https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-35-41



Эффективность и безопасность перехода с терапии оригинальными препаратами на биосимиляры при лечении воспалительных заболеваний кишечника

Педа Е.С.¹, Александров Т.Л.¹, Баранова Т.А.¹, Белоус С.С.¹, Тишаева И.А.¹, Нанаева Б.А.¹, Шапина М.В.¹, Князев О.В.², Елигулашвили Р.Р.¹, Белинская В.А.¹, Подольская Д.В.¹

- ¹ ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д.2, г. Москва. 123423 Россия
- ² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» ДЗМ, ул. Шоссе Энтузиастов, д.86, г. Москва 111123, Россия

Для цитирования: Педа Е. С., Александров Т.Л., Баранова Т. А., Белоус С. С., Тишаева И. А., Нанаева Б. А., Шапина М. В., Князев О. В., Елигулашвили Р. Р., Белинская В. А., Подольская Д. В. Эффективность и безопасность перехода с терапии оригинальными препаратами на биосимиляры при лечении воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;195(11): 35–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-35-41

Педа Екатерина Сергеевна, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии

Александров Тимофей Леонидович, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии

Баранова Татьяна Алексеевна, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии

Белоус София Сергеевна, к.м.н., заведующая дневным стационаром

Тишаева Ирина Алексеевна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии

Нанаева Бэлла Александровна, к.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии

Шапина Марина Владимировна, к.м.н. руководитель отдела гастроэнтерологии

Князев Олег Владимирович, д.м.н., зав. отделением воспалительных заболеваний кишечника

Елигулашвили Реваз Рамазович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения рентгенодиагностики

Белинская Виктория Александровна, врач-гастроэнтеролог консультативной поликлиники

Подольская Дарья Владимировна, врач-гастроэнтеролог консультативной поликлиники

⊠ Для переписки: Педа Екатерина Сергеевна peda.katya@yandex.ru

Резюме

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это группа хронических иммунноопосредованных заболеваний неизвестной этиологии. Этиотропной терапии ВЗК не существует, все препараты, используемые для лечения, оказывают патогенетическое действие. В терапии ВЗК активно используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Первой зарегистрированной и активно применяемой в настоящее время группой ГИБП стали препараты анти-ФНО-а. Однако, по истечении срока действия соответствующих патентов, на рынке появляются биосимиляры оригинальных препаратов — их биоаналоги, сопоставимые по своим качествам с уже утвержденным эталонным продуктом.

Материалы и методы. На базе ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии им. А. Н. Рыжих» МЗ РФ проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 46 пациентов, перешедших с терапии оригинальным инфликсимабом или адалимумабом на терапию биосимиляром.

Обсуждение. Данное исследование показало, что при возникновении необходимости переключения терапии с оригинальных препаратов инфликсимаб и адалимумаб на Инфликсимаб Биокад и Далибру эффективность терапии достоверно не снижается. Однако выявлено статистически значимое снижение эффективности при переходе с терапии оригинальным Инфликсимабом на Фламмэгис.

Учитывая, что использование биосимиляров позволяет снизить стоимость лечения и снизить нагрузку на бюджет здравоохранения, необходимо продолжить данное исследование с целью получения более долгосрочных результатов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерная биологическая терапия, биосимиляры, инфликсимаб

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-35-41

The effectiveness and safety of switching therapy with an original drug to biosimilars in treatment of inflammatory bowel diseases

E. S. Peda¹, T. L. Alexandrov¹, T. A. Baranova¹, S. S. Belous¹, I. A. Tishaeva¹, B. A. Nanaeva¹, M. V. Shapina¹, O. V. Knyazev², R. R. Eligulashvili¹, V. A. Belinskaya¹, D. V. Podolskaya¹

¹ Ryzhikh Natianal Medical Research Centre for Coloproctology of the Ministry of Health of the Russia, Salyama Adilya Str., 2, Moscow, 123423 Russia

