

Сравнительное изучение клинической эффективности первого отечественного биоаналога тоцилизумаба по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы

Акатова Е.В.¹, Бахарева Ю.С.², Бугрова О.В.³, Виноградова И.Б.⁴, Герасимова Е.В.⁵, Древина Ю.Э.⁶, Ершова О.Б.⁷, Зонова Е.В.⁸, Иванова Ю.И.⁹, Иливанова Е.П.¹⁰, Костик М.М.¹¹, Кречикова Д.Г.¹², Кусевич Д.А.¹³, Маслянский А.Л.¹⁴, Мешков А.Д.¹⁵, Мосесова Н.С.¹⁶, Нагорнова К.А.¹⁷, Носович Д.В.¹⁸, Полякова С.А.¹⁹, Попова Т.А.²⁰, Смолярчук Е.А.²¹, Сороцкая В.Н.²², Шварц Ю.Г.²³, Шилова Л.Н.²⁴, Шостак М.С.²⁵, Юнонин И.Ю.⁹, Ахтямова-Гивировская Н.Е.²⁶, Хамитов Р.А.²⁶, Маркова О.А.²⁶, Загоруйко Е.И.²⁶, Зуев Е.В.²⁶

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва; ²ООО «Эрси Медикал», Новосибирск; ³ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург; ⁴ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ⁶ООО «Научно-исследовательский медицинский комплекс «Ваше здоровье», Казань; ⁷ООО «Центр медицинских консультаций и исследований — Практика», Ярославль; ⁸ООО «Медицинский центр «Здоровая семья», Новосибирск; ⁹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ¹⁰ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; ¹¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹²Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Смоленск», Смоленск; ¹³ООО «ОЛЛА-МЕД», Москва; ¹⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва; ¹⁶ООО «Семейная поликлиника №4», Королев; ¹⁷АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург; ¹⁸ООО «Экс Севен Клиникал Ресеч», Санкт-Петербург; ¹⁹ООО «Медицинский центр «Ревма-Мед», Кемерово; ²⁰АО «Центр семейной медицины», Екатеринбург; ²¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²²ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Тула; ²³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ²⁴ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25», Волгоград; ²⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²⁶АО «Генериум», Москва
¹Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; ²Россия, 630075, Новосибирск, ул. Залесского, 5/1; ³Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7; ⁴Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ⁵Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁶Россия, 420097, Казань, ул. Достоевского, 52; ⁷Россия, 150003, Ярославль, ул. Советская, 69; ⁸Россия, 630099, Новосибирск, ул. Коммунистическая, 77; ⁹Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ¹⁰Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45, корп. 1А; ¹¹Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ¹²Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15; ¹³Россия, 105554, Москва, ул. 9-я Парковая, 8А; ¹⁴Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ¹⁵Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ¹⁶Россия, 141060, Московская область, Королёв, ул. Станционная, 33; ¹⁷Россия, 196158, Санкт-Петербург, просп. Просвещения, 14/4А; ¹⁸Россия, 194156, Санкт-Петербург, просп. Энгельса, 27Т; ¹⁹Россия, 650070, Кемерово, просп. Молодежный, 6; ²⁰Россия, 620043, Екатеринбург,

ул. Начдива Васильева, 1/3; ²¹Россия, 119991, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2; ²²Россия, 300053, Тула, 1-й проезд М. Расковой, 1А; ²³Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ²⁴Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 74; ²⁵Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; ²⁶Россия, 123112, Москва, ул. Тестовская, 10

В статье рассматриваются результаты сравнительного клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности биоаналога (БА) Компларейт (КПР, АО «Генериум», Россия) и референтного препарата Актемра (АТМ, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) с целью установления их эквивалентности при лечении пациентов с ревматоидным артритом – РА (NCT06475508 clinicaltrials.gov).

Материал и методы. В исследование включены пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 75 лет с РА со средней или высокой активностью заболевания и недостаточным ответом на монотерапию метотрексатом (МТ), и/или плохой переносимостью МТ, и/или недостаточным ответом либо непереносимостью других стандартных базисных противовоспалительных препаратов в комбинации с МТ или без него. 464 (89,4%) пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы. Исследуемый и референтный препараты вводились внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 нед. В качестве первичной конечной точки оценена доля пациентов с ответом по ACR20 после 24 нед терапии.

Результаты и обсуждение. Доля ответивших в группе КПР составила 91,2%, а в группе АТМ – 90,7% ($p=0,866$). Разница между группами – 0,5% (95% доверительный интервал, ДИ от -5,2 до 6,1), что полностью укладывается в заявленные границы признания терапевтической эквивалентности. Сопоставимость БА КПР и референтного препарата АТМ подтверждена также результатами оценки по вторичным конечным точкам: доле пациентов с ответами по ACR50/70, динамике индексов DAS28, SDAI, CDAI, функционального статуса по HAQ, лабораторных показателей воспалительной активности – СОЭ и уровня СРБ. Сопоставимость исследуемого и референтного препаратов продемонстрирована также результатами анализа безопасности.

Заключение. Клиническое исследование показало, что препарат КПР является БА препарата АТМ.

Ключевые слова: тоцилизумаб; ревматоидный артрит; Disease Activity Score 28; Clinical Disease Activity Index; Simplified Disease Activity Index; моноклональное антитело; интерлейкин 6; рандомизированное исследование; биоаналог.

