

Оценка эффективности и сравнительная частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом, получающих оригинальный препарат инфликсимаб и его биосимиляр. Наблюдение в течение года

О.В. Князев¹, Т.В. Шкурко^{1,2}, А.В. Каграманова¹, А.А. Лишинская¹, М.Ю. Звяглова¹, И.А. Корнеева¹, А.Ф. Бабаян¹, А.И. Парфенов¹

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

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Резюме

В отечественной литературе отсутствуют данные об эффективности и безопасности биосимиляров и оригинальных биологических препаратов для лечения больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Цель. Оценить эффективность оригинального препарата инфликсимаба (ИФЛ) и его биосимиляра у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и выявить частоту нежелательных явлений (НЯ) в течение года наблюдения.

Материалы и методы. В аналитическую группу включены 98 пациентов с ЯК, получающих оригинальный ИФЛ и его биосимиляр с декабря 2017 г. по декабрь 2018 г.; 56 (57,1%) больных ЯК получали оригинальный ИФЛ >5 лет; 16 (16,3%) пациентов перешли на введение биосимиляра ИФЛ; 13 (13,3%) пациентам с ЯК, не получавшим ранее биологические препараты, назначен оригинальный ИФЛ, 29 (29,6%) – биосимиляр ИФЛ. У 14 (14,3%) больных введение оригинального ИФЛ чередовали с биосимиляром. С целью сравнительной оценки эффективности оригинального ИФЛ и его биосимиляра выделили группу из 42 пациентов.

Результаты и обсуждение. У 12 пациентов, получивших оригинальный ИФЛ, и у 28 пациентов, получивших его биосимиляр, наблюдался значимый клинический эффект от терапии в виде снижения индекса Мейо с $9,7 \pm 0,4$ и $10,2 \pm 0,2$ до $1,9 \pm 0,09$ и $2,1 \pm 0,1$ балла, соответственно. Также отмечены улучшения лабораторных показателей: снижение уровня СРБ с $89,6 \pm 8,7$ и $77,5 \pm 8,0$ до $6,5 \pm 0,8$ и $6,9 \pm 0,8$ мг/л ($p > 0,05$), повышение уровня альбумина с $30,1 \pm 4,7$ и $29,6 \pm 3,6$ до $34,1 \pm 6,3$ и $32,8 \pm 5,9$ г/л ($p > 0,05$), повышение уровня сывороточного железа с $6,4 \pm 0,5$ и $7,1 \pm 0,65$ до $14,6 \pm 4,4$ и $15,9 \pm 5,1$ мкг/л ($p > 0,05$), и гемоглобина с $104,7 \pm 9,8$ и $102,2 \pm 8,8$ до $124 \pm 11,3$ и $121 \pm 10,9$ г/л ($p > 0,05$), а также снижение фекального кальпротектина с 1680 ± 134 и 1720 ± 126 до $245,5 \pm 33,4$ и $230,5 \pm 29,8$ мкг/г ($p > 0,05$). В течение года наблюдения НЯ возникли у 12 пациентов с ЯК, получавших оригинальный ИФЛ и его биосимиляр.

Большинство НЯ ($n=8$) возникло в случае чередования введения оригинального ИФЛ и его биосимиляра.

Заключение. Биосимиляр ИФЛ так же эффективен, как и оригинальный препарат. Частота НЯ, возникших на фоне оригинального ИФЛ, сопоставима с частотой НЯ, возникших на фоне приема биосимиляра ИФЛ. Частота НЯ статистически значимо выше у пациентов с ЯК, чередующих введение оригинального ИФЛ и его биосимиляра.

Ключевые слова: биосимиляр, воспалительные заболевания кишечника, инфликсимаб, язвенный колит.

Для цитирования: 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 биосимиляра. Наблюдение в течение года. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 41–46. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000331

Evaluation of efficacy and comparative frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis receiving the original infliximab and its biosimilar. One year of observation

O.V. Knyazev¹, T.V. Shkurko^{1,2}, A.V. Kagramanova¹, A.A. Lishchinskaya¹, M.Yu. Zvyaglova¹, I.A. Korneeva¹, A.F. Babayan¹, A.I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Real-life data on the effectiveness and safety of biosimilar and biologic drugs licensed for treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) is lacking.

Aim. To investigate efficacy of original Infliximab (IFX) and its biosimilar in treating patients with ulcerative colitis (UC) and determine the frequency of adverse events during 1 year follow-up period.

