

Биоаналоги в лечении ревматоидного артрита: современное состояние проблемы

Чичасова Н.В.^{1,2}, 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

В статье обсуждаются вопросы применения биоаналогов (БА) в лечении ревматоидного артрита на примере сопоставимой эффективности, переносимости, иммуногенности оригинального генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) этанерцепта (ЭТЦ) и его БА GP2015, а также сохранение достигнутого улучшения при переключении с оригинального ЭТЦ на БА. Приведены рекомендации международных экспертов и предварительные рекомендации Ассоциации ревматологов России по применению БА. Описаны частота развития и негативные последствия эффекта ноцебо при переводе больных на БА. Представлены данные рандомизированных контролируемых исследований и клинической практики о безопасности перевода больных с оригинальных ГИБП на БА. Рассмотрены экономические преимущества внедрения БА в клиническую практику ревматологов стран Европы и Российской Федерации.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; этанерцепт; биоаналог GP2015; ноцебо.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ, Ли́ла АМ. Биоаналоги в лечении ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2024;18(6):98–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-98-106

Bioanalogues in the treatment of rheumatoid arthritis: current status of the problem

Chichasova N.V.^{1,2}, 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 article discusses the use of bioanalogues (BAs) in the treatment of rheumatoid arthritis using the example of the comparable efficacy, tolerability and immunogenicity of the original biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) etanercept (ETC) and its BA GP-2015. We discuss the maintenance of the improvement achieved when switching from the original ETC to BA. Recommendations of international experts and preliminary recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia on the use of BA are given. The frequency of development and negative consequences of the nocebo effect when switching patients to BA are described. Data from randomized controlled trials and clinical practice on the safety of switching patients from original biologics to BA are presented. The economic benefits of introducing BA into the clinical practice of rheumatologists in Europe and Russian Federation are considered.

Keywords: rheumatoid arthritis; biologic disease-modifying antirheumatic drug; etanercept; biosimilar GP2015; nocebo.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV, Lila AM. Bioanalogues in the treatment of rheumatoid arthritis: current status of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):98–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-98-106

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило сформулировать основные принципы стратегии лечения ревматоидного артрита (РА) — «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) [1], основной целью которой является достижение ремиссии и альтернативной целью — достижение низкой активности заболевания в течение 6 мес у каждого больного. В соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями [2–5] терапия РА начинается с назначения классических синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), среди которых препаратом выбора является метотрексат (МТ). При проведении

контролируемого лечения этими препаратами можно добиться достижения цели, но во многих случаях (по данным разных авторов, в 24–70%) эта терапия не дает должного эффекта [6–8]. Таким больным показана ее коррекция, которая при наличии прогностически неблагоприятных факторов (стабильно умеренная или высокая активность заболевания, быстрое нарушение функции суставов и их эрозии, большое число припухших суставов, появление системных проявлений, устойчиво высокая концентрация ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду) включает назначение ГИБП или таргетных синтетических БПВП — ингибиторов Янус-киназ (иЯК).

Первыми ГИБП, внедренными в клиническую практику, были ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), который является одним из наиболее изученных провоспалительных цитокинов [9, 10], продуцируется макрофагами/моноцитами и широко вовлечен в патогенез воспалительных заболеваний [11]. А первым ГИБП, одобренным в 1998 г. для применения в клинической практике, стал этанерцепт (ЭТЦ). Большинство иФНО α (4 из 5 зарегистрированных) являются моноклональными антителами, включая инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб и цертолизумаба пэгол, тогда как ЭТЦ не имеет Fab-фрагмента, вместо которого расположен рецептор ФНО, соединенный с Fc-фрагментом IgG1 человека [12, 13]. Такое изменение в структуре белка имеет важное клиническое значение, поскольку рецептор и Fc-фрагменты практически лишены антигенных детерминант, что объясняет крайне редкую сенсibilизацию организма к ЭТЦ. Fab-фрагмент классических моноклональных антител содержит гипервариабельные области, положение и происхождение которых является стимулом для выработки антител к препарату (АТП).

Эффективность ЭТЦ при раннем и развернутом РА была доказана в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), систематических обзорах и метаанализах [14–16]. ЭТЦ в комбинации с МТ надежно подавляет активность и прогрессирование РА. Частота достижения ремиссии, по данным РКИ, при сроке лечения более года достигает 58% [17]. В 2019 г. опубликован метаанализ 27 клинических исследований, включавших 10 препаратов активной терапии — 8 ГИБП (абатацепт, АДА, анакинра, голимумаб, ИНФ, цертолизумаб пэгол, ЭТЦ, тоцилизумаб) и 2 иЈАК (барицитиниб, тофацитиниб). В этой работе был проведен сравнительный анализ их эффективности по критериям ACR (American College of Rheumatology), показавший наибольшее снижение активности РА на фоне лечения ЭТЦ [18]. При изучении безопасности терапии ЭТЦ по данным РКИ, национальных регистров и постмаркетинговых наблюдений было установлено, что ЭТЦ реже других иФНО α способствует развитию инфекционных осложнений, особенно оппортунистических инфекций, и обладает в целом хорошей переносимостью [19–21]. При сравнительной оценке частоты туберкулеза после внедрения рекомендаций по скринингу и контролю за туберкулезной инфекцией было выявлено 10 (0,21%) случаев среди 4590 пациентов в 16 РКИ ИНФ, 9 (0,12%) случаев среди 7009 пациентов в 21 РКИ АДА и всего 4 (0,05%) случая среди 7741 пациента в 26 РКИ ЭТЦ [19].