Контакты: Нина Евгеньевна Ахтямова-Гивировская; neakhtyamova-givirovskaya@generium.ru

Для ссылки: Акатова ЕВ, Бахарева ЮС, Бугрова ОВ, Виноградова ИБ, Герасимова ЕВ, Древина ЮЭ, Ершова ОБ, Зоннова ЕВ, Иванова ЮИ, Ивлиanova ЕП, Костик ММ, Кречикова ДГ, Кусевич ДА, Маслянский АЛ, Мешков АД, Мосесова НС, Нагорнова КА, Носович ДВ, Полякова СА, Попова ТА, Смолярчук ЕА, Сороцкая ВН, Шварц ЮГ, Шилова ЛН, Шостак МС, Юнонин ИЮ, Ахтямова-Гивировская НЕ, Хамитов РА, Маркова ОА, Загоруйко ЕИ, Зувев ЕВ. Сравнительное изучение клинической эффективности первого отечественного биоаналога тоцилизумаба по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. Современная ревматология. 2024;18(6):36–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-36-45

Comparative study of the clinical efficacy of the first domestic bioanalogue of tocilizumab based on the results of a randomized clinical trial of phase III

Akatova E.V.¹, Bakhareva Yu.S.², Bugrova O.V.³, Vinogradova I.B.⁴, Gerasimova E.V.⁵, Drevina Yu.E.⁶, Ershova O.B.⁷, Zonova E.V.⁸, Ivanova Yu.I.⁹, Iivanova E.P.¹⁰, Kostik M.M.¹¹, Krechikova D.G.¹², Kusevich D.A.¹³, Maslyansky A.L.¹⁴, Meshkov A.D.¹⁵, Mosesova N.S.¹⁶, Nagornova K.A.¹⁷, Nosovich D.V.¹⁸, Polyakova S.A.¹⁹, Popova T.A.²⁰, Smolyarchuk E.A.²¹, Sorotskaya V.N.²², Shvarts Yu.G.²³, Shilova L.N.²⁴, Shostak M.S.²⁵, Yunonin I.Yu.⁹, Akhtyamova-Givirovskaya N.E.²⁶, Khamitov R.A.²⁶, Markova O.A.²⁶, Zagoruiko E.I.²⁶, Zuev E.V.²⁶

¹Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²“RC Medical”, Novosibirsk; ³Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg; ⁴Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ⁵V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁶Research Medical Complex “Vashe Zdorovie”, Kazan; ⁷Medical Consultation and Research Center “Praktika”, Yaroslavl; ⁸Medical Center “Zdorovaya Semya”, Novosibirsk; ⁹Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ¹⁰Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg; ¹¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg; ¹²Central Clinical Hospital “RZhD-Meditsina”, Smolensk; ¹³“OLLA-MED”, Moscow; ¹⁴Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; ¹⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Moscow; ¹⁶“Family Policlinics №4”, Koroлеv; ¹⁷North-Western Center for Evidence-Based Medicine, Saint-Petersburg; ¹⁸“X7 Clinical Research”,

Saint-Petersburg; ¹⁹Medical Center “Revma-Med”, Kemerovo; ²⁰“Center for Family Medicine”, Ekaterinburg; ²¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²²Tula Regional Clinical Dermato- venerologic Dispensary, Tula; ²³Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov; ²⁴City Clinical Hospital of Emergency Medicine №25, Volgograd; ²⁵North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; ²⁶JSC “Generium”, Москва

¹⁴, Dolgorukovskaya Street, Moscow 127006, Russia; ^{25/1}, Zalesskogo Street, Novosibirsk 630075, Russia; ^{36/45/7}, Sovetskaya Street/M. Gorkiy Street/ Dmitrievskiy Lane, Orenburg 460000, Russia; ⁴⁷, III Internatsional Street, Ulyanovsk 432017, Russia; ^{534A}, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁶⁵², Dostoevskogo Street, Kazan 420097, Russia; ⁷⁶⁹, Sovetskaya Street, Yaroslavl 150003, Russia; ⁸⁷⁷, Kommunisticheskaya Street, Novosibirsk 630099, Russia; ⁹⁵, Revolutzionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; ¹⁰⁴⁵, Lunacharskogo Prospect, Build. 1A, Saint-Petersburg 194291, Russia; ¹¹², Litovskaya Street, Saint-Petersburg 194100, Russia; ¹²¹⁵, 1st Krasnoflotskiy Lane, Smolensk 214025, Russia; ^{138A}, 9th Parkovaya Street, Moscow 105554, Russia; ¹⁴², Akkuratova Street, Sain-Petersburg 197341, Russia; ¹⁵¹⁶, 1st Leonova Street, Moscow 129226, Russia; ¹⁶³³, Stanzionnyya Street, Korolev 141060, Russia; ^{1714/4A}, Prospect Prosvescheniya, Saint-Petersburg 196158, Russia; ^{1827T}, Engels Prospect, Saint-Petersburg 194156, Russia; ¹⁹⁶, Molodezhny Prospect, Kemerovo 650070, Russia; ^{201/3}, Nachdiva Vasilieva Street, Ekaterinburg 620043, Russia; ²¹⁸, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ^{221A}, 1st M. Raskovoy Proezd, Tula 300053, Russia; ²³¹¹², Bolshaya Kazachya Street, Saratov 410012, Russia; ²⁴⁷⁴, Zemlyachki Street, Volgograd 400138, Russia; ²⁵⁴¹, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; ²⁶¹⁰, Testovskaya Street, Moscow 123112, Russia

The article discusses the results of a comparative phase III clinical trial of the efficacy and safety of the biosimilar Complarate (CPR; JSC Generium, Russia) and the reference drug Actemra (ACT; F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland) to assess their equivalence in patients with rheumatoid arthritis, RA (NCT06475508 clinicaltrials.gov).

Materials and methods. Male and female patients aged 18–75 years with RA with moderate to high disease activity and insufficient response to methotrexate (MTX) monotherapy and/or poor tolerability of MTX and/or insufficient response or intolerance to other standard DMARDs in combination with or without MTX were enrolled in the study. 464 (89.4%) patients were randomized in a 2:1 ratio into two groups. The study and the reference drug were administered as an intravenous infusion at a dose of 8 mg/kg once every 4 weeks. The primary endpoint was the proportion of patients with an ACR20 after 24 weeks of therapy.

Results and discussion. The proportion of responders in CPR group was 91.2%, and in ACT group – 90.7% ($p = 0.866$). The difference between the groups was 0.5% (95% CI: -5,2%–6,1%), which is fully within the declared boundaries of recognition of therapeutic equivalence. Comparability of the biosimilar CPR and the reference drug ACT is also confirmed by the results of secondary efficacy endpoints: the proportion of patients with ACR50/70, dynamics of the DAS28, SDAI, CDAI, the functional activity of patients (HAQ), laboratory parameters of inflammatory activity (ESR and CRP). Comparability of the study and the reference drugs is also demonstrated by the results of the safety analysis.

