

# Клинические и фармакоэкономические аспекты изменения анти-ФНО терапии по немедицинским причинам

Гущина Ю.Ш., Зырянов С.К., Орлихина И.А.

Кафедра общей фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов», Москва

**Резюме.** Замена использования одного лекарственного средства на другое в пределах одного класса может быть обусловлена как медицинскими показаниями, такими как низкая эффективность терапии, так и немедицинскими факторами, например, выбором менее дорогостоящего лекарственного препарата. В данной статье рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии немедицинских переключений на клинические и фармакоэкономические показатели терапии анти-ФНО препаратами.

**Ключевые слова:** анти-ФНО терапия, немедицинское переключение терапии, биопрепараты, биоаналоги

## Clinical and pharmacoeconomic aspects of anti-TNF therapy change for medical reasons

Gushchina U.S., Zyryanov S.K., Orlikhina I.A.

Department of General Pharmacology and Clinical Pharmacology,  
Peoples' Friendship University of Russia, Russian Federation, Moscow

**Abstract.** The substitution of one drug for another within one class can be caused by both medical indications, such as low therapeutic efficacy, and by non-medical factors, for example, by choosing a less expensive drug. In this article, the available data on the impact of non-medical switching on the clinical and pharmacoeconomic indices of anti-TNF therapy with drugs are considered.

**Keywords:** anti-TNF therapy, non-medical therapy switching, biologics, bioanalogs

Автор, ответственный за переписку:

Гущина Юлия Шамилевна — к. фарм. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии «Российского университета дружбы народов», г. Москва; e-mail: gushchina@mail.ru

## Введение

«Немедицинское переключение» можно в широком смысле определить, как изменение проводимой пациенту терапии на альтернативную, по причинам, не связанным с клинической неэффективностью, возникновением нежелательных побочных реакций (НПР) или непереносимостью терапии пациентом, без участия лечащего врача [1, 2]. Наиболее часто немедицинские переключения терапии ассоциированы с переводением на более удобную для приёма пациента лекарственную форму (более удобные формы обычно дороже, что находится в противоречии со следующим тезисом) или попыткой снизить затраты на лекарственные средства (ЛС). Так, ряд исследований продемонстрировал, что при наличии альтернативных вариантов терапии чаще всего предпочтение отдаётся менее дорогому ЛС [3—8]. Однако, несмотря на то, что при немедицинском переключении терапии может достигаться снижение целевых расходов

на приобретение конкретного ЛС или же уменьшение собственных затрат пациента, такое изменение терапии может иметь непредсказуемые последствия в отношении эффективности терапии, приверженности пациента к терапии и экономических показателей здравоохранения в целом [9, 10]. Так, в исследовании Cote и Petersen из 569 опрошенных врачей 77% сообщили, что у их пациентов наблюдалось снижение эффективности терапии после её изменения по немедицинским причинам, 45% врачей отметили увеличение частоты побочных эффектов, и более половины респондентов сообщили о том, что периодически были вынуждены назначать дополнительную терапию для коррекции возникших неблагоприятных побочных эффектов, возникших в связи с немедицинским переключением терапии [11].

Помимо непосредственно наблюдающегося негативного влияния на состояние пациента, немедицинские переключения также могут приводить к ограничению возможности выбора терапии у пациентов в

дальнейшем. Особенно это актуально в отношении переключения терапии между генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) — оригинальными биопрепаратами и биосимилярами — в случае которых немедицинские переключения могут приводить к образованию антител, нейтрализующих белок действующего вещества препарата, и у пациентов возрастает риск резистентности как биоаналогу, так и к изначально эффективному оригинальному биопрепарату [12]. В связи с этим существует понятие «био-наивных» пациентов, т.е. не получавших прежде терапию ГИБП, такие пациенты, как правило, дают лучший отклик на назначаемую терапию биопрепаратами [13].

Проблема заключается в том, что биосимиляр не является копией оригинального биологического лекарственного препарата (ЛП), так как по отношению к нему не может быть ни доказана, ни подтверждена (подтверждение, к сожалению, регуляторные органы дают) полная аналогичность воздействия на пациента (и вероятно для всех показаний). Регулирующие органы в Европе, США и некоторых других странах определили критерии понятия «биосимиляр», но однозначных подходов по отношению к возможности замены биологических ЛП биоподобными препаратами не выработано. Наиболее часто указывается, что биосимиляры должны иметь сходные с оригинальным биопрепаратом спецификации (т.к. требуется не просто сходство, а попадание в определённый диапазон значений по каждому параметру) физико-химических и биологических параметров, а также клинически сопоставимый профиль эффективности и безопасности. Это связано с тем, что в силу сверхсложной структуры и особенностей производства ГИБП требуют отдельных методов контроля качества и особого подхода к оценке возможности их замены [14–16]. Нормативно-правовая база по взаимозаменяемости оригинальных биопрепаратов и биосимиляров в России пока не проработана, несмотря на то что в ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» в текущей редакции было введено определение понятия «биоаналог», однако нет специальных требований к регистрации и обращению биоподобных препаратов [17].

