

Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (VCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты VCD-057-2/CALYPSO – международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы

Коротаева Т.В.¹, Самцов А.В.², Бакулев А.Л.³, Кохан М.М.⁴, Минуллин И.К.⁵, Вылегжанина О.А.⁶, Дубенский В.В.⁷, Халилов Б.В.⁸, Хотко А.А.⁹, Зыкова О.С.¹⁰, Чумаченко И.В.¹¹, Лукьянов А.М.¹², Артемьева А.В.¹³, Дербин С.И.¹³, Стукалина Е.Ю.¹³, Черняева Е.В.¹³, Иванов Р.А.¹³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ⁴ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург, Россия; ⁵ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер», Казань, Россия; ⁶ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства», Новосибирск, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия; ⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ⁹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; ¹⁰Учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии», Витебск, Республика Беларусь; ¹¹Учреждение здравоохранения «Могилевский областной кожно-венерологический диспансер», Могилев, Республика Беларусь; ¹²Учреждение здравоохранения «Городской клинический кожно-венерологический диспансер», Минск, Республика Беларусь; ¹³ЗАО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж; ³410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ⁴620076, Екатеринбург, ул. Шербакова, 8; ⁵420012, Казань, ул. Толстого, 4; ⁶630007, Новосибирск, ул. Каинская, 13; ⁷170001, Тверь, ул. К. Маркса, 3а; ⁸420012, Казань, ул. Бултерова, 49; ⁹350020, Краснодар, ул. Рапишевская, 179; ¹⁰210023, Республика Беларусь, Витебск, пр. Фрунзе, 27; ¹¹212018, Республика Беларусь, Могилев, ул. Сосновая, 4; ¹²220089, Республика Беларусь, Минск, Прилукская, 46А; ¹³198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

В статье приведены результаты клинического исследования III фазы биоаналога адалимумаба (АДА) компании «БИОКАД» (VCD-057), продемонстрировавшие клиническую эквивалентность биоаналога в прямом сравнении с оригинальным препаратом Хумира® у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Целью VCD-057-2/CALYPSO – международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования эффективности и безопасности препарата VCD-057 (международное непатентованное наименование, МНН: адалимумаб, ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата Хумира® (МНН: адалимумаб, ООО «Эббви») у пациентов с бляшечным псориазом – является доказательство эквивалентной фармакокинетики, эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналога и оригинального АДА как в прямом параллельном сравнении, так и при последующем переключении пациентов с оригинального препарата на биоаналог.

Пациенты и методы. В исследование было включено 346 взрослых пациентов с установленным диагнозом среднетяжелого или тяжелого бляшечного псориаза с длительностью заболевания не менее 6 мес. После скринингового обследования пациентов рандомизировали в соотношении 1 : 1 в группу препарата VCD-057 либо в группу препарата Хумира®. На 24-й неделе пациенты, получавшие препарат Хумира®, проходили повторную рандомизацию 1 : 1 в группу, продолжившую получать оригинальный АДА, и в группу, переключающуюся на VCD-057. Первичной конечной точкой для оценки эффективности стало определение доли пациентов, достигших 75% улучшения по PASI (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) на 16-й неделе. Вторичные конечные точки включали оценку динамики состояния кожи, ногтей, выраженности зуда и качества жизни на 16-й и 24-й неделях. Безопасность оценивали на основании частоты развития случаев нежелательных явлений (НЯ), связанных с терапией, случаев тяжелой токсичности (НЯ 3–4-й степени по СТСАЕ 4.03), случаев досрочного выбывания пациентов в связи с НЯ, а также случаев возникновения токсичности, потенциально связанной с использованием ингибиторов фактора некроза опухоли α. Иммуногенность определяли путем валидированного метода анализа образцов сыворотки пациентов на наличие связывающих антител (САТ) и нейтрализующих антител.

Результаты и обсуждение. Анализ эффективности в популяции, выполнившей все условия протокола, включал данные 342 пациентов. Показано, что в группе препарата BCD-057 первичной конечной точки (PASI75) к 16-й неделе достигли 62,5% (105 из 168) пациентов, а в группе оригинального препарата Хумира® – 66,46% (109 из 164; $p=0,45$). Разница в частоте регистрации PASI75 в группах составила 3,22% с 95% доверительным интервалом [-14,25%; 6,32%]. При анализе дополнительных конечных точек достоверных различий в эффективности между группами биоаналога и оригинального препарата не выявлено. На протяжении 24 недель исследования связанные с терапией НЯ зарегистрированы у 31,03 и 25,58% пациентов в группах BCD-057 и Хумира® соответственно ($p=0,31$). Доля пациентов с выявленными САТ на 16-й неделе исследования составила 25,44 и 24,07% ($p=0,87$) в группах BCD-057 и Хумира® соответственно.

Выводы. Получены убедительные клинические результаты эквивалентных эффективности, безопасности и иммуногенности препарата BCD-057 и препарата Хумира®.

Ключевые слова: адалимумаб; биоаналог; BCD-057; псориаз.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@googlemail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ, Самцов АВ, Бакулев АЛ и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (BCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты BCD-057-2/CALYPSO – международно-многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы. Современная ревматология. 2018;11(4):71–84.

Comparative efficacy and safety of adalimumab biosimilar (BCD-057) and innovator in patients with psoriasis vulgaris. Results of the BCD-057-2/CALYPSO phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial

Korotaeva T.V.¹, Samtsov A.V.², Bakulev A.L.³, Kokhan M.M.⁴, Minullin I.K.⁵, Vylegzhnina O.A.⁶, Dubensky V.V.⁷, Khalilov B.V.⁸, Khotko A.A.⁹, Zykova O.S.¹⁰, Chumachenko I.V.¹¹, Lukyanov A.M.¹², Artemyeva A.V.¹³, Derbin S.I.¹³, Stukalina E.Yu.¹³, Chernyaeva E.V.¹³, Ivanov R.A.¹³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ⁴Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russia; ⁵Republican Dermatovenereology Dispensary, Kazan, Russia; ⁶Siberian District Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Novosibirsk, Russia; ⁷Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver, Russia; ⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ⁹Clinical Dermatovenereology Dispensary, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia; ¹⁰Vitebsk Regional Clinical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Vitebsk, Republic of Belarus; ¹¹Mogilev Regional Dermatovenereology Dispensary, Mogilev, Republic of Belarus; ¹²City Clinical Dermatovenereology Dispensary, Minsk, Republic of Belarus; ¹³ZAO «BIOCAD», Saint Petersburg, Russia
^{134A}, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ^{26Ж}, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044; ³¹¹², Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; ⁴⁸, Scherbakov St., Yekaterinburg 620076; ⁵⁴, Tolstoy St., Kazan 420012; ⁶¹³, Kainskaya St., Novosibirsk 630007; ^{73a}, Karl Marx St., Tver 170001; ⁸⁴⁹, Butlerov St., Kazan 420012; ⁹¹⁷⁹, Rashpilevskaya St., Krasnodar 350020; ¹⁰²⁷, Frunze Pr., Vitebsk, 210023, Republic of Belarus; ¹¹⁴, Sosnovaya St., Mogilev 212018, Republic of Belarus; ^{1246A}, Prilukskaya St., Minsk 220089, Republic of Belarus; ^{1334A}, Svyaz St., Strelnya Settlement, Saint Petersburg 198515

The paper gives the results of the phase III clinical trial of adalimumab (ADA) biosimilar, (BCD-057) (BIOCAD, Russia), which demonstrate the clinical equivalence of the biosimilar to the ADA innovator Humira® in patients with moderate and severe psoriasis.

Objective. The BCD-057-2/CALYPSO phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial of the efficacy and safety of BCD-057 (International Nonproprietary Name (INN): adalimumab, ZAO «BIOCAD», Russia) versus Humira® (INN: adalimumab (OOO «Abbvie»)) in patients with plaque psoriasis aims to prove the equivalent pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of these medicines in both direct parallel comparison and subsequent switching from innovator to biosimilar.

Patients and methods. The investigation enrolled 346 adult patients diagnosed with moderate to severe plaque psoriasis lasting at least 6 months. After screening, the patients were randomized in a 1:1 ratio into BCD-057 or Humira® groups. At week 24, the patients taking Humira® were re-randomized 1:1 into a group to continue treatment with the ADA innovator or into that to switch to BCD-057. The primary efficacy endpoint was to estimate the proportion of patients who had achieved a 75% improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI75) at week 16. The secondary endpoints included the assessment of the time course of changes in the skin, nails, degree of itching, and quality of life at weeks 16 and 24. Safety was evaluated from the incidence of treatment-associated adverse events (AEs), cases of severe toxicity (grades 3–4 AEs according to the Common Terminology Criteria Adverse Event (CTCAE) 4.03), cases of early patient withdrawal due to AEs, as well as cases of toxicity potentially associated with the use of tumor necrosis factor- α inhibitors. Immunogenicity was determined using the validated test of patient serum samples for binding antibodies (BAb) and neutralizing antibodies.

