

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-201-3-55-60

УДК 616.72-002.77-07:577.212.3

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И РАЗВИТИЕ ИММУНОГЕННОСТИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

А.Б. НОСИНОВА <https://orcid.org/0000-0001-9883-0165>,Б.Г. ИСАЕВА <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

АО «Национальный медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан



Носинова А.Б.

В статье представлен обзор по проблемам иммуногенности при терапии ревматоидного артрита (РА) генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Внедрение в клиническую практику ГИБП позволило улучшить исход РА, но развитие иммуногенности, вероятности образования антител к данным препаратам способствуют снижению или потере эффективности терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы Фактора некроза опухоли- α , иммуногенность.

Для цитирования: Носинова А.Б., Исаева Б.Г. Современные принципы патогенетической терапии и развитие иммуногенности при ревматоидном артрите // Медицина (Алматы). – 2019. – №3 (201). – С. 55-60

Т Ы Ж Ы Р Ы М

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТ КЕЗІНДЕ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ЗАМАНУИ ҚАҒИДАЛАРЫ МЕН ИММУНОГЕНДІГІНІҢ ДАМУЫ

А.Б. НОСИНОВА <https://orcid.org/0000-0001-9883-0165>,Б.Г. ИСАЕВА <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

«Ұлттық медициналық университет» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Бұл мақалада ревматоидты артрит (РА) емдеуінде қолданылатын гендік инженерлік биологиялық препараттарға (ГИБП) пайда болатын иммуногендігі туралы шолу көрсетілген. Клиникалық тәжірибеге ГИБП енуі РА ауыратын науқастардың жағдайын жақсартуға жол ашты, бірақ осы препараттарға антиденелердің түзілу мүмкіндігі, иммуногендіктің дамуы терапияның нәтижесін төмендетуге немесе мүлдем жоққа шығаруына ықпал етеді.

Негізгі сөздер: ревматоидты артрит, гендік-инженерлік биологиялық препараттар, α -Ісік некрозының фактор ингибиторлары, иммуногендігі.

S U M M A R Y

MODERN PRINCIPLES OF PATHOGENETIC THERAPY AND PROGRESSION OF IMMUNOGENICITY DURING RHEUMATOID ARTHRITIS

AB NOSINOVA <https://orcid.org/0000-0001-9883-0165>,BG ISSAYEVA <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

The article describes an overview of the immunogenicity problems during rheumatoid arthritis treatment by (RA) biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs). Use of bDMARDs in clinical practice has made it possible to improve the clinical indicators of RA, but the immunogenicity of biologic agents (possibility of antidrug antibodies genesis) decreasing or eliminating of therapy effectiveness.

Keywords: rheumatoid arthritis, biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, TNF- α inhibitors, immunogenicity.

For reference: Nosinova AB, Issayeva BG. Modern principles of pathogenetic therapy and progression of immunogenicity during rheumatoid arthritis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;3(201):55-60 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-3-201-55-60

Контакты: Носинова Айгуль Болатовна, PhD докторант, АО «Национальный медицинский университет», г. Алматы, ул. Төле би 94, 050000. E-mail: ah_ai_bu@mail.ru

Contacts: Aigul B Nosinova, PhD student, National Medical University, Almaty c., Tole Bi Str. 94, index 050000. E-mail: ah_ai_bu@mail.ru

Поступила 15.03.2019

Ревматоидный артрит – иммуновоспалительное (ауто-иммунное) заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжи-

тельности жизни пациентов [1]. Основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни (КЖ) и прогноз у пациентов (EULAR, 2016; APP, 2017). Терапия стандартными базис-

ными противовоспалительными препаратами (БПВП) в первую очередь метотрексатом (МТ), должна проводиться всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью), назначаться не позднее чем через 3-6 месяцев от момента появления симптомов болезни [2]. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ или комбинированной терапии МТ с другими стандартными БПВП следует назначить ГИБП [3].