For citation: Peda E. S., Alexandrov T. L., Baranova T. A., Belous S. S., Tishaeva I. A., Nanaeva B. A., Shapina M. V., Knyazev O. V., Eligulashvili R. R., Belinskaya V. A., Podolskaya D. V. The effectiveness and safety of switching therapy with an original drug to biosimilars in treatment of inflammatory bowel diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;195(11): 35–41. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-35-41

Corresponding author:

Ekaterina S. Peda

peda.katya@yandex.ru

Ekaterina S. Peda, gastroenterologist of the gastroenterology department; ORCID: 0000-0002-7778-8049

Timofey L. Alexandrov, junior researcher of the department of gastroenterology; ORCID: 0000-0002-8803-7566

Tatyana A. Baranova, gastroenterologist of the gastroenterology department; ORCID: 0000-0003-2013-8798

Sofia S. Belous, Candidate of Medical Sciences, Head of the day hospital; ORCID: 0000-0003-1180-0524

Irina A. Tishaeva, junior researcher of the department of gastroenterology; ORCID: 0000–0003–2323–1883

Bella A. Nanaeva, Candidate of Medical Sciences, Head of the department of gastroenterology; ORCID:0000-0003-1697-4670

Marina V. Shapina, Candidate of Medical Sciences, Head of the department of gastroenterology; ORCID:0000-0003-1172-6221

Oleg V. Knyazev, MD, Head of department of inflammatory bowel diseases; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Revaz R. Yeligulashvili, Candidate of Medical Sciences, senior researcher of the department of X-ray Diagnostics; *ORCID: 0000–0001–9885–6824*

Victoria A. Belinskaya, gastroenterologist of the consultative polyclinic; ORCID: 0000–0001–5873–1074

Darya V Podolskaya, gastroenterologist of the consultative polyclinic; ORCID: 0000–0001–5694–1051

Summary

Introduction. Inflammatory bowel diseases are a group of chronic, immune-mediated diseases of unknown etiology. Etiotropic therapy of IBD does not exist, all drugs used to treat IBD have a pathogenetic effect. In the treatment of IBD biologic therapy is used. The most previously registered group of biologics are anti-TNF-α. But, after the expiration of the relevant patents, biosimilars appeared on the market (analogs, comparable in quality to the already approved reference product).

Materials and methods. A retrospective study was conducted on the basis of the Ryzhikh Natianal Medical Research Centre for Coloproctology of the Ministry of Health of the Russia, which included 46 patients who switched from therapy with the original infliximab or adalimumab to biosimilar therapy.

Discussion. This study showed that when switching therapy with the original drugs infliximab and adalimumab to biosimilars, the effectiveness of therapy does not significantly decrease with the use of biosimilars Infliximab BIOCAD and Dalibra. However, a statistically significant decrease in efficacy was revealed when switching from therapy with the original Infliximab to Flammegis. Considering that the use of biosimilars can reduce the cost of treatment and reduce the burden on the health budget, it is necessary to continue this study in order to obtain longer-term results.

Keywords: inflammatory bowel diseases, biologic therapy, biosimilars, infliximab

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа хронических, иммунноопосредованных заболеваний желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии. Последнее время в мире отмечается рост заболеваемости и распространенности ВЗК. Заболеваемость ВЗК в среднем составляет 4,1 на 100 000 населения,

причем для язвенного колита (ЯК) она составляет от 0,6 до 24,3 на $100\,000$ человек и от 0,3 до 20,2 на $100\,000$ человек для болезни Крона (БК) [1, 2]. В России также отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. По показателю заболеваемости среди европейских стран Россия занимает 10-е место – 5,1 на $100\,000$ населения.