Materials and methods. Our cohort consisted of 98 ulcerative colitis patients, treated with original IFX and its biosimilar since December 2017 till December 2018 years. Original Infliximab was prescribed in 56 UC patients (57.1%) during 5 years and longer; 16 patients (16.3%) were switched to IFX biosimilar; 13 UC bio-naïve patients (13.3%) received original IFX, 29 (29.6%) patients-biosimilar IFX. In 14 patients (14.3%) original infliximab was rotated with biosimilar. We picked out 42 patients to assess efficacy of original IFX and biosimilar.

Results and discussion. Twelve patients, received original IFX and 28 patients, treated with its biosimilar, showed significant clinical improvement by decreasing Mayo index from 9.7 ± 0.4 and 10.2 ± 0.2 points to 1.9 ± 0.09 and 2.1 ± 0.1 points, accordingly. Also we noticed positive change in laboratory markers – CRP decrease from 89.6 ± 8.7 mg/l and 77.5 ± 8.0 mg/l to 6.5 ± 0.8 mg/l and 6.9 ± 0.8 mg/l ($p > 0.05$), albumin increase from 30.1 ± 4.7 g/l and 29.6 ± 3.6 g/l to 34.1 ± 6.3 g/l and 32.8 ± 5.9 g/l ($p > 0.05$), increase of serum iron levels from 6.4 ± 0.5 mcg/l and 7.1 ± 0.65 mcg/l до 14.6 ± 4.4 mcg/l and 15.9 ± 5.1 mcg/l ($p > 0.05$), hemoglobin increase from 104.7 ± 9.8 g/l and 102.2 ± 8.8 g/l till 124 ± 11.3 g/l and 121 ± 10.9 g/l ($p > 0.05$), and fecal calprotectin decrease from 1680 ± 134 mcg/g and 1720 ± 126 mcg/g till 245.5 ± 33.4 mcg/g and 230.5 ± 29.8 mcg/g ($p > 0.05$). During 1 year follow-up 12 UC patients, treated with original IFX and its biosimilar, developed adverse events. The majority of adverse events ($n=8$) were registered in patients, rotating administration of original IFX and its biosimilar.

Conclusion. IFX biosimilar is effective as well as original IFX. Frequency of adverse events, occurred in patients, treated with original IFX, was comparable with adverse events frequency in patients, received biosimilar IFX. Frequency of adverse events was significantly higher in UC patients, rotating original IFX and its biosimilar.

Keywords: biosimilar, inflammatory bowel disease, infliximab, ulcerative colitis.

For citation: Knyazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., et al. Evaluation of efficacy and comparative frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis receiving the original infliximab and its biosimilar. One year of observation. Therapeutic Archive. 2019; 91 (8): 41–46. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000331

5-АСК – 5-ацетилсалициловая кислота
АТ – антитела
ВЗК – воспалительное заболевание кишечника
ДИ – доверительный интервал
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ИМ – индекс Мейо
ИФЛ – инфликсимаб

НЯ – нежелательные явления
ОР – относительный риск
РСС – ректосигмоскопия
СРБ – С-реактивный белок
ФКП – фекальный кальпротектин
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
ЯК – язвенный колит

Введение

Биосимиляры являются биотехнологическим продуктом, сопоставимым с уже существующим зарегистрированным лекарственным средством (далее – оригинальный препарат) в отношении качества, безопасности и эффективности. Согласно определению Агентства по контролю за лекарственными препаратами США (FDA), биосимиляр (биосимилярность) означает, что биологический продукт очень похож на оригинальный препарат, несмотря на минимальные различия в клинически неактивных компонентах, и что «отсутствуют клинически значимые различия между биологическим продуктом и оригинальным препаратом в отношении безопасности, очищенности и действия препарата» [1]. Концепция биосимиляров широко применяется во всем мире, хотя существуют небольшие различия в определении понятия «биосимиляр» и в законодательной базе по их регистрации [2]. Европейское медицинское агентство предлагает определение, согласно которому биосимиляр является лекарственным средством, схожим со средством, которое уже зарегистрировано [3]. В Японии законодательная база для регистрации и применения биосимиляров определяет эти средства как биоаналоги [4].

