

# Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA)

Насонов Е.Л.<sup>1,22</sup>, Мазуров В.И.<sup>2</sup>, Зоннова Е.В.<sup>3</sup>, Князева Л.А.<sup>4</sup>, Марусенко И.М.<sup>5</sup>, Несмеянова О.Б.<sup>6</sup>, Плаксина Т.В.<sup>7</sup>, Шаповалова Ю.С.<sup>8</sup>, Иливанова Е.П.<sup>9</sup>, Кречикова Д.Г.<sup>10</sup>, Петроченкова Н.А.<sup>11</sup>, Решетько О.В.<sup>12</sup>, Денисов Л.Н.<sup>1</sup>, Гордеев И.Г.<sup>13</sup>, Давыдова А.Ф.<sup>14</sup>, Еремина Н.А.<sup>15</sup>, Земерова Е.В.<sup>16</sup>, Иванова Т.Б.<sup>17</sup>, Кастанаян А.А.<sup>18</sup>, Покровская Т.Г.<sup>19</sup>, Смакотина С.А.<sup>20</sup>, Смолярчук Е.А.<sup>21</sup>, Артемьева А.В.<sup>23</sup>, Иванов Р.А.<sup>23</sup>, Усачева Ю.В.<sup>23</sup>, Черняева Е.В.<sup>23</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup>ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия; <sup>4</sup>БМУ «Курская областная клиническая больница», Курск, Россия; <sup>5</sup>ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова» Минздрава Республики Карелия, Петрозаводск, Россия; <sup>6</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; <sup>7</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; <sup>8</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД», Челябинск, Россия; <sup>9</sup>ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия; <sup>10</sup>НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД», Смоленск, Россия; <sup>11</sup>ФГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия; <sup>12</sup>ГБУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия; <sup>13</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия; <sup>14</sup>ГБУЗ «Краввая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского», Краснодар, Россия; <sup>15</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Горький ОАО «РЖД», Нижний Новгород, Россия; <sup>16</sup>ГБУЗ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия; <sup>17</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №71 ДЗ г. Москвы», Москва, Россия; <sup>18</sup>ФГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава Рос-

сийской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®) являющийся биоаналогом препарата ритуксимаб (РТМ; Мабтера®, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). В последние годы получены данные о возможности применения РТМ в более низких дозах, чем в стандартных рекомендациях и инструкциях, касающихся применения данного препарата. Это послужило основанием для проведения исследования BCD-020-4/ALTERRA (ALTErnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis), целью которого явилось изучение эффективности и безопасности применения Ацеллбия® (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве «первого» ГИБП для лечения активного ревматоидного артрита (РА), резистентного к терапии метотрексатом (МТ). В исследование было включено 159 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с активным РА. Через 24 нед число больных, достигших 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), составило в группе Ацеллбия® + МТ 65,7%, а в группе плацебо (ПЛ) + МТ — 29,4% ( $p < 0,0001$ ). Различия в частоте эффекта АCR20 в группе исследуемой терапии и в группе сравнения составили 36,3% с 95% ДИ 19,27–53,28%. Получены достоверные различия между группами в частоте достижения эффекта АCR50: 28,4% в группе исследуемого препарата и 5,9% в группе сравнения ( $p = 0,001$ ) и АCR70 — 12,8% и лишь 2,0% больных в группе сравнения соответственно ( $p = 0,036$ ). Анализ данных о безопасности (частота всех зарегистрированных нежелательных явлений — НЯ) свидетельствует об отсутствии достоверных различий между пациентами основной и контрольной групп и демонстрирует соответствие данным о безопасности препарата РТМ (Мабтера®), все НЯ были ожидаемыми. Отмечено, что наличие антител к РТМ со связывающей и нейтрализующей активностью не оказало влияния на эффективность и безопасность терапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; ритуксимаб; Ацеллбия®; Мабтера®.

**Для ссылки:** Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зоннова Е.В. 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):351-359.

## THE EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB BIOSIMILAR (ACELLBIA®) IN RHEUMATOID ARTHRITIS AS THE FIRST BIOLOGICAL AGENT: RESULTS OF PHASE III (ALTERRA) CLINICAL TRIAL

Nasonov E.L.<sup>1,22</sup>, Mazurov V.I.<sup>2</sup>, Zonova E.V.<sup>3</sup>, Knyazeva L.A.<sup>4</sup>, Marusenko I.M.<sup>5</sup>, Nesmeyanova O.B.<sup>6</sup>, Plaksina T.V.<sup>7</sup>, Shapovalova Yu.S.<sup>8</sup>, Iilvanova E.P.<sup>9</sup>, Krechikova D.G.<sup>10</sup>, Petrochenkova N.A.<sup>11</sup>, Reshetko O.V.<sup>12</sup>, Denisov L.N.<sup>1</sup>, Gordeev I.G.<sup>13</sup>, Davydova A.F.<sup>14</sup>, Eremina N.A.<sup>15</sup>, Zemerova E.V.<sup>16</sup>, Ivanova T.B.<sup>17</sup>, Kastanayan A.A.<sup>18</sup>, Pokrovskaya T.G.<sup>19</sup>, Smakotina S.A.<sup>20</sup>, Smolyarchuk E.A.<sup>21</sup>, Artemyeva A.V.<sup>23</sup>, Ivanov R.A.<sup>23</sup>, Usacheva Yu.V.<sup>23</sup>, Chernyaeva E.V.<sup>23</sup>

The Russian biotechnological company «BIOCAD» has designed a chimeric monoclonal antibody against CD20 (BCD-020, Acellbia®) that is a biosimilar of rituximab (RTM; MabThera®, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland). In recent years, there has been evidence that RTM can be used at lower doses than those given in the standard recommendations and instructions for the use of this drug. This serves as the basis for the BCD-020-4/ALTERRA (ALTErnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis) trial, the objective of which was to investigate the efficiency and safety of using Acellbia® (at a dose of 600 mg twice at a 2-week interval) as the first biological agent (BA) for methotrexate (MTX)-resistant active rheumatoid arthritis (RA). The investigation enrolled 159 patients aged 18 to 80 years with active RA. After 24 weeks 65.7 and 29.4% of patients achieved 20% improvement by the American College of Rheumatology (ACR) criteria in the Acellbia® + MTX and placebo (PL) + MTX groups, respectively ( $p < 0.0001$ ). The differences in the ACR20 response rate in the two groups were 36.3% (95% CI, 19.27–53.28%). There were significant differences between the groups in the ACR50 response rates: 28.4% and 5.9% ( $p = 0.001$ ) and in the ACR70 ones: 12.8% and only 2.0%, respectively ( $p = 0.036$ ). Analysis of all recorded adverse events (AE) frequency showed no significant differences between the patients in the study and control groups and demonstrates its equivalence with that of RTM (MabThera®); all the AE were expectable. It is noted that antibodies to RTM with binding and neutralizing activities had no impact on the efficiency and safety of therapy.

