

Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY)

Насонов Е.Л.^{1,2}, Станислав М.Л.¹, Раскина Т.А.³, Куропаткин Г.В.⁴, Ширинский И.В.⁵, Ребров А.П.⁶, Шостак Н.А.⁷, Алиханов Б.А.⁸, Ушакова Е.Н.⁹, Камалова Р.Г.¹⁰, Смакотина С.А.³, Симаненков В.И.¹¹, Повзун А.С.¹², Захарьян И.И.¹³, Якушин С.С.¹⁴, Сандин М.Ю.¹⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; ²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; ⁴ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середявина», Самара, Россия; ⁵ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁸ФГБУ «Центральная клиническая больница Российской академии наук», Москва, Россия; ⁹СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия; ¹¹СПб ГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург, Россия; ¹²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; ¹³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой», Москва, Россия; ¹⁴ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань, Россия; ¹⁵ООО «Практическая медицина», Москва, Россия ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191146, Москва, Большая Пироговская ул., 19, стр. 1; ³650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; ⁴443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ⁵630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14; ⁶410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112;

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность лечения ревматоидного артрита (РА) моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ6Р) — сарилумабом (САР) в комбинации с метотрексатом (МТ).

Материал и методы. В исследование были включены взрослые пациенты со среднетяжелым или тяжелым течением РА и неадекватным эффектом монотерапии МТ. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 на подгруппы, получавшие САР (в дозах 150 и 200 мг) или плацебо (ПЛ) каждые 2 нед в сочетании с еженедельным приемом МТ в течение 52 нед. Первичные конечные точки исследования включали достижение ACR20 на 24-й неделе, изменение индекса HAQ-DI на 16-й неделе и динамику рентгенологического прогрессирования деструкции суставов (modified total Sharp score — mTSS) на 52-й неделе.

Результаты и обсуждение. В целом исходные характеристики пациентов были схожими во всех группах. Для всех трех первичных конечных точек в группах пациентов, получавших САР 150 и 200 мг, выявлено статистически достоверное улучшение по сравнению с группой ПЛ. Ответ ACR20 через 24 нед составил 53,6% ($p < 0,0005$), 65,9 и 19,6% соответственно ($p < 0,0001$), среднее изменение HAQ-DI на 16-й неделе составило 20,53; 20,55 и 20,29 соответственно ($p < 0,0001$); среднее изменение mTSS на 52-й неделе составило 0,49; 0,11 и 2,30 соответственно ($p < 0,0001$).

Заключение. Обе дозы САР (150 и 200 мг каждые 2 нед) в комбинации с МТ продемонстрировали устойчивую клиническую эффективность у пациентов с РА, что подтверждалось значительным улучшением симптоматических, функциональных и рентгенографических исходов. Терапия САР в целом переносилась хорошо. Нежелательные лекарственные реакции, наблюдавшиеся в данном исследовании, соответствовали эффектам блокады ИЛ6.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерлейкин 6; сарилумаб.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Раскина ТА и др. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY). Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):142–148.

EFFICACY AND SAFETY OF SARILUMAB IN COMBINATION WITH METHOTREXATE IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS AND INADEQUATE EFFECT OF METHOTREXATE MONOTHERAPY (RESULTS OF PHASE III MOBILITY STUDY)

Nasonov E.L.^{1,2}, Stanislav M.L.¹, Raskina T.A.³, Kuropatkin G.V.⁴, Shirinsky I.V.⁵, Rebrov A.P.⁶, Shostak N.A.⁷, Alikhanov B.A.⁸, Ushakov E.N.⁹, Kamalova R.G.¹⁰, Smakotina S.A.³, Simanenkov V.I.¹¹, Pavsun A.S.¹², Zaharjan I.I.¹³, Yakushin S.S.¹⁴, Sandin M.Yu.¹⁵

Objective: to study the efficacy and safety of rheumatoid arthritis (RA) treatment with monoclonal antibodies to interleukin 6 receptors (IL6R) — sarilumab (SAR) in combination with methotrexate (MT).