Особенности структуры ЭТЦ определяют стабильность его эффекта в течение многих лет. Так, по данным национальных регистров Дании (DANBIO) и Италии (GISEA), продолжительность терапии ЭТЦ была статистически значимо больше ($p < 0,01$), чем при использовании ИНФ и АДА [22, 23]. Известно, что иммуногенность при лечении иФНО α , вызванная выработкой АТП и во многом являющаяся причиной вторичной неэффективности или непереносимости терапии, большей частью свойственна моноклональным антителам [24, 25]. ЭТЦ содержит только человеческий протеин — рецептор к ФНО вместо Fab-фрагмента, поэтому отличается низкой иммуногенностью [26], что и объясняет высокую 12-летнюю выживаемость терапии, отмеченную в итальянском регистре: при терапии ЭТЦ — 60,2%, тогда как у моноклональных антител ИНФ и АДА — менее 20% [23]. Данные реальной практики подтвердились в много-

национальном неинвазивном перекрестном исследовании (NCST01981473), включавшем 595 взрослых пациентов с РА, целью которого было определение АТП и потенциальной связи их наличия с концентрацией препарата в крови, эффективностью лечения и результатами, сообщаемыми пациентами [27]. Ни у кого из больных, получавших ЭТЦ, АТП не были обнаружены, в то время как у 31,2 и 17,4% пациентов, использовавших АДА и ИНФ соответственно, результаты их определения были положительными. При наличии АТП концентрация препарата в крови была значительно ниже. Низкая активность и ремиссия РА по DAS28-СОЭ у пациентов без АТП встречались чаще.

В связи с истечением срока действия патентов на ГИБП фармацевтические компании по всему миру начали разрабатывать биоаналоги (БА), которые теоретически не идентичны оригинальным ГИБП, но схожи с ними по структуре белка, эффективности и безопасности [28]. С начала XXI в. правила применения БА претерпели существенные изменения. Первоначально предлагалось переключение с оригинального ГИБП на БА только по медицинским показаниям. Однако ряд нормативных документов Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EMA) и Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) определили порядок лицензирования БА с условием подтверждения аналогичной с оригинальным препаратом эффективности и безопасности [29, 30].

В 2018 г. с учетом накопленных данных о сравнительной эффективности и безопасности БА ГИБП был опубликован консенсус экспертов [31], в котором отражены основные принципы применения БА при ревматических заболеваниях (РЗ):

- А. Лечение РЗ базируется на совместном решении пациента и ревматолога.
- В. Аспекты, связанные с системой здравоохранения, также имеют значение при принятии решения о терапии.
- С. БА, одобренные регулирующими органами, аналогичны по эффективности и безопасности оригинальным ГИБП.
- Д. Пациент и врач должны быть информированы о свойствах БА, процессе его одобрения, безопасности и эффективности.
- Е. Согласованные принципы должны быть общепринятыми, чтобы получить достоверные данные о возникновении нежелательных явлений (НЯ), наблюдавшихся при использовании и БА, и оригинальных ГИБП.

В рекомендациях экспертов указывается, что одобренные для применения БА должны использоваться у соответствующих пациентов, как и оригинальные ГИБП. Также отмечено, что с учетом доказанной эквивалентности БА оригинальному ГИБП по физико-химическим, функциональным и фармакокинетическим параметрам, подтвержденной эффективности и безопасности по одному показанию, применяется принцип экстраполяции показаний по другим заболеваниям, при которых оригинальный препарат был испытан и одобрен. Эксперты указывают, что простое переключение с референтного ГИБП на его БА является безопасным, а безопасность множественных переключений должна изучаться по данным регистров. Однако до сих пор у врачей сохраняется осторожность в отношении перевода больных с оригинального

препарата на БА, что может иметь различные причины. Одной из них является недостаточная информированность о свойствах БА, что подтверждается результатами опроса российских врачей различных специальностей [32]. В онлайн-опросе участвовали 206 респондентов (51 ревматолог, 53 гастроэнтеролога, 50 гематологов, 52 онколога), 66% из них положительно относились к внедрению БА, 80% не понимали различий между БА и дженериками, 94% выразили готовность больше узнать о БА, 67% поддержали назначение ГИБП с разными названиями и негативно оценили политику тендеров, ограничивающую выбор методов лечения пациентов. Всего 7% опрошенных сообщили, что хорошо осведомлены о национальных рекомендациях по БА. Следовательно, необходимо постоянно пополнять знания практикующих врачей по этому вопросу.

Учитывая преимущества ЭТЦ перед моноклональными антителами к ФНО α , важно понять, сохраняются ли они у БА ЭТЦ (Эрелзи®), который был зарегистрирован в Российской Федерации в 2020 г. Это первый БА европейского производства в ревматологии; регистрационный номер ЛП-№(005722)-(РГ-RU). В исследовании O. von Richter и соавт. [33] у здоровых добровольцев были оценены фармакокинетика (ФК) и безопасность БА GP2015 (Эрелзи®) в сравнении с оригинальным ЭТЦ. Показатели ФК БА GP2015 по отношению к оригинальному препарату находились в пределах 90% доверительных интервалов (ДИ, 0,80–1,25), что считается аналогичной ФК БА и оригинального препарата (табл. 1).