Results and discussion. The per-protocol population for efficacy evaluation included 342 patients. At week 16, the primary endpoint of PASI75 was shown to be achieved by 62.5% (105/168) and 66.46% (109/164) of the patients in the BCD-057 and Humira® groups, respectively; $p=0.45$. The difference between the groups in PASI75 responses was 3.22% with 95% confidence interval [-14.25%; 6.32%]. The analysis of additional endpoints revealed no significant differences in the efficacy of the biosimilar and innovator. During 24 weeks of the investigation, treatment-associated AEs were recorded in 31.03 and 25.58% of the patients in the BCD-057 and Humira® groups, respectively ($p=0.31$). The proportion of patients with BAb detected at 16 weeks of the investigation was 25.44 and 24.07% in the BCD-057 and Humira® groups, respectively ($p=0.87$).

Conclusion. The investigation provided convincing clinical evidence for of the equivalent efficacy, safety, and immunogenicity of BCD-057 and Humira®.

Keywords: adalimumab; biosimilar; BCD-057; psoriasis,

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@googlegmail.com

For reference: Korotaeva TV, Samtsov AV, Bakulev AL, et al. Comparative efficacy and safety of adalimumab biosimilar (BCD-057) and innovator in patients with psoriasis vulgaris. Results of the BCD-057-2/CALYPSO phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):71–84.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-71-84

Создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и последующее внедрение их в клиническую практику взрослых и детских ревматологов, дерматологов, гастроэнтерологов явилось переломным моментом в терапии хронических аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний [1]. Именно с началом широкого применения ГИБП в терапии ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита (АС), псориаза, ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) стало возможным говорить о длительной ремиссии у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза, у наиболее тяжелых групп пациентов, у которых традиционное лечение синтетическими иммуносупрессорами, глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами не дает необходимого терапевтического эффекта. Одной из первых и основных мишеней для ГИБП в терапии иммуновоспалительных и аутоиммунных заболеваний стал фактор некроза опухоли α (ФНО α) – многофункциональный провоспалительный цитокин, играющий ключевую роль в патогенезе ряда заболеваний. Сегодня класс ингибиторов ФНО α (иФНО α) является самым многочисленным и наиболее изученным среди всех биологических препаратов, что находит отражение в клинических рекомендациях и делает их препаратами первого ряда среди всех ГИБП, применяемых в терапии аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний.

История клинического применения иФНО α при аутоиммунных заболеваниях началась в конце XX в. с регистрации этанерцепта и инфликсимаба, а наиболее широкое внедрение этих препаратов в терапию различных иммуновоспалительных заболеваний наблюдается во втором десятилетии XXI в. после появления адалимумаба – АДА (Хуми-

ра®/Humira®), полностью человеческого моноклонального антитела к ФНО α [1–6]. АДА представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, аминокислотная последовательность константных участков которого идентична IgG1 человека. Как и другие иФНО α , АДА селективно связывается с ФНО α и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55- и p75-рецепторами к ФНО α . В многочисленных контролируемых клинических исследованиях было доказано, что использование АДА у больных РА, АС, псориазом, псориатическим артритом (ПсА), болезнью Крона, язвенным колитом и псориазом значительно повышает эффективность стандартного лечения и характеризуется благоприятным профилем безопасности. Именно АДА имеет максимальное число зарегистрированных показаний для медицинского применения среди всех применяемых иФНО α и ГИБП с другим механизмом действия, многие из этих показаний остаются уникальными для АДА (неинфекционный увеит, гнойный гидраденит). Нельзя не отметить и широкий спектр показаний для применения АДА в детской практике и возможность назначения его в максимально раннем возрасте (с 2 лет при ЮИА). Для всей группы иФНО α , включая АДА, характерны класс-специфические нежелательные явления (НЯ): повышенный риск инфекционных осложнений, в том числе туберкулеза, отдельных новообразований, демиелинизирующих заболеваний. Правильно проведенное полноценное обследование пациента перед назначением иФНО α , регулярный скрининг на латентный туберкулез во время терапии позволяют существенно снизить частоту возможных НЯ [6].

Несмотря на прочную позицию, занимаемую иФНО α и АДА в клинических рекомендациях, а также в реальной