Существует несколько классов ГИБП, действующих на разные звенья патогенеза РА: а) ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF-α) - (инфликсимаб (ИНФ), биосимиляр (бс-ИНФ), этанерцепт (ЭТР), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаб пэгол (ЦЗП) [4]; в) блокаторы интерлейкина-6 (ИЛ-6) - тоцилизумаб (ТЦЗ); с) ингибитор антагонистической стимуляции Т-клеток - абатацепт (АБЦ); d) анти-CD20-В-клеточный агент - ритуксимаб (РТМ).

Несмотря на наличие различных ГИБП, до сих пор актуален вопрос об индивидуальном подходе их пациентам с РА, и они, чаще всего, назначаются врачом, опираясь на личный клинический опыт [5].

Внедрение ингибиторов TNF-α при лечении РА значительно уменьшило инвалидность [6], улучшило клиническую и физическую активность больных, результаты рентгенологических показателей и хирургических вмешательств [7-11]. РА является хроническим и прогрессирующим заболеванием, большинству пациентов требуется длительная терапия для замедления или предотвращения повреждения суставов, и основная цель врача – улучшение КЖ пациентов [12]. Со временем, для достижения ремиссии заболевания и контроля данной ремиссии, часто приходится менять тактику лечения [3, 12]. Причины отмены ингибиторов TNF-α включают непереносимость, нежелательные явления, первичную или вторичную потерю эффективности [13, 14, 15]. Были представлены данные клинических испытаний об эффективности ингибиторов TNF-α за короткие периоды времени [16-21], но для полного представления оценки реального профиля риска терапии ингибиторами TNF-α необходимы долгосрочные исследования [22].

Голимумаб (ГЛМ) – полностью человеческое моноклональное антитело к TNF-α. Аффинность ГЛМ к растворимому TNF-α, определенная *in vitro*, превышает таковую ИНФ и АДА в 2,4 и 7,1 раза соответственно. ГЛМ связывает и нейтрализует и растворимые, и мембранно-связанные формы TNF. Он улучшает признаки и симптомы у пациентов с РА, анкилозирующим спондилоартритом (АС) и псориатическим артритом (ПсА) [23]. В исследованиях GO-BEFORE, GO-FORWARDS для оценки эффективности и безопасности ГЛМ у пациентов с РА, ранее не получавших МТ (МТ-наивные или получивших не более 3 недель) и получавших МТ, длительностью не менее 4 недель соответственно, наблюдали за пациентами на 16, 24, 52 неделях, далее в течение 5 лет. В результате полученных данных было отмечено, что ГЛМ лучше работает в комбинации с МТ, более безопасна и эффективна доза ГЛМ составляла 50 мг. Показатель удержания эффекта ГЛМ был высоким среди пациентов, которые получали его в качестве первой линии биологической терапии, причем примерно 70% остались на ГЛМ через 5 лет [24, 25, 26].

Dalen J (2016), Aaltonen K.J. et al. (2017) при оценке ГЛМ в реальных условиях высказали предположение о том, что удержание эффекта у ГЛМ лучше, чем у других ингибиторов TNF в течение 3 лет [27, 28]. Низкая иммуногенность, хорошая переносимость с очень низким процентом, связанных с инъекцией побочных эффектов и простота использования (одномесечное дозирование и простое в использовании устройство) могут способствовать лучшему принятию пациентом препарата и, в конечном счете, высоким показателям удержания эффекта ГЛМ [29]. В исследовании *Maria V. Hernandez et al. (2016)* регрессионный анализ подтвердил, что вероятность продолжения лечения ГЛМ была выше, когда он использовался в качестве первого биологического агента [30, 31].