Conclusion. Based on the results of the clinical study, it has been proven that CPR (JSC Generium, Russia) is a biological analogue of ACT (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland).

Key words: tocilizumab; rheumatoid arthritis; ACR; DAS28; clinical disease activity index (CDAI); simplified disease activity index (SDAI); monoclonal antibody; interleukin-6; randomized trial; biosimilar.

Contact: Nina Evgenyevna Akhtyamova-Givirovskaya; neakhtyamova-givirovskaya@generium.ru

For reference: Akatova EV, Bakhareva YuS, Bugrova OV, Vinogradova IB, Gerasimova EV, Drevina YuE, Ershova OB, Zonova EV, Ivanova YuI, Iivanova EP, Kostik MM, Krechikova DG, Kusevich DA, Maslyansky AL, Meshkov AD, Mosesova NS, Nagornova KA, Nosovich DV, Polyakova SA, Popova TA, Smolyarchuk EA, Sorotskaya VN, Shvarts YuG, Shilova LN, Shostak MS, Yunonin IYu, Akhtyamova-Givirovskaya NE, Khamitov RA, Markova OA, Zagoruiko EI, Zuev EV. Comparative study of the clinical efficacy of the first domestic bioanalogue of tocilizumab based on the results of a randomized clinical trial of phase III. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):36–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-36-45

Ревматоидный артрит (РА) – частое и одно из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний, что определяет его большое медицинское и социально-экономическое значение [1]. Согласно эпидемиологическим данным, в Российской Федерации распространенность РА составляет 610 случаев на 100 тыс. населения (671 тыс. пациентов) [2].

Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина (ИЛ) 6. ТЦЗ связывает и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ6. Препарат одобрен для лечения

больных РА со средней или высокой степенью активности, у которых наблюдался неадекватный ответ на ≥ 1 стандартный базисный противовоспалительный препарат (сБПВП). ТЦЗ можно назначать в качестве монотерапии, а также в сочетании с метотрексом (МТ) или другими сБПВП [3].

Оригинальный препарат ТЦЗ был разработан компанией Hoffmann-La Roche, одобрен к применению в 2003 г. и выпускается под торговой маркой Actemra в США и RoActemra в ЕС. В России ТЦЗ под торговой маркой Актемра (АТМ) зарегистрирован в двух лекарственных формах – концентрат

для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл (ЛСР-003012/09 от 16.04.2009) и раствор для подкожного введения 162 мг/0,9 мл (ЛП-003186 от 08.09.2015).

Обширный клинический опыт последнего десятилетия, полученный как в клинических исследованиях, так и в условиях реальной клинической практики, достоверно свидетельствует об эффективности внутривенного (в/в) применения ТЦЗ при лечении взрослых пациентов с РА [4–14]. Обширные данные нескольких крупных проспективных постмаркетинговых исследований, многоцентровых обсервационных исследований и реестров с числом больных от 557 до 7901 [15–28] также доказали эффективность в/в введения ТЦЗ в условиях клинической практики.

В настоящей статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности отечественного биоаналога (БА) Компларейт (КПР, «Генериум», Россия) и референтного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) АТМ («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария; NCT06475508 clinicaltrials.gov).

Целью исследования явилось сравнительное изучение эффективности, безопасности и иммуногенности препаратов КПР и АТМ в лечении РА.

Материал и методы. Данное двойное слепое сравнительное в параллельных группах рандомизированное исследование III фазы выполнено на базе 28 клинических центров на территории России. Исследование одобрено Минздравом России и Советом по этике при Минздраве России (разрешение на проведение клинического исследования № 663 от 21.11.2022). Экспертные советы медицинских учреждений одобрили проведение клинического исследования во всех центрах. Каждым пациентом было подписано информированное согласие.

Критерии включения: пациенты мужского или женского пола в возрасте 18–75 лет с документально подтвержденным диагнозом РА, установленным по классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. минимум за 6 мес до скрининга, со средней или высокой степенью активности заболевания, недостаточным ответом на монотерапию метотрексатом – МТ (сохранение умеренной/высокой активности заболевания не менее 3 мес), и/или плохой переносимостью МТ (включая подкожную форму препарата), и/или недостаточной эффективностью либо непереносимостью других стандартных базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) в комбинации с МТ или без него. Активность заболевания оценивали с использованием индексов DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index). Степень активности заболевания устанавливали по наибольшему значению оцениваемых индексов.

Во время проведения исследования допускалось продолжение приема пероральных глюкокортикоидов (ГК) в дозе ≤ 10 мг в пересчете на преднизолон, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и сБПВП, если пациенты использовали их на момент включения в исследование.

Основными **критериями не включения** были: наличие других аутоиммунных заболеваний; заболеваний, связанных с накоплением иммунных комплексов; выраженных внесуставных (системных) проявлений РА (ревматоидный васкулит, амилоидоз, синдром Фелти, невралгия, поражение органа зрения); РА функционального класса IV; наличие

активных на момент включения или в течение 14 дней до включения в исследование системных инфекций (бактериальных, вирусных или грибковых); сопутствующих заболеваний и состояний, которые могли подвергнуть риску безопасность пациента при его участии в исследовании; наличие в анамнезе демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы, дивертикулеза/дивертикулита кишечника или хронических язвенных заболеваний нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); положительная/сомнительная проба на туберкулез или туберкулез в анамнезе; положительные результаты анализов на гепатит В или С, ВИЧ или сифилис; проведение иммунизации любой живой вакциной в течение 1 мес до введения первой дозы исследуемого препарата; терапия ТЦЗ в анамнезе.

Процедуры исследования

Больные наблюдались на протяжении 24 нед. АТМ и КПР вводились в/в капельно в дозе 8 мг/кг, в течение как минимум 1 ч, 1 раз в 4 нед на протяжении 24 нед. Оценка эффективности и безопасности проводилась на неделях 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24. Пациенты, у которых через 3 мес после начала терапии отсутствовал эффект по DAS28, выбывали из исследования. В ходе визитов пациентов в исследовательские центры проводились биохимический и клинический анализы крови, определение уровня ревматоидного фактора (РФ) и СРБ, общий анализ мочи, физикальное обследование и оценка жизненно важных функций. Исследуемая терапия временно была прекращена у пациентов, у которых наблюдалось увеличение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) ≥ 3 верхних границ нормы. Пациенты с таким увеличением при двух последовательных визитах, а также с увеличением концентрации АЛТ или АСТ ≥ 5 верхних границ нормы либо количеством нейтрофилов $< 0,5 \cdot 10^9$ /л или числом тромбоцитов $< 50 \cdot 10^3$ /мкл подлежали исключению из исследования.

