

# Применение биосимиляров как новый подход к терапии ревматоидного артрита

**Н.В. Чичасова**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0001-8051-8659, kafedrarheum@yandex.ru

**А.М. Ли́ла**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-6068-3080, sokrat@iramn.ru

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Резюме

В статье обсуждаются различные варианты ведения больных ревматоидным артритом (РА) в соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями. Приведены данные о возможности достижения эффекта на фоне монотерапии метотрексатом (МТ) и обсуждаются варианты проведения более активной терапии. Проводится сравнение эффективности последовательной смены базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), последовательного присоединения БПВП к МТ, лечения тройной комбинацией БПВП при неадекватном ответе на МТ или при дебюте терапии, комбинации БПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). По данным исследования показано, что в когортах больных с равной клинической эффективностью тройной комбинации БПВП и комбинации ГИБП с БПВП выраженность прогрессирования деструкции в суставах кистей и стоп становится меньше при использовании ГИБП. Отмечено, что оценка эффективности двойной/тройной комбинации БПВП проводилась в открытых наблюдательных исследованиях, что имеет меньшую доказательную ценность, чем в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) по оценке ГИБП. Несмотря на важное значение внедрения ГИБП в клиническую практику, высокая стоимость препаратов все еще ограничивает их назначение больным. Регистрация в РФ первого биосимиляра этанерцепта (ЭТН) – препарата Эрелзи® – является важным этапом для лечения больных РА. В статье описаны преимущества оригинального ЭТН (ингибитора фактора некроза опухоли  $\alpha$  – иФНО- $\alpha$ ) перед другими иФНО- $\alpha$ , являющимися моноклональными антителами к этому цитокину. В статье представлены данные по эквивалентности зарегистрированного в РФ биосимиляра ЭТН (Эрелзи®) с оригинальным ЭТН в клинической эффективности, безопасности и иммуногенности. Продемонстрирована сопоставимость препаратов по частоте развития нежелательных явлений. Показано, что переключение с оригинального ЭТН на его биосимиляр позволяет сохранить терапевтический эффект, не сопровождается нарастанием частоты явлений непереносимости или иммуногенности. Указано, что Эрелзи® зарегистрирован в РФ для лечения РА, разных вариантов аксиального спондилоартрита, псориатического артрита, псориаза и ювенильного идиопатического артрита.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, стратегия лечения, комбинация БПВП и ГИБП, биосимиляры, эффективность, безопасность, иммуногенность

**Для цитирования:** Чичасова Н.В., Ли́ла А.М. Применение биосимиляров как новый подход к терапии ревматоидного артрита. *Медицинский совет.* 2021;(10):112–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-112-121>.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The use of biosimilars as a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis

**Natalia V. Chichasova**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0001-8051-8659, kafedrarheum@yandex.ru

**Aleksander M. Lila**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-6068-3080, sokrat@iramn.ru

<sup>1</sup> Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

## Abstract

The article discusses various options for the management of patients with rheumatoid arthritis (RA) in accordance with modern foreign and domestic recommendations. Data on the possibility of achieving an effect on the background of monotherapy with methotrexate (MT) are presented and options for more active therapy are discussed. The authors compare the effectiveness of sequential change of basic anti-inflammatory drugs (DMARDs), sequential addition of DMARDs to MT, treatment with a triple combination of DMARDs with an inadequate response to MT or in the debut of therapy, combination of DMARDs and biological drugs. According to the study data, in cohorts of patients with equal clinical effectiveness of the triple combination of DMARDs and the combination of DMARDs with biological drugs, however, the severity of the progression of destruction in the joints of the hands and feet is less when using biological agents. It was noted that the evaluation of the effectiveness of the double / triple combination of DMARDs was carried out in open observational studies, which has less evidence value than randomized controlled double-blind placebo-controlled trials (RCTs) for the assessment of biological drugs. Despite the importance of imple-

menting biological drugs in clinical practice, their high cost limits their use by patients. Registration in the Russian Federation of the first biosimilar of etanercept (ETN) – the drug Erelzi is important for the treatment of patients with RA. The article describes the advantages of original ETN (tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor – iFNO  $\alpha$ ) over other iFNO  $\alpha$ , which are monoclonal antibodies to this cytokine. The article presents data on the equivalence of the ETN biosimilar registered in the Russian Federation (Erelzi) with the original ETN in terms of clinical efficacy, safety and immunogenicity. The comparability of drugs in terms of the frequency of adverse events was demonstrated. It is shown that switching from the original ETN to its biosimilar allows you to maintain the effect, not accompanied by an increase in the frequency of intolerance or immunogenicity. It is indicated that Erelzi is registered in the Russian Federation for the treatment of RA, various variants of axial spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and juvenile idiopathic arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, treatment strategy, combination of DMARDs and biological DMARDs, biosimilars, efficacy, safety, immunogenicity

**For citation:** Chichasova N.V., Lila A.M. The use of biosimilars as a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):112–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-112-121>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время стратегия лечения ревматоидного артрита (РА), как и других хронических воспалительных заболеваний суставов и позвоночника – лечение до достижения цели – прочно вошла в клиническую практику [1]. Основной целью лечения в соответствии с данной стратегией является достижение ремиссии и альтернативной цели – достижение низкой активности заболевания (НАЗ) в течение 6 мес.

В современных рекомендациях по ведению больных РА Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2013 г., в более поздних рекомендациях 2016 и 2019 гг. [2–4], а также в отечественных рекомендациях по лечению РА [5] первостепенную роль в терапии заболевания отводят традиционным синтетическим базисным противовоспалительным препаратам (БПВП), которые должны назначаться сразу после установления диагноза. Якорным препаратом при РА остается метотрексат (МТ). Однако метаанализ 31 когортного исследования с 82 450 пациентов с РА продемонстрировал, что большинство пациентов на фоне монотерапии МТ в течение 6 мес. не достигают ремиссии по критерию DAS28 (Disease Activity Score – индекс активности заболевания) < 2,6 в реальной клинической практике [6]. По данным зарубежных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) частота достижения ремиссии на фоне МТ составляет около 20%, а при комбинации МТ и глюкокортикоидов (ГК) увеличивается до 50% [7, 8].

## СТРАТЕГИИ ДЕБЮТА ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

При отсутствии достижения цели на фоне МТ предлагается смена БПВП или использование комбинации БПВП – так называемая стратегия *step up* (ступенька вверх), когда к недостаточно эффективному МТ присоединяются другие БПВП. В литературе обсуждается и начало терапии РА сразу с комбинации БПВП, что нашло

отражение в рекомендациях EULAR 2013 г. [2]. Но уже в 2016 г. [3] EULAR отказался от начала терапии с комбинации БПВП, указав, что при контролируемом лечении монотерапия МТ так же эффективна, как и комбинированное лечение, но лучше переносится, что подтверждено в реальной клинической практике по данным голландского регистра DREAM (рис. 1) [9]. Реальную помощь врачам в проведении контролируемого лечения МТ дают результаты исследования OPTIMA [10], в котором выделены предикторы недостаточного эффекта МТ: самыми сильными предикторами недостаточного ответа на терапию МТ, ассоциированными с риском быстрого рентгенологического прогрессирования, были средние значения показателя функционального состояния больного по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire – опросник оценки здоровья) [10] и индекса активности DAS28-CRP (C reactive protein – С-реактивный белок) на 12-й неделе терапии. То есть уже через 3 мес. терапии МТ при отсутствии значимого снижения индекса DAS28-CRP и отсутствия улучшения функции больного мы можем ставить вопрос об усилении терапии. По современным и зарубежным [3, 4], и отечественным [5] рекомендациям при неадекватном ответе на МТ у больных с неблагоприятным прогнозом рекомендовано подключение терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными БПВП. Факторами неблагоприятного прогноза являются такие клинические проявления, как стабильно умеренная или высокая активность заболевания, быстрое нарушение функции суставов и их эрозии, большое число припухших суставов, а также появление системных поражений (ревматоидные узелки, васкулит, синдром Фелти). Помимо этого, выявление таких лабораторных маркеров, как ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, также является сигналом для старта терапии ГИБП.

