

Сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности биоаналога инфликсимаба BCD-055 и референтного инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ASART-2

Ли́ла А.М.¹, Мазуров В.И.², Зонова Е.В.³, Несмеянова О.Б.⁴, Плаксина Т.В.⁵, Кречикова Д.Г.⁶, Решетько О.В.⁷, Денисов Л.Н.¹, Гордеев И.Г.⁸, Покровская Т.Г.⁹, Антипова О.В.¹⁰, Кропотина Т.В.¹¹, Поварова Т.В.¹², Шестерня П.А.¹³, Ушакова Е.Н.¹⁴, Сорока Н.Ф.¹⁵, Кундер Е.В.¹⁶, Еремеева А.В.¹⁷, Черняева Е.В.¹⁷, Иванов Р.А.¹⁷, Пухтинская П.С.¹⁷

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №1», Новосибирск, Россия; ⁴ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ⁵ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ⁶НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД», Смоленск, Россия; ⁷ГБУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия; ⁸ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия; ⁹ФГАУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия; ¹⁰ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск, Россия; ¹¹БУЗ ОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия; ¹²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов II ОАО «РЖД», Саратов, Россия; ¹³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ¹⁴ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁵УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁶УЗ «1-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁷ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³630099, Новосибирск, ул. Серебренниковская, 42; ⁴454076, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁵603126, Нижний

В статье представлены данные о клинической эффективности и профиле безопасности долгосрочного применения биоаналога инфликсимаба (ИНФ) BCD-055 в прямом сравнении с референтным препаратом ремикейд (РЕМ) в популяции пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы. Проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы с участием 199 пациентов. Пациенты рандомизированы в две группы в соотношении 2:1 и получали BCD-055 или РЕМ в дозе 5 мг/кг в режиме 0–2–6–я неделя, затем каждую 8–ю неделю. Оценка проводилась на 14, 30 и 54-й неделях в популяции больных, получивших хотя бы одну дозу ИНФ, – ИТТ («Intent-to-treat»), а также на 54-й неделе в популяции пациентов, завершивших участие в исследовании согласно протоколу, – РР («per protocol»). Конечными точками эффективности были: доли пациентов, достигших ASAS20/ASAS40, динамика индексов BASDAI, BASMI, BASFI, MASES и балла SF-36. Иммуногенность оценивалась по доле пациентов в каждой группе с выявленными связывающими (САТ) и нейтрализующими (НАТ) антителами к ИНФ. Анализ безопасности включал общую частоту нежелательных реакций (НР), в том числе соответствующих критериям серьезности (СНР) и имеющих 3–4-ю степень токсичности, а также число случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НР и СНР.

Результаты и обсуждение. В популяцию ИТТ включено 199 пациентов, в РР – 161 человек. Группы по доле выбывших и причинам выбытия статистически не различались. Достижение ASAS20/ASAS40 на 14, 30, 54-й неделях наблюдалось у сопоставимого числа пациентов ($p > 0,05$). На 54-й неделе доля пациентов, получивших терапию BCD-055 и РЕМ и достигших ASAS20, в популяции ИТТ составила 67,42 и 52,24% ($p = 0,053$), а в популяции РР – 80,91 и 68,63% ($p = 0,128$). Достижение ASAS40 в группах BCD-055 и препарата сравнения наблюдалось у 53,03 и 38,81% пациентов в популяции ИТТ ($p = 0,081$), у 63,64 и 50,98% лиц популяции РР ($p = 0,177$). Доля лиц с выявленными САТ и НАТ была сопоставима: в группе BCD-055 – 21,26 и 3,15% ($p = 0,920$), а в группе РЕМ – 20,63 и 6,35% ($p = 0,443$) соответственно. Установлено, что наличие НАТ не влияет на развитие терапевтического ответа. Частота выявления и профиль НР и СНР в обеих группах не различались, как и частота выбывания пациентов по причине НР. Большинство выявленных НР имели легкую и среднюю степень выраженности.

Заключение. При длительном применении у больных АС эффективность биоаналога ИНФ BCD-055 достоверно не отличалась от эффективности оригинального препарата РЕМ, профиль безопасности обоих препаратов был сопоставим.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; инфликсимаб (ремикейд); биоаналог; BCD-055.

Для ссылки: Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Зонова ЕВ и др. Сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности биоаналога инфликсимаба BCD-055 и референтного инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ASART-2. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):293–301.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF THE INFLIXIMAB BIOSIMILAR BCD-055 AND REFERENCE INFLIXIMAB IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: RESULTS OF THE INTERNATIONAL MULTICENTER RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE III CLINICAL STUDY ASART-2

Lila A.M.¹, Mazurov V.I.², Zonova E.V.³, Nesmeyanova O.B.⁴, Plaksina T.V.⁵, Krechikova D.G.⁶, Reshetko O.V.⁷, Denisov L.N.¹, Gordeev I.G.⁸, Pokrovskaya T.G.⁹, Antipova O.V.¹⁰, Kropotina T.V.¹¹, Povarova T.V.¹², Shesternya P.A.¹³, Ushakova E.N.¹⁴, Soroka N.F.¹⁵, Kunder E.V.¹⁶, Eremeeva A.V.¹⁷, Chernyaeva E.V.¹⁷, Ivanov R.A.¹⁷, Pukhtinskaya P.S.¹⁷

The paper gives data on the clinical efficiency and safety profile of long-term use of the infliximab (INF) biosimilar BCD-055 versus the reference drug Remicade® (REM) in a population of patients with active ankylosing spondylitis (AS).