Но есть и другие данные: по оценкам Европейских регистров 20-30% пациентов с РА не реагируют на первый ингибитор TNF-α и больше 20% пациентов, которые первоначально реагировали, испытывают потерю эффективности в течение первых 2 лет лечения [32]. Более того, в клинической практике некоторые факторы могут повлиять на выбор конкретного ГИБП: сопутствующие заболевания, вторичные инфекции, риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), личное предпочтение пациента, пути введения препарата, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитрулиновому пептиду (АЦЦП), наличие вредных привычек, а также экономические аспекты [33]. Анализ исследования, где изучалось влияние ГИБП на ССЗ среди более чем 47 000 пациентов старшего возраста с РА, показал более высокий риск острого инфаркта миокарда у пациентов, принимающих ингибиторы TNF-α (особенно ЭТР и ИНФ) по сравнению с АБА или ТЦЗ. Тем не менее, влияние сопутствующих заболеваний на активность болезни и, возможно, на выбор лечения не ограничивается пожилыми пациентами с РА [34]. В исследовании *Kroot EJ et al. (2001)*, в котором сообщалось о влиянии сопутствующих заболеваний на динамику РА, около 27% пациентов с ранним РА имели уже, по крайней мере, одно хроническое сопутствующее заболевание, наиболее часто сообщалось о сердечно-сосудистых (29%), респираторных (18%) и дерматологических (11%) заболеваниях [35].

ГИБП являются крупными молекулами, иммуногенны, что подтверждается наличием антилекарственных антител. В случаях потери эффективности клинический ответ может быть восстановлен путем перехода от первого ингибитора TNF-α к другому, демонстрируя тем самым, что потеря эффективности может быть связана с иммуногенностью. Иммуногенность – способность индуцировать образование антител (АТ) к чужеродным эпитопам лекарственных препаратов и терапевтических белков, таких как эритропоэтины, инсулины, интерфероны, ферментзаместительной терапии болезней Гоше и Фабри [36, 37]. *Elliot et al. (1994)* заметили, что у пациентов, принимавших ИНФ только при рецидивах заболевания, а не каждые 8 недель, согласно установленной схеме, отмечалось сокращение периодов ремиссии. Они предположили, что это может быть следствием иммуногенности одного из первых ГИБП - ИНФ, из-за химерной природы этой молекулы [38]. В исследовании ATTRACT оценивались три

восходящие дозы ИНФ, отдельно или в сочетании с МТ. Maini et al. (1998) показали обратную зависимость между введенными дозами и продукцией антител к лекарственному препарату (АТЛ), а также ИНФ в комбинации с МТ: антитела к ИНФ наблюдались соответственно у 53%, 21% и 7% пациентов, получавших 1, 3 и 10 мг/кг ИНФ, против 15%, 7 и 0% пациентов, получавших комбинированную терапию. Это исследование показало потенциальную роль иммуногенности в «неуспешных» ответах на биологическую терапию при РА [39].

Выявлена четкая связь между активностью заболевания и наличием антител против ИНФ или АДА. Пациентам, получавшим ИНФ, у которых были обнаружены АТЛ, требовались более высокие дозы препарата и/или более короткие интервалы между инфузиями для достижения или поддержания хорошего клинического ответа [40], изучение клинического ответа на ЦЗП, ЭТР, ТЦЗ, АБЦ не выявили взаимосвязи с обнаруживаемыми АТЛ [41-44].

Формирование АТЛ также повышает риск развития некоторых инфузионных реакций. Pascual-Salcedo et al. [45] выявили, что сывороточная концентрация антител к ИНФ была достоверно выше у пациентов, у которых развивались реакции на ИНФ, чем у пациентов без них.

Тесная связь была замечена между обнаружением АТЛ и сывороточной концентрацией лекарства (концентрацией, измеренной как раз перед следующей инфузией или минимальная концентрация препарата). Так, в Швеции у 106 пациентов с РА, получавших ИНФ в дозе 3 мг/кг, а также по данным Датского регистра DANBIO у 218 больных РА, отмечена взаимосвязь между низкой (или отсутствие) концентрации ИНФ и наличием антител к нему [46].

