

Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ)

Авдеева А.С.¹, Сатыбалдыев А.М.¹, Демидова Н.В.¹, Никишина Н.Ю.¹, Герасимова Е.В.¹, Муравьева Н.В.¹, Гриднева Г.И.¹, Румянцева О.А.¹, Касумова К.А.¹, Алексева А.В.¹, Чичасова Н.В.¹, Кусевич Д.А.¹, Рыбакова В.В.¹, Кошкарлова Е.А.², Лила А.М.¹, Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Астон Консалтинг, Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; 119049, Москва, Крымский Вал, 3, стр. 2; 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Aston Consulting, Moscow, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia;
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 11552; 2, Moscow 119049; 3, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты:
Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 01.04.19

Цель — проанализировать терапию генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) ритуксимабом (РТМ) в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ). **Материал и методы.** В анализ было включено 349 пациентов. Все больные получали терапию РТМ: 340 — оригинальный препарат (Мабтера®) и 9 — биоаналог (Ацеллбия®). РТМ в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) получали 263 пациента (75,4%), в виде монотерапии — 86 (24,6%). **Результаты и обсуждение.** Из 349 пациентов, включенных в анализ, у 272 (77,9%) РТМ был первым назначенным ГИБП (263 пациента получали оригинальный препарат и 9 — биоаналог) и 77 (22,1%) пациентов уже получали ранее ГИБП. Большинство пациентов — 205 (58,7%) — получили три курса терапии РТМ и более, один курс РТМ был проведен 109 (31,2%) больных, два курса получили 35 (10%) пациентов. Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания уже после первого курса терапии, уровень острофазовых показателей (СРБ и СОЭ), после 5-го курса терапии концентрация СРБ снизилась в 1,4 раза и составила 7 [1,2; 17,9] мг/л, а СОЭ — в 1,8 раза и составила 10 [5; 20] мм/ч ($p < 0,05$).

Заключение. Анализ терапии РТМ больных РА в реальной клинической практике продемонстрировал, что РТМ в большинстве случаев назначался как первый ГИБП, в комбинации с БПВП, основным из которых был метотрексат. Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания, уровень острофазовых показателей и содержания аутоантител в сыворотке крови.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; регистр ОРЕЛ; реальная клиническая практика; ритуксимаб.

Для ссылки: Авдеева АС, Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ и др. Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):274-279.

EVALUATION OF RITUXIMAB THERAPY IN REAL CLINICAL PRACTICE (ACCORDING TO THE OREL REGISTRY OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS)

Avdeeva A.S.¹, Satybaldyev A.M.¹, Demidova N.V.¹, Nikishina N.Yu.¹, Gerasimova E.V.¹, Muravyeva N.V.¹, Gridneva G.I.¹, Rumyantseva O.A.¹, Kasumova K.A.¹, Alekseeva A.V.¹, Chichasova N.V.¹, Kusevich D.A.¹, Rybakova V.V.¹, Koshkarova E.A.², Lila A.M.¹, Nasonov E.L.^{1,3}

Objective: to analyze therapy with rituximab (RTM) in real clinical practice according to the data available in OREL registry of patients with active rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The analysis included 349 patients. All the patients received RTM: 340 — the original drug (MabThera®) and 9 — the biosimilar Acellbia®. 263 patients (75.4%) received RTM in combination with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and 86 (24.6%) — RTM as monotherapy.

Results and discussion. Of the 349 patients included in the analysis, 272 (77.9%) patients received RTM as the first biologic agent (BA) (263 patients were treated with the original drug and 9 — with the biosimilar) and 77 (22.1%) patients had previously used the BA. The majority of patients ($n=205$ (58.7%)) received three or more; 109 (31.2%) patients — one, and 35 (10%) — two RTM courses of RTM therapy. RTM caused a significant reduction in disease activity just after the first therapy course and in the levels of acute-phase reactants (C-reactive protein (CRP) and ESR); after the fifth therapy course, median CRP concentration decreased by 1.4 times and amounted to 7 [1.2; 17.9] mg/l and that of ESR reduced by 1.8 times and was 10 [5; 20] mm/hr ($p < 0.05$).