При отсутствии факторов неблагоприятного прогноза допустимо добавление других стандартных синтетических БПВП. Показано, что в когортах с равной клинической эффективностью тройной комбинации БПВП и комбинации ГИБП с БПВП тем не менее выраженность про-

грессирования деструкции в суставах кистей и стоп меньше при использовании ГИБП.

Данные литературы по сравнению эффективности тройной/двойной комбинации БПВП и комбинации ГИБП с БПВП противоречивы. Имелись единичные сообщения о равной эффективности этих двух схем [11]: в многоцентровом международном открытом исследовании оценена возможность достижения ремиссии к 48-й неделе лечения по индексу CDAI (Clinical Disease Activity Index – индекс активности клинического заболевания) [12] у 812 пациентов с РА из Швеции, Дании, Норвегии, Финляндии и Нидерландов (исследование NORD-STAR), которые рандомизированно были разделены на 4 группы (1 : 1 : 1 : 1). Все пациенты начинали терапию с МТ, доза которого за 4 нед. повышалась до 25 мг/нед., а далее лечение проводилось в разных режимах. Пациентам 1-й группы к МТ присоединяли другие традиционные БПВП (сульфасалазин + гидроксихлорохин + внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК)) или преднизолон в начальной дозе 20 мг/сут (снижение дозы преднизолона до 5 мг/сут за 9 нед.). Пациентам 2-й группы к МТ добавлялся цертолизумаб пэгол (ЦТП) в дозе 200 мг подкожно 1 раз в 2 нед.; пациентам 3-й группы – абатацепт (АБТ) по 125 мг подкожно еженедельно и пациентам 4-й группы – тоцилизумаб (ТЦЗ) по 8 мг/кг внутривенно 1 раз в 4 нед. или по 162 мг подкожно еженедельно. Внутрисуставные инъекции кортикостероидов разрешались по требованию до 20-й недели в 1-й группе и до 12-й недели во 2–4-й группах. Частота достижения ремиссии по индексу CDAI составила в 1-й группе 42,7%, во 2-й – 46,5%, в 3-й – 52% и в 4-й – 42,1%. Таким образом, отмечается некоторое преимущество использования МТ в комбинации с АБТ, но не с ЦТП и ТЦЗ. Частота нежелательных явлений (НЯ) и отмена терапии также были наиболее редки у пациентов 3-й группы.

В исследовании TEAR [13] было проведено сравнение раннего назначения комбинации таблетированного МТ (эскалация дозы до 20 мг/нед) с этанерцептом (ЭТН) (группа – немедленно комбинация с ЭТН (НЭ), число больных – 244) или с традиционными БПВП (сульфасалазин в дозе 1 000 мг/сут с увеличением дозы при переносимости до 2 000 мг/сут + гидроксихлорохин 400 мг/сут) (группа – немедленно тройная комбинация (НТ), число больных – 132). 3-я и 4-я группы больных начинали лечение с монотерапии МТ, на 24-й неделе при отсутствии достижения низкой активности заболевания (НАЗ) к МТ добавлялся ЭТН (группа ОЭ, число больных – 255) или сульфасалазин с гидроксихлорохином в тех же дозах (группа ОТ, число больных – 124). К 24-й неделе достижение НАЗ было отмечено в группе НЭ в 41% случаев, при НТ – в 43% случаев, а в группах, получавших начально только МТ – в 28%. Через 2 года активность болезни по DAS28-ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate – скорость оседания эритроцитов) была достоверно ниже при начале лечения с комбинированной терапии (группы НЭ и НТ), чем при отсроченном присоединении ЭТН или БПВП: 3,6 и 4,2 балла соответственно ( $p < 0,0001$ ). Также в группах НЭ и НТ достоверно чаще достигалось

70%-е улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) [14] ( $p < 0,0001$ ), чем при отсроченном лечении при отсутствии разницы в уровне DAS28-ESR ( $p = 0,28$ ) в начале комбинированной терапии. Следует отметить, что через 2 года рентгенологическое прогрессирование было достоверно меньше ( $p < 0,047$ ) при начале терапии сразу с комбинации МТ и ЭТН, чем при отсроченном присоединении ЭТН к МТ через 24 нед. В данном исследовании не получено убедительных данных о преимуществе комбинации МТ с ГИБП по средним значениям композитного индекса активности РА DAS28-ESR, однако меньшее рентгенологическое прогрессирование на комбинации МТ и ЭТН свидетельствует о том, что данный вариант терапии приводил к более низким показателям индекса активности на протяжении более длительного периода времени.

Масштабный систематический обзор и метаанализ лаборатории Cochrane [15], который включил данные 158 исследований (более 37 000 пациентов), продемонстрировали одинаковое преимущество тройной комбинации БПВП и комбинации МТ с различными ГИБП перед монотерапией МТ как лечение 1-й линии, так и при неадекватном ответе на МТ.

По данным другого метаанализа [16] комбинация БПВП с ГИБП имеет преимущества в отношении подавления активности РА перед тройной комбинацией БПВП у больных с неадекватным ответом на МТ: почти в 2 раза выше возможность достижения 70%-го улучшения по критериям ACR при комбинации МТ с ГИБП, хотя рентгенологическое прогрессирование по группам не различалось. На фоне тройной комбинации БПВП были чаще желудочно-кишечные НЯ, при использовании ГИБП были чаще инфекционные НЯ. Частота серьезных НЯ не различалась.

Преимущество использования ГИБП в комбинации с МТ в сравнении с тройной комбинацией БПВП показано и в исследовании SWEFOT [17, 18], включившем 487 больных, которым был назначен МТ с эскалацией дозы еженедельно до 20 мг/нед. 258 больных через 3–4 мес. монотерапии МТ не достигли НАЗ, из них 128 был добавлен инфликсимаб (ИНФ) в дозе 3 мг/кг внутривенно по стандартной схеме и 130 – сульфасалазин (2 000 мг/сут) и гидроксихлорохин (400 мг/сут). Частота достижения хорошего ответа по критериям EULAR через 12 мес. была достоверно больше при лечении комбинацией МТ с ИНФ ( $p = 0,0160$ ) при одинаковой переносимости обеих схем лечения.

Интересны данные многоцентрового контролируемого клинического исследования BeSt [19], в котором 508 больных ранним РА были разделены на 4 группы. 1-я группа (126 пациентов): монотерапия МТ (начальная доза 15 мг/нед с повышением дозы до 25–30 мг/нед) и далее при недостаточном эффекте МТ пациенты переводились на монотерапию другими БПВП (сульфасалазин, лефлуномид), затем на МТ + ИНФ. 2-я группа (121 пациент): начало лечения с монотерапии МТ (дозы, как в 1-й группе) и далее при недостаточном эффекте прово-

дилась комбинированная терапия БПВП и преднизолоном. 3-я группа (133 пациента): комбинация БПВП (МТ 7,5 мг/нед + сульфасалазин 2 000 мг/сут) с преднизолоном 60 мг/сут, далее при недостаточном эффекте добавлялся циклоспорин А, и затем пациенты переводились на МТ + ИНФ. 4-я группа (128 пациентов): комбинированная терапия БПВП с ИНФ с эскалацией дозы ИНФ в зависимости от эффективности лечения, при сохранении активности РА на максимальной дозе ИНФ больные переводились на различные БПВП. Через 1 год лечения частота достижения НАЗ по индексу DAS44 составила в 1–4-й группах соответственно 53, 64, 71 и 74% ( $p < 0,004$  для 1-й группы против 3-й,  $p < 0,001$  для 1-й группы против 4-й). Пациенты, которые начинали лечение с комбинированной терапии БПВП и преднизолоном или с комбинации МТ и ИНФ, демонстрировали более быстрое улучшение функции по сравнению с последовательной монотерапией БПВП (1-я группа) и последовательным присоединением к МТ других БПВП (2-я группа). Также рентгенологическое прогрессирование за 1-й год лечения было достоверно меньше в группах 3 и 4, чем в группах 1 и 2. Отсутствие прогрессирования деструкции суставов было достоверно чаще в группах 3 и 4 (соответственно у 87 и 93% пациентов), чем в группах 1 и 2 (67 и 73%). Таким образом, данное исследование показало, что начало терапии с комбинации БПВП с преднизолоном или с ИНФ приводит к более выраженному эффекту и более быстрому улучшению функции больных. Однако следует отметить, что современные международные и отечественные рекомендации по ведению больных РА [4, 5] не приветствуют использования высоких доз преднизолона в связи с нарастанием риска развития НЯ.