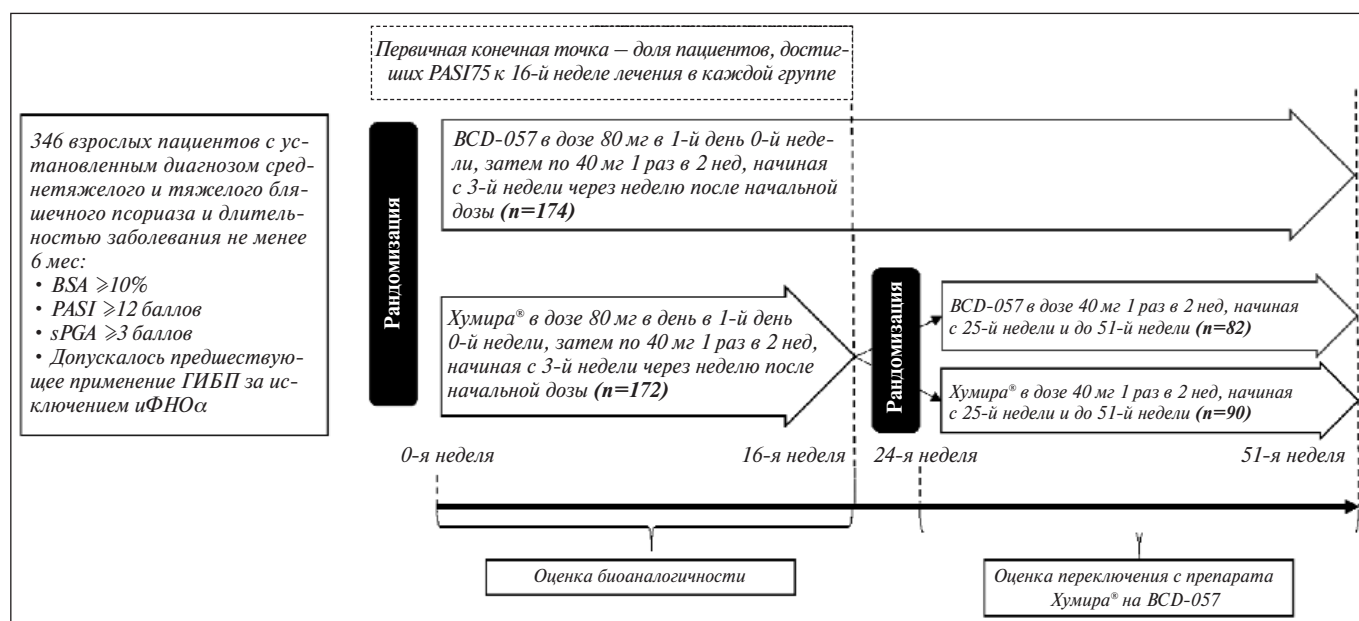


Рис. 1. Схема исследования

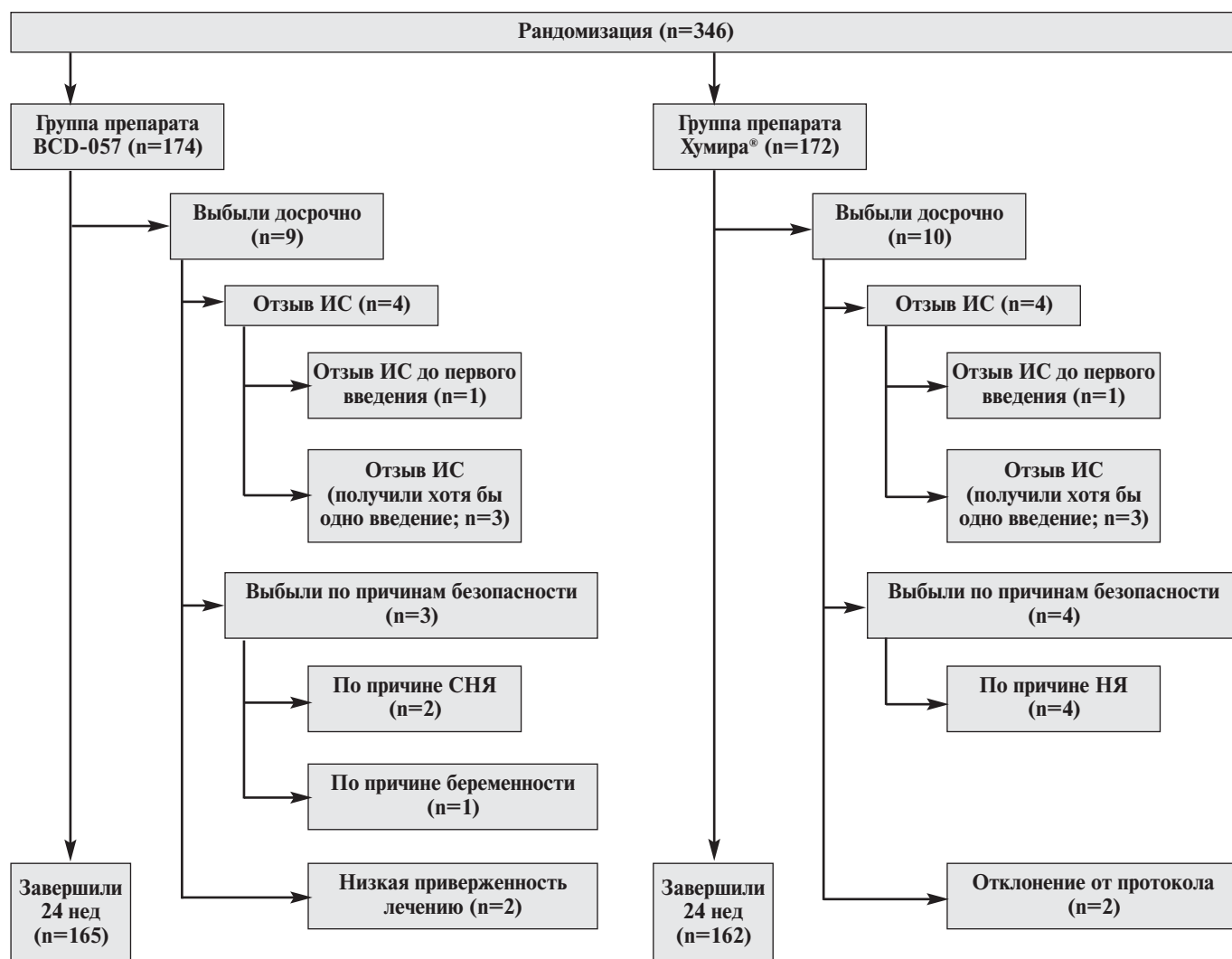


Рис. 2. Распределение пациентов по группам на 0–24-й неделе исследования

клинической практике, назначение ГИБП всем пациентам, нуждающимся в биологической терапии, по-прежнему невозможно [7]. В первую очередь из-за ее высокой стоимости. Решить проблему доступности лечения призваны появляющиеся в последнее время биоаналоги ГИБП. *Биоаналоги – воспроизведенные биологические препараты с доказанной эквивалентностью химических, физических свойств, специфической активности по крайне широкому списку параметров, а также с эквивалентными клинической эффективностью, безопасностью и иммуногенностью, доказанными при прямом сравнении с оригинальным препаратом* [8, 9].

Российская биотехнологическая компания ЗАО «БИОКАД» разработала несколько биоаналогов, четыре из которых – моноклональные антитела. Ритуксимаб (Ацеллбия) и инфликсимаб компании «БИОКАД» уже нашли широкое применение в терапии аутоиммунных заболеваний. Биоаналог АДА (код проекта BCD-057) находится на финальной стадии разработки, проведен комплекс физико-химических испытаний, исследований биологической активности *in vitro* и *in vivo*, а также фармакодинамики, фармакокинетики и токсичности у лабораторных животных [10, 11].

Результаты изучения безопасности, фармакокинетики и иммуногенности в рамках клинического исследования

I фазы у здоровых добровольцев свидетельствуют об отсутствии значимых различий в основных характеристиках и эффектах препаратов BCD-057 и Хумира® [12].

Цель настоящей статьи – представить результаты клинического исследования III фазы BCD-057-2/CALYPSO – финального этапа клинической разработки биоаналога АДА, необходимого для регистрации препарата.

Пациенты и методы. BCD-057-2/CALYPSO (NCT0276 2955) представляет собой рандомизированное двойное слепое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-057 (международное непатентованное наименование, МНН: адалимумаб, ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата Хумира® (МНН: адалимумаб, ООО «Эббви») у пациентов с бляшечным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени (рис. 1) [13]. Исследование является многоцентровым: в нем участвовало 26 центров из Российской Федерации и 3 центра из Республики Беларусь. Общая продолжительность участия 1 больного в исследовании составила 1 год (55 нед). В настоящей статье представлены результаты 33 нед терапии. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комите-

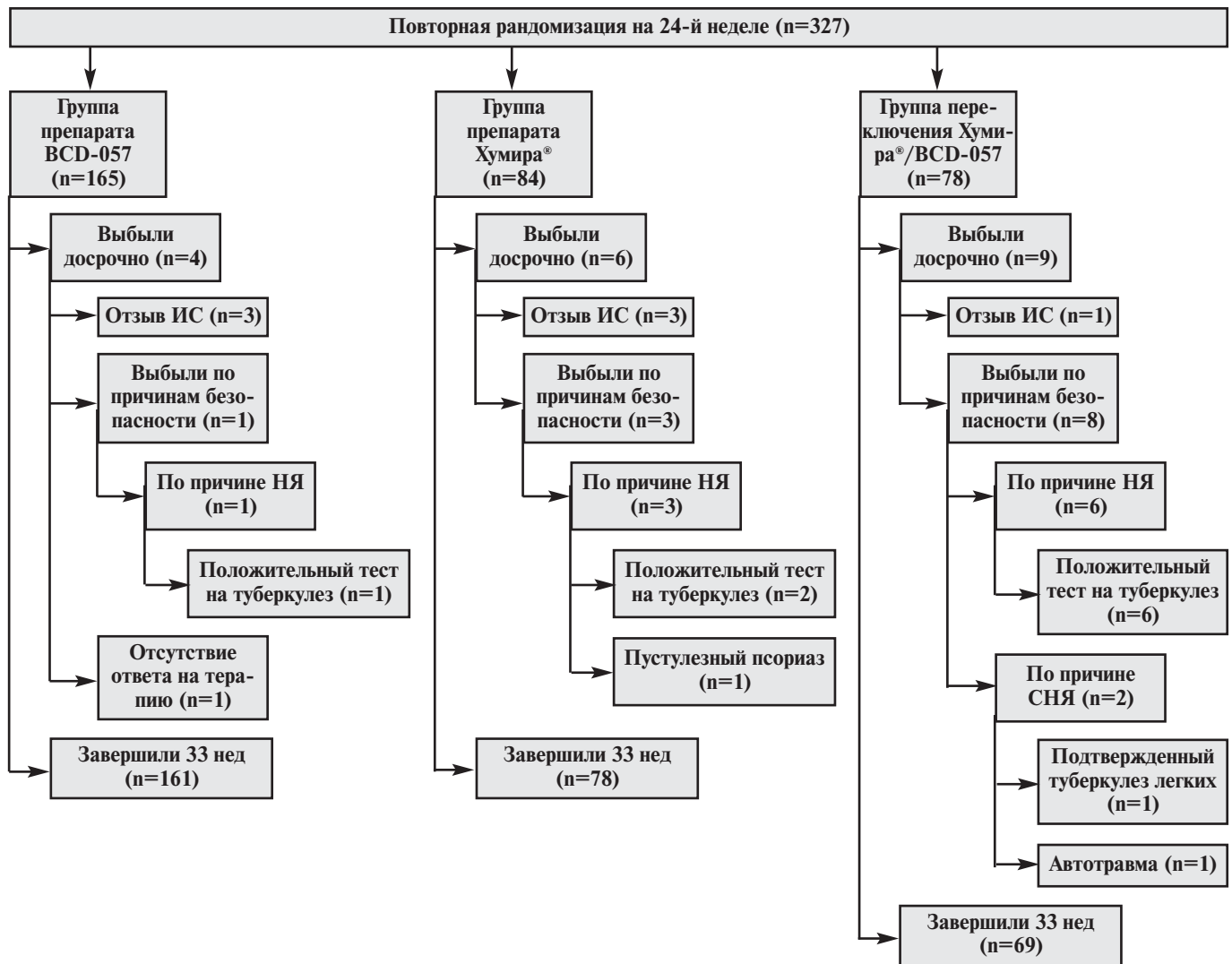


Рис. 3. Распределение пациентов по группам на 25–33-й неделе исследования

тами всех участвующих центров. Набор пациентов осуществлялся с января по июль 2017 г. Анализируемый этап (33 нед) был завершен последним участником в апреле 2018 г.