Conclusion. The analysis of RTM therapy in RA patients in real clinical practice demonstrated that in most cases RTM was given as the first BA, in combination with DMARDs, the main agent of which was methotrexate. The use of RTM was accompanied by a significant reduction in disease activity and in the serum levels of acute-phase reactants and autoantibodies.

Keywords: rheumatoid arthritis; OREL registry; real clinical practice; rituximab.

For reference: Avdeeva AS, Satybaldyev AM, Demidova NV, et al. Evaluation of rituximab therapy in real clinical practice (according to the OREL registry of patients with rheumatoid arthritis). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):274-279 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-274-279

Ревматоидный артрит (РА) — это наиболее частое иммуновоспалительное заболевание, распространенность которого в популяции составляет около 1%. Увеличение смертности при РА во многом связано с нарастанием частоты сопутствующих заболеваний (инфекций, сер-

дечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и др.), развитие которых связано с неконтролируемым воспалением. Прогресс, достигнутый в лечении РА в последнее время, связан, с одной стороны, с расширением возможности ранней диагностики заболевания, что позволя-

ет начинать тщательно контролируруемую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) максимально рано, а с другой – с разработкой и внедрением в практику нового класса лекарственных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих ведущие звенья иммунопатогенеза РА [1].

Среди широкого спектра ГИБП, применяемых в настоящее время в терапии РА, особое место занимает ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-лимфоцитов. Эффект терапии РТМ связан с деплецией (истощением) пула В-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD20 [1, 2]. В настоящее время РТМ рассматривается как эффективный препарат для лечения РА, включенный в международные (Европейская антиревматическая лига – EULAR) [3] и российские рекомендации [4], касающиеся терапии РА.

Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) РТМ [5–8], данные национальных регистров [9–15] свидетельствуют о высокой клинической эффективности РТМ при тяжелом развернутом РА, характеризующемся лекарственной резистентностью к БПВП и ингибиторам фактора некроза опухоли α (ФНО α), а также при раннем РА. При этом отмечены тенденции к нарастанию клинического эффекта терапии [16] и торможение деструкции суставов [17] на фоне повторных курсов РТМ. Клиническая эффективность РТМ ассоциируется с обнаружением антител к циклическому цитруллинированному протеину (АЦЦП) и ревматоидных факторов (РФ) [18].

В последнее время стало очевидно, что, несмотря на огромное количество данных, полученных в результате проведения РПКИ, которые по-прежнему являются «золотым стандартом» для оценки эффективности и безопасности терапии, остается ряд принципиально важных вопросов, связанных с оптимальным ведением пациентов, страдающих РА, в реальной клинической практике. В связи с этим крайне актуальной представляется оценка результатов терапии в реальной клинической практике по данным национальных регистров.

В настоящее время в клинической практике все шире применяются биоаналоги ГИБП, что позволяет снизить стоимость терапии и увеличить ее доступность [19]. Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом

препарата Мабтера® («Ф.Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария), зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. закончено международное клиническое исследование препарата Ацеллбия® в сравнении с препаратом Мабтера® у пациентов с активным РА (BIOIRA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [20], что послужило основой регистрации препарата Ацеллбия® для терапии РА. Учитывая широкое внедрение Ацеллбии® в клиническую практику, особую актуальную представляется оценка переключения с оригинального препарата на биоаналог в реальной клинической практике. **Цель работы** – проанализировать терапию РТМ, а также изучить проблемы переключения с препарата Мабтера® на Ацеллбию® в реальной клинической практике (по данным регистра больных РА ОРЕЛ).