В качестве первичной конечной точки оценена доля пациентов с ответом по ACR20 после 24 нед лечения. Вторичными конечными точками эффективности были: доля пациентов с ответами по ACR50/70 и время до достижения ответа по ACR20; динамика индексов DAS28, SDAI, CDAI по сравнению с исходными значениями; доля пациентов с хорошим или удовлетворительным ответом на терапию по критериям EULAR; доля пациентов, достигших ремиссии в соответствии с критериями ремиссии ACR/EULAR, и доля пациентов, которые выбыли из исследования из-за недостаточной эффективности лечения. В качестве дополнительных параметров эффективности оценивалась динамика отдельных критериев ACR, СОЭ и концентрации РФ.

Для анализа безопасности регистрировались нежелательные явления (НЯ) по данным клинического, лабораторного и инструментального исследования. Также оценивались параметры иммуногенности: частота образования антител к препарату (АЛА), их титр и нейтрализующая активность до введения препаратов, через 12 и 24 нед после начала лечения.

Статистический анализ

Оценка терапевтической эквивалентности исследуемого и референтного препаратов проводилась с учетом границы эквивалентности на уровне 15% как половина от ранее выявленной разницы плацебоконтролируемого эффекта [29].

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (FAS-популяция)
Table 1. Baseline patient characteristics (FAS population)

Показатель	1-я группа (КПР, n=310)	2-я группа (АТМ, n=154)	p
Демографические данные:			
возраст, годы, M±SD	53,4±12,4	53,2±13,1	0,869
масса тела, кг, M±SD	73,8±16,6	76,6±17,3	0,095
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,1±5,8	28,1±6,9	0,109
женщины, n (%)	255 (82,3)	125 (81,2)	0,774
Терапия на момент включения, n (%)			
MT	220 (71,0)	115 (74,7)	0,730
иные сБПВП	125 (40,3)	53 (34,4)	>0,05
ГК	116 (37,4)	62 (40,3)	0,730
НПВП	218 (70,3)	100 (64,9)	>0,05
Лабораторные данные:			
РФ+, n (%)	239 (66,0)	123 (34,0)	>0,05
РФ, Ед/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	68,9 [22,6; 151,2]	60,5 [20,0; 152,4]	0,721
СРБ, мг/дл, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,76 [0,31; 1,70]	0,85 [0,24; 1,64]	0,799
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	23 [11; 36]	25 [13; 40]	>0,05
Активность заболевания, M±SD:			
DAS28	5,6±1,0	5,7±1,0	0,331
SDAI	34,5±9,9	34,9±10,5	>0,05
CDAI	33,0±9,0	33,5±10,1	>0,05
HAQ-DI	1,4±0,6	1,4±0,6	>0,05
ЧПС (из 28)	9,8±5,0	9,8±5,8	>0,05
ЧБС (из 28)	14,6±6,9	14,3±7,6	>0,05
боль по ВАШ, мм	6,7±1,7	6,8±1,7	>0,05
ООЗБ по ВАШ, мм	6,7±1,5	6,8±1,5	>0,05
ООЗВ по ВАШ, мм	6,7±1,4	6,7±1,3	>0,05
Предшествующая терапия РА, n (%)			
MT	307 (99,0)	153 (99,4)	1,000
ЛЕФ	105 (33,9)	53 (34,4)	0,782
ГКХ	92 (29,7)	43 (27,9)	0,568
ССЗ	82 (26,5)	39 (25,3)	0,795
ГК	221 (71,3)	107 (69,5)	0,687
тБПВП	20 (6,5)	13 (8,4)	>0,05
ГИБП	58 (18,7)	34 (22,1)	>0,05

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ООЗБ – общая оценка активности заболевания больным; ООЗВ – общая оценка активности заболевания врачом; ЛЕФ – лефлуномид; ГКХ – гидроксихлорохин; ССЗ – сульфасалазин; тБПВП – таргетные базисные противовоспалительные препараты.

Анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения Stata версии 14 [30]. При проведении статистического анализа планировалось изучить три популяции пациентов: все пациенты, включенные в исследование (Full Analyses Set, FAS); все пациенты, завершившие исследование без значительных отклонений от протокола (Per Protocol, PP), и все пациенты, получившие как минимум однократное введение исследуемого или референтного препарата (популяция безопасности). Основной популяцией для анализа эффективности препарата по первичной и вторичным конечным точкам являлась популяция FAS.

Для проверки гипотезы эквивалентности препаратов по данным оценки основного показателя эффективности – доли участников с ответом по ACR20 через 24 нед после начала терапии – 95% доверительный интервал (ДИ) сравнивался с двусторонней границей 15%. Значение *p* для выявления статистической значимости различий было получено с помощью критерия χ^2 . Дополнительно построена модель логистической регрессии для учета различных ковариатов (пол, возраст, данные анамнеза, масса тела, продолжительность заболевания, фоновая доза ГК и фоновое применение

MT и др). Для каждого ковариата приведена оценка отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ для ОШ.

Для сравнения вторичных конечных точек, представляющих собой категориальные параметры эффективности, использовался критерий χ^2 или точный тест Фишера. Для межгруппового сравнения применялся *t*-тест либо тест Манна–Уитни при значительных отклонениях от нормального распределения. Для анализа данных типа «время до наступления события» (время до достижения ответа по ACR20) использованы метод Каплана–Мейера и регрессии Кокса. Сравнение кривых Каплана–Мейера между группами пациентов проведено с помощью лог-ранг теста. Для сравнения данных по изменению числа припухших (ЧПС) и числа болезненных (ЧБС) суставов использована регрессия Пуассона в качестве основного метода анализа. В модели также учтены различные ковариаты (группа, страта, пол, возраст, данные анамнеза и др.).

