

Сравнение эффективности и безопасности оригинального ритуксимаба и его биоаналога в рутинной клинической практике

Кусевич Д.А.¹, Олюнин Ю.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В настоящее время биоаналог (БА) ритуксимаба (РТМ) Ацеллбия® широко используется в России для лечения ревматоидного артрита (РА), однако систематическое изучение данного препарата в условиях рутинной клинической практики не проводилось. Цель исследования — сравнительный анализ результатов применения БА РТМ (Ацеллбия®) и оригинального ритуксимаба (ОРТМ) в повседневной клинической практике крупного ревматологического центра.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 127 пациентов с преимущественно серопозитивным РА, которые были разделены на четыре группы. В 1-ю и 2-ю группы включено 66 биоинаивных больных с активным РА и неэффективностью предшествовавшей терапии. 31 пациент 1-й группы получил 2 инфузии ОРТМ в дозе 500 мг внутривенно (в/в) капельно с интервалом в 2 нед; 35 больных 2-й группы — 2 инфузии БА РТМ в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед. В 3-ю и 4-ю группы вошел 61 пациент, ранее получавший терапию ОРТМ. Этим больным до включения в исследование в среднем проведено 4 курса лечения ОРТМ. 30 пациентов 3-й группы продолжили терапию ОРТМ: им было выполнено по 2 инфузии в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед; 31 больной 4-й группы получил по 2 инфузии БА РТМ в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед.

Результаты и обсуждение. За время наблюдения динамика основных показателей активности РА в 1-й и 2-й группах существенно не различалась. Хотя показанием для повторной госпитализации являлось обострение заболевания, у 64,5% больных 1-й и 77,1% пациентов 2-й группы при повторном обследовании сохранялось 20% улучшение по критериям ACR. Состояние пациентов 3-й и 4-й групп за время наблюдения в целом оставалось стабильным. Изменение индекса DAS28 в большинстве случаев было клинически незначимым. Существенных различий в динамике показателей воспалительной активности у пациентов, продолжавших лечение ОРТМ и получавших вместо него БА РТМ, не отмечено.

Заключение. Результаты исследования показывают, что как назначение РТМ биоинаивным больным РА, так и проведение повторных курсов лечения БА РТМ и ОРТМ сопоставимо по эффективности и переносимости.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ритуксимаб; биоаналоги; эффективность; переносимость.

Контакты: Дарья Александровна Кусевич; kusevich@inbox.ru

Для ссылки: Кусевич ДА, Олюнин ЮА, Насонов ЕЛ. Сравнение эффективности и безопасности оригинального ритуксимаба и его биоаналога в рутинной клинической практике. Современная ревматология. 2022;16(3):21–28. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-21-28

Comparison of the efficacy and safety of the original rituximab and its biosimilar in routine clinical practice

Kusevich D.A.¹, Olyunin Yu.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

Currently, a biosimilar (BS) of rituximab (RTM) Acellbia® is widely used in Russia for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), however, a systematic study of this drug in routine clinical practice has not been conducted.

Objective: to compare the results of the use of RTM BS (Acellbia®) and the original rituximab (oRTM) in the daily clinical practice of a large rheumatology center.

Patients and methods. The study involved 127 patients predominantly with seropositive RA, who were divided into four groups. Groups 1 and 2 included 66 bionative patients with active RA and ineffectiveness of previous therapy. 31 patients of the 1st group received 2 infusions of oRTM at a dose of 500 mg intravenously (IV) 2 weeks apart; 35 patients of the 2nd group — 2 infusions of RTM BS at a dose of 500 mg IV 2 weeks apart. Groups 3 and 4 included 61 patients who had previously received oRTM therapy. These patients received 4 courses of oRTM treatment on average before being included in the study. 30 patients of the 3rd group continued oRTM therapy: they received 2 infusions at a dose of 500 mg IV 2 weeks apart; 31 patients of the 4th group received 2 infusions of RTM BS at a dose of 500 mg IV 2 weeks apart.

Results and discussion. During the observation period, the dynamics of the main indicators of RA activity in the 1st and 2nd groups did not differ sig-

nificantly. Although the indication for rehospitalization was an exacerbation of the disease, 64.5% of patients in the 1st and 77.1% of patients in the 2nd group, preserved a 20% improvement according to the ACR criteria on re-examination. The condition of patients of the 3rd and 4th groups remained generally stable during the observation period. The change in the DAS28 index in most cases was clinically insignificant. There were no significant differences in the dynamics of inflammatory activity among patients who continued oRTM treatment and who received RTM BS.

