

## Потеря ответа и частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при переходе с оригинального препарата инфликсимаб на его биосимиляры

О.В. Князев<sup>1,2,3</sup>, М.Ю. Звяглова<sup>1</sup>, А.В. Каграманова<sup>1</sup>, И.А. Ли<sup>1</sup>, Е.А. Сабельникова<sup>1</sup>, А.А. Лишинская<sup>1</sup>, Д.С. Кулаков<sup>1,3</sup>, А.И. Парфенов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

### Резюме

**Цель.** Выявить частоту нежелательных явлений (НЯ) и частоту потери ответа у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК), получавших оригинальный препарат инфликсимаб (ИФЛ) Ремикейд и его биосимиляры.

**Материалы и методы.** В аналитическую группу включены 154 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) 78 (50,6%) с ЯК и 76 (49,4%) с БК, получающих оригинальный ИФЛ (Ремикейд) и его биосимиляры. В исследование не включали пациентов, которым ранее назначали индукционную терапию ИФЛ или его биоаналогом.

**Результаты.** Из 78 пациентов с ЯК отмена препарата ИФЛ и перевод на другой ингибитор фактора некроза опухоли  $\alpha$  или препарат с другим механизмом действия потребовались 25 (32,0%) больным; из группы получающих одноименный по торговому наименованию (ТН) биосимиляр – 16 (20,5%) больным и 9 (11,5%) больным, которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ. Из 76 пациентов с БК отмена препарата ИФЛ потребовались 20 (26,3%) больным, из них 11 (14,5%) – из группы получающих одноименный по ТН биосимиляр, 8 (10,5%) больным, которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ, и у 1 (1,3%) пациента, получающего оригинальный ИФЛ. Отсутствует разница в развитии вторичной потери ответа и НЯ при переводе с оригинального ИФЛ на биосимиляр между пациентами с БК и ЯК ( $p=0,6257$  и  $p=0,6635$  соответственно). Частота развития НЯ или вторичной потери ответа у пациентов с БК и ЯК, получающих оригинальный ИФЛ, сопоставима при переводе их на лечение биосимиляром ИФЛ ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** Около 30% пациентов с ВЗК, получающих биосимиляр ИФЛ, нуждаются в дальнейшем в переводе на другой ингибитор фактора некроза опухоли  $\alpha$  или препарат с другим механизмом действия, что связано с развитием вторичной потери ответа или НЯ.

*Ключевые слова:* биосимиляр, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, инфликсимаб, язвенный колит

*Для цитирования:* Князев О.В., Звяглова М.Ю., Каграманова А.В. и др. Потеря ответа и частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при переходе с оригинального препарата инфликсимаб на его биосимиляры. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 150–157. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200624

## Loss of response and frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease when switching from the original infliximab to its biosimilars

O.V. Knyazev<sup>1,2,3</sup>, M.Yu. Zvyaglova<sup>1</sup>, A.V. Kagramanova<sup>1</sup>, I.A. Li<sup>1</sup>, E.A. Sabelnikova<sup>1</sup>, A.A. Lishchinskaya<sup>1</sup>, D.S. Kulakov<sup>1,2</sup>, A.I. Parfenov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Ryzhyh State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

**Aim.** To define the frequency of adverse events and loss of the response in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), treated with original medicine infliximab (IFX) "Remicaide" and its biosimilars.

**Materials and methods.** We included 154 patients with IBD: 78 UC patients (50.6%) and 76 CD patients (49.4%), treated with original medicine IFX Remicade and its biosimilars. In our study we did not include patients, who previously underwent induction treatment with IFX and its biosimilar.

**Results.** Among 78 UC patients, IFX was cancelled in 25 (32.0%) patients and they were switched to the other anti-TNF inhibitor or medicine with the another mechanism of action; in patients group, treated with biosimilar – 16 (20.5%) and 9 (11.5%) patients, who were interchanged biosimilar and/or original IFX. Among 76 CD patients IFX was cancelled in 20 (26.3%) patients: 11 (14.5%) patients in group, treated with similar trade name biosimilar, 8 (10.5%) patients, who were interchanged biosimilar and/or original IFX and 1 patient (1.3%), receiving original IFX. We found no difference in the secondary loss of response and adverse events in patients with CD and UC, switched from original IFX to biosimilar ( $p=0.6257$  and  $p=0.6635$ , correspondingly). The frequency of the secondary loss of response or adverse events in patients with UC and CD, switched from original IFX to IFX biosimilar, was similar ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** Approximately 30% of IBD patients, receiving IFX biosimilar, will be switched to the other anti-TNF therapy or medicine with the another mechanism of action because of secondary loss of response or adverse events.