Результаты. Исследование проводилось с 16 февраля 2023 г. по 11 июня 2024 г. Всего было скринировано 519 пациентов, 464 (89,4%) из которых соответствовали всем критериям включения/невключения и были рандомизированы

в соотношении 2:1 в две группы. Досрочно из исследования выбыли 17 пациентов: 11 в группе КПП и 6 в группе АТМ. При проведении анализа полученных данных было изучено три популяции пациентов: 464 пациента (310 – в основной группе, 154 – в группе сравнения) FAS-популяции и популяции безопасности, 418 (90,1%) пациентов PP-популяции, из них 278 (89,7%) в основной группе и 140 (90,9%) в группе сравнения.

Большая часть больных были среднего возраста, женского пола, серопозитивные по РФ, имели высокую активность воспалительного процесса, до начала терапии ТЦЗ получали различные СБПВП, в том числе МТ, а также ГК, без достаточного эффекта (табл. 1). Подавляющее большинство пациентов были европеоидной расы.

Таким образом, проведенный анализ не выявил значительных различий между группами по исходным базовым характеристикам.

Эффективность

Ответ по ACR20 в 1-й группе (КПП) был достигнут в 91,2%, а во 2-й группе (АТМ) – в 90,7% случаев ($p=0,866$). Разница между группами составила 0,5% (95% ДИ -5,2–6,1). Таким образом, 95% ДИ для разницы по доле пациентов с ответом по ACR20 через 24 нед после начала лечения находился в заявленных границах признания терапевтической эквивалентности (15%) как для FAS-, так и для PP-популяции.

Проведенный анализ оценки ковариат показал, что ИМТ имел статистически значимую ассоциацию с шансами достижения ответа по ACR20 ($p=0,024$). Так, при увеличении ИМТ на каждую единицу шансы достижения ответа по ACR20 снижались в среднем на 5%.

Оценка доли пациентов с ответами по ACR20/50/70 в течение 24 нед лечения не выявила статистически значимых различий между группами (рис. 1).

При последнем наблюдении частота ответа по ACR50 в группах КПП и АТМ составила 73,2 и 75,3% ($p=0,665$), а по ACR70 – 52,5 и 60,7% ($p=0,098$) соответственно.

Доля пациентов, достигших ответа по ACR20, быстро увеличивалась в течение первых 28 дней лечения и продолжала увеличиваться до 112 дней с сохранением эффективности до 168 дней терапии при отсутствии статистически значимого различия между группами (см. рис. 1). Проведенный анализ также показал отсутствие влияния различных ковариатов на время достижения ответа по ACR20.

В обеих группах наблюдалось значительное снижение индекса DAS28. В целом через 24 нед в 1-й группе (КПП) он снизился на $3,4 \pm 1,28$, во 2-й группе (АТМ) – на $3,5 \pm 1,44$ по сравнению с исходным уровнем ($p=0,292$).

Доли пациентов с низкой активностью заболевания и пациентов, достигших ремиссии, к 24-й неделе терапии были сопоставимы в сравниваемых группах: 67,9% в 1-й группе (КПП) и 69,1% во 2-й группе (АТМ), $p=0,964$. Были также сопоставимы доли пациентов с хорошим или удовлетворительным ответом по критериям EULAR: 97,7% в группе КПП и 96,1% в группе АТМ, $p=0,308$.

Сопоставимость эффективности БА КПП и оригинального (референтного) препарата АТМ подтверждена и динамикой SDAI и CDAI (рис. 2).

Результаты оценки отдельных критериев ACR также продемонстрировали сопоставимость клинической эффективности обоих препаратов. В 1-й и 2-й группах начиная с

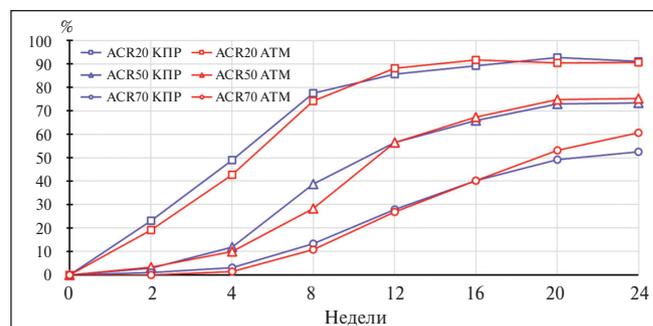


Рис. 1. Доля пациентов с ответами по ACR20/50/70 в течение 24 нед лечения

Fig. 1. Proportion of patients with ACR20/50/70 response within 24 weeks of treatment

4-й недели терапии отмечено существенное уменьшение ООЗБ и ООЗВ, выраженности боли по ВАШ, ЧБС и ЧПС, а также острофазовых показателей (СРБ и СОЭ). В обеих группах к 4-й неделе терапии динамика HAQ-DI достигла 20%, а к моменту окончания исследования среднее значение HAQ-DI соответствовало минимальным нарушениям жизнедеятельности (см. рис. 2).

Уже через 4 нед после первой инфузии препарата в обеих группах отмечена нормализация среднего уровня СРБ и СОЭ, и достигнутое улучшение сохранялось до 24-й нед лечения.

Безопасность

Данные 464 пациентов обеих групп, получивших по крайней мере одно введение КПП или АТМ, были учтены в анализе безопасности.

Доли пациентов с наиболее частыми НЯ (>10%), зарегистрированными по классам систем органов, представлены в табл. 2.

Среди инфекций наиболее часто регистрировались инфекции дыхательных путей; со стороны лабораторных изменений – повышение уровня АЛТ; в общем анализе крови – нейтропения и лейкопения; со стороны ЖКТ – диарея и тошнота; наиболее частыми нарушениями метаболизма были дислипидемия, в том числе гиперхолестеринемия, повышение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности. Специфических инфекций, связанных с терапией ТЦЗ, не выявлено.