Conclusion. The results of the study show that both the prescription of RTM to bionative RA patients and repeated courses of treatment with RTM BS and oRTM are comparable in terms of efficacy and tolerability.

Keywords: rheumatoid arthritis; rituximab; biosimilars; efficiency; portability.

Contact: Daria Aleksandrovna Kusevich; kusevich@inbox.ru

For reference: Kusevich DA, Olyunin YuA, Nasonov EL. Comparison of the efficacy and safety of the original rituximab and its biosimilar in routine clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(3):21–28. DOI:10.14412/1996-7012-2022-3-21-28

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повысило эффективность лечения ревматоидного артрита (РА) [1]. ГИБП способны существенно снижать воспалительную активность РА, улучшать функциональный статус и качество жизни больных, сдерживать развитие необратимых изменений в суставах [2, 3]. Результаты, полученные при использовании данных препаратов, позволили пересмотреть требования к ведению пациентов с РА и сформулировать конкретные цели лечения.

Современные рекомендации по ведению пациентов с РА ориентируют врачей на достижение ремиссии или низкой активности заболевания [4]. Комплексная терапия с применением ГИБП во многих случаях позволяет достигать этой цели. Однако она связана с существенными экономическими затратами, что во многом ограничивает доступ больных к этим лекарствам и создает серьезные финансовые проблемы для здравоохранения. В настоящее время патенты на многие ГИБП закончились, и это дает возможность выпускать их биоаналоги (БА). БА содержит действующее вещество, сходное по составу с оригинальным ГИБП, и назначается по тем же показаниям [5].

Появление БА способствовало снижению рыночной стоимости оригинальных ГИБП и повышению доступности этих лекарств. В свою очередь большая доступность ГИБП создает условия для их более раннего назначения и проведения регулярного лечения, что позволяет максимально реализовать терапевтический потенциал имеющихся лекарственных средств и значительно оптимизировать прогноз заболевания. В настоящее время при РА уже разрешено применение нескольких БА: инфликсимаба (ИНФ), этанерцепта (ЭТЦ), адалимумаба и ритуксимаба (РТМ). Кроме того, большое число БА находится в стадии разработки. Современные рекомендации учитывают экономические аспекты фармакотерапии РА и при сопоставимой эффективности и переносимости препаратов отдают предпочтение более дешевым [6]. Персонализированный подход к лечению должен предусматривать выбор наиболее приемлемого для данного варианта заболевания ГИБП, необходимой дозы и оптимальной продолжительности лечения при минимально возможной его стоимости.

Первыми на европейском рынке были БА ИНФ и ЭТЦ. Уже через год в регионах, в которых они использовались, стоимость применения ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) снизилась на 13%, а их продажи возросли на 19% [7]. Эта динамика показывает, что после снижения стоимости ГИБП стали доступны для большего числа больных. Однако

применение иФНО α далеко не всегда позволяет успешно контролировать воспалительную активность РА. Многие пациенты нуждаются в назначении ГИБП другого класса. Создание соответствующих БА может существенно увеличить терапевтический арсенал, имеющийся в распоряжении ревматологов, и расширить возможности оказания эффективной помощи больным РА [8].

В 2013 г. истек срок действия патента на РТМ в Европе, а в 2018 г. — в США. В настоящее время за рубежом разрешено применение нескольких БА этого препарата. Ожидается, что в США внедрение в клиническую практику БА позволит снизить расходы на приобретение РТМ с 7,5 до 5,1 млрд долларов в год [9]. Особый интерес для нашей страны может представлять создание отечественных БА РТМ. Одним из таких препаратов является Ацеллбия® (ЗАО «БИОКАД»). Данный препарат успешно прошел стадию клинических испытаний, которые продемонстрировали его эффективность и переносимость, сопоставимые с оригинальным РТМ (ОРТМ) [10]. В настоящее время он широко используется в России для лечения РА, однако систематическое изучение данного препарата в условиях реальной клинической практики пока не проводилось.

Цель настоящей работы — сравнительный анализ результатов применения БА РТМ (Ацеллбия®) и ОРТМ в повседневной клинической практике крупного ревматологического центра.

Пациенты и методы. В исследование включены пациенты старше 18 лет с РА, удовлетворявшие критериям ACR (American College of Rheumatology) 1987 г. [11] или ACR/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [12], со средней или высокой активностью заболевания (индекс DAS28 >3,2), получавшие метотрексат (МТ) в стабильной дозе 10–25 мг/нед подкожно или внутримышечно, госпитализированные в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой). Больные должны были применять МТ не менее 4 нед до включения в исследование, допускался прием глюкокортикоидов <10 мг/сут и нестероидных противовоспалительных препаратов.