*Keywords:* biosimilar, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, infliximab, ulcerative colitis

For citation: Knyazev O.V., Zvyaglova M.Yu., Kagramanova A.V., et al. Loss of response and frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease when switching from the original infliximab to its biosimilars. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 150–157. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200624

ДИ – доверительный интервал

АТ – антитела

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ИМ – индекс Мейо

ИФЛ – инфликсимаб

ИХБ – индекс Харви-Брэдшоу

НЯ – нежелательное явление

ОР – относительный риск

СРБ – С-реактивный белок

ТН – торговое наименование

ФКП – фекальный кальпротектин

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ЯК – язвенный колит

Нб – гемоглобин

## Введение

Биосимиляры – это биологические лекарственные препараты, содержащие версию того же активного вещества, что и уже разрешенный для применения в медицине оригинальный биологический лекарственный препарат. Биосимиляры не имеют клинически значимых различий с оригинальными препаратами и уже получили одобрение регуляторных органов в странах их применения. Оригинальные биологические препараты на протяжении многих лет демонстрировали свою эффективность в лечении иммуновоспалительных заболеваний, что существенно изменило течение и прогноз таких заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), псориаз, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и др. [1–3]. Множество биосимиляров получило лицензию Европейского медицинского агентства и Управления по контролю за лекарственными препаратами

США (FDA) для применения у больных РА и ВЗК, и в настоящее время более 240 биосимиляров находится в разработке для лечения различных заболеваний [4].

Опыт клинического применения биосимиляров неуклонно растет, например, в 2017 г. биосимиляры инфликсимаба (ИФЛ) и этанерцепта составляли на рынке США 79 и 54% соответственно [5, 6]. Учитывая увеличение расходов на фармацевтическую продукцию на фоне текущей ограниченности бюджетов здравоохранения, биосимиляры представляют собой перспективный вариант сокращения затрат на медикаменты и/или увеличения доступности биологических лекарственных препаратов для пациентов в европейских странах.

Таким образом, в Европейском экономическом союзе конкуренция биосимиляров привела к снижению средней стоимости биосимиляра и, соответственно, повысила доступность современного эффективного лечения для больных ВЗК [7, 8].

Однако многие продолжают лечение оригинальными препаратами по причине того, что и гастроэнтерологи, и пациенты обеспокоены вопросами безопасности и эффективности биосимиляров по сравнению с оригинальными препаратами. Следует учитывать невысокий коэффициент эквивалентности биосимиляров с оригинальным препаратом, а также риск развития аллергических реакций различной степени тяжести по причине нарастания потенциала иммуногенности в случае чередования оригинального препарата и его биосимиляра.

В настоящее время в отечественной реальной клинической практике мало данных об эффективности и безопасности биосимиляров и оригинальных биологических препаратов для лечения.

В 2018–2019 гг. нами проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности оригинального препарата ИФЛ (Ремикейд) и первого зарегистрированного в Российской Федерации биосимиляра ИФЛ (Фламэгис) у пациентов с язвенным колитом (ЯК). Сравнительный анализ показал, что эффективность обоих препаратов сопоставима, а риск развития нежелательных явлений (НЯ) достоверно связан с чередованием введения оригинального ИФЛ с биосимиляром [9].

### Сведения об авторах:

*Князев Олег Владимирович* – д.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. научно-образовательного отд. ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих», вед. специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента». ORCID: 0000-0001-7250-0977

*Звяглова Мария Юрьевна* – мл. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-7937-2346

*Каграманова Анна Валерьевна* – к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3818-6205

*Ли Ирина Алексеевна* – д.м.н., врач-гастроэнтеролог отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9508-7502

*Сабельникова Елена Анатольевна* – д.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника, зам. дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-7519-2041

*Лицинская Альбина Александровна* – к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7891-2702

*Кулаков Дмитрий Сергеевич* – мл. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента». ORCID: 0000-0002-0855-5217

### Контактная информация:

*Парфенов Асфольд Иванович* – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Однако в настоящее время на российском фармацевтическом рынке появились новые биосимиляры ИФЛ, что привело к проведению нами более широкого анализа сравнения безопасности оригинального препарата ИФЛ и его биосимиляров у пациентов с ЯК и болезнью Крона (БК), получающих лечение в отделении лечения ВЗК ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы с 2018 по 2020 г.