При этом важнейшей проблемой является то, что при анализе результатов клинических исследований с помощью метаанализа частота НПР при исполь-

зовании ГИБП значительно ниже, чем при обсервационных исследованиях в реальной клинической практике. Таким образом, важнейшим направлением является отслеживание безопасности биологических ЛП, в связи с чем, согласно действующим директивам Евросоюза, возрастает ответственность службы фармаконадзора особенно в отношении дополнительного пострегистрационного мониторинга возникающих НПР [18–19].

В связи с этим представляется важным рассмотреть в данной статье как клинические, так и фармакоэкономические аспекты изменения терапии биопрепаратами по немедицинским причинам.

Одной из наиболее часто назначаемых с использованием биопрепаратов, является анти-ФНО терапия, направленная на ингибирование фактора некроза опухоли и являющаяся важной составляющей лечения таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), псориаз и псориатический артрит, анкилозирующий спондилит (АС) и воспалительные заболевания кишечника, которые включают в себя болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [20, 21]. Высокая частота заболеваемости и смертности, низкие показатели качества жизни пациентов характеризуют эти шесть заболеваний, главной целью терапии которых является достижение стойкой ремиссии и максимальное улучшение качества жизни пациентов [22–24].

Использование ГИБП в связи с высокой стоимостью препаратов в значительной мере влияет на «груз болезни», связанный с аутоиммунными заболеваниями. Так, тремя из шести наиболее продаваемых рецептурных лекарственных препаратов (ЛП) в США в 2015 г. являлись биопрепараты, используемые для лечения аутоиммунных заболеваний. При этом расходы на ЛП для лечения аутоиммунных заболеваний составляют до 20% всех расходов на ЛС различных групп [25–26]. Затраты на терапию данных заболеваний являются высокими и увеличиваются с серьёзностью заболевания [27–28]. Так, только в США затраты на терапию РА и БК составили 19,3 млрд \$ (2005 г.) и 10,9–15,5 млрд \$ (2008 г.), соответственно [29].

Несмотря на то, что современные анти-ФНО препараты обладают схожим механизмом действия, блокируя эффекты провоспалительных цитокинов, они

Таблица 1

Свойства основных анти-ФНО препаратов

Название ЛС	Класс/структура	Мишень
Адалimumаб	Человеческие моноклональные антитела (IgG1κ)	ФНО-α
Этанерцепт	Молекулы человеческого растворимого рецептора ФНО-α, соединённые с Fc-фрагментом человеческого (IgG1κ)	ФНО-α и лимфотоксин-α
Голimumаб	Человеческие моноклональные антитела (IgG1κ)	ФНО-α
Инфликсимаб	Мышиные / человеческие химерные моноклональные антитела	ФНО-α
Цертолизумаб	Пегилированный Fab'-фрагмент человеческого моноклонального антитела (IgG1κ)	ФНО-α

обладают различными характеристиками, что делает возможным приём альтернативных анти-ФНО препаратов у одного и того же пациента. Различия в химической структуре, биодоступности, фармакокинетике, иммуногенность и специфичность связывания препаратов данной группы способствует тому, что пациент, который не реагирует на один антагонист ФНО, может ответить на терапию другим ГИБП [30, 32].

Наиболее важные отличия между антагонистами ФНО представлены более подробно в табл. 1.

Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) для лечения вышеупомянутых шести аутоиммунных заболеваний были одобрены анти-ФНО препараты: адалимумаб и инфликсимаб [33—34]; этанерцепт показан при РА, псориазе и псориазическом артрите [35]; цертолизумаб пегол применяется в лечении РА, псориазического артрита, АС и БК [36], а голимумаб при РА, псориазическом артрите, АС и ЯК [37].

Высокая эффективность антагонистов ФНО адалимумаба и инфликсимаба в терапии РА, АС, псориазического артрита и воспалительных заболеваниях кишечника (БК, ЯК) была подтверждена во многих рандомизированных контролируемых исследованиях [38—42].