**Key words:** rheumatoid arthritis; rituximab; Acellbia®; MabThera®.

**For reference:** 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):351-359 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-351-359>

сии, Ростов-на-Дону, Россия; <sup>19</sup>ФГАУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия; <sup>20</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; <sup>21</sup>ФГАУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>22</sup>ФГАУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; <sup>23</sup>ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия <sup>1</sup>15522 Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; <sup>3</sup>630099 Новосибирск, ул. Сибиряковская, 42; <sup>4</sup>305007 Курск, ул. Сумская, 45а; <sup>5</sup>185000 Петрозаводск, ул. Пирогова, 3; <sup>6</sup>454076 Челябинск, ул. Воровского, 70; <sup>7</sup>603126 Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; <sup>8</sup>454000 Челябинск, ул. Цвиллинга, 41; <sup>9</sup>194291 Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45-49; <sup>10</sup>214025 Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; <sup>11</sup>214019 Смоленск, ул. Крупской, 28; <sup>12</sup>410053 Саратов, Смирновское ущелье, 1; <sup>13</sup>115339 Москва, ул. Вешняковская, 23; <sup>14</sup>350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167; <sup>15</sup>603140 Нижний Новгород, пр. Ленина, 18; <sup>16</sup>628012 Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; <sup>17</sup>121374 Москва, Можайское шоссе, 14, к. 6; <sup>18</sup>344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; <sup>19</sup>308015 Белгород, ул. Победы, 85; <sup>20</sup>650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; <sup>21</sup>119991 Москва, ул. Трубевская, 8, стр. 2; <sup>22</sup>198515 Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; <sup>3</sup>City Polyclinic One, Novosibirsk, Russia; <sup>4</sup>Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia; <sup>5</sup>V.A. Baranov Republican Hospital, Ministry of Health of the Republic of Karelia, Petrozavodsk, Russia; <sup>6</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; <sup>7</sup>N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>8</sup>Railway Clinical Hospital at the Chelyabinsk Station, OAO «RZhD», Chelyabinsk, Russia; <sup>9</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia; <sup>10</sup>Departmental Hospital at the Smolensk Station, OAO «RZhD», Smolensk, Russia; <sup>11</sup>Smolensk

Ревматоидный артрит (РА) – классическое аутоиммунное (иммуновоспалительное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов, поражением внутренних органов, развитием коморбидной патологии, патогенез которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности и глубоких нарушений врожденного и приобретенного иммунитета [1–3]. Среди многообразных механизмов иммунопатогенеза РА особое внимание привлечено к патологической активации В-клеток, патогенный потенциал которых реализуется за счет нескольких взаимосвязанных механизмов [4, 5]: синтез аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ), аутоантитела к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ) и др., которые индуцируют локальное и системное воспаление за счет многих механизмов: образование иммунных комплексов (ИК), активирующих систему комплемента [6, 7]; «антиген-презентирующая» функция В-клеток, ведущая к активации Т-лимфоцитов, опосредуемая «костимуляторными» молекулами; дисбаланс синтеза «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ6), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИЛ12 и др., а также «иммунорегуляторных» цитокинов (ИЛ10, трансформирующий фактор роста  $\beta$ ).

Эти и многие другие данные [8] послужили теоретической базой для изучения эффективности препарата ритуксимаб (РТМ), представляющего собой химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов [9] при РА [10, 11] и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, характеризующихся гиперпродукцией аутоантител [12]. Детальная характеристика механизмов действия РТМ и последствий «деплеции» В-клеток при РА детально обсуждены в наших предыдущих публикациях [10, 12], обзорах других авторов [13, 14]. Эффективность и безопасность РТМ как у пациентов с развернутым РА, резистентных к базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) и ингибиторам ФНО $\alpha$ , так и у пациентов с ранним РА в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) подтверждена в многочисленных широкомасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ), материалы которых суммированы в обзорах [10–12], их метаанализах [15–17], а также данными реальной клинической практики в рамках наблюдательных исследований и национальных регистров [18–21]. Это позволило рассматривать РТМ как высокоэффективный ГИБП и рекомендовать его для лечения РА у пациентов, резистентных к метотрексату (МТ) и другим БПВП при недостаточной эффективности предшествующей те-

рапии другими ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНО $\alpha$  [22–24], и, при определенных показаниях, «первым» ГИБП.

Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария), зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. закончено международное клиническое исследование препарата Ацеллбия® в сравнении с препаратом Мабтера® у пациентов с активным РА (BIORA), которое продемонстрировало терапевтическую эквивалентность этих препаратов [25]. В предыдущих исследованиях было показано, что при внутривенном введении стандартной дозы РТМ (1000 мг с интервалом 2 нед) наблюдаются почти полная деплеция В-клеток в периферической крови и уменьшение (выраженное в большей или меньшей степени) числа В-клеток в синовиальной ткани, других лимфоидных органах и костном мозге, коррелирующее с клинической эффективностью терапии [26–29].

В последние годы получены данные о возможности применения РТМ в более низких дозах [30], чем в стандартных рекомендациях (и инструкциях), касающихся применения этого препарата [31]. Это послужило основанием для проведения исследования **BCD-020-4/ALTERRA** (ALTERnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis), целью которого явилось изучение эффективности и безопасности применения Ацеллбия® (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве «первого» ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии МТ. Принимая во внимание рекомендации по режиму дозирования РТМ у онкогематологических больных (375 мг/м<sup>2</sup>) и учитывая, что средняя площадь поверхности тела взрослого человека равна 1,6–1,7 м<sup>2</sup> [32], можно заключить, что в данной популяции препарат чаще всего используется в диапазоне доз 600–700 мг на инфузию. Поэтому у пациентов с РА, не получавших ранее ГИБП, был выбран режим дозирования РТМ, заключающийся в инфузии препарата Ацеллбия® в дозе 600 мг с интервалом 2 нед каждые 6 мес.