У 220 (47,4%) пациентов было зарегистрировано 649 неблагоприятных реакций (НР), имевших возможную, вероятную или определенную связь с КПП и АТМ, в том числе у 143 (46,1%) пациентов в группе КПП и у 77 (50,0%) в группе АТМ, ($p=0,432$). Большинство НЯ были 1-й и 2-й степени тяжести. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

В ходе исследования было зарегистрировано 10 серьезных НЯ (СНЯ) у 10 (2,2%) из 464 пациентов: 9 СНЯ у 9 (2,9%) пациентов 1-й группы (КПП) и 1 СНЯ у 1 (0,7%) пациента 2-й группы (АТМ). Статистически значимых различий между группами по доле больных, имевших СНЯ, не обнаружено ($p=0,176$). Только у 1 пациента с диагнозом внебольничной левосторонней нижнедолевой пневмонии связь с исследуемым препаратом установлена как возможная. Степень тяжести данного СНЯ оценена как средняя (2-я степень). Меры в отношении препарата не принимались. Пациенту была проведена соответствующая медикамен-

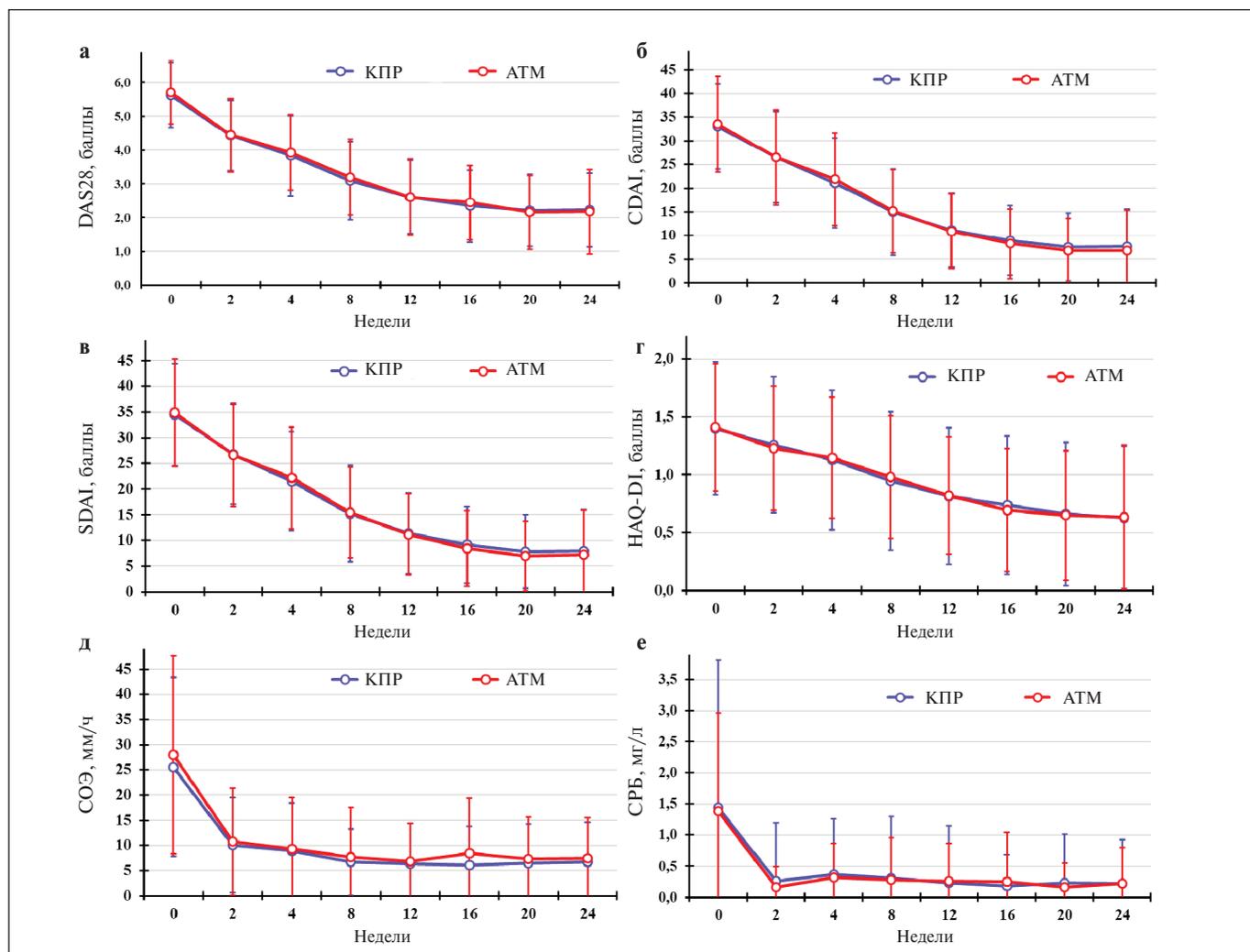


Рис. 2. Динамика показателей активности заболевания у пациентов в группах КПР и АТМ
 Fig. 2. Dynamics of disease activity indices in patients in the CPR and ACT groups

тозная терапия. СНЯ завершилось выздоровлением на 27-й день исследования. В остальных случаях связи между СНЯ и исследуемым препаратом не установлено. 9 СНЯ закончились полным выздоровлением/разрешением, ТЦЗ не отменяли.

Большая часть зарегистрированных НЯ – 70% НЯ в группе КПР и 76,1% НЯ в группе АТМ – завершились полным выздоровлением/разрешением. На этапе выздоровления/разрешения к моменту окончания исследования в 1-й группе частота НЯ составила 1,1%, а во 2-й группе – 0,5%, с последствиями разрешились 19,6 и 16,5% НЯ, не разрешились 9,3 и 7% НЯ соответственно. В 1-й группе 34,4% НЯ и во 2-й группе 38,6% НЯ потребовали медикаментозного лечения.

За время исследования АЛА были выявлены у 63 (20,3%) пациентов 1-й группы (КПР) и у 34 (22,1%) 2-й группы (АТМ), $p > 0,05$. Нейтрализующие АЛА обнаружены у 11 (2,4%) пациентов: у 8 (2,6%) в 1-й группе и у 3 (2,0%) во 2-й группе. АЛА, обладающие нейтрализующей активностью, не оказывали влияния на безопасность применения препаратов. Статистически значимых различий между группами не установлено.