Сравнение оригинального ЭТЦ и БА GP2015 (Эрелзи®) по эффективности и переносимости у пациентов с РА было проведено в многоцентровом двойном слепом РКИ EQUIRA, в котором приняло участие 16 стран, в том числе Россия, было включено 376 пациентов с умеренной и высокой активностью РА (DAS28 $\geq 3,2$) [34]. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения подкожных инъекций референтного препарата ЭТЦ и БА GP2015 в дозе 50 мг 1 раз в неделю в течение 24 нед (период лечения 1). Группы больных были сопоставимы по демографическим, клиническим, лабораторным параметрам, вариантам предшествующей терапии

Критериями включения в это исследование были: 1) соответствие классификационным критериям РА ACR 1987 г. или ACR/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. в течение 6 мес до начала исследования; 2) активный РА со значением DAS28-СРБ $\geq 3,2$; 3) СРБ > 5 мг/л или СОЭ ≥ 28 мм/ч; 4) недостаточный эффект МТ в дозе 10–25 мг/нед; 5) терапия МТ ≥ 3 мес в стабильной дозе в течение 28 дней до начала исследования; 6) стабильная доза фолиевой кислоты (≥ 5 мг/нед) в течение 28 дней до начала исследования. Критерии исключения: 1) предшествующее

Таблица 1. Соотношение фармакокинетических параметров БА GP2015 и оригинального ЭТЦ
Table 1. Ratio of pharmacokinetic parameters of BA GP2015 and the original ETC

Фармакокинетические параметры (нормализованная доза)	БА GP2015 по отношению к оригинальному ЭТЦ среднее значение	90% ДИ
C_{max} , нг/мл	1,03	0,98–1,09
$AUC_{0-t(last)}$, нг·ч/мл	0,92	0,88–0,95
$AUC_{0-t(inf)}$, нг·ч/мл	0,90	0,87–0,94

Примечание. При величине среднего значения 1,0 оба препарата эквивалентны.

C_{max} — максимальная концентрация в сыворотке крови; $AUC_{0-t(last)}$ — область под кривой со значениями концентрации препарата в сыворотке в интервале времени от введения дозы до последнего определяемого значения; $AUC_{0-t(inf)}$ — область под кривой со значениями концентрации препарата в сыворотке в интервале времени от введения дозы до бесконечности.

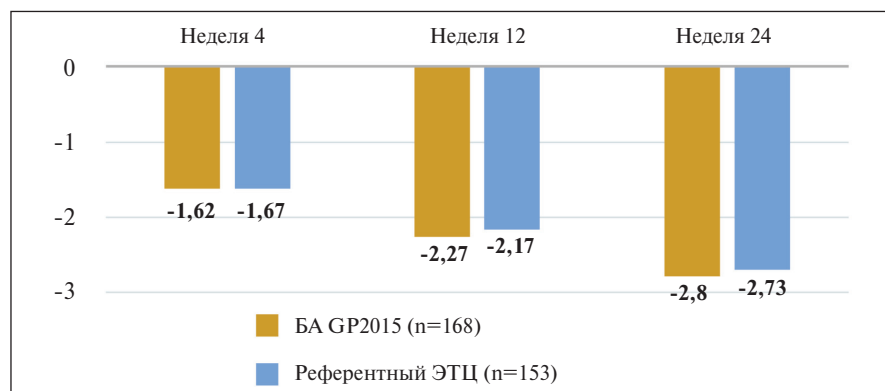


Рис. 1. Динамика DAS28-СРБ за 24 нед
Fig. 1. Dynamics of DAS28-CRP over 24 weeks

лечение ЭТЦ; 2) лечение другими ГИБП, включая иФНО α , анти-CD20-препараты, иммуномодулирующие препараты, в течение 3 мес до включения в исследование; 3) предшествующее использование > 2 ГИБП; 4) зарегистрированная врачом первичная или вторичная неэффективность ГИБП; 5) прием опиоидных анальгетиков и/или внутримышечное введение глюкокортикоидов, внутрисуставное введение лекарственных препаратов в течение 4 нед до включения в исследование; 6) IV функциональный класс по критериям ACR 1991 г.; 7) системные проявления РА, кроме синдрома Шегрена; 8) другие системные РЗ; 9) активный или латентный туберкулез в анамнезе [34].

Первичной конечной точкой было изменение DAS28-СРБ, дополнительными точками — частота ответа по критериям EULAR и частота достижения 20, 50 и 70% улучшения по критериям ACR. Оценка безопасности включала регистрацию НЯ. Оценка иммуногенности проводилась путем анализа АТП за 48 нед с использованием скрининга, а при получении положительного результата эти данные подтверждались с помощью электрохемилюминесцентного метода.

За первые 24 нед исследования показана равная эффективность БА GP2015 и оригинального ЭТЦ по динамике индекса активности DAS28-СРБ: уменьшение DAS28-СРБ через 4 нед составило в среднем 1,62 в группе Эрелзи® и 1,67 в группе ЭТЦ; через 12 нед — 2,27 и 2,17; через 24 нед — 2,8 и 2,73 соответственно (рис. 1). Аналогичные результаты получены и по частоте 20, 50, 70% улучшения по критериям ACR: 20% улучшение при использовании БА отмечалось у 82%

больных, при назначении ЭТЦ — у 93%; 50% улучшение — у 64 и 71% и 70% улучшение — у 34 и 42% соответственно ($p>0,05$) [34].

Анализ безопасности показал сопоставимую переносимость Эрелзи® и референтного ЭТЦ в течение 24 нед (табл. 2). Реакции в месте инъекции в группе БА возникали у меньшего числа пациентов (7,0%) по сравнению с группой оригинального ЭТЦ (18,4%), что может быть связано с использованием для введения оригинального ЭТЦ фосфатного буфера, а для введения БА цитратного буфера. Все эти реакции были легкой или умеренной степени интенсивности и не считались серьезными НЯ.

