

Новый биосимиляр этанерцепта – расширение возможностей лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Каратеев А.Е.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Ингибитор фактора некроза опухоли α этанерцепт (ЭТЦ) – один из наиболее популярных представителей группы генно-инженерных биологических препаратов, используемых для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). По данным серии двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и соответствующих метаанализов, применение ЭТЦ в комбинации с метотрексатом и в качестве монотерапии позволяет добиться значительного снижения активности ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПсА) и анкилозирующего спондилита (АС). ЭТЦ характеризуется быстрым действием и обеспечивает существенное уменьшение наиболее тягостных проявлений ИВРЗ, таких как боль, нарушение функции и усталость. ЭТЦ отличается относительно низким риском развития серьезных инфекций.

В 2017 г. Европейское медицинское агентство зарегистрировало новый биосимиляр ЭТЦ (Эрелзи®) для лечения РА, ПсА, бляшечного псориаза, АС, аксиального спондилоартрита и ювенильного идиопатического артрита. Этот препарат прошел серьезную проверку в ходе двух масштабных РКИ – EGALITY ($n=531$) и EQUIRA ($n=376$), в которых его эффективность и безопасность сравнивались с таковыми референтного ЭТЦ (rЭТЦ) у пациентов с активным псориазом и РА. В этих работах было показано, что по терапевтическому потенциалу, риску развития осложнений и иммуногенности биосимиляр не отличался от rЭТЦ, а переключение с rЭТЦ на биосимиляр не приводило к снижению эффективности и переносимости терапии. В обоих РКИ новый биосимиляр ЭТЦ, основу раствора которого составляет цитратный буфер, демонстрировал статистически значимо меньшее число локальных постинъекционных осложнений (боль, гиперемия), чем rЭТЦ, который содержит фосфатный буфер: 4,9 и 6,5% против 14,2 и 18,4% соответственно.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; генно-инженерные биологические препараты; этанерцепт; биосимиляр; локальные постинъекционные осложнения.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Ли́ла АМ. Новый биосимиляр этанерцепта – расширение возможностей лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2022;16(6):92–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-92-97

New etanercept biosimilar – expanding treatment options for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases

Karateev A.E.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The tumor necrosis factor- α inhibitor etanercept (ETC) is one of the most popular members of the group of biologic disease-modifying antirheumatic drugs used for treatment of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IRD). According to a series of double-blind randomized controlled trials (RCTs) and related meta-analyses, the use of ETC in combination with methotrexate and as monotherapy allows to achieve a significant reduction in the activity of rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS). ETC is fast-acting and provides a significant reduction in the most debilitating manifestations of IRD, such as pain, dysfunction and fatigue. ETC has a relatively low risk of developing serious infections.

In 2017, the European Medical Agency registered a new ETC biosimilar (Erelzy®) for the treatment of RA, PsA, plaque psoriasis, AS, axial spondyloarthritis and juvenile idiopathic arthritis. This drug has been extensively tested in two large RCTs, EGALITY ($n=531$) and EQUIRA ($n=376$), comparing its efficacy and safety with a reference ETC (rETC) in patients with active psoriasis and RA. These studies showed that biosimilar did not differ from rETC in terms of therapeutic potential, risk of complications and immunogenicity, and switching from rETC to biosimilar did not lead to a decrease in the effectiveness and tolerability of therapy. In both RCTs, the new ETC biosimilar, in which the citrate buffer forms the basis of its solution, demonstrated a statistically significantly lower number of

local post-injection complications (pain, hyperemia) than rETC, which contains phosphate buffer: 4.9 and 6.5% versus 14.2 and 18.4% respectively.

