

Результаты немедицинского переключения с оригинального инфликсимаба на его российский биосимиляр у больных язвенным колитом

М.Ю. Тимановская[✉], О.В. Князев, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность лечения российским биосимиляром (БС) инфликсимаба (ИНФ) у больных язвенным колитом (ЯК).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование стабильных пациентов с ЯК, которые наблюдаются на базе отделения патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» и прошли немедицинское переключение с оригинального ИНФ на его российский БС. Первичным результатом является продолжение лечения в течение 16 нед после смены. Вторичные результаты включают частоту потери ответа, нежелательные явления и иммуногенность в течение первых 12 мес после смены.

Результаты. Не отмечено существенной разницы в продолжении приема ИНФ между группой БС, группой переключения и контрольной группой. В группе чередования лечения по разным торговым наименованиям выявлено наибольшее число случаев потери ответа и развития нежелательных явлений.

Заключение. Немедицинское переключение с оригинального препарата ИНФ на его российский БС, а также терапия БС по одному торговому наименованию демонстрируют схожие клинические результаты по сравнению с продолжением приема оригинальной молекулы для лечения ЯК. Полученные данные подтверждают безопасность и эффективность немедицинского перехода на ИНФ у пациентов с ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, биосимиляр, инфликсимаб

Для цитирования: Тимановская М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Результаты немедицинского переключения с оригинального инфликсимаба на его российский биосимиляр у больных язвенным колитом. Терапевтический архив. 2025;97(2):145–148.

DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203184

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Results of non-medical switching from original infliximab to its Russian biosimilar in patients with ulcerative colitis

Maria Iu. Timanovskaia[✉], Oleg V. Knyzev, Asfold I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the Russian biosimilar infliximab in patients with ulcerative colitis (UC).

Materials and methods. This is a retrospective study of stable patients with UC, who are followed up at the department of bowel pathology of Loginov Moscow Clinical Scientific Center and who underwent a non-medical switch from the original infliximab to its Russian biosimilar. The primary outcome is treatment continuation for 16 weeks after the switch. Secondary outcomes include the rate of loss of response, adverse events, and immunogenicity during the first 12 months after the switch.

Results. There was no significant difference in infliximab continuation between the biosimilar, switch and control groups. While the alternation group had the highest rate of loss of response and adverse events.

Conclusion. Non-medical switching from the original infliximab to its Russian biosimilar, as well as therapy with a biosimilar under one trade name, demonstrates similar clinical results compared to continuing to take the original molecule for the treatment of UC. The obtained data confirm the safety and efficacy of non-medical switching to infliximab in patients with UC.

Keywords: ulcerative colitis, biosimilar, infliximab

For citation: Timanovskaia Mlu, Knyzev OV, Parfenov AI. Results of non-medical switching from original infliximab to its Russian biosimilar in patients with ulcerative colitis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(2):145–148. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203184

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются неизлечимыми иммуноопосредованными хроническими заболеваниями с низкой смертностью, которые требуют пожизненного лечения противовоспалительными

и биологическими препаратами (БП), иммунодепрессантами. В частности, разработка и внедрение БП кардинально изменили стратегию лечения ВЗК, а в течение последних десятилетий отмечается повсеместное увеличение числа случаев их использования.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тимановская Мария Юрьевна – мл. науч. сотр. от-ния воспалительных заболеваний кишечника.
E-mail: zwmr306@mail.ru

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника

[✉]Maria Iu. Timanovskaia. E-mail: zwmr306@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-7937-2346

Oleg V. Knyzev. ORCID: 0000-0001-7250-0977

Asfold I. Parfenov. ORCID: 0000-0002-9782-4860

Поскольку заболеваемость и распространенность ВЗК продолжают расти, соответственно, прямые и косвенные расходы на ВЗК увеличиваются. Основные расходы обусловлены госпитализациями, хирургическими операциями, амбулаторными визитами, процедурами и фармацевтическими средствами. Еще более важным является то, что растущее использование БП привело к значительному росту расходов на здравоохранение для пациентов с ВЗК [1]. В настоящее время патенты на несколько биологических агентов либо истекли, либо близки к истечению срока, что позволяет выводить на рынок биосимиляры (БС). Ожидается, что внедрение БС снизит расходы на здравоохранение и увеличит доступность лечения для пациентов с ВЗК. Из-за короткой истории существования БС имеется несколько споров относительно их биоаналогичности, а именно эффективности, безопасности, иммуногенности, взаимозаменяемости по отношению к их оригиналам.