Характеристика активного фармацевтического компонента биосимиляра должна быть схожей по структуре, физикохимическим и биологическим свойствам с такими же показателями активного вещества оригинального препарата. Способ дозирования и путь введения биосимиляра такие же, как и у оригинального препарата. Биосимиляры препаратов моноклональных антител, зарегистрированные в Европе, США и Японии, представлены в **табл. 1**.

Первым зарегистрированным биосимиляром моноклональных антител (АТ) является инфликсимаб (ИФЛ), анти-

ФНО- α АТ, который применяется для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, бляшечного псориаза, болезни Крона, язвенного колита (ЯК), анкилозирующего спондилита и других иммуновоспалительных заболеваний. Биосимиляр ИФЛ зарегистрирован в Европе в 2013 г. К сентябрю 2018 г. также одобрены и зарегистрированы биосимиляры моноклональных АТ адалимумаба, ритуксимаба (анти-CD 20 АТ), бевацизумаба (анти-VEGF АТ) и трастузумаба (анти-HER 2 АТ). Кроме этого, зарегистрирован биосимиляр этанерцепта – белка рецептора-Fc ФНО- α . В настоящее время разрабатываются биосимиляры ранибизумаба и омализумаба [5].

При разработке биосимиляров важным вопросом является сопоставимость клинического фармакокинетического профиля. Основные принципы оценки сопоставимости биосимиляров основаны на принципах, применяемых для оценки влияния изменений процесса изготовления биотехнологического продукта (как указано в руководстве ICH Q5E) [6]. Первым этапом в разработке биосимиляра компания определяет процесс его изготовления, тогда как процесс изготовления оригинального препарата неизвестен. Поэтому процесс изготовления биосимиляра отличается от процесса изготовления оригинального препарата. В связи с тем что качество биотехнологического продукта может различаться в зависимости от методов изготовления (клетки хозяина, кондиционирование культур клеток и очищение), оценка сопоставимости биосимиляров с оригинальным препаратом является важным вопросом. Оценка сопоставимости биосимиляра и оригинального препарата осуществляется путем поэтапного подхода. Существует перечень необходимых показателей для одобрения биосимиляра [7]. Оценка сопоставимости состоит из сравнительных доклинических и клинических исследований между биосимилярами и оригинальным препаратом. Качественные характеристики биосимиляра не идентичны свойствам оригинального препарата, некоторые различия, как правило, выявляются в сравнительных исследованиях. Принимая во внимание такие различия безопасности и эффективности биосимиляров, проводились доклинические исследования *in vitro* или *in vivo*. Затем, для подтверждения того что эти различия не приведут к какой-либо клинически значимой разнице, проводились сравнительные клинические исследования. Клинические исследования биосимиляров – поэтапная процедура, которая должна начинаться с исследований фармакокинетики и, если возможно, фар-

Сведения об авторах:

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»

Шкурко Татьяна Всеволодовна – к.м.н., зав. организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»

Каграманова Анна Валерьевна – к.м.н., с.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»

Лищинская Альбина Александровна – к.м.н., с.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»

Звяглова Мария Юрьевна – м.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»

Корнеева Ирина Алексеевна – врач гастроэнтеролог отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»

Бабаян Анаит Фахрадовна – врач гастроэнтеролог отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; тел.: +7(495)304-3014; e-mail: asfold@mail.ru

Таблица 1. Биосимиляры моноклональных антител, зарегистрированные в Европе, США и Японии