Новгород, ул. Родионова, 190; *214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; †410053, Саратов, Смирновское ущелье, 1; †11539, Москва, ул. Вешняковская, 23; †308015, Белгород, ул. Победы, 85; †664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; †644111, Омск, ул. Березовая, 3; †410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; †660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; †190068 Санкт-Петербург, Большая Подъячская ул., 30А; †220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8; †220013, Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 64; †198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

[†]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

[†]I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; *City Polyclinic One, Novosibirsk, Russia; †Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

[†]N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; †Departmental Hospital at the Smolensk Station, OAO «RZhD», Smolensk, Russia; †Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia; †O.M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

[†]Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

[†]Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia; †Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia; †Railway Clinical Hospital at the Saratov II Station OAO «RZhD», Saratov, Russia; †Professor V.F. Voynov-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; †Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia; †City Clinical Hospital Nine, Minsk, Republic of Belarus; †First City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus; †ZAO «БИОКАД» Saint Petersburg, Russia

†34А, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; †41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; †42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099; †70, Vorovskiy St., Chelyabinsk 454076; †190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; †15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025; †1, Smirnovskoe Gorge, Saratov 410053; †23, Veshnyakovskaya St., Moscow 111539; †85, Pobeda St., Belgorod 308015; †118, Baikalskaya St., Irkutsk 664046; †13, Berezovaya St., Omsk 644111; †17, First Stantsionnyy Passage, Saratov 410004; †1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022; †30А, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 119068; †8, Semashko St., Minsk 220045, Republic of Belarus;

†64, Nezavisimost Pr., Minsk 220013, Republic of Belarus;

†34А, Svyaz St., Strelnya Settlement, Saint Petersburg 198515

Subjects and methods. An international multicenter randomized double-blind Phase III clinical trial was conducted in 199 patients who were randomized into two groups in a 2:1 ratio and who received BCD-055 or REM at a dose of 5 mg/kg at 0, 2, and 6 weeks, then every 8 weeks. Efficiency assessment was made at 14, 30 and 54 weeks in patients who received at least one dose of INF [intent-to-treat (ITT)], as well as at 54 weeks in those who completed the study according to the Protocol (PP) (per protocol). The efficiency endpoints were the proportion of patients who had achieved ASAS20/ASAS40 responses; changes in BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, and SF-36 scores. Immunogenicity was assessed by the proportion of patients in each group with identified binding and neutralizing antibodies (BAbs and NAb) against INF. The safety analysis included the overall rate of adverse events (AEs), including those that met the respective criteria for serious AEs (SAEs), and grade 3–4 toxicity, as well as the number of cases of early termination of the study because of AEs and SAEs.

Results and discussion. The ITT population included 199 patients and the PP one consisted of 161 people. The groups were not statistically different in the rate of and reasons for patient withdrawal from the study. A comparable number of patients achieved ASAS20/ASAS40 responses at 14, 30, 54 weeks ($p \geq 0.05$). At 54 week, the proportion of patients who received BCD-055 and REM therapy and achieved an ASAS20 response was 67.42 and 52.24% in the ITT population ($p = 0.053$) and 80.91 and 68.63% in the PP population ($p = 0.128$). The BCD-055 and drug comparison groups achieved an ASAS40 response in 53.03 and 38.81% in the ITT population ($p = 0.081$) and in 63.64 and 50.98% in the PP one ($p = 0.177$). The proportion of persons with identified BAbs and NAb was comparable: 21.26 and 3.15% in the BCD-055 group ($p = 0.920$) and 20.63 and 6.35% in the group REM ($p = 0.443$), respectively. It was found that the presence of NAb did not affect the therapeutic response. Both groups did not differ in the detection rate and profile of AEs and SAEs or in the rate of patient withdrawal due to AEs. Most identified AEs were mild to moderate.

Conclusion. The efficacy of the INF biosimilar BCD-055 used long in patients with AS did not significantly differ from that of the original drug REM; the safety profile of both drugs was comparable.

Keywords: ankylosing spondylitis; infliximab (Remicade®); biosimilar; BCD-055.

For reference: Lila AM, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative evaluation of the long-term efficacy and safety of the infliximab biosimilar BCD-055 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of the international multicenter randomized double-blind Phase III clinical study ASART-2. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):293–301 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-293-301

Анкилозирующий спондилит (АС) представляет собой тяжелое хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое относится к группе спондилоартритов и характеризуется обязательным вовлечением в патологический процесс позвоночника и/или крестцово-подвздошных суставов с потенциальным развитием анкилоза и частым поражением энтезисов и периферических суставов [1, 2]. АС является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний, преимущественно поражает мужчин молодого возраста и отличается высокой степенью инвалидизации [3, 4]. Согласно клиническим рекомендациям [5–7], раннее назначение генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) при высокой активности заболевания обеспечивает максимальный клинический эффект и позволяет предотвратить функциональные нарушения и инвалидность. Группа препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) выступает важной терапевтической опцией для лечения пациентов с АС, демонстрируя свою эффективность как в рамках многочисленных клинических исследований, так и в реальной клинической практике уже в течение 15 лет. Одним из наиболее изученных и широко применяемых иФНО в терапии АС является инфликсимаб (ИНФ). В 2018 г. зарегистрирован российский биоаналог ИНФ BCD-055, разработанный отечественной компанией ЗАО «БИОКАД». Изучение BCD-055 проводилось в рамках доклинических испытаний

и клинических исследований (ASART-1, ASART-2, LIRA) в прямом сравнении с референтным препаратом ремикейд (РЕМ; ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия). На аналитическом и доклиническом этапах получены доказательства эквивалентности BCD-055 по физико-химическим, фармакокинетическим параметрам, функциональным характеристикам и токсичности. В ходе оценки клинической эффективности, безопасности и иммуногенности на чувствительных популяциях пациентов с АС и ревматоидным артритом продемонстрировано отсутствие различий с препаратом РЕМ [8]. Полученные данные позволили зарегистрировать препарат BCD-055 для медицинского применения на территории Российской Федерации.