Дизайн исследования

В исследование было включено 346 взрослых пациентов с установленным диагнозом среднетяжелого или тяжелого бляшечного псориаза с длительностью заболевания не менее 6 мес. После окончания скринингового обследования пациентов рандомизировали в соотношении 1 : 1 в группу препарата VCD-057 либо в группу препарата Хумира®: 174 пациента получали препарат VCD-057 и 172 – препарат Хумира® (рис. 2). С целью изучения эффектов переключения с оригинального препарата на биоаналог на 24-й неделе исследования был проведен повторный отбор пациентов, в результате которого пациенты группы сравнения были распределены в соотношении 1 : 1 в две подгруппы, при этом первая подгруппа продолжала получать препарат Хумира® в дозе 40 мг (рис. 3).

Критерии отбора в исследование

Ключевыми критериями отбора пациентов в исследование являлись: наличие подписанного информированного

согласия (ИС) на участие в нем; возраст от 18 до 75 лет включительно; диагноз бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени в течение последних 6 мес. Тяжесть псориаза подразумевала наличие на момент скрининга $\geq 10\%$ поверхности тела, пораженной псориазом (Body Surface Area, BSA); ≥ 12 баллов по индексу распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI); ≥ 3 баллов по общей оценке тяжести псориаза врачом (static Physician Global Assessment, sPGA). В исследование включали пациентов, которым была показана системная терапия псориаза (в том числе фототерапия), а также пациентов, не ответивших ранее на данные виды лечения. Допускалось включение пациентов, ранее использовавших один препарат моноклональных антител (не иФНО α). В исследование не включали пациентов с иными формами псориаза, кроме бляшечного, а также другими заболеваниями кожи, которые могли исказить/затруднить оценку результатов лечения.

Параметры оценки

Анализировали эффективность, безопасность и иммуногенность исследуемой терапии.

Эффективность терапии оценивали с помощью следующих методов [14, 15]:

- PASI – индекс распространенности и тяжести псориаза, представляющий собой систему оценки площади поражения кожи и выраженности основных симптомов псориаза (инфильтрация, шелушение, эритема). Индекс оценивается врачом, его значения варьируются от 0 (полное отсутствие высыпаний) до 72 (наибольшая степень выраженности процесса) баллов;

- sPGA – статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом, включает оценку трех критериев (инфильтрация, шелушение, эритема) от 0 до 5 баллов: 0 – отсутствие проявлений псориаза, 5 – очень тяжелая степень проявления заболевания;

- BSA – площадь поверхности кожи, пораженной псориазом, в процентах. Оценивается врачом;

- NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) – индекс псориазического поражения ногтей. Оценка включает поражение и ложа ногтей (от 0 до 8 баллов на каждый ноготь). В исследовании BCD-057-2 оценка поражения производилась врачом только на кистях, поэтому индекс всех ногтей составляет 0–80;

- визуальная аналоговая шкала (ВАШ) – с помощью этой шкалы пациентом под контролем врача оценивалась выраженность зуда, связанного с псориазом. ВАШ представляет собой горизонтальную линию от 0 (зуд отсутствует) до 100 (невыносимый зуд) мм;

- DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни. Используется для оценки степени негативного воздействия псориаза на разные аспекты жизни пациента. При простом суммировании баллов можно получить результат от 0 до 30 баллов. Более высокий балл по шкале DLQI указывает на худшее качество жизни;

- SF-36 (The Short Form-36) – неспецифический опросник для оценки качества жизни, заполняемый пациентом, широко используемый при проведении исследований качества жизни. Все шкалы опросника объединены в два измерения: физический (1–4-я шкалы) и психический (5–8-я шкалы) компоненты здоровья.

Основной конечной точкой оценки эффективности стало определение доли пациентов, достигших 75% улучшения по PASI (PASI75) на 16-й неделе. В основе исследования лежала гипотеза о том, что эффективность препарата BCD-057 у больных с бляшечным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени эквивалентна таковой препарата Хумира®.

В качестве вторичных конечных точек эффективности основного периода исследования определялись количество пациентов, достигших на 16-й и 24-й неделях 50 и 90% улучшения по PASI (PASI50 и 90), а также количество пациентов, имеющих 0–1 балл по шкале sPGA на момент визита. Оценивали следующие параметры: относительное изменение PASI, динамику BSA, состояния ногтей по NAPSI, выраженности зуда по ВАШ, а также качества жизни по данным опросников DLQI и SF-36.

Анализ эффективности терапии проводился в двух популяциях пациентов. Первая – так называемая популяция РР (per protocol), включавшая 332 пациента (168 пациентов в группе исследуемого препарата и 164 – в группе препара-

та сравнения), завершивших 16 нед исследования без значимых отклонений. Вторая популяция – все рандомизированные в исследование пациенты (популяция ИТТ – intent to treat), в которую вошли 346 пациентов (до переключения терапии: 174 пациента в группе BCD-057 и 172 – в группе препарата Хумира®; после переключения терапии: 174 пациента в группе BCD-057, 90 – в группе препарата Хумира® и 82 – в группе переключения Хумира®/BCD-057).

Безопасность терапии оценивали по частоте развития случаев НЯ, связанных с терапией, случаев тяжелой токсичности (НЯ 3–4-й степени по СТСАЕ 4.03), случаев досрочного выбывания пациентов в связи с НЯ, а также случаев развития токсичности, потенциально связанной с использованием иФНОα (оппортунистические инфекции, туберкулез, злокачественные новообразования, демиелинизирующие заболевания, волчаночно-подобный синдром, застойная сердечная недостаточность, аллергические реакции, реакции в месте введения, тяжелые отклонения в клиническом или биохимическом анализах крови).

Иммуногенность определяли с помощью валидированного метода анализа образцов сыворотки пациентов на наличие связывающих антител (САТ). В пробах, в которых было подтверждено наличие САТ, проводили анализ на нейтрализующие антитела (НАТ). Уровень САТ к АДА определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием биотинилированного и дигоксигенированного АДА. Нейтрализующую активность САТ к АДА в сыворотке крови пациентов оценивали с использованием клеточного теста на культуре клеток WENI-13VAR.

Статистический анализ

Граница эквивалентности (margin, δ) для первичной конечной точки была принята равной $[0,15]$ ($|\delta| = |0,15|$). Это означает, что препараты будут признаны терапевтически эквивалентными в случае, если 95% доверительный интервал (ДИ) для отношения частоты наступления PASI75 на 16-й неделе в группе исследуемого и референтного препаратов будет находиться в пределах $[-0,15; 0,15]$. В основу расчета выборки легли данные клинического исследования оригинального препарата Хумира® (клиническое исследование REVEAL), в котором PASI75 достигли 70,9% больных, лечившихся АДА, по сравнению с 6,5% пациентов, получавших плацебо (95% ДИ для разницы пропорций наступления ответа составил $[0,58; 0,70]$)¹. Таким образом, использование margin, равной 15%, для расчета выборки в данном клиническом исследовании полностью оправданно, поскольку она не только во много раз меньше величины эффекта АДА (64,4%), но и почти в 4 раза меньше нижней границы 95% ДИ для различий в эффективности АДА и плацебо.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием языка программирования R и программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты

Базовые характеристики популяции

На момент включения в исследование пациенты в обеих группах терапии не различались по основным демографическим и клиническим характеристикам псориаза (табл. 1).

¹Adalimumab M03-656 Clinical Study Report R&D/05/712 Synopsis 2.0.

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. Исходные (при включении в исследование) демографические и клинические характеристики пациентов

Характеристика	Группа BCD-057 (n=174)	Группа Хумира® (n=172)	p
Возраст, годы	42,5 [34; 50]*	42,5 [32; 52]*	0,77**
Масса тела, кг	83 [71; 94]*	82 [70; 92]*	0,71**
Рост, см	174 [168; 180]*	176 [168; 180]*	0,17**
ИМТ, кг/м ²	27 [24; 31]*	26 [24; 30]*	0,27**
Мужской пол, n (%)	113 (64,94)	114 (66,28)	0,88**
Продолжительность заболевания, мес	120 [49; 204]*	132 [52; 240]*	0,36**
BSA, %	32,5 [18; 54,1]*	33 [22; 51]*	0,69**
PASI, баллы	23,3 [17,4; 35,1]*	24,15 [19,3; 35,3]*	0,67**
Степень тяжести псориаза по sPGA, n (%):			
умеренная (3 балла)	76 (43,68)	75 (43,60)	0,90***
тяжелая (4 балла)	86 (49,43)	83 (48,26)	
очень тяжелая (5 баллов)	12 (6,89)	14 (8,14)	

Примечание. * – данные представлены как медиана (Me) [Q₁; Q₃]; ** – критерий Манна-Уитни; *** – критерий Пирсона с поправкой Йетса. ИМТ – индекс массы тела.