Материал и методы

Регистр ОРЕЛ построен на основе компьютерных технологий, что подразумевает в качестве основного метода ввода данных прямое их внесение в базу через сеть Интернет (непосредственно врачом или средним медперсоналом, имеющим соответствующие права доступа), хотя существуют также возможность работы с бумажными носителями. Подробный алгоритм работы с регистром, а также критерии включения больных в регистр представлены в наших предыдущих публикациях [21]. В настоящей работе анализировались пациенты, находящиеся на лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и получающие терапию РТМ.

В анализ было включено 349 пациентов, которым инициирована терапия РТМ (по состоянию на октябрь 2018 г.). Исходная клинико-иммунологическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (Me – 138 мес), серопозитивные по IgM РФ и АЦЦП, имели умеренную активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, все пациенты получали терапию РТМ: 340 больных получали оригинальный препарат (Мабтера) и 9 – биоаналог (Ацеллбия), в комбинации с БПВП – 263 пациента (75,4%) или в виде монотерапии – 86 (24,6%) больных. Наиболее часто используемым БПВП являлся метотрексат (MT), его принимали 172 пациента (65,4%); лефлуномид был назначен 72 больным (27,4%); сульфасалазин – 2 (0,8%); гидроксихлорохин – 11 (4,2%), азатиоприн – 3 (1,1%) и циклоспорин – 3 (1,1%) больных. Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28 [2].

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни,

Таблица 1 Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения РТМ (n=349)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, n (%)	40 (11,5) / 309 (88,5)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	58 [48; 66]
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	138 [86; 252]
Рентгенологическая стадия (n=318): I/II/III/IV, n (%)	27 (8,5) / 116 (36,5) / 96 (30,2) / 79 (24,8)
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,66 [3,8; 5,6]
СОЭ (W), мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	18 [10; 37]
СРБ мг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [3,2; 35,2]
IgM РФ, МЕ/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	50,0 [13,4; 189,0]
РФ-позитивные, n (%)	303 (86,8)
АЦЦП-позитивные (n=291), n (%)	253 (86,9)

а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллиса, результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 349 пациентов, включенных в анализ, у 272 (77,9%) РТМ был первым назначенным ГИБП (263 пациента получили оригинальный препарат и 9 – биоаналог) и 77 (22,1%) пациентов уже получали ГИБП. Наиболее часто РТМ назначался при неэффективности / плохой переносимости инфликсимаба (ИНФ) – 37 (48,1%) больных (в том числе двум пациентам была инициирована терапия биоаналогом РТМ); 16 (20,8%) имели неэффективность адалимумаба (АДА); 6 (7,8%) – этанерцепта (ЭТЦ); 12 (15,6%) – абатацепта (АБЦ) и 6 (7,8%) – тоцилизумаба (ТЦЗ).

Большинство пациентов – 205 (58,7%) – получили три курса терапии РТМ и более, один курс РТМ был проведен 109 больным (31,2%), два курса получили 35 (10%) пациентов. Максимальное количество курсов терапии составило 12.

Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания уже после первого курса терапии (табл. 2). После первого курса ремиссия / низкая активность заболевания отмечалась у 23% пациентов, умеренная активность – у 59,6%, высокая активность сохранялась у 17,5% больных; после второго курса терапии ремиссия / низкая активность заболевания была достигнута у 26,2% пациентов, после третьего – у 39,6%, после четвертого – у 36,9% больных (рис. 1).

Выявлено снижение уровней острофазовых показателей (СРБ и СОЭ), после 5-го курса терапии концентрация СРБ снизилась в 1,4 раза и составила 7 [1,2; 17,9] мг/л, а СОЭ – в 1,8 раза и составила 10 [5; 20] мм/ч ($p < 0,05$). На фоне терапии выявлялось достоверное снижение уровня IgM РФ; уже после 3-го курса РТМ его концентрация составила 10,6 [9,5; 27,7] МЕ/мл, а после 5-го курса его содержание снизилось в 5 раз и составило 9,5 [9,5; 52,2] МЕ/мл (см. табл. 2).