Важность разработки и внедрения в клиническую практику биоаналогов продиктована необходимостью повышения доступности ГИБП [9]. С учетом сложности структуры ГИБП и производства с помощью биотехнологических методов с использованием живых клеток определены строгие требования к разработке и изучению биоаналогов моноклональных антител [10–14]. Для оценки качества биоаналога должен быть проведен многоуровневый анализ в обязательном прямом сравнении с референтным препаратом [9–19]. Подтверждение сопоставимой терапевтической эффективности биоаналога при сравнении с референтным препаратом при долгосрочном применении является важным параметром оценки [18, 19].

Материал и методы

План исследования и участники. Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование III фазы ASART-2 было проведено в 16 центрах России и Белоруссии. Целью исследования было установление не меньшей эффективности и равной безопасности BCD-055 в прямом сравнении с РЕМ в терапии больных активным АС. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Характеристика пациентов, первичные и вторичные конечные точки, критерии включения/невключения в исследование, а также результаты 30-недельной терапии исследуемым препаратом и препаратом сравнения изложены в предыдущей статье [8]. Проведен дополнительный анализ полученных данных, целью которого стала оценка эффективности, безопасности и иммуногенности на протяжении года лечения BCD-055 и препаратом сравнения. В настоящей публикации представлены результаты исследования после 54 нед терапии.

В ходе исследования оценивались следующие конечные точки эффективности: доля больных в каждой группе, достигших ASAS20/ASAS40, а также динамика баллов по BASDAI, BASMI, BASFI, MASES и шкале оценки качества жизни SF-36 на этапе 14, 30 и 54 нед по сравнению со скринингом. Итоговый анализ эффективности проводился в популяции Per Protocol (PP), представленной пациентами, завершившими участие в исследовании согласно протоколу, а также в популяции Intent-to-Treat (ITT), в которую вошли все пациенты, получившие хотя бы одно введение ИНФ.

Анализ иммуногенности заключался в определении доли больных в каждой группе, у которых с помощью валидированных методов были выявлены связывающие (САТ) и нейтрализующие (НАТ) антитела к ИНФ на визите скрининга, на 14, 30, 54-й неделях. Иммуногенность оценивалась у пациентов, получивших хотя бы одно введение препарата и имевших как минимум два образца сыворотки крови для исследования, один из которых взят на этапе скрининга. В группе BCD-055 этим условиям удовлетворяли 127 участников, в группе РЕМ – 63 человека.

Безопасность препаратов оценивалась по общей частоте случаев развития нежелательных реакций (НР), в том числе серьезных (СНР), частоте случаев НР 3–4-й степени токсичности, включая отклонения лабораторных показателей у больных обеих групп, на протяжении всего периода наблюдения. Оценивалась также частота случаев досрочного прекращения участия в исследова-

нии из-за развития НР и СНР. В ходе оценки использовалась классификация СТСАЕ 4.03. В анализ безопасности вошли все пациенты, получившие хотя бы одну инфузию исследуемого препарата (n=132) или препарата сравнения (n=67).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 и языка программирования для статистической обработки данных R.

Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных и видом распределения. Для сравнения групп по параметрам, имеющим нормальное распределение, применялись двухвыборочный критерий Стьюдента и дисперсионный анализ; для данных, распределенных по закону, отличному от нормального, – критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, ранговые дисперсионные анализы Фридмана и Краскела–Уоллиса. Анализ количественных данных, связанных с оценкой эффективности, проводился с помощью регрессионного анализа. Категориальные данные описывались с применением процентов или долей, их статистическое сравнение проводилось с использованием точного теста Фишера или критерия χ^2 Пирсона.

Результаты

В исследовании приняли участие 199 пациентов с активным АС (BASDAI ≥ 4) на фоне стандартной терапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в течение более 3 мес до скрининга. Из 199 рандомизированных пациентов, которым осуществлено хотя бы одно введение ИНФ, закончили исследование по протоколу 161. Изменение числа пациентов в процессе исследования представлено на рис. 2. Группы по доле выбывших статистически не различались. Эффективность исследуемой терапии оценивалась согласно заявленным конечным точкам на 14, 30, 54-й неделях для популяции ITT и на 54-й неделе для популяции PP.

Исследуемые группы были сопоставимы по основным демографическим параметрам и характеристике заболевания [8]. Средний возраст составил $38,2 \pm 9,6$ года в группе BCD-055 и $39,2 \pm 10,7$ года в группе РЕМ, в обеих группах преобладали мужчины: 75,57 и 74,63% соответственно.

Оценка эффективности. В популяции PP число пациентов, достигших к 54-й неделе ASAS20 и ASAS40, в группах BCD-055 и РЕМ не различалось ($p=0,128$ и $p=0,177$ соответственно; рис. 3).

