

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-492-497

Опыт применения биоаналога генно-инженерного биологического препарата у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике

Е.В. Жилыев¹⁻³, Е.Н. Кольцова⁴, Е.И. Шмидт⁵, К.А. Лыткина⁶, Г.В. Лукина^{7,8}¹АО «ЕМЦ», Москва, Россия²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия⁴ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Россия⁵ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия⁶ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ», Москва, Россия⁷ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия⁸ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные Московского единого регистра артритов (МЕРА) и приведены результаты изучения применения препаратов ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность переключения с оригинального препарата ритуксимаба (Мабтера®) на его биоаналог (Ацеллбия®) у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы: была проведена оценка состояния пациентов, включенных в регистр МЕРА, со сравнительным анализом показателей эффективности и безопасности на фоне терапии оригинальным препаратом ритуксимаба (Мабтера®), а также после переключения на биоаналог Ацеллбия®. Проводилось стандартное обследование с определением числа припухших и болезненных суставов, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка. Эффективность лечения оценивалась по комPOSITE-индексу DAS28 и показателям опросников HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire disability index), RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3). Для оценки безопасности на основании сообщений пациентов регистрировались все возникающие нежелательные явления (НЯ).

Результаты исследования: переключение 46 пациентов с РА с оригинального ритуксимаба на биоаналог не сопровождалось снижением эффективности лечения. Было отмечено статистически значимое увеличение числа пациентов с низкой активностью заболевания (DAS28 <3,2) с 39,1% до 52,2% и ремиссией (DAS28 <2,6) с 17,4% до 23,9% соответственно. Исследователями зарегистрирована дальнейшая положительная динамика индексов HAQ-DI и RAPID-3. Увеличение частоты положительного ответа на проводимое лечение, по мнению авторов, связано с длительностью использования ритуксимаба в целом. Частота НЯ на фоне терапии оригинальным препаратом ритуксимаба и биоаналогом составила 9,22 и 10,9 на 100 пациенто-лет соответственно.

Заключение: не выявлено существенных различий между исследуемыми препаратами. Наблюдаемые в условиях реальной клинической практики результаты переключения пациентов с РА с оригинального препарата Мабтера® на биоаналог Ацеллбия® подтверждают их терапевтическую эквивалентность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, ритуксимаб, биоаналог, реальная клиническая практика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Жилыев Е.В., Кольцова Е.Н., Шмидт Е.И. и др. Опыт применения биоаналога генно-инженерного биологического препарата у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):492–497. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-492-497.

Experience of using a genetically engineered biological drug biosimilar in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice

E.V. Zhilyaev¹⁻³, E.N. Koltsova⁴, E.I. Shmidt⁵, K.A. Lytkina⁶, G.V. Lukina^{7,8}¹European Medical Center, Moscow, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁴Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation⁵City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation⁶City Clinical Hospital No.4 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation⁷Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation⁸Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents the data of the Moscow Unified Arthritis Register (MUAR) and the results of rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Aim: to evaluate the efficacy and safety of switching from the original rituximab (MabThera®) to its biosimilar (Acellbia®) in patients with RA in real clinical practice.

Patients and Methods: patients with RA, included in MUAR register, were evaluated with an assessment of therapy efficacy and safety with the original rituximab (MabThera®), as well as after switching to the rituximab biosimilar (Acellbia®). A standard examination was performed to determine the number of swollen and tender joints, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein. Treatment efficacy was assessed using the DAS28 composite index, HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) and RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3). In terms of safety, adverse events were recorded based on patient reports.

Results: switching therapy regimen of 46 patients with RA from the original rituximab to the biosimilar was not accompanied by a decrease in the treatment efficacy. There was statistically significant increase in the proportion of the patients with low disease activity (DAS28<3.2) from 39.1% to 52.2% and remission (DAS28<2.6) from 17.4% to 23.9%, respectively. Further positive dynamics of HAQ-DI and RAPID-3 indices were noted. According to the authors, the increase in the frequency of a positive response to the treatment was associated with the duration of rituximab use in general. The frequency of adverse events during therapy with the original rituximab and its biosimilar was comparable: 9.22 and 10.9 per 100 patient years respectively.

