

Этанерцепт и его биоаналог в лечении ревматоидного артрита: эффективность и безопасность

Профессор Н.В. Чичасова^{1,2}, профессор А.М. Лила^{1,2}

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день основной целью лечения ревматоидного артрита является достижение ремиссии, а альтернативной целью — достижение низкой активности заболевания в течение 6 мес. у каждого больного. Представлены данные по эффективности и безопасности оригинального препарата этанерцепта и его биоаналога препарата Эзелзи[®], зарегистрированного в РФ. Показана иммуногенность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), особое внимание уделено ингибиторам фактора некроза опухоли- α (иФНО- α). Указаны преимущества этанерцепта перед другими иФНО- α , связанные с его низкой иммуногенностью. Рассмотрены предикторы достижения ремиссии при лечении этанерцептом и возможность сохранения ремиссии при уменьшении его дозы вдвое. Показана сопоставимость фармакокинетики, эффективности и безопасности биоаналога этанерцепта в сравнении с оригинальным этанерцептом по данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого 48-недельного исследования. Также представлены данные о сохранении эффективности и безопасности этанерцепта при переключении с оригинального этанерцепта на биоаналог. Внедрение в клиническую практику биоаналогов ГИБП позволяет снизить стоимость лечения, охватить большее количество пациентов за счет снижения затрат на терапию и увеличить доступность оптимальной терапии при ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: этанерцепт, эффективность, безопасность, иммуногенность, биоаналог, ревматоидный артрит.

Для цитирования: Чичасова Н.В., Лила А.М. Этанерцепт и его биоаналог в лечении ревматоидного артрита: эффективность и безопасность. РМЖ. 2021;7:44–49.

ABSTRACT

Etanercept and its biosimilar in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and safety

N.V. Chichasova^{1,2}, A.M. Lila^{1,2}

¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Nowadays, the main goal of rheumatoid arthritis treatment is to achieve remission, whereas the alternative goal is to achieve low disease activity for six months in every patient. The article presents data on the efficacy and safety of the original drug — etanercept — and its biosimilar Erelzi[®], registered in the Russian Federation. The data on the immunogenicity of genetically engineered biological drugs (GEBD) with an emphasis on the tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors are presented. The article indicates the benefits of etanercept over other TNF- α inhibitors associated with its low immunogenicity. Predictors of an increase in the odds ratio for achieving remission with etanercept treatment and the possibility of maintaining remission with a halving of etanercept dose were presented. As for etanercept biosimilar, data on the comparability of pharmacokinetics with the original drug were presented, as well as the results of a multicenter randomized double-blind 48-week study that showed comparability of efficacy and safety compared with the original etanercept. The data on the preservation of treatment efficacy and safety when switching from the original etanercept to this biosimilar were also presented. The introduction of GEBD biosimilars into clinical practice makes it possible to reduce the treatment cost (covering more patients) and increase the availability of optimal therapy for patients with rheumatic diseases.

Keywords: etanercept, efficacy, safety, immunogenicity, biosimilar, rheumatoid arthritis.

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. Etanercept and its biosimilar in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and safety. RMJ. 2021;7:44–49.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение ревматоидного артрита (РА) в XXI в. претерпело кардинальные изменения. С внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) реализуется основной принцип стратегии лечения РА — лечение до достижения цели (Treat to Target) [1]. Главной целью лечения в соответствии с этой стратегией является достижение ремиссии, а альтернативной целью — достижение низкой активности заболевания в те-

чение 6 мес. у каждого больного. Без использования ГИБП поставить такую цель в лечении РА было невозможно. Хотя следует отметить, что при раннем назначении в соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями [2–4] классических синтетических базисных противовоспалительных препаратов (кБПВП), якорным среди которых является метотрексат (МТ), и контроле лечения можно добиться ремиссии, но, как правило (по данным различных авторов, от 24% до 70% случаев), поз-

же 6 мес. [5–7]. В таких случаях при лечении РА показана коррекция терапии: при отсутствии прогностически неблагоприятных факторов (стабильно умеренная или высокая активность заболевания, быстрое развитие нарушений функции суставов и их эрозии, большое число припухших суставов, появление системных поражений, устойчиво высокая концентрация ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду) используются другие ксБПВП, а больным с неблагоприятным прогнозом показано назначение ГИБП или таргетных синтетических БПВП (тсБПВП).