В зависимости от предшествующей терапии ГИБП все пациенты были разделены на две группы: первую составили больные без опыта использования ГПБП (n=272), а вторую – пациенты, получавшие предшествующую терапию ГИБП (n=77). Динамика активности заболевания в этих группах больных представлена в табл. 3

Нами не было выявлено достоверной разницы в эффективности терапии РТМ в группах пациентов в зависимости от предшествующей терапии ГИБП.

Связи с недостаточной эффективностью / плохой переносимостью РТМ 25 (7,2%) больных были переключены на другой ГИБП: 4 пациентам была инициирована терапия ИНФ, 4 – АДА, 3 – ЭТЦ, 8 – АБЦ, 5 – ТЦЗ и 1 – тофацитинибом; 68% пациентов были переключены на другой препарат после одного курса те-

рапии, 24% больных – после двух курсов и 8% – после трех курсов терапии РТМ.

В нашей группе 15 пациентов были переключены с оригинального препарата на биоаналог. Средний возраст больных, переключенных на биоаналог, составил 55 [41; 65] лет, длительность заболевания – 106 [103; 109] мес; медиана DAS28 до начала терапии РТМ – 5,47 [4,5; 5,8]. До переключения пациенты получили в среднем 4 курса терапии РТМ. За 3 мес до смены терапии у пациентов была достигнута умеренная активность заболевания (DAS28 – 3,5 [3,02; 3,67]), через 3 мес после переключения значение DAS28 составило 3,37 [3,09; 3,8], достоверной разницы в активности заболевания за 3 мес до переключения и через 3 мес после получено не было ($p > 0,05$; рис. 2).

Таким образом, переключение пациентов с оригинального препарата на биоаналог не приводило к обострению заболевания и не вызывало каких-либо значимых изменений активности болезни.

Обсуждение

Нами были проанализированы результаты терапии РТМ больных РА по данным когорты пациентов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Среди нашей группы больных РТМ в большинстве случаев назначался как первый ГИБП (77,9%), в комбинации с БПВП (75,4%), основным из которых был МТ (его получали 65,4% больных). Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания, уровня острофазовых показателей и содержания аутоантител в сыворотке крови. Доля пациентов, достигших ремиссии / низкой активности заболевания, увеличивалась при проведении последующих курсов терапии и была максимальной после третьего курса лечения (39,6%), а в дальнейшем стабилизировалась и выходила на «плато». Аналогичные данные были получены при анализе результатов регистра MIRA (MabThera In Rheumatoid Arthritis). В ре-

Таблица 2 Динамика активности заболевания, уровней острофазовых показателей и аутоантител на фоне терапии РТМ

Параметр	DAS28	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	IgM РФ, МЕ/мл
Исходно	4,7 [3,8; 5,6]	18 [10; 37]	10 [3,2; 35,2]	50 [13,4; 189]
После 1-го курса	4,3 [3,6; 5,1]*	12 [6; 25]*	6,7 [2; 18,8]*	23,5 [9,5; 102,8]*
После 2-го курса	4,1 [3,3; 5,01]*	12 [6; 22]*	5,8 [1,8; 15,1]*	18,6 [9,5; 82]*
После 3-го курса	3,9 [3,2; 4,7]*	10 [5; 21]*	7 [1,9; 13,9]*	10,6 [9,5; 27,7]*
После 4-го курса	4,15 [3,5; 4,5]*	10 [7; 18]*	7 [1,9; 20,7]*	11,6 [9,5; 23]*
После 5-го курса	3,6 [3,4; 4,3]*	10 [5; 20]*	7 [1,2; 17,9]	9,5 [9,5; 52,2]

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.