Другие исследователи выявили потерю ответа и развитие АТ на ИНФ в дозе 3 мг/кг, но, увеличив дозу до 5 мг/кг, отметили восстановление клинического ответа и снижение уровней АТЛ. Подобный эффект отмечался и у АДА [47]. Доля пациентов, у которых возникли антитела к АДА (полностью человеческому моноклональному антителу), сопоставима с пациентами с обнаруженными АТ к ИНФ. Это говорит о возможности возникновения АТЛ не только к химерным, но и полностью человеческим моноклональным антителам [32].

Представляется, что поддержание постоянного минимального уровня биологического агента является лучшей гарантией контроля заболевания и наилучшим методом предотвращения развития АТЛ [32].

У пациентов, находящихся на длительном лечении, иногда возникает потребность прекращения лечения из-за

инфекции, хирургических вмешательств или длительной ремиссии, что может способствовать иммуногенности. У пациентов, которые прекратили лечение, частота иммуногенности была выше, чем у пациентов, которые не прекращали лечение (7,4% против 2,6% соответственно) [48].

Мониторинг АТЛ может помочь клиницистам понять причину неудач терапии ГИБП [49]. Терапевтическая стратегия, основанная на минимальной концентрации биологического агента в сыворотке, была предложена Mulleman et al. (2010). В случае отсутствия или потери эффективности биологического агента, при этом уровень сывороточной концентрации препарата достаточный, это означает, что врач должен будет переключиться на другой класс ГИБП; если уровень сывороточной концентрации препарата низкий, это указывает либо на недостаточный режим дозирования, либо на развитие иммуногенности; следовательно, практикующий врач будет иметь две возможности: либо продолжать использовать данный препарат, но в увеличенной дозе или изменением частоты приема, либо перейти на другой биологический препарат [50].

Однако лекарственная иммуногенность является, по крайней мере, частью этого объяснения и должна учитываться в клинической практике. По-видимому, концентрация сывороточного лекарственного средства является наиболее важным маркером, определяющим решение клинициста [32].

Обобщая данные по иммуногенности, можно сказать, что идентификация АТЛ технически сложна, но возможна, и существуют значительные различия между различными анализами, разработанными для обнаружения АТЛ для каждого биологического агента; существуют важные различия в способности различных ГИБП вызывать иммунный ответ; степень «гуманизации» биологических препаратов, по-видимому, не является ключевым моментом в предотвращении образования антител к биопрепаратам.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов Е.Л., Насонова В.А., редакторы. Ревматология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290-331
- 2 Smolen J., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 1861–1874
- 3 Smolen J., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – Vol. 73. – P. 492–509

REFERENCES

- 1 Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR Media; 2008. P. 290-331
- 2 Smolen J, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–74.
- 3 Smolen J, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509