Первыми ГИБП, используемыми в клинике, были ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α). Цитокин ФНО- α — один из наиболее изученных провоспалительных цитокинов [8, 9], связь его с мембранными рецепторами различного молекулярного веса (75 Kd и 55 Kd) вызывает активацию факторов транскрипции с последующим изменением активности ряда генов, что приводит к синтезу медиаторов воспаления [10]. В настоящее время зарегистрировано 5 иФНО- α (иФНО- α), 4 из которых являются моноклональными антителами (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пэгол), тогда как этанерцепт не имеет Fab-фрагмента, вместо которого расположен рецептор ФНО, соединенный с Fc-фрагментом IgG1 человека [11]. Подобного рода изменение в структуре белка имеет важное клиническое значение, поскольку у рецептора и Fc-фрагмента практически нет антигенных детерминант, что объясняет крайне редкую сенсибилизацию организма к этанерцепту. Fab-фрагмент классических моноклональных антител содержит гипервариабельные области, положение и происхождение которых стимулируют выработку антител к препарату (АТП).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭТАНЕРЦЕПТА ПРИ РА

Этанерцепт был первым ГИБП, одобренным в 1998 г. для применения в клинической практике. Его эффективность при раннем и развернутом РА была доказана во множестве рандомизированных клинических исследований (РКИ), обобщена в многочисленных систематических обзорах и метаанализах [12–14]. Была определена оптимальная доза этанерцепта (25 мг 2 р/нед. или 50 мг 1 р/нед.), которая позволяет достичь оптимальной равновесной концентрации препарата, сохраняющейся в течение всего периода лечения [15]. В исследованиях TEMPO [16] и COMET [17] продемонстрирована более высокая эффективность этанерцепта в комбинации с МТ, чем в монотерапии, степень подавления активности и прогрессирования РА возрастает при использовании более высоких доз МТ [18]. По данным метаанализа 2019 г., обобщившего клинический опыт 27 клинических исследований по 10 препаратам активной терапии, среди которых 8 ГИБП (абатацепт, адалимумаб, анакинра, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол, этанерцепт, тоцилизумаб) и 2 ингибитора JAK (барицитиниб, тофациитиниб), был проведен сравнительный анализ эффективности по критериям ACR50, выявивший наибольшее снижение активности РА на фоне применения этанерцепта [19].

Этанерцепт в комбинации с МТ надежно подавляет прогрессирование РА: количество больных без прогрессирования при лечении более года достигает 90% [17]. Частота достижения ремиссии, по данным РКИ, после года терапии

комбинацией этанерцепта и МТ составляла 50% [17], продолжение комбинированного лечения более года позволило сохранить ремиссию у 85,2% больных, а при отмене МТ (монотерапия этанерцептом между 52-й и 104-й неделями) ремиссия сохранялась у 69,8% больных ($p=0,077$) [20]. При изучении безопасности терапии этанерцептом, по данным РКИ, национальных регистров и постмаркетинговых наблюдений, было показано, что он реже других иФНО- α способствует развитию инфекционных осложнений, особенно оппортунистических инфекций, и обладает в целом хорошей переносимостью [21–23]. При сравнительной оценке частоты случаев туберкулеза (ТБ) после внедрения рекомендаций по скринингу и контролю за ТБ-инфекцией было выявлено 10 (0,21%) случаев среди 4590 пациентов в 16 РКИ инфликсимаба, 9 (0,12%) случаев среди 7009 пациентов в 21 РКИ адалимумаба и 4 (0,05%) случая среди 7741 пациента в 26 РКИ этанерцепта [21].

Хотя иФНО- α не различаются по противовоспалительной эффективности, развитие вторичной неэффективности чаще отмечается при использовании моноклональных антител, особенно химерного препарата инфликсимаба. По данным национальных регистров Дании (DANBIO) [24] и Италии (GISEA) [25], лечение этанерцептом сопровождалось меньшим риском отмены из-за неэффективности или непереносимости, чем лечение инфликсимабом или адалимумабом, а продолжительность лечения этанерцептом была достоверно большей ($p<0,01$). Отмечена стабильная эффективность этанерцепта в сроки до 10 лет как при раннем, так и при развернутом РА [26]. Иммуногенность при лечении иФНО- α , вызванная выработкой АТП, во многих случаях служит причиной прекращения лечения из-за неэффективности или развития нежелательных реакций (НР) (рис. 1) [27, 28]. Это объясняет высокую 12-летнюю выживаемость терапии, отмеченную в итальянском регистре, при применении этанерцепта — 60,2%, тогда как для моноклональных антител (инфликсимаба и адалимумаба) она не превышала 20% [29].

