

Результативность замещения оригинального генно-инженерного биологического препарата на его биоаналог и наоборот при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике

Сахарова К.В., Подряднова М.В., Эрдес Ш.Ф.

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

При неэффективности стандартной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами пациентам с активным анкилозирующим спондилитом обычно назначают генно-инженерные биологические препараты. Закупка этих лекарственных средств в России происходит не по торговому, а по международному непатентованному наименованию. Это приводит к тому, что периодически закупаются то оригинальные препараты, то их биоаналоги. По этой причине, без ведома пациента и его лечащего врача, происходят переключения с оригинального препарата на его биосимиляр и наоборот.

В статье описано два наблюдения множественных переключений с оригинального препарата на его биоаналоги и обратно, проведенных не по медицинским показаниям. Результаты анализа этих наблюдений подтверждают мнение, что биосимиляры могут иметь значительно отличающуюся от оригинальных лекарственных средств клиническую эффективность.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; генно-инженерные биологические препараты; биосимиляры.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Для ссылки: Сахарова КВ, Подряднова МВ, Эрдес ШФ. Результативность замещения оригинального генно-инженерного биологического препарата на его биоаналог и наоборот при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2020;14(4):157–160. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-157-160

The effectiveness of switching from an originator biological agent to its biosimilar, or vice versa, for ankylosing spondylitis in real clinical practice

Sakharova K.V., Podryadnova M.V., Erdes Sh.F.

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

If standard therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs is ineffective, biological drugs are usually prescribed for patients with active ankylosing spondylitis. These medicines are purchased in Russia not under their trade names, but under their international non-proprietary ones. This leads to the fact that either originator drugs or their biosimilars are purchased from time to time. For this reason, without a patient's and his/her attending physician's knowledge, the originator drug is switched to its biosimilar, or vice versa.

The paper describes two cases of multiple switches from an originator drug to its biosimilars, or vice versa, which are not clinically indicated. The results of analyzing these cases confirm the opinion that biosimilars may have a significantly different clinical efficacy from their originator drugs.

Keywords: ankylosing spondylitis; tumor necrosis factor- α inhibitors; biological agents; biosimilars.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; 123456_57@mail.ru

For reference: Sakharova KV, Podryadnova MV, Erdes ShF. The effectiveness of switching from an originator biological agent to its biosimilar, or vice versa, for ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):157–160. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-157-160

Анкилозирующий спондилит (АС) – тяжелое хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, которое характеризуется обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. АС является одним из наиболее распространенных воспалительных ревматических заболеваний. Пик заболеваемости приходится на 25–30 лет, а к 40-летнему возрасту половина больных становятся инвалидами [2].

Ранняя диагностика и своевременная адекватная терапия, по-видимому, могли бы изменить этот показатель в лучшую сторону.

В настоящее время при персистирующей высокой активности АС и неэффективности стандартной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) наиболее эффективным методом лечения является назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Они могут быстро купировать активность заболевания, предотвратить развитие функциональных нарушений и инва-

лидности, замедлить прогрессирование АС [3]. Однако до последнего времени высокая стоимость ГИБП не позволяла назначать их всем нуждающимся. Вместе с тем по мере внедрения в клиническую практику новых биоаналогов, стоимость которых значительно ниже, чем у оригинальных препаратов, ситуация постепенно должна измениться. Но удешевление ГИБП приводит к явлению, которое на момент внедрения дженериков не осознавалось столь отчетливо и не вызывало особого беспокойства. Это явление — немедицинское переключение пациента с оригинального ГИБП на его биоаналог, который был закуплен по тендеру, так как оказался дешевле оригинального лекарственного средства (ЛС). Периодически, по законам рынка, стоимость оригинальных препаратов бывает ниже стоимости их биоаналогов, и тогда вновь закупаются оригинальные препараты. В реальной практике это приводит к тому, что по международному непатентованному наименованию — МНН (International Non-proprietary Name, INN) закупаются то оригинальные препараты, то их биоаналоги. Соответственно, пациент получает то один, то другой препарат, причем замена ЛС происходит не по медицинским показаниям.