² GBUZ Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov MHD, Shosse Entuziastov Str.,86, Moscow, 111123 Russia

На сегодняшний день, этиотропной терапии ВЗК не существует, все препараты, применяемые в лечении, оказывают патогенетическое действие. Важно отметить, что появление биологической терапии произвело революцию в лечении ЯК и БК, позволив существенно повлиять на течение и прогноз заболеваний. Первой зарегистрированной группой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) является группа анти-ФНО, которая имеет доказанную эффективность в индукции и поддержании ремиссии ЯК, БК [13], снижая частоту госпитализаций и хирургических вмешательств [4, 5].

Срок действия патентов на биологические инновационные продукты, в том числе моноклональные антитела, способствовал разработке аналогичных версий оригинальных биофармацевтических продуктов, которые называются биоаналогами. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), биоаналоги являются биотехнологическими продуктами, сопоставимыми с уже утвержденным эталонным продуктом по качеству, неклинической и клинической оценке. По истечении срока действия соответствующих патентов, биологические лекарственные средства могут производиться и реализовываться компаниями, отличными от той, что первоначально выводила препарат на рынок. В связи с этим на рынке появились биосимиляры.

Биосимиляр – это биологический лекарственный препарат, в высокой степени подобный другому

биологическому лекарственному препарату, ранее одобренному (так называемому «эталонному» или «референтному» препарату). При воспроизводстве биологического препарата могут существовать незначительные отличия от эталонного препарата. Эти незначительные отличия не имеют клинического значения, т.е. различия в безопасности и эффективности не предполагаются. Демонстрируя биоаналогичность, биосимиляр может основываться на показателях безопасности и эффективности, полученных при использовании референтного препарата, что позволяет избежать ненужного повторения клинических испытаний, уже проведенных с референтным препаратом. Тем самым появление биосимиляров приводит к существенному сокращению расходов на здравоохранение, позволяет снизить стоимость лечения и увеличивает доступность необходимых для пациентов лекарственных средств. Однако, учитывая сложные технологии производства биологических препаратов, допускается, что биосимиляры могут иметь некоторые отличия. Эти различия в конечном итоге могут оказать влияние эффективность, безопасность и иммуногенность биоаналога по сравнению с оригинальным препаратом [7].

В настоящее время в отечественной литературе мало данных о результатах практического применения, а также об эффективности и безопасности биосимиляров при переходе с оригинальных биологических препаратов у пациентов с ВЗК.

Материалы и методы

С 2019 по 2020 гг на базе ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии» МЗРФ проходили стационарное лечение пациенты с ЯК и БК, которые находились на терапии препаратами инфликсимаб и адалимумаб. Данную терапию пациенты получали соответственно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению взрослых пациентов с ЯК и БК [8,9]. Нами были анализированы данные 46 пациентов с ВЗК, получавших терапию инфликсимабом, адалимумабом, с дальнейшим переключением с оригинального

препарата на его биосимиляры. Из 32 пациентов, находившихся на терапии препаратом инфликсимаб, 12 пациентов были переведены на биоаналог инфликсимаба – Биокад, а 20 пациентов – на Фламмэгис. Лечение адалимумабом получали 14 пациентов, которые были переведены на биоаналог адалимумаба.

В анализ были включены 46 пациентов, из которых 14 (30,4%) с ЯК, 32 (63,6%) с БК. Средний возраст пациентов составил 20 лет (диапазон от 10 до 52) (Рис. 1).

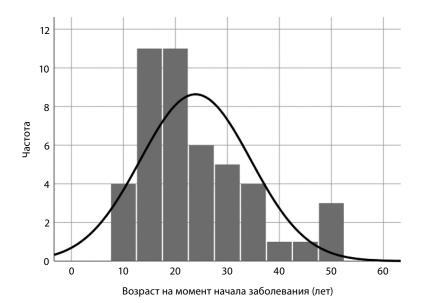


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрасту на момент начала заболевания, для сравнения приведена кривая нормального распределения. Медиана составила 20 [17; 30].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЯК (n-14).