В систематическом обзоре, включившем 394 исследования (443 публикации) [30], приводятся данные о том, что нейтрализующие АТП выявлялись нередко при лечении такими иФНО- α , как адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол, но очень редко при использовании этанерцепта. У пациентов с наличием АТП биологические концентрации ГИБП в сыворотке крови были ниже, чем у пациентов без АТП, для адалимумаба (гуманизированная молекула) и инфликсимаба (химерная молекула) эти различия были статистически значимыми. До 50% пациентов, получающих адалимумаб и инфликсимаб, имеют АТП [30]. Этанерцепт содержит только человеческий протеин — рецептор к ФНО вместо Fab-фрагмента с гипервариабельными областями, поэтому отличается низкой иммуногенностью [31]. Это, наряду с высокой клинической эффективностью, дает возможность применения препарата в монотерапии (без ксБПВП), что важно для больных, не переносящих ксБПВП. Безусловно, на иммуногенность, помимо молекулярной структуры препарата, могут оказывать влияние различные факторы: сопутствующее применение МТ или других иммуносупрессивных/антипролиферативных препаратов, профили гликозилирования, ферментации, очистки, рецептуры (образование агрегатов), режим введения (внутримышечно, подкожно и внутривенно), дозирование, продукты деградации и примеси, а также пол пациента, этническая принадлежность, сопут-

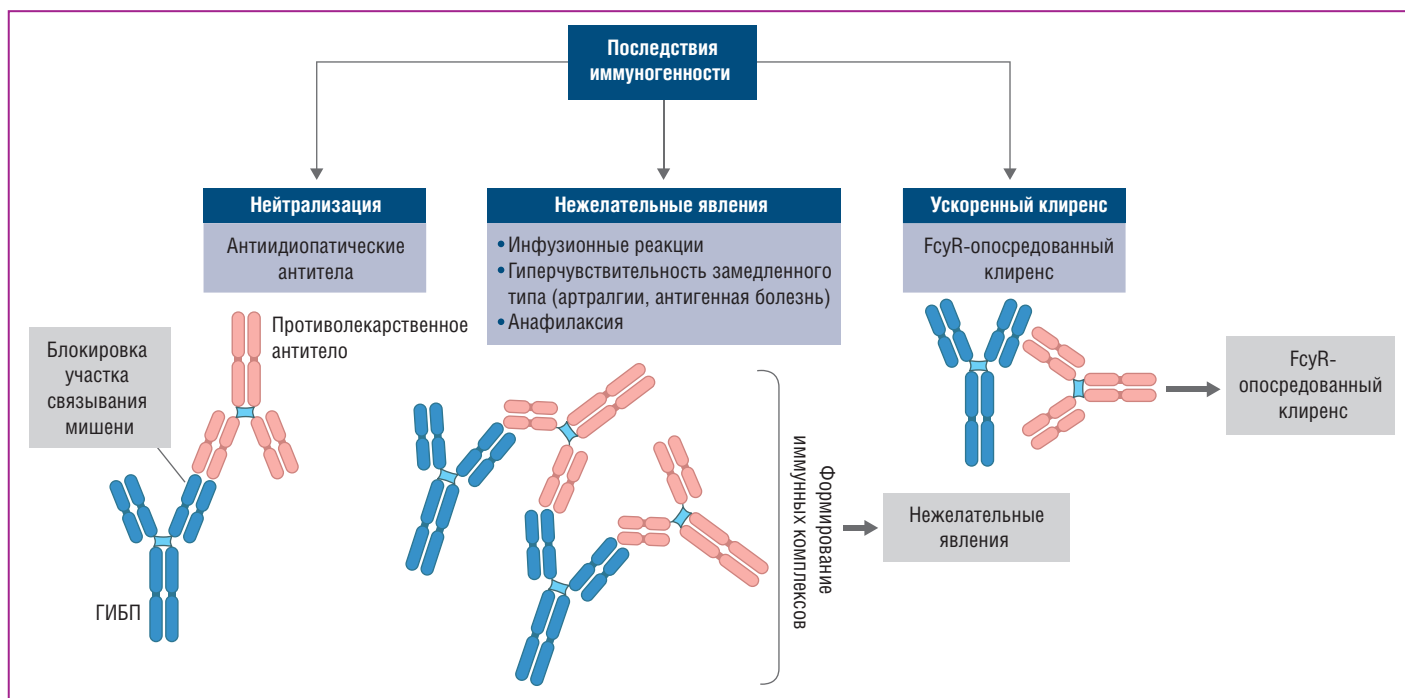


Рис. 1. Ключевые направления последствий иммуногенности [27, 28]