Тройная комбинация БПВП не имеет преимуществ перед ГИБП в отношении продуктивности труда [20, 21].

Следует отметить, что эффективность двойной/тройной комбинации БПВП оценивалась в открытых наблюдательных исследованиях, а эффективность комбинации БПВП с ГИБП показана в РКИ с использованием двойного слепого плацебо-контролируемого метода, что имеет большую доказательную ценность. Несомненно, внедрение в клиническую практику терапии с использованием ГИБП произвело революцию в лечении больных РА и позволило сформулировать основной принцип стратегии ведения больных РА – лечение до достижения цели (Treat to Target) [1] – достижение ремиссии или НАЗ у всех больных. Однако высокая стоимость ГИБП лимитирует их широкое использование. В литературе есть данные о более низкой стоимости тройной комбинации БПВП по сравнению с использованием в комбинации ГИБП. Дополнительный анализ исследования SWEFOT [22] показал, что при большей эффективности ГИБП по сравнению с комбинацией БПВП стоимость комбинации с ГИБП выше. Такие же выводы сделаны при проведении исследования TACIT (432 пациента, получавших или ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) или комбинацию БПВП) [23, 24], исследования RACAT (345 пациентов, получавших или ЭТН + МТ, или тройную комбинацию БПВП и показавших явное преимущество ЭТН) [25]. Также

анализ стоимости терапии ГИБП (иФНО- $\alpha$  и ГИБП с другим механизмом действия) или тройной комбинации БПВП при лечении 20 000 пациентов (база данных КНР) [26] показал экономическое преимущество использования комбинации БПВП. При этом китайские врачи, проводя сравнительный анализ стоимости этих двух режимов лечения РА [27], учли, что больший эффект ЭТН + МТ в отношении активности болезни приводит к дополнительному году качественной жизни (QALY) и, следовательно, увеличению экономической эффективности ЭТН + МТ. Но авторы отмечают, что для равной экономической эффективности комбинации ЭТН с МТ и тройной комбинации БПВП стоимость ЭТН должна быть снижена.

## ПРИМЕНЕНИЕ БИОСИМИЛЯРОВ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

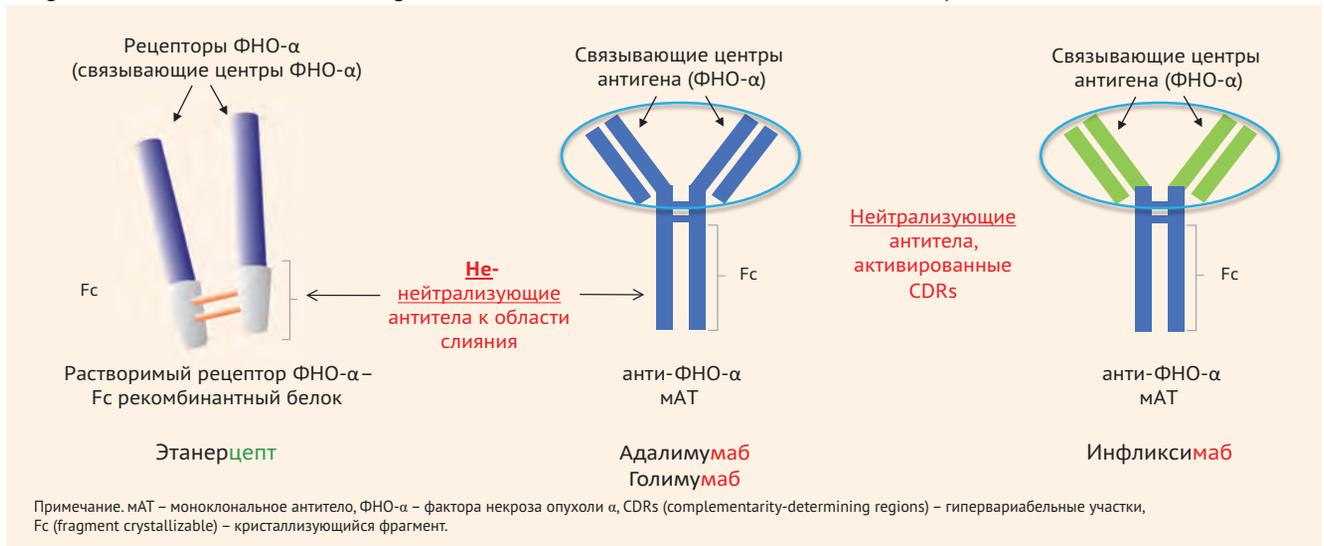
Внедрение в клиническую практику биосимиляров оригинальных ГИБП как раз и приводит к уменьшению стоимости терапии [28], что дает возможность проведения высокоэффективного лечения большему количеству больных. В соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями [3–5] класс ГИБП включает как оригинальные препараты, так и биосимиляры, одобренные регуляторными органами.

Этанерцепт (ЭТН) был первым иФНО- $\alpha$ , зарегистрированным в США и странах Европы. Структура ЭТН отличается от других иФНО- $\alpha$ , поскольку он представляет собой растворимый рецептор к ФНО- $\alpha$ , в то время как другие иФНО- $\alpha$  являются моноклональными антителами к этому цитокину [29]. Эффективность в отношении активности и прогрессирования РА и безопасность ЭТН хорошо изучены в многочисленных РКИ, в том числе и в продленных до 7–10 лет, что проанализировано в ряде систематических обзоров и метаанализов [30–32]. Данные РКИ и многолетняя реальная практика позволили выделить ряд преимуществ ЭТН перед другими иФНО- $\alpha$ :

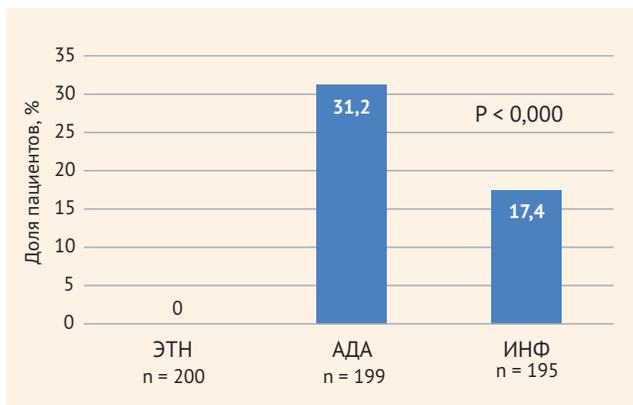
1. Среди иФНО- $\alpha$  реже всего требуется эскалация дозы при использовании ЭТН [33, 34].
2. Особенность структуры ЭТН (*рис. 1*) ассоциируется с низким уровнем (отсутствием) (*рис. 2*) нейтрализующих антител к препарату по сравнению с моноклональными антителами к ФНО- $\alpha$ , особенно химерными [35].
3. Эффективность ЭТН стабильна и превышает 10-летний интервал наблюдения как при раннем, так и при развернутом РА [36].
4. ЭТН реже других иФНО- $\alpha$  способствует развитию инфекционных осложнений, особенно оппортунистических инфекций, и обладает в целом хорошей переносимостью, согласно данным РКИ, национальных регистров и постмаркетинговых наблюдений [37–39].