**Цель исследования** – оценить частоту потери ответа и частоту НЯ у пациентов с ЯК и БК, получавших оригинальный препарат ИФЛ Ремикейд и его биосимиляры.

## Материалы и методы

С 2018 по 2020 г. мы наблюдали пациентов с ЯК и БК, которые получали ИФЛ в соответствии с показаниями, указанными в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК и БК [10, 11].

В группу анализа включили 154 пациентов с ВЗК: 76 (49,4%) с БК и 78 (50,6%) с ЯК, получающих оригинальный ИФЛ (Ремикейд) и его биосимиляры.

В исследование не включали пациентов, которые ранее получали индукционную терапию ИФЛ или его биоаналогом.

Все пациенты получали оригинальный ИФЛ (Ремикейд) в течение длительного времени (более 3 лет).

Среди больных ЯК мужчин – 36 (46,1%), женщин – 42 (53,9%). Средний возраст составил 33,2 года (от 17 до 68 лет), средняя продолжительность болезни в начале терапии ИФЛ – 6 лет (от 1 до 14 лет). Преобладали пациенты с тотальным поражением толстой кишки, тяжелым и среднетяжелым течением ЯК и внекишечными проявлениями. У 32% пациентов оригинальный ИФЛ ранее уже назначался один и более раз (табл. 1).

Среди пациентов с БК мужчин – 37 (48,7%), женщин – 39 (51,3%). Средний возраст составил 34,4±6,8 года (от 19 до 66 лет), средняя продолжительность болезни в начале терапии ИФЛ – более 8 лет (от 6 мес до 18 лет). Преобладали пациенты с БК в форме илеоколита тяжелого и среднетяжелого течения. Около 50% из них имели внекишечные проявления. У 40% пациентов оригинальный ИФЛ ранее уже назначался один и более раз (табл. 2).

В табл. 1, 2 представлены клинические и демографические характеристики больных ЯК и БК.

Для определения активности ЯК использовали индекс Мейо – ИМ (Mayo Clinic disease activity index) [10]. Для определения активности БК использовали индекс Харви-Брэдшоу (ИХБ) [12], а также основные лабораторные показатели активности воспалительного процесса: уровень лейкоцитов, уровень гемоглобина, альбумин, С-реактивный белок (СРБ), сывороточное железо, фекальный кальпротектин (ФКП).

Исходные клинические и основные лабораторные показатели до перевода на биосимиляры у больных ЯК и БК представлены в табл. 3.

Оценку безопасности проводили по наличию НЯ, развившихся на фоне приема препаратов, либо в ближайшие сроки от момента введения ИФЛ или его биосимиляра. Учитывали такие НЯ, как анафилактические реакции, сыпь на коже любого характера (петехиально-пятнистая, папулезная и пр.), боль в мышцах, тошнота, головная

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЯК (n=78)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	36 (46,1)/42 (53,9)
Возраст, лет (M±m)*	40,6±11,8
Возраст на момент постановки диагноза, лет (M±m)	31,9±15,4
Длительность заболевания, годы (M±m)*	6,1±2,2
Оценка по общей шкале Мейо (ИМ) на момент начала лечения оригинальным ИФЛ, n (%)	
0–3	0
4–6	2 (2,6)
7–9	42 (53,9)
10–12	34 (43,6)
Степень тяжести заболевания, n (%)	
Легкая	0
Среднетяжелая	44 (56,3)
Тяжелая	32 (41,1)
Сверхтяжелая	2 (2,6)
Протяженность поражения, n (%)	
Левосторонний колит	22 (28,2)
Тотальный колит	56 (71,8)
Наличие кишечных осложнений, n (%)	
Внекишечные проявления	0
Всего	38 (48,7)
Скелетно-мышечные поражения	21 (26,9)
Поражение кожи и слизистых	13 (16,7)
Другое	4 (5,1)
Количество ГИБП в анамнезе, n (%)	
1	19 (24,3)
2	5 (6,4)
3	1 (1,3)

*Примечание.* ИМ: ≤2 баллов – ремиссия ЯК, 3–5 балла – легкое течение (низкая активность), 6–10 баллов – средняя степень тяжести (умеренная активность), 11–12 баллов – тяжелое течение ЯК. Здесь и далее в табл. 2: \*у пациентов перед проведением индукционного курса ИФЛ.

боль, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции полости рта и зубов, инфекции мочевой системы, пневмония, туберкулез, кашель, бронхоспазм, диарея и пр.