## Материал и методы

РПКИ ALTERRA проводилось на базе 23 аккредитованных медицинских центров России и соответствовало принципам Хельсинкской декларации ВОЗ (2008), направленной на соблюдение интересов пациентов. Целью исследования являлось изучение эффективности и безопасности препарата Ацеллбия®, применяемого в дозе 600 мг (дважды с интервалом 2 нед) в сочетании с МТ, по сравнению со стандартной терапией МТ у больных

State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia; <sup>12</sup>Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia; <sup>13</sup>O.M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; <sup>14</sup>Professor S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Krasnodar, Russia; <sup>15</sup>Railway Clinical Hospital at the Gorky Station, OAO «RZhD», Nizhny Novgorod, Russia; <sup>16</sup>District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra, Russia; <sup>17</sup>City Clinical Hospital Seventy-One, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; <sup>18</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; <sup>19</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; <sup>20</sup>Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; <sup>21</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>22</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>23</sup>JSC «БИОСАД», Saint Petersburg, Russia; <sup>24</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>25</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; <sup>26</sup>42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099; <sup>27</sup>45a, Sumsкая St., Kursk 305007; <sup>28</sup>3, Pirogov St., Petrozavodsk 185000; <sup>29</sup>70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; <sup>30</sup>190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; <sup>31</sup>41, Tsvilling St., Chelyabinsk 454000; <sup>32</sup>45-49, Lunacharsky Pr., Saint Petersburg 194291; <sup>33</sup>15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025; <sup>34</sup>28, Krupskaya St., Smolensk 214019; <sup>35</sup>1, Smirnovskoe Ushchelye, Saratov 410053; <sup>36</sup>23, Veshnyakovskaya St., Moscow 111539; <sup>37</sup>167, First May St., Krasnodar 350086; <sup>38</sup>18, Lenin Pr., Nizhny Novgorod 603140; <sup>39</sup>40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk 628012; <sup>40</sup>14, Mozhaiskoe Shosse, Build. 6, Moscow 121374; <sup>41</sup>29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022; <sup>42</sup>85, Pobeda St., Belgorod 308015; <sup>43</sup>22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; <sup>44</sup>28, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; <sup>45</sup>34A, Svyaz St., Strelnya, Saint Petersburg 198515

активным серопозитивным РА, ранее не получавших терапию ГИБП. В исследование было включено 159 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с активным РА. **Критерии включения:** подписанное информированное согласие; диагноз РА установлен у пациента не менее чем за 6 мес до исследования; наличие активности РА на момент скринингового обследования: число припухших суставов (ЧПС)  $\geq 8$ , число болезненных суставов (ЧБС)  $\geq 8$ , уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови  $\geq 7$  мг/л и/или скорость оседания эритроцитов (СОЭ), оцененная по методу Вестергрена,  $\geq 28$  мм/ч; серопозитивность по РФ и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП): уровень АЦЦП  $\geq 20$  Ед/мл и/или уровень РФ-IgM выше верхней границы нормы; документированный регулярный прием МТ в течение 12 нед, из них последние 4 нед до исследования – в стабильной дозе от 10 до 25 мг/нед. **Критерии не включения:** синдром Фелти; функциональный статус больного – класс IV по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR); предшествовавшее использование любых ГИБП; потребность в применении преднизолона или его эквивалента в дозе  $>10$  мг/сут внутрь; внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) менее чем за 4 нед до исследования; острые инфекционные заболевания или обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний в течение трех предшествующих месяцев, которые потребовали назначения парентеральных противомикробных препаратов или привели к госпитализации; нахождение на диспансерном учете по туберкулезу независимо от группы наблюдения, за исключением IV группы (контакт с туберкулезом) при условии отрицательного кожного теста на туберкулез; наличие (в настоящее время или в анамнезе) воспалительного заболевания суставов, не относящегося к РА, или иного системного

аутоиммунного заболевания; установленный диагноз любого иммунодефицитного заболевания; другие соматические заболевания (за исключением РА), которые повышают риск развития у больного нежелательных явлений (НЯ) в ходе применения исследуемой терапии или могут повлиять на оценку выраженности симптомов основного заболевания; маскировать, усиливать, изменять симптомы основного заболевания или вызывать клинические и лабораторно-инструментальные симптомы, сходные с таковыми при РА; наличие HbS-антигена, антител к вирусу гепатита С, вирусу иммунодефицита человека; обширное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до момента включения в исследование; нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесенный менее чем за 1 год до момента подписания информированного согласия; гиперчувствительность к белкам мыши и любым компонентам исследуемых препаратов, МТ, фолиевой кислоте, а также препаратам, входящим в состав премедикации.

После стратификации по возрасту (до 40 лет / от 40 лет и старше), серопозитивности в отношении АЦЦП, активности артрита по индексу DAS28-СОЭ (3,2–5,1/более 5,1) пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в одну из двух групп: группу Ацеллбия® + МТ (группа 1) и группу плацебо (ПЛ) + МТ (группа 2; рис. 1).