Key words: rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; etanercept; biosimilar; local post-injection complications.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Lila AM. New etanercept biosimilar – expanding treatment options for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):92–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-92-97

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) являются одной из главных составляющих современного комплексного лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), направленного на достижение главной цели – ремиссии или низкой воспалительной активности. В последние 20 лет внедрение в реальную клиническую практику этого класса противоревматических препаратов во многом определило прогресс в лечении таких тяжелых ИВРЗ, как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА) и анкилозирующий спондилит (АС). Использование ГИБП в комбинации с классическими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) или в виде монотерапии обеспечивает значительное снижение системной воспалительной активности, выраженности наиболее тягостных симптомов заболевания и замедление рентгенологического прогрессирования [1].

Одним из наиболее популярных в России и мире ГИБП является этанерцепт (ЭТЦ) – представитель группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), который был одобрен для применения в 1998 г. [2]. По данным, представленным на сайте Drugs Discovery & Development, в 2021 г. по уровню продаж оригинальный ЭТЦ занимал 26-е место среди 50 наиболее часто назначаемых препаратов в мире (4,5 млрд долл.) [3].

ЭТЦ представляет собой моноклональное антитело – рекомбинантную димерную молекулу, содержащую растворимый рецептор ФНО α и Fc-фрагмент IgG1, которая выступает своеобразной «приманкой» для ФНО α , связывает этот цитокин в плазме крови и препятствует его взаимодействию с клеточным рецептором (TNFR1), блокируя таким образом провоспалительные эффекты ФНО α [2].

ЭТЦ прошел серьезную проверку в ходе длительной серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), подтвердивших его эффективность при РА, ПсА и АС. В частности, высокий терапевтический потенциал ЭТЦ при РА демонстрируют результаты метаанализа Кокрановского общества, основанные на данных 9 РКИ (n=2842). ЭТЦ в сочетании с сБПВП был в 2 раза эффективнее, чем монотерапия сБПВП: при наблюдении в течение 3–36 мес относительный риск (ОР) достижения хорошего ответа на лечение (ACR50) для комбинированной терапии составил 1,96 (95% доверительный интервал, ДИ 1,3–2,9). Сходные данные были получены в отношении достижения ответа по ACR70 и ремиссии по DAS28 (<2,6): ОР для комбинации ЭТЦ и сБПВП – 2,22 (95% ДИ 1,5–3,29) и 1,92 (95% ДИ 1,6–2,31) соответственно. Сочетание ЭТЦ с сБПВП по сравнению с монотерапией сБПВП статистически значимо замедляло рентгенологическое прогрессирование, оцениваемое по общему счету Шарпа (Total Sharp Score, TSS), счету эрозий и сужению суставной щели [4].

В качестве примера можно привести РКИ СОМЕТ – сравнение эффекта ЭТЦ в комбинации с метотрексатом (МТ) и монотерапии МТ у 528 пациентов с активным ранним РА. Через 52 нед лечения ремиссия по DAS28 была зафиксирована у 50 и 28% (p<0,0001) пациентов соответственно, отсутствие рентгенологического прогрессирования (van der Heijde-modified Total Sharp Score, mTSS <0) – у 74 и 54% (p<0,0001). Важно отметить более значимую динамику основных проявлений болезни, относящихся к «исходам, оцениваемым самим пациентом», при использовании комбинации ЭТЦ и МТ, чем только МТ. Так, снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составило 41,9 и 31,4 мм; нарушения функции (Health Assessment Questionnaire, HAQ) – 1,02 и 0,72; утомляемости (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) – 29,7 и 19,6; улучшение качества жизни (EuroQol-5 Dimensions, EQ-5D) – 0,34 и 0,29 (для всех параметров p<0,05). При этом число серьезных нежелательных реакций (НР) в основной и контрольной группах не различалось: 13 и 12% соответственно [5, 6].

ЭТЦ зарекомендовал себя как действенное средство для лечения ПсА, позволяющее существенно уменьшить выраженность как суставных, так и дерматологических проявлений заболевания. Это подтверждают данные недавно опубликованного метаанализа 25 РКИ, в которых проводилось не прямое сравнение результатов применения иФНО α , ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 17 (секукинумаб, иксекизумаб), ИЛ12/23 (устекинумаб), фосфодиэстеразы 4 (апемиласт) и Янускиназа (тофацитиниб) [7].