Закончили 24-недельное исследование 181 больной в группе БА GP2015 и 172 пациента в группе оригинального ЭТЦ. Пациенты обеих групп, у которых на 24-й неделе отмечался по меньшей мере удовлетворительный ответ по критериям EULAR, далее получали БА до 48-й недели (период лечения 2) с целью сравнения эффективности, безопасности и иммуногенности в группах переключенных и продолживших терапию больных [35]. Все пациенты продолжали сопутствующее лечение МТ в стабильной дозе (10–25 мг/нед) до конца исследования.

Был проведен сравнительный анализ динамики DAS28-СРБ, частоты достижения эффекта по критериям EULAR и ACR в группах больных, продолжавших терапию БА GP2015 и переведенных с оригинального ЭТЦ на БА GP2015. Переключение с оригинального ЭТЦ на БА не сопровождалось снижением эффективности: уменьшение DAS28-СРБ за 48 нед составило при продолжении лечения БА 2,9 балла, при переводе с оригинального ЭТЦ на БА — 2,78 балла; частота достижения хорошего/удовлетворительного эффекта по критериям EULAR — 54,4/41,5% и 51,9/44,2% соответственно, также сопоставимой была частота достижения 20, 50 и 70% улучшения по критериям ACR [35].

Переключение с оригинального ЭТЦ на его БА не повлияло на выраженность эффекта и частоту НЯ и в самые

отдаленные сроки (48 нед) [35]. За 48 нед доля пациентов с выявленными АТП была небольшой (<3%) и сопоставимой в обеих группах, в том числе и при переключении с оригинального ЭТЦ на БА: после 24-й недели ни у одного из пациентов в группе переключенных на БА не выявлены АТП, в то время как у 4 пациентов в группе оригинального ЭТЦ они были обнаружены. Причем в группе ЭТЦ был единичный случай выявления нейтрализующих АТП, хотя и в низком титре [35].

Таким образом, 48-недельные результаты РКИ EQUIRA показали:

1. Эффективность и переносимость БА GP2015 сопоставимы с таковыми оригинального ЭТЦ.
2. Переключение пациентов с оригинального ЭТЦ на БА GP2015 не влияло на эффективность, безопасность или иммуногенность ЭТЦ у пациентов с РА среднетяжелого и тяжелого течения.
3. Все параметры эффективности, включая изменение DAS28-СРБ по сравнению с исходным уровнем, частота хорошего/удовлетворительного ответа по критериям EULAR, частота ответа по критериям ACR20/50/70 и все другие параметры эффективности, оцениваемые до 48-й недели, были сравнимыми в двух группах.
4. БА GP2015 хорошо переносился, не обнаружено каких-либо проблем его безопасности. В целом частота НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) до 48-й недели были сопоставимы в группах оригинального ЭТЦ и БА GP2015.

Тем не менее у пациентов нередко формируется негативное отношение к назначению БА или к переключению с оригинального препарата на БА, что приводит к развитию эффекта ноцебо (от лат. *posse* — вредить). Ноцебо — негативный результат активного медикаментозного лечения в клинических испытаниях или в клинической практике, который не может быть объяснен фармакологическими эффектами [36]. Негативные ожидания и эффекты ноцебо

менее известны, чем реакция на плацебо. Эффект ноцебо может быть вызван словесными внушениями, предыдущим негативным опытом, наблюдением за другими больными с негативными последствиями лечения, а также другими контекстуальными факторами и факторами окружающей среды. При анкетировании 1118 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, среди которых 45% получали иФНОα, выяснилось, что только 38% из них слышали о БА [37]. 47% больных, слышавших о БА ($n=383$), были обеспокоены их безопасностью и 39% — их меньшей эффективностью по сравнению с оригинальным препаратом, а это указывает на частое негативное отношение к БА. Только 31% пациентов не испытывали особых опасений по поводу БА, если они были назначены их лечащим врачом [37].

Имеющиеся данные о нейробиологических механизмах воздействия ноцебо свидетельствуют о том, что не-

Таблица 2. НЯ за 24 нед лечения БА GP2015 и референтным ЭТЦ, n (%)
Table 2. AEs over 24 weeks of treatment with BA GP2015 and the reference ETC, n (%)

Показатель	БА GP2015 ($n=186$)	Референтный ЭТЦ ($n=190$)
≥1 НЯ	81 (43,5)	94 (49,5)
≥1 СНЯ	1 (0,5)	5 (2,6)
≥1 НЯ, связанное с лечением	39 (21)	46 (24,2)
≥1 СНЯ, связанное с лечением	0	0
Отмена вследствие НЯ	2 (1,1)	7 (3,7)
Смерть	0	1 (0,5)
НЯ, отмеченные у ≥2% больных:		
реакция в месте инъекции	13 (7)	35 (84)
назофарингит	9 (4,8)	4 (2,1)
повышение уровня АЛТ	8 (4,3)	4 (2,1)
инфекции мочевого тракта	8 (4,3)	8 (4,2)
инфекции верхних дыхательных путей	6 (3,2)	7 (3,7)
боль в спине	5 (2,7)	1 (0,5)
диарея	3 (1,6)	4 (2,1)
бронхит	2 (1,1)	4 (2,1)
цистит	2 (1,1)	4 (2,1)

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Таблица 3. Прекращение лечения БА при РА, ПсА и СпА вследствие эффекта плацебо, по данным РКИ
Table 3. Discontinuation of BA treatment due to the placebo effect in RA, PsA and SpA according to the RCT data