Хотя БС известны как очень похожие агенты оригинальных (референтных БП), их не следует называть или приравнивать к генерикам, которые эквивалентны оригинальным продуктам по нескольким аспектам, таким как дозировка, сила действия, способ введения, эффективность и т.д. Не должно быть клинически значимых различий между БС и их оригиналами по безопасности, чистоте или эффективности [1]. Поскольку биологические агенты синтезируются в живых клетках, два БП не могут быть структурно идентичными из-за уникальных посттрансляционных модификаций [2]. Следует отметить, что научные принципы, лежащие в основе сопоставимости, применимые к БС, являются такими же, как и те, которые связаны с изменениями в процессе производства оригиналов.

Регуляторный процесс одобрения БС отличается от процесса одобрения оригинальных лекарственных препаратов [3]. Новые биологические агенты (оригиналы) должны быть протестированы по каждому клиническому показанию, для которого запрашивается одобрение, что обычно является наиболее трудоемким и дорогостоящим этапом новой биологической разработки. Напротив, для биоаналогов можно использовать сокращенный процесс одобрения, который в основном фокусируется на его структурном, аналитическом и сходстве *in vitro* с референтным продуктом. Следуя этому пути, перед одобрением биоаналогов требуется только одно сравнительное клиническое исследование, которое включает оценку фармакокинетики и иммуногенности, и эти данные могут быть экстраполированы на другие показания. Благодаря этому пути первый биоаналог инфликсимаба (ИНФ) – СТ-P13 – одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – ЕМЕА) в 2013 г. и Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) в апреле 2016 г. [4]. Использование СТ-P13 по показаниям для лечения ВЗК экстраполировано из результатов рандомизированных клинических исследований при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите [5]. В настоящее время проведено большое количество исследований, подтверждающих предположение о том, что эффективность и безопасность СТ-P13 и оригинального препарата сопоставимы [1–5].

В 2017 г. в Европе и США приняты рекомендации относительно взаимозаменяемости оригинальных препаратов и БС. В обновленной позиции Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита – ЯК (European Crohn's Colitis Organisation – ECCO) указано, что использование БС растёт, соответственно, они играют важную роль в

лечении пациентов с ВЗК [6]. Кроме того, в отчете подтверждено, что переход с оригинальных препаратов на биоаналоги приемлем [6], но должен осуществляться после тщательного обсуждения врачами и пациентами. Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендовала врачам, назначающим препараты, не допускать немедицинского перехода с оригинальных препаратов на БС [7].

ИНФ компании BIOCAD (ИНФ-Б) – это первый российский БС ИНФ, который активно применяется с 2018 г. Показания для лечения ВЗК экстраполированы с учетом проведенных клинических исследований у больных анкилозирующим спондилитом и ревматоидным артритом, в которых препарат продемонстрировал эффективность и безопасность. Исследования по оценке его эффективности в когорте больных ВЗК не проводили.

Материалы и методы

На базе отделения патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им А.С. Логинова» проведено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование, на выполнение которого получено одобрение локального этического комитета. В исследование включены пациенты, получавшие биологическую терапию препаратом ИНФ с февраля 2019 г. по март 2023 г. Пациентов рандомизировали на 4 группы. Группу 1 (контрольную) составили больные, получавшие оригинальный ИНФ (ИНФ-О) по торговому наименованию Ремикейд в качестве терапии 1-й линии. К группе 2 отнесены те, кто получал лечение российским БС ИНФ производства BIOCAD (ИНФ-Б) в качестве терапии 1-й линии. Группу 3 составили пациенты, переведенные с ИНФ-О на ИНФ-Б. Группу 4 представляли пациенты, чередовавшие лечение ИНФ-О и ИНФ-Б.