Conclusion: there were no significant differences between the original rituximab and its biosimilar. The results of switching therapy regimen of patients with RA from the original rituximab (MabThera®) to its biosimilar (Acellbia®), observed in real clinical practice, confirm their therapeutic equivalence.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, rituximab, biosimilar, real clinical practice.

FOR CITATION: Zhilyaev E.V., Koltsova E.N., Shmidt E.I. et al. Experience of using a genetically engineered biological drug biosimilar in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):492–497. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-492-497.

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в практику лечения ревматоидного артрита (РА) позволило значительно улучшить результаты у пациентов, не отвечавших на традиционную базисную терапию. Однако применение этих лекарственных средств связано со значительным возрастанием расходов на лечение. К настоящему времени сроки действия патентов на большинство ГИБП, используемых в ревматологии, истекли, что позволяет воспроизводить эти важные лекарственные средства. Появление воспроизведенных препаратов на рынке, как показывает опыт, приводит к значительному снижению расходов на лечение [1].

Однако воспроизведение ГИБП имеет ряд существенных особенностей. Воспроизведенный низкомолекулярный препарат (дженерик) точно повторяет химическую структуру оригинала. Для белковых молекул, каковыми являются ГИБП, совпадение аминокислотной последовательности не гарантирует сходство трехмерной структуры белка, определяющей его фармакологические свойства. Поэтому при воспроизведении ГИБП от биосимиляра требуется не только доказательство сходства ключевых химических и физико-химических характеристик, но и подтверждение терапевтической эквивалентности. Для этого (в отличие от дженериков) предполагаемые биосимиляры изучаются в значительных по объему рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы [1].

Первый биосимиляр для лечения РА (инфликсимаб) был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в 2013 г. [2]. С этого момента число биоаналогов ГИБП стало быстро возрастать, и в настоящее время они играют значительную роль в лечении ревматических заболеваний.

Препарат ритуксимаб, представляющий собой химерное моноклональное антитело к поверхностной молекуле CD20 В-лимфоцитов, был зарегистрирован EMA для

лечения РА в 2006 г. В 2017 г. в Российской Федерации для лечения РА и АНЦА-ассоциированного системного васкулита был зарегистрирован первый российский биоаналог препарата Ацеллбия®. Полный цикл разработки препарата, а также его производство осуществляются на территории Российской Федерации компанией BIOCAD. Масштабное 48-недельное исследование III фазы BIORA не выявило различий в клинической эффективности и безопасности биоаналога Ацеллбия® и препарата-оригинатора Мабтера®, выявило отсутствие влияния переключения с одного препарата на другой на параметры эффективности, безопасности и иммуногенности [3]. Тем не менее с учетом биологической природы препаратов наличие таких различий возможно. Поэтому накопление сравнительных данных, особенно в условиях реальной практики, представляет большой интерес.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность переключения с препарата Мабтера® (оригинальный препарат ритуксимаба) на его биоаналог (Ацеллбия®) у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Произведен анализ данных из Московского единого регистра артритов (МЕРА). В регистре наблюдаются пациенты, получающие ГИБП или таргетные синтетические противовоспалительные препараты в счет бюджетных средств, проживающие в г. Москве и давшие информированное согласие на участие в исследовании.