Информацию о нежелательных реакциях сообщали в Росздравнадзор в форме «Извещения о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства».

Пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с применением программы SPSS 9.0 и Statistica 6.0. Коэффициент корреляции Спирмена считали значимым при  $p < 0,05$ . Относительные риски (ОР) рассчитывали как события в одной

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с БК (n=76)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	37 (48,7)/39 (51,3)
Возраст, лет (M±m)*	34,4±6,8
Возраст на момент постановки диагноза, лет (M±m)	29,9±11,4
Длительность заболевания, годы (M±m)*	8,4±3,2
Статус курильщика, n (%)	22 (28,9%)
Оценка по индексу Харви-Брэдшоу на момент начала лечения, n (%)	
≤4	0
5–6	2 (2,6)
7–8	45 (59,2)
≥9	29 (38,2)
Степень тяжести заболевания	
Легкая	0
Среднетяжелая	47 (61,8)
Тяжелая	29 (38,2)
Протяженность поражения, n (%)	
Терминальный илеит	28 (36,9)
Колит	21 (27,6)
Илеоколит	27 (35,5)
Наличие перианальных поражений, n (%)	19 (25,0)
Внекишечные проявления, n (%)	
Всего	36 (47,3)
Скелетно-мышечные поражения	20 (26,3)
Поражение кожи и слизистых	14 (18,4)
Другое	2 (2,6)
Количество ГИБП в анамнезе, n (%)	
1	19 (25,0)
2	11 (14,5)
3	2 (2,6)

Примечание. ИХБ: ≤4 баллов – ремиссия БК, 5–6 баллов – легкая атака, 7–8 баллов – среднетяжелая атака, ≥9 баллов – тяжелая атака БК.

Таблица 3. Исходные показатели у пациентов с ЯК и БК до изменения терапии (перевод на биосимиляр)

Показатель	ЯК (n=78)	БК (n=76)
ИМ, баллы	1,7±0,4	–
ИХБ, баллы	–	2,2±0,6
НЬ, г/л	124,7±9,8	118,2±8,8
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,4±1,8	7,8±1,7
Альбумин, г/л	35,1±4,7	34,6±3,6
СРБ, мг/л	6,6±8,7	7,5±2,0
Сывороточное железо, мкг/л	10,4±0,5	11,1±0,65
ФКП, мкг/г	260±134	220±126

группе к рискам события в другой группе, 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали по таблицам сопряженности с использованием однофакторного логистического регрессионного анализа.

## Результаты и обсуждение

После проведения индукционного курса 154 пациентам с ВЗК, ответившим на терапию ИФЛ, продолжили поддерживающее лечение оригинальным ИФЛ по схеме: внутривенно в дозе 5 мг/кг массы тела на 0–2–6 нед.

В течение нескольких недель 2018 г. 43 (55,1%) пациента с ЯК переведены с оригинального препарата ИФЛ на биосимиляр, который в дальнейшем продолжали получать по одному торговому наименованию (ТН) на регулярной основе; 26 (33,4%) пациентам с ЯК чередовали введение оригинального ИФЛ и/или его биосимиляров, 8 (11,5%) пациентов с ЯК продолжали получать оригинальный ИФЛ (Ремикейд).

После перевода на биосимиляр ИФЛ в группе пациентов с ЯК, которые получали только одноименный по ТН биосимиляр регулярно (n=43), у 12 (15,4%) пациентов в течение 1 года отмечены повышение ИМ с 1–2 до 9–12 баллов, снижение уровня гемоглобина (Нб), повышение уровня СРБ и ФКП (табл. 4), что расценено нами как вторичная потеря ответа на ИФЛ, и пациентов переводили на альтернативную терапию.

Среди 26 больных, которым чередовали биосимиляры и/или оригинальный ИФЛ, вторичная потеря ответа, характеризующаяся повышением ИМ и ухудшением лабораторных показателей, развилась у 2 (2,6%).

Следует отметить, что из 14 пациентов, потерявших ответ на ИФЛ, у 12 он являлся не первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП). Среди бионаивных пациентов потеря ответа при переводе на биосимиляр зафиксирована только у 2 больных ЯК, что достоверно ниже, чем в группе пациентов, ранее получавших ГИБП (ОР 12,72; 95% ДИ 3,076–52,594;  $\chi^2=19,658$ ;  $p=0,00001$ ).