В Федеральном законе от 22 декабря 2014 г. N429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”» указано, что биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) — это «биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения» [4]. Это же подтверждает и FDA (Food and drug administration — Агентство по пищевым продуктам и лекарственным средствам США), описывая биоаналоги как ГИБП, очень схожие с оригинальными препаратами, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах. При этом подчеркивается, что нет клинически значимых различий между биоаналогом и оригинальным препаратом с точки зрения безопасности и эффективности [5].

До настоящего времени ингибиторы фактора некроза опухоли α (ИФНО α) являются наиболее эффективными препаратами для лечения аксиального спондилоартрита, в том числе АС. Первым препаратом из этой группы, который стал использоваться при данном заболевании, является инфликсимаб, а наиболее широко назначаемым в Европе — адалимумаб. На сегодня в Российской Федерации зарегистрировано два биоаналога инфликсимаба — СТ-Р13 (торговое название — Фламмэгис) компании Celltrion Inc. (Республика Корея) и BCD-055 (торговое название — Инфликсимаб) компании «Биокад» (Россия). Оригинальным препаратом является Ремикейд компании CENTOCOR B.V. (Нидерланды). Для адалимумаба в Российской Федерации пока зарегистрирован один биоаналог компании «Биокад» — BCD-057 (торговое название — Далибра), оригинальным препаратом является Хумира компании AbbVie (США).

Таким образом, официально считается, что биоаналоги имеют сходную с оригинальным препаратом клиническую эффективность и фармакокинетику. Подтверждают ли это мнение данные реальной клинической практики?

Ниже приведено описание двух клинических случаев, когда пациентам не по медицинским причинам заменяли оригинальный ГИБП на его биоаналог и наоборот. В процессе описания клинических случаев для удобства воспри-

ятия будут приводиться коммерческие (торговые) названия использованных ГИБП.

Клиническое наблюдение 1.

Больной А., 49 лет, находился на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 24.09 по 03.10.2019 г.

Диагноз: АС (M45.0), HLA-B27-ассоциированный, поздняя клиническая стадия, двусторонний коксит, периферический артрит, активность высокая: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 9,8, ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) — 3,2, функциональный класс (ФК) 2. Диагноз соответствовал модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.: у пациента имелись боль воспалительного ритма, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника как во фронтальной, так и в сагиттальной плоскости, ограничение дыхательной экскурсии и двусторонний сакроилиит IV стадии по Kellgren.

Из анамнеза известно, что пациент болен с 1991 г., когда впервые появилась боль воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника и в области крестца. Получал НПВП и физиотерапию с положительным эффектом. В 2010 г. возникла боль в грудном отделе позвоночника и тазобедренных суставах. Тогда же был установлен диагноз АС. Назначенная ранее терапия была продолжена.

В феврале 2014 г. присоединился периферический артрит, к терапии добавлены метотрексат (МТ) в дозе 7,5 мг/нед и преднизолон 5 мг/сут. Эффект был кратковременным и недостаточным. В октябре 2015 г., учитывая высокую активность заболевания и неэффективность ранее проводимого лечения, пациенту был назначен Ремикейд в дозе 300 мг на инфузию. Выполнено 2 инфузии (в октябре и декабре 2015 г.) с хорошим клинико-лабораторным эффектом. В связи с отсутствием препарата по месту жительства у пациента развилось обострение, из-за которого в феврале 2016 г. он был госпитализирован в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», где вновь проведена инфузия Ремикейда в дозе 300 мг, возобновлен прием МТ в дозе 15 мг/нед. В течение 2018 г. ГИБП вводился каждые 8 нед. Однако терапия по месту жительства проводилась с чередованием биоаналогов (Инфликсимаб, Фламмэгис) и оригинального препарата (Ремикейд). Эффективность попеременного способа терапии лекарственными препаратами с одним МНН, но разными торговыми наименованиями демонстрируют приведенные в таблице данные.

Клиническое наблюдение 2

Больной К., 65 лет, находился на лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 13.01 по 27.01.2020 г.

Диагноз: АС (M45.0), HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия, двусторонний коксит; периферический артрит и дактилит в анамнезе, энтезит, активность высокая (BASDAI — 4,6), ФК 2. Бляшечный псориаз, ограниченная форма. Диагноз соответствовал модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.: имелись боль воспалительного ритма, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника как во фронтальной так и в сагиттальной плоскости, ограничение дыхательной экскурсии, двусторонний сакроилиит II стадии по Kellgren.