Критерии включения: взрослые в возрасте 18 лет и старше с клинически, эндоскопически и/или рентгенологически подтвержденным диагнозом ЯК. Все пациенты должны были ранее завершить индукционный курс биотерапии ИНФ и успешно получать противорецидивное лечение по стандартному графику 5 мг на 1 кг 1 раз в 8 нед в качестве терапии 1-й линии до начала исследования. Пациенты из группы переключения получили не менее 3 инфузий БС, а пациенты из группы чередования – не менее 3 чередований ИНФ-О и БС с обычным интервалом поддерживающей дозировки. У всех пациентов на момент включения в исследование подтверждена клиническая и эндоскопическая ремиссия.

Критерии исключения: неадекватное последующее наблюдение для определения продолжения приема препаратов, обострение заболевания.

Исследование включало основные демографические данные, информацию о сопутствующем использовании иммуносупрессоров, длительности приема ИНФ-О до даты переключения и после, протяженности поражения по Монреальской классификации, уровне С-реактивного белка. Для определения активности воспалительного процесса использовали индекс Мейо. Оценивали клинические результаты после переключения: остаточную продолжительность приема ИНФ, иммуногенность, осложнения заболевания и причины прекращения лечения.

Результаты

Первичным результатом являлось продолжение лечения ИНФ через 16 нед после начала наблюдения. Продолжение лечения ИНФ определяли как продолжающиеся инфузии БП согласно стандартному графику введения, как указано в клинической документации. Вторичные резуль-

Таблица 1. Демографические данные пациентов
Table 1. Patient demographic data

Характеристики	ИНФ-О, n=30	ИНФ-Б, n=35	Группа переключения, n=40	Группа чередования, n=24
Пол, абс. (%)				
• мужской, 59 (46)	12	15	20	12
• женский, 70 (54)	18	20	20	12
Возраст, лет	40±18	38±19	38±20	39±18
Протяженность поражения, абс. (%):				
• левосторонний колит, 41 (32)	10	11	19	11
• тотальный колит, 88 (68)	20	24	21	13
Сопутствующая иммуносупрессивная терапия: азатиоприн	20	25	30	16
Исходный С-реактивный белок, мг/л	1,91±2,12	1,78±2,78	2,4±1,99	2,08±2,45

таты оценивали через 48 нед от начала исследования, они включали причины прекращения, такие как потеря ответа, нежелательные явления (НЯ) во время приема ИНФ или факторы, зависящие от пациента (определяемые как его решение прекратить прием ИНФ по причинам, не указанным ранее). Потерю ответа определяли как ухудшение заболевания либо клинически, либо эндоскопически при получении регулярного лечения ИНФ.

Всего проанализированы 129 пациентов, которые соответствовали критериям включения. Из них 40 человек переведены с оригинального препарата на ИНФ-Б в течение установленного периода наблюдения, в то время как 30 пациентов продолжали лечение ИНФ-О. Еще 35 больных получали ИНФ-Б в качестве терапии 1-й линии, а группу чередования составили 24 пациента. Демографические данные пациентов обобщены в **табл. 1**, демонстрирующей схожие клинические исходные показатели во всех когортах. Статистически значимых различий в отношении характеристик заболевания между группами не выявлено.

Таблица 2. Частота и характер НЯ
Table 2. Frequency and nature of adverse events

Характеристики	ИНФ-О, n=30	ИНФ-Б, n=35	Группа переключения, n=40	Группа чередования, n=24
Частота НЯ, абс. (%)	3 (10)	5 (14)	7 (17,5)	8 (33)
Характер	Удушье – 1 крапивница – 1	Удушье – 1, крапивница – 3, ринит – 2	Удушье – 2, ангионевротический отек лица – 3, крапивница – 1, головная боль – 1	Удушье – 2, ангионевротический отек лица – 3, крапивница – 1, анафилактический шок – 2
Другие факторы отмены	Беременность – 1	–	–	Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 – 2

Пациенты, которые оставались на оригинальном препарате, имели более короткую среднюю общую продолжительность приема ИНФ-О до переключения (22±9,7 мес) по сравнению с больными, переведенными на БС (28,2±11,9 мес) или начавшими чередовать введение препарата по разным торговым наименованиям (29,4±13,7 мес).