У всех включенных в исследование пациентов отсутствовали противопоказания для применения ГИБП. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой

В настоящую работу включено 127 пациентов с преимущественно серопозитивным РА, которые были разделены на четыре группы. В 1-ю и 2-ю группы вошли 66 бинаивных

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика больных РА (n=127)
Table 1. Characteristics of patients RA (n=127)

Показатель	Больные, ранее не получавшие ГИБП (n=66)	Больные, продолжившие терапию РТМ (n=61)
Пол: женщины / мужчины	59 / 7	56 / 5
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,5 [50; 63]	56,3 [51; 64]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	96 [48; 240]	177 [108; 276]
Функциональный класс, n (%):		
I	4 (6)	6 (10)
II	47 (71)	37 (60)
III	14 (21)	16 (26)
IV	1 (2)	2 (4)
Рентгенологическая стадия, n (%):		
I	3 (4)	3 (5)
II	28 (43)	32 (52)
III	20 (30)	16 (26)
IV	15 (23)	10 (17)
ЧБС (из 28), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [7; 14]	6 [4; 10]
ЧПС (из 28), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 11]	4 [2; 6]
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65 [50; 75]	60 [50; 70]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	37 [18; 70]	14 [8; 29]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,6 [6,9; 43,2]	8 [1,8; 19,3]
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [5,2; 6,7]	4,9 [3,9; 5,6]

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (100 мм).

пациентов с активным РА и неэффективностью предшествовавшей терапии. 31 пациент 1-й группы получил 2 инфузии ОРТМ в дозе 500 мг внутривенно (в/в) капельно с интервалом в 2 нед, тогда как 35 больных 2-й группы — 2 инфузии БА РТМ также в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед.

3-ю и 4-ю группы составил 61 пациент, ранее применявший терапию ОРТМ. До включения в исследование этим больным было проведено в среднем 4 курса лечения ОРТМ. Больные 3-й группы (n=30) продолжили терапию ОРТМ: им было выполнено по 2 инфузии в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед. Пациенты 4-й группы (n=31) получили по 2 инфузии БА РТМ в дозе 500 мг в/в капельно с интервалом в 2 нед.

У всех больных исходно и в динамике перед очередным введением РТМ определяли число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку больным (ООБ) активности болезни, общую оценку врачом (ООВ) активности болезни, СОЭ, уровень СРБ, ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Активность РА оценивали по индексу DAS28.

СОЭ исследовали методом Вестергрена (норма — ≤30 мм/ч), сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ — иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для оценки уровня СРБ использовали высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность — 0,175 мг/л). Верхняя граница нормы концентрации СРБ в сыворотке крови составляла

5,0 мг/л, IgM РФ — 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы — 5,0 ЕД/мл). Количество CD19+ В-клеток в периферической крови исследовали методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США). Всем больным, включенным в исследование, выполняли рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции с использованием стандартных режимов на рентгенодиагностическом комплексе Stephanix Evolution N80HF. Рентгенологическую стадию РА устанавливали по классификации Штейнброекера.

Среди больных преобладали женщины среднего возраста с длительным течением заболевания (табл. 1). Большинство пациентов были серопозитивными по РФ (83,6%) и АЦЦП (88,5%), имели высокую клиническую (DAS28 >5,1) и лабораторную (медиана, Ме СОЭ — 35 мм/ч, СРБ — 24 мг/л) активность РА.

Пациенты во всех группах были сопоставимы по полу и возрасту. До начала терапии РТМ 24 (77,4%) больных 1-й и 25 (71,4 %) 2-й группы имели сопутствующую патологию. В 1-й группе гипертоническая болезнь (ГБ) выявлена у 10 (32,2%), во 2-й — у 14 (40%) больных, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 7 (22,5%) и 4 (11,4%), хронический вирусный гепатит С (ВГС) — у 3 (9,7%) и 1 (2,8%) соответственно. Кроме того, во 2-й группе 3 пациента страдали мочекаменной и желчекаменной болезнями и 2 — сахарным диабетом (СД) 2-го типа. На туберкулез в анамнезе указали по 3 пациента