Весьма наглядным представляется РКИ, проведенное P.J. Mease и соавт. [8], в котором сопоставлялась эффективность ЭТЦ и плацебо при активном ПсА (41% из 205 включенных в исследование пациентов получали МТ). Через 24 нед ответа ACR20 достигли 59 и 15% больных; PASI50 (Psoriasis Activity and Severity Index) и PASI75 – 50 и 18% и 23 и 3% соответственно (для всех сравнений p<0,001). Применение ЭТЦ обеспечило статистически значимое по сравнению с плацебо замедление рентгенологического прогрессирования: через 12 мес наблюдения динамика TSS составила -0,03 балла и +1,0 балл (p<0,001).

Успешное использование ЭТЦ при АС подтверждает метаанализ 14 РКИ (n=1570), выполненный Z.H. Li и соавт. [9]. Использование этого препарата по сравнению с плацебо обеспечивало значительно более высокую частоту достижения 20 и 40% улучшения по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society): ОР – 2,36 (95% ДИ 2,03–2,74) и 2,81 (95% ДИ 2,01–3,92), а также частичной ремиссии: ОР – 4,31 (95% ДИ 2,52–7,37).

При АС одним из наиболее крупных РКИ, посвященных изучению ЭТЦ, стала работа D. van der Heijde и соавт. [10], в которой 356 пациентов в течение 12 нед получали этот препарат в дозе 50 мг/нед, 25 мг/2 раза в нед или плацебо.

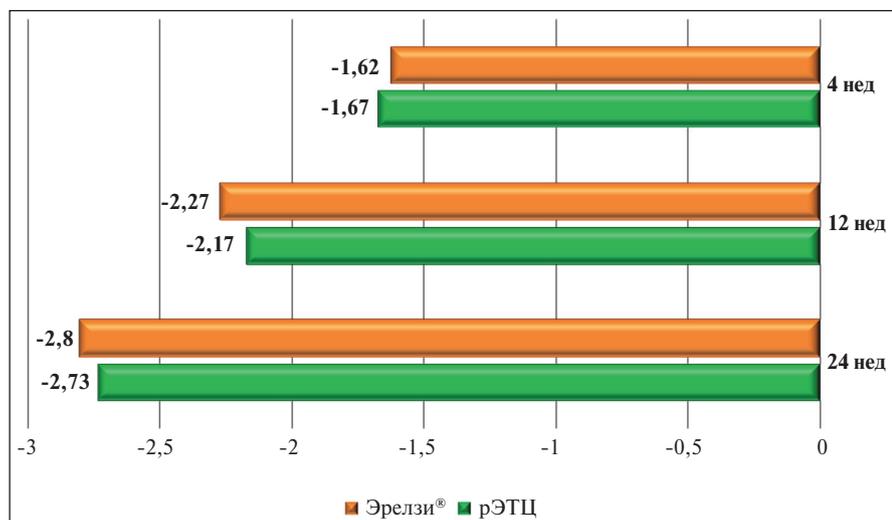


Рис. 1. Динамика индекса DAS28-CRP на фоне лечения Эрелзи® и МТ по сравнению с применением рЭТЦ и МТ при РА (РКИ EQUIRA, адаптировано из [20])

Fig. 1. Dynamics of the DAS28-CRP index during treatment with Erelzy® and MTX compared with the use of rETC and MTX in RA (EQUIRA RCT, adapted from [20])

Согласно полученным результатам, обе схемы применения ЭТЦ продемонстрировали значительное преимущество по сравнению с плацебо. Так, ответ по ASAS20 был зарегистрирован у 74,2; 71,3 и 37,3% пациентов, по ASAS40 – у 58,1; 53,3 и 21,6% соответственно (для обоих сравнений $p < 0,001$). В этом исследовании получен быстрый эффект ЭТЦ: статистически значимое уменьшение (по сравнению с исходным уровнем) боли в спине, утренней скованности и уровня СРБ определялось уже через 2 нед после начала терапии.