Для пациентов, у которых не удаётся достичь необходимого эффекта при первоначальном применении анти-ФНО препарата, в качестве альтернативы следует назначить ГИБП с другими механизмами действия, например, абатацепт, тоцилизумаб (уровень доказательности А), или другой анти-ФНО препарата (уровень доказательности В), или тофацитиниб (уровень доказательности В); у пациентов, не получавших метотрексат, следует назначить оптимальную дозу этого препарата (уровень доказательности С) [43]. Несколько профессиональных ассоциаций, в том числе Американский колледж ревматологии (ACR), Европейская антиревматическая лига (EULAR) и ряд других экспертных групп, основываясь на фактических данных, полученных в исследованиях, рекомендуют в случае неэффективности при первичном приёме анти-ФНО препарата или плохой его переносимости заменить его на другой ингибитор ФНО- $\alpha$  или ГИБП с другим механизмом действия [44—46].

Переключение между анти-ФНО препаратами считается возможным при наличии клинических показаний к этому, однако постоянный рост расходов на здравоохранение и существенный вклад в этот процесс расходов на биопрепараты способствует повышению частоты изменения терапии по немедицинским показаниям на фоне эффективной анти-ФНО терапии [47—48]. При этом реальные экономические преимущества изменения терапии по немедицинским показаниям и последствия для здоровья пациентов, получающих терапию антагонистами ФНО, пока ещё изучены недостаточно [49].

Для интерпретации результатов исследований необходимы чёткие критерии оценки эффективности терапии при РА. Одним из критериев оценки активности заболевания является индекс активности болезни, который вычисляется по результатам исследования 28 суставов (DAS28), который представляет собой комбинацию отдельных показателей активности [50]. Изменение в динамике на 1,2 балла для DAS28 считается значительным, но для хорошего ответа на лечение, по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR), необходимо одновременное достижение низкой активности заболевания (соответственно <2,6 и <3,2) [51]. В настоящее время, однако, широко используются и другие индексы, такие как SDAI (simplified disease activity index) и CDAI (clinical disease activity index).

Для DAS28 активность болезни интерпретируется как:

- ремиссия —  $DAS28 < 2,6$ ;
- низкая активность —  $2,6 \leq DAS28 < 3,2$ ;
- умеренная активность —  $3,2 \leq DAS28 \leq 5,0$ ;
- высокая активность —  $DAS28 > 5,1$ .

Также существует показатель оценки функциональной активности больных с помощью опросника состояния здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire) (рис. 1), учитывающего функциональный индекс нарушения жизнедеятельности [52].

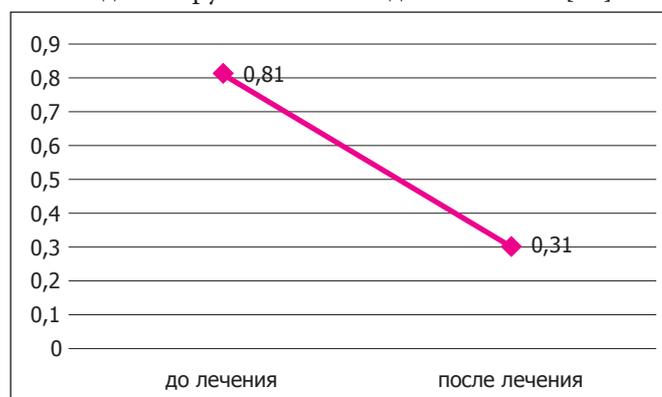


Рис. 1. Динамика HAQ

Фактические данные исследований переключения терапии ингибиторами ФНО по немедицинским причинам у пациентов, отвечающих на терапию, являются весьма ограниченными.

В исследовании *Laas и др.*, которое проводилось в Финляндии, приняло участие 49 пациентов, которые были переключены с терапии инфликсимабом на терапию этанерцептом [53]. В подгруппе из 23 пациентов, которые имели хороший отклик на терапию инфликсимабом и изменили терапию по немедицинским причинам, было отмечено увеличение DAS28 на 0,4; у пациентов, изменивших терапию в связи с побочными эффектами, было отмечено статистически значимое снижение в DAS28 от -1,2 ( $p=0,023$ ) и -1,3 ( $p=0,048$ ), соответственно.