В обеих группах пациенты получали МТ в средней дозе 15 мг/нед, в основной группе пациенты получали исследуемый препарат Ацеллбия® в дозе 600 мг в 1-й и 15-й дни, в группе контроля – инфузию ПЛ в 1-й и 15-й дни. В случае если при контрольном обследовании, начиная с 15-й недели, у больного не отмечается 20% улучшения в счете припухших и болезненных суставов (по сравнению со скринингом), предусматривалось назначение нового БПВП с целью

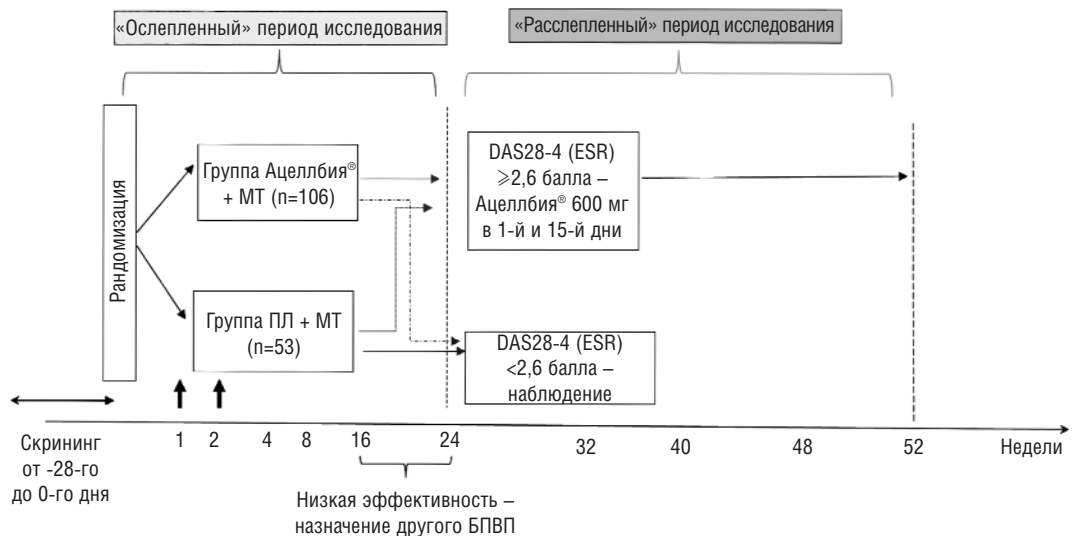


Рис. 1. План исследования ALTERRA

Контакты: Евгений Львович Насонов; [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

Contact: Evgeny Nasonov; [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

Поступила 17.07.17



повышения эффективности терапии у данной категории больных. Если при контрольном обследовании через 24 нед или позднее у больного определялась активность РА [DAS28-4(ESR)  $\geq 2,6$ ], ему проводился первый или повторный курс введения препарата Ацеллбия®. Длительность наблюдения составила 52 нед. Основной «конечной точкой» для оценки эффективности в исследовании была выбрана доля пациентов, достигших 20% улучшения по критериям ACR на 24-й неделе наблюдения. Вторичными «конечными точками» стали: доля пациентов, достигших ответа по критериям ACR20/50/70 и ACR50/70 на 16-й и 24-й неделях соответственно, изменение среднего показателя индекса DAS28-4(ESR), динамика индексов HAQ-DI и SF36. Гипотеза о превосходстве подтверждалась в случае, если нижняя граница рассчитанного 95% доверительного интервала (ДИ) для отношения показателя ACR20 в группах превышала предустановленный предел различий, равный 10,5%.

Безопасность терапии оценивалась по частоте и тяжести всех случаев НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата или ПЛ, а также все случаи досрочного прекращения исследования, связанные с НЯ/СНЯ. Оценка безопасности проводилась на популяции пациентов ИТТ (intent to treat) – 158 человек.

Иммуногенность препарата исследовали путем определения связывающих и нейтрализующих антител к препарату при скрининге и через 24 нед. Антихимерные антитела определяли с использованием метода твердофазного иммуоферментного анализа. Наличие нейтрализующей активности связывающих антител оценивалось с использованием метода комплемент-зависимой цитотоксичности на культуре клеток WIL2-S, линии В-лимфоцитов («БИОКАД», Россия).

Выбор метода статистического сравнения количественных данных определялся типом исходных данных и видом распределения. Для данных, распределенных по нормальному закону распределения, использовались критерий Стьюдента и дисперсионный анализ. Для данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовались критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Статистическое сравнение категориальных данных проведено с использованием точного теста Фишера или критерия Пирсона. Статистическая обработка данных производилась с помощью стандартных статистических методов при использовании программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

### Результаты

Всего в исследование рандомизировано 159 пациентов: в группу препарата Ацеллбия®+МТ было распределено 107 пациентов, в группу ПЛ+МТ – 52 больных. Один пациент (группа ПЛ+МТ) выбыл до введения препарата по причине отзыва информированного согласия. Пять пациентов в группе Ацеллбия®+МТ выбыли в ходе исследования по причинам, не связанным с терапией (отзыв информированного согласия и нарушение приверженности лечению). Завершили участие в анализируемом периоде – 24 нед по протоколу (популяция РР – per protocol) – 153 пациента [102 в группе РТМ (Ацеллбия®+МТ) и 51 в группе ПЛ+МТ]. Основные демографические характеристики и характеристики РА были сопоставимы у пациентов в группах Ацеллбия®+МТ и ПЛ+МТ (табл. 1). Оценка безопасности проводилась у больных, получивших хотя бы одну инфузию препарата Ацеллбия® или ПЛ (158 пациентов из 159 рандомизированных, популяция ИТТ): 107 пациентов в группе препарата Ацеллбия®+МТ и 51 в группе ПЛ+МТ.

Таблица 1 Клиническая и лабораторная характеристика пациентов с РА

Показатель	Группа		p
	Ацеллбия®+МТ (n=102)	ПЛ+МТ (n=51)	
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54,5 [43; 60]	52,0 [42; 59]	0,662 <sup>1</sup>
Пол, n (%):			
мужчины	17 (16,7)	11 (21,6)	0,609 <sup>2</sup>
женщины	85 (83,3)	40 (78,4)	0,609 <sup>2</sup>
МТ, средняя доза, мг	15,0	15,0	0,443 <sup>1</sup>
Прием ГК на момент включения, n (%)	35 (34,3)	22 (43,1)	0,898 <sup>2</sup>
АЦЦП+ (>20 Ед/мл), n (%)	89 (87,3)	46 (90,2)	0,791 <sup>3</sup>
IgM РФ+ (>20 Ед/мл), n (%)	92 (90,2)	45 (88,2)	0,926 <sup>2</sup>
ЧБС (из 68), Ме [25-й; 75-й перцентили]	22 [16; 30]	24 [18; 31]	0,481 <sup>1</sup>
ЧПС (из 66), Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [10; 17]	14 [10; 18]	0,222 <sup>1</sup>
DAS28-4(ESR), среднее $\pm$ СО	6,4 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 0,8	0,711 <sup>4</sup>
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,5 [18; 46]	27 [20; 42]	0,651 <sup>1</sup>
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,6 [10,6; 32,7]	15,2 [9,8; 29,5]	0,524 <sup>1</sup>
Предшествующая терапия:			
ГК, n (%)	9 (8,8)	9 (17,7)	0,183 <sup>2</sup>
сульфасалазин, n (%)	10 (9,8)	8 (15,7)	0,425 <sup>2</sup>
аминохинолиновые препараты, n (%)	9 (8,8)	4 (7,8)	1,000 <sup>3</sup>
лефлуномид, n (%)	5 (4,9)	5 (9,8)	0,302 <sup>3</sup>
соли золота, n (%)	2 (2,0)	0	0,553 <sup>3</sup>
пеницилламин, n (%)	1 (1,0)	0	1,000 <sup>3</sup>

