

Взаимозаменяемость оригинальных ингибиторов фактора некроза опухоли α и биосимиляров в ревматологии: опыт замены оригинального инфликсимаба на Фламмэгис при анкилозирующем спондилите

Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Старкова А.С., Румянцева Д.Г.,
Уримова М.М., Эрдес Ш.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Обсуждаются перспективы назначения биосимиляров ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) при воспалительных заболеваниях суставов, их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами. Представлены клинические наблюдения замены оригинального инфликсимаба на биосимилар Фламмэгис при анкилозирующем спондилите. Авторы подчеркивают, что сложно прогнозировать взаимозаменяемость оригинальных ингибиторов ФНО α и биосимиляров в ревматологии, и это подтверждают приведенные клинические наблюдения. Они указывают также, что для оптимального использования биоаналогов необходимо постоянное сотрудничество ревматологов, фармакологов и регуляторных органов, направленное на защиту прав пациента с целью обеспечения безопасного, эффективного и качественного лечения. Сделан вывод о целесообразности проведения дальнейших исследований с целью развития специальной системы фармаконадзора в этой сфере.

Ключевые слова: ингибиторы фактора некроза опухоли α ; биосимиляры; ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; Фламмэгис.

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ, Старкова АС и др. Взаимозаменяемость оригинальных ингибиторов фактора некроза опухоли α и биосимиляров в ревматологии: опыт замены оригинального инфликсимаба на Фламмэгис при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2020;14(2):104–109. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-104-109

The interchangeability of original tumor necrosis factor- α inhibitors and biosimilars in rheumatology: experience in replacing original infliximab with Flammagis for ankylosing spondylitis

*Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V., Starkova A.S., Rumyantseva D.G.,
Urumova M.M., Erdes Sh.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

The paper discusses prospects for prescribing tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor biosimilars, their interchangeability with original drugs for inflammatory joint diseases. It describes clinical cases when original infliximab is replaced with its biosimilar Flammagis for ankylosing spondylitis. The authors emphasize that it is difficult to predict the interchangeability of original TNF- α inhibitors and biosimilars in rheumatology, and this is confirmed by the above clinical cases. They also indicate that the optimal use of biosimilars requires a constant cooperation of rheumatologists, pharmacologists, and regulatory authorities, which is aimed at protecting the rights of a patient in order to ensure safe, effective and high-quality care. It is concluded that it is advisable to conduct further investigations to develop a special pharmacovigilance system in this area.

Keywords: tumor necrosis factor- α inhibitors; biosimilars; rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; Flammagis.

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev; murawyu@mail.ru

For reference: Muravyev YuV, Lebedeva VV, Starkova AS, et al. The interchangeability of original tumor necrosis factor- α inhibitors and biosimilars in rheumatology: experience in replacing original infliximab with Flammagis for ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):104–109. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-104-109

Внедрение в конце 90-х годов ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) значительно улучшило исходы таких заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), псориазический артрит (ПсА) и анкилозирующий спондилит (АС) [1, 2]. Инфликсимаб, представляющий собой химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к ФНО α , был первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), разрешенным для лечения сначала РА, а затем АС [3]. В настоящее время еще четыре ингибитора ФНО α стали доступны для лечения РА, ПсА и АС: этанерцепт (сочетание рецептора ФНО α человека и Fc-участка человеческого иммуноглобулина G1 – IgG1), адалимумаб (рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО α , пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека), голimumаб (человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые вырабатываются линией клеток мышинной гибридомы с применением технологии рекомбинантной ДНК), цертолизумаб пэгол (Fab-фрагменты моноклональных антител к ФНО α , связанные с полиэтиленгликолем). Данные, полученные в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), и 15-летний опыт наблюдательных регистров показали определенную эффективность и безопасность этих препаратов при указанных заболеваниях [4–6]. Поэтому ингибиторы ФНО α являются наиболее широко назначаемыми при воспалительных заболеваниях суставов ГИБП [7–12]. Однако их применение значительно повысило прямые затраты на лечение, что повлияло на политику бюджетных поступлений, потенциально ограничивая возможность назначения ингибиторов ФНО α больным с ревматическими заболеваниями, имеющим, согласно международным рекомендациям, соответствующие показания [13]. Значительное снижение стоимости лечения оказалось возможным благодаря созданию биосимиляров ГИБП [14, 15]. Биосимиляр (biosimilar), или «подобный биологический лекарственный продукт» (similar biological medicinal product), – это воспроизведенное при помощи биотехнологий лекарственное средство (ЛС), схожее с оригинальным биотехнологическим ЛС и представленное на регистрацию после истечения срока действия патента оригинального ЛС [16].