Subjects and methods. The study included adult patients with moderate or severe RA and inadequate effect of MT monotherapy. Patients were randomized in a 1:1:1 ratio to subgroups receiving SAR (at doses of 150 or 200 mg) or placebo (PL) every 2 weeks in combination with a weekly intake of MT for 52 weeks. The primary endpoints of the study included the achievement of ACR20 after 24 weeks, the change of HAQ-DI after 16 weeks and assessment of radiological progression of joint destruction (modified total Sharp score mTSS) after 52 weeks.

Results and discussion. In general, the initial characteristics of patients were similar in all groups. A statistically significant improvement of all three primary endpoints was found in the groups of patients treated with SAR 150 and 200 mg compared to the group of PL. ACR20 response after 24 weeks was achieved in 53.6% ($p < 0.0005$), 65.9 and 19.6% of patients respectively ($p < 0.0001$), the average change in HAQ-DI after 16 weeks was 20.53; 20.55 and 20.29 respectively ($p < 0.0001$); the average change in mTSS after 52 weeks was 0.49; 0.11 and 2.30, respectively ($p < 0.0001$).

Conclusion. Both doses of SAR (150 and 200 mg every 2 weeks) in combination with MT demonstrated sustained clinical efficacy in patients with RA, which was confirmed by a significant improvement in symptomatic, functional and radiographic outcomes. SAR therapy was generally well tolerated. The adverse events observed in this study were consistent with the effects of the IL6 blockade.

Keywords: rheumatoid arthritis; interleukin 6; sarilumab.

⁷117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁸117593, Москва, Литовский бульвар, 1А; ⁹190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30; ¹⁰450005, Уфа, ул. Достоевского, 132; ¹¹196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2; ¹²192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3А; ¹³121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15; ¹⁴390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9; ¹⁵115404, Москва, ул. Бирюлевская, 1, корп. 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ⁴V.D. Serebriy Samara Regional Hospital, Samara, Russia; ⁵Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia; ⁶V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ⁷N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁸Central Clinical Hospital of RAS, Moscow, Russia; ⁹City Rheumatologic Clinical Hospital №25, St. Petersburg, Russia; ¹⁰G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia; ¹¹City hospital №26, St. Petersburg, Russia; ¹²I. Djanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia; ¹³Central Clinical Hospital with outpatient department, Moscow, Russia; ¹⁴Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ryazan, Russia; ¹⁵Prakticheskaya Meditsina Ltd, Moscow, Russia; ¹⁶34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ¹⁷8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119991; ¹⁸22 A, Voroshilova Str., Kemerovo, 650056; ¹⁹159, Tashkentskaya Str., Samara, 443095; ²⁰14, Yadrinskaya Str., Novosibirsk, 630099; ²¹12, B. Kazachia Str., Saratov, 410012; ²²1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997; ²³1A, Litovskiy Bulv., Moscow, 117593; ²⁴30, B. Podyacheskaya Str., St. Petersburg, 190068; ²⁵132, Dostoevskogo Str., Ufa, 450005; ²⁶12, Kostushko Str., St. Petersburg, 196247; ²⁷3, Budapeshetskaya Str., St. Petersburg, 192242; ²⁸15, Marshala Timoshenko Str., Moscow, 121359; ²⁹9, Vysokovolnaya Str., Ryazan, 390026; ³⁰1, corp. 3, Birulevskaya Str., Moscow, 115404

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@irramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила 05.03.19

For reference: Nasonov EL, Stanislav ML, Raskina TA, et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):142–148 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1–3], приводящими к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. В настоящее время для лечения РА разработан широкий спектр инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков, блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании [3, 4]. Применение ГИБП позволило не только существенно улучшить прогноз, но и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе развития и прогрессирования РА. Очевидно, что именно высокая эффективность препаратов, ингибирующих активность фактора некроза опухоли α (ФНО α) или блокирующих рецепторы интерлейкина 6 (ИЛ6), явилась решающим доказательством фундаментальной роли этих цитокинов в иммунопатогенезе РА. Особое внимание уделяется изучению роли ИЛ6 [5–8]. Внедрение в клиническую практику в 2010 г. мАТ, ингибирующих сигнализацию этого цитокина (тоцилизумаб – ТЦЗ), относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ в начале XXI в. Материалы, касающиеся патогенетического значения ИЛ6 при РА, суммированы в наших обзорах [8] и обзорах других авторов [9, 10]. Следует лишь напомнить, что биологические эффекты ИЛ6 определяются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ6-рецепторы (Р) и «нисходящие» (downstream) сигнальные молекулы. ИЛ6Р состоит из двух цепей: ИЛ6-связывающая цепь (ИЛ6 α), и трансмембранный белок gp130 (glycoprotein 130 kDa; ИЛ6 β), который является сигнальным рецептором. Мембранный ИЛ6 α (мИЛ6 α) экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки и некоторые другие), в то время как gp130 (ИЛ6 β) присутствует практически на всех клетках организма человека. Однако в циркуляторном русле присутствует растворимая (р) форма ИЛ6 α (сИЛ6 α), которая предохраняет ИЛ6 от ферментного расщепления, увеличивает продолжительность его жизни в сыво-