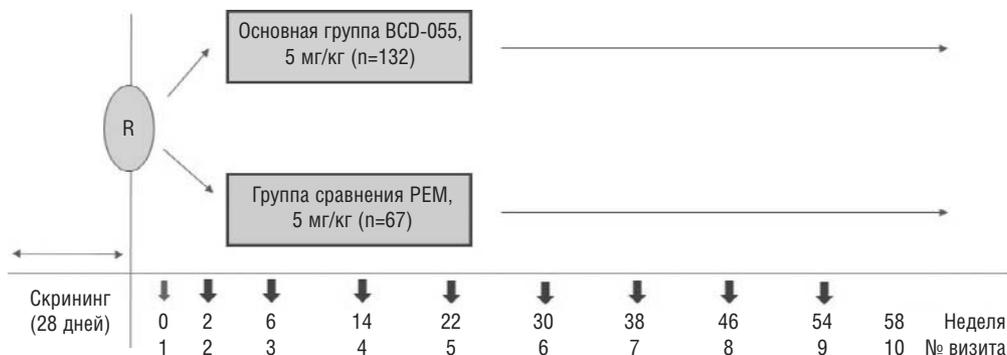


Рис. 1. Дизайн исследования ASART-2

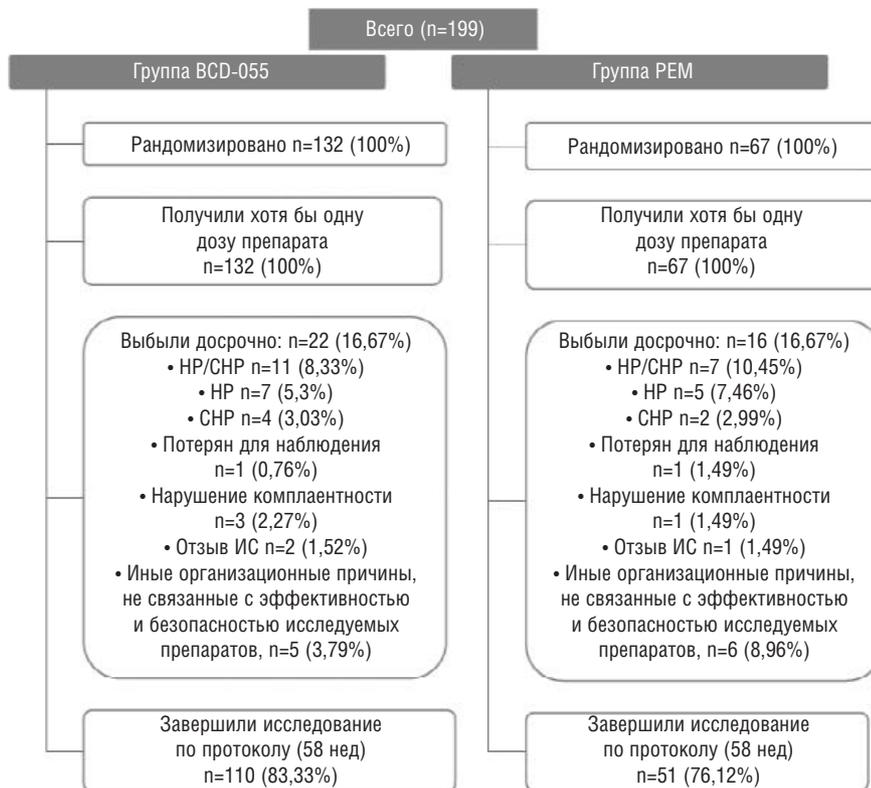


Рис. 2. Изменение числа пациентов в процессе исследования. ИС – информированное согласие

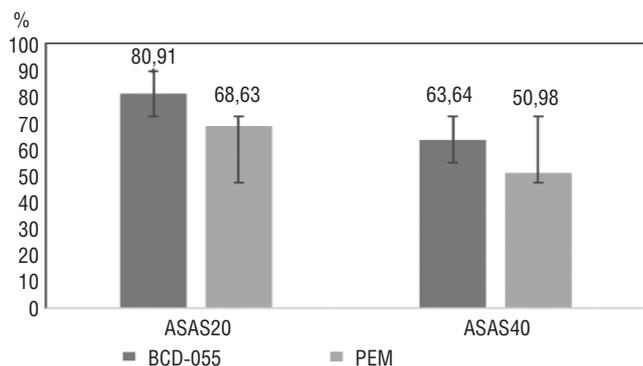


Рис. 3. Частота достижения ответа ASAS20/40 на 54-й неделе в популяции PP, %

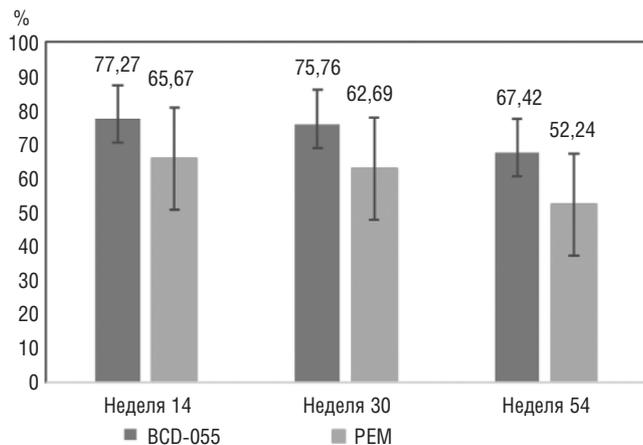


Рис. 4. Результаты оценки ASAS20 в популяции ITT, %

В популяции ITT частота достижения ASAS20 в контрольных точках на неделях 14, 30 и 54 была также сопоставима ($p > 0,005$; рис. 4).