Благодаря особенностям структуры и фармакологического действия ЭТЦ имеет относительно благоприятный профиль безопасности в плане класс-специфических осложнений ГИБП, прежде всего серьезных инфекций. Это показывает метаанализ 71 РКИ ($n=22\ 760$), в котором оценивался риск осложнений при использовании различных иФНОα при РА, ПсА и АС. Было установлено, что ОР серьезных инфекций на фоне применения ЭТЦ составил 0,82 (95% ДИ 0,54–1,24), инфликсимаба (ИНФ) – 1,63 (95% ДИ 1,07–2,5), адалимумаба (АДА) – 1,49 (95% ДИ 0,96–2,3), цертулизумаба пэгола (ЦЗП) – 1,53 (95% ДИ 0,81–2,89), голимумаба (ГЛМ) – 1,03 (95% ДИ 0,54–1,94) [11].

К преимуществам ЭТЦ относится и низкая иммуногенность. Как известно, формирование специфических антител к молекулам ГИБП является одним из основных механизмов, определяющих развитие инфузионных реакций, уменьшение концентрации препарата в плазме крови и выраженности терапевтического действия (феномен вторичной неэффективности), а также снижения общей «выживаемости» лечения [12]. В этом плане большой интерес представляет фундаментальная работа V. Strand и соавт. [13]. Эти авторы провели метаанализ 443 исследований, в которых оценивалась частота появления антител к ГИБП при различных ИВРЗ. Согласно данным 37 публикаций, появление антител к ЭТЦ отмечалось лишь у 0–13% пациентов, что было ниже, чем при использовании ГЛМ (0–19%), ЦЗП (3–37%), АДА (0–54%) и ИНФ (0–83%). При этом антитела к молекуле ЭТЦ, в отличие от других ГИБП, не имеют блокирующего характера, т. е. не вызывают существенного снижения эффективности препарата.

Исследования, проведенные российскими исследователями, также подтверждают эффективность и относительную безопасность ЭТЦ при ИВРЗ [14, 15].

Эрелзи® – биосимиляр ЭТЦ

Востребованность ЭТЦ как эффективного и относительно безопасного средства для патогенетической терапии ИВРЗ стала основанием для создания биосимиляров этой молекулы. Одним из них является Эрелзи® (GP2015) – препарат, разработанный международной фармацевтической компанией «Сандоз» и рекомендованный Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, ЕМА) для лечения РА, ПсА, бляшечного псориаза, АС, аксиального спондилоартрита и ювенильного идиопатического артрита [16, 17].

Биоэквивалентность нового биосимиляра и оригинального (референтного) ЭТЦ (рЭТЦ) была подтверждена в двух РКИ – EGALITY и EQUIRA. В РКИ EGALITY сравнивалось терапевтическое действие GP2015 и рЭТЦ при лечении бляшечного псориаза [18]. В исследование был включен 531 пациент с умеренным или выраженным поражением кожи: исходно PASI в группе GP2015 и рЭТЦ составил $22,5 \pm 8,9$ и $22,5 \pm 9,5$ соответственно. Примерно 20% больных в каждой группе страдали ПсА. GP2015 и рЭТЦ назначались в виде монотерапии по 50 мг 2 раза/нед подкожно (п/к). Через 12 нед число пациентов с улучшением PASI $>75\%$ не различалось, составив 73,4 и 75,7% соответственно. При этом фармакокинетический анализ показал идентичную концентрацию GP2015 и рЭТЦ в плазме крови.