Международное наименование	Торговое наименование	Биосимиляры		Страны и год регистрации		
		торговое наименование	компания-производитель	ЕС	США	Япония
infliximab	Remicade	Inflectra	Hospira	2013	–	–
infliximab	Remicade	Remsima	Celltrion	2013	–	–
infliximab	Remicade	Flixabi	Biogen	2016	–	–
infliximab	Remicade	Zessly	Sandoz	2018	–	–
infliximab-dyyb	Remicade	Inflectra	Pfizer/Hospira	–	2016	–
infliximab-abda	Remicade	Renflexis	Samsung Bioepis	–	2017	–
infliximab-qbtx	Remicade	Ixifi	Pfizer	–	2017	–
infliximab BS1	Remicade	Infliximab BS для внутривенных инфузий [NK] [CTH]	Nippon Kayaku, Celltrion	–	–	2014
infliximab BS2	Remicade	Infliximab BS для внутривенных инфузий [Ayumi] [Nichiiko]	Ayumi, Nichiiko	–	–	2017
infliximab BS3	Remicade	Infliximab BS для внутривенных инфузий [Pfizer]	Pfizer	–	–	2018
adalimumab	Humira	Amjevita, Solymbic	Amgen	2017	–	–
adalimumab	Humira	Cyltezo	Boehringer Ingelheim	2017	–	–
adalimumab	Humira	Imraldi	Samsung Bioepis	2017	–	–
adalimumab	Humira	Hefiya, Halimatoz	Sandoz	2018	–	–
adalimumab-atto	Humira	Amjevita	Amgen	–	2016	–
adalimumab-adbm	Humira	Cyltezo	Boehringer Ingelheim	–	2017	–
rituximab	MabThera	Truxima, Blizima, Ritemvia, Rituzena	Celltrion	2017	–	–
rituximab	MabThera	Riximyo, Rixathon	Sandoz	2017	–	–
rituximab BS1	Rituxan	Rituximab BS для внутривенных инфузий [КНК]	Kyowa Hakko Kirin	–	–	2017
bevacizumab	Avastin	Mvasi	Amgen	2018	–	–
bevacizumab-awwb	Avastin	Mvasi	Amgen	–	2017	–
trastuzumab	Herceptin	Ontruzant	MSD	2017	–	–
trastuzumab	Herceptin	Herzuma	Celltrion	2018	–	–
trastuzumab	Herceptin	Kanjinti	Amgen	2018	–	–
trastuzumab	Herceptin	Trazimera	Pfizer	2018	–	–
trastuzumab-dkst	Herceptin	Ogivri	Mylan	–	2017	–
trastuzumab BS1	Herceptin	Trastuzumab BS I.V. infusion [NK] [CTH]	Nippon Kayaku, Celltrion	–	–	2018
trastuzumab BS2	Herceptin	Trastuzumab BS для внутривенных инфузий [DAIICHI SANKYO]	Daiichi Sankyo	–	–	2018
trastuzumab BS3	Herceptin	Trastuzumab BS для внутривенных инфузий [Pfizer]	Pfizer	–	–	2018
etanercept	Enbrel	Venepali	Biogen	2017	–	–
etanercept-szsz	Enbrel	Erelzi	Sandoz	–	2016	–
etanercept BS1	Enbrel	Etanercept BS для подкожного введения [MA]	Mochida	–	–	2018

макодинамики, а продолжаться исследованиями клинической эффективности и безопасности. В случае отсутствия суррогатных маркеров эффективности необходимо показать сопоставимость клинической эффективности биосимиляров и оригинальных препаратов в сопоставимых по силе рандомизированных параллельных клинических исследованиях, преимущественно двойных слепых с применением конечных точек эффективности [8].

Данные реальной клинической практики об эффективности и безопасности биосимиляров и оригинальных биологических препаратов для лечения в настоящее время единичные, а для ряда нозологий они практически отсутствуют.

Учитывая, что в отечественной литературе отсутствуют данные об эффективности и безопасности биосимиляров в реальной клинической практике у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), мы проанализировали эффективность и безопасность оригинального препарата ИФЛ и его биосимиляра у пациентов с ЯК, находящихся на лечении в отделении лечения ВЗК ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы».

Цель исследования. Оценить эффективность оригинального препарата ИФЛ и его биосимиляра у пациентов с ЯК и выявить частоту нежелательных явлений (НЯ) в течение года наблюдения.

Материалы и методы

С декабря 2017 г. по декабрь 2018 г. мы наблюдали пациентов с ЯК, которые получали ИФЛ по показаниям, согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [9]. В аналитическую группу включены 98 пациентов с ЯК, получающих оригинальный ИФЛ и его биосимиляр. Из них 56 (57,1%) больных ЯК получали оригинальный ИФЛ в течение длительного времени (>5 лет); 16 (16,3%) пациентов перевели с оригинального ИФЛ на введение его биосимиляра; 13 (13,3%) биоанальтиком, т. е. ранее не получавшим генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), пациентам назначен оригинальный ИФЛ, 29 (29,6%) биоанальтиком пациентам с ЯК – биосимиляр ИФЛ, у 14 (14,3%) больных чередовали введения оригинального ИФЛ и биосимиляра.