Обсуждение. Современная медицина немыслима без применения БА. В последние годы был разработан ряд БА для лечения ревматических заболеваний, включая БА адалимумаба, этанерцепта, инфликсимаба и ритуксимаба [31].

Сегодня назначение БА зачастую является едва ли не единственной возможностью обеспечить пациента жизненно необходимыми препаратами по доступной цене [32]. Практика показывает, что в течение нескольких лет после вывода на рынок отечественного БА затраты на закупку этого препарата за счет бюджета существенно снижаются [33]. Разработка и исследования БА в Российской Федерации проводятся в соответствии с международными требованиями с целью доказательства их сопоставимости по показателям качества, безопасности и эффективности с оригинальным препаратом.

В статье представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и безопасности отечественного БА рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ6 у пациентов с РА со средней или высокой степенью активности заболевания и недостаточным ответом на сБПВП. В обеих исследуемых группах после

Таблица 2. Доля больных с частотой НЯ >10%, n (%)
Table 2. Proportion of patients with AE incidence >10%, n (%)

НЯ	1-я группа (КПР, n=310)	2-я группа (АТМ, n=154)	p
Инфекции и инвазии	79 (25,5)	48 (31,2)	0,196
Нарушения по данным лабораторного и инструментального исследования	79 (25,5)	46 (29,9)	0,316
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	82 (26,5)	35 (22,7)	0,384
Нарушения со стороны ЖКТ	39 (12,6)	21 (13,6)	0,750
Нарушения метаболизма и питания	26 (8,4)	20 (13,0)	0,118

первого введения ТЦЗ наблюдался быстрый положительный эффект в отношении всех оцениваемых клинических показателей активности заболевания. Клиническое улучшение коррелировало со снижением лабораторных параметров воспалительной активности – СОЭ и уровня СРБ. Полученные результаты соответствуют данным других авторов. Так в работе J.S. Smolen и соавт. [5], обобщивших результаты основных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, достоверная положительная клиническая динамика отмечалась уже через 2 нед после введения ТЦЗ.

Продемонстрирована сопоставимость исследуемых препаратов по доле пациентов с ответом по ACR20 через 24 нед после начала лечения. Полученные данные согласуются с результатами основных исследований оригинального ТЦЗ: пациенты, которым этот препарат вводили в/в в дозе 8 мг/кг, имели значимо более высокую частоту ответа по ACR20 (>70%) по сравнению с больными, применявшими МТ или плацебо ($p < 0,01$) после 24 нед терапии [34, 35]. Частота ответа по ACR50 и ACR70 для КПР превосходит соответствующий показатель для оригинального ТЦЗ, зафиксированный в других исследованиях. Так, по данным R.N. Maini и соавт. [34] в исследовании CHARISMA ответ по ACR20/50/70 у пациентов, получавших монотерапию ТЦЗ в дозе 8 мг/кг, достигнут в 63/41/16% случаев, а у пациентов, использовавших ТЦЗ в дозе 8 мг/кг в сочетании с МТ, – в 74/53/37% соответственно. N. Nishimoto и соавт. [35] в исследовании SATORI наблюдали ответ по ACR20/50/70 на фоне лечения ТЦЗ в дозе 8 мг/кг в 80/49/30% случаев. Некоторое варьирование ответа по критериям ACR, по-видимому, обусловлено популяционными различиями исследуемых групп пациентов.

В январе 2024 г. были опубликованы результаты клинического исследования III фазы БА ТЦЗ (BAT1806/ВПВ800) у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на МТ.

Частота ответа по ACR20 у пациентов в данном исследовании составила 64,8% в группе референтного ТЦЗ и 69,0% в группе BAT1806/ВПВ800 (разница по частоте 4,1%; 95% ДИ -3,6–11,9) на 12-й неделе, 67,9 и 69,9% соответственно (разница по частоте 1,9%; 95% ДИ: -5,2–9,1) на 24-й неделе. Все ДИ находились в пределах предопределенных границ эквивалентности [36]. Эти данные подтверждаются и другими авторами [4].

КПР и АТМ не различаются и по безопасности. Общая частота НЯ в группах КПР и АТМ была сопоставима с соответствующими показателями, полученными в основных исследованиях оригинального препарата ТЦЗ [4, 5, 7, 10, 12, 34–36].

Применение ТЦЗ не было связано также с повышением риска развития злокачественных новообразований [37]. Кроме того, ИЛ6 может играть роль в онкогенезе, его ингибиторы могут использоваться в лечении некоторых типов рака [38].

Заключение. Таким образом, результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы подтверждают терапевтическую эквивалентность БА КПР и оригинального препарата ТЦЗ АТМ в лечении больных РА со средней или высокой степенью активности заболевания и недостаточным ответом на монотерапию МТ, и/или плохой переносимостью МТ, и/или недостаточным ответом либо непереносимостью других стандартных БПВП в комбинации с МТ или без него.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам центральной лаборатории в лице И.В. Лягоскина, операционному менеджеру проекта А.Н. Туеву, дата-менеджеру М.А. Мажугиной, биостатистику В.Г. Кляшторному за сбор и подготовку данных, обсуждение результатов работы, ценные замечания и предложения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cai Y, Zhang J, Liang J, et al. The Burden of Rheumatoid Arthritis: Findings from the 2019 Global Burden of Diseases Study and Forecasts for 2030 by Bayesian Age-Period-Cohort Analysis. *J Clin Med*. 2023 Feb 6; 12(4):1291. doi: 10.3390/jcm12041291.
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32-9. (In Russ.).]
- Клинические рекомендации Ревматоидный артрит. [Clinical recommendations Rheumatoid arthritis]. <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/>
- Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan; 69(1):88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):987-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5.
- Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomi-