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне лечения у пациентов 1-й и 2-й групп, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of clinical and laboratory parameters during treatment in patients of the 1st and 2nd groups, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	1-я группа (n=31) исходно	2-я группа (n=35) исходно	p	1-я группа (n=31) продолжение лечения	2-я группа (n=35) продолжение лечения	p
ЧПС (из 28)	5 [4; 9]	7 [3; 12]	0,507	3 [1; 6]**	3 [1; 6]**	0,717
ЧБС (из 28)	8 [7; 14]	12 [7; 16]	0,393	6 [3; 11]**	4 [2; 7]**	0,013
СОЭ, мм/ч	34 [14; 52]	40 [18; 58]	0,077	14 [8; 20]**	20 [10; 32]**	0,047
СРБ, мг/мл	29,6 [9,4; 47,2]	14,6 [3,6; 24,7]	0,404	7,3 [2,1; 11,3]**	4,9 [1,98; 20,5]*	0,835
ООБ по ВАШ, мм	65 [50; 73]	55 [50; 70]	0,340	50 [40; 60]**	50 [30; 60]*	0,239
ООВ по ВАШ, мм	60 [50; 70]	60 [50; 70]	0,521	50 [40; 60]**	35 [20; 50]**	0,003
Боль по ВАШ, мм	60 [50; 70]	70 [50; 80]	0,694	50 [40; 60]**	50 [30; 60]**	0,087
DAS28	5,7 [5,2; 6]	5,8 [5,2; 6,9]	0,273	4,34 [3,9; 5,2]**	4,22 [3,4; 4,9]**	0,353

*p<0,05, **p<0,005 при сравнении с исходным значением (здесь и в табл. 3–5).

1-й и 2-й групп (9,7 и 8,6%). Во 2-й группе по 1 пациенту имели в анамнезе тромбоэмболию легочной артерии, базалиому, рак молочной железы, рак желудка с последующей резекцией желудка и анастомозитом, аневризму межпредсердной перегородки. В 1-й группе в одинаковом количестве случаев (6,4%) регистрировался аутоиммунный тиреоидит (медикаментозно компенсированный) и тромбоз флебита, еще у 1 больного — антифосфолипидный синдром.

В 3-й и 4-й группах сопутствующие заболевания на момент продолжения терапии/переключения выявлены соответственно у 21 (70%) и 24 (77,4%), ГБ — у 13 (43,3%) и 10 (32,2%), мочекаменная болезнь — у 1 (3,3%) и 2 (6,4%), хронический ВГС — у 1 (3,3%) и 2 (6,4%) больных. У 7 (23,3%) пациентов 3-й группы обнаружена ИБС, у 2 (6,4%) больных 4-й группы — СД 2-го типа и у 1 — аневризма средней мозговой артерии. В анамнезе у 1 пациента 3-й группы был лейкоз больших гранулярных лейкоцитов, у 1 больного 4-й группы — В-клеточная лимфома. Туберкулез в анамнезе имели 1 (3,3%) пациент 3-й и 5 (16,1%) больных 4-й группы.

Для статистической обработки использовались методы параметрического анализа (оценены величины с нормальным распределением), непараметрического анализа — критерий Колмогорова—Смирнова (p<0,05), критерий Манна—Уитни для сравнения групп и сравнения параметров, распределение которых отличалось от нормального. Результаты представлены в виде Ме и интерквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили]. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), Excel. Корреляционный анализ выполнен по

методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Ме диапазона между исходным обследованием до инфузии и обследованием перед повторным курсом в 1-й группе составила 7 [7; 11] мес, во 2-й — 6 [5; 13] мес. Эти различия были статистически незначимы.

В 1-й группе до начала терапии высокую активность РА по DAS28 имели 25 (80,6%) пациентов, умеренную — 6 (19,4%), во 2-й — 27 (77,2%) и 8 (22,8%) соответственно.

При повторном обследовании перед планируемым продолжением терапии в обеих группах наблюдалось значительное снижение показателей воспалительной активности (табл. 2). При этом в 1-й группе по сравнению со 2-й СОЭ была значимо ниже, но ЧБС и ООВ — выше. Хороший эффект по критериям EULAR сохранялся у 2 (6,4%) пациентов 1-й и 7 (20%) 2-й группы, удовлетворительный — у 21 (67,8%) и 19 (54,3%), эффект введения РТМ был утрачен у 8 (25,8%) и 9 (25,7%) соответственно. Частота достижения 20% улучшения по критериям ACR (ACR20) в обеих группах была сопоставимой (64,5 и 77,1% соответственно).

В 1-й группе 93,4% больных были позитивны по IgM РФ, 96,8% — по АЦЦП. Высокопозитивные титры IgM РФ отмечались в 83,8% случаев, АЦЦП — в 90,4%. На фоне терапии выявлено значимое снижение уровня IgM РФ (табл. 3). Положительная сероконверсия IgM РФ наблюдалась в 1 (3,2%) случае, отрицательная — в 6 (19,3%).