Рис. 1. Активность СКВ у пациентов после лечения РТМ, %

Таблица 3 Динамика активности заболевания в группах пациентов в зависимости от предшествующей терапии ГИБП

Параметр	Пациенты, не получавшие ГИБП			Пациенты с опытом применения ГИБП		
	DAS28	доля пациентов с ремиссией / низкой активностью, %	доля пациентов с высокой активностью, %	DAS28	доля пациентов с ремиссией / низкой активностью, %	доля пациентов с высокой активностью, %
Исходно	4,6 [3,8; 5,6]	10,7	31,1	4,8 [3,9; 5,6]	7,6	38,5
После 1-го курса	4,3 [3,6; 4,9]	22,9	16,7	3,8 [3,4; 5,2]	23,1	20,5
После 2-го курса	4,2 [3,4 5,0]	23,5	22,4	3,9 [3,1 5,1]	34,4	25
После 3-го курса	3,9 [3,2; 4,5]	40	12,3	3,7 [3,4 5,1]	38,1	19,1
После 4-го курса	4,1 [3,5; 4,5]	34,3	8,6	4,1 [3,2; 4,6]	40,6	16,7

Примечание. $p > 0,05$ между группами во всех случаях.

гистр [12] были включены пациенты, получающие РТМ, с непереносимостью и/или неэффективностью хотя бы одного ингибитора ФНО α в анамнезе. К 16-й неделе терапии у 78,2% пациентов, получающих РТМ, отмечался умеренный ответ по критериям EULAR, значение индекса DAS28 со временем уменьшалось (ANOVA; $p < 0,001$), при этом динамика DAS28 была максимальной в первый год лечения РТМ, с последующей стабилизацией. В регистре GERINIS были проанализированы 2484 пациента с РА, получавших РТМ (22,7% из них – в качестве монотерапии) [12]. После трех курсов лечения среднее значение DAS28 снизилось до 3,6 и сохранялось на достигнутом уровне при последующем наблюдении. Доля пациентов с низкой активностью РА увеличилась с 3,5% на исходном уровне до 23,7% (после 1-го курса), 30,8% (курс 2) и 42,4% (курс 3) терапии РТМ.

В нашей группе пациентов с РА РТМ оказался высокоэффективным среди больных с неэффективностью / плохой переносимостью предшествующего лечения ГИБП. Наиболее часто РТМ назначался после предшествующего лечения ингибиторами ФНО α , в первую очередь ИНФ, а также АБЦ и ТЦЗ. Сходные данные были получены в регистре CORRONA (The Consortium Of Rheumatology Researchers Of North America) [13], в котором оценивалась эффективность РТМ по динамике снижения активности РА, достижению низкой активности или ремиссии, у пациентов с неэффективностью одного (43%) или двух и более (57%) ингибиторов ФНО α в анамнезе. К 12-му месяцу наблюдения на фоне терапии РТМ число пациентов с различной степенью активности