Примечание. <sup>1</sup> – двусторонний критерий Манна–Уитни; <sup>2</sup> – критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса; <sup>3</sup> – двусторонний точный критерий Фишера; <sup>4</sup> – двусторонний критерий Стьюдента, Ме – медиана, СО – среднее отклонение.

**Эффективность**

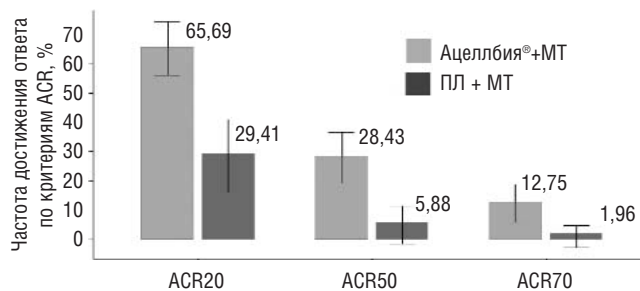
На 24-й неделе исследования число больных, достигших 20% улучшения согласно критериям ACR, составило в группе препарата Ацеллбия®+МТ 65,7%, а в группе ПЛ+МТ – 29,4% (p<0,0001). Разница в частоте эффекта ACR20 в группе исследуемой терапии и в группе сравнения составила 36,3% с 95% ДИ 19,27–53,28%. Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ выходит за пределы установленной границы превосходства (δ =0,105), а следовательно, соответствует гипотезе о превосходстве препарата Ацеллбия® в сочетании с МТ над ПЛ в сочетании с МТ при применении у пациентов с активным РА и достижении цели, поставленной в исследовании. Кроме того, были получены достоверные различия на 24-й неделе между группами в частоте достижения ACR50: 28,4% в группе исследуемого препарата и 5,9% в группе сравнения (p=0,001). Эффект ACR70 имел место у 12,8% пациентов в группе Ацеллбия®+МТ и лишь у 2,0% больных в группе ПЛ+МТ (p=0,036; рис. 2).

При оценке среднего изменения индекса HAQ-DI также было показано достоверно более выраженное снижение в группе препарата Ацеллбия®+МТ (p=0,008). Анализ качества жизни (SF-36) продемонстрировал одинаковую положительную динамику изменения физического и психологического компонентов качества жизни, обе группы характеризовались достоверным нарастанием балла физического и психологического компонентов на протяжении исследуемого периода, однако в группе препарата Ацеллбия® +МТ показатели качества жизни значимо превышали таковые в группе ПЛ+МТ, что свидетельствует о более выраженном достоверном улучшении качества жизни у пациентов группы РТМ по обоим компонентам.

Таким образом, установлено, что использование препарата Ацеллбия® в дозе 600 мг в сочетании с МТ обладает достоверным превосходством над использованием МТ и ПЛ у больных с активным РА, ранее не получавших терапию ГИБП.

**Безопасность**

Хотя бы одно НЯ/СНЯ было зарегистрировано у 48 (44,9%) пациентов в группе Ацеллбия®+МТ и у 22 (43,1%) в группе ПЛ+МТ (p=0,974; табл. 2). НЯ/СНЯ были расценены как связанные с терапией в группе Ацеллбия®+МТ у 18 (16,8%) пациентов, в группе ПЛ+МТ – у 6 (11,8%) пациентов. При сравнении исследуемых групп как по совокупной частоте НЯ/СНЯ, так и по частоте НЯ/СНЯ, связанных с терапией, достоверные различия отсутствовали (p>0,05). Схожие результаты с отсутствием статистически



**Рис. 2.** Эффективность терапии в основной и контрольной группах по критериям ACR при РА (24 нед)

значимых различий были получены при анализе общей частоты развития НЯ и СНЯ в обеих группах (см. табл. 2). За весь период исследования ни у одного участника не была отменена терапия вследствие НЯ/СНЯ, летальных исходов не было. Среди НЯ наиболее часто регистрировались лимфопения (у 9,4% в основной группе и у 7,8% пациентов в группе контроля; p>0,005), инфекции верхних дыхательных путей (острые респираторные инфекции, острый назофарингит, острый фарингит, острый бронхит). Реже регистрировались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, явления гематологической токсичности (анемия, лейкопения, нейтропения), а также инфузионные реакции. На втором месте по частоте встречаемости НЯ со стороны системы крови после лимфопении была анемия, которая регистрировалась у 3,7 и 11,8% в основной и контрольных группах соответственно (p=0,078). Нейтропения была зарегистрирована у 4,7 и 2% пациентов соответственно (p=0,665), лейкопения – у 4,7% в основной группе и отсутствовала в группе контроля. Другие НЯ имели место очень редко. В целом, при сравнении между группами статистически значимые различия по всем НЯ 3–4-й степени отсутствовали. СНЯ были зарегистрированы у 5 пациентов: у 3 (2,8%) в основной группе и у 2 (3,9%) в группе контроля. В группе Ацеллбия®+МТ были зарегистрированы правосторонняя нижнедолевая пневмония, гипертонический криз и орхоэпидидимит. По мнению исследователей, все СНЯ не были связаны с терапией препаратом Ацеллбия®. В группе ПЛ+МТ было зарегистрировано два СНЯ: гастроэнтерит и острый гепатит неуточненного генеза минимальной активности.

