

Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований I и III фазы)

Каратеев Д.Е.^{1,1а}, Мазуров В.И.², Зонова Е.В.³, Несмеянова О.Б.⁴, Плаксина Т.В.⁵, Кречикова Д.Г.⁶, Решетько О.В.⁷, Денисов Л.Н.¹, Гордеев И.Г.⁸, Покровская Т.Г.⁹, Антипова О.В.¹⁰, Кропотина Т.В.¹¹, Поварова Т.В.¹², Шестерня П.А.¹³, Ушакова Е.Н.¹⁴, Сорока Н.Ф.¹⁵, Пристром А.М.¹⁶, Еремеева А.В.¹⁷, Черняева Е.В.¹⁷, Иванов Р.А.¹⁷, Усачева Ю.В.¹⁷

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ^{1а}ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия; ⁴ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ⁵ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ⁶НУЗ «Отделенческая больница на ст. «Смоленск» ОАО «РЖД», Смоленск, Россия; ⁷ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия; ⁸ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия; ⁹ФГАУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия; ¹⁰ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск, Россия; ¹¹БУЗ ОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия; ¹²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции «Саратов» П.ОАО «РЖД», Саратов, Россия; ¹³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ¹⁴ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁵УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁶УЗ «1-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁷ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия. ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ^{1а}129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³630099, Новосибирск, ул. Серебренниковская, 42; ⁴454076, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁵603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ⁶214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; ⁷410053, Саратов, Смирновское ущелье, 1; ⁸111539, Москва, ул. Вешняковская, 23; ⁹308015, Белгород, ул. Победы, 85; ¹⁰664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; ¹¹644111, Омск, ул. Березовая, 3; ¹²410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; ¹³660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ¹⁴190068, Санкт-Петербург, Большая Подъяческая ул., 30А; ¹⁵220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8; ¹⁶220013, Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 64; ¹⁷198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А.

В статье приведены результаты международных, многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований (КИ) I и III фазы биоаналога инфликсимаба (ИНФ) – BCD-055. Представлены сравнительные данные о фармакокинетики (ФК), эффективности и безопасности BCD-055 и оригинального препарата у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (АС).

Цель исследования: КИ I фазы ASART-1 проводилось для доказательства фармакокинетической эквивалентности и равной безопасности препаратов BCD-055 и Ремикейд® (РЕМ), КИ III фазы ASART-2 – для установления не меньшей эффективности и равной безопасности препарата BCD-055 в сравнении с препаратом РЕМ у больных активным АС.

Пациенты и методы. Критерии включения и невключения в обоих исследованиях, основные методики обследования, схема применения препаратов были аналогичными. Всего в анализ включено 199 пациентов. В результате рандомизации (1:1 в ASART-1, 2:1 в ASART-2) пациенты были распределены на две группы и получали BCD-055 или оригинальный препарат в дозе 5 мг/кг на 0–2–6-й неделе, затем каждую 8-ю неделю. Первичной конечной точкой для оценки ФК были: площадь под кривой «концентрация – время» до достижения равновесного состояния ($AUC_{(0-t_{max})}$), максимальная концентрация ИНФ в равновесном состоянии ($C_{max,ss}$). Эффективность оценивалась по достижению критерия ASAS20 на 30-й неделе. Безопасность препаратов определяли по общей частоте случаев развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и нежелательных явлений (НЯ), частоте случаев НЯ 3–4-й степени токсичности, случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НЯ и СНЯ.

Результаты. В анализ ФК (ASART-1) был включен 81 пациент, в анализ эффективности и безопасности (ASART-2) – 199.

Значения $AUC_{(0-tau)}$ составляли $25\,420\,996,25 \pm 11\,635\,015,74$ (нг/мл) · ч для BCD-055 и $26\,114\,705,71 \pm 121\,023\,376,9$ (нг/мл) · ч для оригинального ИНФ ($p > 0,05$). $C_{max,ss}$ после введения BCD-055/РЕМ равнялась $122\,752\,999\,401 - 151\,553$] и $119\,844\,98\,120 - 132\,772$] нг/мл соответственно ($p > 0,05$). ASAS20 на 30-й неделе достигли 81,30 и 67,74% пациентов в группе BCD-055 и РЕМ соответственно ($p = 0,061$). При анализе дополнительных конечных точек (индексы BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, показатели качества жизни, экскурсия грудной клетки, счет патологически измененных суставов) достоверных различий в эффективности между группами биоаналога и оригинального препарата не выявлено. На протяжении исследования какие-либо НЯ зарегистрированы у 48,48 и 58,21% пациентов в группах BCD-055 и РЕМ соответственно. Инфузионная реакция развилась у 1 (0,76%) пациента в группе BCD-055 и у 1 (1,49%) в группе препарата сравнения ($p = 1,000$).

Выводы. Параметры ФК были эквивалентны для BCD-055 и оригинального ИНФ, препарат BCD-055 характеризовался не меньшей эффективностью и равной безопасностью по сравнению с оригинальным ИНФ при применении у пациентов с АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; инфликсимаб (Ремикейд®); биоаналог; BCD-055.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Зонова ЕВ и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований I и III фазы). Современная ревматология. 2017;11(3):14–25.

Comparative efficacy and safety of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis (results of international, multiple-center, double-blind phase I and phase III clinical studies)

Karateev D.E.^{1,1a}, Mazurov V.I.², Zonova E.V.³, Nesmeyanova O.B.⁴, Plaksina T.V.⁵, Krechikova D.G.⁶, Reshetko O.V.⁷, Denisov L.N.¹, Gordeev I.G.⁸, Pokrovskaya T.G.⁹, Antipova O.V.¹⁰, Kropotina T.V.¹¹, Povarova T.V.¹², Shesternya P.A.¹³, Ushakova E.N.¹⁴, Soroka N.F.¹⁵, Pristrom A.M.¹⁶, Eremeeva A.V.¹⁷, Chernyaeva E.V.¹⁷, Ivanov R.A.¹⁷, Usacheva U.V.¹⁷

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ^{1a}Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia; ³City Clinical Polyclinic One, Novosibirsk, Russia; ⁴Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ⁵N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ⁶Sectional Hospital at the Smolensk Station, OAO «RZhD», Smolensk, Russia; ⁷Saratov Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia; ⁸O.M. Filatov Moscow City Clinical Hospital 15, Moscow, Russia; ⁹Belgorod National Research University, Belgorod, Russia; ¹⁰Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia; ¹¹Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia; ¹²Railway Clinical Hospital at the Saratov II Station OAO «RZhD», Saratov, Russia; ¹³prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁴Clinical Rheumatology Hospital 25, Saint-Petersburg, Russia; ¹⁵City Clinical Hospital Nine, Minsk, Republic of Belarus; ¹⁶City Clinical Hospital One, Minsk, Republic of Belarus; ¹⁷JSC «BIOCAD», Saint Petersburg, Russia.

^{134A}, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ^{1a}129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2; ³⁴¹, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ³⁴², Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099; ⁴⁷⁰, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ³¹⁹⁰, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; ⁶¹⁵, 1st Krasnoflotskiy Ln., Smolensk 214025; ⁷¹, Smirnovskoe ushelie, Saratov 410053; ⁸²³, Veshnyakovskaya Str., Moscow 111539; ⁸⁵, Pobedy Str., Belgorod 308015; ¹⁰¹¹⁸, Baikalskaya St., Irkutsk 664046; ¹¹³, Berezovaya St., Omsk 644111; ¹²⁷, 1st Stations Proezd, Saratov 410004; ¹³¹, Partizana Zheleznyaka St, Krasnoyarsk 660022, Russia; ^{1430A}, Bolshaya Podyacheskaya St., Saint-Petersburg 190068; ¹⁵⁸, Semashko St., Minsk, Republic of Belarus 220045; ¹⁶⁶⁴, Nezavisimosti Pr., Minsk, Republic of Belarus 220013; ^{1734A}, Svyaz St., Strelnya, Saint Petersburg 198515.