Источник	БА	Число больных, n	Всего отмен, %	Эффект плацебо, %	Эффект плацебо, %	Причина отмены
E. Nikiphorou и соавт., 2015 [42]	ИНФ	39	28,2	45,5	54	Субъективные причины, обострения нет
A. Abdalla и соавт., 2017 [43]	ИНФ	34	14,7	60	40	То же
M. Scherlinger и соавт., 2018 [44]	ИНФ	89	28	56	44	— // —
J. Avouac и соавт., 2018 [45]	ИНФ	182	23,6	21	79	— // —
L. Tweekhuysen и соавт., 2018 [46]	ИНФ	192	25	47	53	— // —
E. Kaltsonoudis и соавт., 2019 [47]	ЭТЦ	45	11	20	80	— // —
L. Tweekhuysen и соавт., 2018 [48]	ЭТЦ	635	8,7	16	84	— // —

гитивный настрой во время лечения, усиление тревожности в ожидании ухудшения состояния активируют нейробиохимические системы, усиливающие передачу боли (холецистокинин и циклооксигеназа), а нейровизуализация показала повышенную активность областей мозга, участвующих в обработке боли и эмоциональной регуляции (префронтальная кора) [38–40]. Гипералгезия обусловлена также гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что выражается в снижении уровня адренокортикотропного гормона и кортизола в условиях воздействия плацебо [41].

В РКИ при переводе больных РА, псориатическим артритом (ПсА) и спондилоартритом (СпА) с оригинальных препаратов на БА отмечено необоснованное прекращение терапии вследствие плацебо [41]. В табл. 3 представлена частота отмен терапии из-за негативного отношения пациентов к переключению с оригинального ГИБП на БА, которая колеблется от 40 до 84%, что не может не сказаться на возможности достижения цели лечения. Все авторы подчеркивают, что объективных признаков нарастания активности заболевания при использовании БА не отмечалось и отмена была связана с негативным отношением пациента.

Симптомами плацебо, по данным литературы [49], могут быть мигрень и головная боль напряжения [50], невропатическая боль [51], фибромиалгия [52], зуд, недомогание [53], кардиоваскулярные проявления [54]. Для верификации причин развития таких НЯ может быть полезной оценка времени появления симптомов, хотя, как указывают многие авторы, лечение приходится прерывать. Необходима большая осведомленность врачей о возможности возникновения эффекта плацебо, в также информирование больных о взаимозаменяемости БА и оригинальных ГИБП.

Основным негативным следствием плацебо является субъективное ощущение нарастания симптомов основного заболевания. Это приводит к неблагоприятным последствиям для здравоохранения [55–56] и может стать причиной: 1) несоблюдения пациентом рекомендаций врача и снижения приверженности лечению; 2) бесполезного

расходования лекарств; 3) повышения финансового бремени, связанного с коррекцией неоптимальных реакций/рецидивом заболевания; 4) увеличения числа симптомов и вызванных ими психологических расстройств; 5) полипрагмазии, обусловленной дополнительным использованием других лекарств для устранения НЯ, что усложняет режим приема препаратов в течение дня и увеличивает затраты на лечение; 6) потери доверия пациента к медицинским работникам/разрыва отношений между врачом и пациентом; 7) учащения случаев повторного обращения к врачу и прекращения участия в клинических испытаниях или реестрах, что влияет на интерпретацию результатов, а также на оценку и разработку новых методов лечения.

В последние годы накоплен клинический опыт переключения с оригинального ГИБП на БА, данные наблюдательных исследований свидетельствуют о безопасности такого переключения при сохранении эффективности терапии [57–67]. Сопоставимость эффективности и безопасности БА и оригинальных иФНОα подтверждена и в ряде систематических обзоров и метаанализов [68–73]. При сравнительной оценке иммуногенности БА ИНФ и АДА с оригинальными препаратами у пациентов с РА и анкилозирующим спондилитом была продемонстрирована аналогичная частота

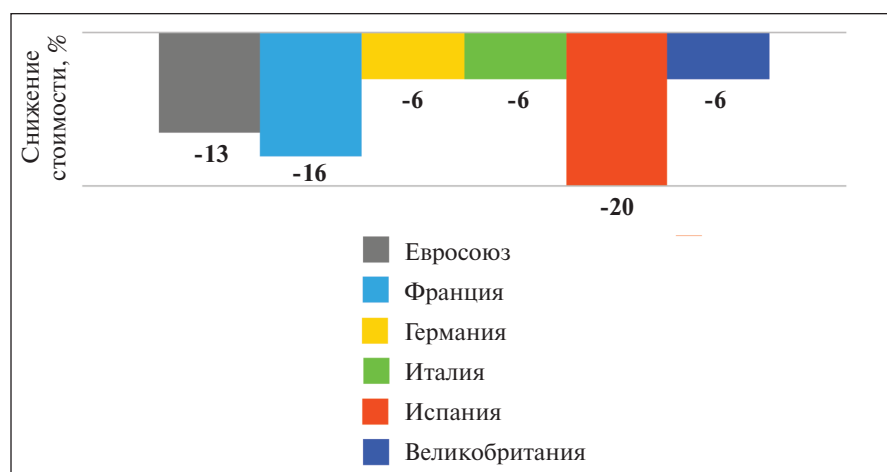


Рис. 2. Снижение стоимости лечения в Евросоюзе в целом и в пяти европейских странах после внедрения БА

Fig. 2. Reduction in treatment costs in the European Union as a whole and in five European countries following the introduction of BA

возникновения АТП ($p > 0,05$); при сравнении с оригинальным препаратом БА ЭТЦ реже вызывал образование АТП, чем БА ИНФ и АДА (относительный риск 0,05; 95% ДИ 0,01–0,21; $p < 0,0001$) [74].

Внедрение в клиническую практику БА приводит к снижению затрат на лечение (рис. 2) [74].