Для анализа отобраны следующие пациенты:

- соответствующие критериям РА Американской ревматологической ассоциации (American Rheumatism Association, ARA) 1987 г. или Американского колледжа ревматологии / Европейской лиги против ревматизма (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism, ACR/EULAR) 2010 г.;

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных пациентов**Table 1.** Clinical characteristics of the included patients

Возраст, лет / Age, y. o.	59,5±12,2	
Пол женский (%) / Gender: female (%)	41 (89,1)	
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	26,5±5,22	
Серопозитивные по РФ (%) / Seropositive by RF (%)	42 (91,3)	
АЦЦП / anti-CCP	Негативные Negative	2 (4,3%)
	Позитивные Positive	29 (63,0%)
	Не обследованные Not examined	15 (32,6%)
Получали метотрексат / Received methotrexate	20 (43,5%)	
Доза метотрексата*, мг/нед. / Dose of methotrexate*, mg/week	14,2±3,72	
Получали глюкокортикоиды / Received glucocorticoids	9 (19,6%)	
Доза глюкокортикоидов в пересчете на преднизолон*, мг/сут Dose of glucocorticoids calculated as prednisolone*, mg/day	4,86±2,68	
Курсовая доза препарата Мабтера® Course dose of the drug MabThera®	500 мг	8 (17,4%)
	1000 мг	31 (67,4%)
	2000 мг	7 (15,2%)
Курсовая доза препарата Ацеллбия® Course dose of the drug Acellbia®	500 мг	7 (15,2%)
	1000 мг	38 (82,6%)
	2000 мг	1 (2,2%)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; РФ — ревматоидный фактор; * — доза рассчитана среди получавших препарат.

Note. BMI — body mass index; RF — rheumatoid factor; * — the dose is calculated among patients who received the drug.

- получившие хотя бы один курс лечения оригинальным препаратом ритуксимаба и впоследствии переключенные на лечение биоаналогом;
- совершившие хотя бы один визит на фоне лечения оригинальным препаратом ритуксимаба не менее чем через 6 мес. после его начала;
- совершившие хотя бы один визит на фоне лечения биоаналогом не менее чем через 6 мес. после его начала.

Ритуксимаб вводился в виде одной или двух (с интервалом в 2 нед.) инфузий с разовой дозой 500–1000 мг и внутривенной премедикацией метилпреднизолоном (100–250 мг).

Оценка эффективности препаратов осуществлялась по данным последнего завершеного визита на фоне лечения соответствующим препаратом. На каждом визите пациенты с помощью анкеты опрашивались обо всех клинически значимых событиях, произошедших с момента предшествовавшего визита. Данные о нежелательных явлениях (НЯ) анализировались за весь период применения соответствующего препарата. Из анализа исключены сообщения об острых респираторных заболеваниях.

В ходе визитов всем больным проводилось стандартное обследование, включавшее в том числе определение числа

Таблица 2. Динамика показателей эффективности в результате смены препарата**Table 2.** Dynamics of efficacy indicators as a result of switching

Показатель Parameter	Мабтера® MabThera® (%)	Ацеллбия® Acellbia® (%)	Значимость различий Significance of differences
DAS28 (СОЭ)* DAS28 (ESR)*	3,49±0,83 [3,23–3,74]	3,34±0,94 [3,05–3,63]	0,30
HAQ-DI*	1,48±0,47 [1,34–1,62]	1,44±0,49 [1,30–1,58]	0,53
RAPID3*	12,9±4,68 [11,5–14,7]	12,6±4,13 [11,4–13,8]	0,59
СОЭ, мм/ч ESR, mm/hour	14,5±9,51 [11,7–16,8]	15,4±14,0 [10,8–19,6]	0,64
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	6,23±9,75 [3,33–9,13]	6,96±18,1 [1,56–12,4]	0,73
Пациентов с низкой активностью болезни Patients with low disease activity	18(39,1%)	24 (52,2%)	0,038
Пациентов в ремиссии Patients in remission	8 (17,4%)	11 (23,9%)	0,01

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; HAQ-DI — индекс функциональной способности (Health Assessment Questionnaire disability index), RAPID-3 — индекс активности заболевания (Routine Assessment of Patient Index Data 3); * — данные представлены в виде среднего (M) ± стандартное отклонение (SD) [95% доверительный интервал для среднего].

Note. ESR — erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI — functional capacity index (Health Assessment Questionnaire Disability Index), RAPID-3 — disease activity index (Routine Assessment of Patient Index Data 3); * — data is presented as the mean (M) ± standard deviation (SD) [95% CI for the mean].