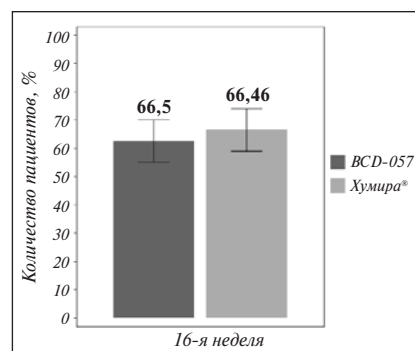


Рис. 4. Доля пациентов, достигших PASI75 на 16-й неделе лечения в каждой группе (популяция PP, n=332)

Оценка вторичных конечных точек. Сравнение вторичных конечных точек для оценки эффективности проводилось в популяции ИТТ на 16-й, 24-й и 33-й неделях исследования и также не выявило различий между группами. Результаты оценки PASI50/75/90 на 16-й и 24-й неделях представлены на рис. 5, а, б. В табл. 2 приведены данные, полученные на 33-й неделе терапии в каждой из трех групп: пациенты, продолжавшие получать препарат BCD-057; пациенты, продолжавшие лечение препаратом Хумира®, и пациенты, переключенные на 24-й неделе с препарата Хумира® на BCD-057.

Достоверное снижение PASI, т. е. улучшение состояния пациентов в динамике, продемонстрировано с помощью анализа относительного изменения индекса: нарастание различий между значениями при скрининге и последующих визитах наблюдалось на протяжении всего периода исследования в каждой группе (рис. 6).

BSA равномерно снижалась независимо от того, использовался оригинальный препарат или биоаналог, значимых различий между группами не выявлено (табл. 3, 4).

Оценка доли пациентов, достигших sPGA, равного 0–1 баллу, показала значительное улучшение состояния пораженной кожи по общей оценке врача: к 33-й неделе 76,44% пациентов в группе BCD-057, 76,67% пациентов в группе препарата Хумира® и 71,95% пациентов в группе переключения достигли данного показателя (p=0,7029, критерий

χ² Пирсона с поправкой Йетса; рис. 7).

Состояние ногтей оценивали по относительному изменению NAPSI в ограниченной популяции пациентов, так как у части пациентов отсутствовал псориаз ногтей на мо-

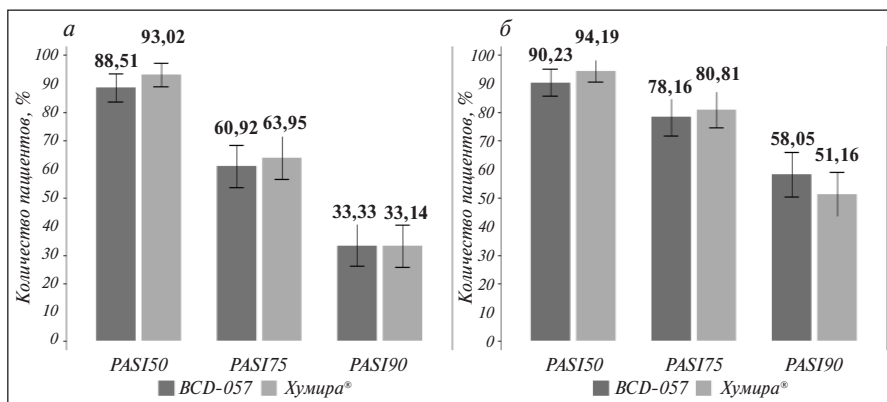


Рис. 5. Доля пациентов, достигших PASI50/75/90 на 16-й (а) и 24-й (б) неделях лечения в каждой группе (популяция ИТТ, n=346)

Таблица 2. Доля больных с PASI50/75/90, sPGA (0–1 балл) на 33-й неделе лечения, n (%)

Показатель	Группа пациентов			p
	BCD-057 (n=174)	Хумира® (n=90)	Хумира®/BCD-057 (n=82)	
Доля пациентов:				
достигших PASI50	161 (92,53)	83 (92,22)	79 (96,34)	0,49
достигших PASI75	145 (83,33)	78 (86,67)	67 (81,71)	0,66
достигших PASI90	116 (66,67)	52 (57,78)	52 (63,41)	0,36
достигших ответа sPGA<1	133 (76,44)	69 (76,67)	59 (71,95)	0,70*

*Критерий Пирсона.

Оценка эффективности

Оценка первичной конечной точки. Проведенный анализ показал, что частота достижения ответа PASI75 в группах препарата BCD-057 и препарата Хумира® на 16-й неделе не имела достоверных различий в популяции PP (рис. 4).

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

мент скрининга и последующих визитов. Популяция для оценки NAPS1 составила 88 пациентов (34 пациента из группы BCD-057 и 54 – из группы Хумира®). Анализ относительного изменения балла NAPS1 показал улучшение состояния ногтей и отсутствие достоверных различий между группами как на 24-й неделе ($p=0,7485$, критерий Манна–Уитни; табл. 5), так и на 33-й неделе исследования ($p=0,2138$, критерий Краскела–Уоллиса; табл. 6).

Анализ динамики зуда по ВАШ, проведенный в ограниченной популяции пациентов, также не выявил достоверных различий между группами ($p=0,86$, критерий Манна–Уитни; табл. 7 и 8).

В ходе исследования было показано улучшение качества жизни по обоим компонентам SF-36 (психическому и физическому). Отмечены схожие изменения в группах на 24-й и 33-й неделях исследования (табл. 9, 10). В ходе исследования балл DLQI снижался, т. е. влияние заболевания на качество жизни пациентов уменьшалось. Оценка в группах показала сопоставимые результаты на 24-й и 33-й неделях исследования (см. табл. 9, 10).

Оценка безопасности

В анализ безопасности были включены данные всех рандомизированных в исследование больных ($n=346$). Сравнение показателей безопасности на 0–24-й неделе проводилось между группами BCD-057 и Хумира®. Поскольку с 25-й недели исследования 82 пациента из группы препарата Хумира® были переведены на препарат BCD-057 (группа Хумира®/BCD-057), а 90 пациентов продолжили получать препарат Хумира® (группа Хумира®), на 25–33-й неделе было проведено сравнение в трех группах: BCD-057, Хумира® и Хумира®/BCD-057.

Анализ безопасности на 0–24-й неделе исследования

В течение первых 24 нед терапии у 77 (44,25%) пациентов в группе BCD-057 и у 90 (53,90%) в группе Хумира® были зарегистрированы любые НЯ/серьезные НЯ (СНЯ; связанные и не связанные с терапией). Связанные с исследуемой терапией НЯ/СНЯ были выявлены у 54 (31,03%) пациентов группы BCD-057 и 44 (25,58%) пациентов группы Хумира® ($p=0,31$, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса). Тяжелые НЯ/СНЯ 3–4-й степени (СТСАЕ v.4.03) были зарегистрированы у 4 (2,30%) и 9 (5,23%) пациентов в группах BCD-057 и Хумира® соответственно ($p=0,17$, точный тест Фишера; табл. 11).

В целом НЯ особого интереса (включая любые инфекции, серьезные инфекции, оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, аллергиче-

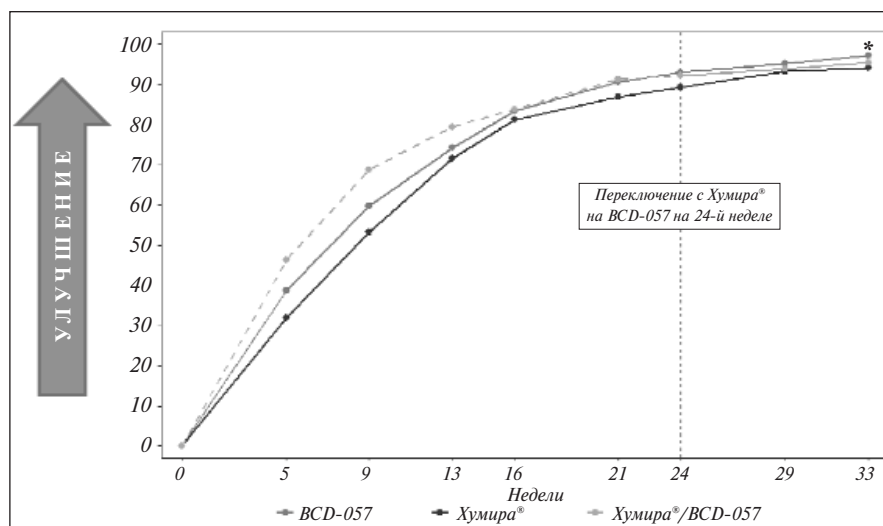


Рис. 6. Относительное изменение PASI за 33 нед лечения в каждой группе (популяция ИТТ, $n=346$). * – $p=0,70$ (сравнение между тремя группами: BCD-057, Хумира®, Хумира®/BCD-057)

Таблица 3. Относительное изменение BSA (в %) на 24-й неделе по сравнению с периодом скрининга (популяция ИТТ, $n=346$)

Показатель	Группа пациентов		p
	BCD-057 (n=174)	Хумира® (n=172)	
Относительное изменение BSA	85,71 [65,79; 96,83]	84,62 [65; 97,73]	0,84*

Здесь и в табл. 4–10: данные представлены как Ме [Q₁; Q₃]. **Критерий Манна–Уитни.