На втором этапе исследования пациентам, достигшим не менее 50% улучшения PASI, был проведен перекрест терапии: те из них, кто в первые 12 нед получал GP2015, были переведены на рЭТЦ, а те, кто ранее использовал рЭТЦ, начали лечение GP2015. К 52-й неделе наблюдения по числу больных, достигших PASI 50/75/90, независимо от терапии, группы не различались. Не было выявлено существенных различий и в частоте НР: их общее число у лиц, постоянно принимавших GP2015 и рЭТЦ, составило 59,8 и 57,3%, а у лиц, переключенных на GP2015 и рЭТЦ, – 61,0 и 59,4% соответственно. Частота развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ) также была схожей: 4,3 и 4,1%; 6,0 и 6,3% соответственно [19].

Важной частью РКИ стала оценка иммуногенности GP2015 – частоты появления антител к данной молекуле. Низкий титр антител к GP2015 был обнаружен лишь у 1 пациента, переключенного на этот препарат во второй части исследования, а низкий уровень антител к рЭТЦ – у 5 (1,9%) больных, получавших оригинальный ЭТЦ в первые 12 нед [18, 19].

В РКИ EQUIRA сравнивалась эффективность GP2015 и рЭТЦ в виде п/к инъекций в дозе 50 мг/нед в комбинации с МТ у 376 больных РА с недостаточным ответом на сБПВП и умеренной/высокой активностью заболевания. Исходно

DAS28 составил $5,43 \pm 0,92$ и $5,55 \pm 0,78$ соответственно. Через 4, 12 и 24 нед на фоне терапии GP2015 и рЭТЦ динамика DAS28 была схожей (рис. 1). При этом через 24 нед хороший ответ по критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) – значение DAS28 $\leq 3,2$ и улучшение $>1,2$ от исходного уровня – несколько чаще отмечался при использовании биосимиляра, чем оригинального препарата: в 52,4 и 47,7% случаев соответственно. Через 4, 12 и 24 нед по достижению ответа по ACR20/50/70 исследуемые группы не различались. Сходные результаты получены и по динамике HAQ и FACIT: $-0,57$ и $-0,67$; $9,45$ и $11,82$ соответственно. Число НР на фоне применения GP2015 и рЭТЦ было примерно одинаковым: суммарно 43,5 и 49,5%, число СНЯ составило 1 и 5 случаев соответственно. При этом частота локальных постинъекционных осложнений (ЛПИО) было статистически значимо меньшей при использовании биосимиляра [20].

Оценка иммуногенности в исследовании EQUIRA показала, что через 4 нед лечения низкий титр антител к GP2015 выявлен у 1,6% пациентов, тогда как к рЭТЦ – у 22,7%. К 24 нед антитела к препаратам в обеих группах уже не определялись [20].

Во второй части исследования пациенты, достигшие как минимум умеренного ответа по критериям EULAR на фоне терапии рЭТЦ, были переключены на GP2015. Оценка результатов лечения через 24 нед после переключения не выявила различий между больными, продолжавшими использование биосимиляра и переключенными на этот препарат с рЭТЦ. Динамика DAS28 по сравнению с исходным уровнем в среднем составила $-2,9$ и $-2,78$. Также между группами не наблюдалось значимых различий в динамике ответа по критериям EULAR и ACR20/50/70 [21].

Таким образом, результаты РКИ EGALITY и EQUIRA стали веским подтверждением эквивалентности нового биосимиляра ЭТЦ и рЭТЦ в отношении терапевтического действия, фармакологических свойств и иммуногенности. Переключение с рЭТЦ на GP2015 и наоборот не приводило к снижению эффективности лечения.

Преимущество нового биосимиляра ЭТЦ

в свете проблемы локальных осложнений п/к инъекций

Согласно приведенным данным, по основным параметрам эффективности и безопасности новый биосимиляр не уступал оригинальному ЭТЦ. Более того, GP2015 продемонстрировал важное преимущество, связанное с использованием моди-

фицированной лекарственной формы, позволяющей снизить частоту и выраженность ЛПИО [17].