ротке и, что самое главное, в комплексе с ИЛ6 обладает способностью связываться с gp130 и вызывать активацию клеток, которые не экспрессируют мИЛ6 α . Этот процесс получил название «trans-сигнализация», в то время как активация клеток, опосредованная взаимодействием ИЛ6 с мИЛ6 α , определяется как «классическая» сигнализация (или cis-сигнализация) [11].

ТЦЗ (Tocilizumab), который является первым ингибитором ИЛ6, зарегистрированным для лечения РА (а также гигантоклеточного артериита, полиартикулярного и системного вариантов ювенильного идиопатического артрита), представляет собой гуманизированные мАТ (IgG1), которые, связываясь с мИЛ6Р и рИЛ6Р, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации [4]. При различных клинических субтипах РА (в том числе при раннем РА) ТЦЗ (в комбинации с метотрексатом – МТ) в виде парентеральных или подкожных инъекций не уступает по эффективности другим ГИБП, его применение позволяет преодолеть резистентность к ингибиторам ФНО α [4, 12]. Согласно российским рекомендациям [13], при РА назначение ТЦЗ в качестве «первого» ГИБП особенно целесообразно у пациентов с выраженными конституциональными проявлениями (генерализованные интенсивные боли, длительная утренняя скованность, слабость, быстрое похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторными нарушениями, такими как значительное увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ; >100 мг/л), гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, развитие АА-амилоидоза.

В отличие от ТЦЗ, сарилумаб (САР) представляет собой полностью человеческое мАТ к ИЛ6Р, которое с высокой аффинностью связывается с мембраносвязанным и растворимым ИЛ6Р, дозозависимым образом блокируя оба пути сигнализации ИЛ6, без активации комплемент-зависимой или антитело-зависимой клеточной цитотоксичности [14–17].

Программа основных клинических исследований САР при РА, результаты которых послужили основанием для регистрации этого препарата для лечения РА, включала одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (РПКИ) фазы II [14] и три РПКИ фазы III [18–21]. Многоцентровое РПКИ MOBILITY (The MOnoclonal antiBody to IL-6R In RA: a pivotal Trial with X-raY),

в которое было включено 1285 пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ, состояло из двух основных этапов. Задачей этапа А (фаза II) было изучение клинической эффективности в зависимости от дозы САР [14]. В исследовании этапа В (фаза III) [18] были включены две подгруппы пациентов. Подгруппа 1 состояла из больных, завершивших этап А, которые продолжили получать плацебо (ПЛ) или САР в дозе 150 или 200 мг каждые 2 нед, в течение 52 нед. В подгруппу 2 вошли пациенты, которые были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на подгруппы, получавшие ПЛ, САР 150 или 200 мг каждые 2 нед. Задачей нашего исследования была оценка эффективности САР, которые были включены в российскую когорту пациентов РПКИ MOBILITY.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках РПКИ MOBILITY, длительность исследования составила 62 нед, включая 4 нед скрининга, 52 нед лечения и 6 нед наблюдения после завершения терапии. Протокол исследования получил одобрение соответствующих этических комитетов / экспертных советов организаций. Каждый пациент дал письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, изложенными в рекомендациях Международной конференции по гармонизации и Хельсинкской декларации (ВОЗ, 2008).