Из 38 пациентов с ЯК, имевших внекишечные проявления, на фоне смены оригинального ИФЛ при условии регулярного приема по одноименному ТН у 2 (5,3%) произошло обострение внекишечных проявлений. В случае чередования введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ оно произошло у 7 (18,4%) больных ЯК, что потребовало усиления противовоспалительной терапии.

В дальнейшем пациенты, получившие оригинальный ИФЛ или его биосимиляр, продолжали получать препараты в составе поддерживающей терапии.

В группе больных ЯК, получавших оригинальный ИФЛ (Ремикейд), за 2 года наблюдения не отмечено развития ни одного НЯ.

В случае перевода на биосимиляр при регулярном получении одноименного биосимиляра по ТН (n=43) НЯ развились у 4 (9,3%) пациентов. По 1 пациенту: развились НЯ в виде папулезной сыпи, анафилактической реакции, сопровождающейся снижением артериального давления до 80/45 мм рт. ст., болью в мышцах и тошнотой. В связи с повторением развития НЯ при очередном введении препарата ИФЛ отменяли и пациентов переводили на терапию иными препаратами.

В группе пациентов с ЯК, которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ (n=26), отмена

Таблица 4. Динамика показателей в группах больных ЯК через 12 мес

Показатели	Исходные показатели у пациентов с ЯК до изменения терапии – перевод на биосимиляр (n=78)	Оригинальный ИФЛ (n=8)	Регулярный прием биосимиляра ИФЛ (n=43)	Чередование биосимиляров и/или оригинального ИФЛ (n=26)
ИМ, баллы	1,7±0,4	1,2±0,4	4,2±0,2*	2,4±0,2*
Нь, г/л	124,7±9,8	126,7±8,6	102,2±8,8	104,7±9,0
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,4±1,8	9,0±1,6	11,8±1,7*	10,4±1,8*
Альбумин, г/л	35,1±4,7	35,1±3,5	29,6±3,6**	30,1±4,7
СРБ, мг/л	6,6±2,7	4,8±1,4	17,5±4,0***	9,6±2,8**
Сывороточное железо, мкг/л	10,4±0,5	12,6±1,5	8,1±0,65	9,8±1,6
ФКП, мкг/г	260±134	180±64	720±126***	480±130**

\* $p>0,05$ ; \*\* $p>0,01$ ; \*\*\* $p>0,001$ .

препарата потребовалась у 9 (11,5%) из них. Двум (2,6%) больным ИФЛ отменили по причине развития вторичной потери ответа, а у 7 (8,9%) развились НЯ различной клинической значимости: сыпь на коже, анафилактические реакции, рецидивирующая крапивница, кашель, бронхоспазм и пр. (табл. 5).

При развитии тяжелых НЯ (потеря сознания, анафилаксия, бронхоспазм, рецидивирующая крапивница) препарат отменяли и пациента переводили на другой препарат анти-ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) или препарат с другим механизмом действия. В случае повторения менее тяжелых НЯ (миалгии, головная боль, тошнота) при возобновлении введения препарата также осуществлена отмена препарата и перевод на другой препарат анти-ФНО- $\alpha$  или агент с другим механизмом действия.

Таким образом, из 78 пациентов с ЯК, включенных в аналитическую группу, отмена препарата ИФЛ потребовалась 25 (32,0%) больным; из группы получающих одно-

именный по ТН биосимиляр – 16 (20,5%) и 9 (11,5%) больным, которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ.

У большинства больных ЯК, получающих одноименный по ТН биосимиляр, причиной его отмены являлась вторичная потеря ответа, причем у тех, которые уже получали ГИБП.

Основной причиной отмены препарата ИФЛ в группе больных с чередованием оригинального ИФЛ и его биосимиляров служило развитие НЯ ( $p=0,0168$ ). Это, по-видимому, связано с тем, что крупные молекулы ГИБП, образуемые живыми системами, очень нестабильны, имеют невысокий коэффициент эквивалентности между производственными сериями, а также высокий потенциал иммуногенности, что приводит к перекрестной иммуногенности между оригинальным биопрепаратом и его биосимиляром и, как следствие, к развитию аллергических реакций различной клинической значимости.