СТ-Р13 – первый биосимиляр оригинального инфликсимаба, недавно одобренный Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA) для лечения ревматических заболеваний после сравнительных исследований, включая два РКИ (PLANETA и PLANETRA) [17, 18]. Как показал фармакоэкономический анализ, внедрение СТ-Р13 действительно позволяет снизить стоимость и повысить доступность терапии ингибиторами ФНО α [19]. СТ-Р13 производится фармакологической компанией Celltrion Inc. (Южная Корея) и продается под торговыми названиями Remsima (Celltrion Inc.) и Inflectra (Hospira Inc., США). В России (а также в странах СНГ и некоторых странах Восточной Европы) СТ-Р13 зарегистрирован под торговым названием «Фламмэгис» (Flammegis; Egis Pharmaceuticals, Венгрия) [20].

После одобрения биосимиляров весьма важное значение приобрела оценка возможности замены оригинального препарата на биосимиляр. Однако анкетирование специалистов показало, что около половины из них имеют минимальные знания о биосимилярах, а четверть – вообще не слышали о них [21, 22]. Кроме того, с появлением на рынке

более дешевых биоаналогов местные органы здравоохранения очень часто закупают их вместо оригинальных ГИБП. После этого больных с хорошим ответом на лечение оригинальным ГИБП переводят на биоаналог. Однако практика такого перевода не по медицинским показаниям, а по экономическим причинам не всегда оправдана. В качестве иллюстрации такой смены ЛС приводим собственные клинические наблюдения замены оригинального инфликсимаба на Фламмэгис при лечении АС.

Клиническое наблюдение 1

Большой М., 24 лет, поступил в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в августе 2017 г. с жалобами на боль воспалительного ритма высокой интенсивности в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, эпизоды боли в области тазобедренных суставов. Наблюдается по месту жительства с диагнозом: АС, HLA-B27-ассоциированный, развернутая стадия (двусторонний сакроилиит IV стадии по Kellgren), активность высокая (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI – 5,0; Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI – 3,8; Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS – 4,4), с внеаксиальными проявлениями (коксит), ювенильным дебютом, функциональный класс (ФК) II.

Из анамнеза известно, что осенью 2003 г., в возрасте 10 лет, появилась боль в правом, а затем в левом тазобедренном суставе. Симптоматика купировалась применением индометацина в течение 3 нед в сочетании с физиотерапией. Весной 2007 г., после острой респираторной инфекции, возникли боль и скованность в коленных, голеностопных суставах, ограничение объема движений за счет болевого синдрома, периодически субфебрильная температура, астения, повышение СОЭ до 20 мм/ч. По месту жительства был установлен диагноз: ювенильный хронический артрит, активность 2-й степени, ФК II. Получал диклофенак, вольтарен, мелоксикам в терапевтических дозах, без существенного эффекта. С сентября 2007 г. начата терапия сульфасалазином по 1250 мг/сут, доза которого затем была увеличена до 1500 мг/сут. В марте 2009 г. при обследовании сохранялся артрит коленных, голеностопных суставов, появились выраженная боль воспалительного ритма в позвоночнике и высокая лабораторная активность: СОЭ 36 мм/ч, СРБ 4+. К лечению подключен второй базисный противовоспалительный препарат (БПВП) – метотрексат (МТ) по 10 мг/нед. В октябре 2009 г. в связи с недостаточной эффективностью БПВП было рекомендовано начать терапию ингибитором ФНО α – инфликсимабом (Ремикейд). И в феврале 2010 г. после курса противотуберкулезной терапии (положительная проба Манту, в легких очагов не было), продолжавшегося 3 мес, начата терапия Ремикейдом по 300 мг (5 мг/кг) по схеме 0-я, 2-я, 6-я неделя и далее каждые 8 нед. На фоне лечения была отмечена выраженная положительная динамика в виде снижения лабораторной активности, купирования боли и скованности в позвоночнике и суставах, увеличения объема движений в них. Поскольку 6-я инфузия была проведена с нарушением режима введения (отсрочена на месяц) и отмечалось развитие инфузионной реакции (гиперемия лица и плечевого пояса), препарат был введен не в полном объеме. В ноябре 2010 г. (через 6 нед после последней инфузии) вновь зафиксировано повышение лабораторных показателей активности заболевания, возобновление боли в суставах и позвоночнике, в связи с чем доза МТ была увеличена до 15 мг/нед, проведено 7-е введение