Мужчин было 46 (46,9%), женщин – 52 (53,1%). Средний возраст больных составил 33,2 года (от 17 до 68 лет), средняя продолжительность болезни в начале терапии ИФЛ – 8 лет (от 6 мес до 22 лет). С целью оценки эффективности при проведении анализа мы выделили отдельную группу пациентов, которым проведен индукционный курс оригинальным ИФЛ и его биосимиляром ($n=42$). Среди данной группы больных ЯК мужчин было 22 (52,4%), женщин – 20 (47,6%); 13 (30,95%) пациентов получали оригинальный ИФЛ и 29 (69,05%) – биосимиляр ИФЛ.

Клинические и демографические характеристики больных представлены в **табл. 2**.

Для определения активности ЯК использовали индекс Мейо (ИМ; Mayo Clinic disease activity index) [10] (**табл. 3**) и основные лабораторные показатели – гемоглобин, уровень лейкоцитов, альбумина, С-реактивного белка (СРБ), сывороточного железа, фекального кальпротектина (ФКП).

Исходные клинические и основные лабораторные показатели до начала терапии в группах больных, получающих оригинальный ИФЛ и его биосимиляр, статистически сопоставимы (**табл. 4**).

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 сыпь на коже любого характера (петехиально-пятнистая, папулезная и пр.), анафилактические ре-

Таблица 2. Клинические и демографические характеристики больных ЯК

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	46 (46,9) / 52 (53,1)
Возраст, годы	33,2±12,6 (17–68)
Длительность заболевания, годы	7,9±3,0 (0,5–22)
Индекс Мейо*, баллы	9,9±1,4 (6–12)
Характер течения, n (%):	
хроническое непрерывное течение,	59 (60,2)
хроническое рецидивирующее течение	39 (39,8)
Распространенность поражения, n (%):	
левосторонний колит	23 (23,5)
тотальный колит	75 (76,5)
Сопутствующая терапия, n (%):	
препараты 5-АСК	72 (73,5)
азатиоприн/меркаптопурин	57 (58,2)
ГКС	34 (34,7)

Примечание. 5-АСК – 5-ацетилсалициловая кислота, ГКС – глюкокортикостероиды. * – у пациентов перед проведением индукционного курса ИФЛ.

акции, боль в мышцах, головная боль, тошнота, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции полости рта и зубов, инфекции мочевой системы, пневмония, туберкулез, диарея, кашель, бронхоспазм 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 (StatSoft Inc., США). Коэффициент корреляции Спирмена считали значимым при $p<0,05$. Относительные риски (ОР), как события в одной группе к рискам события в другой группе, с 95% доверительными интервалами (ДИ), рассчитывали по таблицам сопряженности с использованием однофакторного логистического регрессионного анализа.

Таблица 3. Индекс Мейо

Индекс Мейо	0	1	2	3
Частота стула	Норма	На 1–2 раза в день больше нормы	На 3–4 раза в день больше нормы	Более 5 раз в день
Ректальное кровотечение	Нет	Примесь	Присутствует	В значительном количестве
Слизистая оболочка	Норма	Эритема, обедненные сосудистого рисунка, ранимость	Выраженная эритема, отсутствие сосудистого рисунка, эрозии, ранимость	Спонтанные кровотечения, язвы
Общая врачебная оценка	Нет симптомов колита, пациент чувствует себя хорошо, по данным РСС – 0 баллов	Незначительные симптомы колита (0 или 1 балл), функциональная оценка 0 или 1, РСС – 0 или 1 балл	Признаки умеренной активности (симптомы колита, кровотечения, функциональная оценка и эндоскопически – 1 или 2 балла)	Тяжелая степень с высокой вероятностью назначения ГКС и госпитализации. Частота стула, ректальное кровотечение, самочувствие пациента и по данным РСС – 2 или 3 балла

Примечание. ИМ: ≤2 баллов – ремиссия ЯК, 3–5 баллов – легкое течение (низкая активность), 6–10 баллов – средняя степень тяжести (умеренная активность), 11–12 баллов – тяжелое течение ЯК. РСС – ректосигмоскопия.