Во 2-й группе исходно 91,4% больных были позитивны по IgM РФ, 85,7% — по АЦЦП. Высокопозитивные титры IgM РФ (>45,0 МЕ/мл) и АЦЦП (>15,0 ЕД/мл) имели 82,8 и

Таблица 3. Концентрация аутоантител у пациентов 1-й группы, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 3. The concentration of autoantibodies in patients of the 1st group, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Всего (n=31)	Больные, ответившие на лечение (n=23)	Больные, не ответившие на лечение (n=8)
IgM РФ, МЕ/мл: исходно перед продолжением лечения	212 [69,5; 329] 34,6 [14,4; 62,1]*	223 [108; 311] 27,5 [9,5; 44,8]**	86,7 [17,8; 521] 59 [33; 469]
АЦЦП, Ед/мл: исходно перед продолжением лечения	200 [66,3; 300] 200 [64,6; 223,3]	200 [53,8; 300] 200 [64,6; 265,5]	199,6 [124,9; 250] 161,8 [53,5; 200]

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Концентрация аутоантител у пациентов 2-й группы, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 4. The concentration of autoantibodies in patients of the 2nd group, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Всего (n=35)	Больные, ответившие на лечение (n=26)	Больные, не ответившие на лечение (n=9)
IgM РФ, МЕ/мл:			
исходно	263 [127; 502]	217 [127; 414]	370 [170; 371]
перед продолжением лечения	62,6 [26,1; 112]**	44,4 [24,6; 110]*	85,7 [26,1; 128]
АЦЦП, Ед/мл:			
исходно	198 [51,9; 268,1]	198 [51,9; 268,1]	159,6 [104,9; 198]
перед продолжением лечения	56,8 [13; 114,8]**	55,5 [13,3; 91,8]**	110,6 [2,24; 167,9]

77,1%, пациентов. Лечение БА РТМ сопровождалось статистически значимым снижением уровня IgM РФ и АЦЦП в целом по группе и в подгруппе ответивших на терапию. В подгруппе пациентов, не ответивших на лечение, статистически значимых различий с исходными показателями не выявлено (табл. 4). У 3 (8,6%) пациентов с исходно низкими титрами АЦЦП отмечалась сероконверсия в негативный вариант АЦЦП.

Снижение количества CD19+ клеток на фоне анти-В-клеточной терапии зафиксировано у всех пациентов. Ко второму обследованию деплеция сохранялась у 3 (9,7%) пациентов 1-й и у 6 (17%) 2-й группы.

Исходно уровень IgG в 1-й группе был статистически значимо выше, чем во 2-й (табл. 5), это различие нивелиро-

При сопоставлении иммунологических параметров на момент второго обследования (табл. 7) в 3-й и 4-й группах статистически значимых различий не выявлено.

Применение БА РТМ у пациентов с серопозитивным РА не приводило к необходимости сокращения интервала между инфузиями, по эффективности он был сопоставим с ОРТМ. Средняя длительность эффекта, зарегистрированная в медицинской документации, составила 6,5 мес в 3-й и 6 мес в 4-й группе. На фоне терапии серьезных нежелательных реакций ни в одной группе не выявлено. У части пациентов после введения РТМ отмечались инфузионные реакции. Их частота в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах была сопоставима: 16,1; 14,3; 16,6 и 16,1% соответственно.

Таблица 5. Динамика уровня иммуноглобулинов и CD19+ В-лимфоцитов у пациентов 1-й и 2-й групп, М±σ
Table 5. Dynamics of the level of immunoglobulins and CD19+ B-lymphocytes in patients of the 1st and 2nd groups, M±σ

Показатель	1-я группа (n=31)		2-я группа (n=35)	
	исходно	продолжение лечения	исходно	продолжение лечения
IgG, г/л	14,3±7,3	11,9±5,8	11,5 ±2,8	10,7±3,0*
IgM, г/л	1,8±0,8	1,2±0,9**	1,5±0,8	1,0±0,5**
IgA, г/л	3,4±1,7	3,1±1,4*	3,2±1,1	2,6±1,0*
CD19+, %	9,4±5,5	2±2,9**	8,9±4,1	1,4±1,9**

валось на фоне терапии. Содержание IgM, IgA и CD19+ лимфоцитов в 1-й и 2-й группах было сопоставимым. Ни у одного пациента на фоне терапии уровень IgG не опускался ниже границы нормы (7,0 г/л).