Ремикейда (по 5 мг/кг) с хорошим эффектом. Далее получал препарат по месту жительства регулярно, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по требованию (не более 3 раз в неделю перед очередной инфузией препарата). В течение 2016 г. длительность эффекта Ремикейда уменьшилась до 5–6 нед, в связи с усилением боли в позвоночнике и тазобедренных суставах, повышением СОЭ и уровня СРБ увеличилась потребность в НПВП (принимал ежедневно в течение 2–3 нед перед очередным введением ГИБП). В декабре 2016 г. вместо очередного введения инфликсимаба впервые проведена инфузия Фламмегиса, после чего в течение недели беспокоили тошнота и рвота (до 3 раз в сутки в первые 3 дня). Клинического улучшения не наступило, хотя наблюдалось снижение лабораторных показателей воспалительной активности. После этого было осуществлено 3 введения Ремикейда, отмечался хороший эффект в течение 5–6 нед и отсутствовали неблагоприятные реакции (НР).

Поступил в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» через 9 нед после последнего введения Ремикейда. При осмотре обращали на себя внимание выраженный гиперкифоз грудного и сглаженность поясничного отделов позвоночника, болезненность при перкуссии по остистым отросткам верхнегрудного отдела позвоночника, болезненность при отведении в тазобедренных суставах. Функциональные тесты: ротация в шейном отделе 65°, расстояние «затылок – стена» – 1,5 см, экскурсия грудной клетки – 4,0 см, боковые наклоны – 12 см с двух сторон, расстояние между лодыжками – 100 см. BASDAI – 5,0, BASFI – 2,7, ASDAS_{CRP} – 4,4; СОЭ (по Панченкову) – 44 мм/ч, СРБ – 77,1 мг/л.

Принимая во внимание высокую активность заболевания, факторы неблагоприятного прогноза (вовлечение шейного отдела позвоночника и тазобедренных суставов, НР, связанные с использованием Фламмегиса), эффективность терапии Ремикейдом, отсутствие в регионе возможности на тот момент продолжить терапию другим ингибитором ФНОα, было принято решение продолжить терапию Ремикейдом по 300 мг (5 мг/кг). В дальнейшем из-за недостаточного эффекта Ремикейда было рекомендовано заменить его на этанерцепт.

Клиническое наблюдение 2

Больной П., 42 лет, поступил в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в сентябре 2017 г. с жалобами на боль воспалительного ритма и ограничение подвижности во всех отделах позвоночника, боль и припухание правого лучезапястного сустава, левого коленного сустава, утреннюю скованность в позвоночнике до 3 ч. Наблюдался по месту жительства с диагнозом: АС, поздняя стадия (анкилоз крестцово-подвздошных суставов, синдесмофиты во всех отделах позвоночника), активность высокая (BASDAI – 6,8, ASDAS_{CRP} – 4,0), с внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит), ФК III. Состояние после тотального эндопротезирования тазобедренных суставов в 2015 г.