- sed, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 May 4;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0. Epub 2013 Mar 18.
7. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1162-7. doi: 10.1136/ard.2006.068064. Epub 2007 May 7.
8. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628. Epub 2015 Oct 28.
9. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):609-21. doi: 10.1002/art.30158.
10. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1516-23. doi: 10.1136/ard.2008.092932. Epub 2008 Jul 14.
11. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700. Epub 2011 Sep 26.
12. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):2968-80. doi: 10.1002/art.23940.
13. Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet*. 2016 Jul 23;388(10042):343-355. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30363-4. Epub 2016 Jun 7.
14. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):43-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201282. Epub 2012 May 5.
15. Haraoui B, Casado G, Czirkaj L, et al. Patterns of tocilizumab use, effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: core data results from a set of multinational observational studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Nov-Dec;35(6):899-906. Epub 2017 Apr 28.
16. Bykerk VP, Ostor AJK, Alvaro-Gracia J, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1950-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201087. Epub 2012 May 21.
17. Flipo R, Maillefert J, Chazerain P, et al. Factors influencing the use of tocilizumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis in a real-life setting: results at 1 year of the ACT-SOLO study. *RMD Open*. 2017 Jan 10;3(1):e000340. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000340. eCollection 2017.
18. Iking-Konert C, von Hinuber U, Richter C, et al. ROUTINE: a prospective, multicentre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):624-35. doi: 10.1093/rheumatology/kev372. Epub 2015 Oct 29.
19. Choy EH, Bernasconi C, Aassi M, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anti-Tumor Necrosis Factor or Tocilizumab Therapy as First Biologic Agent in a Global Comparative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct;69(10):1484-1494. doi: 10.1002/acr.23303.
20. Specker C, Aringer M, Burmester GR, et al. The safety and effectiveness of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis and in patients with comorbidities associated with age. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Sep;40(9):1657-1665. doi: 10.55563/clinexprheumatol/f7ff6q.
21. Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):362-71. doi: 10.1002/acr.21847.
22. Terreaux W, Masson C, Eschard JP, et al. Incidence of paradoxical reactions in patients treated with tocilizumab for rheumatoid arthritis: Data from the French registry REGATE. *Joint Bone Spine*. 2018 Jan;85(1):53-57. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.01.002.
23. Gabay C, Riek M, Hetland ML, et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1336-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207760. Epub 2015 Sep 15.
24. Lauper K, Nordström DC, Pavelka K, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):1276-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845.
25. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: post-marketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014 Jan;41(1):15-23. doi: 10.3899/jrheum.130466. Epub 2013 Nov 1.
26. Kihara M, Davies R, Kearsley-Fleet L, et al. Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb;36(2):241-250. doi: 10.1007/s10067-016-3485-5. Epub 2016 Dec 2.
27. Backhaus M, Kaufmann J, Richter C, et al. Comparison of tocilizumab and tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2015 Apr;34(4):673-81. doi: 10.1007/s10067-015-2879-0. Epub 2015 Jan 29.
28. Harrold LR, Reed GW, Best J, et al. Real-world Comparative Effectiveness of Tocilizumab Monotherapy vs. Tumor Necrosis Factor Inhibitors with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):507-523. doi: 10.1007/s40744-018-0127-1.
29. Alten R. Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 receptor antibody for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011 Jun;3(3):133-49. doi: 10.1177/1759720X11407540.
30. Stata Statistical Software: Release 14. College Station T:SL, 2.
31. Conran CA, Moreland LW. A review of biosimilars for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Jun;64: 102234. doi: 10.1016/j.coph.2022.102234. Epub 2022 May 9.
32. Kvien TK, Patel K, Strand V. The cost savings of biosimilars can help increase patient access and lift the financial burden of health care systems. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Feb;52:151939. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.11.009. Epub 2021 Dec 30.
33. <https://clck.ru/N77Q9>.
34. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al; CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2817-29. doi: 10.1002/art.22033.
35. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K,

et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):12-9. doi: 10.1007/s10165-008-0125-1. Epub 2008 Nov 1.

36. Leng X, Leszczynski P, Jeka S, et al.

Comparing tocilizumab biosimilar BAT1806/ ВПВ800 with reference tocilizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: a phase 3, randomised, multi-centre, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet Rheumatol*. 2024 Jan; 6(1): e40-e50. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00237-0.

37. Westermann R, Cordtz RL, Duch K, et al. Cancer risk with tocilizumab/sarilumab, abat-

cept, and rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a Danish cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Mar 7; keae140. doi: 10.1093/rheumatology/keae140.

38. Ghasemi K, Ghasemi K. Evaluation of the Tocilizumab therapy in human cancers: Latest evidence and clinical potential. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Dec;47(12):2360-2368. doi: 10.1111/jcpt.13781.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
30.09.2024/21.11.2024/23.11.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Финансирование для этого исследования было предоставлено АО «Генериум». АО «Генериум» отвечало за дизайн исследования, а также за сбор и анализ данных. Решение представить рукопись было принято авторами и одобрено АО «Генериум». Все перечисленные авторы соответствуют критериям авторства, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

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.

Funding for this study was provided by Generium JSC. Generium JSC was responsible for the study design, data collection and analysis. The decision to submit the manuscript was made by the authors and approved by Generium JSC. All authors listed fulfil the criteria for authorship as defined by the International Committee of Medical Journal Editors.

The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

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.

Акатова Е.В. <https://orcid.org/0009-0006-1219-1272>
Бахарева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-0480-1510>
Бугрова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-7134-9598>
Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
Герасимова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>
Древина Ю.Э. <https://orcid.org/0009-0003-6919-9775>
Ершова О.Б. <https://orcid.org/0000-0001-7167-2187>
Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>
Иванова Ю.И. <https://orcid.org/0000-0001-6349-4587>
Иливанова Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>
Костик М.М. <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>
Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
Кусевич Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-2976-9724>
Маслянский А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>
Мешков А.Д. <https://orcid.org/0000-0002-5187-0108>

Нагорнова К.А. <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>
Носович Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-2891-4747>
Полякова С.А. <https://orcid.org/0009-0000-7759-1193>
Смолярчук Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>
Сороцкая В.Н. <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>
Шварц Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5205-7311>
Шилова Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-0438-8554>
Шостак М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5449-7372>
Юнонин И.Е. <https://orcid.org/0000-0002-0515-4362>
Ахтямова-Пивировская Н.Е. <https://orcid.org/0000-0002-4548-7532>
Хамитов Р.А. <https://orcid.org/0000-0002-1314-894X>
Маркова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>
Загоруйко Е.И. <https://orcid.org/0000-0002-5976-6444>
Зуев Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5519-8358>