- 4 Nam J.L., Ramiro S., Gaujoux-Viala C. et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73(3). – P. 516–528
- 5 Monti S., Klersy C., Gorla R. et al. Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry // *Clin Rheumatol.* – 2017. – Vol. 36. – P. 753
- 6 Krishnan E., Lingala B., Bruce B., Fries J.F. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 71(2). – P. 213–218
- 7 Ziegler S., Huscher D., Karberg K. et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69(10). – P. 1803–1808
- 8 Sokka T., Kautiainen H., Hakkinen A., Hannonen P. Radiographic progression is getting milder in patients with early rheumatoid arthritis. Results of 3 cohorts over 5 years // *J Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31(6). – P. 1073–1082
- 9 Shourt C.A., Crowson C.S., Gabriel S.E., Matteson E.L. Orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis 1980–2007: a population-based study focused on surgery rates, sex, and mortality // *J Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39(3). – P. 481–485
- 10 Harty L., O'Toole G., FitzGerald O. Profound reduction in hospital admissions and musculoskeletal surgical procedures for rheumatoid arthritis with concurrent changes in clinical practice (1995–2010) // *Rheumatology (Oxford).* – 2015. – Vol. 54(4). – P. 666–671
- 11 Kievit W., Fransen J., de Waal Malefijt M.C., den Broeder A.A., van Riel P.L. Treatment changes and improved outcomes in RA: an overview of a large inception cohort from 1989 to 2009 // *Rheumatology (Oxford).* – 2013. – Vol. 52(8). – P. 1500–1508
- 12 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. – Vol. 69(4). – P. 631–637
- 13 Du Pan S.M., Dehler S., Ciurea A., Ziswiler H.R., Gabay C., Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61(5). – P. 560–568
- 14 Marchesoni A., Zaccara E., Gorla R., Bazzani C., Sarzi-Puttini P., Atzeni F. et al. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice // *Ann N Y Acad Sci.* – 2009. – Vol. 1173. – P. 837–846
- 15 Neovius M., Arkema E.V., Olsson H., Eriksson J.K., Kristensen L.E., Simard J.F. et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74(2). – P. 354–360
- 16 van der Heijde D., Klareskog L., Rodriguez-Valverde V., Codreanu C., Bolosiu H., Melo-Gomes J. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54(4). – P. 1063–1074
- 17 Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R., Smolen J.S., Furst D., Weisman M.H. et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50(4). – P. 1051–1065
- 18 Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48(1). – P. 35–45
- 4 Nam J.L., Ramiro S., Gaujoux-Viala C. et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):516–28
- 5 Monti S, Klersy C, Gorla R. et al. Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry. *Clin Rheumatol.* 2017;36:753
- 6 Krishnan E, Lingala B, Bruce B, Fries JF. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):213–8.
- 7 Ziegler S, Huscher D, Karberg K, et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1803–8
- 8 Sokka T, Kautiainen H, Hakkinen A, Hannonen P. Radiographic progression is getting milder in patients with early rheumatoid arthritis. Results of 3 cohorts over 5 years. *J Rheumatol.* 2004;31(6):1073–82
- 9 Shourt CA, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis 1980–2007: a population-based study focused on surgery rates, sex, and mortality. *J Rheumatol.* 2012;39(3):481–5
- 10 Harty L, O'Toole G, FitzGerald O. Profound reduction in hospital admissions and musculoskeletal surgical procedures for rheumatoid arthritis with concurrent changes in clinical practice (1995–2010). *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):666–71
- 11 Kievit W, Fransen J, de Waal Malefijt MC, den Broeder AA, van Riel PL. Treatment changes and improved outcomes in RA: an overview of a large inception cohort from 1989 to 2009. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(8):1500–8
- 12 Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7
- 13 Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):560–8
- 14 Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:837–46
- 15 Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):354–60.
- 16 van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1063–74
- 17 Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1051–65
- 18 Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35–45
- 19 Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1594–602

