлялись умеренной отрицательной динамикой отдельных лабораторных показателей, чаще всего это были гематологические нарушения (нейтропения, лейкопения, лимфопения, анемия и тромбоцитопения). Реже регистрировались отклонения ряда биохимических показателей: гипергликемия, повышение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ), АЛТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Наиболее частым НР на втором этапе была анемия, другие НР регистрировались в виде единичных

случаев. Отмена лечения с последующим досрочным выбыванием вследствие НР в ходе второго этапа имела место у одной пациентки из группы АА, у которой во время визита «Неделя 44» был диагностирован рак молочной железы. Серьезное НР (не связанное с терапией) зарегистрировано у одной пациентки группы АА, которая погибла вследствие дорожно-транспортного происшествия. НР, возникших во время инфузии препаратов или непосредственно после завершения их введения, включая инфузионные реакции, на втором этапе исследования зарегистрировано не было.

Иммуногенность

Оценка иммуногенности осуществлялась путем исследования сывороток больных на предмет выявления антител к РТМ, обладающих связывающей или нейтрализующей активностью. На первом этапе исследования было выявлено 3 (3,6%) случая появления связывающих антител к РТМ в группе препарата Ацеллбия® и 7 (8,8%) случаев в группе препарата Мабтера® ($p>0,05$). Ни в одном из случаев антитела не обладали нейтрализующей активностью. Все больные, за исключением одного пациента группы препарата Мабтера®, которые были позитивны в отношении связывающих антител, к 24-й неделе достигли 20% улучшения по критериям ACR, т. е. нали-

Таблица 2 Частота тяжелых НР в группах пациентов с РА на первом этапе исследования (n=176), n (%)

НР	Группа		Всего (n=176)
	Ацеллбия® (n=91)	Мабтера® (n=85)	
НР 3–4-й степени	11 (12,09)	11 (12,94)	22 (12,5)
Связанные с препаратом НР 3–4-й степени	3 (3,30)	2 (2,35)	5 (2,84)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
Нейтропения:			
3-й степени	3 (3,30)	0	3 (1,7)
4-й степени	1 (1,10)	0	1 (0,57)
Лимфопения (3-й степени)	2 (2,20)	1 (1,18)	3 (1,7)
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>			
Гипергликемия (3-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
Гипогликемия (3-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
Повышение уровня АЛТ (3-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>			
Левосторонняя лобулярная пневмония (3-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			
Гастроэнтерит (3-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
ТЭЛА (4-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
Артериальная гипертензия (3-й степени)	2 (2,20)	4 (4,71)	6 (3,4)
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
Острый ИМ (4-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			
Аллергическая реакция в виде зуда, заложенности носа, дыхательной недостаточности (3-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
Операция по поводу катаракты правого глаза (3-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
<i>Инфузионные реакции</i>			
3-й степени	0	1 (1,18)	1 (0,57)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза

Таблица 3 Инфузионные реакции в группах пациентов с РА на первом этапе исследования, n (%)

НР	Группа		Всего (n=176)
	Ацеллбия® (n=91)	Мабтера® (n=85)	
Общая частота инфузионных реакций	13 (14,29)	16 (18,8)	29 (16,5)
Общая частота инфузионных реакций 3–4-й степени	0	1 (1,18)	1 (0,57)
Инфузионные реакции:			
артериальная гипертензия	5 (5,50)	12 (14,12)	17 (9,65)
аллергические реакции	3 (3,30)	1 (1,18)	4 (2,27)
аллергическая реакция в виде зуда, заложенности носа, дыхательной недостаточности (3-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
системная аллергическая реакция (1-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
аллергическая реакция (1-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
аллергическая реакция в виде зуда, заложенности носа, дыхательной недостаточности, боли в горле (1-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
сыпь	2 (2,20)	1 (1,18)	3 (1,7)
петехиально-папулезная сыпь на лице, шее, ушах (1-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
уртикарная сыпь (2-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)
сыпь на коже (2-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
озноб (1-й степени)	1 (1,10)	1 (1,18)	2 (1,13)
жажда во время инфузии (1-й степени)	1 (1,10)	1 (1,18)	2 (1,13)
желудочковая экстрасистолия (2-й степени)	0	1 (1,18)	1 (0,57)
слабость	0	1 (1,18)	1 (0,57)
горечь во рту	0	1 (1,18)	1 (0,57)
зуд кожи (1-й степени)	1 (1,10)	0	1 (0,57)

чие антител не влияло на эффективность терапии. Во втором периоде исследования связывающие антитела обнаружены лишь у одного пациента группы АА, у которого к моменту окончания участия в исследовании также был зарегистрирован «положительный ответ» по критерию ACR20. Таким образом, установлены низкая иммуногенность препарата Ацеллбия®, сходная с таковой препарата Мабтера®, и отсутствие негативного влияния на этот параметр при «переключении» терапии с одного препарата на другой.