Показ	Значение	
Пол	Муж, п (%)	5 (35,71)
110/1	Жен, п (%)	9 (64,29)
Средний возраст на момен	27	
Средняя длительность ан	101	
П	Левосторонний, n (%)	1 (7,14)
Протяженность поражения	Тотальный, п (%)	13 (92,86)
	Ремиссия, n (%)	8 (57,14)
Эндоскопическая активность	Минимальная, п (%)	4 (28,57)
	Умеренная, п (%)	2 (14,29)
Комбинация с Аза	12 (85,71)	
1-й ГИБП в анамнезе, n (%)		10 (71,43)
Получали несколько ГИБП в анамнезе, п (%)		4 (25,57)

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с БК (n-32).

Показ	Значение	
Пол	Муж, п (%)	15 (46,88)
110/1	Жен, п (%)	17(53,12)
Средний возраст на момен	Средний возраст на момент начала заболевания (лет)	
Средняя длительность ан	89	
	Илеоколит, n (%)	20 (62,5)
Протяженность поражения	Илеит, n (%)	7 (21,88)
	Колит, n (%)	5 (15,62)
	Ремиссия, n (%)	15 (46,88)
Эндоскопическая активность	Минимальная, п (%)	9 (28,13)
	Умеренная, п (%)	8 (24,99)
Комбинация с Аза	31 (96,88)	
1-й ГИБП в анамнезе, п (%)		25 (78,13)
Получали несколько ГИБП в анамнезе, n (%)		7 (21,87)

Таблица 3. Данные неблагоприятных исходов у пациентов на терапии инфликсимабом.

	Исход			
		Рецидив		Нежелательны явления Количество
_	Нет	Да	Необходимость назначения системных ГКС	
Переход на Инфлик- симаб БИОКАД, n, (%)	9 (75%)	3 (25%)	1 (9%)	3 (27,3%)
Переход на Флам- мэгис n, (%)	6 (30%)	14 (70%)	5 (26,3%)	2 (10,5%)

Таблица 4. Результаты сравнения частоты неблагоприятных исходов.

Пара сравнений	Рецидив (p-value)	Усиление терапии (p-value)	Аллергич. реакции (p-value)
Фламмэгис/Инфликсимаб Биокад	0.030*	0.256	0.236

Доля мужчин составила 43,48% (20 пациентов), а женщин – 56,52% (26 пациентов). Медиана длительности заболевания составила 72 месяца (от 1 до 348 мес). Что касается эндоскопических данных, то в анализируемой группе она распределилась следующим образом: 13 (28,3%) пациентов имели минимальную активность, 23 (50%) пациента были с ремиссией воспалительного процесса, а у 10 (21,7%) пациентов отмечалась умеренная активность (табл. 1, табл. 2).

Для определения активности воспалительного процесса у пациентов с ЯК использовался индекс

Мейо (Mayo Clinic disease activity index) [10]. Для определения активности БК использовали индекс Харви-Брэдшоу (ИХБ) [11].

Оценка безопасности проводилась по наличию нежелательных явлений, которые развились на фоне приема препарата, либо в ближайшее время после переключения с оригинального препарата на его биосимиляры.

Оценка распределения данных проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка, описательные характеристики представлены в виде Me [Q1; Q3]. Сравнение частот неблагоприятных исходов

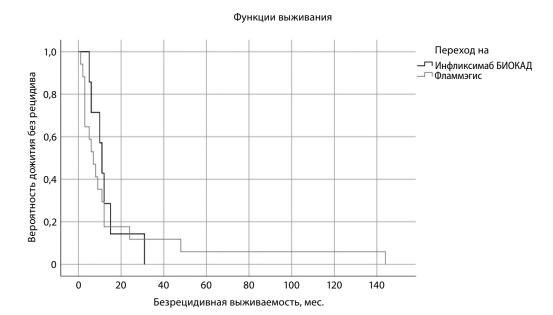


Рисунок 2.