Результаты сравнения групп популяции ITT по достижению ответа на терапию, соответствующего ASAS40, аналогично продемонстрировали равную эффективность BCD-055 и PEM (рис. 5) без статистически значимых различий на 14, 30, 54-й неделях ($p = 0,572$, $p = 0,062$ и $p = 0,081$ соответственно).

Снижение индексов BASDAI, BASMI, BASFI, MASES и улучшение качества жизни по опроснику SF-36, выявленные ранее по результатам оценки на 14-й и 30-й неделях [8], сохранялись на стабильном уровне и носили статистически значимый характер вплоть до окончания исследования (54-я неделя) в обеих популяциях. При этом динамика значений была сопоставима как в группе референтного препарата, так и у пациентов, получавших биоаналог ($p > 0,05$; рис. 6).

Сохранение положительной динамики на 54-й неделе свидетельствует о стабильности эффектов ИНФ

(как исследуемого препарата, так и препарата сравнения) в отношении основных проявлений АС на протяжении всех 54 нед исследования.

Иммуногенность. По результатам оценки иммуногенности после 1 года терапии различий между сравниваемыми препаратами обнаружено не было ($p > 0,05$). Связывающие антитела были выявлены у каждого пятого пациента в обеих группах, в то время как нейтрализующие антитела к ИНФ обнаруживались у единичных пациентов (табл. 1).

Оценка эффективности лечения у пациентов с выявленными антителами к ИНФ не показала их достоверного влияния на достижение ASAS20 или ASAS40 в рамках исследования: только у одного пациента с НАТ срок обнаружения антител соответствовал отсутствию ответа на терапию.