Таблица 4. Исходные показатели до начала терапии

Показатели	Оригинальный ИФЛ (n=13)	Биосимиляр ИФЛ (n=29)	p
ИМ, баллы	9,7±0,4	10,2±0,2	>0,05
Гемоглобин, г/л	104,7±9,8	102,2±8,8	>0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	15,4±1,8	14,8±1,7	>0,05
Альбумин, г/л	30,1±4,7	29,6±3,6	>0,05
СРБ, мг/л	89,6±8,7	77,5±8,0	>0,05
Сывороточное железо, мкг/л	6,4±0,5	7,1±0,65	>0,05
ФКП, мкг/г	1680±134	1720±126	>0,05

Таблица 5. Оценка эффективности оригинального ИФЛ и его биосимиляра через 3 мес от начала терапии

Показатели	Оригинальный ИФЛ (n=13)	Биосимиляр ИФЛ (n=29)	p
ИМ, баллы	1,9±0,09	2,1±0,1	>0,05
Гемоглобин, г/л	124±11,3	121±10,9	>0,05
Альбумин, г/л	34,1±6,3	32,8±5,9	>0,05
СРБ, мг/л	6,5±0,8	6,9±0,8	>0,05
Сывороточное железо, мкг/л	14,6±4,4	15,9±5,1	>0,05
ФКП, мкг/г	245,5±33,4	230,5±29,8	>0,05

Результаты и обсуждение

После проведения индукционного курса 40 из 42 пациентов (95,2%) ответили на терапию и продолжили поддерживающее лечение ИФЛ или его биосимиляром по схеме: внутривенно в дозе 5 мг/кг массы тела на 0–2–6-й неделе. Не ответил на индукционную терапию один больной (3,45%), получавший биосимиляр ИФЛ, которому после одной его инфузии выполнена колэктомия в связи с наличием предикторов неэффективности консервативной терапии – продолжавшейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, гипопропротеинемией, гипоальбуминемией, повышением СРБ, СОЭ и прокальцитонина [11, 12]. Один пациент (7,7%), получивший оригинальный ИФЛ, оперирован по экстренным показаниям в связи с внезапно развившимся кишечным кровотечением.

У 12 пациентов, получивших оригинальный ИФЛ, и у 28 пациентов, получивших его биосимиляр, наступил значимый клинический ответ в виде снижения ИМ с 9–12 до 1–3 баллов. Также отмечено улучшение лабораторных показателей: снижение уровня СРБ, лейкоцитов, ФКП, повышение уровня альбумина, сывороточного железа и гемоглобина. Положительная динамика с нормализацией показателей сохранялась на протяжении 3 мес (табл. 5).

В дальнейшем пациенты, получившие оригинальный ИФЛ или его биосимиляр в качестве индукционной терапии, продолжали получать препараты в составе поддерживающей терапии. В обеих группах у одного из пациентов развился НЯ в виде бронхоспазма и крапивницы, соответственно.

В целом из 98 пациентов, включенных в исследование, у 12 (12,24%) выявлены НЯ различной клинической значимости (табл. 6).

В течение года НЯ возникли у 12 пациентов с ЯК, получавших оригинальный ИФЛ или его биосимиляр (см. табл. 6).

Среди больных ЯК, получавших оригинальный ИФЛ >5 лет, НЯ за год наблюдения не отмечено. Из числа 16 пациентов, перешедших на введение биосимиляра, НЯ возникли у 2 (12,5%; ОР 1,62; 95% ДИ 0,65–15,98; $\chi^2 = 0,18$; $p = 0,673$).

Среди бионаивных пациентов с ЯК, получавших оригинальный ИФЛ, НЯ возникли у 1 из 13 (7,7%). Среди бионаивных пациентов с ЯК, получавших биосимиляр, НЯ в виде крапивницы возникли у 1 из 29 (3,5%) пациентов (ОР 2,2; 95% ДИ 0,151–32,98; $\chi^2 = 0,36$; $p = 0,852$). Заметим, что у 8, т. е. у большинства (66,7%), НЯ в виде потери сознания, анафилактических реакций, бронхоспазма и пр. возникли в случаях чередования введения оригинального ИФЛ и его биосимиляра (ОР 7,4; 95% ДИ 1,1–51,5; $\chi^2 = 9,9$; $p = 0,007$; см. табл. 3). При возобновлении введения препарата в разные периоды времени НЯ повторялись, что потребовало отмены препарата и перевода на другой анти-ФНО- α препарат или агент с другим механизмом действия.