Пациенты 3-й и 4-й групп, которые продолжали анти-В-клеточную терапию, на момент включения не различались по возрасту, средней длительности РА и количеству предшествующих курсов РТМ. Интервал между курсами составил в среднем 9,1 и 8,4 мес соответственно. Средняя длительность интервала между исходным обследованием перед продолжением терапии ОРТМ или переключением на БА РТМ и повторным обследованием — 10,1±4,8 и 11,3±8,2 мес соответственно (p=0,52).

Ко второму обследованию динамика основных показателей воспалительной активности в 3-й и 4-й группах была сопоставимой (табл. 6). Частота существенного улучшения (хорошего и удовлетворительного ответа по критериям EULAR) также не различалась и составила 26,6 и 32,3% соответственно (см. рисунок).

Таким образом, стабилизация и улучшение состояния при повторном обследовании в 3-й и 4-й группах наблюдались у 83,3 и 90,3% больных соответственно.

Обсуждение. Согласно существующим правилам, регистрация БА возможна после серии исследований, демонстрирующих его соответствие оригинальному продукту [5]. При этом основное внимание уделяется доказательству соответствия физико-химических и функциональных характеристик препаратов, тогда как клиническое изучение БА проводится в ограниченном объеме. Считается, что одного контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ), показывающего эквивалентность БА и оригинального ГИБП, достаточно для подтверждения возможности использования БА в практическом здравоохранении [7].

Следует отметить, что такие исследования в первую очередь направлены на выявление сходства и различия между БА и оригинальным препаратом в гомогенной популяции больных. Полученные при этом данные не позволяют оценить особенности применения БА в условиях реальной клинической практики. В настоящее время за рубежом используются несколько БА РТМ, которые продемонстрировали сопоставимые с ОРТМ эффективность и переносимость [13]. В 2016 г. были опубликованы данные РКИ BIORA, в котором анализировались результаты применения Ацеллбии® и ОРТМ при РА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 6. Сравнение эффективности ОРТМ и БА РТМ в группах пациентов, продолживших анти-В-клеточную терапию, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 6. Comparison of the effectiveness of oRTM and RTM BS in groups of patients who continued anti-B-cell therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Исходно		p	При повторном обследовании		p
	РТМ – Ацеллбия	РТМ – РТМ		РТМ – Ацеллбия	РТМ – РТМ	
СОЭ, мм/ч	20 [9,00; 30,00]	12 [7,00; 26,00]	0,051	16 [8; 30]	9,5 [7; 27]	0,485
СРБ, мг/дл	8,6 [1,81; 31,50]	7,65 [1,60; 15,20]	0,013	6,3 [1,3; 16,1]	6,3 [1,5; 18,9]	0,866
ЧПС (из 28)	4 [2,00; 7,00]	3 [2,00; 5,00]	0,164	3,5 [2; 5]*	2 [1; 4]	0,982
ЧБС (из 28)	6 [4,00; 11,00]	7 [5,00; 9,00]	0,077	6 [4; 10]	8 [4; 11]	0,936
ООВ по ВАШ, мм	60 [50,00; 70,00]	60 [50,00; 70,00]	0,809	50 [50; 60]	НД	0,386
ООБ по ВАШ, мм	65 [50,00; 75,00]	50 [45,00; 55,00]	0,947	50 [50; 60]	55 [50; 70]	0,403
Боль по ВАШ, мм	70 [50,00; 75,00]	42,5 [35,00; 50,00]	0,832	50 [50; 60]	НД	0,394
DAS28	5,19 [3,98; 5,90]	4,68 [3,78; 5,40]	0,045	4,3 [3,8; 5,3]*	4,2 [3,5; 5,2]	0,959

Примечание: *p<0,05, по сравнению с исходным уровнем (здесь и в табл. 7); НД – нет данных (показатель не регистрировался).

[10]. Оба препарата вводились дважды по 1000 мг с интервалом 2 нед. Через 24 нед эффективность лечения в обеих группах была практически одинаковой. Позднее пациентам, у которых сохранялась воспалительная активность, был проведен повторный курс лечения. Через 24 нед после повторного курса терапии ее эффективность во всех группах была сопоставимой. Эти данные показывают, что назначение ОРТМ и БА РТМ в курсовой дозе 2000 мг обеспечивает сходные результаты.