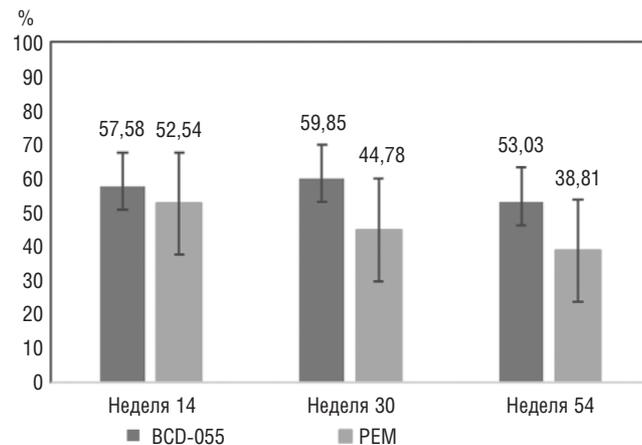


Рис. 5. Результаты оценки ASAS40 в популяции ITT, %

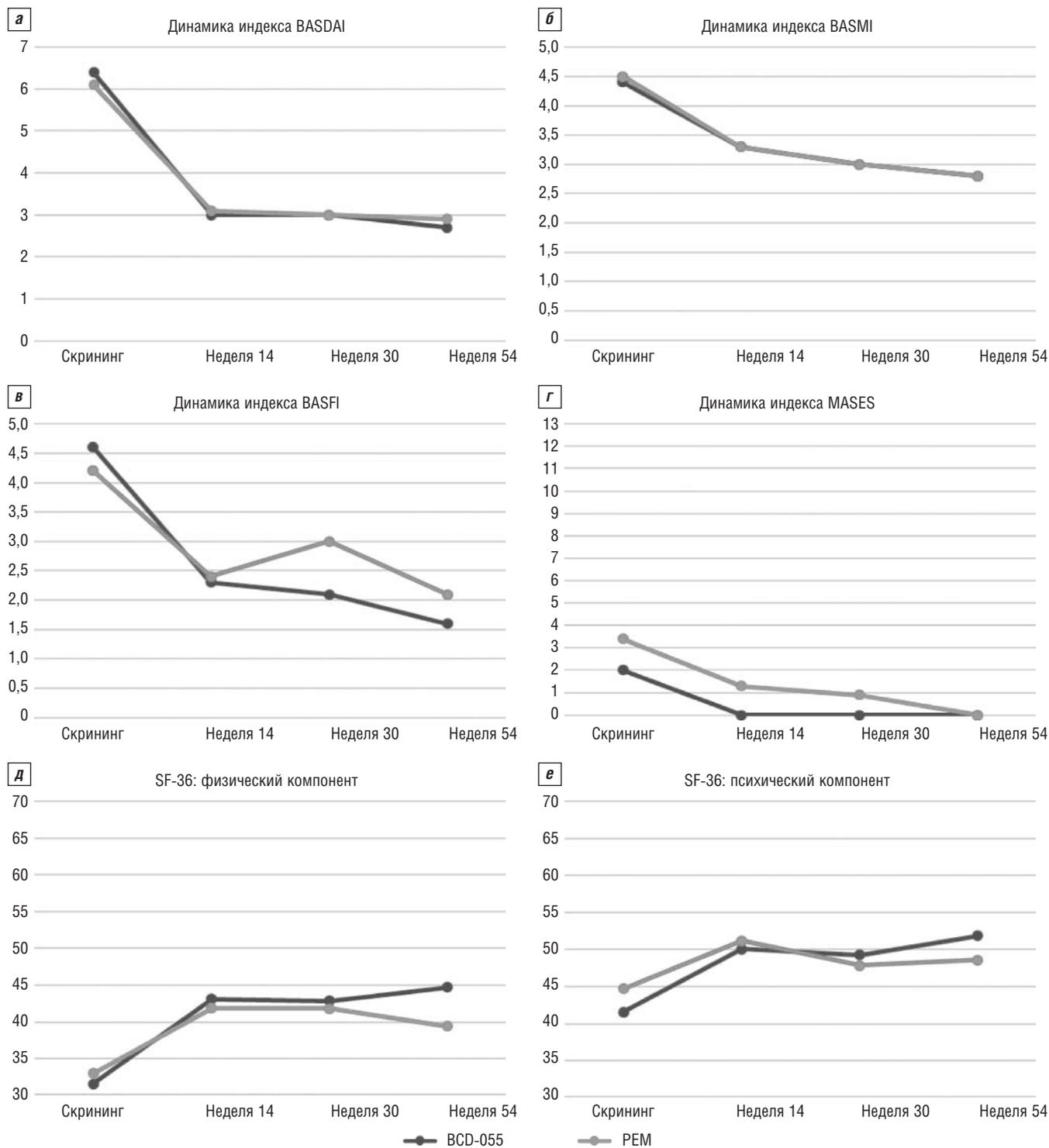


Рис. 6. Динамика индексов активности, функциональных нарушений при АС и качества жизни на протяжении года наблюдения у пациентов группы BCD-055 (n=123 на скрининге, неделях 14 и 30; n=110 на неделе 54) и PEM (n=62 на скрининге, неделях 14 и 30; n=51 на неделе 54); внутригрупповая динамика $p < 0,05$, межгрупповое сравнение $p > 0,05$

Таким образом, иммуногенность препарата BCD-055 сопоставима с таковой препарата PEM по частоте формирования как САТ, так и НАТ к ИНФ.

Анализ безопасности проведен в течение 1 года наблюдения с включением всех больных, получивших хотя бы одно введение препарата BCD-055 или PEM (n=199). Частота и спектр выявленных НР, в том числе СНР, в исследуемых группах были сопоставимы

(табл. 2). Среди пациентов, у которых на протяжении исследования было выявлено хотя бы одно НР, в том числе СНР, причинно-следственная связь НР с применением ИНФ установлена только у половины участников без значимых различий между группами. Исследуемые группы не различались как по частоте выявления СНР, связанных с применением ИНФ, так и по общему количеству СНР.

В группе BCD-055 выявлены следующие НР, отвечающие критериям серьезности и имеющие связь с препаратом: случай системной красной волчанки (СКВ) 4-й степени тяжести, коллапс 4-й степени тяжести, инфекционные заболевания 3-й степени тяжести (внебольничная пневмония, осложненная острая респираторная вирусная инфекция – ОРВИ – и очаговый туберкулез). Перечисленные СНР были ожидаемы, критерием серьезности явилась госпитализация, завершением случаев СКВ и туберкулеза явилось улучшение, остальные СНР разрешились без последствий. Выявленные в группе PEM СНР, связанные с препаратом, имели 3-ю степень тяжести, были ожидаемыми и представлены агранулоцитозом и двусторонней пневмонией, выявленными одновременно у одного пациента, случаем развития псориаза и инфекционными заболеваниями (грипп, пневмония).

В ходе исследования зафиксирован единственный летальный исход в группе исследуемого препарата («смерть в результате утопления»), также ставший единственным НР 5-й степени тяжести и не имевший связи с терапией. Отмена лечения из-за развития НР и СНР с последующим досрочным прекращением участия в исследовании потребовалась у сопоставимого количества участников в обеих группах.

Исследуемые группы не различались по частоте, профилю и выраженности выявленных НР. Наиболее частые НР представлены в табл. 3. В большинстве случаев выявленные у участников исследования НР имели 1–2-ю степень тяжести и были ожидаемыми. Наиболее часто регистрировались отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде повышения артериального давления,

а также инфекционная патология, представленная ОРВИ. Среди отклонений лабораторных показателей чаще всего регистрировались повышение активности печеночных трансаминаз, лимфоцитоз, нейтропения и анемия, которые также были ожидаемы. Прочие НР отмечены в единичных случаях.

Анализ безопасности продемонстрировал аналогичные характеристики переносимости и безопасности препаратов BCD-055 и PEM: не выявлено ни различий по всем оцениваемым параметрам, ни случаев непредвиденной токсичности.

Обсуждение

В статье представлены основные результаты исследования российского биоаналога ИНФ BCD-055 в рамках долгосрочного применения. Методология изучения была построена с учетом ключевых регуляторных руководств по исследованию биоаналогов моноклональных антител, принятых в Европейском союзе и США [10, 11]. По результатам года лечения BCD-055 продемонстрировал клиническую эффективность, благоприятный профиль безопасности и иммуногенности, достоверно не отличающиеся от таковых ИНФ. При этом обе группы характеризовались сопоставимой выраженностью клинического эффекта на 54-й неделе по показателям индексов BASMI, BASDAI, BASFI, MASES и оценки качества жизни. Наряду с представленными ранее результатами аналитического этапа изучения, а также I и III фаз клинического исследования [8] получена совокупность доказательств, демонстрирующих эквивалентность BCD-055 (ЗАО «БИОКАД», Россия) препарату PEM.