This article presents results from two clinical trials of infliximab biosimilar, BCD-055, including comparative data on the pharmacokinetics (PK), efficacy and safety of BCD-055 and innovator infliximab (IFX) in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Objective: The purpose of phase I clinical study ASART-1 was to evaluate the pharmacokinetic and safety profile of BCD-055 and to prove its equivalence with Remicade®, phase III study ASART-2 was conducted to evaluate the efficacy and tolerability of BCD-055 in comparison with Remicade® in patients with active AS.

Patients and methods: Both studies were conducted as international multi-center randomized double-blind studies in direct comparison with innovator IFX. Inclusion and exclusion criteria, main examination methods, and drug regimens were the same in both trials. A total of 199 patients were enrolled in the studies. After the screening, the patients were stratified by CRP and BASDAI score, randomized (1:1 ratio in ASART-1; 2:1 ratio in ASART-2) into 2 arms and received BCD-055 or innovator IFX at a dose 5 mg/kg IV at 0, 2, 6 and then every 8 weeks (up to week 54). The primary endpoint for PK profile evaluation was the area under the concentration-time curve ($AUC_{(0-tau)}$), maximum serum concentration of infliximab at steady state $C_{max,ss}$. Efficacy was assessed by achieving ASAS20 at week 30, the endpoints for safety profile were the incidence of adverse events and serious adverse events during the maintenance-dosing phase and withdrawals from the study due to the safety reasons.

Results: A total of 81 patients (ASART-1 study) were included in PK analysis, 199 patients were in efficacy and safety analysis. $AUC_{(0-tau)}$ value were $25,420,996.25 \pm 11,635,015.74$ (ng/ml) $C_{max,ss}$ for BCD-055 and $26,114,705.71 \pm 12,102,376.9$ (ng/ml) · h for INF innovator ($p > 0.05$). $C_{max,ss}$ for BCD-055/Remicade® was $122,752\,999\,401 - 151,553$] ng/ml and $119,844\,98\,120 - 132,772$] ng/ml, respectively ($p > 0.05$). ASAS20 was achieved at week 30 by 81.30% of the patients in the BCD-055 group, and 67.74% in the INF innovator group ($p = 0.061$). The analysis of secondary endpoints (BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, quality of life, chest excursion, and number of pathologically changed joints) showed no difference between the biosimilar and innovator groups. BCD-055 and innovator IFX showed highly similar safety profiles in both studies without cases of unexpected toxicity. The rates of AEs were equivalent for both drugs and were 48.48% and 58.21% of patients in the BCD-055 and Remicade®, respectively.

Conclusion: BCD-055 is found to be equivalent in terms of PK, and showed the similarity in efficacy and safety profile compared with innovator IFX in patients with active AS.

Key words: *ankylosing spondylitis; infliximab; Remicade®; biosimilar; BCD-055.*

Contact: *Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru*

For reference: *Karateev DE, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative efficacy and safety of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis (results of international, multiple-center, double-blind phase I and phase III clinical studies). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3):14–25.*

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-14-25>

Фактор некроза опухоли (ФНО) α является плеiotропным цитокином, играющим ключевую роль в поддержании гомеостаза и патогенезе многих иммуновоспалительных заболеваний [1]. Прошло 40 лет с момента описания фактора сыворотки, вызывающего некроз опухолей, 30 лет после клонирования и очистки ФНО и почти 20 лет после одобрения первого препарата, ингибирующего ФНО α [1, 2]. ФНО α – один из наиболее мощных индукторов воспалительного ответа, ключевой регулятор врожденного иммунитета, он играет важную роль в регуляции Th1-иммунного ответа против внутриклеточных бактерий и некоторых вирусных инфекций. Нарушение иммунорегуляторной активности ФНО α может приводить к широкому спектру патологических процессов, включая иммуновоспалительные заболевания [3].

В 1992 г. химерные моноклональные антитела (мАТ) к ФНО α – инфликсимаб (ИНФ) – были впервые применены для лечения ревматоидного артрита (РА) у человека, а в 1999 г. ИНФ был официально разрешен для клинического применения у пациентов с РА. Препараты класса ингибиторов ФНО α (иФНО α) фактически являются родоначальниками генно-инженерной биологической терапии иммуновоспалительных заболеваний [3]. ИНФ представляет собой химерные антитела, на 25% состоящие из мышинных аминокислот (Vh- и VI-домены) и на 75% – из аминокислот человека (ChI- и Fc-константный участок молекулы IgG). На фоне лечения ИНФ наблюдается снижение сывороточной концентрации интерлейкина (ИЛ) 6, 1, коррелирующее со снижением уровня острофазовых белков и медиаторов (ИЛ8, металлопротеиназ, оксида азота, коллагеназы, стромелизина), участвующих в развитии воспаления и повреждении тканей [3]. В настоящее время ИНФ применяется также для лечения заболеваний из группы спондилоартритов (анкилозирующий спондилит – АС, псориазический артрит – ПсА), псориаза, ювенильного идиопатического артрита и воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и язвенный колит).

Появление в клинической практике генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повысило эффективность терапии, однако стоимость лечения также существенно возросла. Одним из решений проблемы доступности высокоэффективной терапии для большего числа пациентов является разработка более дешевых неоригинальных препаратов – биоаналогов ГИБП, обладающих параметрами эффективности, безопасности и иммуногенности, соответствующими таковым оригинального препарата [4–6]. Биоаналоги иФНО α уже разработаны и внедрены в клиническую практику [4].

Важно помнить, что биоаналоги не являются «дженериками» ГИБП, так как представляют собой крупные белковые молекулы сложной структуры, для создания которых используются живые клетки и ткани, при этом в процессе биотехнологического производства молекула может подвергаться структурным посттрансляционным изменениям

[7, 8]. В связи с этим биоаналоги часто также называют «биосимилярами» («biosimilars»), т. е. «биологически подобными» оригинальным препаратам веществами. Правила разработки и исследования биоаналогов регламентируются ведущими мировыми регуляторными системами, такими как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) и Федеральное агентство по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания США (FDA). Наиболее важным при исследовании биоаналогов является доклинический этап, на котором проводится тщательная оценка качества с изучением структуры белка, посттрансляционной модификации и функциональной активности препарата. В отличие от оригинальных ГИБП, при разработке которых большое внимание уделяется широкомасштабным рандомизированным плацебоконтролируемым исследованиям I, II и III фазы, программа клинических исследований биоаналогов менее обширна. Целью клинического исследования III фазы является доказательство эквивалентности биоаналога и оригинального препарата по эффективности, безопасности и иммуногенности у чувствительной категории пациентов [8, 9]. Правила разработки биоаналогов ГИБП являются достаточно жесткими и обеспечивают высокую степень их сопоставимости с оригинальным препаратом в отличие от ряда применяющихся преимущественно в странах третьего мира средств (так называемых *intended copies*), не прошедших соответствующих проверок [8].

В настоящее время в Европе уже одобрено три биоаналога ИНФ [10–12]. Отечественная компания ЗАО «БИОКАД» разработала собственный препарат ИНФ (BCD-055), являющийся биоаналогом оригинального препарата Ремикейд® (РЕМ). Комплексные физико-химические испытания, исследования биологической активности *in vitro* и *in vivo*, исследования фармакокинетики и токсичности у лабораторных животных, проведенные в прямом сравнении с оригинальным препаратом, свидетельствовали об отсутствии значимых различий в основных характеристиках и эффектах препаратов BCD-055 и РЕМ и позволили продолжить сравнительное изучение препарата BCD-055 и препарата РЕМ у человека с целью доказательства эквивалентности терапевтического действия у целевой популяции больных.