Важными представляются результаты американского исследования, целью которого было оценить уровень затрат, связанных с изменением терапии по немедицинским причинам среди пациентов, получающих анти-ФНО терапию [54]. В ходе исследования в электронной базе данных (Humedica 2007—2013) были отобраны пациенты ( $\geq 18$  лет), которые получают анти-ФНО терапию для таких заболеваний, как РА, псориаз, АС, БК или ЯК. Специальный алгоритм Natural Language Processing (NLP) использовался для поиска в электронных записях врачей причин изменения анти-ФНО терапии, связанных со стоимостью терапии, страхованием, побочными эффектами или же недостаточной эффективностью проводимой терапии. Исследуемая когорта была разделена на 2 группы пациентов: подгруппа с изменением анти-ФНО терапии по немедицинским показаниям (группа НМП,  $n=158$ ) и группу контроля ( $n=4\ 804$ ). В группу НМП входили пациенты со стабильным течением заболевания за 90-дневный базовый период (то есть, отсутствие изменения анти-ФНО терапии в связи с побочными эффектами или недостаточной эффективностью, отсутствие госпитализаций и обращений к неотложной помощи), показания для переключения которых на другой анти-ФНО препарат были связаны со стоимостью лечения или условиями страхования.

Контрольная группа включала в себя пациентов со схожими с группой контроля основными характеристиками, включая тип заболевания, начальную анти-ФНО терапию, пол и возраст пациентов, которые не изменяли свою терапию в 90-дневный базовый период.

Затраты на амбулаторное лечение и изменения анти-ФНО терапии вследствие побочных эффектов и недостаточной эффективности сравнивали между группой НМП и группой контроля в течение 30 дней, 90 дней и 1 года после контрольной точки (точки изменения терапии по немедицинским причинам). Для определения затрат на амбулаторное лечение проводилась оценка:

- 1) среднего количества амбулаторных посещений пациентов;
- 2) процента пациентов с количеством амбулаторных посещений  $\geq 1$ ; для оценки изменения анти-ФНО терапии вследствие побочных эффектов и отсутствия эффективности вычислялся процент пациентов с частотой изменения терапии  $\geq 1$ .

Большинство пациентов среди исследуемой популяции имели диагноз РА, что составило 65% в группе НМП и 76% в контрольной группе; пациенты с БК или ЯК составили 6% в группе НМП и 3% в группе контроля, соответственно. По данным исследования, наиболее часто назначаемыми препаратами в обеих группах стали адалимумаб и этанерцепт. Обращение

за медицинской помощью в течение 1-годичного периода исследования случалось чаще в группе НМП; среднее количество посещений клиники составило 13,0 для группы НМП и 5,8 для контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Анализ 30- и 90-дневных результатов дали сходные результаты.

Интересные результаты проведённого в США исследования, посвящённого влиянию переключения с терапии ингибитором ФНО адалимумабом (ADA) на другие ингибиторы ФНО парентерального введения (цертолизумаб, голимумаб, этанерцепт или устекинумаб) на общий уровень затрат по ведению пациентов с РА, псориазом, ПА, АС, или БК [55]. На основе базы данных Optum Insight была сформирована выборка взрослых пациентов, у которых в период  $\geq 90$  дней наблюдалось стабильное течение заболевания на фоне терапии адалимумабом. Пациенты, которые впоследствии перешли на другой анти-ФНО препарат по немедицинским показаниям, были определены как группа НМП; дата изменения терапии является контрольной точкой для данной группы. Пациенты, которые оставались на терапии ADA в течение всего этого периода, были определены как группа сравнения, и их контрольная дата определялась случайным образом. Результаты включали все причины и случаи, влекущие за собой медицинские (госпитализации, обращения за неотложной помощью, а также амбулаторные посещения) и общие (медицинские и фармацевтические) расходы.

Средний возраст пациентов в исследовании составил 46 и 48 лет, соответственно, для группы сравнения ( $n=2\ 693$ ) и группы НМП ( $n=985$ ). У пациентов с изменённой по немедицинским причинам анти-ФНО терапией как уровень расходов на все виды медицинского обслуживания (\$4 557 против \$3 310,  $p=0,0011$ ), так и общие расходы (\$21 996 против \$17 379,  $p < 0,0001$ ) значительно превысили аналогичные показатели у группы сравнения в течение периода наблюдения. Эти затраты определялись в основном стоимостью препаратов, отпускаемых по рецепту, и затратами на посещение врача (\$900 в группе сравнения и \$1 293 в группе НМП,  $p < 0,0001$ ) и амбулаторные услуги.

В ходе сравнения базового периода и последующего периода наблюдения в группе НМП оказались достоверно выше по сравнению с данными показателями в группе сравнения затраты на все виды помощи (стационарную + амбулаторную + рецептурные препараты) (табл. 2). Затраты на выписываемые врачами ЛС оказали наибольшее влияние на различия в стоимости с предполагаемой разницей в \$4 579 ( $p < 0,0001$ ) при сравнении базового и последующего периодов (табл. 2).