Полученные данные совпадают с результатами ранее проведенных клинических исследований PEM [20, 21] и его биоаналога СТ-P13 [22, 24]. Так, показатель достижения ASAS20 и ASAS40 в популяции ИТТ на 54-й неделе применения PEM в исследовании PLANETAS составил 69,4 и 49,1% соответственно [23]. В представленном исследовании препарат BCD-055 через год от начала терапии продемонстрировал достижение ASAS20/40 в 67,42 и 53,03% случаев. Аналогичная динамика стандартных индексов активности AC (BASDAI, MASES), функциональных нарушений (BASMI, BASFI) и показателей качества жизни (SF-36) установлена как между исследуемыми препаратами BCD-055 и PEM, так и в сравнении с результатами исследований ASSERT и PLANETAS [20–24].

Все выявленные в ходе исследования препарата BCD-055 НР являются ожидаемыми, отражены в инструкции по медицинскому применению PEM и по частоте и спектру соответствуют ранее опубликованным данным по референтному препарату [20, 24–33]. В рамках данного исследования на протяжении 54 нед лечения различий в профиле безопасности изучаемого биоаналога и PEM также не установлено.

Таблица 1 Частота формирования САТ и НАТ к ИНФ, n (%)

Отклонение	Группа		Значение p
	BCD-055 (n=127)	PEM (n=63)	
СЛТ	27 (21,26)	13 (20,63)	0,920 ¹
НАТ	4 (3,15)	4 (6,35)	0,443 ²

Примечание. ¹ – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса; ² – двусторонний точный критерий Фишера.

Таблица 2 Общие данные о безопасности терапии в группах BCD-055 и PEM

Отклонение	Группа		Значение p ¹
	BCD-055 (n=132)	PEM (n=67)	
Любые НР (в том числе СНР)	82 (62,12)	43 (64,18)	0,8982
Любые СНР	7 (5,30)	5 (7,46)	0,3761
Связанные с препаратом НР/СНР	40 (30,30)	26 (38,81)	0,2962
Связанные с препаратом СНР	5 (3,79)	4 (5,97)	0,4891
Любые НР/СНР 3–5-й степени тяжести	18 (13,64)	11 (16,42)	0,7542
Связанные с препаратом НР 3–5-й степени тяжести	11 (8,33)	7 (10,45)	0,8182
Любые НР/СНР после однократного введения	15 (11,36)	6 (8,96)	0,7812
Связанные с препаратом НР/СНР после однократного введения	3 (2,27)	3 (4,48)	0,4071
Любые НР/СНР 3–4-й степени после однократного введения	5 (3,79)	2 (2,99)	1,0001
Отмена лечения вследствие НР/СНР	11 (8,33)	7 (10,45)	0,8182
Летальные исходы	1 (0,76)	0 (0,00)	1,0001

Примечание. ¹ – двусторонний точный критерий Фишера; ² – критерий Пирсона с поправкой Йетса.

Биологическая природа ГИБП обуславливает реакции иммуногенности, протекающие с образованием

САТ и НАТ, причем последние могут существенно снижать эффективность препарата за счет уменьшения концентрации и быть причиной инфузионных осложнений и любых острых и отсроченных иммунных реакций [34–36]. Достоверная оценка иммуногенности биологического препарата возможна лишь в условиях длительного наблюдения [37].

Таблица 3 Связанные с препаратом НР (частота выявления $\geq 1\%$) в группах BCD-055 и РЕМ (n=199), n (%)

Отклонение	Группа		Значение p
	BCD-055 (n=132)	РЕМ (n=67)	
Инфекционные и паразитарные заболевания			
ОРВИ (в том числе осложненная):			
всего	21 (15,91)	9 (13,43)	0,801
2-я степень	5 (3,79)	3 (4,48)	1,000
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Нейтропения:			
всего	9 (6,82)	3 (4,48)	0,754
2-я степень	8 (6,06)	3 (4,48)	0,754
Агранулоцитоз (3-я степень)	0	1 (1,49)	0,337
Лимфоцитоз (2-я степень)	10 (7,58)	2 (2,99)	0,344
Анемия:			
всего	5 (3,79)	2 (2,99)	1,000
2-я степень	3 (2,27)	1 (1,49)	1,000
3-я степень	0	1 (1,49)	0,337
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Повышение активности АСТ:			
всего	10 (7,58)	8 (11,94)	0,452
2-я степень	5 (3,79)	1 (1,49)	0,666
3-я степень	2 (1,52)	4 (5,97)	0,182
Повышение активности АЛТ:			
всего	12 (9,09)	12 (17,91)	0,115
2-я степень	3 (2,27)	6 (8,96)	0,063
3-я степень	5 (3,79)	1 (1,49)	0,661
Гипербилирубинемия (2-я степень)	4 (3,03)	1 (1,49)	0,665
Нарушения со стороны сосудов			
Повышение артериального давления:			
всего	17 (12,88)	6 (8,96)	0,560
2-я степень	14 (10,61)	4 (5,97)	0,433
3-я степень	3 (2,27)	1 (1,49)	1,000
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
Инфузионная реакция (2-я степень)	3 (2,27)	1 (1,49)	1,000
Аллергическая реакция (2-я степень)	1 (0,76)	1 (1,49)	1,000
Метаболические нарушения			
Гипергликемия:			
всего	3 (2,27)	1 (1,49)	1,000
2-я степень	1 (0,76)	1 (1,49)	1,000
Гипогликемия:			
всего	1 (0,76)	3 (4,48)	0,112
2-я степень	1 (0,76)	2 (2,99)	0,263
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Дерматит (включая острый):			
всего	2 (1,52)	0	0,551
2-я степень	1 (0,76)	0	1,000
Псориаз (3-я степень)	0	1 (1,49)	0,337
Лабораторные и инструментальные данные			
Положительный диаскинтест:			
всего	6 (4,55)	1 (1,49)	0,427
2-я степень	2 (1,52)	0	0,551
Нарушения со стороны органов дыхательной системы, грудной клетки и средостения			
Пневмония, включая двустороннюю нижнедолевую и внебольничную пневмонию (3-я степень)	1 (0,76)	2 (2,99)	0,263
Острый бронхит (2-я степень)	3 (2,27)	0	0,552