- 19 Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W., Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343(22). – P. 1594–1602
- 20 Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M., Tesser J.R., Schiff M.H., Keystone E.C. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343(22). – P. 1586–1593
- 21 Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T., Tannenbaum H., Hua Y., Teoh L.S. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50(5). – P. 1400–1411
- 22 Dimitrios A. Pappas, Joel M. Kremer, Jenny Griffith. et al. Long-Term Effectiveness of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Analysis from the Corrona Rheumatoid Arthritis Registry // *Rheumatol Ther.* – 2017. – Vol. 4. – P. 375–389
- 23 Rossini M., Viapiana O., Orsolini G. et al. Why golimumab in the treatment of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis? // *Reumatismo* 2015;66(4):285–303
- 24 Deodhar A., Braun J., Inman R.D. et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GORAISE study // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74(4). – P. 757–761
- 25 Keystone E.C., Genovese M.C., Hall S. et al. Safety and efficacy of subcutaneous golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: final 5-year results of the GO-FORWARD trial // *J Rheumatol.* – 2016. – Vol. 43(2). – P. 298–306
- 26 Emery P., Fleischmann R.M., Strusberg I. et al. Efficacy and safety of subcutaneous golimumab in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis: five-year results of a randomized clinical trial // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2016. – Vol. 68(6). – P. 744–752
- 27 Dalen J., Svedbom A., Black C.M. et al. Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with nonpersistence // *Rheumatol Int.* – 2016. – Vol. 36(7). – P. 987–995
- 28 Aaltonen K.J., Joensuu J.T., Piri L. et al. Drug survival on tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in Finland // *Scand J Rheumatol.* – 2017. – Vol. 46(5). – P. 359–363
- 29 Dasgupta B., Combe B., Louw I. et al. Patient and physician expectations of add-on treatment with golimumab for rheumatoid arthritis: relationships between expectations and clinical and quality of life outcomes // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2014. – Vol. 66(12). – P. 1799–1807
- 30 Maria V. Hernandez I., et al. Factors associated with long-term retention of treatment with golimumab in a real-world setting: an analysis of the Spanish BIOBADASER registry // *Rheumatology International.* <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4177-z>
- 31 Smolen J.S., Kay J., Doyle M. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor α inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study // *Arthritis Res Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 14
- 32 Schaevebeke T., Truchetet M.E., Kostine M. et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice // *Rheumatology.* – 2016. – Vol. 55. – P. 210–220
- 33 Cantini F., Niccoli L., Nannini C. et al. Tailored first-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis // *Semin Arthritis Rheum.* – 2015
- 34 Crepaldi G., Scirè C.A., Carrara G. et al. Cardiovascular
- 20 Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M., Tesser J.R., Schiff M.H., Keystone E.C. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1586–93
- 21 Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T., Tannenbaum H., Hua Y., Teoh L.S. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1400–11
- 22 Dimitrios A. Pappas, Joel M. Kremer, Jenny Griffith et al. Long-Term Effectiveness of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Analysis from the Corrona Rheumatoid Arthritis Registry. *Rheumatol Ther.* 2017;4:375–89
- 23 Rossini M., Viapiana O., Orsolini G. et al. Why golimumab in the treatment of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis? *Reumatismo* 2015;66(4):285–303
- 24 Deodhar A., Braun J., Inman R.D. et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GORAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(4):757–761
- 25 Keystone E.C., Genovese M.C., Hall S. et al. Safety and efficacy of subcutaneous golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: final 5-year results of the GO-FORWARD trial. *J Rheumatol.* 2016; 43(2):298–306
- 26 Emery P., Fleischmann R.M., Strusberg I. et al. Efficacy and safety of subcutaneous golimumab in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis: five-year results of a randomized clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(6):744–52
- 27 Dalen J., Svedbom A., Black C.M. et al. Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with nonpersistence. *Rheumatol Int.* 2016;36(7):987–95
- 28 Aaltonen K.J., Joensuu J.T., Piri L. et al. Drug survival on tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in Finland. *Scand J Rheumatol.* 2017; 46(5):359–63
- 29 Dasgupta B., Combe B., Louw I. et al. Patient and physician expectations of add-on treatment with golimumab for rheumatoid arthritis: relationships between expectations and clinical and quality of life outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; 66(12):1799–807
- 30 Maria V. Hernandez I., et al. Factors associated with long-term retention of treatment with golimumab in a real-world setting: an analysis of the Spanish BIOBADASER registry. *Rheumatology International.* Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4177-z>
- 31 Smolen J.S., Kay J., Doyle M. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor α inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:14
- 32 Schaevebeke T., Truchetet M.E., Kostine M. et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology.* 2016;55:210–20
- 33 Cantini F., Niccoli L., Nannini C. et al. Tailored first-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015
- 34 Crepaldi G., Scirè C.A., Carrara G. et al. Cardiovascular
- 35 Kroot E.J., van Gestel A.M., Swinkels H.L. et al. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol.* 2001;28:1511–7
- 36 Aikawa N.E., de Carvalho J.F., Silva C.A.A., Bonfa E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38:82–9
- 37 Schellekens H., Casadevall N. Immunogenicity of recombinant human proteins: causes and consequences. *J Neurol.* 2004;251(Suppl 2):II/4–II/9
- 38 Elliott M.J. et al. Repeated therapy with monoclonal antibody

comorbidities relate more than others with disease activity in rheumatoid arthritis // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11:e0146991