Данные исследования PRESERVE [40] позволили выделить предикторы достоверного ( $p < 0,001$ ) увеличения шанса достижения и удержания ремиссии в течение 36 мес. при использовании ЭТН: молодой возраст, индекс массы тела (ИМТ)  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> и низкое значение индекса функционального состояния (HAQ). Наиболее интересны

- **Рисунок 1.** Различия иммуногенных областей моноклональных антител и этанерцепта
- **Figure 1.** Differences in the immunogenic domains of monoclonal antibodies and etanercept



- **Рисунок 2.** Доля пациентов с антителами к препарату на фоне лечения этанерцептом (ЭТН), адалимумабом (АДА) и инфликсимабом (ИНФ)
- **Figure 2.** Proportion of patients with antibodies to the drug during treatment with etanercept (ETN), adalimumab (ADA), and infliximab (INF)



данные этого исследования в отношении использования вдвое уменьшенной дозы ЭТН, что позволяет в сроки лечения 36 мес. отмечать одинаковую частоту ремиссии по сравнению с полной дозой препарата (78 и 83% соответственно). В исследованиях PRIZE и T2T [41], так же как и в исследовании PRESERVE, было показано, что продолжение лечения в полной (50 мг) или в уменьшенной вдвое дозе (25 мг) приводит к большей частоте сохранения ремиссии или НАЗ, чем при отмене ЭТН.

В настоящее время всего два биоаналога ЭТН одобрены в Европе и США: SB4 (Venerali) и GP2015 (Эрелзи®), которые соответствуют критериям эквивалентности биосимиляра с оригинальным препаратом. Фармакокинетика (ФК) и безопасность биосимиляра GP2015 (Эрелзи®) в сравнении с оригинальным ЭТН была оценена на здоровых субъектах (54 чел.) [42], показатели ФК биосимиляра признавались аналогичными ФК оригинального препарата, если 90% доверительные интервалы для отношения геометрических средних полностью содержались

- **Таблица 1.** Среднее соотношение параметров фармакокинетики биосимиляра этанерцепта и оригинального этанерцепта и 90% доверительный интервал
- **Table 1.** Average ratio of the pharmacokinetic parameters of etanercept biosimilar to the original etanercept and 90% confidence interval

Фармакокинетические параметры (нормализованная доза)	GP2015 (Эрелзи®) по отношению к оригинальному этанерцепту	
	Среднее значение	90% доверительный интервал
Сmax (нг/мл)	1,03	0,98–1,09
AUC0-t(last) (нг·ч/мл)	0,92	0,88–0,95
AUC0-t(inf) (нг·ч/мл)	0,90	0,87–0,94

Примечание. При величине среднего значения 1,0 оба препарата эквивалентны. Сmax – максимальная концентрация в сыворотке крови, AUC0-t(last) – область под кривой со значениями концентрации препарата в сыворотке во времени от введения дозы до времени последнего определяемого значения, AUC0-t(inf) – область под кривой со значениями концентрации препарата в сыворотке во времени от введения дозы и экстраполированная в бесконечность.

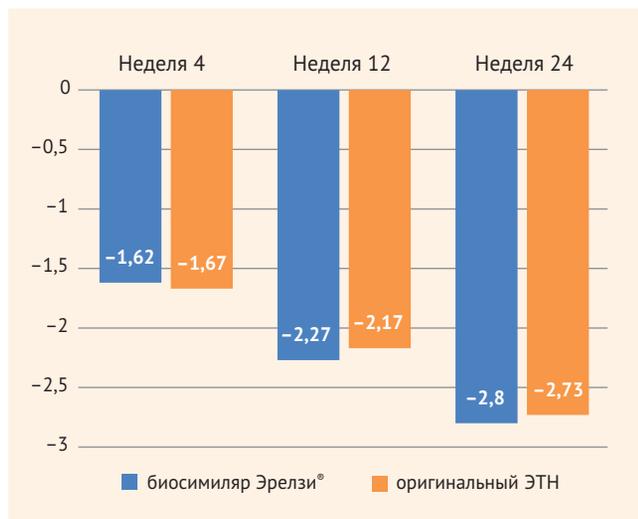
в заданных пределах биоэквивалентности: 0,80–1,25. Как видно из *табл. 1*, все параметры ФК биосимиляра находились в данных пределах. Также была сопоставимой частота НЯ. Наиболее распространенными НЯ были нейтропения (GP2015: n = 7 (13%), оригинальный ЭТН: n = 8 (14,8%)), головная боль (GP2015: n = 5 (9,3%), оригинальный ЭТН: n = 5 (9,3%)) и назофарингит (GP2015: n = 4 (7,4%), оригинальный ЭТН: n = 4 (7,4%)). Все связанные с лечением НЯ были легкой или умеренной интенсивности.

Эффективность и безопасность биосимиляра Эрелзи® оценена в РКИ при РА (исследование EQUIRA), при бляшковидном псориазе (исследование EGALITY) [43–45].

В 48-недельном исследовании EQUIRA [43, 44] 376 пациентов старше 18 лет были рандомизированно (1 : 1) разделены на 2 группы: получающих 50 мг в неделю GP2015 (Эрелзи®) и получающих оригинальный ЭТН. Группы больных были сопоставимы по демографическим, клиническим, лабораторным параметрам, вариантам предшествующей терапии. Критериями включения в исследования были:

● **Рисунок 3.** Изменение DAS28-CRP за 24 недели (исследование EQUIRA)

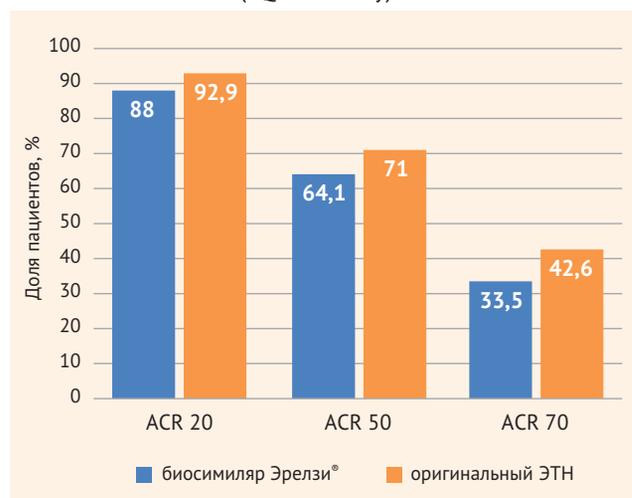
● **Figure 3.** Change in DAS28-CRP over 24 weeks (EQUIRA study)