В исследование вошли пациенты в возрасте 18–75 лет, соответствовавшие диагностическим критериям РА [22]. Критериями включения были наличие активного РА: число припухших суставов (ЧПС) ≥ 6 (из 66), число болезненных суставов (ЧБС) ≥ 8 (из 68), уровень СРБ $\geq 0,6$ мг/дл – при продолжительности болезни ≥ 3 мес на фоне лечения МТ (10–25 мг в неделю) в течение как минимум 12 нед до скрининга. Дополнительным критерием являлось наличие у пациентов как минимум одной костной эрозии либо положительный результат определения антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) или ревматоидного фактора (РФ). Критериями исключения были декомпенсированные сопутствующие заболевания, значимые внесуставные проявления РА, функциональный класс IV, другие воспалительные заболевания суставов, текущие/рецидивирующие инфекции, предшествующее отсутствие ответа (по мнению исследователя) на ГИБП.

Начиная с 16-й недели пациентам, не достигшим $\geq 20\%$ положительной динамики по сравнению с исходными показателями при подсчете ЧПС и ЧБС в двух последовательных оценках, была предложена терапия САР в дозе 200 мг подкожно каждые 2 нед.

У пациентов оценивали комплекс основных показателей активности заболевания по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [23]: каждые 2 нед от момента рандомизации до 12-й недели, каждые 4 нед от 12-й до 28-й недели, затем каждые 8 нед. Оценку ЧБС и ЧПС выполнял отдельный квалифицированный эксперт. Показатели безопасности оценивали во время каждого визита. Значения СРБ и ИЛ6 каждого пациента были скрыты для исследователей, за исключением исходных показателей.

Рентгенологические исследования кистей и стоп выполнялись исходно при первичном визите, на 24-й

и 52-й неделях. Рентгенологические изменения суставов оценивали независимо друг от друга два эксперта, не имеющие данных о пациентах (исходная рентгенологическая стадия заболевания, клинический статус пациентов). Оценка проводилась с использованием модифицированного индекса Шарпа (modified total Sharp score – mTSS) [24].

Первичные «конечные точки», использованные для оценки результатов терапии, были: 20% улучшение по критериям ACR (эффект ACR20) [25] на 24-й неделе; динамика HAQ-DI [25] через 16 нед относительно исходного уровня и mTSS через 52 нед относительно исходного значения.

Вторичными «конечными точками» были эффект ACR70, сохраняющийся в течение ≥ 6 мес, динамика активности заболевания по основным параметрам критериев ACR, индексу активности РА (DAS28-СРБ) [26], клиническому индексу активности болезни (CDAI) [27].

Оцениваемые параметры безопасности терапии включали общую частоту нежелательных лекарственных реакций (НЛР), серьезных НЛР, патологических изменений лабораторных показателей.

Статистический анализ. Данные анализировали с помощью двустороннего критерия Кохрана–Мантеля–Гензеля. Изменение HAQ-DI на 16-й неделе относительно исходного уровня анализировали с использованием смешанной модели для повторных изменений, скорректированной с учетом предшествующего применения препаратов и исходной оценки HAQ-DI. Для определения клинически значимого улучшения функционального статуса использовали минимальное клинически значимое различие HAQ-DI $\geq 0,3$. Для оценки рентгенологической прогрессии структурных повреждений на 52-й неделе также применялся метод линейной экстраполяции для любого пациента, имевшего как минимум одну рентгенограмму при исходном обследовании и не менее одной рентгенограммы во время двойного слепого периода, которые затем были проанализированы методом рангового анализа. Изменения относительно исходного уровня параметров, за исключением mTSS, представлены в виде средних значений, рассчитанных методом наименьших квадратов, с соответствующими значениями p . Для коррекции с учетом множественных сравнений с целью контроля частоты ошибки I типа при уровне значимости 0,05 использовали коррекцию по методу Бонферрони для каждой дозы САР в сочетании с иерархической процедурой оценки. Номинальное значение $p < 0,025$ указывало на статистически достоверное различие при условии, если все предшествующие конечные точки в предварительно определенной иерархической последовательности были статистически достоверными.

Результаты

В российской популяции пациентов с РА в исследовании MOBILITY был рандомизирован 151 пациент. Во всех трех группах лечения исходные демографические параметры и характеристики заболевания были сопоставимыми (табл. 1).