Кривая вероятности безрецидивной выживаемости в группе пациентов на инфликсимабе после переключения на биоаналоги.

	Медиана безрецидивной выживаемости			
Группа	Значение, мес	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Инфликсимаб БИОКАД	11,000	1,309	8,434	13,566
Фламмэгис	7,000	2,058	2,966	11,034
Общее для групп	8,000	2,646	2,814	13,186

Таблица 5. Медианные значения безрецидивной выживаемости для пациентов группы переключения с оригинального препарата инфликсимаб на биосимиляр.

(рецидива, необходимости назначения системной гормональной терапии, местных аллергических реакций) оценивалось с построением четырехпольных таблиц с анализом критерия Хи-квадрат (критический уровень значимости для статистических критериев – 0,05). Непараметрический критерий Манна-Уитни использован для межгруппового анализа по количественным признакам. Анализ

кривых Каплан-Мейера приводился с целью количественной оценки безрецидивной выживаемости терапии при переходе на биоаналоги.

Программные средства. Для накопления и первичного анализа данных использовано ПО Microsoft Office Excel 2016, статистический анализ данных проводился с использованием "IBM SPSS Statistics 25".

Результаты и обсуждение

После переключения с терапии инфликсимабом на его биосимиляр Биокад, у 9 (75%) пациентов сохранилась эндоскопическая ремиссия, у 3 (25%) пациентов отмечен рецидив заболевания, потребовавший смены биологической терапии. Также 1 (9%) пациенту потребовалось назначение системной гормональной терапии.

Из 20 пациентов с переключением на Фламмэгис, рецидив заболевания возник у 14 (70%) пациентов, что достоверно чаще, чем у пациентов, перешедших на биоаналог инфликсимаба Биокад (p=0,03). Необходимость назначения системных стероидов возникла у 5 (26,3%) пациентов (табл. 3).

После перехода с оригинального препарата на биосимиляры инфликсимаба, было отмечено развитие нежелательных явлений у 5 пациентов (табл. 3). У 1 пациента развилась генерализованная крапивница, в трех других случаях отмечено развитие таких нежелательных явлений, как: генерализованный отек подкожно-жировой клетчатки лица, верхних и нижних конечностей,

псориатические высыпания, а также токсический

При сравнении показателей частоты развития нежелательных явлений при переходе на биосимиляры инфликсимаба были получены статистически значимые различия в паре сравнений. Были получены результаты демонстрирующие достоверно большую частоту развития нежелательных явлений с рецидивом ВЗК, в группе переключения на биоаналог инфликсимаба Фламмэгис (p=0,03) (табл. 4).

Также построена кривая вероятности безрецидивной выживаемости терапии в группе пациентов на инфликсимабе после переключения на биосимиляры (рис. 2, табл. 5). В целом, были получены данные, что половина пациентов, вне зависимости от группы имеют рецидив заболевания через 8 месяцев (95% ДИ 2,81; 13,18).

Что касается группы получавших адалимумаб, из 14 анализируемых пациентов, рецидив заболевания отмечен у 2 (14%), причем одному (7,7%)

Таблица 6. Данные неблагоприятных исходов у пациентов на терапии адалимумабом.

	Исход			
	Рецидив		Нежелательные явления	
_	Нет	Да	Необходимость назначения системных ГКС	Количество
Переход на Далибру	12 (86%)	2 (14%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)

Рисунок 3. Кривая вероятности безрецидивной выживаемости в группе пациентов на адалимумабе после переключения на биосимиляр.