в сравнении с исходным составило: высокая активность – 28% против 50%, умеренная – 28% против 32%, низкая активность заболевания – 33% против 18%; у 11% установлена ремиссия РА. В целом среднее значение CDAI на исходном уровне составило 24,2 и уменьшилось до 16,1 [Δ CDAI ср. -8,1; 95% доверительный интервал (ДИ) от -9,8 до -6,4]. У пациентов с низкой активностью заболевания к началу исследования среднее увеличение CDAI составило 2,3 (95% ДИ от -0,12 до 4,71), тогда как у пациентов с умеренной и высокой исходной активностью среднее снижение CDAI равнялось -2,2 (95% ДИ от -4,47 до 0,16) и -15,5 (95% ДИ от -12,2 до -8,4) соответственно. При назначении РТМ Δ CDAI от исходного была больше в группе пациентов с одним предшествующим ингибитором ФНО α , в отличие от получавших два и более: 17,5 против 24,4 ($p = 0,001$). При этом из 218 пациентов с умеренной/высокой активностью в начале исследования, у пациентов с одним предшествующим ингибитором ФНО α (базовый CDAI 25,0) изменение среднего значения CDAI составило -10,1 (95% ДИ от -13,2 до -7,0); с двумя и более ингибиторами ФНО α в анамнезе (базовый CDAI 30,0) -10,5 (95% ДИ от -12,9 до -8,0). Ремиссии/низкой активности к 12-му месяцу наблюдения в первой группе достигли 10 и 40% пациентов с умеренной и высокой исходной активностью РА; 7 и 22% соответственно в группе с двумя и более ингибиторами ФНО α в анамнезе. Нескорректированное отношение шансов (ОШ) для достижения низкой активности / ремиссии у пациентов с умеренной/высокой активностью болезни на исходном уровне составило 0,40 (95% ДИ 0,22–0,73) для группы с двумя и более ингибиторами ФНО α в анамнезе по сравнению с группой с одним предшествующим ингибитором ФНО α (после корректировки диапазон ОШ 0,38–0,44). Хороший клинический эффект наблюдался у всех пациентов, но у пациентов с одним предшествующим ингибитором ФНО α в анамнезе отмечались более низкое исходное значение CDAI и более быстрая динамика клинического улучшения. В этой группе определена большая вероятность достижения низкой активности/ремиссии, по сравнению с пациентами, ранее получавшими два и более ингибитора ФНО α . При анализе данных регистра GERINIS также была продемонстрирована высокая эффективность РТМ у пациентов, получавших более одного ингибитора ФНО α в анамнезе: число пациентов с ремиссией по DAS28 увеличилось с 9,8% (после 1-го курса) до 29,5% (после 3-го курса терапии) [14]. Сопоставление результатов терапии РТМ по данным регистра OPЕL с рядом других международных регистров представлено в табл. 4.

В нашей когорте 86,8% пациентов были позитивны по IgM РФ. Использование РТМ сопровождалось достоверным снижением его концентрации в сыворотке крови уже

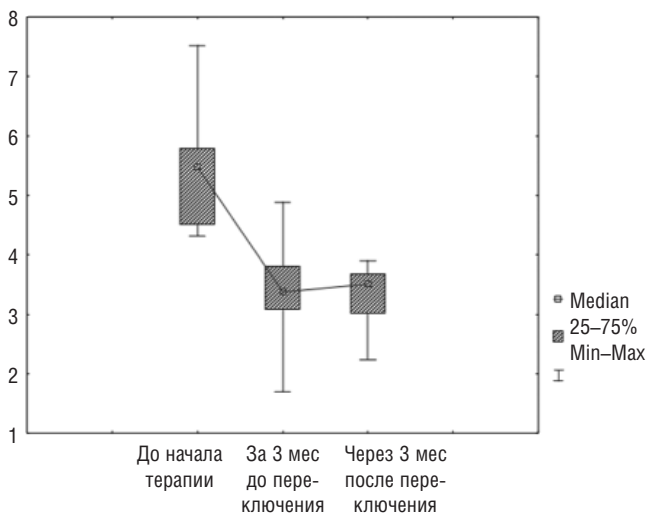


Рис. 2. Динамика индекса DAS28 в группе пациентов, переключенных с оригинального препарата на биоаналог

после 1-го курса терапии, а после 3-го курса применения РТМ его значение составило 10,6 (9,5–27,7) МЕ/мл. По группе в целом концентрация IgM РФ на фоне терапии снизилась в 5 раз по сравнению с исходной. Позитивное влияние РТМ на уровень IgM РФ продемонстрировано в большом числе работ, а также данным крупных регистров [18, 22–24].