В 2022 г. был опубликован фармакоэкономический анализ переключения с оригинального ГИБП на БА в условиях здравоохранения Российской Федерации. Как показал анализ затрат, проведенный в этом исследовании, БА, за исключением ИНФ, характеризуются меньшей курсовой стоимостью, чем оригинальные ГИБП. Кроме того, было установлено, что наименьшим значением «затраты–эффективность» обладает БА ЭТЦ Эрелзи® [75].

Заключение. Примечательно, что ревматологи первыми начали использовать БА моноклональных антител/растворимых рецепторов. Однако оценка места БА остается актуальной

темой в ревматологии и некоторые врачи с осторожностью относятся к их применению в реальной практике. В связи с появлением на рынке большого числа БА и руководств и рекомендаций по их применению возникает необходимость в изучении клинического и экономического потенциала этих средств. В США БА включены в перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов, т. е. можно заменять оригинальный ГИБП на БА без участия врача или медицинской организации, и, по предложению ЕМА, такое решение должны самостоятельно принимать регуляторные органы каждой страны [76]. Ассоциация ревматологов России разработала предварительные рекомендации по использованию БА в Российской Федерации [77]. В них подчеркивается, что БА, зарегистрированные в нашей стране, сопоставимы с референтными препаратами, но назначение их, как и оригинальных ГИБП, должно быть обоснованным и учитывать мнение врача и пациента, а не определяться только экономическими соображениями [77].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
2. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma WJ, 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.
3. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.].
4. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul;73(7):924–939. doi: 10.1002/acr.24596. Epub 2021 Jun 8.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические Рекомендации. Ревматоидный артрит. 2023 г. [The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Recommendations. Rheumatoid arthritis. 2023].
6. Yu C, Jin S, Wang Y, et al. Remission Rate and Predictors of Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis under Treat-To-Target Strategy in Real-World Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):727–738. doi: 10.1007/s10067-018-4340-7. Epub 2018 Oct 19.
7. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360–1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
8. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Low Disease Activity for Up to 3 Years after Adalimumab Discontinuation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the HOPEFUL-3 Study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 14;19(1):56. doi: 10.1186/s13075-017-1264-6.
9. Beayert R, Fiers W. Tumor necrosis factor and lymphotoxin. In: Mire-Sluis AR, Thorpe R, editors. *Cytokines*. 1st ed. London: Academic Press; 1998. P. 35–60.
10. Насонов ЕЛ. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Русский медицинский журнал* 2000;(17):718–722.
11. [Nasonov EL. Tumor necrosis factor- α is a new target for anti-inflammatory therapy of rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal* 2000;(17):718–722. (In Russ.)].
12. Hira K, Begum AS. Methods for Evaluation of TNF- α Inhibition Effect. *Methods Mol Biol*. 2021;2248:271–279. doi: 10.1007/978-1-0716-1130-2_21.
13. Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите. *Русский медицинский журнал* 2008;(24):1602–1609.
14. [Nasonov EL. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- α inhibitors in rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal* 2008;(24):1602–1609. (In Russ.)].
15. Zhao S, Mysler E, Moos RJ. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2018 Mar 1;10(6):433–445. doi: 10.2217/imt-2017-0155. Epub 2018 Feb 27.
16. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5):CD004525. doi: 10.1002/14651858.CD004525.pub2.
17. Eng G, Stoltzenberg MB, Szkudlarek M. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: A systematic review of cohort studies with focus on dose. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):144–51. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.007. Epub 2013 Jul 6.
18. Buckley F, Finckh A, Huizenda TWJ, et al. Comparative efficacy of novel disease-modifying antirheumatic drugs as a monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to traditional DMARDs: a network meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 May;21(5):409–23. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.5.409.
19. 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 randomized, 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.
20. Camean-Castillo M, Gimeno-Ballester V, Rios-Sanchez E, et al. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Jun;44(3):384–396. doi: 10.1111/jcpt.12795.
21. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials. National registries and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014 May;91:47–55. doi: 10.3899/jrheum.140102.
22. Насонов ЕЛ, Козлов РС, Якушин СБ. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит, вооружен. *Клиническая Микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006;8(4):314–324.
23. [Nasonov EL, Kozlov RS, Yakushin SB. In-