Инфузионные реакции встречались всего у 4 (3,7%) пациентов в группе Ацеллбия®+МТ, три инфузионные реакции имели 2-ю степень тяжести, и одна реакция имела

**Таблица 2** Частота НЛР у пациентов, получавших комбинированную терапию препаратом Ацеллбия® и МТ по сравнению с контрольной группой (ПЛ+МТ), n (%)

Отклонение	Группа		p
	Ацеллбия®+МТ (n=107)	ПЛ+МТ (n=51)	
Любые НЯ/СНЯ	48 (44,9)	22 (43,1)	0,974 <sup>2</sup>
Связанные с терапией НЯ/СНЯ	18 (16,8)	6 (11,8)	0,555 <sup>2</sup>
Любые НЯ	45 (42,1)	21 (41,2)	0,946 <sup>2</sup>
Любые СНЯ	3 (2,8)	2 (3,9)	0,658 <sup>1</sup>
НЯ 3–4-й степени	11 (10,3)	4 (7,8)	0,776 <sup>1</sup>
Связанные с терапией НЯ 3–4-й степени	4 (3,7)	0	0,306 <sup>1</sup>
Отмена лечения вследствие НЯ/СНЯ	0	0	–

**Примечание.** <sup>1</sup> – двусторонний точный критерий Фишера, <sup>2</sup> – критерий χ<sup>2</sup> Пирсона с поправкой Йетса.

3-ю степень тяжести. Все они, по мнению исследователей, были связаны с проводимой терапией.

Образование антихимерных антител к РТМ отмечено у 21,7 и 4,1% пациентов в группе Ацеллбия®+МТ и ПЛ+МТ соответственно (p=0,006).

Анализ данных, касающихся безопасности (частота всех зарегистрированных НЯ), свидетельствует об отсутствии достоверных различий между пациентами основной и контрольной групп и соответствовал данным о безопасности препарата Мабтера®; необычных НЯ не было зарегистрировано. Отмечено, что наличие антител к РТМ со связывающей и нейтрализующей активностью не оказало влияния на эффективность и безопасность терапии.

### Обсуждение

РТМ в комбинации с МТ рассматривается как эффективный и относительно безопасный метод лечения РА в рамках современной стратегии лечения РА («Лечение до достижения цели»; Treat to Target), который не уступает по эффективности комбинированной терапии БПВП с другими ГИБП [10, 17, 22]. Однако показания к назначению РТМ при РА и выбор оптимальных доз препарата для индукционной и поддерживающей терапии являются предметом дискуссий [33, 34], что стимулирует дальнейшие исследования в этом направлении [35].

Результаты исследования ALTERRA свидетельствуют о том, что терапия препаратом Ацеллбия® в дозе 600 мг (две инфузии с интервалом 2 нед) в сочетании с МТ у больных РА, ранее не получавших ГИБП, более эффективна в отношении подавления клинико-лабораторной активности РА [ACR20/50/70, DAS28-4(ESR), СРБ, СОЭ] и улучшения показателей качества жизни пациентов (HAQ-DI и SF-36), чем монотерапия МТ. Следует подчеркнуть, что эффективность (по ACR20) терапии РТМ в дозе 600 мг в исследовании ALTERRA составила 65,7%, что соотносится с данными исследования SERENE [36]: эффект ACR20 был достигнут у 54,4% пациентов, получавших две инфузии по 500 мг

РТМ, и у 50,6% пациентов, получавших две инфузии по 1000 мг РТМ.

Использование более низкой дозы препарата Ацеллбия® обосновано данными, касающимися сравнения клинической эффективности РТМ (Мабтера®) в низких и стандартных дозах. Результаты крупномасштабных РКИ свидетельствуют о сходной эффективности двух инфузий РТМ в дозах 500 и 1000 мг [36–46] (табл. 3). Большинство пациентов, вошедших в эти исследования, были серопозитивными по РФ, страдали развернутым РА и имели резистентность к БПВП. Небольшое число пациентов, включенных в исследования DANCER и MIRROR, были резистентны к ингибиторам ФНОα, в то время как в исследованиях SERENA и RA-SCORE вошли пациенты с недостаточным эффектом только БПВП, а в исследовании IMAGE были включены пациенты с ранним РА, не получавшие ранее МТ и другие БПВП. Во всех исследованиях лечение РТМ проводилось в комбинации с МТ. По данным метаанализа этих РПКИ [30], по эффективности достоверных различий между группами пациентов, получавших РТМ в низких (две инфузии по 500 мг) и стандартных (две инфузии по 1000 мг) дозах, через 24 и 48 нед выявлено не было. Отмечена недостоверная тенденция к более высокой эффективности стандартных доз РТМ (ACR70, через 24 нед) и ACR50 и DAS28 через 48 нед. По критерию «non-inferiority» (эффективность/безопасность/переносимость метода лечения не ниже, чем у активного контроля) низкие дозы РТМ не уступают высоким дозам по ACR20, ACR50 и динамике DAS28 через 24 и 48 нед. Представляют интерес отдаленные результаты исследования IMAGE, согласно которым сходная эффективность и безопасность низких и высоких доз РТМ сохранялись в течение 104 нед [44]. Достоверных различий разных доз РТМ в отношении подавления прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования отмечено не было. Более выраженное прогрессирование деструкции суставов (модифицированный индекс Sharp/van der Heijde) в пределах 0,35 ед. у пациентов, полу-

Таблица 3 Эффективность разных доз РТМ при РА по данным РКИ

РПКИ	Эффективность терапии, %				
	ACR20	ACR50	ACR70	критерии EULAR – хороший/умеренный эффект	DAS28 <2,6 (ремиссия)
<i>DANCER [36], период наблюдения 24 нед</i>					
РТМ 500 мг × 2 + МТ	55*	33*	13*	73*	НД
РТМ 1000 мг × 2 + МТ	54*	34*	20*	67	НД
ПЛ+МТ	28	13	5	37	НД
<i>MIRROR [45], период наблюдения 48 нед (2 курса)</i>					
РТМ 500 мг × 2 + МТ	64**	39	20	73	9
РТМ 500 мг × 2 + МТ, 1000 мг × 2 + МТ	64	39	19	72	13
РТМ 1000 мг × 2 + МТ	72***	48	23	89	19
<i>IMAGE [41], период наблюдения 52 нед (2 курса)</i>					
РТМ 500 мг × 2 + МТ	77*	59*	42*	39*	25*
РТМ 1000 мг × 2 + МТ	80*	65*	47*	42*	31*
ПЛ+МТ	64	42	25	18	13
<i>SERENE [39], период наблюдения 24 нед</i>					
РТМ 500 мг × 2 + МТ	54,5*	26,3*	9,0*	66,5*	9,6*
РТМ 1000 мг × 2 + МТ	50,6*	25,9*	10,0*	63*	9,4*
ПЛ+МТ	23,3	9,3	5,2	33,8	2,3