Таблица 5. Характеристика и частота НЯ у пациентов с ЯК

НЯ	Оригинальный ИФЛ (n=8)	Перевод с оригинального ИФЛ на биосимиляр (n=43), абс. (%)	Чередование введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ (n=26), абс. (%)
Сыпь	0	0	1 (3,8)
Инфекции верхних отделов дыхательных путей	0	0	0
Анафилактические реакции	0	1 (2,3)	3 (11,5)
Боль в мышцах	0	1 (2,3)	0
Головная боль	0	1 (2,3)	0
Пневмония	0	0	0
Инфекция полости рта	0	0	0
Потеря сознания	0	0	1 (3,8)
Инфекция мочевой системы	0	0	0
Туберкулез	0	0	0
Тошнота	0	1 (2,3)	0
Рецидивирующая крапивница	0	0	1 (3,8)
Диарея	0	0	0
Кашель	0	0	0
Бронхоспазм	0	0	1 (3,8)

За аналогичный период времени 2018 г. 40 (52,6%) из 76 пациентов с БК переведены с оригинального препарата ИФЛ на биосимиляр, который продолжали получать по одному ТН; 19 (25,0%) пациентам с БК чередовали введение оригинального ИФЛ и/или его биосимиляров, 17 (22,4%) пациентов с БК продолжали получать оригинальный ИФЛ (Ремикейд).

После перевода на биосимиляр ИФЛ в группе пациентов с БК, которые получали только одноименный по ТН биосимиляр регулярно ( $n=40$ ), у 11 (14,5%) пациентов в течение 1 года наблюдения отмечены повышение среднего ИХБ до 5–9 баллов, снижение среднего уровня Нв, сывороточного железа, повышение среднего уровня СРБ, ФКП (табл. 6), что расценено нами как вторичная потеря ответа на ИФЛ, и пациентов перевели на альтернативную терапию вторым препаратом анти-ФНО- $\alpha$  или препаратом с иным механизмом действия (анти- $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, анти-интерлейкин 12/23).

Среди 19 пациентов, которым чередовали биосимиляры и/или оригинальный ИФЛ, вторичная потеря ответа, характеризующаяся повышением ИХБ и ухудшением лабораторных показателей, развилась у 2 (2,6%).

В данном случае, как и у пациентов с ЯК, из 11 пациентов с БК, потерявших ответ на ИФЛ, у 10 ИФЛ не первый ГИБП. Среди бионаивных пациентов ( $n=44$ ) потеря ответа при переводе на биосимиляр зафиксирована только у 1 пациента с БК, что достоверно ниже, чем в группе пациентов, ранее получавших ГИБП (ОР 13,75; 95% ДИ 1,852–102,067;  $\chi^2=10,335$ ;  $p=0,00052$ ).

Из 36 пациентов с БК, имеющих внекишечные проявления, на фоне смены оригинального ИФЛ при условии регулярного приема по одноименному ТН у 3 (8,3%) произошло обострение внекишечных проявлений. В случае чередования введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ обострение внекишечных проявлений отмечено у 6 (16,6%) пациентов с БК, требующих усиления противовоспалительной терапии.

В группе пациентов с БК, получавших оригинальный ИФЛ (Ремикейд), за 2 года наблюдения отмечено развитие 1 (1,3%) НЯ в виде бронхоспазма, послужившего причиной отмены препарата.

В случае перевода на биосимиляр, при регулярном получении одноименного биосимиляра по ТН ( $n=40$ ), НЯ развились у 2 (5,0%) пациентов. У одного из них появилась тошнота, у другого – головная боль. В связи с повторным развитием НЯ при очередном введении препарата ИФЛ отменен, пациентам назначили другие препараты.

В группе пациентов с БК, которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ ( $n=19$ ), отмена препарата потребовалась у 8 (10,5%) больных. Двум из них (2,5%) ИФЛ отменен по причине вторичной потери ответа, а у 6 (7,9%) развились НЯ различной клинической значимости: у большинства – кожные высыпания, по одному случаю анафилактической реакции и потери сознания (табл. 7).

Таким образом, из 76 пациентов с БК, включенных в аналитическую группу, отмена препарата ИФЛ потребовалась 20 (26,3%) больным, из них 11 (14,5%) – из группы получающих одноименный по ТН биосимиляр, 8 (10,5%), которым чередовали введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ, и 1 (1,3%) – получающему оригинальный ИФЛ.

У большинства из группы пациентов с БК, получающих одноименный по ТН биосимиляр, причиной отмены явилась вторичная потеря ответа на повторную терапию ГИБП.

Основной причиной отмены препарата ИФЛ в группе больных с чередованием оригинального ИФЛ и его биосимиляров служило развитие НЯ ( $p=0,03187$ ).

Следует уточнить, что мы не отметили разницы в развитии вторичной потери ответа и НЯ при переводе с оригинального ИФЛ на биосимиляр между пациентами с ЯК и БК ( $p=0,6635$  и  $p=0,6257$  соответственно).