Таблица 4. Относительное изменение BSA (в %) на 33-й неделе по сравнению с периодом скрининга (популяция ИТТ, $n=346$)

Показатель	Группа пациентов			p
	BCD-057 (n=174)	Хумира® (n=90)	Хумира®/BCD-057 (n=82)	
Относительное изменение BSA	94,67 [84,21; 100]	90 [80; 100]	93,71 [70; 100]	0,68*

*Критерий Краскела–Уоллиса.

ские реакции, отклонения в клиническом или биохимическом анализах крови) были зарегистрированы у 50 (28,74%) и 41 (23,84%) пациентов в группах BCD-057 и Хумира® соответственно, без достоверных различий между ними ($p=0,36$, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса). При этом наиболее часто наблюдались отклонения лабораторных показателей.

У 1 пациента группы Хумира® был выявлен рак предстательной железы, не связанный, по мнению исследователя, с изучаемой терапией. Это послужило причиной досрочного прекращения участия в исследовании. Местные реакции отмечены у 3 пациентов группы Хумира®, все они имели легкую степень тяжести (1-я степень). Серьезные НЯ были зарегистрированы у 5 пациентов группы BCD-057, из которых с проводимой терапией, по мнению исследователя, были связаны случай ветряной оспы и случай гнойного верхнечелюстного синусита. Критерием серьезности во всех наблюдениях являлась госпитализация.

Спустя полгода от начала лечения туберкулез легких был выявлен у 2 (1,16%) пациентов, получавших препарат

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

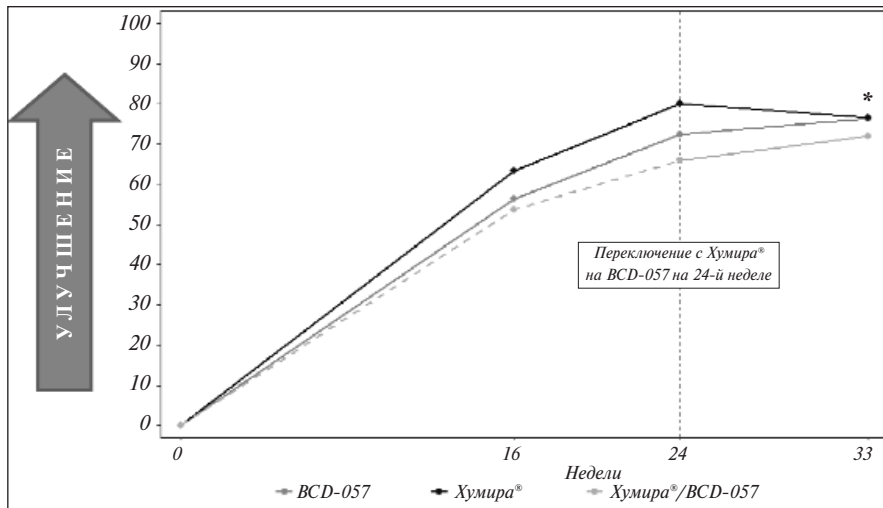


Рис. 7. Доля пациентов, достигших sPGA, равного 0–1 баллу, за 33 нед лечения в каждой группе (популяция ИТТ, n=346). * – p=0,70 (сравнение между тремя группами: BCD-057, Хумира®, Хумира®/BCD-057)

Таблица 5. Относительное изменение NAPSI (в %) на 24-й неделе по сравнению с периодом скрининга (n=88)

Показатель	Группа пациентов		p
	BCD-057 (n=34)	Хумира® (n=54)	
Относительное изменение NAPSI	83,52 [25,58; 100]	85,29 [53,85; 100]	0,75*

*Критерий Манна–Уитни.

Таблица 6. Относительное изменение NAPSI (в %) на 33-й неделе по сравнению с периодом скрининга (n=88)

Показатель	Группа пациентов			p
	BCD-057 (n=34)	Хумира® (n=11)	Хумира®/BCD-057 (n=43)	
Относительное изменение NAPSI	76,15 [44,44; 100]	100 [97,3; 100]	89,36 [54,55; 100]	0,21*

*Критерий Краскела–Уоллиса.

Таблица 7. Изменение выраженности зуда по ВАШ (в мм) на 24-й неделе исследования (n=120)

Показатель	Группа пациентов		p
	BCD-057 (n=41)	Хумира® (n=79)	
Изменение выраженности зуда по ВАШ	-32 [-61; -10]	-35 [-57; -7]	0,86*

*Критерий Манна–Уитни.

Таблица 8. Изменение выраженности зуда по ВАШ (в мм) на 33-й неделе исследования (n=120)

Показатель	Группа пациентов			p
	BCD-057 (n=41)	Хумира® (n=20)	Хумира®/BCD-057 (n=59)	
Изменение выраженности зуда по ВАШ	-25 [-61; -10]	-44,5 [-64; -18]	-35 [-59; -9]	0,61*

*Критерий Краскела–Уоллиса.

Хумира® на 0–24-й неделе. Положительный результат теста на *M. tuberculosis* зарегистрирован у 1 (0,57%) пациента группы BCD-057 и у 9 (5,23%) пациентов группы Хумира® (p=0,01, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса).

Случаи прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ были зарегистрированы у 2 (1,15%) пациентов группы BCD-057 и у 4 (2,33%) группы Хумира® без достоверных различий между группами (p=0,447, точный тест Фишера). Случаи НЯ/СНЯ, послужившие причиной исключения пациентов из исследования, приведены в табл. 11.

Анализ безопасности терапии на 25–33-й неделе исследования

В течение времени, прошедшего с момента переключения, новые НЯ, связанные с исследуемой терапией, возникли у 5 (2,87%) пациентов в группе BCD-057, у 5 (5,56%) в группе Хумира® и у 2 (2,44%) в группе Хумира®/BCD-057 (p=0,54, точный тест Фишера). Общие данные о безопасности за период, прошедший с момента переключения (25–33-я неделя), представлены в табл. 12.

НЯ, связанные с исследуемой терапией, зарегистрированы не более чем у 10% пациентов в каждой группе без существенных различий в частоте. В группе Хумира®/BCD-057 было зарегистрировано также не связанное с терапией СНЯ – автотравма (ушиб поясничной области и левой почки, разрыв селезенки, спленэктомия). Местных реакций в период переключения не выявлено. Данные о выбывании пациентов в связи с развитием токсичности также представлены в табл. 12.

Профиль безопасности

На 0–24-й неделе исследования наиболее часто регистрировались НЯ со стороны крови и лимфатической системы, печени и желчевыводящих путей, сердца и сосудов, а также инфекционные заболевания. Со стороны крови и лимфатической системы наиболее часто встречались: лимфоцитоз 2-й степени тяжести – у 25 (14,37%) пациентов в группе BCD-057 и у 27 (15,70) в группе Хумира® (p=0,84), нейтропения 2-й степени тяжести – у 5 пациентов в каждой группе (2,87 и 2,91% в группах BCD-

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

057 и Хумира® соответственно; $p=1$). Повышение уровня гамма-глутамил-трансферазы зафиксировано у 15 (8,62%) и у 9 (5,23%; $p=0,3$) пациентов в группах BCD-057 и оригинального препарата, повышение уровня АСТ у 4 (2,3%) и 3 (1,74%; $p=1$) пациентов, АЛТ – у 5 (2,87%) и 3 (1,74%; $p=0,72$) пациентов соответственно. Среди инфекционных заболеваний наиболее распространенными были острые респираторные заболевания, инфекции дыхательных путей, суммарно зарегистрированные у 9 (5,17%) пациентов в группе BCD-057 и у 15 (8,72%) в группе оригинального АДА. Достоверных различий между группами по частоте и тяжести инфекционных заболеваний не обнаружено. Со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто наблюдалась артериальная гипертензия – у 7 (4,02%) пациентов в группе исследуемого препарата и у 4 (2,33%; $p=0,54$) в группе оригинального АДА. Также отмечалось изолированное повышение систолического и диастолического артериального давления у 2 (1,15%) и 4 (2,30%) пациентов в группе BCD-057 и у 5 (2,91%) и 5 (2,91%) пациентов в группе Хумира® соответственно.