Надо отметить, что многие врачи недооценивают проблему развития ЛПИО при лечении ГИБП. Однако данные многочисленных исследований показывают, что ЛПИО являются важным фактором, лимитирующим применение этих препаратов в реальной клинической практике. Хотя ЛПИО в подавляющем большинстве случаев не несут серьезной угрозы жизни и здоровью, они возникают часто, вызывают беспокойство пациентов, ухудшают качество жизни и нередко становятся причиной прерывания терапии [22].

Так, по данным метаанализа 8 РКИ ($n=2049$), в которых оценивалась безопасность иФНОα у пациентов с АС, ОР развития каких-либо НР при использовании этих препаратов составил 1,22 (95% ДИ 1,12–1,33). При этом вероятность развития ЛПИО была гораздо выше (почти в 3 раза): ОР – 2,93 (95% ДИ 2,02–4,23) [23].

Значение ЛПИО наглядно продемонстрировано в работе S. C. Volge и соавт. [24], в которой оценивались причины прерывания лечения п/к формами иФНОα у 250 больных РА (109 из них получали ЭТЦ, 98 – АДА, 24 – ЦЗП и 19 – ГЛМ). Среди всех причин прекращения терапии ГИБП на 1-м месте была неэффективность (40,8%), на 2-м – проблемы, связанные с инъекциями (18,4%). Пациенты, прекратившие использование иФНОα из-за ЛПИО, отмечали локальную боль во время и после введения препарата в 13,2 и 14,4% случаев соответственно; 12,4% указали на развитие кожных реакций; 11,8% – на неудобство данной лекарственной формы; у 10,4% беспокойство вызывала необходимость многократных инъекций; 6,8% испытывали страх перед болезненными манипуляциями.

Проблеме ЛПИО на фоне терапии ГИБП посвящен обзор A. St Clair-Jones и соавт. [25], которые отметили, что частота данной НР составляет в среднем 10%, при этом каждый 5-й пациент испытывает опасения перед инъекциями. Причины ЛПИО различны и могут быть связаны как со свойствами препарата и техникой инъекций, так и с индивидуальными особенностями пациента (см. таблицу).

Одним из наиболее важных факторов, определяющих риск развития реакции в области инъекции, являются химические свойства буферного раствора, составляющего основу фармакологического препарата. Так, наиболее часто используются буферы на основе натрия цитрата (цитратный) или фосфата (фосфатный), причем первый вызывает значительно меньшее локальное раздражение мягких тканей и минимальные болевые ощущения в области введения [22].

Причины развития постинъекционных осложнений при использовании ГИБП (адаптировано из [25]) Reasons for the development of post-injection complications when using bDMARDs (adapted from [25])

связанные со свойствами препарата	Причины постинъекционных осложнений связанные с техникой инъекции	связанные с пациентом
<p>рН раствора Химический состав буфера Объем вводимого раствора Размер (длина, диаметр) иглы Тип шприца</p>	<p>Скорость введения препарата Правильность выполнения инъекции Низкая температура раствора Частота инъекций в одну область</p>	<p>Женский пол Низкая масса тела Боязнь уколов Депрессия Катастрофизация Негативный настрой Ноцебо-эффект Фибромиалгия Тяжелый РА Движение во время инъекции</p>