Таблица 1. Частота образования АТП [27, 30]

ГИБП	Нозология						Диапазон
	РА	ПсА	ИЮА	АС	БК	ЯК	
АБА	2-20 (7)	-	2-11 (2)	-	-	-	2-20 (9)
АДА	0-57 (37)	0-54 (8)	6-33 (6)	8-39 (9)	0-35 (13)	3-5 (3)	0-57 (76)
ЦЗП	2,8-37 (7)	-	-	3-25 (6)	-	-	2,8-37 (13)
Биоаналог ЭТН	0-0,3 (1)	-	-	-	-	-	0-0,3 (1)
ЭТН	0-13 (25)	0 (3)	0-6 (2)	0 (4)	-	-	0-13 (34)
ГОЛ	2-10 (11)	6 (1)	0-6,4 (2)	-	-	0-19 (8)	0-19 (22)
ИНФ	8-62 (48)	15-33 (3)	26-42 (2)	61-69 (10)	3-83 (29)	6-46 (10)	3-83 (102)
Биоаналог ИНФ	26-52 (2)	-	-	27 (1)	21 (1)	24 (1)	21-52 (5)
РТК	0-21 (8)	-	-	-	-	-	0-21 (8)
ТОЦ	0-16 (14)	-	1-8 (8)	-	-	-	0-16 (22)
СЕК	-	8-11 (8)	-	0-0,3 (3)	-	-	0-11 (6)
УСТ	-	8-11 (3)	-	4-8,6 (10)	0-1 (2)	-	0-11 (15)

Примечание. АБА — абатацепт, АДА — адалимумаб, ЦЗП — цертолизумаб пэгол, ЭТН — этанерцепт, ГОЛ — голимумаб, ИНФ — инфликсимаб, РТК — ритуксимаб, ТОЦ — тоцилизумаб, СЕК — секукинумаб, УСТ — устекинумаб, АТП — антитела к препарату, РА — ревматоидный артрит, ПсА — псориатический артрит, ИЮА — идиопатический ювенильный артрит, АС — анкилозирующий спондилит, БК — болезнь Крона, ЯК — язвенный колит. Данные представлены в виде долей пациентов, у которых вырабатывались АТП, в различных РКИ, в скобках указано количество РКИ.

ствующие заболевания [30, 32]. Частота образования АТП значительно различается при разных нозологических формах (табл. 1) [27, 30].

Наибольшая частота образования АТП выявляется при применении ГИБП у больных РА, исключение — инфликсимаб. Частота образования АТП к нему высока и при серонегативных артропатиях. Минимальная частота выработки АТП отмечена на фоне применения этанерцепта. Фармакокинетические характеристики этанерцепта

не зависят от пола и возраста пациентов, наличия сопутствующего нарушения функции почек или печеночной недостаточности, лекарственных взаимодействий [33], что определяет возможность применения его у большого контингента больных.

Весьма значимыми для клинической практики являются результаты исследования PRESERVE [34]. В этом исследовании были не только выделены предикторы статистически значимого ($p < 0,05$) увеличения шанса дости-

жения и удержания ремиссии в течение 36 мес. при лечении этанерцептом, но и показано, что уменьшение дозы этанерцепта вдвое позволяет сохранить ремиссию с такой же частотой, что при лечении полной дозой. Такие же данные получены в ряде других исследований [35]. Когортное исследование 2020 г., в которое помимо пациентов, получающих этанерцепт, были включены пациенты, получающие три других иФНО- α (адалimumаб, инфликсимаб или голимумаб), показало схожие результаты по частоте достижения ремиссии на этанерцепте — 77%, что оказалось лучшей терапевтической опцией. Этанерцепт в дозе 50 мг/нед. подкожно чаще других препаратов способствовал не только достижению ремиссии, но и снятию инвалидности (у 62% больных) при самой низкой частоте НР среди других иФНО- α [36].