1) соответствие классификационным критериям ACR 1987 г. или ACR/EULAR 2010 г. в течение 6 мес. до начала исследования; 2) активный РА со значением DAS28-CRP  $\geq 3,2$ ; 3) СРБ  $> 5$  мг/л или СОЭ  $\geq 28$  мм/ч; 4) недостаточный эффект МТ в дозе 10–25 мг/нед; 5) терапия МТ  $\geq 3$  мес. и в стабильной дозе в течение 28 дней до начала исследования; 6) стабильная доза фолиевой кислоты ( $\geq 5$  мг/нед) в течение 28 дней до начала исследования. Пациенты, которые достигли хотя бы умеренного эффекта по критериям EULAR к 24-й неделе, продолжали лечение до 48 нед. биосимиляром. За первые 24 нед. исследования показана равная эффективность биосимиляра GP2015 (Эрелзи®) с оригинальным ЭТН по динамике индекса активности DAS28-CRP (рис. 3) и по частоте 20, 50, 70% улучшения по критериям ACR (рис. 4) [43]. После переключения с оригинального препарата ЭТН на биосимиляр динамика DAS28-CRP (рис. 5) была одинаковой с динамикой данного индекса активности на фоне продолжения лечения биосимиляром [44]. Также за 48 нед. была одинаковой частота достижения хорошего/умеренного эффекта по критериям EULAR и частота достижения 20, 50, 70% улучшения по критериям ACR. Переносимость биосимиляра и оригинального ЭТН за 24-й неделе была сопоставима (табл. 2). Наиболее частыми НЯ были инъекционные реакции: у 7% больных на биосимиляре и у 18,4% больных на оригинальном ЭТН, реже отмечены назофарингит (у 4,8 и 2,1% соответственно), повышение аминотрансфераз (4,3 и 2,1%), инфекции мочевыводящих путей (4,3 и 4,2%), респираторные инфекции (3,2 и 3,7%), диарея (1,6 и 2,1%), бронхит (1,1 и 2,1%) и цистит (1,1 и 2,1%). При этом Эрелзи® демонстрировал несколько более низкую иммуногенность: на биосимиляре в 1,6% случаев определялись ненейтрализующие антитела, тогда как на оригинальном ЭТН – у 22,7% больных. При этом у всех пациентов антитела определялись непродолжительное время и выявлялись в низких титрах. Нейтрализующие антитела к препарату на фоне биосимиляра не выявлены, а при лечении оригинальным ЭТН на 4-й и 12-й неделях они выявлялись у 1,6 и 0,6% больных соответственно (рис. 6). Иммуные ответы к Эрелзи® и референт-

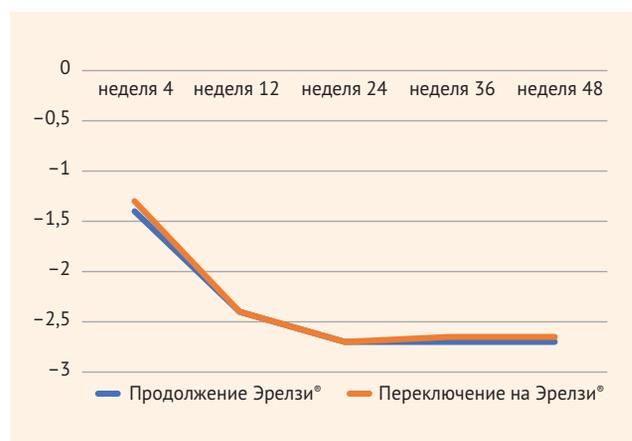
● **Рисунок 4.** Частота 20, 50, 70% улучшения по критериям ACR за 24 недели (исследование EQUIRA)

● **Figure 4.** Frequency of 20%, 50%, 70% improvement in ACR criteria over 24 weeks (EQUIRA study)



● **Рисунок 5.** Изменение DAS28-CRP за 48 недель (исследование EQUIRA)

● **Figure 5.** Change in DAS28-CRP over 48 weeks (EQUIRA study)



● **Таблица 2.** Нежелательные явления на фоне лечения биосимиляром (Эрелзи®) и оригинальным этанерцептом за 24 недели

● **Table 2.** Adverse events during treatment with biosimilar (Erelzi) and original etanercept over 24 weeks

Количество нежелательных явлений	Число больных с нежелательными явлениями (%)	
	Биосимиляр (Эрелзи®) (n = 186)	Оригинальный этанерцепт (n = 190)
$\geq 1$	81 (43,5)	94 (49,5)
$\geq 1$ серьезного	1 (0,5)	5 (2,6)
$\geq 1$ , связанного с терапией	39 (21,0)	46 (24,2)
$\geq 1$ серьезного, связанного с терапией	0	0
Отмена терапии из-за нежелательных явлений	2 (1,1)	7 (3,7)
Смерть	0	1 (0,5)
Частота реакций в месте инъекций	13 (7,0%)	35 (18,4%)

- Рисунок 6. Эзелзи® обладает минимальной иммуногенностью
- Figure 6. Erelzi® has minimal immunogenicity



ного этанерцепта были непродолжительными в очень низких титрах противолекственных антител (ПЛА) [43, 46]. Произошел резкий подъем частоты ПЛА к референтному этанерцепту на 4-й неделе. Однако к 24-й неделе ни у одного из пациентов не отмечались антитела к этанерцепту. За 48 нед. лечения доля пациентов с антителами к препарату была малой (< 3%) и сопоставимой с пациентами, продолжавшими лечение биосимиляром или переключенными на него. После 24-й недели ни у кого из пациентов, переключенных на биосимиляр, антитела к препарату не выявлялись, а у продолжавших лечение биосимиляром в 4 случаях выявлены ненейтрализующие антитела в очень низком титре. Таким образом, данное исследование продемонстрировало эквивалентность в эффективности и безопасности оригинального препарата ЭТН и биосимиляра (Эзелзи®), а также показало, что переключение больных с оригинального препарата ЭТН на биосимиляр не влияет на эффективность, безопасность и иммуногенность лечения.

Биосимиляр Эзелзи® в настоящее время зарегистрирован в РФ<sup>1</sup> для лечения РА, аксиального спондилоартрита (в т. ч. для нерентгенологической стадии), псориазического артрита, псориаза и ювенильного идиопатического

артрита, что должно помочь клиницисту в ведении больных РА и другими ревматическими заболеваниями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование различных стратегий дебюта лечения РА должно проводиться с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания у каждого пациента. Использование тройной/двойной комбинации БПВП может быть неприемлемым при наличии у больного сопутствующих заболеваний, симптомы которых схожи с НЯ включенных в комбинацию БПВП. Кроме того, такая комбинация уступает применению ГИБП в отношении подавления деструкции, что при быстром прогрессировании заболевания может привести к необратимой потере функции больными. Поскольку высокая стоимость ГИБП пока еще ограничивает их широкое использование, внедрение в клиническую практику биосимиляров, терапевтически эквивалентных референтному препарату, как это продемонстрировано при исследовании биосимиляра ЭТН Эзелзи®, может дать возможность проведения высокоэффективного лечения большему числу пациентов с РА.

Поступила / Received 12.05.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2021  
Принята в печать / Accepted 07.06.2021

## Список литературы

- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G. et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
- Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Buch M., Burmester G., Dougados M. et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2013 Update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):492–509. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
- Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysion K., Dougados M. 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):960–977. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>.
- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma W.J., Burmester G., Dougados M., Kerschbaumer A. et al. EULAR Recommendations for the Management of rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: <http://www.geotar.ru/lots/NF0015039.html>.
- Yu C., Jin S., Wang Y., Jiang N., Wu C., Wang Q. et al. Remission Rate and Predictors of Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis under Treat-