Из анамнеза известно, что пациент болен с 1972 г. (с 17 лет), когда впервые появилась боль воспалительного рит-

Эффективность лечения пациента А. разными препаратами инфликсимаба
The efficiency of treatment with different drugs of infliximab in patient A.

Дата инфузии (мес, год)	Препарат	Доза, мг	Лабораторные показатели		Продолжительность клинического эффекта, нед
			до введения	после введения	
10.2018	Ремикейд	300	СОЭ – 7 мм/ч, СРБ – 11,4 мг/л	Нет данных	7
12.2018	Инфликсимаб	400	СОЭ – 10 мм/ч, СРБ – 1,82 мг/л	Нет данных	4
01.2019	Фламмегис	400	СОЭ – 15 мм/ч, СРБ – 14 мг/л	СОЭ – 6 мм/ч, СРБ – 1,2 мг/л	6
03.2019	Ремикейд	300	СОЭ – 10 мм/ч, СРБ – 6,56 мг/л	СОЭ – 6 мм/ч, СРБ – 1,2 мг/л	7
05.2019	Инфликсимаб	400	СОЭ – 10 мм/ч, СРБ – 6,6 мг/л	Нет данных	4
06.2019	Инфликсимаб	400	СОЭ – 33 мм/ч	СОЭ – 10 мм/ч, СРБ – 4,2 мг/л	4

ма в поясничном отделе позвоночника и тазобедренных суставах. В 1995 г. установлен диагноз АС. Получал НПВП в режиме «по требованию».

В июне 2014 г. присоединился артрит мелких суставов кистей и стоп, в июле 2014 г. – боль воспалительного ритма в шейном и грудном отделах позвоночника. Была повышена доза НПВП и назначен сульфасалазин в дозе 2 г/сут (препарат принимал в течение месяца, далее самостоятельно прекратил прием из-за отсутствия эффекта). В октябре 2014 г. госпитализирован в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». В связи с высокой активностью заболевания, наличием двустороннего коксита и периферического артрита к терапии добавлены метилпреднизолон в дозе 8 мг/сут и МТ 20 мг/нед. Однако данная терапия оказалась малоэффективной. В декабре 2014 г., учитывая высокую активность заболевания, наличие факторов неблагоприятного прогноза (двусторонний коксит), а также периферический артрит и энтезит на фоне проводимого лечения, пациенту назначена Хумира, которую он получал по 40 мг 1 раз в 2 нед с хорошим эффектом.

Ухудшение состояния с ноября 2019 г., когда в течение 3 мес использовался как оригинальный препарат (Хумира), так и его биоаналог (Далибра). Чередование препаратов и длительность их эффекта приведены ниже:

1. Хумира 40 мг подкожно (п/к). Хороший клинический эффект в течение 3 нед.

2. Далибра 40 мг п/к. Хороший клинический эффект на протяжении 1 нед. Далее наблюдались нарастание боли и скованности в поясничном и грудном отделах позвоночника, в тазобедренных и коленных суставах, увеличение утренней скованности до 1 ч.

3. Хумира 40 мг п/к. Хороший клинический эффект в течение 3 нед: купирование боли в позвоночнике и суставах, уменьшение времени утренней скованности до 5 мин.

4. Далибра 40 мг п/к. Снижение продолжительности клинического эффекта снова до 1 нед и обострение заболевания.

Обсуждение. Назначение ГИБП или их биоаналогов при АС, согласно клиническим рекомендациям, должно основываться на мнении лечащего врача-ревматолога и проводиться строго по схеме, без переключения с одного препарата на другой [3]. Однако в реальной клинической практике эти условия часто не выполнимы, с одной стороны, из-за необходимости закупки лекарственных средств по

МНН, а с другой – вследствие меняющейся рыночной стоимости биоаналогов и оригинальных препаратов.

В Российской Федерации большинство пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих ГИБП, обеспечиваются за счет бюджета государства. Закупки медикаментов осуществляют местные органы здравоохранения, ориентируясь на наиболее дешевый препарат по МНН. Поэтому наблюдаются случаи, когда пациент получает последовательно то оригинальный препарат, то разные биоаналоги, что демонстрируют и приведенные выше примеры.