Необходимо помнить, что биосимиляры – это аналоги биофармацевтических лекарственных средств с близкой, но не идентичной исходной молекулой. Они представляют собой современные лекарственные препараты на основе белков, полученных путем биологического синтеза в клетках дрожжей и бактерий. В настоящее время биосимиляры открывают возможность более широкого доступа к доступному по цене лечению ВЗК, при этом по эффективности и безопасности они сопоставимы с оригинальными препаратами [9].

Таблица 6. Динамика показателей в группах пациентов с БК через 12 мес

Показатель	Исходные показатели у пациентов с ЯК до изменения терапии – перевод на биосимиляр ( $n=76$ )	Оригинальный ИФЛ ( $n=17$ )	Регулярный прием биосимиляра ИФЛ ( $n=40$ )	Чередование биосимиляров и/или оригинального ИФЛ ( $n=19$ )
ИХБ, баллы	2,2±0,6	2,0±0,4	2,8±0,2*	2,6±0,4*
Нв, г/л	118,2±8,8	120,7±9,8	112,2±5,9	114,7±6,8
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,8±1,7	8,4±1,8	10,8±1,3*	9,4±1,8
Альбумин, г/л	34,6±3,6	34,1±4,7	32,6±2,9	30,1±4,0*
СРБ, мг/л	7,5±2,0	6,6±1,7	8,5±2,2*	9,6±3,2*
Сывороточное железо, мкг/л	11,1±0,65	10,4±0,5	8,1±0,85*	10,1±0,5
ФКП, мкг/г	220±66	280±84	420±120*	380±96

\* $p<0,05$  по сравнению с исходными данными.

Таблица 7. Характеристика и частота НЯ у пациентов с БК

НЯ	Оригинальный ИФЛ (n=17), абс. (%)	Перевод с оригинального ИФЛ на биосимиляр (n=40), абс. (%)	Чередование введения биосимиляров и/или оригинального ИФЛ (n=19), абс. (%)
Сыпь	0	0	4 (21,05)
Инфекции верхних отделов дыхательных путей	0	0	0
Анафилактические реакции	0	0	1 (5,3)
Боль в мышцах		0	0
Головная боль	0	1 (2,5)	0
Пневмония	0	0	0
Инфекция полости рта	0	0	0
Потеря сознания	0	0	1 (5,3)
Инфекция мочевой системы	0	0	0
Туберкулез	0	0	0
Тошнота	0	1 (2,5)	0
Рецидивирующая крапивница	0	0	0
Диарея	0	0	0
Кашель	0	0	0
Бронхоспазм	1 (1,3)	0	0

Ожидается, что разработка биосимиляров моноклональных антител (АТ) снизит расходы на лекарственные препараты и повысит доступность необходимых для пациентов лекарственных средств. В 2017 г. Европейское медицинское агентство представило информационное пособие для врачей и пациентов, в котором содержатся информация научного характера, а также правовые вопросы применения биосимиляров [13–16]. В 2018 г. в FDA представили план действий, который способствовал разработке инноваций и дальнейшему анализу сопоставимости биологических препаратов и биосимиляров. С научной точки зрения понимание факторов, влияющих на профиль фармакокинетики моноклональных АТ и других биологических препаратов у людей, может способствовать совершенствованию процесса разработки биосимиляров и других инновационных АТ следующего поколения [17]. Эти факторы включают качественные характеристики обоих лекарственных средств и характеристики пациентов. В качестве перспективы для биосимиляров значимым является проведение исследований важных качественных и клинических характеристик, относящихся к безопасности и эффективности препаратов, что также необходимо для успешной и эффективной разработки инновационных моноклональных АТ.

Наши данные подтверждают результаты исследований, в которых показано, что у пациентов с ВЗК, которых перевели на терапию биосимиляром ИФЛ, в 3 раза чаще регистрируется неэффективность терапии по сравнению с пациентами, которые продолжают получать терапию оригинальным препаратом ИФЛ, что требует назначение другого биологического препарата [18].

У больных ВЗК, которых перевели на новый биосимиляр ИФЛ в первый или второй раз, отмечалось повышение

уровня ИФЛ, при этом отсутствовали какие-либо изменения клинических и биохимических параметров активности заболевания [19].

Так как в настоящее время на рынке появляются все новые биосимиляры ИФЛ, адалимумаба, необходимо проведение многоцентровых контролируемых исследований с целью оценки эффективности и безопасности оригинальных ГИБП и их биосимиляров у больных ВЗК.