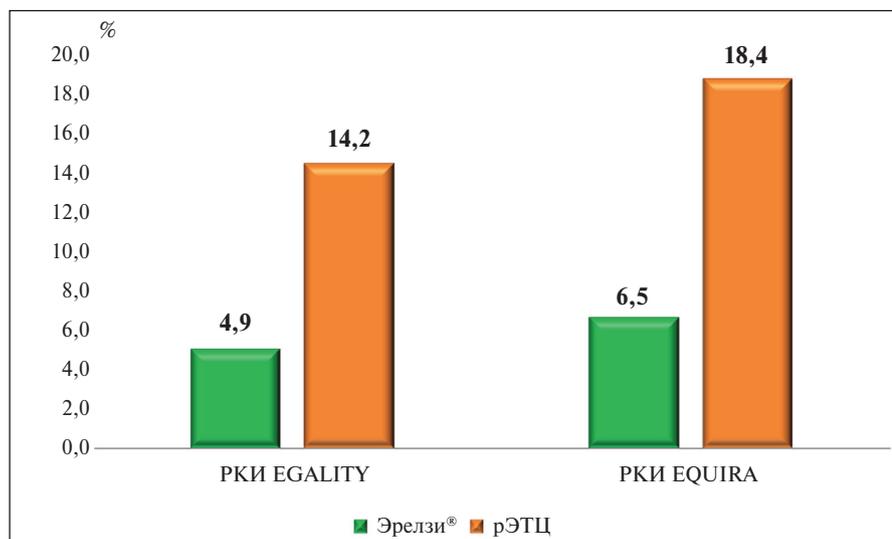


Рис. 2. Частота ЛПИО при использовании Эрелзи® и рЭТЦ (РКИ EGALITY [18] и EQUIRA [20])

Fig. 2. Frequency of local post-injection complications with Erelzy® and rETC (RCTs EGALITY [18] and EQUIRA [20])

Различие в переносимости п/к инъекций ГИБП на основе цитратного и фосфатного буферов демонстрирует ряд клинических исследований. В РКИ MONARCH проводилось сравнение эффективности и ИЛ6 сарилумаба и АДА у 369 больных РА. Основу первого препарата составлял фосфатный, второго – цитратный буфер. Через 24 нед число больных с эритемой, болью в области инъекций и отменой терапии из-за этих НР было статистически значимо выше в группе сарилумаба, чем в группе АДА: 7,6 и 3,3%; 1,1 и 0%; 1,1 и 0% соответственно [26].

Влияние химических свойств буфера на развитие ЛПИО изучалось в специальном РКИ, в котором 111 пациентов с РА и ПсА получали рЭТЦ (шприц-ручка) 50 мг/нед на основе фосфатного или бесфосфатного буфера. Исследование предполагало перекрест терапии: пациентам,

исходно получившим 1-ю инъекцию рЭТЦ на основе фосфатного или бесфосфатного буфера, через 8 дней его меняли на препарат с другой основой – бесфосфатной или фосфатной. Анализ боли в области инъекции показал, что ее суммарная выраженность была выше при инъекциях рЭТЦ, содержащего фосфатный буфер, чем бесфосфатный: 23,1 и 19,1 мм по ВАШ соответственно [27].

При создании нового биосимиляра ЭТЦ были учтены особенности различных буферных растворов, поэтому основу этого препарата составляет цитрат натрия, который вызывает меньшее раздражение мягких тканей в области инъекции. Лучшая локальная переносимость биосимиляра по сравнению с рЭТЦ, который содержит фосфатный буфер, была доказана в исследованиях EGALITY и EQUIRA [18, 20]. В этих работах число таких ЛПИО, как боль в месте инъекции и гиперемия, оказалось

статистически значимо ниже при использовании GP2015, чем рЭТЦ (рис. 2).

Заключение

Два крупных РКИ – EGALITY и EQUIRA – показали, что новый биосимиляр ЭТЦ (Эрелзи®) не отличается по эффективности, безопасности и иммуногенности от рЭТЦ. Переключение на биосимиляр с рЭТЦ не приводило к потере терапевтического действия последнего. Более того, отличие в химическом составе биосимиляра, основу раствора которого составляет цитратный буфер, обеспечивало значительное снижение ЛПИО. Имеющиеся данные позволяют рекомендовать широкое использование нового биосимиляра ЭТЦ в ревматологической практике как для первого назначения, так и для переключения с рЭТЦ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
- Scott LJ. Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases. *Drugs*. 2014 Aug;74(12):1379-410. doi: 10.1007/s40265-014-0258-9.
- <https://www.drugdiscoverytrends.com/50-of-2021s-best-selling-pharmaceuticals/>
- Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD004525. doi: 10.1002/14651858.CD004525.pub2.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):375-82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.
- Kekow J, Moots RJ, Emery P, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):222-5. doi: 10.1136/ard.2008.102509.
- Ruysen-Witrand A, Perry R, Watkins C, et al. Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open*. 2020 Feb;6(1):e001117. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001117.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264-72. doi: 10.1002/art.20335.
- Li ZH, Zhang Y, Wang J, Shi ZJ. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, and the comparison of the Caucasian and Chinese population. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013 Jul;23(5):497-506. doi: 10.1007/s00590-012-1035-7. Epub 2012 Jun 29.
- Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*.