На 25–33-й неделе наиболее распространенными НЯ оказались инфекционные заболевания, их общая частота в группе биоаналога АДА составила 4 (4,88%) случая, в группе оригинального препарата – 4 (4,44%), в группе пациентов, переключенных после 24-й недели с оригинального препарата на BCD-057, – 1 (0,57%). Остальные НЯ регистрировались в единичных случаях без значимых различий в частоте и тяжести между группами пациентов.

Оценка иммуногенности

Популяция для анализа иммуногенности включала 331 пациента (получившего хотя бы одно введение препарата и имевшего как минимум 2 образца для анализа, один из которых взят до первого введения препарата в 1-й день 0-й недели, а второй – в один из последующих визитов). Доля пациентов с выявленными САТ и НАТ в период 0–16-й недели представлена в табл. 13.

Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой иммуногенности препаратов BCD-057 и Хумира® при применении на протяжении 16 нед: доли пациентов с выявленными САТ и НАТ в группах не различались.

Таблица 9. Изменение качества жизни, по данным SF-36 и DLQI (в баллах), на 24-й неделе лечения (популяция ИТТ, $n=346$)

Показатель	Группа пациентов		p
	BCD-057 (n=174)	Хумира® (n=172)	
SF-36:			
физический компонент	5,8 [-0,2; 12,5]	4,7 [0,3; 15,3]	0,92*
ментальный компонент	3,95 [-1,6; 12,1]	4,1 [-1,6; 10,2]	0,62*
DLQI	-10 [-14; -7]	-10 [-16; -6]	0,82*

*Критерий Манна–Уитни.

Таблица 10. Изменение качества жизни, по данным SF-36 и DLQI (в баллах), на 33-й неделе лечения (популяция ИТТ, $n=346$)

Показатель	BCD-057 (n=174)	Группа пациентов		p
		Хумира® (n=90)	Хумира®/BCD-057 (n=82)	
SF-36:				
физический компонент	5,15 [-0,5; 13,9]	6,4 [1; 15,5]	4,6 [1,1; 9,5]	0,56*
ментальный компонент	3,35 [-2,5; 13,6]	5,2 [-2,7; 10]	2,3 [-3,1; 8,9]	0,64*
DLQI	-9,5 [-14; -5]	-10 [-16; -7]	-9 [-15; -4]	0,26*

*Критерий Краскела–Уоллиса.

Таблица 11. Общие данные о безопасности на 0–24-й неделе исследования, n (%)

Показатель	Группа пациентов		p
	BCD-057 (n=174)	Хумира® (n=172)	
Связанные с терапией НЯ/СНЯ	54 (31,03)	44 (25,58)	0,31*
Связанные с терапией НЯ 3–4-й степени тяжести (СТСАЕ в.4.03)	4 (2,30)	9 (5,23)	0,17**
Досрочное прекращение участия в исследовании по причине НЯ/СНЯ	2 (1,15)	4 (2,33)	0,45**
СНЯ	2 (1,15)	0 (0,00)	0,50**
ветряная оспа (визит 11)	1 (0,57)	0 (0,00)	1**
черепно-мозговая травма со смертельным исходом (визит 3)	1 (0,57)	0 (0,00)	1**
НЯ	0 (0)	4 (2,33)	0,06**
отклонение лабораторных показателей – повышение активности АЛТ и АСТ 3-й степени (визит 10)	0 (0)	1 (0,58)	0,5**
рак предстательной железы (визит 6)	0 (0)	1 (0,58)	0,5**
опоясывающий лишай (визит 4)	0 (0)	1 (0,58)	0,5**
лейкопения (визит 8)	0 (0)	1 (0,58)	0,5**

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза. * – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. ** – точный тест Фишера.

Оценка влияния иммуногенности на параметры эффективности

Влияние формирования САТ/НАТ на параметры иммуногенности исследовалось с помощью конечной точки «доля пациентов с выявленными связывающими/нейтрализующими антителами к адалимумабу с недостаточным терапевтическим эффектом (не достигших PASI50)».

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 12. Общие данные о безопасности за период, прошедший с момента переключения (25–33-я неделя), n (%)

Конечная точка	Группа пациентов		p
	BCD-057 (n=174)	Хумира® (n=90)	
Доля пациентов с НЯ/СНЯ, связанными, по мнению исследователя, с использованием препаратов Хумира® и BCD-057 (развившимися после переключения)	5 (2,87)	5 (5,56)	0,54*
Доля пациентов в каждой группе с НЯ 3–4-й степени тяжести (СТСАЕ в.4.03), связанными, по мнению исследователя, с использованием препаратов Хумира® и BCD-057 (развившимися после переключения)	0 (0)	0 (0)	—
Доля пациентов в каждой группе, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ	0 (0)	1 (1,11)	0,25*
СНЯ – автотравма с ушибом поясничной области и левой почки, разрывом селезенки и последующей спленэктомией (визит 19)	0 (0)	0 (0)	0,24*
НЯ – пустулезный псориаз, алопеция (визит 17)	0 (0)	1 (1,11)	0,5*

*Точный тест Фишера.

Все группы были сопоставимы по оцениваемому параметру: доля пациентов с недостаточным эффектом на фоне образования САТ составила 8,57% в группе BCD-057, 5,71% в группе Хумира® и 4,76% в группе Хумира®/BCD-057 (p=0,77, двусторонний точный критерий Фишера). Установлено, что группы также не различались по долям пациентов с недостаточным ответом на терапию на фоне выявления НАТ (p=0,53, двусторонний точный критерий Фишера). Это свидетельствует о сходном влиянии САТ и НАТ на эффективность терапии при применении биоаналога и референтного препарата.

Проведенный анализ показал сопоставимость параметров иммуногенности исследуемого препарата и препарата сравнения: во всех точках оценки доли пациентов с выявленными САТ/НАТ не различались между группами. Зафиксировано нарастание доли пациентов с САТ/НАТ в обеих группах по мере увеличения длительности терапии, что является ожидаемым. При оценке параметров эффективности установлено вероятное влияние САТ на достижение ответа PASI50, обнаруживаемое не более чем у 8,6% пациентов, что ожидаемо, поскольку ранее для АДА было описано снижение ответа на фоне формирования антител к препарату. В целом полученные результаты указывают на сопоставимость таких параметров иммуногенности исследуемого препарата и препара-

та сравнения, как формирование САТ, НАТ и потеря ответа на терапию.

Обсуждение. Создание биоаналога имеет ряд принципиальных отличий от разработки как оригинального биологического продукта, так и дженерика, получаемого путем химического синтеза. Основу доказательств биоаналогичности воспроизведенного ГИБП составляют данные исследований физических, химических свойств, специфической активности, проводимых в прямом сравнении с оригинальным препаратом. Именно отсутствие значимых различий по каждой из десятков характеристик, входящих в перечисленные разделы, подтвержденное аналогичными показателями безопасности и фармакокинетики на релевантных видах животных, является поводом для перехода к клиническим испытаниям биоаналога – завершающей фазе разработки воспроизведенного биологического препарата. Клинические исследования призваны подтвердить, что отсутствие различий в структуре, свойствах биоаналога и оригинального препарата ведут к эквивалентным клиническим результатам, т. е. оригинальный и воспроизводимый препараты не будут иметь значимых различий в фармакокинетики, эффективности, безопасности и иммуногенности при применении у пациентов с той или иной патологией [16–18].

Ключевой вопрос, который необходимо решить разработчику биоаналога – выбор популяции для завершения доказательства биоаналогичности исследуемого препарата. Существующие рекомендации требуют, чтобы исследование III фазы проводилось в наиболее чувствительной однородной популяции пациентов [16–18]. В случае АДА оптимальной нозологией для доказательства эквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов по эффективности, безопасности и иммуногенности является бляшечный псориаз. Основанием для этого являются следующие факторы:

Таблица 13. Доля пациентов с выявленными САТ и НАТ на 0–16-й неделе, n (%)

Показатель	Группа пациентов		p
	BCD-057 (n=169)	Хумира® (n=162)	
Доля пациентов:			
с выявленными САТ	47 (27,81)	40 (24,69)	0,60**
с выявленными САТ до первого введения	4 (2,37)	1 (0,62)	0,37*
с выявленными САТ на 16-й неделе	43 (25,44)	39 (24,07)	0,87**
с выявленными НАТ	5 (2,96)	7 (4,32)	0,57*
с выявленными НАТ до первого введения	1 (0,59)	0 (0)	1,00*
с выявленными НАТ на 16-й неделе	4 (2,37)	7 (4,32)	0,37*

*Двусторонний точный критерий Фишера. **Критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

- пациенты со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом — наиболее чувствительная популяция для подтверждения биоаналогичности воспроизведенного и оригинального АДА, так как величина положительного эффекта от применения АДА в этой группе пациентов выше и в абсолютных значениях, и в сравнении с плацебо, чем при РА или АС. Для примера: при использовании АДА 75% улучшение на 16-й неделе по сравнению с исходным состоянием по PASI достигается у 79,6% пациентов с псориазом [19]; 50 и 70% улучшение по критериям ACR на 24-й неделе терапии достигается соответственно у 55,2 и 26,9% пациентов с РА [20]; 50% улучшение по критериям BASDAI наблюдается у 45,2 и 42,3% пациентов с АС на 12-й и 24-й неделях соответственно [21];

- использование комбинированной терапии иФНО α и другими противовоспалительными и иммуносупрессивными препаратами при псориазе не так распространено, как при РА или ПсА [22, 23]. У пациентов с псориазом, не получавших ранее биологическую терапию, рекомендуется проводить монотерапию иФНО α [22]. Монотерапия исследуемыми препаратами позволит избежать влияния сопутствующего лечения на показатели эффективности, переносимости и иммуногенности [22–25].