- To-Target Strategy in Real-World Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):727–738. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4340-7>.
7. Aletaha D, Smolen J.S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360–1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>.
  8. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Kimura J. et al. Low Disease Activity for Up to 3 Years after Adalimumab Discontinuation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the HOPEFUL-3 Study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):56. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1264-6>.
  9. Steunebrink L.M., Versteeg G.A., Vonkeman H.E., Ten Klooster P.M., Kuper H.H., Zijlstra T.R. et al. Initial Combination Therapy versus Step-Up Therapy in Treatment to the Target of Remission in Daily Clinical Practice in Early Rheumatoid Arthritis Patients: Results from the DREAM Registry. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:60. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0962-9>.
  10. Kavanaugh A., van Vollenhoven R.F., Wolfe B.A., Florentinus S., Chen S., Suboticki J.L., Smolen J.S. Predictors of Inadequate Response and Rapid Radiographic Progression in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate: A Post Hoc Analysis of 2 Randomized, Controlled Trials of Adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):822–823. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.1892>.
  11. Hetland M.L., Haavardsholm E.A., Rudin A., Nordström D., Nurmohamed M., Gudbjornsson B. et al. Active Conventional Treatment and Three Different Biological Treatments in Early Rheumatoid Arthritis: Phase IV Investigator Initiated, Randomised, Observer Blinded Clinical Trial. *BMJ*. 2020;371:m4328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4328>.
  12. Aletaha D., Smolen J.S. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A Review of Their Usefulness and Validity in Rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100–S108. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16273793/>.
  13. Moreland L.W., ODeLL J.R., Paulus H.E., Curtis J.R., Bathon J.M., St Clair E.W. et al. A Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy versus Etanercept plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis: The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2824–2835. <https://doi.org/10.1002/art.34498>.
  14. Felson D.T., Anderson J.J., Lange M.L., Wells G., LaValley M.P. Should Improvement in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Be Defined as Fifty Percent or Seventy Percent Improvement in Core Set Measures, Rather Than Twenty Percent? *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1564–1570. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9%3C1564::aid-art6%3E3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9%3C1564::aid-art6%3E3.0.co;2-m).
  15. Hazlewood G.S., Barnabe C., Tomlinson G., Marshall D., Devoe D., Bombardier C. Methotrexate Monotherapy and Methotrexate Combination Therapy with Traditional and Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis: Abridged Cochrane Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ*. 2016;353:i1777. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1777>.
  16. Mazouyès A., Clay M., Bernard A.C., Gaudin P., Baillet A. Efficacy of Triple Association Methotrexate, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine in Early Treatment of Rheumatoid Arthritis with Insufficient Response to Methotrexate: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):563–570. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.10.010>.
  17. Van Vollenhoven R.F., Ernestam S., Geborek P., Petersson I.F., Coster L., Walstrand E. et al. Addition of Infliximab Compared with Addition of Sulfasalazine and Hydroxychloroquine to Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis (Swefot Trial): 1-Year Results of a Randomised Trial. *Lancet*. 2009;374(9688):459–466. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60944-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60944-2).
  18. Van Vollenhoven R.F., Geborek P., Forslund K., Albertsson K., Ernestam S., Petersson I.F. et al. Conventional Combination Treatment versus Biological Treatment in Methotrexate-Refractory Early Rheumatoid Arthritis: 2 Year Follow-Up of the Randomised, Non-Blinded, Parallel-Group Swefot Trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712–1720. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60027-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60027-0).
  19. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F., van Zeben D., Kerstens P.J., Hazes J.M. et al. Clinical and Radiographic Outcomes of Four Different Treatment Strategies in Patients with Early Rheumatoid Arthritis (the BeSt Study): A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381–3390. <https://doi.org/10.1002/art.21405>.
  20. Eriksson J.K., Neovius M., Bratt J., Petersson I.F., van Vollenhoven R.F., Geborek P., Ernestam S. Biological vs. Conventional Combination Treatment and Work Loss in Early Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1407–1414. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7801>.
  21. Yelin E. Not Better But Quite Good: Effects on Work Loss of Combination Treatment for Rheumatoid Arthritis with and without Biological Agents. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1414–1415. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7812>.
  22. Eriksson J.K., Karlsson J.A., Bratt J., Ingemar F., Petersson I.F., van Vollenhoven R.F. et al. Cost-Effectiveness of Infliximab versus Conventional Combination Treatment in Methotrexate-Refractory Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the Register-Enriched Randomised Controlled SWEFOT Trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1094–1101. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205060>.
  23. Scott D.L., Ibrahim F., Farewell V., O’Keeffe A.G., Ma M., Walker D. et al. Randomised Controlled Trial of Tumour Necrosis Factor Inhibitors against Combination Intensive Therapy with Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Established Rheumatoid Arthritis: the TACIT Trial and Associated Systematic Reviews. *Health Technol Assess*. 2014;18(66):1–164. <https://doi.org/10.3310/hta18660>.
  24. Scott D.L., Ibrahim F., Farewell V., O’Keeffe A.G., Walker D., Kelly C. et al. Tumour Necrosis Factor Inhibitors versus Combination Intensive Therapy with Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Established Rheumatoid Arthritis: TACIT Non-Inferiority Randomised Controlled Trial. *BMJ*. 2015;350:h1046. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1046>.
  25. Bansback N., Phibbs C.S., Sun H., O’DeLL J.R., Brophy M., Keystone E.C. et al. Triple Therapy versus Biologic Therapy for Active Rheumatoid Arthritis: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(1):8–16. <https://doi.org/10.7326/M16-0713>.
  26. Li S., Li J., Peng L., Li Y., Wan X. Cost-Effectiveness of Triple Therapy vs. Biologic Treatment Sequence as First-line Therapy for Rheumatoid Arthritis Patients after Methotrexate Failure. *Rheumatol Ther*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00300-4>.
  27. Shi Z.C., Fei H.P., Wang Z.L. Cost-Effectiveness Analysis of Etanercept plus Methotrexate vs Triple Therapy in Treating Chinese Rheumatoid Arthritis Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(3):e16635. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016635>.
  28. Kay J., Schoels M.M., Dörner T., Emery P., Kvien T.K., Smolen J.S., Breedveld F.C. Consensus-Based Recommendations for the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):165–174. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211937>.
  29. Насонов Е.Л. (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с.
  30. Lethaby A., Lopez-Olivo M.A., Maxwell L., Burls A., Tugwell P., Wells G.A. Etanercept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD004525. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004525.pub2>.
  31. Eng G., Stoltenberg M.B., Szkudlarek M., Bouchelouche P.N., Christensen R., Bliddal H., Marie Bartels E. Efficacy of Treatment Intensification with Adalimumab, Etanercept and Infliximab in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Cohort Studies with Focus on Dose. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):144–151. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.01.007>.
  32. Buckley F., Finckh A., Huizinga T.W., Dejonckheere F., Jansen J.P. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(5):409–423. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.5.409>.
  33. Ariza-Ariza R., Navarro-Sarabia F., Hernández-Cruz B., Rodríguez-Arbolea L., Navarro-Compán V., Toyos J. Dose Escalation of the Anti-TNF-Alpha Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):529–532. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1326>.
  34. Schabert V.F., Bruce B., Ferrufino C.F., Globe D.R., Harrison D.J., Lingala B., Fries J.F. Disability Outcomes and Dose Escalation with Etanercept, Adalimumab, and Infliximab in Rheumatoid Arthritis Patients: A US-Based Retrospective Comparative Effectiveness Study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(4):569–580. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.656844>.
  35. Moots R.J., Xavier R.M., Mok C.C., Rahman M.U., Tsai W.C., Al-Maini M.H. et al. Correction: The Impact of Anti-Drug Antibodies on Drug Concentrations and Clinical Outcomes in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Adalimumab, Etanercept, or Infliximab: Results from a Multinational, Real-World Clinical Practice, Non-Interventional Study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179308>.
  36. Weinblatt M.E., Bathon J.M., Kremer J.M., Fleischmann R.M., Schiff M.H., Martin R.W. et al. Safety and Efficacy of Etanercept beyond 10 Years of Therapy in North American Patients with Early and Longstanding Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):373–382. <https://doi.org/10.1002/acr.20372>.
  37. Cantini F., Niccoli L., Goletti D. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, and the Risk of Tuberculosis: Data from Clinical Trials, National Registries, and Postmarketing Surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:47–55. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140102>.
  38. Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006;8(4):314–324. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2006/4/cmacc-2006-t08-n4-p314/>.
  39. Tubach F., Salmon D., Ravaut P., Allanoire Y., Goupille Y., Bréban M. et al. Risk of Tuberculosis Is Higher with Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than with Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy: The Three-Year Prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies Registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1884–1894. <https://doi.org/10.1002/art.24632>.
  40. Smolen J.S., Szumski A., Koenig A.S., Jones T.V., Marshall L. Predictors of Remission with Etanercept-Methotrexate Induction Therapy and Loss of Remission with Etanercept Maintenance, Reduction, or Withdrawal in Moderately Active Rheumatoid Arthritis: Results of the PRESERVE Trial. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1484-9>.