Учитывая широкое внедрение биоаналогов ГИБП в клиническую практику, актуальным является вопрос эффективности и взаимозаменяемости оригинальных препаратов и биоаналогов [19, 20, 25, 26]. В исследовании BIORA оценивались эффективность и безопасность оригинального препарата (Мабтера®) и его биоаналога (Ацеллбия®), а также их взаимозаменяемость у пациентов с активным РА во второй линии терапии. В протокол было включено 160 пациентов с РА, 83 из которых получали биоаналог и 77 – оригинальный препарат. Начиная с 24-й недели участия в исследовании при сохранении активности заболевания (индекс DAS28 \geq 2,6 балла или его возрастание на 0,6 балла и более с момента предыдущего обследования) пациенту назначали повторный курс терапии РТМ. При этом производился частичный перекрест путем повторной рандомизации. В течение последующих 24 нед после переключения динамика эффективности терапии – 20%, 50% и 70% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20/50/70) в сравниваемых группах не различалась [20]. Результаты крупного метаанализа, включающего 1747 пациентов из шести рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствует, что улучшение ACR20 достоверно чаще регистрировалось в группе биоаналога (ОШ 4,30; 95% ДИ 1,75–10,91) и оригинального препарата (ОШ 4,07; 95% ДИ 2,51–7,18), по сравнению с группой плацебо. Достоверных различий эффективности терапии по критериям ACR20/50/70 между группами оригинального препарата и биоаналога получено не было. Достоверных различий безопасности между группами также выявлено не было [25]. Сходные результаты были получены Н.Р. Топу и соавт. [26] при оценке эффективности и безопасности переключения пациентов с РА с оригинального РТМ на его биоаналог. В анализ было включено 107 пациентов с РА, получавших ранее терапию РТМ в комбинации с МТ любой продолжительности. При необходимости проведения повторных инфузий препарата пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа начала терапию биоаналогом (GP2013), вторая – продолжила получать оригинальный препарат. В двух группах терапии наблюдалась сопоставимая частота инфузионных реакций (11,3 и 18,5%), образования нейтрализующих антител не регистрировалось, клинически значимых различий в частоте нежелательных лекарственных реакций между группами не наблюдалось.

Из нашей когорты 15 пациентов были переключены с оригинального РТМ на его биоаналог (Ацеллбию®). Сме-

Таблица 4 Сравнительная эффективность терапии РТМ по данным регистров

Параметры	MIRA [12]	CORRONA [13]	GERINIS [14]	ОРЕЛ
	РТМ+МТ	РТМ+МТ	РТМ РТМ+МТ РТМ+ЛЕФ	РТМ РТМ+МТ РТМ+ЛЕФ
Число больных	649	265	1954	349
Возраст, годы	57,4 \pm 0,5	57 (50–65)	56,4 \pm 12,4	58 [48; 66]
Доля женщин, %	75,95	80,0	76,7	88,5
Длительность болезни, годы	12,8 \pm 0,4	13 (7–22)	11,7 \pm 9,6	11,5 [7,12; 21]
Ингибиторы ФНО α в анамнезе, %	1 ГИБП – 54,2 2 ГИБП – 32,4 >2 ГИБП – 12,5	1 ГИБП – 43 \geq 2 ГИБП – 57	0 ГИБП – 20,5 1 ГИБП – 33,3 2 ГИБП – 31,6 3 ГИБП – 14,6	0 ГИБП – 77,9 1 ГИБП – 16,9 2 ГИБП – 4,3 3 ГИБП – 0,9
РФ-позитивные, %		130/173 (75,1)	79,2	86,8
DAS28-COЭ	5,85 \pm 0,48		5,7 \pm 1,2	4,66 [3,8; 5,6]
Ответ на терапию по критериям EULAR	К 16-й неделе у 78,2%			
Динамика индекса DAS28	Максимальная динамика в первый год терапии, низкая активность достигнута к 208-й неделе		Значение DAS28 после трех курсов – 3,6	Низкая активность достигнута после 7-го курса терапии
Достижение ремиссии / низкой активности заболевания		К 12-му месяцу: низкая активность у 33%, ремиссия у 11%	Число пациентов с низкой активностью после 1, 2 и 3 курсов составило: 23,7; 30,8 и 42,4%	Число пациентов с низкой активностью после 1, 2 и 3 курсов составило: 23; 26,2 и 39,6%

на терапии не приводила к обострению заболевания и не вызывала каких-либо значимых изменений активности болезни [DAS28 за 3 мес до переключения – 3,5 (3,02–3,67), через 3 мес после – 3,37 (3,09–3,8); $p > 0,05$].