Если бы биоаналоги были абсолютно идентичны оригинальному препарату, проблем с подобными переключениями не было бы. Однако мы прекрасно понимаем, что они являются структурно неоднородными, поскольку каждая молекула в процессе синтеза может приобрести значительные отличия в третичной и/или четвертичной структуре. И хотя биоаналоги обычно имеют идентичные аминокислотные последовательности с оригинальным препаратом, существует вероятность изменения гликозилирования в результате сложных производственных процедур их продукции в разных клеточных линиях. Эти структурные изменения могут влиять на фармакокинетику, фармакодинамику и иммуногенность ГИБП.

При анализе представленных наблюдений возникает обеспокоенный вопрос: почему эффективность биоаналогов оказалась ниже, чем у оригинальных препаратов? Ведь они созданы строго согласно запатентованной технологии и по определению должны быть «схожими по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным ГИБП». По-видимому, они действительно иногда могут приобретать в процессе производства некоторые структурные отличия, которые способны повлиять на их аффинность или другие характеристики, что приводит к изменению их эффективности. Наши клинические наблюдения доказывают, что биоаналоги не всегда аналогичны патентованному ЛС. Они от них явно отличаются, и реакция больного организма, как видим, это ясно показывает. Поэтому при назначении любого ГИБП определяющими принципами должны быть эффективность и безопасность лечения, а не только экономическая целесообразность [6].

Еще на одном интересном моменте следует остановиться. Как демонстрируют представленные примеры, эффективность первого назначенного препарата выше, чем последующего/последующих. Причем при повторном назначении первого препарата длительность эффекта такая же, как

до замены. Возможно, это связано с большей эффективностью оригинального препарата, чем его биоаналогов, хотя нельзя исключить и возможность так называемого «эффекта первого примененного препарата». Подобное явление можно наблюдать при смене оригинальных и ФНОα при АС по причине вторичной неэффективности: эффект второго препарата примерно на 20–30% ниже, чем первого, а третьего — еще ниже. Поэтому можно предположить, что, если бы первым применили биоаналог, а затем пациента переключили на оригинальный препарат, эффективность биоаналога была бы выше.

Как мы хорошо знаем, необоснованное, немедицинское переключение пациента с оригинального ГИБП на его биоаналог не поддерживается ни одной ревматологической ассоциацией. Причем, как указано в Протоколе совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №17 от 22 октября 2016 г., «биоаналоги ГИБП не являются “дженериками” оригинальных ГИБП, они не могут автоматически заме-

няться один на другой», что, к сожалению, все чаще и чаще можно наблюдать в нашей ревматологической практике [7].

В представленных нами примерах необоснованные переключения с оригинального ГИБП на его биоаналог и обратно не привели к неблагоприятным реакциям или развитию полной неэффективности ЛС. Однако замена ГИБП в рамках одного МНН может обернуться значительным снижением эффективности препарата и его дискредитацией как среди больных, так и среди врачей. Поэтому желательно принять и активнее пропагандировать следующую рекомендацию Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология»: «Все оригинальные препараты и их биоаналоги следует выписывать с использованием торгового наименования (brandname), а не МНН (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» [7].

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

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. About the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53(6):657-60. (In Russ.)].
2. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одноэтапного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2. Научно-практическая ревматология. 2016;54 (Прил 1):10-4. [Erdes ShF, Dubinina TV, Abdulganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: results of a single-stage multicenter non-interventional EPICA2 study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(S1):10-4. (In Russ.)].
3. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017; 55(5):474-84. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological drugs for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the expert group on the study of spondyloarthritis at the all-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(5):474-84. (In Russ.)].
4. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/39223>
5. <https://www.fda.gov/media/108621/download>.
6. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):628-40. (In Russ.)].
7. Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №17 от 22 октября 2016 г. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):715-17. [Minutes of the meeting of the profile Commission of The expert Council of the Ministry of health of the Russian Federation on the specialty «Rheumatology» №17 dated October 22, 2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):715-17. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.03.2020/21.05.2020/25.05.2020

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.

Сахарова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

Подряднова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-4190-4471>

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