припухших суставов и числа болезненных суставов (ЧБС), исследование скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка. Эффективность лечения оценивалась по композитному индексу DAS28 и показателям опросников HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire disability index), RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3).

Пациенты с пропущенными данными исключались из анализа. Для обработки данных была использована программа IBM SPSS Statistic 22 (2013). Для оценки значимости различий в количественных показателях до и после переключения использовался Т-критерий для связанных выборок. Оценка значимости динамики качественных показателей проведена с помощью точного критерия Фишера. Значимость изменения дозы препарата оценивалась с помощью метода непараметрической корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 46 амбулаторных пациентов, которым в начале лечения назначался оригинальный препарат ритуксимаба, а затем пациенты были переключены на биоаналог. Средняя длительность терапии на оригинальном препарате ритуксимаба до переключения состави-

Таблица 3. Зарегистрированные нежелательные явления в период лечения препаратами ритуксимаба
Table 3. Adverse events registered during rituximab treatment

№	Препарат Preparation	Доза, мг Dose, mg	Длительность лечения до НЯ, мес. Treatment duration before AE, months	Нежелательное явление Adverse event
1	Мабтера® / MabThera®	1000	21	Острый гастрит / Acute gastritis
2	Мабтера® / MabThera®	1000	7	Крапивница / Urticaria
3	Мабтера® / MabThera®	1000	9	Хронический бронхит, обострение / Chronic bronchitis, exacerbation
4	Мабтера® / MabThera®	1000	36	Острый перикардит* / Acute pericarditis*
5	Мабтера® / MabThera®	500	41	Острый гайморит / Acute maxillary sinusitis
6	Мабтера® / MabThera®	500	43	Дорсалгия неуточненная / Dorsalgia, unspecified
7	Мабтера® / MabThera®	1000	75	Холедохолитиаз, механическая желтуха* Cholelithiasis, obstructive jaundice*
8	Мабтера® / MabThera®	1000	58	Хронический гастрит, обострение / Chronic gastritis, exacerbation
9	Мабтера® / MabThera®	1000	58	Идиопатический панникулит / Idiopathic panniculitis
10	Мабтера® / MabThera®	1000	45	Остеопороз / Osteoporosis
11	Мабтера® / MabThera®	1000	37	Вальгусная деформация I пальца стопы / Hallux valgus
12	Мабтера® / MabThera®	1000	27	Вторичный коксартроз / Secondary coxarthrosis
13	Мабтера® / MabThera®	2000	6	Гастродуоденит / Gastroduodenitis
14	Ацеллбия® / Acellbia®	1000	12	Дорсалгия неуточненная / Dorsalgia, unspecified
15	Ацеллбия® / Acellbia®	1000	12	Острый холецистит / Acute cholecystitis
16	Ацеллбия® / Acellbia®	1000	3	Дисплазия шейки матки неуточненная / Cervical dysplasia, unspecified
17	Ацеллбия® / Acellbia®	1000	1	Старческая катаракта / Senile cataract
18	Ацеллбия® / Acellbia®	2000	7	Острый средний отит / Acute otitis media

Примечание. НЯ — нежелательное явление; * — нежелательное явление, расцененное как серьезное.

Note. AE — adverse event; * — adverse event considered.

ла $36,8 \pm 26,8$ мес. Средний период наблюдения пациентов на терапии биоаналогом — $12,2 \pm 6,18$ мес. Объем наблюдения на лечении оригинальным препаратом ритуксимаба и биоаналогом составил 141 и 46 пациенто-лет соответственно (общий объем — 187 пациенто-лет). У 20 пациентов (43,5%) ранее отмечалась неэффективность или непереносимость других ГИБП. Доля пациентов, получавших сопутствующую терапию глюкокортикоидами, составила 19,6% (9 пациентов), 43,5% (20 пациентов) получали метотрексат в различных дозировках. Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1. Доза ритуксимаба в процессе лечения изменялась: она снижалась в случае устойчивого достижения низкой активности заболевания или ремиссии и могла увеличиваться в случае повышения уровня активности заболевания выше целевого в процессе лечения. В таблице 1 приведены дозы ритуксимаба на момент последнего завершённого визита, на котором оценивалась клиническая эффективность лечения. Выявлено статистически значимое снижение дозы ритуксимаба после переключения ($p=0,002$).