- fectious complications of therapy with tumor necrosis factor blockers: warned means armed. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2006;8(4):314-324. (In Russ.).
21. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The tree-year prospective french research axed tolerance of biotherapy registry. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1884-94. doi: 10.1002/art.24632.
22. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):22-32. doi: 10.1002/art.27227.
23. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1179-84. doi: 10.3899/jrheum.111125. Epub 2012 Apr 1.
24. Strand V, Goncalves J, Isaacs JD. Immunogenicity of biologic agents in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Feb;17(2):81-97. doi: 10.1038/s41584-020-00540-8. Epub 2020 Dec 14.
25. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):707-718. doi: 10.1038/nrrheum.2017.187.
26. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545. Epub 2012 Nov 24.
27. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLoS One*. 2017 Apr 27;12(4):e0175207. doi: 10.1371/journal.pone.0175207. eCollection 2017.
28. Azevedo VF, Galli N, Kleinfelder F, et al. Etanercept biosimilars. *Rheumatol Int*. 2015 Feb;35(2):197-209. doi: 10.1007/s00296-014-3080-5. Epub 2014 Jul 1.
29. European Medicines Agency (EMA) (2013) Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf
30. US Food and Drug Administration (FDA) (2010) Title VII: improving access to innovative medical therapies. Subtitle A: biologic price competition and innovation (BPCIA) Provisions of the Patient Protection and Affordable Care Act (PPACA). [Современная ревматология. 2024;18\(6\):98–106](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/31.KayJ,SchoelsMM,DörnerT,etal.Consensus-basedrecommendationsfortheuseofbiosimilars totreatrheumatological diseases. Ann Rheum Dis. 2018 Feb;77(2):165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. Epub 2017 Sep 2.</p>
<p>32. Karateev D, Belokoneva N. Evaluation of Physicians' Knowledge and Attitudes Towards Biosimilars in Russia and Issues Associated with Their Prescribing. <i>Biomolecules</i>. 2019 Feb 11;9(2):57. doi: 10.3390/biom9020057.</p>
<p>33. Von Richter O, Skerjanec A, Alfoso M, et al. A proposed Etanercept biosimilar: pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its auto injector device with prefilled syringes. <i>Br J Clin Pharmacol</i>. 2017 Apr;83(4):732-741. doi: 10.1111/bcp.13170. Epub 2016 Dec 16.</p>
<p>34. 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, Randomised, Double-Blind EQUIRA Study. <i>RMD Open</i>. 2018 Nov 14;4(2):e000757. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000757. eCollection 2018.</p>
<p>35. 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. <i>Arthritis Res Ther</i>. 2019 May 28;21(1):130. doi: 10.1186/s13075-019-1907-x.</p>
<p>36. Colloca L. The Nocebo effect. <i>Annu Rev Pharmacol Toxicol</i>. 2024 Jan 23;64:171-190. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-022723-112425. Epub 2023 Aug 16.</p>
<p>37. Peyrin-Biroulet L, Lönnfors S, Roblin X, et al. Patient perspectives on biosimilars: a survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. <i>J Crohns Colitis</i>. 2017 Jan;11(1):128-133. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw138. Epub 2016 Jul 31.</p>
<p>38. Palermo S, Benedetti F, Costa T, et al. Pain anticipation: an activation likelihood estimation meta-analysis of brain imaging studies. <i>Hum Brain Mapp</i>. 2015 May;36(5):1648-61. doi: 10.1002/hbm.22727. Epub 2014 Dec 19.</p>
<p>39. Carlino E, Benedetti F. Different contexts, different pains, different experiences. <i>Neuroscience</i>. 2016 Dec 3;338:19-26. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.053. Epub 2016 Jan 28.</p>
<p>40. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, et al. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. <i>Neuroscience</i>. 2007 Jun 29;147(2):260-71. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.020. Epub 2007 Mar 26.</p>
<p>41. Freeman S, Yu R, Egorova N, et al. Distinct neural representations of placebo and nocebo effects. <i>Neuroimage</i>. 2015 May 15;112:197-207. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.015. Epub 2015 Mar 14.</p>
<p>42. Nikiforou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CTP13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. <i>Expert Opin Biol Ther</i>. 2015;15(12):1677-83. doi: 10.1517/14712598.2015.1103733. Epub 2015 Nov 7.</p>
<p>43. Abdalla A, Byrne N, Conway R, et al. Long-term safety and efficacy of biosimilar infliximab among patients with inflammatory arthritis switched from reference product. <i>Open Access Rheumatol</i>. 2017 Mar 7;9:29-35. doi: 10.2147/OARRR.S124975. eCollection 2017.</p>
<p>44. Scherlinger M, Germain V, Labadie C, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: the weight of patient acceptance. <i>Joint Bone Spine</i>. 2018 Oct;85(5):561-567. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.10.003. Epub 2017 Nov 14.</p>
<p>45. Avouac J, Molto A, Abitbol V, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. <i>Semin Arthritis Rheum</i>. 2018 Apr;47(5):741-748. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.002. Epub 2017 Oct 5.</p>
<p>46. Tweehuysen L, van den Bemt BJF, van Ingen IL, et al. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. <i>Arthritis Rheumatol</i>. 2018 Jan;70(1):60-68. doi: 10.1002/art.40324. Epub 2017 Dec 7.</p>
<p>47. Kaltsonoudis E, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Maintained clinical remission in ankylosing spondylitis patients switched from reference infliximab to its biosimilar: an 18-month comparative open-label study. <i>J Clin Med</i>. 2019 Jul 2;8(7):956. doi: 10.3390/jcm8070956.</p>
<p>48. Tweehuysen L, Huiskes VJ, van den Bemt BJ, et al. Open-label non-mandatory transitioning from originator etanercept to biosimilar sb4: 6-month results from a controlled cohort study. <i>Arthritis Rheumatol</i>. 2018 Sep;70(9):1408-1418. doi: 10.1002/art.40516. Epub 2018 Aug 6.</p>
<p>49. Planes S, Villier C, Mallaret M. The noce-</p>
</div>
<div data-bbox=)