Данные, касающиеся эффективности терапии, суммированы в табл. 2. По сравнению с пациентами, получавшими ПЛ, у пациентов в обеих группах САР отмечено статистически значимое улучшение (ACR20) через 24 нед.

Таблица 1 Характеристика пациентов

Показатель	ПЛ + МТ (n=51)	САР + МТ	
		150 мг (n =56)	200 мг (n=44)
Женщины/мужчины	41/10	45/11	32/12
Возраст, годы, среднее значение ± СО	50,9±11,2	50,1 ± 11,9	50,8±11,8
Доза МТ, мг/нед, среднее значение ± СО	15,6±4,3	15,4 ± 4,5	15,3±4,3
Продолжительность РА, годы, среднее значение (диапазон)	9,1 (0,3–44,0)	9,5 (0,3–44,7)	8,6 (0,3–34,2)
DAS28-СРБ, среднее значение ± СО	5,9±0,9	6,0±0,9	6,0±0,9
Общая оценка по mTSS:			
среднее значение ± СО	48,0±65,2	54,7±63,4	46,3±57,4
диапазон	0,0–356,0	0,0–335,5	0,0–288,5
ЧПС, среднее значение ± СО	16,7±9,3	16,6±9,0	16,8±9,7
ЧБС, среднее значение ± СО	26,8±13,7	27,2±14,2	26,5±14,5
HAQ DI, среднее значение ± СО	1,6±0,7	1,6±0,6	1,7±0,6
СРБ, мг/л, среднее значение ± СО	2,0±2,3	2,4±2,3	2,2±2,4

Примечание. СО – стандартное отклонение.

Улучшение по сравнению с исходным значением индекса HAQ-DI (через 16 нед) чаще имело место у пациентов, получавших САР 150 и 200 мг, по сравнению с ПЛ, однако эти различия были статистически не достоверны ($p=0,0829$ и $p=0,0649$ соответственно), вероятно, из-за малой выборки пациентов. В группах САР по сравнению с ПЛ больше пациентов достигло ремиссии (DAS28-СРБ $\leq 2,6$ и CDAI $\leq 2,8$) через 24 нед. Оценка боли и общая оценка активности заболевания пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 100 мм) через 24 нед статистически значимо улучшилась у пациентов, получавших обе дозы САР, по сравнению с пациентами, получавшими ПЛ (данные не показаны). В группах САР по сравнению с ПЛ через 52 нед отмечалось замедление прогрессирования структурных изменений по данным рентгенологического исследования, хотя эти различия были статистически не достоверны ($p=0,2288$ и $p=0,1822$ соответственно). Так, среднее изменение относительно исходного значения mTSS через 52 нед составило 0,49; 0,11 и 2,3 соответственно для САР 150 мг, 200 мг и ПЛ. При этом замедление структурных повреждений в группах САР по сравнению с ПЛ было заметным уже через 24 нед.

По сравнению с группой ПЛ, НЛР и тяжелые НЛР чаще регистрировались в группах САР. Наиболее частыми из них были инфекции. Большинство НЛР были легкими или умеренными. Серьезные инфекции возникли у 2,6; 4,0 и 2,3% пациентов, получавших САР 150 мг, 200 мг и ПЛ соответственно. Случаев туберкулеза зарегистрировано не было. Отмечались случаи локализованного опоясывающего герпеса. Случаи прекращения лечения из-за НЛР чаще регистрировались у пациентов, по-

лучавших САР, по сравнению с ПЛ, и преимущественно были связаны с развитием инфекций, нейтропенией и повышением активности трансаминаз. Случаев перфораций нижних отделов желудочно-кишечного тракта не было. Реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 6,7; 7,8 и 4,7% пациентов, получавших САР 150 мг, 200 мг и ПЛ соответственно. Случаев анафилаксии не зарегистрировано. Инъекционные реакции имели место у 9,0; 10,1 и 1,2% пациентов, получавших САР 150 мг, 200 мг и ПЛ соответственно, в том числе эритема (5,8; 6,6 и 1,2% соответственно), зуд (3,0; 2,6 и 0,2%) и сыпь (1,2; 0,9 и 0%).