Уточнённый регрессионный анализ и индикация конкретных результатов в ходе статистического анализа дали согласующиеся результаты.

Результаты данного исследования достоверно продемонстрировали, что стабильная терапия пациентов адалимумабом была связана с достоверно меньшими расходами по сравнению с переходом на другую анти-ФНО терапию по немедицинским причинам.

Одним из последних крупных исследований, посвящённых оценке клинических исходов в результате переключения анти-ФНО терапии по немедицинским показаниям, стало исследование, проведённое в США [56].

В ходе исследования врачи-ревматологи, дерматологи и гастроэнтерологи, выбранные случайным образом (n=5 198), приняли участие в онлайн-анализе карт пациентов с диагнозами БК, РА, АС, ЯК, псориаз и ПА, имевших стабильный терапевтический ответ ( $\geq 6$  месяцев) на анти-ФНО терапию. Все анализируемые карты пациентов были разделены на две когорты: основную — пациенты, изменившие/прекратившие успешную анти-ФНО терапию по немедицинским причинам и контрольную — пациенты, продолжившие анти-ФНО терапию. В общей сложности 111 врачей провели анализ 754 карт (377

пар совпадающих по параметрам включения и дате контрольной точки). Согласно полученным данным, наиболее часто в исследовании представлены пары пациентов, исходно имевшие диагноз псориаз (35%), ревматоидный артрит (22%) и болезнь Крона (22%), а наиболее часто используемыми анти-ФНО препаратами были адалимумаб (39%), этанерцепт (28%) и инфликсимаб (24%) (табл. 3).

Пациенты основной подгруппы, у которых анти-ФНО терапия была изменена, имели значительно больший риск обострения болезни (при всех степенях тяжести, скорректированное отношение шансов (ОШ) = 3,34,  $p < 0,001$ ) и более частые обострения течения заболевания вне зависимости от степени тяжести болезни (скорректированная IRR=1,91,  $p < 0,001$ ).

У большинства пациентов контрольной подгруппы (88%), которые продолжили анти-ФНО терапию, был выявлен хороший контроль над симптомами заболевания, в то время как количество пациентов из подгруппы с измененной анти-ФНО терапией с аналогичным показателем было значительно ниже и составило 47% (скорректированное ОШ=0,11,

Таблица 2

## Регрессионный анализ факторов, влияющих на затраты, при сравнении базового и последующего периодов

Группа НМП vs группа сравнения	Разница	95% доверительный интервал
Затраты на все виды помощи (стационар + амбулатория+ рецептурные ЛС) <sup>a</sup>	\$5854	\$5080, \$6627
Общемедицинские затраты (стационар + амбулатория) <sup>b</sup>	\$1274	\$599, \$1950
Затраты на рецептурные ЛС	\$4579	\$4171, \$4988
Затраты на услуги амбулатории	\$784	\$259, \$1310
Затраты на экстренную помощь	\$9	-\$3, \$22
Затраты на госпитализацию	\$490	\$119, \$862

Примечания: <sup>a</sup> —  $p > 0,0001$ ; <sup>b</sup> —  $p > 0,05$ .

Таблица 3

## Данные по заболеваемости и применяемой терапии в исследуемой популяции

Данные	Основная подгруппа (изменившие/прекратившие анти-ФНО терапию) (n=377)	Контрольная подгруппа (продолжающие начатую анти-ФНО терапию) (n=377)
<b>Диагноз, n (%)</b>		
БК	84 (22,3)	84 (22,3)
ЯК	47 (12,5)	47 (12,5)
РА	83 (22,0)	83 (22,0)
АС	6 (1,6)	6 (1,6)
Псориаз	131 (34,7)	131 (34,7)
ПА	26 (6,9)	26 (6,9)
<b>Анти-ФНО препараты, терапия которыми была изменена/продолжена в контрольной точке, n (%)</b>		
Адалимумаб	142 (37,7)	155 (41,1)
Этанерцепт	105 (27,9)	104 (27,6)
Инфликсимаб	95 (25,2)	86 (22,8)
Церголизумабпегол	23 (6,1)	23 (6,1)
Голимумаб	12 (3,2)	9 (2,4)

$p > 0,001$ ). Пациенты, у которых было изменение анти-ФНО терапии по немедицинским причинам, достоверно более часто отмечали отсутствие контроля (11%) или лишь частичный контроль (42%) над симптомами заболевания. Результаты исследования также свидетельствуют о том, что у пациентов, которым были произведены переключения между анти-ФНО терапией, был отмечен повышенный риск развития госпитализаций ( $p < 0,01$ ) и обращения в отделения неотложной помощи ( $p < 0,0$ ) (рис. 2).