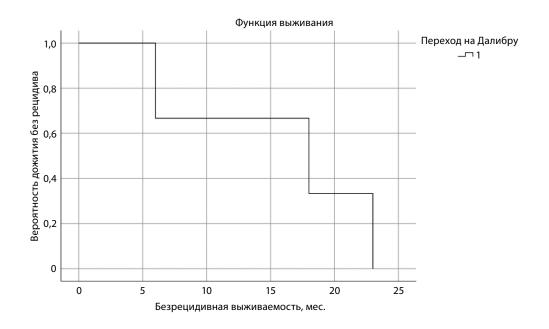


Таблица 7. Медианные значения безрецидивной выживаемости для пациентов группы переключения с оригинального препарата адалимумаб на биосимиляр.

Медиана безрецидивной выживаемости				
	Значение, мес	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Переход на далибру	18,000	9,798	,000	37,204

из них потребовалось назначение системных ГКС. Нежелательные явления развились у 2 (15,4%) пациентов, при этом в обоих случаях развилась генерализованная крапивница (табл. 6).

При построении кривой вероятности безрецидивной выживаемости терапии в группе пациентов на адалимумабе после переключения на биосимиляры (рис. 3, табл. 7) выявлено, что рецидив

заболевания у половины пациентов произойдет через 18 месяцев. (95% ДИ 0,000; 37,204).

В отношении вопросов безрецидивной выживаемости, стоит отметить, что наши данные подтверждают результаты исследования [12], в котором показано, что средний показатель лекарственной выживаемости составляет 20,2 месяца для адалимумаба и 17,1 месяца для инфликсимаба.

Выводы

Существуют международные публикации в отношении эффективности и безопасности различных биоаналогов по сравнению с оригинальными препаратами у пациентов с ВЗК, однако большая часть из них экстраполированы из исследований у пациентов с ревматологической патологией. Хотя в литературе публикуются дополнительные исследования у пациентов с ВЗК по эффективности и безопасности биоаналогов, доказательной базы с проведением больших исследований по-прежнему нет [13]. Имеющиеся данные не сообщают о существенном их отличии [14, 15] и большинство исследований подтверждают долгосрочную эффективность и безопасность терапии [16]. Эти

данные противоречат результатам, полученным нашими соотечественниками, что при переходе на терапию биосимилярами у пациентов с ВЗК в 3 раза чаще регистрируется неэффективность терапии, по сравнению с пациентами, которые продолжают получать терапию оригинальным препаратом [17].

Что касается данных нашего исследования, то проведенный анализ показал, что при возникновении необходимости переключения терапии оригинальными препаратами инфликсимаб и адалимумаб на биосимиляры, эффективность терапии существенно не снижалась при использовании биосимиляров Инфликсимаб БИОКАД и Далибра. Однако получены статистически значимые

отличия в группе пациентов, перешедших на терапию Фламмэгисом.

Также очень важный вопрос взаимозаменяемости вторых биоаналогов. Эффект множественных переходов от оригинальных препаратов к одному биоаналогу, затем к другому не очень хорошо известен. В реальной клинической практике врачам часто приходится сталкиваться с этим вопросом и принимать решение о возможности его осуществления. Приведенные в литературе

данные исследования [18] пациентов с дерматологической патологией, в котором оценивались
последствия повторных переключений между
оригинальным препаратом и его биосимиляром
не имели никакого влияния на клинические данные. Переход от оригинального препарата к биоаналогу у пациентов с ВЗК является приемлемым.
Однако в том, что касается обратного переключения, по-прежнему отсутствуют научные и клинические данные.