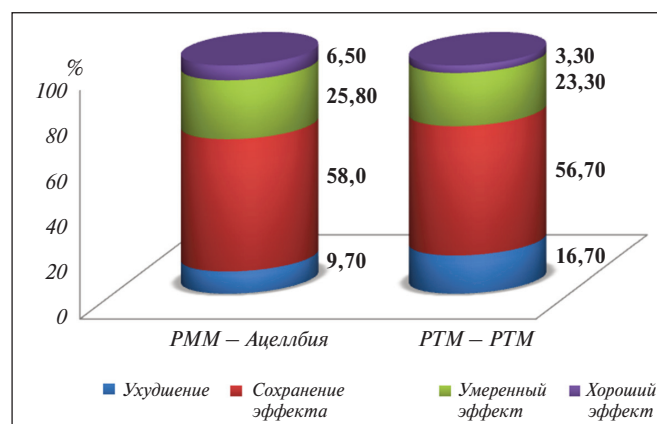
Однако ОРТМ с успехом применяется и в низкой дозе (по 1000 мг на курс). При этом высокие и низкие дозы обеспечивают сходную динамику основных показателей активности РА [14, 15]. И хотя у пациентов, получавших низкие дозы РТМ, прослеживалась статистически более значимая отрицательная динамика рентгенологических проявлений в суставах, чем при введении высокой дозы, эти различия были клинически незначимы. Использование низких доз РТМ может способствовать уменьшению числа неблагоприятных реакций и снижению затрат на лечение. Поэтому низкие дозы ОРТМ широко используются в практическом здравоохранении, позволяя проводить лечение

большого числа больных при меньшем риске неблагоприятных реакций.

Применение Ацеллбии® в низких дозах оценивалось в двойном слепом РКИ ALTERRA, в которое включали био-наивных пациентов с активным РА [14]. После рандомизации 107 из них получили по 2 инфузии БА РТМ в дозе 600 мг с интервалом в 2 нед, 51 больному вводили плацебо. БА РТМ обеспечивал значимо более благоприятные результаты, чем плацебо. При этом частота НР существенно не различалась. Таким образом, было доказано, что Ацеллбия® и ОРТМ в курсовой дозе 2000 мг не различаются по клинической эффективности и переносимости. В низкой дозе Ацеллбия® значимо превосходила плацебо по клинической эффективности. В то же время низкие дозы Ацеллбии® и ОРТМ напрямую не сравнивались. Кроме того, не проводилось сравнительного изучения этих препаратов в реальной клинической практике.

В настоящей работе в условиях повседневной клинической практики крупного ревматологического центра было изучено использование низких доз Ацеллбии® и ОРТМ у больных РА, которые ранее не получали РТМ, а также оценена возможность замены ОРТМ на БА РТМ у пациентов, которым ранее уже было начато лечение ОРТМ. Больных обследовали на момент включения перед первым или очередным курсом лечения РТМ и перед следующим курсом лечения, когда благоприятный эффект РТМ уже частично утрачивался. Время от первого обследования до повторной госпитализации в группах ОРТМ и БА РТМ существенно не различалось.

На момент включения в исследование у большинства пациентов, не получавших ранее РТМ, отмечалась высокая активность РА по DAS28. В 1-й группе (ОРТМ) она была зафиксирована в 80,6%, во 2-й (БА РТМ) – в 77,2% случаев. ОРТМ и БА РТМ обеспечивали сопоставимое снижение числа CD19+ клеток, уровня РФ и АЦЦП. Динамика основных показателей активности РА в этих группах за время наблюдения также существенно не различалась. Хотя показанием для повторной госпитализации являлось обострение заболевания, у 64,5% больных 1-й и 77,1% 2-й группы при повторном обследовании сохранялось улучшение по ACR20, а существенное клиническое улучшение (хороший или удов-



Оценка эффективности по критериям EULAR в группах пациентов, продолживших терапию ОРТМ и переключенных с ОРТМ на БА РТМ

Evaluation of efficacy according to EULAR criteria in groups of patients who continued oRTM therapy and switched from oRTM to RTM BS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

летворительный эффект) по критериям EULAR зафиксировано в 74,2 и 74,3% случаев соответственно. Сходный результат был отмечен в РКИ ALTERRA, в котором ответ по ACR20 достигнут у 65,7% больных, получавших БА РТМ [16].

Эти данные близки к результатам РКИ BIORA в котором использовали РТМ в курсовой дозе 2000 мг [10]. При этом ответ по ACR20 у наших пациентов наблюдался несколько реже. Это можно объяснить тем, что в настоящем исследовании показанием для повторной госпитализации являлось обострение РА и, в отличие от РКИ, интервал между первым и вторым обследованием у части больных превышал 6 мес.