На основе данного исследования можно сделать вывод, что переключение с одного антагониста ФНО на другой по немедицинским показаниям связано с достоверным ухудшением эффективности проводимой терапии, что в свою очередь увеличивает расходы здравоохранения.

### Заключение

Таким образом, приведённые данные свидетельствуют о том, что переключение между анти-ФНО препаратами по немедицинским причинам связано с увеличением количества побочных эффектов и недостаточной эффективностью терапии, что приводит к необходимости последующих корректировок лечения и повышению частоты обращений за медицинской помощью, а это, в свою очередь, увеличивает затраты на терапию. С учётом рассмотренных данных как с клинической, так и с фармакоэкономической точки зрения, можно сделать заключение, что при проведении анти-ФНО терапии её изменений по немедицинским причинам без участия врача следует избегать.

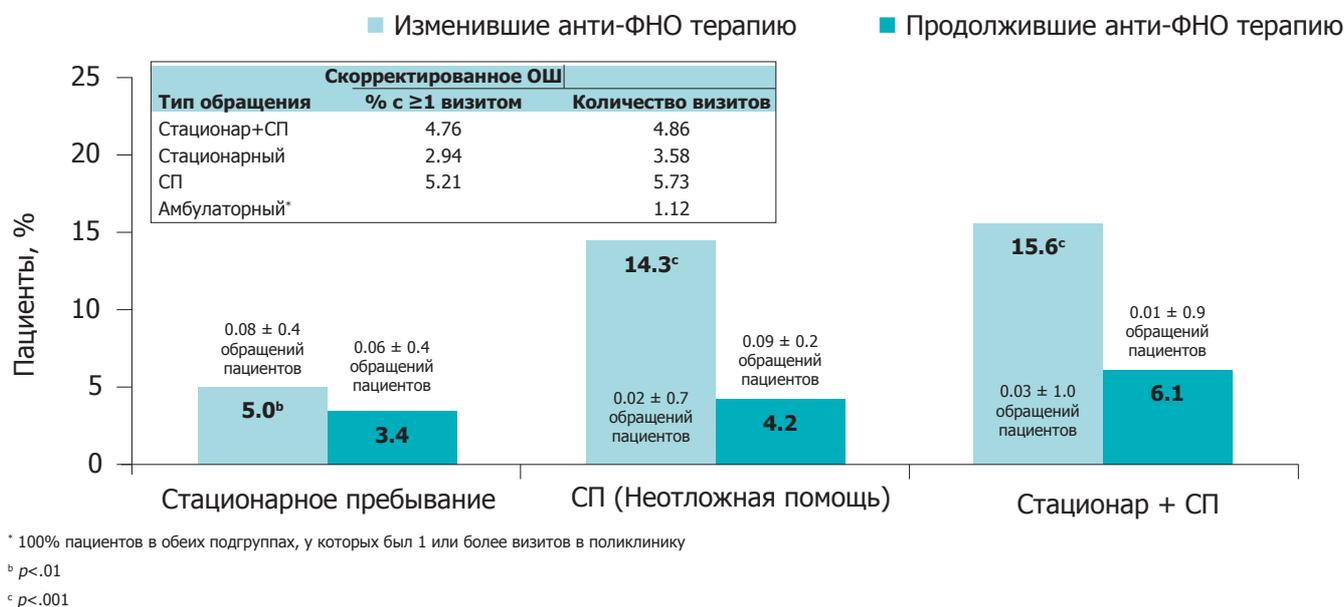


Рис. 2. Обращение за медицинской помощью среди пациентов обеих исследуемых подгрупп

### Литература

1. H-125.991 Drug Formularies and Therapeutic Interchange. Chicago, IL: American Medical Association, 2016. Available at: <https://www.ama-assn.org/> [Last accessed 15 December 2015].
2. Gray T, Bertch K, Galt K, et al. ACCP position statement: guidelines for therapeutic interchange — 2004, *Pharmacotherapy*. 2005; 25: 1666—80.
3. Saseen JJ, Ghushcyan V, Kaila S, et al. Maintaining goal blood pressures after switching from olmesartan to other angiotensin receptor blockers. *J Clin Hypertens*. 2013; 15: 888—924.
4. Gates R, Cookson T, Ito M, et al. Therapeutic conversion from fosinopril to benazepril at a Veterans Affairs medical center. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63: 1066—8.
5. Billups S.J., Plushner S.L., Olson K.L., et al. Clinical and economic outcomes of conversion of simvastatin to lovastatin in a group-model health maintenance organization. *J Manag Care Pharm*. 2005; 11: 681.
6. Graham M.R., Allcock N.M. Irbesartan substitution for valsartan or losartan in treating hypertension. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1840—4.
7. Taylor A.J., Grace K., Swiecki J., et al. Lipid-lowering efficacy, safety and costs of a large-scale therapeutic statin formulary conversion program. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 1130—9.
8. Good C.B., Fultz S.L., Trilli L., Etchason J. Therapeutic substitution of cimetidine for nizatidine was not associated with an increase in healthcare utilization. *Am J Manag Care*. 2000; 6: 1141—6.