Цель исследования. В статье представлены данные КИ I и III фазы российского биоаналога ИНФ (BCD-055), задачей которых являлось доказательство сопоставимой фармакокинетики (ФК), эффективности, безопасности и иммуногенности препарата BCD-055 и оригинального ИНФ.

Пациенты и методы. ASART-1 и ASART-2 являются международными многоцентровыми рандомизированными двойными слепыми исследованиями, проведенными в прямом сравнении с оригинальным препаратом. Исследования выполнены на базе 16 клинических центров России и Белоруссии. КИ I фазы ASART-1 проводилось с целью доказательства фармакокинетической эквивалентности и

равной безопасности препаратов BCD-055 и PEM, период наблюдения составил 58 нед, КИ III фазы ASART-2 — с целью установления не меньшей эффективности препарата BCD-055 в сравнении с препаратом PEM при многократном применении, а также оценки безопасности BCD-055 у больных активным АС. К настоящему времени проанализирован основной этап исследования (30 нед), исследование продолжается. Всего в анализ включено 199 пациентов.

Критерии включения и невключения в оба исследования, основные методики обследования, схема применения препаратов были аналогичными. На основании скринингового обследования пациентов стратифицировали в зависимости от исходного уровня СРБ (нормальный/повышенный) и значения индекса BASDAI (4–6 баллов/>7 баллов), путем рандомизации распределяли в одну из двух групп (оригинальный ИНФ или биоаналог) в соотношении 1:1 в ASART-1 и 1:2 в ASART-2. Пациенты одной группы получали исследуемый препарат BCD-055 (ASART-1, n=45; ASART-2, n=132) в дозе 5 мг/кг в виде многократной внутривенной инфузии, пациенты другой группы — препарат сравнения PEM (ASART-1, n=46; ASART-2, n=67) в аналогичной дозе, в обеих группах препарат вводили на неделе 0–2–6–14–22–30–38–46–54.

Основные критерии включения в ASART-1, 2:

- письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- диагноз АС, согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, установленный не менее чем за 3 мес до момента скринингового обследования;
- BASDAI ≥ 4 при условии применения НПВП на протяжении 3 мес, предшествующих началу скринингового обследования;
- боль в спине, интенсивность которой ≥ 4 ед. при оценке по ранговой шкале (шкала от 0 до 10 ед.).

Основные критерии невключения:

- предшествующая терапия АС любыми ГИБП (включая и ФНО α);
- тотальный анкилоз позвоночника;
- установленная гиперчувствительность к химерным белкам (мышы/человека) и любым компонентам исследуемых препаратов;
- гепатит В, активный гепатит С, ВИЧ-инфекция, сифилис, опоясывающий лишай;
- установленный диагноз туберкулеза, латентные формы туберкулеза;
- недавно перенесенные генерализованные инфекции или другие заболевания, которые повышают риск развития у больного нежелательных явлений (НЯ) в ходе применения исследуемой терапии или могут повлиять на оценку выраженности симптомов основного заболевания, маскировать, усиливать, изменять симптомы основного заболевания или вызывать клинические и лабораторно-инструментальные симптомы, сходные с таковыми при АС;
- масса тела >120 кг;
- использование глюкокортикоидов (ГК) в дозе >10 мг/сут в пересчете на преднизолон и внутрисуставное введение ГК менее чем за 4 нед до исследования, прием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая гидроксихлорохин, хлорохин, сульфасалазин или метотрексат менее чем за 4 нед до исследования, лефлуномида

менее чем за 12 нед до исследования; алкилирующих агентов в любое время в течение 12 мес до начала исследования;

- наличие любых психических заболеваний, включая тяжелые депрессивные расстройства и/или суицидальные мысли;
- нестабильная стенокардия;
- инфаркт миокарда, перенесенный менее чем за 1 год до исследования;
- наличие злокачественных новообразований;
- вакцинация живыми или аттенуированными вакцинами в любое время в течение 8 нед до начала скринингового обследования;
- наркомания, алкоголизм;
- беременность и кормление грудью.

В ходе исследования ASART-1 и ASART-2 в качестве сопутствующей терапии запрещалось использование любых БПВП, таких как метотрексат и сульфасалазин. У пациентов, получавших БПВП, препараты отменяли при включении в исследование. Допускалось использование ГК перорально в стабильной дозе ≤ 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон), если ГК были назначены за 4 нед или более до включения в исследование. Допускалось участие в исследовании больных, не принимающих НПВП из-за их непереносимости или наличия противопоказаний.

ФК препаратов оценивалась по следующим основным параметрам: площадь под кривой «концентрация — время» до достижения равновесного состояния ($AUC_{(0-t_{max})}$), максимальная концентрация (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), период полувыведения ($T_{1/2}$); и по дополнительным параметрам: суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию препарата (AUMC), константа элиминации (K_{el}), среднее время пребывания в организме молекулы препарата (MRT), общий клиренс (Cl) и объем распределения (V_d).

Эффективность терапии оценивалась путем определения частоты достижения ответа на терапию, соответствующего критерию ASAS20. Пациент считался достигшим ASAS20, если у него было зарегистрировано как относительное (равное 20%), так и абсолютное (равное 1 ед.), улучшение оценки по 3 из 4 критериев: оценка боли пациентом по числовой ранговой шкале (ЧРШ); оценка активности заболевания пациентом по ЧРШ; оценка функциональной активности по индексу BASFI; оценка активности заболевания по индексу BASDAI. При этом не должно было регистрироваться как относительного (равного 20%), так и абсолютного (равного 1 ед.) ухудшения по одному оставшемуся критерию.

Для оценки достижения первичной конечной точки выполнялось сравнение значений описанных выше показателей на этапе скрининга и на момент 6-го визита (30-я неделя). Эффективность также оценивалась по таким показателям, как улучшение по критериям ASAS40, индексы BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, изменения экскурсии грудной клетки, число болезненных периферических суставов (из 44), а также изменение качества жизни по результатам опросника SF36.

В основную популяцию для анализа эффективности (per protocol — PP) были включены все больные, прошедшие 30 нед исследования. Из 199 пациентов, вошедших в исследование и получивших хотя бы одно введение препарата, 13 выбыли из-за развития НЯ/серьезных НЯ (СНЯ), по 1 пациенту в каждой группе выпали из-под наблюдения, 2 пациента

в группе исследуемого препарата прекратили участие в исследовании из-за низкой комплаентности, 1 — в связи с отзывом информированного согласия. Необходимо отметить, что из 13 пациентов, выбывших по причине НЯ/СНЯ, 4 пациента выбыли сразу после визита на 30-й неделе и были включены в популяцию для оценки эффективности РР. В целом популяцию РР составили 185 человек. Дополнительно эффективность оценивалась в популяции Intent-to-treat (ИТТ), т. е. у всех пациентов, получивших хотя бы одно введение ИНФ.

В анализ безопасности были включены все больные, получившие хотя бы одно введение препарата VCD-055 или РЕМ (n=199). Безопасность препаратов оценивалась по общей частоте случаев развития СНЯ и НЯ, частоте случаев НЯ 3–4-й степени токсичности, включая отклонения лабораторных показателей у больных обеих групп на протяжении всего периода наблюдения. Оценивали также частоту случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ и СНЯ.

Иммуногенность определяли путем анализа образцов сыворотки пациентов на наличие связывающих антител (САТ), при обнаружении САТ определяли их нейтрализующую активность (нейтрализующая активность связывающих антител, нейтрализующие антитела — НАТ). Уровень САТ к ИНФ исследовали в Центральной лаборатории с использованием валидированных методов твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Выявление НАТ к ИНФ в сыворотке крови пациентов проводили с использованием валидированного клеточного метода на культуре клеток Нек-blue TNF- α Cells. Иммуногенность оценивали по доле больных в каждой группе, у которых были выявлены САТ и/или НАТ к ИНФ на этапе скрининга, на 14-й и 30-й неделях. В анализ были включены пациенты, получившие хотя бы одно введение препарата, у которых было как минимум 2 образца сыворотки крови для исследования, один из которых взят на этапе скрининга. Данным условиям соответствовали 125 пациентов в группе VCD-055 и 63 пациента в группе РЕМ.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 и языка программирования для статистической обработки данных R.

Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных, видом распределения. Для данных, распределенных по нормальному закону распределения, использовались следующие критерии: двухвыборочный критерий Стьюдента и дисперсионный анализ; для данных, распределенных по закону, отличному от нормального, — критерии Манна–Уитни и Вилкоксона.

Для описания категориальных данных применяли проценты или доли. Статистическое сравнение категориальных данных проведено с использованием точного теста Фишера или критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие с обязательством придерживаться всех необходимых правил для настоящего клинического исследования. В анализ ФК были включены пациенты, у которых было пропущено/отсутствовало не более 2 образца крови для исследования показателей ФК: 40 пациентов из группы исследуемого препарата и 41 из

группы препарата сравнения. В анализ эффективности в популяции пациентов, завершивших анализируемый период 30 нед (популяция РР), было включено 185 пациентов: 123 из них входили в группу препарата VCD-055 и 62 — в группу РЕМ. Основные демографические характеристики и характеристики АС были сопоставимы у пациентов обеих групп (табл. 1). Оценка безопасности проводилась у больных, получивших хотя бы по одному введению ИНФ (n=199): 132 пациента в группе исследуемого препарата и 67 в группе препарата сравнения. Сопоставимым было число пациентов, имеющих сопутствующую патологию, при этом основную долю составляли заболевания сердечно-сосудистой системы, встречавшиеся более чем у 10% пациентов в каждой группе. Наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь (11,36% пациентов в группе препарата VCD-055 и 17,91% в группе препарата сравнения; p=0,291). Также распространенной сопутствующей патологией являлись заболевания желудочно-кишечного тракта, в подавляющем большинстве случаев представленные хроническим гастритом и гастродуоденитом (9,09 и 11,94% пациентов в группах исследуемого препарата и препарата сравнения соответственно; p=0,702), остальные заболевания наблюдались значительно реже.

Фармакокинетика

В ходе КИ ASART-1 получены доказательства эквивалентности фармакокинетических показателей препаратов VCD-055 и РЕМ как при однократном, так и при многократном введении. На рис. 1, 2 представлена динамика концентрации ИНФ при введении исследуемого препарата и препарата сравнения. Значения $AUC_{(0-tau)}$ (площадь под кривой концентрации ИНФ — время после 5-й инфузии препарата VCD-055 или препарата РЕМ в равновесном состоянии) составляли $25\,420\,996,25 \pm 11\,635\,015,74$ (нг/мл)·ч для ИНФ в группе исследуемого препарата и $26\,114\,705,71 \pm 12\,102\,376,9$ (нг/мл)·ч для ИНФ в группе препарата сравнения (p>0,05). Максимальные концентрации ИНФ в равновесном состоянии ($C_{max,ss}$) после введения VCD-055/РЕМ составили $122\,752$ [99 401–151 553] и $119\,844$ [98 120–132 772] нг/мл соответственно (p>0,05). Рассчитанные 90% доверительные интервалы (ДИ) для отношения средних геометрических $C_{max,ss}$ препарата VCD-055 к $C_{max,ss}$ препарата РЕМ равнялись 90,16–117,32%; для $AUC_{(0-tau)}$ — 81,35–121,13%. Дополнительно были проанализированы 90% ДИ для отношений $AUC_{(0-336)}$ и C_{max} препаратов после однократного введения. Рассчитанный показатель $AUC_{(0-336)}$ после однократного введения составил $26\,839\,872$ [19 373 494–33 678 176] (нг/мл)·ч в группе VCD-055 и $26\,020\,048$ [21 199 944–32 359 816] (нг/мл)·ч в группе РЕМ (p>0,05). Максимальные концентрации ИНФ в сыворотке (C_{max}) после однократного введения равнялись $182\,655$ [129 407,5–270 056] нг/мл для исследуемого препарата и $183\,812$ [142 028–262 636] нг/мл для препарата сравнения (p>0,05). Рассчитанные 90% ДИ для отношения средних геометрических C_{max} препарата VCD-055 к C_{max} оригинального ИНФ составили 82,70–109,83%; для $AUC_{(0-336)}$ — 86,40–110,09%.

ДИ не выходят за установленные пределы биоэквивалентности (80–125%), следовательно, можно сделать заключение об эквивалентности фармакокинетических свойств препаратов VCD-055 и РЕМ как при однократном, так и при многократном внутривенном введении.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Основные демографические данные и характеристики заболевания у пациентов группы BCD-055 и PEM

Показатель	BCD-055 (n=123)	Группа (n=62)	p
Возраст, годы, среднее (СО)	38,2 (9,6)	39,0 (10,9)	0,633*
Европеоидная раса, n (%)	122 (99,19)	62 (100)	1,000***
Монголоидная раса, n (%)	1 (0,81)	0 (0,00)	1,000***
Мужчины, n (%)	93 (75,61)	45 (72,58)	0,789***
Женщины, n (%)	30 (24,39)	17 (27,42)	0,789***
Продолжительность заболевания, мес, медиана [Ир]	51,6 [20,0; 120,0]	36,5 [13,40; 88,0]	0,207**
Исходная оценка активности АС и функциональных нарушений, медиана [Ир]:			
BASDAI	6,3 [5,30; 7,40]	5,80 [5,10; 6,70]	0,067**
BASMI	4,0 [2,8; 5,0]	3,8 [2,4; 4,6]	0,510**
BASFI	4,9 [2,8; 6,1]	3,55 [1,9; 6]	0,109**
MASES	2 [1; 5]	3 [1; 5]	0,405**
Оценка активности заболевания пациентом (по ЧРШ), баллы, медиана [Ир]	7[6; 8]	7 [5; 8]	0,544**
Оценка боли пациентом (по ЧРШ), баллы, медиана [Ир]	7[5; 8]	7[5; 7]	0,276**
Оценка экскурсии грудной клетки, см, медиана [Ир]	2,9 [2; 4,3]	3,15 [2; 4,3]	0,573**
Число патологически измененных суставов, медиана [Ир]	2 [1; 6]	2 [0; 5]	0,611**
Предшествующая терапия АС, n (%):			
сульфасалазин	43 (34,96)	23 (37,10)	0,901****
метотрексат	16 (13,01)	9 (14,52)	0,956****
ГК	13 (10,57)	11 (17,74)	0,255****
лефлуномид	4 (3,25)	0	0,303***
антималярийные препараты	2 (1,63)	1 (1,61)	1,000***
азатиоприн	0	1 (1,61)	0,335***

Примечание. * – двусторонний критерий Стьюдента; ** – двусторонний критерий Манна–Уитни; *** – двусторонний точный критерий Фишера, **** – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. СО – стандартное отклонение, Ир – интерквартильный размах.

Эффективность

Данные об эффективности, полученные в КИ ASART-2, продемонстрировали равную эффективность исследуемого препарата и препарата сравнения по всем оценочным критериям. Число пациентов, достигших ASAS20, было равнозначным в обеих группах и составило 100 (81,30%) и 42 (67,74%; $p=0,061$, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса) в группах BCD-055 и PEM соответственно (рис. 3). Границы 95% ДИ для разницы пропорции пациентов, достигших ASAS20, в группах составляют [-1,18%; 28,29%] и находятся в пределах установленной протоколом границы не меньшей эффективности ($\delta=-17,5\%$), что является доказательством не меньшей эффективности исследуемого препарата BCD-055 в сравнении с оригинальным препаратом ИНФ.