Состояние пациентов, которые на момент включения в исследование уже получали ОПТМ, на фоне данной терапии оставалось стабильным, и повторные курсы лечения проводились с интервалом 8–9 мес. У этих больных время между введением ОПТМ (3-я группа) или БА РТМ (4-я группа) при включении в исследование и следующей госпитализацией, связанной с обострением заболевания, в среднем составляло 10,1±4,8 и 11,3±8,2 мес соответственно. В течение этого периода состояние больных в обеих группах в целом оставалось стабильным. Изменение индекса DAS28 в большинстве случаев было клинически незначимым. Существенных различий в динамике показателей воспалительной активности у пациентов, продолжавших лечение ОПТМ и получавших вместо него БА РТМ, не выявлено.

Заключение. Использование ГИБП в лечении РА позволяет эффективно подавлять прогрессирование заболевания и значительно улучшать качество жизни больных. Но высокая стоимость этих препаратов существенно ограничивает возможность их назначения. Внедрение в рутинную практику БА ГИБП повышает доступность этого вида терапии. Вместе с тем БА пока изучены гораздо хуже, чем оригинальные ГИБП, а недостаток информации может стать причиной недоверия к новым препаратам. Поэтому регулярный анализ опыта, который накапливается при использовании БА в рутинной практике, представляет большой интерес для здра-

Таблица 7. Динамика уровня аутоантител, иммуноглобулинов и числа CD19+ клеток у пациентов 3-й и 4-й групп, М±σ
Table 7. Dynamics of the level of autoantibodies, immunoglobulins and the number of CD19+ cells in patients of the 3rd and 4th groups, М±σ

Показатель	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=31)
РФ IgM, МЕ/мл:		
исходно	368,8±834,6	140,6±263,9
продолжение лечения	178,5±284,5	141,6±254,9
АЦЦП, Ед/л:		
исходно	124,1±121,1	129,1±113,8
продолжение лечения	100,5±117,9	163,1±155
IgG, г/л:		
исходно	10,9±3,9	10,7±3,7
продолжение лечения	10,5±4,5	9,4±2,9*
IgM, г/л:		
исходно	1,2±1,0	0,9±0,7
продолжение лечения	1,1±0,8	0,9±0,8
IgA, г/л:		
исходно	2,9±1,8	1,9±1,0
продолжение лечения	2,5±1,7	1,9±1,0
CD19+, %:		
исходно	7,7±15,5	5,5±14,6
продолжение лечения	2,0±3,3	1,8±2,6

воохранения. В настоящей работе изучались два основных варианта применения РТМ, с которыми приходится сталкиваться ревматологам при лечении РА: назначение БА РТМ при недостаточной эффективности МТ и переключение больных, которые уже получали с успехом ОПТМ, на БА РТМ. По нашим данным, в обоих случаях результаты использования ОПТМ и БА РТМ существенно не различались, что указывает на взаимозаменяемость этих препаратов и позволяет назначать БА РТМ больным РА по тем же показаниям, что и ОПТМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5): 564–77.
[Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(5): 564–77. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Лисицына ТА, Зоннова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олоклизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). Научно-практическая ревматология. 2021;59(1):62–9.
[Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2021;59(1):62–9. (In Russ.)].
- Авдеева АС, Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ и др. Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):274–9.
[Avdeeva AS, Satybaldyev AM, Demidova NV, et al. Evaluation of rituximab therapy in real clinical practice (according to the OREL registry of patients with rheumatoid arthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019; 57(3):274–9. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с.
[Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017.456 p.].
- 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.)].
- Smolen JS, Landewij RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22.
- Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, et al. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open*. 2019 May 21;5(1):e000900. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000900
- Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-

практическая ревматология.

2018;56(5):539-48.

[Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(5):539-48. (In Russ.)].

9. Greenwald M, Tesser J, Sewell KL. Biosimilars Have Arrived: Rituximab. *Arthritis*.

2018 Mar 22;2018:3762864. doi: 10.1155/2018/3762864

10. 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):510-19.

[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*. 2016;54(5):510-19. (In Russ.)].

11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24. doi: 10.1002/art.1780310302.

12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep; 62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.

13. Jaeger U. Rituximab biosimilars open new horizons in immunotherapy. *ESMO Open*. 2017 Aug 4;2(3):e000234. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000234

14. 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 Feb 16;18:50. doi: 10.1186/s13075-

016-0951-z.

15. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus High-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Feb;66(2):228-35. doi: 10.1002/acr.22116.

16. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ 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):351-9.

[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*. 2017;55(4):351-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.03.2022/7.05.2022/10.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной темы № 1021051503137-7.

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 been conducted within scientific topic №1021051503137-7.

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.

Кусевич Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-2976-9724>

Олюнин Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>