Из анамнеза известно, что боль в поясничном отделе позвоночника беспокоит с 20-летнего возраста, затем присоединились рецидивирующий артрит левого коленного сустава, лучезапястных и дистальных межфаланговых суставов кистей. Диагноз АС установлен по месту жительства в 2001 г. Принимал различные НПВП в максимальных терапевтических дозах, сульфасалазин по 2 г/сут в течение 1 года (отме-

нен из-за тошноты и неэффективности). В течение 6 мес использовал плаквенил 200 мг/сут, лечение которым также прекращено из-за неэффективности. С 2003 г. был назначен МТ 10 мг/нед, который пациент получал до 2016 г., но и этот препарат отменен в связи с неэффективностью. Ежегодно проводились внутрисуставные и паравerteбральные введения глюкокортикоидов. В 2006 г. в связи с высокой активностью заболевания назначена терапия Ремикейдом в дозе 5 мг/кг (500 мг) по стандартной схеме. Благодаря лечению купировались боль в позвоночнике, периферический артрит, НР не наблюдалось. В декабре 2015 г. на фоне низкой активности заболевания проведено тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов. В конце декабря 2016 г. начаты инфузии Фламмегиса в дозе 500 мг по стандартной схеме (1 раз в 8 нед), однако на 3-й неделе после первой же инфузии наступила потеря эффекта в виде усиления боли воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, рецидива артрита коленных, лучезапястных суставов, повышения лабораторных показателей активности. Последняя инфузия Фламмегиса – 26 июня 2017 г., после чего из-за неэффективности препарат был отменен по месту жительства.

Поступил в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» через 10 нед после последней инфузии ингибитора ФНОα. При осмотре: артрит левого коленного сустава, артрит с пролиферативными изменениями дистальных межфаланговых суставов II, III пальцев левой кисти, сгибательная контрактура проксимального межфалангового сустава V пальца правой кисти (45°), сгибательная контрактура правого лучезапястного сустава, грудной гиперкифоз, сглаженность поясничного лордоза, экскурсия грудной клетки – 2,0 см. Выраженное ограничение подвижности во всех отделах позвоночника: ротация в шейном отделе позвоночника – 0°, модифицированный тест Шобера – 1,5 см, боковое сгибание в поясничном отделе – по 1,0 см с двух сторон, расстояние между лодыжками – 96 см, расстояние «козелок – стена» – 28 см. Энтезит задних остей подвздошных костей. BASDAI – 7,8, ASDAS_{CRP} – 4,8, BASFI – 5,6; СОЭ по Панченкову – 52 мм/ч, СРБ – 199 мг/л.

В связи с высокой клинико-лабораторной активностью, неэффективностью ранее проводимой терапии БПВП, НПВП в максимальных терапевтических дозах и биосимиляром ГИБП (Фламмегис) начата терапия ингибитором ФНОα – адалимумабом в дозе 40 мг подкожно, 1 раз в 2 нед. Однако после 3 мес такой терапии эффекта не было. В дальнейшем назначен голимумаб 50 мг подкожно, 1 раз в 4 нед. На фоне лечения отмечается положительная динамика: купирование боли воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, а также артрита, энтезита, снижение СОЭ по Панченкову до 17 мм/ч.

Обсуждение

Ситуацию с заменой оригинального инфликсимаба на биосимиляр при АС хорошо описывает четверостишие известного поэта-переводчика И.М. Ивановского, правда, посвященное неточности перевода:

«Луна взошла на небосвод

И отразилась в луже.

Как стихотворный перевод –

Похоже, но похуже».

Недавно сформулированные предварительные положения и рекомендации Общероссийской общественной орга-

низации «Ассоциация ревматологов России», касающиеся места биосимиляров в ревматологии [20]:

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

- при назначении любого ГИБП определяющими принципами должны быть эффективность и безопасность лечения, а не только экономическая целесообразность;

- выбор оригинального препарата или его биоаналога для лечения конкретного больного должен зависеть исключительно от мнения высококвалифицированного врача-ревматолога (или руководителя учреждения);

- все оригинальные препараты и их биоаналоги следует выписывать с использованием торгового наименования (brand name), а не международного непатентованного названия (International Nonproprietary Name, INN) — это позволит избежать автоматической (или случайной) замены оригинального (референтного) препарата на биоаналог на уровне аптечной сети, а также отслеживать эффективность и безопасность того или иного лекарственного препарата в рамках фармаконадзора;

- так как биоаналоги ГИБП не являются дженериками оригинальных ГИБП, они не могут автоматически заменяться один на другой. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и больного;