При оценке динамики показателей DAS28, HAQ-DI и RAPID3 установлено, что переключение с оригинального препарата ритуксимаба на биоаналог не сопровождалось снижением эффективности лечения (табл. 2). Более того, численно средние значения указанных индексов активности

и функциональной способности были несколько меньше на фоне продолжающейся терапии биоаналогом. Однако достоверных различий зарегистрировано не было. Отмечено статистически значимое увеличение числа пациентов с низкой активностью заболевания (DAS28 $<3,2$) и ремиссией (DAS28 $<2,6$). Доля лиц с низкой активностью болезни после переключения возросла с 39,1% до 52,2%, а процент больных в ремиссии — с 17,4% до 23,9% (см. табл. 2). Увеличение частоты положительного ответа на проводимое лечение, очевидно, связано с длительностью использования ритуксимаба в целом, а не с переключением с одного препарата на другой.

Ни у одного пациента биоаналог не был отменен по причине недостаточной эффективности.

Краткое описание наблюдавшихся НЯ приведено в таблице 3. В период применения оригинального препарата ритуксимаба у анализируемых пациентов было зарегистрировано 13 НЯ (встречаемость — 9,22 на 100 пациенто-лет) у 5 пациентов (10,9%), из которых 2 были расценены как серьезные. За время лечения биоаналогом было отмечено 5 НЯ (10,9 на 100 пациенто-лет) у 4 пациентов (8,7%), ни одно из них не было расценено как серьезное. Не было зарегистрировано значимых инфузионных реакций, НЯ, потребовавших прекращения лечения, и летальных исходов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании на основании анализа данных из регистра пациентов с РА было продемонстрировано сохранение клинического эффекта после переключения больных с терапии оригинальным препаратом ритуксимаба на биоаналог. Показатели активности заболевания и функциональной способности по крайней мере не ухудшились после переключения.

Более того, возросли доли пациентов, достигших низкой активности заболевания и ремиссии по критерию DAS28. Такая динамика не может рассматриваться как превосходство биоаналога над оригинальным препаратом ритуксимаба. Следует иметь в виду, что во всех случаях биоаналог применялся после оригинального препарата. В различных когортах отмечались снижение активности заболевания и возрастание доли пациентов, достигающих целевой активности по мере наблюдения [3]. Такие изменения наблюдались ранее и по регистру МЕРА в целом [4].

Для оценки безопасности препарата исследования реальной практики являются наиболее ценным источником. С одной стороны, они, как правило, более длительные и вследствие этого могут иметь больший объем наблюдения и могут обнаруживать осложнения, частота которых возрастает при длительном лечении. Так, в нашем исследовании общий объем наблюдения — 187 пациенто-лет (в РКИ III фазы BIORA он составил около 148 пациенто-лет) [5]. С другой стороны, в РКИ, как правило, действуют строгие критерии отбора, исключая пациентов с повышенным риском НЯ. Поэтому профиль безопасности в реальной практике может несколько отличаться от такового в РКИ. Проведенный анализ безопасности не выявил существенных различий между препаратами исследования. Общая встречаемость НЯ практически была сопоставима.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя данные проведенного анализа, можно констатировать, что наблюдаемые в условиях реальной клинической практики результаты переключения пациентов с РА с оригинального препарата ритуксимаба на биоаналог Ацеллбия® не дают оснований подвергать сомнению их терапевтическую эквивалентность.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию БИОКАД, ЗАО (Россия) за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to Biocad CJSC (Russia) for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература

1. Кирсанова О.В., Омеляновский В.В. Анализ проблемы регулирования доступа к биосимилярам и пути решения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018;11(1):50–55. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055.
2. Cohen S., Kay J. Biosimilars: implications for rheumatoid arthritis therapy. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(3):260–268. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000379.
3. Vermeer M., Kievit W., Kupe H.H. et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:350. DOI: 10.1186/1471-2474-14-350.