С учетом обозначенных выше факторов для доказательства эквивалентной эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналога АДА VCD-057 и оригинального препарата Хумира® было проведено клиническое исследование III фазы в популяции пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, являющихся кандидатами для назначения биологической терапии.

Анализ результатов клинического исследования VCD-057-2 показал эквивалентную частоту достижения всех оцениваемых параметров эффективности на фоне терапии в группах препарата VCD-057 (ЗАО «БИОКАД») и препарата Хумира® (ООО «Эббви») на 16-й и 24-й неделях исследования. Для первичной конечной точки — достижения ответа PASI75 на 16-й неделе исследования — рассчитанный 95% ДИ [-14,25%; 6,32%] не выходит за пределы установленной границы эквивалентности [$\delta=0,15$], а следовательно, подтверждается выдвинутая гипотеза эквивалентной эффективности препарата VCD-057 в прямом сравнении с препаратом Хумира® у пациентов с бляшечным псориазом. Отсутствие достоверных различий между группами воспроизведенного и оригинального АДА было продемонстрировано по всем конечным точкам на 16-й и 24-й неделях, как и между группами Хумира® и VCD-057/Хумира® на 24–33-й неделе исследования. Профиль безопасности VCD-057 не противоречил известным данным об оригинальном препарате Хумира®, в ходе наблюдения не выявлено случаев непредвиденных СНЯ.

Предложенный дизайн исследования, выбор наиболее чувствительной популяции, параметров эффективности/безопасности/иммуногенности и периодов их оценки, конечные точки исследования, возможность оценить переключение пациентов с оригинального препарата на биоаналог разработаны в соответствии с рекомендациями «Руководства по доклиническим и клиническим исследованиям воспроизведенных биологических лекарственных препаратов, содержащих моноклональные антитела» Европейского агентства по контролю за лекарственными средствами (European Medicines Agency, EMEA) [16], «Руководства по

клиническим исследованиям лекарственных препаратов, предназначенных для лечения псориаза» [26], а также исходя из опыта предыдущих исследований оригинального препарата и биоаналогов, имеющих данные о механизме действия, противопоказаниях и побочных эффектах препарата Хумира® [6]. Рекомендаций по разработке и регистрации биоаналогов моноклональных антител на момент старта клинического исследования VCD-057-2 в Российской Федерации не было.

В настоящее время на территории стран, входящих в Евразийский экономический союз (ЕАЭС), существуют рекомендации, гармонизированные с документами ЕМЕА и регламентирующие разработку биоаналогов, в том числе моноклональных антител [16, 17]. В этих рекомендациях указано: «Референтный лекарственный препарат может иметь несколько показаний к применению. Если биоаналогичная сопоставимость была подтверждена в отношении одного из них, возможна экстраполяция клинических данных на другие показания к применению референтного лекарственного препарата, но она требует научного обоснования». Также в рекомендациях указано, какие именно данные необходимо использовать для такого обоснования: «Экстраполяцию следует проводить в свете всей совокупности данных, т. е. данных по качеству, доклинических и клинических данных. Предполагается, что экстраполяция безопасности и эффективности возможна, когда биоаналогичная сопоставимость была подтверждена с помощью доскональных физико-химических и структурных анализов, а также функциональных испытаний *in vitro*, подкрепленных клиническими данными (эффективности и безопасности и/или фармакокинетическими/фармакодинамическими данными)» [17].

В случае с биоаналогом АДА возможность экстраполяции показаний обосновывается перечисленными ниже позициями:

- наличие полной совокупности необходимых данных, доказывающих отсутствие значимых различий на всех этапах исследования между биоаналогом и оригинальным препаратом, доказательство клинической эффективности, безопасности и иммуногенности проведено в наиболее чувствительной популяции пациентов с псориазом;
- единая мишень для АДА при всех показаниях — ФНО α ;
- единая роль мишени для АДА при всех показаниях — ФНО α ;
- идентичный механизм действия АДА при всех показаниях.

Представленные в статье данные демонстрируют эквивалентную частоту достижения всех оцениваемых параметров эффективности на фоне терапии в группах препарата VCD-057 (ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата Хумира® как за 16 и 24 нед, так и за 33 нед исследования. Основной гипотезой клинического исследования VCD-057-2 стала гипотеза эквивалентности свойств исследуемого препарата VCD-057 оригинальному препарату Хумира®, что является предпочтительным, согласно рекомендациям ЕМЕА [16, 17]. Подтверждение данной гипотезы, достижение первичной конечной и всех вторичных точек по эффективности, безопасности, иммуногенности в группах препарата VCD-057 и препарата Хумира® за 16 и 24 нед является доказательством клинической биоаналогичности препарата VCD-057 и препарата Хумира®.

Важными для клинициста, но необязательными для регистрации дополнительными данными являются результаты переключения пациента с оригинального АДА на биоаналог. Имеющиеся на сегодня данные позволяют утверждать, что через 2 мес после переключения с оригинального препарата на биоаналог BCD-057 сохраняются достигнутый ответ и профиль безопасности терапии; значимых различий по эффективности и безопасности между группой переключения и группой, продолжившей прием оригинального препарата, не выявлено.

Исследование BCD-057-2 еще продолжается, и данные, позволяющие получить полное представление о долгосрочной эффективности, безопасности и иммуногенности био-

аналога АДА, в том числе при переключении с оригинального препарата на воспроизведенный, будут представлены в последующих публикациях.

Выводы. Получены убедительные клинические результаты эквивалентности эффективности, безопасности и иммуногенности препарата BCD-057 и препарата Хумира®, что является завершающим блоком в необходимой совокупности сравнительных данных, подтверждающих, что препарат BCD-057 компании «БИОКАД» является биоаналогом АДА. На основании данных клинического исследования BCD-057-2 биоаналог АДА BCD-057 компании «БИОКАД» будет регистрироваться по всем имеющимся у оригинального препарата показаниям для медицинского применения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol*. 2015 Jan;27(1):55-62. doi: 10.1093/intimm/ dxu102. Epub 2014 Nov 19.
2. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):49-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169. Epub 2015 Dec 10.
3. Vinay DS, Kwon BS. The tumour necrosis factor/TNF receptor superfamily: therapeutic targets in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2011 May;164(2):145-57. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04375.x. Epub 2011 Mar 14.
4. <https://www.drugs.com/history/enbrel.html>
5. <https://www.drugs.com/remicade.html>
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира®. <http://grls.rosminzdrav.ru>
7. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybalдыеv AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian arthritis registry data (Communication I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
8. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
9. Kay J, Schoels MM, Dömer T, et al; Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. Epub 2017 Sep 2.
10. Насонов ЕЛ. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9. [Nasonov EL. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
11. 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. [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. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-14-25
12. Eremeeva A, Fogt S, Chernyaeva E, et al AB0034 Pharmacokinetics and Safety of BCD-057, Adalimumab Biosimilar Candidate, Compared To Humira in Healthy Volunteers (Results of Phase I Clinical Study). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:908
13. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02762955>
14. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:i165-8.
15. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2):206-12.
16. 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/2012/06/WC500128686.pdf
17. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза, 2016. <http://docs.cntd.ru/document/456026116>
18. US Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. February 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
19. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558-66. Epub 2007 Nov 28.
20. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):35-45.
21. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136-46.
22. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017.]
23. Кубанова АА, Кубанов АА, Знаменская ЛФ и др. Псориаз. Клинические рекомендации РОДВК. Москва; 2015. С.

415-70. [Kubanov AA, Kubanova AA, Znamenskaya LF, et al. Psoriaz. *Klinicheskie rekomendatsii RODVK* [Psoriasis. Clinical guidelines of RODVK]. Moscow; 2015. P. 415-70.]

24. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):261-73. doi: 10.1111/bjd.12654.

25. 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.

26. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. CHMP/EWP/2454/02 corr, 2004. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf

Поступила 20.10.2018

Исследование поддержано 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.