Таблица 6. Характеристика НЯ, n (%)

НЯ	Оригинальный ИФЛ (n=56)	Перевод с оригинального ИФЛ на биосимиляр (n=16)	Бионаивные пациенты, получившие ИФЛ (n=13)	Бионаивные пациенты, получившие биосимиляр (n=29)	Чередование введения оригинального ИФЛ с его биосимиляром (n=14)
Сыпь	0	0	0	0	1 (7,14%)
Инфекции верхних отделов дыхательных путей	0	0	0	0	0
Анафилактические реакции	0	1 (6,25%)	0	0	3 (21,4%)
Боль в мышцах	0	0	0	0	1 (7,14%)
Головная боль	0	0	0	0	0
Пневмония	0	0	0	0	0
Инфекция полости рта	0	0	0	0	0
Потеря сознания	0	0	0	0	1 (7,14%)
Инфекция мочевой системы	0	0	0	0	0
Туберкулез	0	0	0	0	0
Тошнота	0	1 (6,25%)	0	0	0
Рецидивирующая крапивница	0	0	0	1 (3,5%)	1 (7,14%)
Диарея	0	0	0	0	0
Кашель	0	0	0	0	0
Бронхоспазм	0	0	1 (7,7%)	0	1 (7,14%)

Среди пациентов, получавших оригинальный ИФЛ или его биосимиляр, в течение года наблюдения не выявлено ни одного случая туберкулеза, пневмонии, клинически значимых обострений хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной и мочеполовой систем.

Следует 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 лечению ВЗК, при этом по эффективности и безопасности они сопоставимы с оригинальными препаратами.

Ожидается, что разработка биосимиляров моноклональных АТ снизит расходы на лекарственные препараты и повысит доступность необходимых для пациентов лекарственных препаратов. В 2017 г. Европейское медицинское агентство представило информационное пособие для врачей и пациентов, в котором содержится информация научного характера, а также правовые вопросы применения биосимиляров [13]. В 2018 г. FDA представило 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 поко-

ления [14]. Эти факторы включают качественные характеристики обоих лекарственных средств и характеристики пациентов. В качестве перспективы для биосимиляров важным является проведение исследований качественных и клинических характеристик, относящихся к безопасности и эффективности препаратов, что также необходимо для успешной и эффективной разработки инновационных моноклональных АТ.

Заключение

На основании выполненного исследования можно сделать вывод, что биосимиляр ИФЛ так же эффективен, как и оригинальный препарат. Частота НЯ, возникших на фоне терапии оригинальным ИФЛ, сопоставима с частотой НЯ, развившихся на фоне приема биосимиляра ИФЛ. Частота НЯ у пациентов с ЯК, регулярно получающих оригинальный ИФЛ или его биосимиляр, не различается. Частота НЯ у пациентов с ЯК при переводе с оригинального ИФЛ на его биосимиляр не выше, чем у больных ЯК, регулярно получающих оригинальный ИФЛ. Частота НЯ статистически значимо выше у пациентов с ЯК, чередующих введение оригинального ИФЛ и его биосимиляра.

Необходимо проведение многоцентровых контролируемых исследований с целью оценки эффективности и безопасности оригинальных ГИБП и их биосимиляров у больных ВЗК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. FDA Guidance for Industry. Scientific considerations in demonstrating bio-similarity to a reference product. 2015.
2. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The language of biosimilars: clarification, definitions, and regulatory aspects. *Drugs*. 2017;77(6):671-7.
3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products. 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768
4. Yamaguchi T, Arato T. Quality, safety and efficacy of follow-on biologics in Japan. *Biologicals*. 2011;39(5):328-32.
5. Jacobs I, Petersel D, Shane LG, Ng CK, Kirchhoff C, Finch G, et al. Monoclonal antibody and fusion protein biosimilars across therapeutic areas: a systematic review of published evidence. *BioDrugs*. 2016;30(6):489-523.
6. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000156658.pdf>
7. Biosimilars in the EU. 2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC50Q226648.pdf
8. EMA Guideline. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
9. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А. 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, Belousova EA, et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2017;59(1):6-30 (In Russ.)].
10. Brown SR, Haboubi N, Hampton J, George B, Travis SP. The management of acute severe colitis: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis*. 2008;(10):8-29.
11. Mokhele NN, Tomson SR, Watermeyer GA. Predictors of emergency colectomy in patients admitted with acute severe ulcerative colitis. *S Afr J Surg*. 2017 Sep;55(3):20-6.
12. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, Marteau P, Zmora O, Kotze PG, Espin-Basany E, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2015 Jan;9(1):4-25. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.012
13. Biosimilars in the EU. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf.
14. Biosimilars action plan: balancing innovation and competition. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm613761.pdf>

Поступила 03.04.2019