Обсуждение

Проблема качественного воспроизведения крупных белковых молекул является одной из наиболее актуальных как для фармацевтической промышленности, так и для медицинской науки в целом [12]. Эффективность и безопасность подобных лекарственных средств зависят от минимальных молекулярных различий в строении биоаналога и оригинального препарата. Известно, что получить эукариотическую клеточную линию-производителя оригинального лекарственного препарата, в принципе невозможно. Именно поэтому, говоря о биоаналогах, корректно использовать термин «схожесть» или «аналогичность», но не «идентичность», что определяет осторожность в отношении терапевтических эффектов такого препарата при его использовании у человека. В данном случае единственно верным подходом является тщательный поэтапный поиск различий между оригинальным препаратом и биоаналогом, начинающийся со сравнения молекулярных характеристик и завершающийся оценкой эффективности и безопасности у больных с определенным заболеванием.

В статье впервые суммированы результаты годового наблюдения за больными РА, получавшими лечение

биоаналогом РТМ, а также данные непосредственного сравнения с оригинальным препаратом Мабтера®, полученные в ходе контролируемого рандомизированного международного клинического исследования III фазы. Показано, что прямым эффектом обоих препаратов является деплеция В-лимфоцитов, развивающаяся в течение первой недели после однократной инфузии и сохраняющаяся в большинстве случаев более 6 мес с момента первого введения препарата. Принципиально важное значение имеют полученные данные о том, что лечение препаратом Ацеллбия® (как и препаратом Мабтера®) характеризуется высокой частотой развития эффекта, соответствующего критериям ACR20, который был выше, чем в предыдущих исследованиях эффективности РТМ при РА (табл. 4). Следует, однако, подчеркнуть, что в это исследование (фаза III) были включены более тяжелые пациенты, у которых продолжительность заболевания составила более 5 лет и имели место большее число болезненных и припухших суставов, среднее значение индекса DAS28 (около 7) и резистентность к нескольким ингибиторам ФНОα.

Несмотря на то что во втором периоде исследования пациенты с сохраняющейся активностью РА подвергались частичному перекресту с целью оценки взаимозаменяемости оригинального препарата и биоаналога, к концу наблюдения эффективность терапии оставалась высокой (около 80%), при этом различий между группами не обнаружено.

Оценка такого важного для препаратов мАТ параметра, как иммуногенность, проводилась на протяжении года; это позволило установить, что использование препарата Ацеллбия® или препарата Мабтера® характеризуется низкой частотой образования антител к РТМ. Этот факт может быть обусловлен природой исследуемого препарата, поскольку РТМ вызывает деплецию зрелых В-лимфоци-

Таблица 4 Эффективность РТМ (Мабтера®) у больных РА по данным регистрационных исследований

Авторы (исследование)	Лечение	Число больных	ACR20		ACR50		ACR70	
			6 мес, %	12 мес, %	6 мес, %	12 мес, %	6 мес, %	12 мес, %
J.C. Edwards и соавт. [18]	РТМ 2 × 1000 мг	40	65	33	33	15	15	10
	РТМ 2 × 1000 мг+ циклофосфамид	41	76	49	41	27	15	10
	РТМ 2 × 1000 мг + МТ	40	73	65	43	35	23	15
	МТ	40	38	20	13	3	5	0
P. Emery и соавт. [19] (DANCER)	РТМ (2 × 500 мг, 2 × 500 мг) + МТ	124	55	67	33	42	13	20
	РТМ (2 × 1000 мг, 2 × 1000 мг) + МТ	192	54	59	34	36	20	17
	Плацебо + МТ	149	28	45	13	20	5	8
S.B. Cohen и соавт. [20] (REFLEX)	РТМ (2 × 1000 мг, 2 × 1000 мг) + МТ	311	51	51	27	34	12	14
	Плацебо+МТ	209	18	33	5	5	1	4
A. Rubbert-Roth и соавт. [21] (MIRROR)	РТМ (2 × 500 мг, 2 × 500 мг) + МТ	134	–	64	–	39	–	20
	РТМ (2 × 500 мг, 2 × 1000 мг) + МТ	119	–	65	–	39	–	19
	РТМ (2 × 1000 мг, 2 × 1000 мг) + МТ	93	–	68	–	48	–	23