БИОАНАЛОГИ ЭТАНЕРЦЕПТА

Внедрение в клиническую практику биоаналогов ГИБП позволяет снизить стоимость лечения и увеличить доступность оптимальной терапии для больных ревматическими заболеваниями [37]. В соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями [2–4] биосимиляры, одобренные регуляторными органами, включены в класс ГИБП наравне с оригинальными препаратами и являются взаимозаменяемыми.

В 2020 г. в РФ был зарегистрирован биоаналог этанерцепта (первый европейского производства биоаналог в ревматологии) — Эрелзи® (регистрационный номер ЛП-006650). В исследовании с участием здоровых добровольцев (n=54) были оценены фармакокинетика и безопасность биосимиляра GP2015 (Эрелзи®) в сравнении с оригинальным этанерцептом [38]. Показатели фармакокинетики биосимиляра признаются аналогичными показателям оригинального препарата, если 90% доверительные интервалы (ДИ) для отношения геометрических средних их фармакокинетических параметров полностью находятся в пределах биоэквивалентности: 0,80–1,25. Фармакокинетические параметры Эрелзи® по отношению к оригинальному препарату находились в данных пределах: среднее соотношение геометрических средних для максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) составило 1,11 (90% ДИ 1,05–1,17), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации в точке t ($AUC_{0-t(last)}$) — 0,98 (90% ДИ 0,94–1,02) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» от начального момента времени до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) — 0,96 (90% ДИ 0,93–1,00) [38].

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование EQUIRA, в котором приняли участие 16 стран, в том числе Россия, было включено 376 пациентов с умеренной и высокой активностью РА ($DAS28 \geq 3,2$) [39, 40]. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения подкожных инъекций референсным препаратом или биоаналогом в дозе 50 мг 1 р/нед. в течение 24 нед. (период лечения 1). Пациенты из обеих групп, у которых на 24-й неделе отмечался по меньшей мере умеренный ответ по критериям Европейской лиги против ревматизма (The European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR), далее получали биоаналог до 48-й недели (период лечения 2) с целью сравнения эффективности, безопасности и иммуногенности между переключен-

Таблица 2. Характеристика групп больных, получавших GP2015 или оригинальный этанерцепт

Параметр	GP2015 (n=186)	Этанерцепт (n=190)
Возраст, лет	55,2 (11,22)	53, (12,70)
Мужчины, %	15,1	21,1
Длительность РА, лет	8,79 (8,25)	8,18 (6,92)
DAS28-СРБ	5,43 (0,92)	5,55 (0,78)
Число болезненных суставов	14,2 (6,18)	14,8 (5,78)
Число припухших суставов	10,5 (5,28)	11,1 (5,39)
СРБ, мг/л	11,7 (21,09)	11,0 (15,83)
HAQ-DI, баллов	1,45 (0,55)	1,44 (0,58)
Утомляемость (шкала FACIT), баллов	26,95 (9,60)	25,28 (10,09)
Позитивный ревматоидный фактор, %	73,7	73,7
Позитивные АЦЦП, %	77,4	73,7
Предшествующая терапия, % больных		
Только МТ	30,1	30,5
МТ+ другие тсБВП	39,2	37,9
МТ+ иФНО- α	16,7	17,4
МТ+ другие ГИБП	14,0	14,2
Число предшествующих ксБВП, % больных		
1	30,1	30,5
2	40,3	36,3
3	19,4	20,5
4 и более	10,2	12,6
Доза МТ, мг/нед.	16,0 (4,9)	17,1 (4,6)
Длительность лечения МТ, мес.	55,6 (49,7)	59,5 (51,7)

Примечание. Данные представлены как среднее значение (стандартное отклонение), если не указано другое.

ными и продолжившими терапию больными. Все пациенты продолжали сопутствующее лечение МТ в стабильной дозе (10–25 мг/нед.) до конца исследования.

Группы больных были сопоставимы по демографическим, клиническим, лабораторным параметрам и вариантам предшествующей терапии (табл. 2).