- 2006 Dec;65(12):1572-7. doi: 10.1136/ard.2006.056747. Epub 2006 Sep 12.
11. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):11-34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
12. Mehta P, Manson JJ. What Is the Clinical Relevance of TNF Inhibitor Immunogenicity in the Management of Patients With Rheumatoid Arthritis? *Front Immunol*. 2020 Apr 7; 11:589. doi: 10.3389/fimmu.2020.00589. eCollection 2020.
13. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017 Aug;31(4):299-316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8.
14. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Урумова ММ и др. Клинический опыт лечения этанерцептом больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):189-95. [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Urumova MM, et al. Clinical experience with etanercept in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(2):189-95. (In Russ.)].
15. Пчелинцева АО, Панасюк ЕЮ, Рябичева ОФ и др. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):639-45. [Pchelintseva AO, Panasyuk EYu, Ryabitseva OF, et al. Efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis (results of the Russian multicenter ETALON study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2013;51(6):639-45. (In Russ.)].
16. Мазуров ВИ, Лила АМ, Коротаева ТВ. Эзелзи® — биоаналог этанерцепта в лечении ревматических заболеваний и псориаза (резюльция Совета Экспертов). Современная ревматология. 2021;15(4):129-31. [Mazurov VI, Lila AM, Korotaeva TV. Erelzi® — biosimilar of etanercept in the treatment of rheumatic diseases and psoriasis (Resolution of the Expert Panel). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(4):129-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-129-131
17. Deeks ED. GP2015: An Etanercept Biosimilar. *BioDrugs*. 2017 Dec;31(6):555-8. doi: 10.1007/s40259-017-0246-1.
18. Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017 Apr;176(4):928-38. doi: 10.1111/bjd.15152. Epub 2017 Mar 1.
19. Gerdes S, Thaci D, Griffiths CEM, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Mar;32(3):420-7. doi: 10.1111/jdv.14605. Epub 2017 Nov 2.
20. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomized, double-blind EQUIRA study. *RMD Open*. 2018 Nov 14;4(2):e000757. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000757. eCollection 2018.
21. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, et al. Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blind EQUIRA study. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 28;21(1):130. doi: 10.1186/s13075-019-1907-x.
22. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther*. 2019 Nov; 36(11):2986-96. doi: 10.1007/s12325-019-01101-6. Epub 2019 Oct 5.
23. Ma Z, Liu X, Xu X, et al. Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(25):e7145. doi: 10.1097/MD.00000000000007145.
24. Bolge SC, Goren A, Tandon N. Reasons for discontinuation of subcutaneous biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a patient perspective. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Jan 20;9:121-31. doi: 10.2147/PPA.S70834. eCollection 2015.
25. St Clair-Jones A, Prignano F, Goncalves J, et al. Understanding and Minimising Injection-Site Pain Following Subcutaneous Administration of Biologics: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):741-57. doi: 10.1007/s40744-020-00245-0. Epub 2020 Nov 18.
26. Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):840-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310. Epub 2016 Nov 17.
27. Cohen S, Samad A, Karis E, et al. Decreased Injection Site Pain Associated with Phosphate-Free Etanercept Formulation in Rheumatoid Arthritis or Psoriatic Arthritis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Rheumatol Ther*. 2019 Jun;6(2):245-54. doi: 10.1007/s40744-019-0152-8. Epub 2019 Mar 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.03.2022/28.04.2022/05.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сандоз». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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 article is sponsored by Sandoz. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>