Дополнительно проводилась оценка ASAS40, данные были сходны с таковыми для ASAS20: доля пациентов с АС, достигших улучшения, соответствующего ASAS40, была несколько выше в группе исследуемого препарата как на 14-й, так и на 30-й неделе (рис. 4). Однако эти различия не были статистически значимыми ($p>0,05$), что указывает на сопоставимость групп по анализируемому параметру на протя-

жении 30 нед исследования и сходный эффект препаратов ИНФ (исследуемого препарата и препарата сравнения) в отношении достижения ASAS20/40.

При анализе дополнительных конечных точек для оценки эффективности (индексы BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, показатели качества жизни, экскурсия грудной клетки, счет патологически измененных суставов) было установлено, что каждый из анализируемых параметров характеризовался достоверным резким улучшением уже к моменту оценки на 14-й неделе, сохранявшимся вплоть до 30-й недели и имевшим одинаковую интенсивность как в группе исследуемого препарата, так и в группе препарата сравнения (табл. 2). Лишь по одному показателю (BASFI к 30-й неделе) динамика на фоне введения BCD-055 оказалась достоверно лучше, чем на фоне введения препарата сравнения, что в целом не меняет общую картину полной сопоставимости результатов лечения.

Безопасность

В ходе 30-недельного наблюдения исследуемый препарат и препарат сравнения продемонстрировали благоприят-

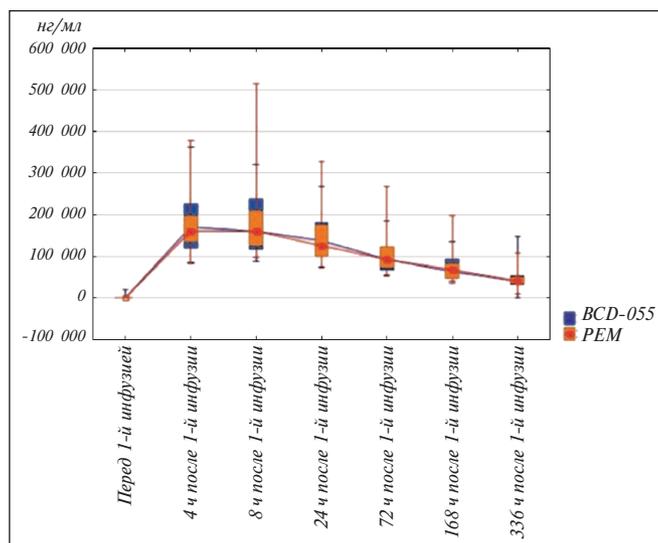


Рис. 1. Динамика концентраций ИНФ в крови пациентов после однократного введения препарата BCD-055 или PEM (приведены медианы с интерквартильным размахом, минимумы и максимумы)

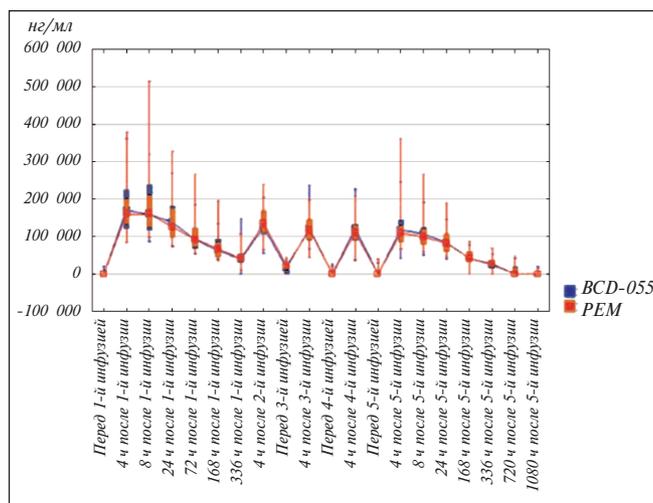


Рис. 2. Динамика концентраций ИНФ в крови пациентов при многократном введении препарата BCD-055 или PEM (приведены медианы с интерквартильным размахом, минимумы и максимумы)

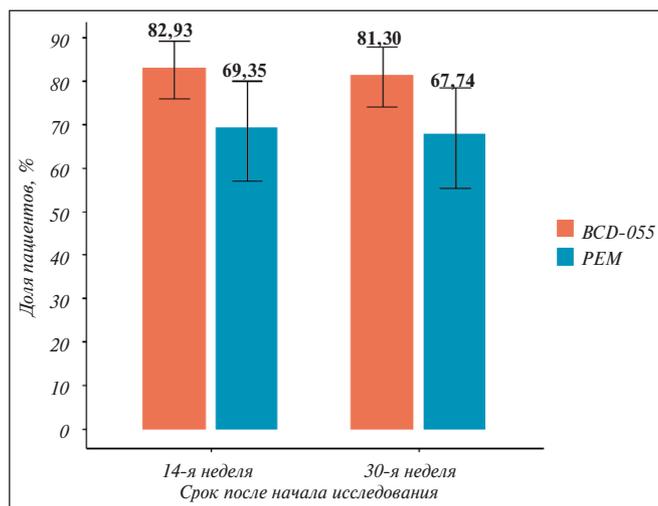


Рис. 3. ASART-2. Результаты оценки ASAS20 в популяции PP

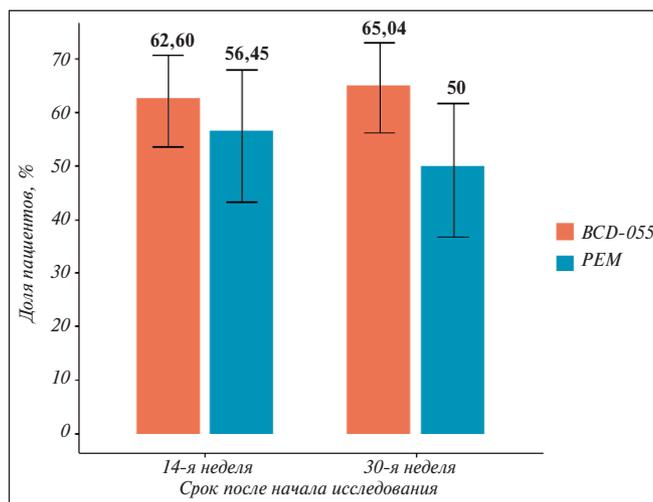


Рис. 4. ASART-2. Результаты оценки ASAS40 в популяции PP

ные профили безопасности и переносимости, по спектру НЯ достоверно не отличающиеся друг от друга. Не зарегистрировано ни одного случая летального исхода. Спектр зарегистрированных НЯ в целом соответствовал данным литературы и инструкции по медицинскому применению оригинального препарата ИНФ (PEM), т. е. все зарегистрированные НЯ были ожидаемыми.

В анализ безопасности ASART-2 были включены все больные, получившие хотя бы одно введение препарата BCD-055 или PEM (n=199). На протяжении исследования какие-либо НЯ возникли у 64 (48,48%) пациентов в группе препарата BCD-055 и у 39 (58,21%) в группе препарата PEM. Совокупная частота НЯ, связанных, по мнению исследователей, с проводимой терапией, составила 29 (21,97%) в группе препарата BCD-055 и 22 (32,84%) в группе препарата PEM (p=0,137). При этом совокупная частота НЯ 3–4-й степени, связанных, по мнению исследователей, с исследуемой терапией, составила 8 (6,06%) в группе препарата

BCD-055 и 5 (7,46%) в группе препарата PEM (p=0,765). На протяжении 30 нед исследования СНЯ (как связанные, так и не связанные с препаратом) были выявлены в общей сложности у 5 пациентов в группе исследуемого препарата и у 3 в группе препарата сравнения (причем у 1 пациента группы PEM зарегистрировано 2 СНЯ). Различий между группами в частоте СНЯ не установлено (p=1,00). Также не показано различий в частоте возникновения связанных с препаратом СНЯ, зафиксированных у 2 пациентов в группе BCD-055 и у 2 в группе PEM (p=0,604; табл. 3). Инфузионная реакция развилась у 1 пациента в каждой группе (0,76 и 1,49%, в группах исследуемого препарата и препарата сравнения; p=1,000), оба случая разрешились без последствий. У пациента в группе PEM по решению врача-исследователя лечение отменено, и пациент досрочно исключен из исследования.