41. Tanaka Y, Smolen J.S., Jones H., Szumski A., Marshall L., Emery P. The Effect of Deep or Sustained Remission on Maintenance of Remission after Dose Reduction or Withdrawal of Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):164. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1937-4>.
42. Von Richter O, Skerjanec A., Afonso M., Sanguino Heinrich S., Poetzl J., Woehling H. et al. GP2015, a Proposed Etanercept Biosimilar: Pharmacokinetic Similarity to Its Reference Product and Comparison of Its Autoinjector Device with Prefilled Syringes. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):732–741. <https://doi.org/10.1111/bcp.13170>.
43. Matucci-Cerinic M., Allanore Y., Kavanaugh A., Buch M.H., Schulze-Koops H., Kucharz E.J. et al. Efficacy, Safety and Immunogenicity of GP2015, an Etanercept Biosimilar, Compared with the Reference Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 24-Week Results from the Comparative Phase III, Randomised, Double-Blind EQUIRA Study. *RMD Open.* 2018;4(2):e000757. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000757>.
44. Jaworski J., Matucci-Cerinic M., Schulze-Koops H., Buch M.H., Kucharz E.J., Allanore Y. et al. Switch from Reference Etanercept to SDZ ETN, an Etanercept Biosimilar, Does Not Impact Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 48-Week Results from the Phase III, Randomized, Double-Blind EQUIRA Study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):130. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1907-x>.
45. Griffiths C.E.M., Thaçi D., Gerdes S., Arenberger P., Pulka G., Kingo K. et al. The EGALITY Study: A Confirmatory, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy, Safety and Immunogenicity of GP2015, a Proposed Etanercept Biosimilar, vs. the Originator Product in Patients with Moderate-To-Severe Chronic Plaque-Type Psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):928–938. <https://doi.org/10.1111/bjd.15152>.
46. Kavanaugh A., Allanore Y., Kucharz E.J., Babic G. Etanercept Biosimilar GP2015 Has Equivalent Efficacy and Safety to Etanercept Originator in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis: The Phase 3 Equira Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(10 Suppl.). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/etanercept-biosimilar-gp2015-has-equivalent-efficacy-and-safety-to-etanercept-originator-in-patients-with-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-the-phase-3-equira-study/>.

## References

1. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G. et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
2. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Buch M., Burmester G., Dougados M. et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2013 Update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):492–509. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
3. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiony K., Dougados M. 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):960–977. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>.
4. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma W.J., Burmester G., DOUGADOS M., Kerschbaumer A. et al. EULAR Recommendations for the Management of rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
5. Nasonov E.L. (ed.). *Russian Clinical Guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russ.) Available at: <http://www.geotar.ru/lots/NF0015039.html>.
6. Yu C., Jin S., Wang Y., Jiang N., Wu C., Wang Q. et al. Remission Rate and Predictors of Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis under Treat-To-Target Strategy in Real-World Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(5):727–738. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4340-7>.
7. Aletaha D., Smolen J.S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360–1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>.
8. Tanaka Y., Yamanaka H., Ishiguro N., Miyasaka N., Kawana K., Kimura J. et al. Low Disease Activity for Up to 3 Years after Adalimumab Discontinuation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the HOPEFUL-3 Study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):56. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1264-6>.
9. Steunebrink L.M., Versteeg G.A., Vonkeman H.E., Ten Klooster P.M., Kuper H.H., Zijlstra T.R. et al. Initial Combination Therapy versus Step-Up Therapy in Treatment to the Target of Remission in Daily Clinical Practice in Early Rheumatoid Arthritis Patients: Results from the DREAM Registry. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:60. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0962-9>.
10. Kavanaugh A., van Vollenhoven R.F., Wolfe B.A., Florentinus S., Chen S., Suboticki J.L., Smolen J.S. Predictors of Inadequate Response and Rapid Radiographic Progression in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate: A Post Hoc Analysis of 2 Randomized, Controlled Trials of Adalimumab. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(Suppl 2):822–823. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.1892>.
11. Hetland M.L., Haavardsholm E.A., Rudin A., Nordström D., Nurmohamed M., Gudbjornsson B. et al. Active Conventional Treatment and Three Different Biological Treatments in Early Rheumatoid Arthritis: Phase IV Investigator Initiated, Randomised, Observer Blinded Clinical Trial. *BMJ.* 2020;371:m4328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4328>.
12. Aletaha D., Smolen J.S. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A Review of Their Usefulness and Validity in Rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100–S108. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16273793/>.
13. Moreland L.W., O'Dell J.R., Paulus H.E., Curtis J.R., Bathon J.M., St Clair E.W. et al. A Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy versus Etanercept plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis: The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824–2835. <https://doi.org/10.1002/art.34498>.
14. Felson D.T., Anderson J.J., Lange M.L., Wells G., LaValley M.P. Should Improvement in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Be Defined as Fifty Percent or Seventy Percent Improvement in Core Set Measures, Rather Than Twenty Percent? *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1564–1570. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9%3C1564::aid-art6%3E3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9%3C1564::aid-art6%3E3.0.co;2-m).
15. Hazlewood G.S., Barnabe C., Tomlinson G., Marshall D., Devoe D., Bombardier C. Methotrexate Monotherapy and Methotrexate Combination Therapy with Traditional and Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis: Abridged Cochrane Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ.* 2016;353:i1777. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1777>.
16. Mazouyès A., Clay M., Bernard A.C., Gaudin P., Baillet A. Efficacy of Triple Association Methotrexate, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine in Early Treatment of Rheumatoid Arthritis with Insufficient Response to Methotrexate: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Joint Bone Spine.* 2017;84(5):563–570. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.10.010>.
17. Van Vollenhoven R.F., Ernestam S., Geborek P., Petersson I.F., Coster L., Waltbrand E. et al. Addition of Inliximab Compared with Addition of Sulfasalazine and Hydroxychloroquine to Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis (Swefot Trial): 1-Year Results of a Randomised Trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459–466. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60944-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60944-2).
18. Van Vollenhoven R.F., Geborek P., Forslind K., Albertsson K., Ernestam S., Petersson I.F. et al. Conventional Combination Treatment versus Biological Treatment in Methotrexate-Refractory Early Rheumatoid Arthritis: 2 Year Follow-Up of the Randomised, Non-Blinded, Parallel-Group Swefot Trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712–1720. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60027-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60027-0).
19. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F., van Zeben D., Kerstens P.J., Hazes J.M. et al. Clinical and Radiographic Outcomes of Four Different Treatment Strategies in Patients with Early Rheumatoid Arthritis (the BeSt Study): A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381–3390. <https://doi.org/10.1002/art.21405>.
20. Eriksson J.K., Neovius M., Bratt J., Petersson I.F., van Vollenhoven R.F., Geborek P., Ernestam S. Biological vs. Conventional Combination Treatment and Work Loss in Early Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1407–1414. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7801>.
21. Yelin E. Not Better But Quite Good: Effects on Work Loss of Combination Treatment for Rheumatoid Arthritis with and without Biological Agents. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1414–1415. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7812>.
22. Eriksson J.K., Karlsson J.A., Bratt J., Ingemar F., Petersson I.F., van Vollenhoven R.F. et al. Cost-Effectiveness of Inliximab versus Conventional Combination Treatment in Methotrexate-Refractory Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the Register-Enriched Randomised Controlled Swefot Trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1094–1101. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205060>.
23. Scott D.L., Ibrahim F., Farewell V., O'Keefe A.G., Ma M., Walker D. et al. Randomised Controlled Trial of Tumour Necrosis Factor Inhibitors against Combination Intensive Therapy with Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Established Rheumatoid Arthritis: the TACIT Trial and Associated Systematic Reviews. *Health Technol Assess.* 2014;18(66):1–164. <https://doi.org/10.3310/hta18660>.
24. Scott D.L., Ibrahim F., Farewell V., O'Keefe A.G., Walker D., Kelly C. et al. Tumour Necrosis Factor Inhibitors versus Combination Intensive Therapy