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Выявление САТ и НАТ к инфликсимабу, которые гипотетически могут быть причиной вторичной рефрактерности, было показано ранее в ходе изучения референтного инфликсимаба [21, 35, 36] и в данном исследовании является ожидаемым явлением. Данные литературы свидетельствуют о более благоприятном профиле иммуногенности ИНФ у пациентов с АС (до 29% пациентов с выявленными антителами) по сравнению с больными ревматоидным артритом (до 44% пациентов) [37]. Сравнительный анализ иммуногенности BCD-055 и РЕМ в данном исследовании не показал различий между препаратами и был сопоставим с данными литературы [20–24]. Следует отметить, что продолжительность оценки иммуногенности BCD-055 составила 54 нед; это соответствует международным рекомендациям по изучению биоаналогов [10–13]. При этом четкого прямого влияния НАТ на параметры клинической эффективности обнаружено не было как в группе исследуемого препарата, так и в группе препарата сравнения.

Таким образом, полученные данные подтверждают эффективность и безопасность долгосрочного применения биоаналога ИНФ компании «БИОКАД» в широкой популяции пациентов, нуждающихся в применении ингибиторов ФНО α .

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрлес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):344-50 [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
3. Эрлес ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):10-4 [Erdes ShF, Dubinina TV, Abdulganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: Results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14
4. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res*. 2016;68:1320-31. doi: 10.1002/acr.22831.
5. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
6. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
7. Ward MM, Deodhar A, Akl EA. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 Feb;68(2):282-98. doi: 10.1002/art.39298
8. Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Зонова ЕВ и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований I и III фазы). Современная ревматология. 2017;11(3):14-25 [Karateev DE, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative efficacy and safety of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis (results of international, multiple-center, double-blind phase I and phase III clinical studies). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):14-25 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3
9. Gamez-Belmonte R, Hernandez-Chirilaque C, Arredondo-Amador M. Biosimilars: concepts and controversies. *Pharmacol Res*. 2018 Feb 8. pii: S1043-6618(17)31164-7. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.024 [Epub ahead of print]. Review.
10. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotechnological products (SBPs), annex 2. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2013;977:53-89.
11. European Medicines Agency. Biosimilar Medicines. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp. Accessed 20 February 2018
12. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. 2014.
13. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilars. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicalapplications/biosimilars/default.htm>. Accessed 20 February 2018.
14. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
15. Федеральный закон от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"». Принят Государственной Думой 9 декабря 2014 г. Одобрен Советом Федерации 17 декабря 2014 г. [Federal law of December 22, 2014 № 429-FZ «On Amendments to the Federal Law "On Circulation of Medicines"». Adopted by the State Duma on December 9, 2014 Approved by the Federation Council December 17, 2014 (In Russ.)].
16. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs*. 2017 Apr;77(6):671-7. doi: 10.1007/s40265-017-0717-1
17. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars approved in Europe. [February 24, 2017]. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>
18. Hung A, Vu Q, Mostovoy L. A Systematic Review of U.S. Biosimilar Approvals: What Evidence Does the FDA Require and How Are Manufacturers Responding? *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(12):1234-44. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.12.1234
19. Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937
20. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug; 48(8):2224-33. doi: 10.1002/art.11104
21. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):582-91. doi: 10.1002/art.20852
22. 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 Oct;72(10):1605-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203091. Epub 2013 May 16.
23. Park W, Yoo DH, Jaworski J, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 20;18:25. doi: 10.1186/s13075-016-0930-4
24. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):346-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208783. Epub 2016 Apr 26.

25. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):209-15. doi: 10.1136/ard.2007.087288. Epub 2008 Apr 2.
26. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct;30(5):700-6. Epub 2012 Oct 17.
27. Schmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):e179-85. doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.038. Epub 2011 Jul 14.
28. Toussirot E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239
29. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul;48(7):716-20. doi: 10.1093/rheumatology/kep080. Epub 2009 May 4.
30. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 233 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jul;86(4):242-51. doi: 10.1097/MD.0b013e3181441a68
31. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H, Alyasi O. Anti-Tumor Necrosis Factor- α Induced Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2012;6:315-9. doi: 10.2174/1874312901206010315. Epub 2012 Nov 16.
32. Roach DR, Bean AG, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002 May 1;168(9):4620-7. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4620
33. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: From bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Aug;47(4):268-74. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.005. Epub 2013 May 30.
34. Каратеев ДЕ. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. Современная ревматология. 2009;3(1):67-72 [Karateev DE. The problems of the immunogenicity of biologicals: theory and practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):67-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-527
35. Eng GP, Bentzen K, Bliddal H, et al. Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission: A Cross-Sectional Study. *Arthritis*. 2015;2015:784825. doi: 10.1155/2015/784825. Epub 2015 Feb 11.
36. Bito T, Nishikawa R, Hatakeyama M, et al. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):922-9. doi: 10.1111/bjd.12791
37. Aikawa NE, de Carvalho JF, Almeida Silva CA, Bonfa E. Immunogenicity of Anti-TNF- α agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):82-9. doi: 10.1007/s12016-009-8140-3