Среди НЯ у пациентов в обеих группах наиболее часто регистрировалось повышение артериального давления (АД),

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Динамика индексов активности, функциональных нарушений при АС и качества жизни в ходе исследования у пациентов группы ВCD-055 (n=123) и РЕМ (n=62)

Индекс	Группа	Этап скрининга	р*	14-я неделя	р*	30-я неделя	р*	
BASDAI	VCD-055	6,4 (1,4)	0,135	3,0 (1,7)	0,608	3,0 (1,9)	0,873	
	РЕМ	6,1 (1,4)		3,1 (1,8)		3,0 (2,1)		
BASMI	VCD-055	4,4 (3,2)	0,326	3,3 (1,8)	0,287	3,0 (1,5)	0,477**	
	РЕМ	4,5 (4,4)		3,3 (3,1)		3,0 (1,4)		
BASFI	VCD-055	4,6 (2,3)	0,211	2,3 (2,0)	0,805	2,1 (2,0)	0,046	
	РЕМ	4,2 (2,7)		2,4 (2,1)		3,0 (2,6)		
MASES	VCD-055	2 (2,8)	0,345	0 (1,6)	0,682	0 (1,3)	0,559	
	РЕМ	3,4 (2,8)		1,3 (2,5)		0,9 (2,1)		
SF-36:	физический компонент	VCD-055	0,170	43,1 (9,0)	0,550	42,9 (9,6)	0,503	
		РЕМ		33,0 (8,0)		41,8 (9,4)		
	психологический компонент	VCD-055		41,6 (10,7)		50,1 (9,5)		49,3 (9,8)
		РЕМ		44,7 (13,4)		51,2 (9,1)		47,9 (9,9)
Экскурсия грудной клетки	VCD-055	3,1 (1,8)	0,165	4,0 (2,0)	0,819	4,2 (2,1)	0,975	
	РЕМ	3,6 (2,4)		4,1 (2,3)		4,3 (2,3)		
Счет суставов (из 44)	VCD-055	4,0 (4,6)	0,633	1,5 (2,9)	0,530	1,3 (2,4)	0,545	
	РЕМ	4,3 (5,7)		1,8 (3,5)		2,3 (4,1)		

Примечание. Данные представлены как среднее (стандартное отклонение, СО); * – двусторонний критерий Манна–Уитни; ** – двусторонний критерий Стьюдента для независимых выборок.

Таблица 3. Общие данные о безопасности терапии в группе ВCD-055 и группе РЕМ ASART-2

Отклонение	Группа				р*
	ВCD-055 (n =132)		РЕМ (n =67)		
	n	%	n	%	
Любые НЯ (в том числе СНЯ)	64	48,48	39	58,21	0,251**
Любые СНЯ	5	3,79	3	4,48	1,000*
НЯ, связанные с препаратом	29	21,97	22	32,84	0,137**
СНЯ, связанные с препаратом	2	1,52	2	2,99	0,604*
Любые НЯ/СНЯ 3–4-й степени тяжести	14	10,60	9	13,43	0,723**
НЯ 3–4-й степени тяжести, связанные с препаратом	8	6,06	5	7,46	0,765*
Отмена лечения вследствие НЯ/СНЯ	8	6,06	5	7,46	0,765*

Примечание. * – двусторонний точный критерий Фишера; ** – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

у некоторых пациентов отмечено изолированное повышение систолического или диастолического АД. Также на протяжении исследования у ряда участников наблюдались проявления острой респираторной вирусной инфекции. Среди отклонений лабораторных показателей чаще всего регистрировались: повышение активности печеночных трансаминаз, лимфоцитоз, нейтропения и анемия. Прочие НЯ отмечены в единичных случаях. Большинство зарегистрированных НЯ имели легкую и среднюю степень тяжести. Тяжелые НЯ (3–4-й степени) в основном были представлены нарушениями со стороны сердца и сосудов, проявляющимися повышением АД и коллапсом, лабораторными отклонениями в виде повышения активности печеночных трансаминаз, инфекционным поражением нижних дыхательных путей (пневмония), а также нарушением со стороны иммунной системы в виде системной красной волчанки (СКВ).

Частота СНЯ также была сопоставима в обеих группах: они отмечены у 5 (3,79%) и 3 (4,48%) пациентов в группе ВCD-055 и в группе РЕМ. СНЯ в группе ВCD-055 были представлены инфекционными осложнениями, потребовавшими госпитализации: внебольничная пневмония (степень связи с препаратом сомнительная), ангина (степень связи с препаратом – не связано), осложненная острая респираторно-вирусная инфекция (степень связи с препаратом возможная); у 1 пациента во время проведения первой инфузии ВCD-055 развились симптомы коллапса, что потребовало реанимационных мероприятий (связь с препаратом определенная), СНЯ завершилось полным выздоровлением; у пациентки 46 лет через 12 дней после 2-й инфузии исследуемого препарата развились симптомы (лихорадка, скованность), также потребовавшие госпитализации, был установлен диагноз СКВ

(степень связи с препаратом возможная). В группе РЕМ пациентка 41 года через 1 мес после 5-го введения ИНФ была госпитализирована по поводу двусторонней нижнедолевой пневмонии, в ходе госпитализации также был диагностирован агранулоцитоз. Таким образом, у 1 пациентки оба НЯ имели критерий серьезности и, по мнению исследователя, были обусловлены вторичным иммунодефицитом, степень причинно-следственной связи с терапией ИНФ расценена как возможная. У 1 пациента после 3 инфузий РЕМ впервые был диагностирован псориаз, что потребовало стационарного лечения, связь с препаратом расценена как возможная. Также в ходе исследования 1 пациент в результате дорожно-транспортного происшествия получил перелом правой ключицы, закрытую черепно-мозговую травму, что потребовало госпитализации. Состояние расценено как СНЯ, связи с исследуемой терапией не было.

Таким образом, СНЯ, зарегистрированные как в группе BCD-055, так и в группе сравнения, соответствовали данным о безопасности ИНФ. События, имевшие какую-либо связь с исследуемой терапией, были представлены инфекционными осложнениями и нарушениями иммунной системы, обусловленными проведением иммуносупрессивной терапии и известной иммуногенностью ИНФ.

Иммуногенность

Исследование иммуногенности продемонстрировало эквивалентную частоту формирования как САТ, так и НАТ к ИНФ в обеих группах. По результатам 30-недельного наблюдения за больными САТ были выявлены у 21 (16,80%) пациента в группе BCD-055 и у 10 (15,87%) пациентов в группе РЕМ ($p>0,05$); НАТ — у 2 (1,60%) и 3 (4,76%) пациентов соответственно ($p>0,05$). В целом формирование САТ и НАТ к ИНФ, в том числе влияющих на эффективность препарата, было ожидаемым и показано ранее в ходе исследований ИНФ [13–15]. Однако данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют предполагать наличие связи между формированием антител к ИНФ и отсутствием ответа на терапию только у 1 пациента. Таким образом, вероятнее всего, выявленные на данном этапе оценки САТ и НАТ к ИНФ не оказывали прямого влияния на эффективность исследуемой терапии как в группе исследуемого препарата, так и в группе препарата сравнения.