## Заключение

Около 30% пациентов с ВЗК, получающих биосимиляр ИФЛ, нуждаются в дальнейшем в переводе на другой ингибитор ФНО- $\alpha$  или на препарат с другим механизмом действия, что связано с развитием вторичной потери ответа или НЯ. Частота развития вторичной потери ответа или НЯ у пациентов с ЯК и БК сопоставима при переводе их на лечение биосимиляром ИФЛ. Частота вторичной потери ответа у пациентов с ЯК и БК при переводе с ИФЛ на его биосимиляр достоверно выше у пациентов, ранее получавших ГИБП. Частота НЯ у пациентов с ЯК и БК при переводе с оригинального ИФЛ на биосимиляр достоверно выше у пациентов, которым чередуют введение оригинального ИФЛ с его биосимиляром, по сравнению с теми, кто получает биосимиляр ИФЛ по одному ТН.

При переводе с оригинального ИФЛ на биосимиляр более чем у 25% больных ВЗК обостряются внекишечные проявления, требующих усиления противовоспалительной терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rein P, Mueller RB. Treatment with biologics in rheumatoid arthritis: an overview. *Rheumatol Ther.* 2017;4:247-61. doi: 10.1007/s40744-017-0073-3
2. Sarzi-Puttini P, Ceribelli A, Marotto D, et al. Systemic rheumatic diseases: from biological agents to small molecules. *Autoimmun Rev.* 2019;18:583-92. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.009
3. Ben-Horin S, Vande Castele N, Schreiber S, et al. Biosimilars in inflammatory bowel disease: facts and fears of extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1685-96. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.023
4. Kent D, Rickwood S, Di Biase S. Disruption and maturity: the next phase of biologics. 2017. Available at: [https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/nemea/uk/disruption\\_and\\_maturity\\_the\\_next\\_phase\\_of\\_biologics.pdf?\\_=1518214264988](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/nemea/uk/disruption_and_maturity_the_next_phase_of_biologics.pdf?_=1518214264988)
5. Van den Hoven A. Biosimilar medicines clinical use: an experience-based EU perspective. 2017. Available at: <https://www.medicinesforeurope.com/docs/20170713%20-%20Biosimilar%20Medicines%20Group,%20EU%20experience-AVH-US%20FDA%20Adcom.pdf>
6. IQVIA. The impact of biosimilar competition in Europe. 2018. Available at: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/31642>
7. QuintilesIMS. The impact of biosimilar competition in Europe. 2017. Available at: [http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-update-2017-0\\_en](http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-update-2017-0_en)
8. EMA Guideline. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2015. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/documentLibrary/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/documentLibrary/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf)
9. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и др. Оценка эффективности и сравнительная частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом, получающих оригинальный препарат инфликсимаб и его биосимиляр. Наблюдение в течение года. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):42-6 [Knyazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV, et al. Evaluation of the effectiveness and comparative frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis receiving the original drug infliximab and its biosimilar. Observation for a year. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(8):42-6 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000331
10. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017;59(1):6-30 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology.* 2017;59(1):6-30 (In Russ.)].
11. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология.* 2017;60(2):7-29 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology.* 2017;60(2):7-29 (In Russ.)].
12. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 1980;315(8167):514. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92767-1
13. Brown SR, Haboubi N, Hampton J, et al. The management of acute severe colitis: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis.* 2008;10:8-29. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01682.x
14. Mokhele NN, Tomson SR, Watermeyer GA. Predictors of emergency colectomy in patients admitted with acute severe ulcerative colitis. *S Afr J Surg.* 2017;55(3):20-6
15. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis.* 2015;9(Issue 1):4-25. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.012
16. Biosimilars in the EU. What I need to know about biosimilar medicines. Available at: [https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf)
17. Biosimilars action plan: balancing innovation and competition. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm613761.pdf>
18. Emond B, Sadik K, Lafeuille M-H, et al. Switching Patterns Among Patients with Chronic Inflammatory Diseases Switching to an Infliximab Biosimilar or Remaining on Originator Infliximab (REMICADE) [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(Suppl. 10). doi: 10.1097/MEG.0000000000001113
19. Luber R, O'Neill R, Singh S, Irving P. Switching infliximab biosimilar: No adverse impact on inflammatory bowel disease control or drug levels with the first or second switch. *J Crohns Colitis.* 2020;14(Suppl. 1):S426-S427. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz203.614

Поступила 30.05.2020



OMNIDOCTOR.RU