Примечание. \* – p=0,0001–0,05, при сравнении РТМ+МТ с ПЛ+МТ; \*\* – p=0,815 (РТМ 500 × 2, два курса по сравнению РТМ 500 × 2 и 1000 × 2); \*\*\* – p=0,2 (РТМ 500 × 2, два курса по сравнению РТМ 1000 × 2, два курса). НД – нет данных.

чавших низкие дозы РТМ, не имеет клинического значения у пациентов с ранним РА, поскольку клинически значимые различия этого индекса составляют 5 ед. в год [47, 48]. По данным исследования RA-SCORE [46], в котором исследовались параметры магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 52 нед на фоне лечения высокими и низкими дозами РТМ, достоверных различий в отношении подавления МРТ-признаков синовита, остеита, эрозий и сужения суставной щели отмечено не было. Интересно, что положительная динамика индексов DAS28-COЭ, DAS28-СРБ и HAQ (через 24 и 54 нед) по сравнению с ПЛ отмечена только у пациентов, получавших низкие дозы РТМ. В открытом исследовании SMART [49] вошли пациенты с РА, резистентные к ингибиторам ФНО $\alpha$  (n=152), у которых сравнивалась эффективность второго курса РТМ (одна инфузия РТМ в дозах 1000 и 500 мг), при достижении «умеренного/хорошего» эффекта терапии по критериям EULAR (через 6 мес) после первого курса РТМ в стандартной дозе. Конечными точками этого исследования были «площадь под кривой» (AUC) индекса DAS28-СРБ (через 104 нед), потребность в повторных курсах РТМ для поддержания ремиссии и длительность сохранения эффекта. Установлено, что эффективность РТМ в дозе 500 мг по сравнению с 1000 мг соответствует критерию «non-inferiority», а потребность в повторных курсах терапии была сходной.

Метаанализ когортных исследований CERERRA [21], E.M. Vital и соавт. [28] и D. McGonagle и соавт. [50] также свидетельствует о сходной эффективности высоких и низких доз РТМ (хороший эффект по критерию EULAR, динамика индекса DAS28).

Следует подчеркнуть, что более полная деплеция В-клеток, коррелирующая с эффективностью РТМ, чаще имеет место на фоне лечения высокими дозами РТМ, по сравнению с низкими [28]. Поэтому подходы к выбору оптимальной дозы РТМ при РА требует дальнейшего изучения в рамках проблемы персонализированной терапии этого заболевания [51]. В то же время необходимо принимать во внимание дозозависимые НЯ на фоне лечения РТМ, такие как поздняя нейтропения [52] и гипогаммаглобулинемия [53]. Необходимо также учитывать и успешные результаты применения низких доз РТМ при других аутоиммунных заболеваниях, таких как пузырчатка [54, 55], мембранозный нефрит [56], идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия [57] и первичная иммунная тромбоцитопения [58], резистентная тромбоцитопения при системной красной волчанке [59].

Профиль безопасности комбинированной терапии препаратом Ацеллбия® и МТ соответствует данным, полученным при изучении препарата Мабтера® в комбинации с МТ. Наиболее частыми НЯ на фоне терапии препаратом Ацеллбия® (как и препаратом Мабтера®) были инфузионные реакции, которые значительно чаще регистрируются

(примерно у 1/3 пациентов) во время первого, чем второго и последующих курсов терапии [10–12]. Иммуногенность препарата Ацеллбия® не отличалась от иммуногенности препарата Мабтера® и не зависела от дозы препарата [60]. Полагают также, что синтез антихимерных антител к РТМ не влияет на выраженность деплеции В-клеток, клиническую эффективность, в том числе при повторных курсах терапии, и на риск инфузионных реакций [60–62].

Наряду с эффективностью и безопасностью необходимо также учитывать стоимость терапии РА [22–24]. В связи с этим особый интерес представляет РПКИ ORBIT [35], в котором продемонстрированы не только сходная эффективность и безопасность терапии РТМ и ингибиторами ФНО $\alpha$  у пациентов, ранее не получавших ГИБП, но и более низкая стоимость годовой терапии РТМ по сравнению с ингибиторами ФНО $\alpha$ . Сходные данные о фармакоэкономических преимуществах РТМ по сравнению с другими ГИБП получены и другими авторами [63, 64].

В заключение необходимо подчеркнуть, что, согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России, при выборе РТМ в качестве «первого» ГИБП при РА следует принимать во внимание его высокую эффективность при РФ/АЦЦП-позитивном варианте РА [65, 66], ревматоидном и криоглобулинемическом васкулитах [67–70], противопоказания для назначения ингибиторов ФНО $\alpha$  (аутоиммунные нарушения, злокачественные новообразования, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС), положительное влияние на прогрессирование интерстициального заболевания легких – характерной коморбидной патологии, ухудшающей прогноз болезни [71, 72].

Можно полагать, что более широкое применение препарата Ацеллбия® в низких дозах, в том числе в качестве «первого» ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ, позволит улучшить прогноз у тяжелых, резистентных к стандартной терапии пациентов с РА и сделает ее более доступной за счет более низкой курсовой стоимости лечения этим препаратом.