Обсуждение

В статье суммированы данные завершившегося исследования I фазы и основного этапа III фазы КИ биоаналога ИНФ у пациентов с АС.

Основные фармакокинетические показатели после как однократного, так и многократного введения BCD-055 и РЕМ изменялись аналогичным образом. 90% ДИ для отношения средних геометрических $AUC_{(0-tau)}$ и $C_{max,ss}$ составили 81,35–121,13 и 90,16–117,32% соответственно. Все значения находились в предопределенных пределах биоэквивалентности (80–125%), что подтверждает эквивалентность фармакокинетических свойств препарата BCD-055 и РЕМ.

Данные анализируемого 30-недельного периода демонстрируют схожий профиль эффективности и безопасности препаратов BCD-055 и РЕМ. Не было различий между группами в достижении первичной оценочной точки эффективности (ASAS20), динамике стандартных индексов активности АС

(ASAS40, BASDAI, MASES), функциональных нарушений (BASMI, BASFI, экскурсия грудной клетки), качества жизни (SF-36) в группах биоаналога и оригинального препарата.

Данные об эффективности BCD-055 также коррелируют с ранее полученными результатами для оригинального препарата в других КИ. В настоящем исследовании у пациентов, леченных BCD-055, улучшение по критериям ASAS20 и ASAS40 на 30-й неделе достигнуто в 81,3 и 65,0% случаев соответственно. Похожие данные представлены для оригинального ИНФ в исследовании ASSERT на 30-й неделе: 61,2% пациентов достигли ASAS20 и 47,0% — ASAS40 [16]. Медиана изменения индекса BASDAI в настоящем исследовании составила -3,4, BASFI — -2,3, BASMI — -0,8; похожие данные представлены для оригинального ИНФ в КИ ASSERT: -2,9, -1,7, -1,0 соответственно [16]. Обращают на себя внимание более низкие показатели ASAS20/40 для РЕМ в раннем исследовании ASSERT, что, вероятно, связано с различиями в популяции пациентов. В частности, средняя продолжительность заболевания до включения в КИ ASART составляла 3,7 года, а в исследовании ASSERT — 10,5 года. В настоящее время накопленный опыт применения ГИБП позволяет назначать эту терапию на более ранних стадиях АС и получать лучший эффект.

В ходе исследования профили безопасности препаратов BCD-055 и РЕМ были сопоставимы и соответствовали известным данным оригинального препарата. Среди НЯ, представляющих особый интерес, можно выделить манифестацию внескелетных проявлений АС, развитие аутоиммунных заболеваний, а также активацию туберкулезной инфекции.

В настоящем исследовании у 1 пациента после 3 инфузий РЕМ был диагностирован псориаз *de novo*. Развитие псориаза *de novo* и обострение псориаза являются известной парадоксальной реакцией при терапии иФНО α и описаны в литературе. По данным метаанализа, опубликованного в 2008 г., у 74 из 120 пациентов, у которых на фоне терапии иФНО α развился псориаз, он диагностирован впервые [17]. По данным Британского регистра, включавшего 9826 пациентов с РА, получавших иФНО α , псориаз возник у 25 пациентов, из них 50% получали адалимумаб, а остальные — ИНФ или этанерцепт [18]. В настоящем исследовании у пациента диагностирован распространенный псориаз кожи туловища и конечностей, ладонно-подошвенный пустулезный псориаз, псориаз волосяной части головы, алопеция — данная клиническая форма является самой распространенной. Это подтверждается результатами клинических наблюдений, согласно которым наиболее часто сообщалось о следующих формах псориаза на фоне терапии иФНО α : пустулезный (ладонно-подошвенный) псориаз — 56% случаев, вульгарный псориаз — 50%, каплевидный псориаз — 12%, более одного типа псориаза — 15% [19]. Французское исследование также показало, что большинство пациентов имели пустулезный псориаз, примерно половина из них получали ИНФ [20]. В другом исследовании зафиксировано развитие и пустулезного, и вульгарного псориаза, причем в 54% случаев при терапии ИНФ, в 34% — адалимумабом, в 7% — этанерцептом [21]. Предположительно, патогенетическим обоснованием развития псориаза на фоне терапии иФНО α является гиперпродукция интерферона α (ИФН α) и активация Th1-лимфоцитов. В норме ФНО α ингибирует активность дендритных клеток, которые являются основным источником ИФН α , на фоне терапии иФНО α возникает гиперпродукция ИФН α дендритными клетками с последующей

активацией Th1-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов (ИЛ17, ФНО α). ИФН α также является индуктором некоторых рецепторов хемокинов на Т-клетках (CXCR3), которые индуцируют миграцию Т-клеток в кожу, тем самым поддерживая хроническое воспаление [22–24].

Зарегистрированный в настоящем КИ случай СКВ также не является неожиданной реакцией. Способность иФНО α индуцировать синтез аутоантител отмечена еще в первых клинических испытаниях ИНФ при РА [25]. Объединенный анализ этих исследований выявил выработку антител к двуспиральной ДНК у 22 (14%) из 156 пациентов, только у 1 из них развился обратимый волчаночно-подобный синдром [25]. Синтез аутоантител также был зарегистрирован у пациентов с АС, получавших иФНО α [26, 27]. По данным литературы, среди 233 случаев развития аутоиммунных заболеваний на фоне терапии иФНО α одним из наиболее частых был волчаночно-подобный синдром, который зарегистрирован у 94 пациентов, причем только 25 (35%) из них соответствовали критериям диагноза СКВ [28]. Среди иФНО α использовались: ИНФ у 47 (44%) пациентов, этанерцепт – у 37 (40%) и адалимумаб – у 15 (16%) [29]. Несмотря на способность иФНО α индуцировать синтез аутоантител, в большинстве случаев волчаночно-подобные синдромы разрешаются на фоне терапии ГК и после прекращения использования иФНО α [28]. Данные наблюдения подтверждают необходимость тщательного обследования и проведения дифференциальной диагностики, так как иФНО α индуцированная СКВ может быть как первичным заболеванием, так и манифестацией скрытого процесса [30].

В ходе проанализированного этапа КИ ASART не выявлено ни одного случая туберкулеза, однако выполненный на 30-й неделе исследования диаскинтест был положительным у 4 (3 (2,27%) пациентов в группе BCD-055 и у 1 (1,49%) в группе РЕМ ($p=1,000$). ФНО α является ключевым цитокином в формировании защиты организма человека от микобактерий туберкулеза [31, 32], при этом блокирование ФНО α приводит к повышенному риску реактивации латентного туберкулеза или развития нового туберкулезного процесса, которые являются класс-специфическими нежелательными реакциями для всей группы препаратов, ингибирующих ФНО α [33]. Как свидетельствует анализ ряда баз данных пациентов, получавших терапию ингибиторами ФНО α по поводу ревматических заболеваний, по частоте развития туберкулезной инфекции ИНФ занимает промежуточную позицию между адалимумабом и этанерцептом, и этот показатель колеблется от 54 (Система репортирования о нежелательных реакциях – Adverse Events Reporting System, AERS, FDA) до 136 (Британское исследование) и 187,5 (Французское ретроспективное исследование) на 100 тыс. пациентов [33]. Согласно существующим рекомендациям, все пациенты с ревматическими заболеваниями, которым планируется проведение биологической терапии, должны проходить скрининговое обследование на латентную туберкулезную инфекцию перед началом терапии, а затем каждые 6 мес на протяжении всего периода лечения [34].