- поскольку проблема безопасности лечения в равной степени актуальна как для оригинального (референтного) препарата, так и для его биоаналога, необходимо развитие специальной системы фармаконадзора в рамках национального регистра;

- если оригинальный (референтный) препарат имеет несколько показаний для применения, их экстраполяция для биоаналогов должна основываться на рекомендациях национальных регуляторов;

- в случае необходимости каждое показание, зарегистрированное для оригинального (референтного) препарата, следует подтверждать в специально спланированных РКИ, основанных на прямом сравнении биоаналога и оригинального (референтного) препарата, — эффективность и безопасность биоаналогов при разных заболеваниях могут различаться;

- для оптимального использования биоаналогов необходимо постоянное сотрудничество ревматологов, фармакологов и регуляторных органов, направленное на защиту прав пациента с целью обеспечения безопасного, эффективного и качественного лечения.

Под термином «биосимиляр» понимают полученное с помощью биотехнологий воспроизведенное ЛС, которое может быть разрешено к медицинскому применению после истечения срока действия патента на оригинальное активное вещество [23]. Однако биодженериками такие лекарственные препараты назвать нельзя. Действующее вещество воспроизведенного биотехнологического препарата, в отличие от «классических» дженериков, не может быть идентично таковому оригинального, потому что разнятся мето-

ды их получения и очистки, а это влияет на фармакокинетику и иммуногенность. Поэтому регуляторные органы США и Европейского союза считают такие препараты биоаналогами (биосимилярами), что является основанием для проведения серьезных, но более коротких сравнительных исследований их биологической активности, безопасности и эффективности [24, 25]. Внедрение биосимиляров, с одной стороны, является весьма полезным направлением, позволяющим восполнить неудовлетворенную медицинскую потребность, расширяя доступ к лечению воспалительных заболеваний суставов дорогостоящими ГИБП [19, 26]. Но, с другой стороны, возникают вопросы относительно кратковременных и долговременных различий, касающихся эффективности и безопасности биосимиляров и оригинальных ГИБП [27, 28]. Поскольку инфликсимаб был первым ингибитором ФНО α , поступившим в аптечную сеть для лечения ревматических заболеваний, он оказался также первым среди препаратов этой группы с истекшим сроком действия лицензии, что способствовало созданию его биосимиляров, как уже одобренных, так и еще изучающихся [17, 18]. После одобрения биосимиляра очень важно оценить возможность замены им оригинального препарата или перевода с одного биосимиляра на другой. Однако проблема взаимозаменяемости пока недостаточно изучена не только для биосимиляров, но и для оригинальных ГИБП в целом. Согласно документам Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США, взаимозаменяемость ГИБП относительно биосимиляров означает соответствие дополнительных стандартам по взаимозаменяемости [29]. В настоящее время нет биосимиляров с одобренным статусом взаимозаменяемости, которая может быть подтверждена для какого-либо из них.

Биосимиляр следует отличать от дженерика — воспроизведенного ЛС, содержащего такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, и поступившего в обращение после него [30]. Таким образом, дженерик — это ЛС, аналогичное оригинальному препарату, полученное с помощью химического синтеза. Чтобы он был терапевтически эквивалентен запатентованному ЛС, необходимо лишь доказать идентичность химической формулы одного или нескольких действующих веществ и провести фармакокинетические исследования. Поскольку нет необходимости проводить клинические исследования дженериков, они дешевле и быстрее выводятся на рынок. Иная ситуация с биосимилярами. Это сложные пептидные молекулы, структура которых подвержена изменениям при незначительных модификациях технологического процесса (температура, давление, кислород, влияние вспомогательных веществ и упаковки), поэтому очень сложно прогнозировать взаимодействия внутри молекулы белка [31].