Литература | References

- Kagramanova A. V., Parfyonov A. I., Knyazev O. V. Relevant Problems of Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Diseases. *Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2018;2(16): 28–36. (in Russ.).
 - Каграманова А. В., Парфенов А. И., Князев О. В. Актуальные проблемы диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2018;2(16): 28–36.
- Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055. PMID: 21530745.
- Jones J. L., Nguyen G. C., Benchimol E. I., et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Quality of Life. J Can Assoc Gastroenterol. 2019 Feb;2(Suppl 1): S42-S48. doi: 10.1093/jcag/gwy048. Epub 2018 Nov 2. PMID: 31294384; PMCID: PMC6512247.
- Khor B., Gardet A., Xavier R.J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011 Jun 15;474(7351):307–17. doi: 10.1038/nature10209. PMID: 21677747; PMCID: PMC3204665.
- Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2014 Nov 28;20(44):16389–97. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16389. PMID: 25469007; PMCID: PMC4248182.
- Actis G. C., Pellicano R., David E., Sapino A. Azathioprine, mucosal healing in ulcerative colitis, and the chemoprevention of colitic cancer: a clinical-practice-based forecast. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2010 Mar;9(1):6–9. doi: 10.2174/187152810791292863. PMID: 19906011.
- Danese S., Bonovas S., Peyrin-Biroulet L. Biosimilars in IBD: from theory to practice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;14(1):22–31. doi: 10.1038/nrgas-tro.2016.155. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27729659.
- 8. Ivashkin V. T., Shelygin Yu.A., Belousova E. A., et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7–36. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
 - Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. doi: 10.33878/2073–7556–2019–18–4–7–36.
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.
 - Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А. и соавт. Клинические рекомендации по по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. doi: 10.33878/2073–7556–2020–19–2–8–38.
- Schroeder K. W., Tremaine W. J., Ilstrup D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N

- Engl J Med. 1987 Dec 24;317(26):1625–9. doi: 10.1056/ NEJM198712243172603. PMID: 3317057.
- Harvey R. F., Bradshaw J. M. A simple index of Crohn'sdisease activity. *Lancet*. 1980;315(8167):514. doi: 10.1016/ s0140-6736(80)92767-1.
- Gil-Candel M., Gascón-Cánovas J.J., Urbieta-Sanz E., Rentero-Redondo L., Onteniente-Candela M., Iniesta-Navalón C. Comparison of drug survival between infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Int J Clin Pharm*. 2020 Apr;42(2):500–507. doi: 10.1007/ s11096-020-00978-6. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32006141.
- Milassin Á., Fábián A., Molnár T. Switching from infliximab to biosimilar in inflammatory bowel disease: overview of the literature and perspective. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019 Apr 15;12:1756284819842748. doi: 10.1177/1756284819842748. PMID: 31019554; PMCID: PMC6469269.
- Jahnsen J., Kaasen Jørgensen K. Experience with Biosimilar Infliximab (Remsima*) in Norway. *Dig Dis.* 2017;35(1– 2):83–90. doi: 10.1159/000449088. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28147374.
- Kolar M., Duricova D., Bortlik M., et al. Infliximab Biosimilar (Remsima™) in Therapy of Inflammatory Bowel Diseases Patients: Experience from One Tertiary Inflammatory Bowel Diseases Centre. Dig Dis. 2017;35(1– 2):91–100. doi: 10.1159/000453343. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28147356.
- 16. Farkas K., Rutka M., Ferenci T., et al. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective and safe in maintaining remission in Crohn's disease and ulcerative colitis experiences from a single center. Expert Opin Biol Ther. 2017 Nov;17(11):1325–1332. doi: 10.1080/14712598.2017.1363885. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28819991.
- Knyazev O. V., Zvyaglova M. Yu., Kagramanova A. V., et al. Loss of response and frequency of adverse events in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease when switching from the original infliximab to its biosimilars. *Terapevticheskii Arkhiv* (*Ter. Arkh.*). 2021; 93 (2): 150–157. doi: 10.26442/00403660.2021.02.200624
 - Князев О.В., Звяглова М.Ю., Каграманова А.В. и соавт. Потеря ответа и частота нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона при переходе с оригинального препарата инфликсимаб на его биосимиляры. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (2): 150–157. doi: 10.26442/00403660.2021.02.200624
- Gerdes S., Thaçi D., Griffiths CE.M., et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Mar;32(3):420–427. doi: 10.1111/jdv.14605. Epub 2017 Nov 2. PMID: 28960486; PMCID: PMC5887937.