Известно, что все ГИБП обладают потенциальной иммуногенностью, т. е. способностью индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антител, направленных против чужеродных эпитопов [35], что приводит к изменениям ФК, уменьшению концентрации ГИБП и снижению клинического ответа, а также может вызывать тяжелые инфузи-

онные реакции, увеличение риска тромбоэмболических осложнений [3]. Иммуногенность препарата во многом зависит от структуры молекулы, химерные МАТ, к которым относится ИНФ, характеризуются более высокой иммуногенностью по сравнению с гуманизированными и полностью идентичными человеческими МАТ [36]. Так, частота обнаружения антител к препарату на фоне терапии ИНФ составляет от 12–44% у больных РА [36] до 29% у пациентов с АС [37]. По данным литературы, наличие антител к ИНФ у пациентов с АС коррелирует с низким уровнем препарата в крови, снижением ответа на терапию и большим риском инфузионных реакций [37], хотя этот негативный эффект значительно менее выражен, чем при РА. В исследовании ASART-2 иммуногенность биоаналога и оригинального препарата была аналогичной, что коррелирует с данными многолетнего изучения оригинального ИНФ. Однако доказательств прямого влияния выявления антител к препарату на эффективность терапии как в группе исследуемого препарата, так и в группе препарата сравнения не получено, возможно, это связано с ограниченным периодом наблюдения (30 нед).

Актуален вопрос о стоимости ГИБП, которая играет все большую роль при выборе препарата. Так, в Великобритании Национальный институт здравоохранения и ухода за больными (NICE) рекомендует использовать наиболее дешевый препарат [38]. В Европе проведен фармакоэкономический анализ, который продемонстрировал, что внедрение в клиническую практику биоаналога ИНФ (СТ-Р13) позволяет снизить стоимость и повысить доступность генно-инженерной биологической терапии. Например, переклечение с РЕМ на СТ-Р13 при РА при снижении стоимости по сравнению с оригинальным препаратом на 20 или 30% позволит сэкономить в течение 5 лет в Великобритании, Италии, Франции и Германии 233 млн и 433,5 млн евро соответственно [39]. Аналогичные расчеты проводились и в США: данные экономических моделей показывают, что применение биоаналогов позволит снизить стоимость лечения ГИБП в течение 10 лет на 40%, прямая экономия за 10 лет составит 44,2 млрд долл. США [40]. Стоит отметить, что снижение стоимости генно-инженерной биологической терапии направлено не столько на экономии средств, сколько на повышении доступности эффективного лечения и обеспечения им пациентов, так как удешевление означает возможность пролечить на 30–40% больше пациентов в рамках прежнего уровня финансирования.

Выводы. Представленные в настоящей публикации результаты исследований, полученные в ходе прямого сравнения препаратов у чувствительной популяции пациентов с АС, подтверждают эквивалентность параметров ФК, эффективности, безопасности и иммуногенности отечественного биоаналога (BCD-055) и оригинального ИНФ (РЕМ). Согласно руководству Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА), при доказательстве сопоставимой эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналога и оригинального препарата на популяции пациентов по одной нозологии возможна экстраполяция всех показаний оригинального препарата на показания биоаналога при условии, что заболевания имеют схожий патогенез и терапевтическое действие препарата осуществляется по одному механизму [41]. Таким образом, появление качественного биоаналога ИНФ позволит сделать эффективную терапию иммуновоспалительных заболеваний доступной для большего числа пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nature reviews Rheumatology*. 2016;12(1):49-62. doi:10.1038/nrrheum.2015.169.
2. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012;119(3):651-65. doi:10.1182/blood-2011-04-325225.
3. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenerynye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.]
4. Dö rner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: Current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Dec; 11(12):713-24. doi: 10.1038/nrrheum.2015.110. Epub 2015 Aug 18.
5. Dö mer T, Strand V, Castaneda-Hernandez G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):322-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202715. Epub 2012 Dec 19.
6. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-640. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-640. (In Russ..)] doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
7. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs*. 2017 Apr;77(6):671-677. doi: 10.1007/s40265-017-0717-1.
8. Guideline on similar biological medical products. European Medical Agency. VHMP/437/04.London, 30 October 2005. <http://www.emea.eu.int>
9. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotechnological products (SBPs), annex 2. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2013;977:53-89.
10. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars approved in Europe. [February 24, 2017]. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>
11. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1605-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203091. Epub 2013 May 16.
12. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1613-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090. Epub 2013 May 16.
13. Eng GP, Bentzen K, Bliddal H, et al. Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission: A Cross-Sectional Study. *Arthritis*. 2015;2015:784825. doi: 10.1155/2015/784825. Epub 2015 Feb 11.
14. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Med*. 2003 Feb 13;348(7):601-8.
15. Bito T, Nishikawa R, Hatakeyama M, et al. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):922-9. doi: 10.1111/bjd.12791.
16. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):582-91.
17. Wollina U, Hansel G, Koch A, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(1):1-14.
18. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):209-15. doi: 10.1136/ard.2007.087288. Epub 2008 Apr 2.
19. Collamer AN, Batafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Dec;40(3):233-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003. Epub 2010 Jun 26.
20. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct;30(5):700-6. Epub 2012 Oct 17.
21. Schmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):e179-85. doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.038. Epub 2011 Jul 14.
22. Toussiroit E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016;2(2):e000239. doi:10.1136/rmdopen-2015-000239.
23. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Batafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul 15;59(7):996-1001. doi: 10.1002/art.23835.
24. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, et al. Cytokine imbalance with increased production of interferon- α in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor- α treatments. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161(5):1081-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09329.x. Epub 2009 Jun 5.
25. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2383-90.
26. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1015-23. doi:10.1002/art.10876
27. Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, et al. Impact of three anti-TNF α biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *J Clin Immunol*. 2008 Sep;28(5):445-55. doi: 10.1007/s10875-008-9214-3. Epub 2008 Jun 28.
28. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghribi H, Alyasi O. Anti-Tumor Necrosis Factor- α Induced Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2012;6:315-9. doi: 10.2174/1874312901206010315. Epub 2012 Nov 16.
29. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 233 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jul;86(4):242-51. doi: 10.1097/MD.0b013e3181441a68
30. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul;48(7):716-20. doi: 10.1093/rheumatology/kep080. Epub 2009 May 4.
31. Roach DR, Bean AG, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002 May 1;168(9):4620-7.
32. Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, et al. Anti-TNF immunotherapy reduces

- CD8+ T cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *J Clin Invest*. 2009 May;119(5):1167-77. doi: 10.1172/JCI38482. Epub 2009 Apr 20.
33. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: From bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Aug;47(4):268-74. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.005. Epub 2013 May 30.
34. Борисов СЕ, Лукина ГВ. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. [Borisov SE, Lukina GV. Recommendations for screening and monitoring of tuberculosis infection in patients treated with genetically engineered biological agents. (In Russ.)]. <http://www.rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec21.pdf>
35. Каратеев ДЕ. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. Современная ревматология. 2009;3(1):67-72. [Karateev DE. The problems of the immunogenicity of biologicals: theory and practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):67-72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-527
36. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfa E. Immunogenicity of Anti-TNF- α agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):82-9. doi: 10.1007/s12016-009-8140-3.
37. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1252-4. Epub 2007 May 1. doi:10.1136/ard.2007.072397.
38. Scheinberg M, Gomez-Reino JJ. Therapy: The NICE position on indications for biologics and biosimilars. *Nature Reviews Rheumatology* 2016 May;12(5):255–256. doi:10.1038/nrrheum.2016.56
39. Dörner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):974-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209166. Epub 2016 Mar 8.
40. Mulcahy AW, Predmore Z, Mattke S. The Cost Savings Potential of Biosimilar Drugs in the United States. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2014.
41. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. 2014

Поступила 2.08.2017

Исследование проведено при поддержке ЗАО «БИОКАД». 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. Авторы не получали гонорар за статью. Авторы Еремеева А.В., Иванов Р.А., Усачева Ю.В., Черняева Е.В. являются сотрудниками компании «БИОКАД».