Несмотря на численное различие, статистически значимой разницы ($p=0,18$) в частоте продолжения лечения ИНФ по одному торговому наименованию ИНФ-Б и в группе переключения по сравнению с контрольной группой оригинального препарата в течение первых 12 мес не обнаружено. Продолжительность лечения ИНФ-О составила 31±18,7 мес, ИНФ-Б – 28±17,4 мес, в группе переключения – 26±15,3 мес. Самая низкая продолжительность лечения зафиксирована в группе чередования – 16±8,6 мес.

На протяжении года в группе оригинального препарата 5 (16,6%) человек прекратили лечение ввиду рецидива заболевания, в то время как в группе ИНФ-Б – 7 (20%). В группе переключения потеря ответа зафиксирована у 9 (22,5%) человек, а в группе чередования отмечен самый высокий ее показатель – у 8 (33,3%) пациентов. Все 29 человек, прекратившие лечение из-за потери ответа, госпитализированы. Из них у 18 эндоскопически выявлены признаки высокой активности заболевания (индекс Мейо 10±3 балла), что потребовало назначения системных глюкокортикоидов. Остальным 11 больным рекомендован курс будесонида-ММХ. В последующем все пациенты переключены на другие БП. Контроль над заболеванием достигнут консервативными методами лечения.

В когорте чередования 8 (33%) пациентов прекратили лечение из-за развития НЯ, в группе переключения – 7 (17,5%). В когорте ИНФ-Б зарегистрировано 5 (14%) НЯ, тогда как в группе ИНФ-О – 3 (10%). Все НЯ удалось купировать медикаментозно. В **табл. 2** обобщены частота и характер НЯ, что демонстрирует существенную разницу в клинических результатах в группе чередования. Один пациент из группы оригинального препарата и два человека из когорты чередования прекратили прием ИНФ из-за беременности и пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

У большинства пациентов после развития НЯ путем иммуноферментного анализа оценивали уровень иммуноглобулинов (Ig). Выявлено, что аллергические реакции на фоне терапии ИНФ и БС не связаны с уровнем IgE, а сопряжены с выработкой IgG4.

Заключение

Наше исследование представляет собой реальный клинический опыт немедикаментозного переключения на российский БС – ИНФ-Б, который показал, что терапия

ИНФ по одному торговому наименованию, а также переключение с ИНФ-О на ИНФ-Б не связаны с какими-либо существенными неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с ЯК, получающих поддерживающую биологическую терапию. В частности, мы не обнаружили статистически значимых различий в показателях выживаемости терапии, НЯ или иммуногенности на протяжении года с момента немедицинского переключения. При этом чередование препаратов с разными торговыми наименованиями повышает риск развития НЯ, снижая профиль безопасности лечения.

Полученные результаты сопоставимы с клиническими данными о переходе на БС ИНФ в странах Европы и Азии, могут быть использованы при разработке будущих практических рекомендаций и гарантировать безопасность и эффективность при переходе на БС.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БП – биологический препарат

БС – биосимиляр

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника

ИНФ – инфликсимаб

ИНФ-Б – биоаналог инфликсимаба производства компании BIOCAD

ИНФ-О – оригинальный инфликсимаб торгового наименования Ремикейд

НЯ – нежелательное явление

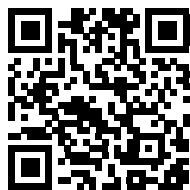
ЯК – язвенный колит

Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Park SH, Park JC, Lukas M, et al. Biosimilars: concept, current status, and future perspectives in inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2020;18(1):34-44. DOI:10.5217/ir.2019.09147
2. Guidance for industry: quality considerations in demonstrating biosimilarity to a therapeutic protein product to a reference product. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291134.pdf>. Accessed: 12.01.2020.
3. Chang S, Hanauer S. Extrapolation and Interchangeability of Infliximab and Adalimumab in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(1):53-70. DOI:10.1007/s11938-017-0122-6
4. FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm494227.htm>. Accessed: 12.01.2020.
5. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605-12. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203091
6. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):26-34. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw198
7. AGA makes six recommendations to FDA on interchangeable biosimilars. Available at: http://www.gastro.org/news_items/aga-makes-six-recommendations-to-fda-on-interchangeable-biosimilars. Accessed: 12.01.2020.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2025



OMNIDOCTOR.RU