9. Schachtner J.M., Guharoy R., Medicis J.J., et al. Prevalence and cost savings of therapeutic interchange among U.S. hospitals. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 59: 529—33.
10. Chu R., Torstensson D., Pugatch M. Patient safety and comfort: the challenges of switching medicines. London, UK: Stockholm Network, 2010. Available at: [http://www.patients-rights.org/upload/images/Patient\\_Safety\\_and\\_Comfort\\_The\\_Challenges\\_of\\_Switching.pdf](http://www.patients-rights.org/upload/images/Patient_Safety_and_Comfort_The_Challenges_of_Switching.pdf) [Last accessed 8 December 2015].
11. Cote B.R., Petersen E.A. Impact of therapeutic switching in long-term care. *Am J Manag Care* 2008;14:SP23-8
12. Global Alliance for Patient Access: NOR-SWITCH: What will Norway's infliximab switching study tell us about the safety of switching patients from one biologic medicine to a biosimilar? Washington, DC; September 2016.
13. Bartelds G.M., Wijbrandts C.A., Nurmohamed M.T., Stapel S., Lems W.F., Aarden L., Dijkmans B.A., Tak P.P., Wolbink G.J. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010 May; 69 (5): 817—21. doi: 10.1136/ard.2009.112847.
14. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicine Products (CHMP/437/04 Rev 1). 23 October 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf). (accessed 2 Jul 2015).
15. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry. April 2015. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> (accessed 2 Jul 2015).
16. Feagan B.G., Choquette D., Ghosh S., et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologics.* 2014; 42: 177—83.
17. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017).
18. Колбин А.С., Бурбелло А.Т., Загородникова К.А. Фармаконадзор в Российской Федерации и в объединённой Европе в свете новой директивы Евросоюза. Ждут ли нас изменения? *Ремедиум.* 2012; 8 (186): 8—14.
19. Ebbers H.C., Al-Temimi E., Moors E.H., et al. Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules. *BioDrugs.* 2013; 27 (2): 167—74.
20. Chatzantoni K., Mouzaki A. Anti-TNF- $\alpha$  Antibody Therapies in Autoimmune Diseases. *Curr Top Med Chem.* 2006; 6 (16): 1707—14.
21. McCamish M., Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91: 405—17.
22. Wendling, D., Joshi, A., Reilly, P. et al. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30: 2515—2521.
23. Raychaudhuri, S.P. and Raychaudhuri, S.K. Biologics: target-specific treatment of systemic and cutaneous autoimmune diseases. *Indian J Dermatol.* 2009; 54: 100—109.
24. Lapadula, G., Marchesoni, A., Armuzzi, A. et al. Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014; 27: 33—48.
25. Jacobs P., Bissonnette R., Guenther L.C. Socioeconomic burden of immune-mediated inflammatory diseases—focusing on work productivity and disability. *J RheumatolSuppl.* 2011; 88: 55—61.
26. Gunnarsson C., Chen J., Rizzo J.A., et al. Direct health care insurer and out-of-pocket expenditures of inflammatory bowel disease: evidence from a US national survey. *Dig Dis Sci.* 2012; 57 (12): 3080—3091.
27. Zhu, B., Edson-Heredia, E., Gatz J.L. et al. Treatment patterns and health care costs for patients with psoriatic arthritis on biologic therapy: a retrospective cohort study. *Clin Ther.* 2013; 35: 1376—1385.
28. Yu, A.P., Tang, J., Xie, J. et al. Economic burden of psoriasis compared to the general population and stratified by disease severity. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 2429—2438.
29. American Autoimmune Related Diseases and National Coalition of Autoimmune Patient Groups. The Cost Burden of Autoimmune Diseases. 2011; [http://www.diabetesed.net/page/\\_files/autoimmune-diseases.pdf](http://www.diabetesed.net/page/_files/autoimmune-diseases.pdf). Accessed July 25, 2016.
30. Villeneuve E., Haraoui B. To switch or to change class—the biologic dilemma in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 200; 6(5): 301—305.
31. EuropaBio. Guide to biological medicines: a focus on biosimilar medicines. [http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide\\_to\\_biological\\_medicines\\_a\\_focus\\_on\\_biosimilar\\_medicines.pdf](http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf). Accessed August 4, 2015.
32. Boven K., Stryker S., Knight J., et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int.* 2005; 67 (6): 2346—2353.
33. AbbVie. Humira (adalimumab) [prescribing information]. 2002. <http://www.rxabbvie.com/pdf/humira.pdf>. Accessed July 25, 2016.
34. Janssen. Remicade (infliximab) [prescribing information]. 1998. <https://www.remicade.com/shared/product/remicade/prescribing-information.pdf>. Accessed July 25, 2016.
35. Amgen. Enbrel (etanercept) [prescribing information]. 1998. [http://pi.amgen.com/united\\_states/enbrel/derm/enbrel\\_pi.pdf](http://pi.amgen.com/united_states/enbrel/derm/enbrel_pi.pdf). Accessed July 25, 2016.
36. UCB. Cimzia (certolizumab pegol) [prescribing information]. 2008. [http://www.ucb-usa.com/\\_up/ucb\\_usa\\_com/documents/Prescribing\\_Information.pdf](http://www.ucb-usa.com/_up/ucb_usa_com/documents/Prescribing_Information.pdf). Accessed July 25, 2016.
37. Janssen. Simponi (golimumab) [prescribing information]. 2009. <http://www.simponi.com/shared/product/simponi/prescribing-information.pdf>. Accessed July 25, 2016.
38. St Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al.; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (11): 3432—3443.

39. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD007848.
40. Rubbert-Roth A., Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11 (Suppl. 1): S1.
41. Billiet T., Rutgeerts P., Ferrante M., Van Assche G., Vermeire S. Targeting TNF-alpha for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2014; 14: 75e101.
42. Willrich M.A., Murray D.L., Snyder M.R. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res* 2015; 165: 270—82.
43. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (2): 133—140.
44. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (Suppl. 1): i2—i29.
45. Rendas-Baum R., Wallenstein G.V., Koncz T. et al. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (1): R25.
46. Smolen J.S., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update *Ann Rheum Dis* 2013;0:1—18. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
47. Gibofsky A., Skup M., Johnson S., Chao J., Rubin D. Analysis of Outcomes After Non-Medical Switching of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Ann. Rheum Dis* 2015;74:701doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.1166.
48. Vanderpuye-Orgle J., Zhao Y., Lu J., et al. Evaluating the economic burden of psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72 (6): 961—967.e5.
49. Wolf D.C., Skup M., Yang H., Faust E., Griffith J., Chao J., Leibold M. Outcomes Associated with Non-Medical Switching/Discontinuation of Anti-TNF Inhibitors Among Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/outcomes-associated-with-non-medical-switchingdiscontinuation-of-anti-tnf-inhibitors-among-patients-with-rheumatoid-arthritis/>. Accessed October 31, 2016.
50. Van Gestel A.M., Prevoo M.L., van't Hof M.A. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthr Rheum* 1996; 39: 34—40.
51. Vivian P. Bykerk, Elena M. Massarotti The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 (Suppl. 6): vi16-vi20. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes281>.
52. Hyrich K.L., Lunt M., Dixon W.G., Watson K.D., Symmons D.P. M. and on behalf of the BSR Biologics Register Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul; 47(7): 1000—1005. Published online 2008 Apr 17. doi: 10.1093/rheumatology/ken127.
53. Laas K., Peltomaa R., Kautiainen H., Leirisalo-Repo M. Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27 (7): 927—932.
54. David T. Rubin, Martha Skup, Scott J. Johnson, Jingdong Chao, Allan Gibofsky. Analysis of Outcomes After Non-Medical Switching of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. 10th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 18—21 February 2015, Barcelona, Spain.
55. Yifei Liu, Martha Skup, Jay Lin, Jingdong Chao. Impact of nonmedical switching on health care costs: A claims database analysis. Presented at ISPOR's 20th Annual International Meeting, May 16—20, 2015.
56. Wolf D., Skup M., Yang H., Fang A.P., Kageleiry A., Chao J., Mittal M., Leibold M. Clinical Outcomes Associated with Switching or Discontinuation from Anti-TNF Inhibitors for Nonmedical Reasons. *Clin Ther.* 2017 Mar 28. pii: S0149-2918(17)30179-0. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.03.005.