Таким образом, взаимозаменяемость — сложная правовая конструкция, в которой соединены нормы двух разных федеральных законов (ФЗ): от 26 июля 2006 г. №135-ФЗ «О защите конкуренции» и от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». В связи с этим участникам рынка следует обратить внимание на то, что при применении законодательства о защите конкуренции возникает возможность самостоятельной интерпретации вопросов взаимозаменяемости лекарственных препаратов. В России пока

не проработана нормативно-правовая база, касающаяся взаимозаменяемости оригинальных биопрепаратов и биосимиляров. И хотя в ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» в текущей редакции было введено определение понятия «биоаналог», специальных требований к регистрации и обращению биоподобных препаратов до сих пор

нет [32]. Поэтому сложно прогнозировать взаимозаменяемость оригинальных ингибиторов ФНО α и биосимиляров в ревматологии, что подтверждается нашими наблюдениями и позволяет обсуждать целесообразность проведения дальнейших исследований с целью развития специальной системы фармаконадзора.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Caporali R, Pallavicini FB, Filippini M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. *Autoimmun Rev*. 2009 Jan;8(3):274-80. doi: 10.1016/j.autrev.2008.11.003. Epub 2008 Nov 17.
- Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 May;12(5):282-95. doi: 10.1038/nrrheum.2016.42. Epub 2016 Apr 7.
- Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):645-60.
- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):516-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577. Epub 2014 Jan 7.
- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 18; (4):CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2
- Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):319-26. doi: 10.1136/ard.2011.150995. Epub 2011 Jul 28.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
- Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 Feb;68(2):282-98. doi: 10.1002/art.39298. Epub 2015 Sep 24.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
- Lapadula G, Ferraccioli GF. Biosimilars in rheumatology: pharmacological and pharmacoeconomic issues. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S102-6. Epub 2012 Oct 18.
- Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs*. 2011 Aug 20;71(12):1527-36. doi: 10.2165/11593730-000000000-00000
- Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Feb;56(2):187-97. doi: 10.1093/rheumatology/kew206. Epub 2016 May 30.
- The Commission of the European Communities (2003) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:EN:PDF>
- Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1605-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203091. Epub 2013 May 16.
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1613-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090. Epub 2013 May 16.
- Gulacsi L, Brodsky V, Baji P, et al. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11 Suppl 1: S43-52. doi: 10.1586/1744666X.2015.1090313
- Насонов Е.И. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(6):628-40. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
- Dolinar RO, Reilly MS. Biosimilars naming, label transparency and authority of choice – survey findings among European physicians. *G B I J*. 2014;3(2):58-62.
- Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: Knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov;8(11): 1548-50. doi: 10.1016/j.crohns.2014.06.007. Epub 2014 Jul 6.
- Проект Федерального закона от 21.01.2013 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1. части второй Налогового кодекса Российской Федерации». [The project of the Federal law dated 21.01.2013. «On amendments to the Federal law» on circulation of medicinal products «and article 333.32.1. of part two of the Tax code of the Russian Federation».]
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products; 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768
- Food and Drug Administration. Biosimilars: Additional Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 Guidance for Industry; 2009. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM273001.pdf>
- Jha A, Upton A, Dunlop WCN, Akehurst R. The budget impact of biosimilar infliximab (Remsima®) for the treatment of autoimmune diseases in five European Countries. *Adv Ther*. 2015 Aug;32(8):742-56. doi: 10.1007/s12325-

015-0233-1. Epub 2015 Sep 5.

27. Scheinberg MA, Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology – «O brave new world». *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Jun 5;8(7):430-6. doi: 10.1038/nrrheum.2012.84

28. Roger SD, Mikhail A. Biosimilars: opportunity or cause for concern. *J Pharm Pharm Sci*. 2007;10(3):405-10.

29. U.S. Food and Drugs Administration. Information on biosimilars. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/Development>

ApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm

30. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 12.03.2014). Доступ из справочно-правовой системы «Консультант Плюс». [On circulation of medicines: the Federal law of 12.04.2010 N 61-FZ (as amended on 12.03.2014). Access from the legal reference system «Consultant Plus».]

31. Misra A. Are biosimilars really generics? *Expert Opin Biol Ther*. 2010 Apr;10(4):489-94. doi: 10.1517/14712591003662615

32. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств».

[Federal law of 12.04.2010 N 61-FZ (ed. from 03.07.2016) «On circulation of medicinal products».]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.07.2018/1.09.2029/20.10.2019

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Муравьев Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-5394-883X>

Лебедева В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8338-5441>

Старкова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-3173-773X>

Румянцева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>