- with Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Established Rheumatoid Arthritis: TACIT Non-Inferiority Randomised Controlled Trial. *BMJ*. 2015;350:h1046. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1046>.
25. Bansback N, Phibbs C.S., Sun H., O'Dell J.R., Brophy M., Keystone E.C. et al. Triple Therapy versus Biologic Therapy for Active Rheumatoid Arthritis: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(1):8–16. <https://doi.org/10.7326/M16-0713>.
  26. Li S., Li J., Peng L., Li Y., Wan X. Cost-Effectiveness of Triple Therapy vs. Biologic Treatment Sequence as First-line Therapy for Rheumatoid Arthritis Patients after Methotrexate Failure. *Rheumatol Ther*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00300-4>.
  27. Shi Z.C., Fei H.P., Wang Z.L. Cost-Effectiveness Analysis of Etanercept plus Methotrexate vs Triple Therapy in Treating Chinese Rheumatoid Arthritis Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(3):e16635. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016635>.
  28. Kay J., Schoels M.M., Dörner T., Emery P., Kvien T.K., Smolen J.S., Breedveld F.C. Consensus-Based Recommendations for the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):165–174. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211937>.
  29. Nasonov E.L. (ed.). *Genetically Engineered Biological Drugs in the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p. (In Russ.).
  30. Lethaby A., Lopez-Olivo M.A., Maxwell L., Burls A., Tugwell P., Wells G.A. Etanercept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD004525. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004525.pub2>.
  31. Eng G., Stoltenberg M.B., Szkudlarek M., Bouchelouche P.N., Christensen R., Bliddal H., Marie Bartels E. Efficacy of Treatment Intensification with Adalimumab, Etanercept and Infliximab in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Cohort Studies with Focus on Dose. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):144–151. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.01.007>.
  32. Buckley F., Finckh A., Huizinga T.W., Dejonckheere F., Jansen J.P. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(5):409–423. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.5.409>.
  33. Ariza-Ariza R., Navarro-Sarabia F., Hernández-Cruz B., Rodríguez-Arbolea L., Navarro-Compán V., Toyos J. Dose Escalation of the Anti-TNF-Alpha Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):529–532. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1326>.
  34. Schabert V.F., Bruce B., Ferrufino C.F., Globe D.R., Harrison D.J., Lingala B., Fries J.F. Disability Outcomes and Dose Escalation with Etanercept, Adalimumab, and Infliximab in Rheumatoid Arthritis Patients: A US-Based Retrospective Comparative Effectiveness Study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(4):569–580. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.656844>.
  35. Moots R.J., Xavier R.M., Mok C.C., Rahman M.U., Tsai W.C., Al-Maini M.H. et al. Correction: The Impact of Anti-Drug Antibodies on Drug Concentrations and Clinical Outcomes in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Adalimumab, Etanercept, or Infliximab: Results from a Multinational, Real-World Clinical Practice, Non-Interventional Study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179308>.
  36. Weinblatt M.E., Bathon J.M., Kremer J.M., Fleischmann R.M., Schiff M.H., Martin R.W. et al. Safety and Efficacy of Etanercept beyond 10 Years of Therapy in North American Patients with Early and Longstanding Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):373–382. <https://doi.org/10.1002/acr.20372>.
  37. Cantini F., Niccoli L., Goletti D. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, and the Risk of Tuberculosis: Data from Clinical Trials, National Registries, and Postmarketing Surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:47–55. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140102>.
  38. Nasonov E.L., Kozlov R.S., Yakushin S.B. Infectious Complications of Therapy with Tumor Necrosis Factor Blockers: Forewarned Is Forearmed. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;8(4):314–324. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2006/4/cmacc-2006-t08-n4-p314/>.
  39. Tubach F., Salmon D., Ravaut P., Allanore Y., Goupille P., Bréban M. et al. Risk of Tuberculosis Is Higher with Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than with Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy: The Three-Year Prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies Registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1884–1894. <https://doi.org/10.1002/art.24632>.
  40. Smolen J.S., Szumski A., Koenig A.S., Jones T.V., Marshall L. Predictors of Remission with Etanercept-Methotrexate Induction Therapy and Loss of Remission with Etanercept Maintenance, Reduction, or Withdrawal in Moderately Active Rheumatoid Arthritis: Results of the PRESERVE Trial. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1484-9>.
  41. Tanaka Y., Smolen J.S., Jones H., Szumski A., Marshall L., Emery P. The Effect of Deep or Sustained Remission on Maintenance of Remission after Dose Reduction or Withdrawal of Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):164. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1937-4>.
  42. Von Richter O., Skerjanec A., Afonso M., Sanguino Heinrich S., Poetzl J., Woehling H. et al. GP2015, a Proposed Etanercept Biosimilar: Pharmacokinetic Similarity to Its Reference Product and Comparison of Its Autoinjector Device with Prefilled Syringes. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(4):732–741. <https://doi.org/10.1111/bcp.13170>.
  43. Matucci-Cerinic M., Allanore Y., Kavanaugh A., Buch M.H., Schulze-Koops H., Kucharz E.J. et al. Efficacy, Safety and Immunogenicity of GP2015, an Etanercept Biosimilar, Compared with the Reference Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 24-Week Results from the Comparative Phase III, Randomised, Double-Blind EQUIRA Study. *RMD Open*. 2018;4(2):e000757. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000757>.
  44. Jaworski J., Matucci-Cerinic M., Schulze-Koops H., Buch M.H., Kucharz E.J., Allanore Y. et al. Switch from Reference Etanercept to SDZ ETN, an Etanercept Biosimilar, Does Not Impact Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 48-Week Results from the Phase III, Randomized, Double-Blind EQUIRA Study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):130. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1907-x>.
  45. Griffiths C.E.M., Taçi D., Gerdes S., Arenberger P., Pulka G., Kingo K. et al. The EGALITY Study: A Confirmatory, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy, Safety and Immunogenicity of GP2015, a Proposed Etanercept Biosimilar, vs. the Originator Product in Patients with Moderate-To-Severe Chronic Plaque-Type Psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):928–938. <https://doi.org/10.1111/bjd.15152>.
  46. Kavanaugh A., Allanore Y., Kucharz E.J., Babic G. Etanercept Biosimilar GP2015 Has Equivalent Efficacy and Safety to Etanercept Originator in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis: The Phase 3 Equira Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10 Suppl.). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/etanercept-biosimilar-gp2015-has-equivalent-efficacy-and-safety-to-etanercept-originator-in-patients-with-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-the-phase-3-equira-study/>.

### Информация об авторах:

**Чичасова Наталия Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры ревматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; старший преподаватель учебно-методического отдела, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**Лила Александр Михайлович**, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [sokrat@irramn.ru](mailto:sokrat@irramn.ru)

### Information about the authors:

**Natalia V. Chichasova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Senior Lecturer of the Educational and Methodological Department, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**Aleksander M. Lila**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [sokrat@irramn.ru](mailto:sokrat@irramn.ru)