Маркером оценки первичной конечной точки было изменение DAS28-СРБ, дополнительные точки — частота ответа по критериям EULAR и частота достижения 20, 50 и 70% улучшения по критериям ACR. Оценка безопасности включала регистрацию НР и местной переносимости инъекций обоих препаратов. Оценка иммуногенности проводилась путем анализа АТП за 48 нед. с использованием подтвержденного скрининга, подтверждения и определения титра методом электрохемилюминесцентного анализа. За первые 24 нед. исследования показана равная эффективность биоаналога Эрелзи® с оригинальным этанерцеп-

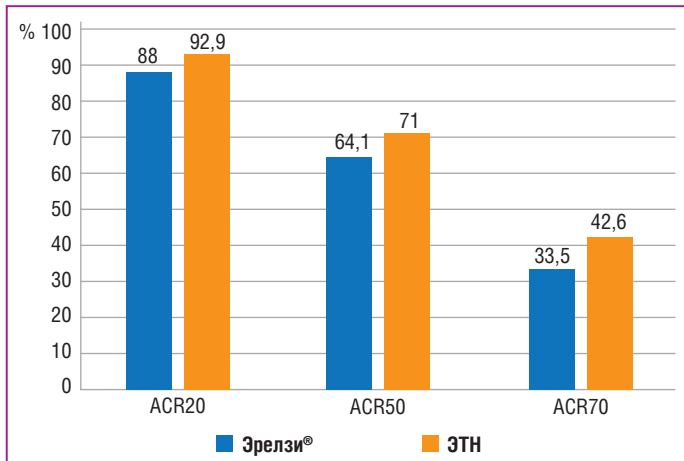


Рис. 2. Частота достижения ACR20, ACR50 и ACR70 к 24-й неделе лечения препаратом Эрелзи® или оригинальным этанерцептом [39, 41]

том по динамике индекса активности DAS28-CPB: уменьшение DAS28-CPB через 4 нед. составило -1,62 на GP2015 и -1,67 на этанерцепте; через 12 нед. — -2,27 и 2,17; через 24 нед. — -2,8 и -2,73 соответственно. Такие же результаты отмечены и по частоте достижения 20, 50, 70% улучшения по критериям ACR (рис. 2) [39, 41].

Закончили 24-недельное исследование 181 пациент, получавший исследуемый биоаналог, и 172 пациента, получавших этанерцепт. Во втором периоде исследования пациенты, достигшие умеренного и хорошего ответа по критериям EULAR на фоне оригинального этанерцепта, были переведены на биоаналог и продолжили лечение до 48 нед. [40]. Проведен сравнительный анализ динамики DAS28-CPB, частоты достижения эффекта по критериям EULAR и ACR в группе больных, продолжавших прием биоаналога, и больных, переведенных с оригинального этанерцепта на биоаналог. Перевод с этанерцепта на биоаналог не сопровождался снижением эффективности, так как уменьшение DAS28-CPB за 48 нед. составило при продолжении лечения биоаналогом -2,9 балла, при переводе с этанерцепта на биоаналог — -2,78 балла (рис. 3); частота достижения хорошего/умеренного эффекта по критериям EULAR составила 54,4%/41,5% при продолжении приема биоаналога и 51,9%/44,2% в группе перевода с оригинального препарата на биоаналог; также сопоставимой была частота достижения 20, 50 и 70% улучшения по критериям ACR [39, 41].

Анализ безопасности показал сопоставимую переносимость биоаналога и оригинального этанерцепта за 24 нед. [39]. В группах биоаналога и оригинального препарата частота назофарингита составила 4,8% и 2,1%, повышения активности аминотрансфераз — 4,3% и 2,1%, инфекций мочевыводящих путей — 4,3% и 4,2%, респираторных инфекций — 3,2% и 3,7%, диареи — 1,6% и 2,1%, бронхита — 1,1% и 2,1%, цистита — 1,1% и 2,1% соответственно. О реакциях в местах инъекций сообщалось у меньшего числа пациентов в группе биоаналога (13 [7,0%]) по сравнению с группой оригинального этанерцепта (35 [18,4%]), все они были легкими или умеренными по степени интенсивности и не относились к серьезным НР.

Перевод с оригинального этанерцепта на биоаналог не сопровождался нарастанием частоты НР или появлением новых НР. А иммуногенность биоаналога была значимо ниже, чем оригинального препарата: АТП на 2–12-й неделях лечения в низких титрах определялись на биоана-