35 Kroot E.J., van Gestel A.M., Swinkels H.L. et al. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study // *J Rheumatol*. – 2001. – Vol. 28. – P. 1511–1517

36 Aikawa N.E., de Carvalho J.F., Silva C.A.A., Bonfa E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases // *Clin Rev Allergy Immunol*. – 2010. – Vol. 38. – P. 82–89

37 Schellekens H., Casadevall N. Immunogenicity of recombinant human proteins: causes and consequences // *J Neurol*. – 2004. – Vol. 251(Suppl 2). – P. II/4–II/9

38 Elliott M.J. et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1125–1127

39 Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with lowdose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. – 1998. – Vol. 41. – P. 1552–1563

40 Finckh A., Dudler J., Wermelinger F. et al. Influence of anti-infliximab antibodies and residual infliximab concentrations on the occurrence of acquired drug resistance to infliximab in rheumatoid arthritis patients // *Joint Bone Spine*. – 2010. – Vol. 77. – P. 3138

41 Nash P., Nayiager S., Genovese M.C. et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study // *Arthritis Care Res*. – 2013. – Vol. 65. – P. 71828

42 Garce's S., Demengeot J., Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis // *Ann Rheum Dis*. – 2013. – Vol. 72. – P. 194755

43 Smolen J., Landewe R.B., Mease P. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial // *Ann Rheum Dis*. – 2009. – Vol. 68. – P. 797804

44 Stubenrauch K., Wessels U., Vogel R., Schleyen J. Evaluation of a biosensor immunoassay for simultaneous characterization of isotype and binding region of human anti-tocilizumab antibodies with control by surrogate standards // *Anal Biochem*. – 2009. – Vol. 390. – P. 18996

45 Pascual-Salcedo D., Plasencia C., Ramiro S. et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. – 2011. – Vol. 50. – P. 144552

46 Krintel S.B., Grunert V.P., Hetland M.L. et al. The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 52. – P. 124553

47 Bartelds G.M., Wijbrandts C.A., Nurmohamed M.T. et al. Clinical response to adalimumab: relationship to antiadalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*. – 2007. – Vol. 66. – P. 9216

48 Vincent F.B., Morand E.F., Murphy K. et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective // *Ann Rheum Dis*. – 2013. – Vol. 72. – P. 16578

49 Garce's S., Antunes M., Benito-Garcia E. et al. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – Vol. 73. – P. 113843

50 Mulleman D., Chu Miow Lin D., Ducourau E. et al. Trough infliximab concentrations predict efficacy and sustained control of disease activity in rheumatoid arthritis // *Ther Drug Monit*. – 2010. – Vol. 32. – P. 2326

to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344:1125–7

39 Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with lowdose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552–63

40 Finckh A, Dudler J, Wermelinger F, et al. Influence of anti-infliximab antibodies and residual infliximab concentrations on the occurrence of acquired drug resistance to infliximab in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine*. 2010;77:3138

41 Nash P, Nayiager S, Genovese MC, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res*. 2013;65:71828

42 Garce's S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:194755

43 Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:797804

44 Stubenrauch K, Wessels U, Vogel R, Schleyen J. Evaluation of a biosensor immunoassay for simultaneous characterization of isotype and binding region of human anti-tocilizumab antibodies with control by surrogate standards. *Anal Biochem*. 2009;390:18996

45 Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50:144552

46 Krintel SB, Grunert VP, Hetland ML, et al. The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure. *Rheumatology*. 2013;52:124553

47 Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to antiadalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:9216

48 Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:16578

49 Garce's S, Antunes M, Benito-Garcia E, et al. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:113843

50 Mulleman D, Chu Miow Lin D, Ducourau E, et al. Trough infliximab concentrations predict efficacy and sustained control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monit*. 2010;32:2326