Изменения лабораторных показателей у пациентов, получавших САР 150 и 200 мг, включали нейтропению, повышение уровней печеночных трансаминаз и уровня липидов в плазме. Число нейтрофилов от $0,5$ до $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 5,1 и 7,8% пациентов, получающих САР 150 и 200 мг, число нейтрофилов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 0,9 и 0,7% пациентов соответственно. Серьезных инфекций у пациентов с нейтропенией (нейтрофилы $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$) зарегистрировано не было. Связи между выраженностью нейтропении и развитием инфекции не было.

Повышение уровней трансаминаз чаще наблюдалось в группах САР по сравнению с группой ПЛ, обычно в пределах 1–3 верхних границ нормы (ВГН). Повышенные уровни аланинаминотрансферазы >3 ВГН отмечено у 9,5; 8,0 и 2,1% пациентов, получавших САР 150 мг, 200 мг и ПЛ соответственно. Повышение уровня холестерина наблюдалось во всех группах лечения, но чаще в группах САР 150 мг (36,8%), 200 мг (43,0%), чем ПЛ (18,3%).

Таблица 2 Эффективность терапии САР по сравнению с ПЛ

Показатель	ПЛ + МТ (n=51)	САР + МТ	
		150 мг (n =56)	200 мг (n=44)
ACR20 на 24-й неделе, n (%)	10 (19,6)	30 (53,6)*	29 (65,9)**
DAS28-СРБ $<2,6$ на 24-й неделе, n (%)	3 (5,9)	12 (21,4) [†]	14 (31,8) ^{††}
Среднее изменение HAQ-DI на 16-й неделе от исходного	-0,17	-0,37 ^а	-0,37 ^б
Среднее изменение mTSS на 52-й неделе от исходного	2,30	0,49 ^с	0,11 ^д

Примечание. Значения p представлены по сравнению с ПЛ: * – $p=0,005$; ** – $p<0,001$; [†] – $p=0,0219$; ^{††} – $p=0,0013$; ^а – $p=0,0829$; ^б – $p=0,0649$; ^с – $p=0,2288$; ^д – $p=0,1822$.

Модификация гипополидемической терапии потребовалась у трех пациентов (двоих в группе САР 150 мг и одного в группе ПЛ).

Положительные результаты исследования на антитела против лекарственного препарата отмечались у 16,7; 13,0 и 2,8% пациентов, получавших САР 150 мг, 200 мг и ПЛ. Наличие антител против лекарственного препарата не ассоциировалось с реакциями гиперчувствительности или прекращением терапии вследствие отсутствия эффекта. Развитие гиперчувствительности отмечено у 8,0% пациентов без антител против лекарственного препарата и у 3,1% имеющих эти антитела пациентов.

Обсуждение

По нашим данным, у пациентов с активным РА лечение САР в дозах 150 и 200 мг на фоне продолжения лечения МТ приводило к снижению активности воспаления, улучшению качества жизни с сохранением эффекта вплоть до 52 нед. Лечение обеими дозами САР замедляло прогрессирование повреждений суставов, судя по динамике образования эрозий и сужения суставной щели. Среднее изменение относительно исходной оценки mTSS было достоверно ниже, чем в группе ПЛ, уже через 24 нед.

В целом, отсутствие рентгенологического прогрессирования через 1 год имело место у 48–56% пациентов, получавших САР.

При применении САР (150 и 200 мг) отмечалось стойкое снижение значения HAQ-DI на протяжении 52 нед терапии. Число пациентов с положительной динамикой индекса HAQ-DI ($\geq 0,3$) было больше на 16-й, 24-й и 52-й неделях у пациентов, получавших САР, чем у пациентов в группе ПЛ. Обе дозы САР превосходили ПЛ в отношении достижения всех вторичных «конечных точек», включая ответ ACR50 и ACR70, снижение значений DAS28-СРБ ($< 2,6$ и $\leq 3,2$). Кроме того, в группах пациентов, получавших САР, по сравнению с ПЛ, на 24-й неделе отмечено более выраженное снижение основных компонентов критериев эффективности терапии ACR: ЧПС, ЧБС, общая оценка активности заболевания пациентом (ООАЗ), общая оценка активности заболевания врачом, оценка боли пациентом по ВАШ, оценка по HAQ-DI и уровень СРБ. При оценке эффективности терапии с использованием индекса CDAI также наблюдалось статистически значимое улучшение в группах САР по сравнению с ПЛ. Это свидетельствует о том, что клиническая эффективность САР при РА связана не только