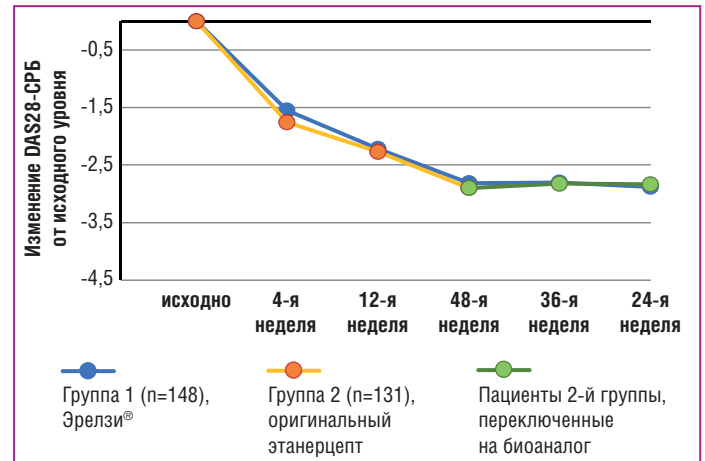


Рис. 3. Изменение DAS28-CPB в обеих группах терапии этанерцептом [39, 41]

логе в 1,6% и на оригинальном этанерцепте в 22,7% случаев. Нейтрализующие АТП на фоне применения биоаналога не выявлялись, на фоне оригинального этанерцепта на 4-й и 12-й неделе были выявлены у 1,6% и 0,6% больных соответственно. Переключение с этанерцепта на Эрелзи® не сопровождалось появлением нейтрализующих АТП (как нейтрализующих, так и ненейтрализующих) [40].

Сопоставимая эффективность и безопасность Эрелзи® с оригинальным препаратом этанерцептом была показана также в РКИ EGALITY у 531 больного среднетяжелым псориазом в течение 52 нед. [42]. Исследование дает представление об эффективности и безопасности терапии у пациентов без сопутствующей терапии МТ. Помимо этого, интерес вызывает дизайн этого РКИ, включающий множественное (тройное) переключение с оригинального этанерцепта на биоаналог Эрелзи® и обратно, при этом никаких различий в безопасности или эффективности между группами исследования после таких переходов не отмечали. Спланированный множественный переход не отразился на частоте формирования АТП, при этом качественно антитела не были нейтрализующими.

Данные исследования EQUIRA (рандомизированного двойного слепого исследования III фазы) в параллельных группах продолжительностью 48 нед. показали равнозначную эффективность и переносимость биоаналога по сравнению с оригинальным этанерцептом. Хороший ответ по критериям EULAR на 4-й неделе исследования зарегистрирован у 15,6% больных на фоне применения биоаналога и у 13,6% больных на фоне применения оригинального этанерцепта. Более половины больных, получавших биоаналог, достигли хорошего ответа по критериям EULAR к 24-й неделе, и этот эффект сохранялся при переключении с оригинального препарата на биоаналог. Применение биоаналога не сопровождается большей частотой развития НР, чем при лечении оригинальным этанерцептом, спектр НР при этом сопоставим. И оригинальный этанерцепт, и его биоаналог показали низкую иммуногенность, что предполагает возможность длительного лечения больных ПА без «ускользания» эффекта. Исследования EQUIRA и EGALITY подтверждают, что простое переключение с оригинального препарата на его биоаналог является безопасным и эффективным, как это было сформулировано в основанных на мнении экспертов рекомендациях EULAR [37]. Более того, опубликованы данные анализа

477 случаев, которые показали, что пациенты, переключенные с референтного этанерцепта на биоаналоги, в целом чаще продолжали лечение по сравнению с биоанальными пациентами [43]. Выживаемость терапии за 12 мес. лечения составила 81,2% для пациентов, переключенных на биоаналоги этанерцепта с оригинального препарата, и значительно меньше (70,8%) у биоанальных пациентов ($p=0,036$). При этом общая частота удержания на препарате как в течение 6 мес., так и в течение 12 мес. была сопоставимой у биоаналогов и референтного этанерцепта. Накопленный опыт использования биоаналогов за рубежом и в РФ свидетельствует о сохранении клинического эффекта после однократного переключения с оригинального ГИБП. В последнее время появляется все больше работ, целью которых является анализ выживаемости терапии после сценария множественных замен. Одна из наблюдательных программ показывает высокий уровень выживаемости терапии биоаналогом этанерцепта, через 6 мес. после второго переключения удержание на препарате составило 89% [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регистрация биоаналогов оригинальных ГИБП проводится после предоставления данных РКИ по идентичности биоаналога референтному препарату по физико-химическим свойствам, фармакокинетики и фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности, что предполагает взаимозаменяемость оригинального ГИБП и его биоаналога. Апробация биоаналогов проводится с участием меньшего количества больных и в меньшие сроки, что позволяет дополнительно уменьшить стоимость препарата и, соответственно, увеличить доступность терапии для большего количества больных. Все более широкое внедрение в клиническую практику биоаналогов оригинальных ГИБП предполагает тщательный анализ течения болезни, а также доверительный контакт между врачом и пациентом при переключениях с одного препарата на другой и возрастание роли регистров больных. Появление биоаналогов позволяет здравоохранению охватить большее количество пациентов за счет снижения затрат на терапию.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Сандоз» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. doi.org/10.1136/ard.2009.123919.
- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma W.J. et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685–699. doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655.
- Насонов Е.Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov E.L. (ed.). Russian clinical guidelines. Rheumatology. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.)].
- Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Research.* 2021;73:924–939. DOI: 10.1002/acr.24596.