Таким образом, анализ терапии РТМ больных РА в реальной клинической практике продемонстрировал, что РТМ в большинстве случаев назначался как первый ГИБП, в комбинации с БПВП, основным из которых был МТ. Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания, уровня острофазовых показателей и содержания аутоантител в сыворотке крови. Доля пациентов, достигших ремиссии / низкой активности заболевания, увеличивалась при проведении последующих курсов терапии и была максимальной после 3-го курса лечения (39,6%), а в дальнейшем стабилизировалась и выходила на «плато». Терапия РТМ является высокоэффективной у пациентов с неэффективностью / плохой переносимостью предшествующего лечения ГИБП. Переключение пациентов с оригинального РТМ на биоаналог не приводило к обострению заболевания и не вызывало каких-либо значимых изменений активности болезни.

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

- Насонов ЕЛ. Ритуксимаб. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 200-21 [Nasonov EL. Rituximab. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 200-21 (In Russ.)].
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes I. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-media; 2017. 456 p. (In Russ.)].
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al; for the DANCER Study group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400. doi: 10.1002/art.21778
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-806. doi: 10.1002/art.22025
- Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of Rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biologically naive with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENA)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933
- Rubbert-Roth A, Tak PP, Zebrini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens in Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology*. 2010;49:1683-93. doi: 10.1093/rheumatology/keq116
- Насонов ЕЛ, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Применение моноклональных антител в В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России (Предварительные результаты Российского регистра). *Терапевтический архив*. 2008;80(8):57-62 [Nasonov EL, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. The use of monoclonal antibodies in B-lymphocytes (rituximab) in rheumatoid arthritis in Russia (Preliminary results of the Russian Registry). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2008;80(8):57-62 (In Russ.)].
- Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with Rituximab in the Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2625-32. doi: 10.1002/art.27555
- Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, et al. VARIAR Study: Assessment of Short-term Efficacy and Safety of Rituximab Compared to an Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists as Second-line Drug Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis Refractory to a First Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonist. *Reumatol Clin*. 2016;12(6):319-22. doi: 10.1016/j.reuma.2015.11.020
- Keyser FD, Hoffman I, Durez P, et al. Longterm Followup of Rituximab Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from the Belgian MabThera in Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol*. 2014;41:1761-5. doi: 10.3899/jrheum.131279
- Harrold LR, Reed GW, Shewade A, et al. Effectiveness of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with prior exposure to anti-TNF: results from the CORRONA registry. *J Rheumatol*. 2015;42:1090-8. doi: 10.3899/jrheum.141043
- Wendler J, Burmester GR, Sörensén H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:80. doi: 10.1186/ar4521
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z
- Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Sustained efficacy is achieved with repeat courses of rituximab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Rheumatology*. 2010;49(1):98(173).
- Cohen S, Keystone E, Genovese M, et al. Continued inhibition of structural damage in rheumatoid arthritis patients treated with Rituximab at 2 years: REFLEX study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1158-61. doi: 10.1136/ard.2009.119222
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759
- 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
- Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаб (Ацеллбия и Мабтера) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (AcCellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больших артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybalдыеv AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
- Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev
- Александрова ЕН, Авдеева АС, Лукина ГВ и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(1):14-21 [Aleksandrova EN, Avdeyeva AS, Lukina GV, et al. The clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):14-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-498
- Tak P, Rigby W, Rubbert-Roth A. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
- Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of biosimilar rituximab and originator rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019;57(4):188-96. doi: 10.5414/CP203360
- Tony HP, Krüger K, Cohen SB, et al. Brief Report: Safety and Immunogenicity of Rituximab Biosimilar GP 2013 After Switch From Reference Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):88-94. doi: 10.1002/acr.23771