- bo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect*. 2016 Mar 17;4(2):e00208. doi: 10.1002/prp2.208. eCollection 2016 Apr.
50. Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia*. 2011 Apr;31(5):550-61. doi: 10.1177/0333102410391485. Epub 2011 Jan 7.
51. Papadopoulos D, Mitsikostas DD. A meta-analytic approach to estimating nocebo effects in neuropathic pain trials. *J Neurol*. 2012 Mar;259(3):436-47. doi: 10.1007/s00415-011-6197-4. Epub 2011 Aug 3.
52. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Jun;109(26):459-65. doi: 10.3238/arztebl.2012.0459. Epub 2012 Jun 29.
53. Liccardi G, Senna G, Russo M, et al. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14(2):104-7.
54. Voelker R. Nocebos contribute to host of ills. *JAMA*. 1996 Feb 7;275(5):345, 347. doi: 10.1001/jama.275.5.345.
55. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*. 2002 Feb 6;287(5):622-7. doi: 10.1001/jama.287.5.622.
56. Mitsikostas DD, Mantonakis L, Chalarakis N. Nocebo in clinical trials for depression: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2014 Jan 30;215(1):82-6. doi: 10.1016/j.psychres.2013.10.019. Epub 2013 Oct 25.
57. Pope J, Hall S, Bombardier C, et al. Post-switch Effectiveness of Etanercept Biosimilar Versus Continued Etanercept in Rheumatoid Arthritis Patients with Stable Disease: A Prospective Multinational Observational Study. *Adv Ther*. 2022 Nov;39(11):5259-5273. doi: 10.1007/s12325-022-02303-1. Epub 2022 Sep 22.
58. Takeuchi T, Nishikawa K, Yamada F, et al. Realworld safety and efficacy of CT-P13, an infliximab biosimilar, in Japanese rheumatoid arthritis patients naive to or switched from biologics. *Mod Rheumatol*. 2022 Jul 1;32(4):718-727. doi: 10.1093/mr/roab068.
59. Glinborg B, Loft AG, Omerovic E, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb;78(2):192-200. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213474. Epub 2018 Nov 5.
60. Melville AR, Yusof Y, Fitton J, et al. Real-world experience of effectiveness of non-medical switch from originator to biosimilar rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3679-3688. doi: 10.1093/rheumatology/keaa834.
61. Kawashiri SY, Shimizu T, Sato S, et al. Switching from originator infliximab to infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis achieving clinical remission (the IFX-SIRIUS study I): Study protocol for an interventional, multicenter, open-label, single-arm and noninferiority clinical trial with clinical, ultrasound, and biomarker assessments. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 24;99(30):e21151. doi: 10.1097/MD.00000000000021151.
62. Cantini F, Benucci M. Focus on biosimilar etanercept – bioequivalence and interchangeability. *Biologics*. 2018 Aug 30;12:87-95. doi: 10.2147/BTT.S126854. eCollection 2018.
63. Brouwer R, Kloster PMT, Masselink JB, Vonkeman HE. Continuous effectiveness and safety after a hospital-wide switch to adalimumab biosimilar: An observational study in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Dec;10(6):e01025. doi: 10.1002/prp2.1025.
64. Scrivo R, Castellani C, Manusco S, et al. Effectiveness of non-medical switch from adalimumab bio-originator to SB5 biosimilar and from ABP501 adalimumab biosimilar to SB5 biosimilar in patients with chronic inflammatory arthropathies: a monocentric observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Mar;41(3):613-619. doi: 10.55563/clinexprheumatol/bf00j9. Epub 2022 Jul 28.
65. Atzeni F, Gerrata E, Bongiovanni S, et al. Efficacy and Safety of Biosimilar and Originator Etanercept in Rheumatoid Arthritis Patients: Real-Life Data. *Isr Med Assoc J*. 2021 Jun;23(6):344-349.
66. Losinska K, Korkosz M, Pripp AH, Haugeberg G. Real-world experience of rituximab biosimilar GP2013 in rheumatoid arthritis patients naive to or switched from reference rituximab. *Rheumatol Int*. 2023 May;43(5):881-888. doi: 10.1007/s00296-023-05307-4. Epub 2023 Mar 16.
67. Avouac J, Molty A, Abitbol V, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Apr;47(5):741-748. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.002. Epub 2017 Oct 5.
68. Ascef BO, Matheus O, Almeida MO, et al. Impact of switching between reference biologics and biosimilars of tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta analysis. *Sci Rep*. 2023 Aug 22;13(1):13699. doi: 10.1038/s41598-023-40222-5.
69. Kim JW, Jung JY, Suh CH. Real-world observational study of biosimilars in inflammatory arthritis treatment: a systematic literature review. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Jan;21(1):57-73. doi: 10.1080/14712598.2020.1812575. Epub 2020 Oct 16.
70. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, et al. Bioequivalence of Biosimilar Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors Compared With Their Reference Biologics: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2016 Oct 18;165(8):565-574. doi: 10.7326/M16-0428. Epub 2016 Aug 2.
71. Moorts RJ, Curiale C, Petersel D, et al. Efficacy and Safety Outcomes for Originator TNF Inhibitors and Biosimilars in Rheumatoid Arthritis and Psoriasis Trials: A Systematic Literature Review. *BioDrugs*. 2018 Jun;32(3):193-199. doi: 10.1007/s40259-018-0283-4.
72. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors and their biosimilars in patients with rheumatoid arthritis having an insufficient response to methotrexate: A network meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2023 Apr;82(3):248-255. doi: 10.1007/s00393-021-01041-z. Epub 2021 Jul 5.
73. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of biosimilars of anti-tumor necrosis factor- α agents in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun*. 2017 May;79:4-16. doi: 10.1016/j.jaut.2017.02.003. Epub 2017 Feb 13.
74. 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. eCollection 2019.
75. Куликов АЮ, Серпик ВГ, Лиля АМ. Фармакоэкономическое обоснование переклечения пациентов с ревматическими заболеваниями с оригинальных генно-инженерных биологических препаратов на биосимиляры в условиях системы здравоохранения России. Современная ревматология. 2022;16(3):1-17.
- [Kulikov AY, Serpik VG, Lila AM. Pharmacoeconomic rationale for switching patients with rheumatic diseases from original biologic disease-modifying antirheumatic drugs to biosimilars in context of the Russian healthcare system. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):1-17. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2022-2S-1-17.
76. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologics*. 2016 Jul;44(4):257-266. doi: 10.1016/j.biologics.2016.03.006. Epub 2016 Apr 23.
77. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-640.
- [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):628-640. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.07.2024/15.10.2024/22.10.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. Author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

Чичасова Н.В <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>

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