- Yu C., Jin S., Wang Y. et al. Remission Rate and Predictors of Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis under Treat-To-Target Strategy in Real-World Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(3):727–738. DOI: org/10.1007/s10067-018-4340-7.
- Aletaha D., Smolen J.S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *A Review.* *JAMA.* 2018;320(13):1360–1372. DOI: 10.1001/jama.2018.13103.
- Tanaka Y., Yamanaka H., Ishiguro N. et al. Low Disease Activity for Up to 3 Years after Adalimumab Discontinuation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the HOPEFUL-3 Study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):56. DOI: 10.1186/s13075-017-1264-6.
- Mire-Sluis A.R., Thorpe R. *Cytokines.* London: Academic Pr; 1998.
- Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *PMЖ.* 2000;17:718–722. [Nasonov E.L. Tumor necrosis factor- α is a new target for anti-inflammatory therapy in rheumatoid arthritis. *RMJ.* 2000;17:718–722 (in Russ.)].
- Zhang G. Tumor necrosis factor family ligand-receptor binding. *Curr Opin Struct Biol.* 2004;14:154. DOI: 10.1016/j.sbi.2004.03.003.
- Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите. *PMЖ.* 2008;24:1602–1609. [Nasonov E.L. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- α inhibitors in rheumatoid arthritis. *RMJ.* 2008;24:1602–1609 (in Russ.)].
- Lethaby A., Lopez-Olivo M.A., Maxwell L. et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD004525. DOI: 10.1002/14651858.CD004525.pub2.
- Eng G., Stoltenberg M.B., Szkudlarek M. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: A systematic review of cohort studies with focus on dose. *Sem Arthritis Rheum.* 2013;43(2):144–151. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.007.
- Bucley F., Finckh A., Huizinda T.W.J. et al. Comparative efficacy of novel disease-modifying antirheumatic drugs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to traditional DMARDs: a network meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(5):409–423. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.5.409.
- Korth-Bradley J.M., Rubin A.S., Hanna R.K. et al. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother.* 2000;103:161–164. DOI: 10.1345/aph.19126.
- Van der Heijde D., Klareskog L., Rodrigues-Valverde V. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthr Rheum.* 2006;54:1063–1074. DOI: 10.1002/art.21655.
- Emery P., Breedveld F.C., Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375–382. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4.
- Fleischmann R., Koenig A.S., Pedersen R. et al. Treatment outcomes based on methotrexate dose range in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthr Rheum.* 2011;63(Suppl 10):441. DOI: 10.1093/rheumatology/keu235.
- Camean-Castillo M., Gimeno-Ballester V., Rios-Sanchez E. et al. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(3):384–396. DOI: 10.1111/jcpt.12795.
- Emery P., Jones H., Marshall L. et al. Continuation of etanercept monotherapy after achievement of remission with etanercept and methotrexate combination therapy: subanalysis from the COMET study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):468. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2968.
- Cantini F., Niccoli L., Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, National registries and postmarketing surveillance. *J Rheumatol.* 2014;91:74–55. DOI: 10.3899/jrheum.140102.
- Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006;8(4):314–324. [Nasonov E.L., Kozlov R.S., Yakushin S.B. Infectious complications of therapy with tumor necrosis factor blockers: forewarned is forearmed. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2006;8(4):314–324 (in Russ.)].
- Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed tolerance of biotherapy registry. *Arthr Rheum.* 2009;60:1884–1894. DOI: 10.1002/art.24632.
- Hetland M.L., Christensen I.J., Tarp U. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):22–32. DOI: 10.1002/art.27227.
- Iannone F., Gremese E., Atzeni F. et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol.* 2012;39(6):1179–1184. DOI: 10.3899/jrheum.111125.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>