со способностью препарата ингибировать синтез острофазовых белков, отражающих активность воспаления. В связи с этим представляют интерес данные V. Strand и соавт. [21], которые установили достоверную положительную динамику показателей, отражающих мнение пациентов об исходах заболевания (patient-reported outcome), включая ООАЗ, интенсивность боли по ВАШ, индексы SF-26 (Short Form-36 Health Survey), FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; $p < 0,0001$), по сравнению с ПЛ, уже через 2 нед от начала терапии. Таким образом,

Таблица 3 Эффективность терапии САР в российской популяции, по сравнению с материалами РПКИ

Параметры	Российская популяция	MOBILITY
ACR20, %	САР 150 мг 53,6% ($p < 0,0001$) САР 200 мг 65,9% ($p < 0,0001$) ПЛ 19,6%	САР 150 мг 58% ($p < 0,0001$) САР 200 мг 66,4% ($p < 0,0001$) ПЛ 33,4%
ACR70, %		САР мг 12,8% ($p < 0,0001$) САР мг 14,8% ($p < 0,0001$) ПЛ 3%
HAQ-DI	САР 150 мг -0,37 ($p < 0,0001$) САР 200 мг -0,37 ($p < 0,0001$) ПЛ -0,17	САР 150 мг -0,53 ($p < 0,0001$) САР 200 мг -0,55 ($p < 0,0001$) ПЛ -0,29
DAS28-СРБ $< 2,6$, %	САР 150 мг 21,4% ($p < 0,0001$) САР 200 мг 31,8% ($p < 0,0001$) ПЛ 5,9%	САР 150 мг 27,8% ($p < 0,0001$) САР 200 мг 34,1% ($p < 0,0001$) ПЛ 10,1%

Таблица 4 Эффективность САР и ТЦЗ при РА по данным РПКИ

Исследование	САР				Исследование	ТЦЗ			
	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 $\leq 2,6$		ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 $\leq 2,6$
Резистентность к монотерапии МТ									
Genovese M.C. и соавт. [18] (MOBILITY)					Smolen J.S. и соавт. [33] (OPTION)				
САР 200 мг (n=400)	66,4%		14,8%	34,1%	ТЦЗ 8 мг (n=205)	59%	44%	23%	17%
ПЛ (n=398)	33,4%		3%	10,1%	ПЛ (n=204)	26%	11%	2%	1%
p	<0,0001		<0,0001	<0,0001	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Резистентность к ингибиторам ФНО									
Fleischmann R. и соавт. [19] (TARGET)					Emery P. и соавт. [34] (RADIATE)				
САР 200 мг (n=184)	60,9%	40,8%	16,3%	28,8%	ТЦЗ 8 мг (n=170)	50%	29%	12%	30%
ПЛ (n=181)	33,7%	18,2%	7,2%	7,2%	ПЛ (n=158)	10%	4%	1%	2%
p	<0,0001	<0,0001	<0,001	<0,0001	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Монотерапия									
Burmester G.R. и соавт. [20] (MONARCH)					Gabay C. и соавт. [35] (ADACTA)				
САР 200 мг (n=184)	71,4%	45,7%	23,4%	26,6%	ТЦЗ 8 мг (n=163)	65%	47%	33%	40%
АДА 40 мг (n=185)	58,4%	29,7%	11,9%	7%	АДА 40 мг (n=162)	49%	28%	18%	11%
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,0001	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,0001

данные, полученные в российской популяции, были вполне сопоставимы с материалами РПКИ MOBILITY (табл. 3).