тов, тем самым истощая пул плазматических клеток, ответственных за синтез антител, что на фоне иммуносупрессивного действия МТ приводит к угнетению процесса антителообразования [8]. Так, например, A. Devoel и соавт. [22] выявили антитела к РТМ в сыворотках 10% пациентов с РА на протяжении года наблюдения. Однако обнаружение антител к РТМ не влияло на эффективность терапии и выраженность деплеции CD19+ В-клеток. Примечательно, что в недавних исследованиях было показано: МТ обладает способностью индуцировать иммунную толерантность к антигенам, связанную не с деплецией В-клеток, а со специфической экспансией В-клеток, синтезирующих ИЛ10 и трансформирующий фактор роста β, экспрессирующих Foxp3, т. е. индуцирует образование регуляторных В-клеток [23]. Материалы регистрационного исследования препарата Ацеллбия® у больных лимфомой в режиме монотерапии также свидетельствуют о низкой иммуногенности этого препарата [14].

Всесторонний анализ безопасности свидетельствует об отсутствии различий в профиле НР при применении

Ацеллбии® по сравнению с Мабтерой®, даже при замене одного препарата на другой.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о благоприятном опыте применения препарата Ацеллбия® у больных РА, отсутствии различий в фармакокинетики, фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности по сравнению с препаратом Мабтера® и о возможности его использования не только при онкогематологических заболеваниях, но и при РА, а возможно, и других аутоиммунных ревматических заболеваниях.

Дополнительная информация

Информация о конфликте интересов

Авторы Иванов Р.А., Черняева Е.В. и Еремеева А.В. являются сотрудниками компании BIOCAD.

Информация о спонсорстве

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 852 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Nacional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2008. P. 852].
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016. doi: 10.1016/S140-6736(16)30173-7
- Насонов ЕЛ. Проблемы ревматоидного артрита в XXI столетии. Вестник РАН. 2015;85:744-54 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis in the XXI century. *Vestnik RAN*. 2015;85:744-54 (In Russ.)].
- 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.].
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Donner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:246-52. doi: 10.1097/00002281-200305000-00011
- Marston B, Palanichamy A, Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:307-15. doi: 10.1097/BOR.9b013e3283369cb8
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.].
- World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization (2009) Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). World Health Organization. Available from: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. Accessed 25 June 2015.
- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2014). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical

- and clinical issues. European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Accessed 25 July 2015.
11. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2015) Guidance for industry: scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>. Accessed 25 June 2015.
 12. Dorner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:713–24. doi: 10.1038/nrrheum.2015.110
 13. FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicad. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm494227.htm>. Accessed 6 April 2016.
 14. 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 CD, Zaritskii AYU, Alekseev SM, et al. Beginning of an era of application of biosimilars of monoclonal antibodies in oncology: Current international recommendations and findings of the first Russian biosimilars rituximab in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Sovremennaya Onkologiya*. 2014;16:38–44 (In Russ.)].
 15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315–24. doi: 10.1002/art.1780310302
 16. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Amer*. 2009;35:745–57, vii–viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.10.001
 17. Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ, and the Cooperative Systematic Studies Of Rheumatic Disease Group. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the finding in patients treated with placebo. *Arthritis Rheum*. 1990;33:477–84. doi: 10.1002/art.1780330403
 18. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2572–81. doi: 10.1056/NEJMoa032534
 19. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390–400. doi: 10.1002/art.21778
 20. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793–806. doi: 10.1002/art.22025
 21. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, et al; MIRROR Trial Investigators. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1683–93. doi: 10.1093/rheumatology/keq116
 22. Denoel A, Dieude P, Chollet-Martin S, Grootenboer-Mignot S. Immunogenicity of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: A kinetic analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:720. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4232
 23. Joly MS, Martin RP, Mitra-Kaushik S, et al. Transient low-dose methotrexate generates B regulatory cells that mediate antigen-specific tolerance to alglucosidase alfa. *J Immunol*. 2014;193:3947–58. doi: 10.4049/jimmunol.1303326. Epub 2014 Sep 10.