#### 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. Авторы Артемьева А.В., Иванов Р.А., Усачева Ю.В., Черняева Е.В. являются сотрудниками компании «БИОКАД».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, et al. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2017;13(2):79–86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200
4. 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
5. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:379–81. doi: 10.1111/1756-185X.12690



6. Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med*. 2016;213:1937-50. doi: 10.1084/jem.20160792
7. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017 Jun;39(4):437-46. doi: 10.1007/s00281-017-0627-z
8. Bugatti S, Bogliolo L, Montecucco C, Manzo A. B cell autoimmunity and bone damage in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2016;68(3):117-125. doi: 10.4081/reumatismo.2016.914.
9. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435-45.
10. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.].
11. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheum Ther*. 2015;2:99-111. doi: 10.1007/s40744-015-0016-9
12. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 55-93 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituksimab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 55-93].
13. Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, et al. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:681678. doi: 10.1155/2014/681678
14. Seyfizadeh N, Seyfizadex N, Hasenkamp J, Huerta-Yepez S. A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections. *Clin Rev Oncol Hematol*. 2016;97:275-90. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.001
15. 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
16. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858.CD007356.pub2
17. 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
18. 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
19. 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
20. Wendler J, Burmester GR, Sörensens 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
21. 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
22. 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;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
23. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1-26. doi: 10.1002/art.39489
24. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57].
25. Насонов ЕЛ, Зоннова 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
26. Nakou M, Katsikas G, Sidiropoulos P, et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R131. doi: 10.1186/ar2798
27. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, et al. Regeneration of B cell subsets after transient depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2377-86. doi: 10.1002/art.22019
28. Vital EM, Rawstron AC, Dass S, et al. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):603-8. doi: 10.1002/art.30152
29. Thurlings RM, Vos K, Wijnbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab; mechanisms of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):917-25. doi: 10.1136/ard.2007.080960
30. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus High-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014;46:228-35. doi: 10.1002/acr.22116
31. 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
32. 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
33. Van Vollenhoven RF. More or less rituximab? Biology and clinic, regulators and researchers. *Arthritis Rheum*. 2011;63:594-6. doi: 10.1002/art.30154
34. Ferraccioli GF, Toluoso B, Gremese E. Could we use a lower dose of rituximab to treat rheumatoid arthritis in clinical practice: pros and cons? *Arthritis Res Ther*. 2016;18:126. doi: 10.1186/s13075-016-1022-1
35. 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
36. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al, for the DANCER Study Group. 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
37. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab. Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) trial. *J Rheumatol*. 2008;35:20-30.
38. Mease P, Szechinski J, Greenwald M, et al. Improvements in patient reported outcomes over 24 weeks for rituximab with methotrexate in rheumatoid arthritis patients in phase IIb trial (DANCER) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2005;52 Suppl:S138-9.
39. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled



- trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933
40. Deodhar A, Isaacs J, Rigby W, et al. Improved quality of life (QoL) with rituximab (RTX) as first-line biologic therapy in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA): results from a phase III randomized controlled study (SERENE) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2008;58 Suppl:S302.
  41. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
  42. Tak PP, Rigby W, Rubbert A, et al. Rituximab plus methotrexate (MTX) inhibits joint damage and improves clinical outcomes in patients with early, active rheumatoid arthritis (RA) who are naive to MTX [abstract]. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:i4.
  43. Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, et al. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:711-20. doi: 10.1002/acr.20419
  44. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:351-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200170
  45. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, et al. 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
  46. Peterfy C, Emery P, Tak PP, et al. MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):170-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206015
  47. Welsing PM, Borm GF, van Riel P. Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage: a definition based on patient perspective. *J Rheumatol*. 2006;33:501-7.
  48. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1114-21. doi: 10.1093/rheumatology/kep155
  49. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1508-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203480;63
  50. McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:865-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken103
  51. Reddy V, Leandro M. Variability in clinical and biological response to rituximab in autoimmune disease: an opportunity for personalized therapy? *Int J Clin Rheumatol*. 2014;9(3):279-93. doi: 10.2217/ijr.14.18
  52. Tesfa D, Ajeganova S, Hagglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2209-14. doi: 10.1002/art.30427
  53. Isvy A, Meunier M, Gobeaux-Chenevier C, et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis: a long-term prospective single-center study of gammaglobulin concentrations and infections. *Joint Bone Spine*. 2012;79:365-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.004
  54. Gupta J, Raval RC, Shah AN, et al. Low-dose rituximab as an adjuvant therapy in pemphigus. *Indian J Dermatol Venerol*. 2017;83(3):317-25. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL\_1078\_14
  55. Robinson AJ, Vu M, Unglik GA, et al. Low-dose rituximab and concurrent adjuvant therapy for pemphigus: Protocol and single-centre long-term review of nine patients. *Australas J Dermatol*. 2017 Feb 17. doi: 10.1111/ajd.12571
  56. Moroni G, Depetri F, Del Vecchio L, et al. Low-dose rituximab is poorly effective in patients with primary membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jul 6. doi: 10.1093/ndt/gfw251
  57. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol*. 2013;91(6):546-51. doi: 10.1111/ejh.12199
  58. Gomez-Almaguer D, Tarin-Arzaga L, Moreno-Jaime B, et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;90(6):494-500. doi: 10.1111/ejh.12102
  59. Hua Chen, Wenjie Zheng, Jinmei Su, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus – a prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1640-4. doi: 10.1093/rheumatology/ker176
  60. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5 year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956
  61. Keystone E, Fleishmann R, Emery P, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):3896-908. doi: 10.1002/art.23059
  62. Thurlings RM, Teng O, Vos K, et al. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimeric antibodies and synovial tissue response to rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;69(2):409-12. doi: 10.1136/ard.2009.109041
  63. Manders SH, Kievit W, Adang E, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 22;17:134. doi: 10.1186/s13075-015-0630-5
  64. Quartuccio L, di Bidino R, Ruggeri M, et al. Cost-effectiveness analysis of two rituximab retreatment regimens for longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2015;67:947-55. doi: 10.1002/arc22535
  65. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759
  66. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
  67. Sneller MC, Zonghui H, Langford CA, et al. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):835-42. doi: 10.1002/art.34322
  68. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):843-8. doi: 10.1002/art.34331
  69. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1230-3. doi: 10.1136/ard.2002.004929
  70. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multi-center cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011;11(1):48-55. doi: 10.1016/j.autrev.2011.07.005
  71. Sharp C, McCabe M, Dodds N, et al. Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(7):1318-24. doi: 10.1093/rheumatology/kew195
  72. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 24;56(8):1348-57. doi: 10.1093/rheumatology/kex072