Как в российской популяции, так и в целом в РПКИ MOBILITY НЛР наблюдались с такой же частотой, как и в других исследованиях ГИБП [28, 29], включая ТЦЗ [30] и ингибиторы JAK-киназы [31]. Тяжелых системных оппортунистических инфекций зарегистрировано не было. На фоне лечения САР наблюдались развитие нейтропении и повышение уровней трансаминаз и липидов. Связи между снижением числа нейтрофилов и развитием инфекционных осложнений отмечено не было. Умеренное повышение уровней трансаминаз протекало бессимптомно и не приводило к прерыванию лечения.

Таким образом, лечение САР пациентов с активным РА, резистентных к терапии МТ, в дозах 150 и 200 мг, вводимых подкожно каждые 2 нед, привело к подавлению активности РА, замедлению деструкции суставов, улучшению качества жизни пациентов. Частота НЛР была сопоставима с таковой при терапии другими ГИБП и связана с механизмами действия препаратов, ингиби-

рующих ИЛ6 [32]. Данные, полученные в исследовании MOBILITY в целом, в репрезентативной российской популяции пациентов, вошедших в это исследование, а также материалы других РПКИ САР при РА, в том числе у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α и в виде монотерапии, в сопоставлении с материалами сходных РПКИ гуманизированных антител к ИЛ6Р – ТЦЗ (табл. 4), свидетельствуют о хороших перспективах этого препарата при лечении пациентов с различными клиническими субтипами РА.

Прозрачность исследований

Исследование проводилось по протоколу MOBILITY.

Спонсоры

Спонсором исследования являлась компания *Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals*. Спонсор обеспечил работу исполнителя, но не принимал участия в научных исследованиях и не принимал решений независимо от исследователей. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2012;365:2205-19. doi: 10.1056/NEJMr1004965
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
4. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013 (In Russ.)].
5. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni1117-1271b
6. Liu X, Jones GW, Choy EH, Jones SA. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:152-60. doi: 10.1097/BOR.0000000000000255
7. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720-7. doi: 10.1038/nrrheum.2014.127
8. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
9. Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jun;13(6):535-51. doi: 10.1080/1744666X.2017.1295850
10. Liu X, Teichtahl AJ, Wicks IP. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis – from the laboratory to the bedside. *Curr Pharm Des*. 2015;21(17):2187-97. doi: 10.2174/1381612821666150310143332
11. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Jun;17(6):395-412. doi: 10.1038/nrd.2018.45
12. Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, et al. A Review of Recent Advances Using Tocilizumab in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Rheumatol Ther*. 2018 Jun;5(1):21-42. doi: 10.1007/s40744-018-0102-x
13. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
14. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ra in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1626-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405
15. Rafique A, Martin J, Blome M, et al. Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human IL-6 receptor (IL-6R) a. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:797. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2360
16. Wang LH, Xue Y, Liu X, et al. Preclinical development of sarilumab, the first fully human monoclonal antibody (mAb) against IL-6Ra: utilization and value of double humanized animal model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:375. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1148
17. Zhang L, Luan B, Adler A, et al. Sarilumab (REGN88), a fully-human anti-IL6R antibody, inhibits tumor growth in preclinical models, as a single agent and in combination with the VEGF blocker aflibercept [abstract]. *Cancer Res*. 2012;72 Suppl 8:2723. doi: 10.1158/1538-7445.AM2012-2723
18. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1424-37. doi: 10.1002/art.39093
19. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2017;69:277-90. doi: 10.1002/art.39944

20. Burmester GR, Lin YL, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomized, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:840-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310
21. Strand V, Kosinski M, Chen C, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:198. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9
22. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
23. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum*. 1993;36:729-40. doi: 10.1002/art.1780360601
24. Van der Heijde DM. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method [corrected and republished in *J Rheumatol*. 2000;27:261-3]. *J Rheumatol*. 1999;26:743-5.
25. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23:137-45. doi: 10.1002/art.1780230202
26. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44-8. doi: 10.1002/art.1780380107
27. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R796-806. doi: 10.1186/ar1740
28. Tarp SE, Furst D, Boers M, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology*. 2017 Mar 1;56(3):417-25. doi: 10.1093/rheumatology/kew442
29. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9
30. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552-62. doi: 10.1093/rheumatology/keq343
31. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1101-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708
32. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jul;13(7):399-409. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83
33. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):987-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
34. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516-23. doi: 10.1136/ard.2008.092932
35. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 May 4;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0