4. Жилиев Е.В., Лукина Г.В., Кольцова Е.Н., Шмидт Е.И. Повышение эффективности лечения пациентов с ревматоидным артритом, получающих таргетную терапию. Уроки Московского единого регистра артритов (МЕРА). Терапия. 2018;5:96–103.

5. Насонов Е.Л., Зонина Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510–519.

References

1. Kirsanova O.V., Omelyanovskiy V.V. Analysis of the problem of regulating access to biosimilars and solutions. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya. 2018;11(1):50–55 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055.
2. Cohen S., Kay J. Biosimilars: implications for rheumatoid arthritis therapy. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(3):260–268. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000379.
3. Vermeer M., Kievit W., Kupe H.H. et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:350. DOI: 10.1186/1471-2474-14-350.
4. Zhilyaev E.V., Lukina G.V., Koltsova E.N., Schmidt E.I. Improving the effectiveness of treatment in patients with rheumatoid arthritis receiving targeted therapy. Lessons from the Moscow Unified Register of Arthritis (MERA). Terapiya. 2018;5:96–103 (in Russ.).
5. Nasonov E.L., Zonina E.V., Ivanova O.N. et al. Results of a comparative phase III clinical study of rituximab drugs (Acellbia® and Mabthera®) for rheumatoid arthritis (BIORA study). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016;54(5):510–519 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Жилиев Евгений Валерьевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.; ведущий научный сотрудник НИЛ ревматических болезней ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный врач АО «ЕМЦ»; 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35; ORCID iD 0000-0002-9443-1164.

Кольцова Екатерина Николаевна — заведующая организационно-методическим отделом по ревматологии, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 115088, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; ORCID iD 0000-0002-5202-4878.

Шмидт Евгения Исаковна — к.м.н., заведующая ревматологическим отделением, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, г. Москва, Ленинский просп., д. 8; ORCID iD 0000-0001-8814-9704.

Лыткина Каринэ Арнольдовна — к.м.н., заведующая ревматологическим отделением, ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ»; 115093, Россия, г. Москва, ул. Павловская, д. 25; ORCID iD 0000-0001-9647-7492.

Лукина Галина Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии, руководитель Московского городского ревматологического центра ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6; ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоной; 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ORCID iD 0000-0001-7958-5926.

Контактная информация: Жилыев Евгений Валерьевич, e-mail: zhilyayev@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 20.08.2020, поступила после рецензирования 04.09.2020, принята в печать 11.09.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Eugenii V. Zhilyaev — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education: 2/1, bldg. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993 Russian Federation; Leading Researcher of the Research Laboratory of Rheumatological Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; Chief Medical Officer, European Medical Center: 35 Schepkina str., Moscow, 129090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9443-1164.

Ekaterina N. Koltsova — Head of the Organizational and Methodological Department of Rheumatology, Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department: 9, Sharikopodshipnikovskaya str., Moscow, 115088, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5202-4878.

Evgeniya I. Shmidt — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Rheumatology, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov: 8, Leninskii prospect, Moscow, 119049, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8814-9704.

Karine A. Lytkina — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Rheumatology, City Clinical Hospital No.4 of Moscow Healthcare Department: 25, Pavlovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9647-7492.

Galina V. Lukina — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Rheumatology, Head of the Moscow City Rheumatology Center, Loginov Moscow Clinical Scientific Center: 86, bldg. 6, Entusiastov road, Moscow, 111123, Russian Federation; Leading Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Medical Therapy, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova: 34A, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7958-5926.

Contact information: Eugenii V. Zhilyaev, e-mail: zhilyayev@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 20.08.2020, revised 04.09.20, accepted 11.09.20.