

Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19

Загребнева А.И.^{1,2}, Симонова Е.Н.^{1,3}, Мезенова Т.В.^{1,4,5}, Бурмистрова Н.Б.¹, Гаврикова Ю.А.^{1,4}, Долгов В.В.^{1,4}, Морозова Е.О.¹, Кодзева Ж.М.¹, Сапогина К.С.⁶

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ⁴ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ⁵кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁶ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия

¹Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ⁴Россия, 115088, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9;

⁵Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁶Россия, 109028, Москва, Покровский бульвар, 11

Цель исследования — подтвердить эффективность и безопасность препарата левелимаб у пациентов с ревматоидным артритом (РА), переключенных на него с других ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 (иИЛ6Р) по немедицинским причинам.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ данных регистра пациентов с РА, которые в условиях пандемии COVID-19 были переключены с зарубежных иИЛ6Р на отечественный препарат левелимаб. Были использованы схемы терапии левелимабом в комбинации с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или глюкокортикоидами (ГК), а также режим монотерапии в случае непереносимости БПВП.

Результаты и обсуждение. У 150 больных РА продемонстрировано успешное немедицинское переключение на левелимаб с сохранением и увеличением клинического эффекта, достигнутого на предшествующей терапии иИЛ6Р. После переключения на левелимаб индекс DAS28-СРБ уменьшился в среднем на 0,098 через 3 мес и на 0,25 через 6 мес ($p=0,214$ для обеих временных точек). Наблюдалось снижение доли пациентов с повышенным уровнем СРБ, а также с высокой активностью РА. У ряда пациентов, у которых отмечалась высокая эффективность левелимаба, появилась возможность снизить дозу или количество БПВП, а также отменить ГК. Установлены хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности левелимаба, в том числе в отношении развившейся на фоне терапии новой коронавирусной инфекции.

Заключение. Терапия отечественным иИЛ6Р левелимабом является эффективной и безопасной, в том числе у пациентов, переключенных с других препаратов по немедицинским причинам, а также в условиях высокой заболеваемости COVID-19.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерный биологический препарат; ингибитор рецептора интерлейкина 6; левелимаб; немедицинское переключение.

Контакты: Алена Игоревна Загребнева; alrheumo@mail.ru

Для ссылки: Загребнева АИ, Симонова ЕН, Мезенова ТВ и др. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19. Современная ревматология. 2022;16(6):73–79. DOI: . 10.14412/1996-7012-2022-6-73-79

Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience

Zagrebneva A.I.^{1,2}, Simonova E.N.^{1,3}, Mezenova T.V.^{1,4,5}, Burmistrova N.B.¹, Gavrikova Yu.A.^{1,4}, Dolgov V.V.^{1,4}, Morozova E.O.¹, Kodzeva Zh.M.¹, Sapogina K.S.⁶

¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³RUDN University, Moscow; ⁴Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow; ⁵Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁶National Research University “Higher School of Economics”, Moscow

¹3, Pehotnaya Street, Moscow 123182, Russia; ²1, Ostrovityanova Street, Moscow 117997, Russia; ³6, Miklukho-Maclay Street, Moscow 117198, Russia; ⁴9, Sharikopodshipnikovskaya Street, Moscow 115088, Russia; ⁵2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁶11, Pokrovsky Boulevard, Moscow 109028, Russia

Objective: to confirm the efficacy and safety of levilimab in patients with rheumatoid arthritis (RA) switched from other interleukin 6 receptor inhibitors (iIL6R) for non-medical reasons.

Patients and methods. A retrospective analysis of data from the register of patients with RA who during the COVID-19 pandemic were switched from foreign iIL6Rs to the Russian drug levilimab. Treatment regimens with levilimab in combination with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs) and/or glucocorticoids (GCs) were used, as well as a monotherapy regimen in case of DMARDs intolerance.

Results and discussion. In 150 patients with RA, a successful non-medical switch to levilimab was demonstrated with the preservation and intensification of the clinical effect achieved on previous therapy with iIL6R. After switching to levilimab, the DAS28-CRP index decreased by an average of 0.098 at 3 months and by 0.25 at 6 months ($p=0.214$ for both time points). There was a decrease in the proportion of patients with elevated levels of CRP, as well as with high RA activity. In a number of patients who showed high efficacy of levilimab, it became possible to reduce the dose or number of DMARDs, as well as cease GCs intake. Good tolerability and a favorable safety profile of levilimab were noted, including in relation to the new coronavirus infection that developed during therapy.

Conclusion. Therapy with Russian iIL6R levilimab is effective and safe, including in patients switched from other drugs for non-medical reasons, as well as in relation to the novel coronavirus infection that developed during therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; Interleukin-6 receptor inhibitor; levilimab; non-medical switch.

Contact: Alena Igorevna Zagrebneva; alrheumo@mail.ru

For reference: Zagrebneva AI, Simonova EN, Mezenova TV, et al. Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):73–79. DOI: . 10.14412/1996-7012-2022-6-73-79

Ревматоидный артрит (РА) является одним из ключевых аутоиммунных ревматических заболеваний, требующих принятия клинических и организационных решений по обеспечению пациентов эффективной и своевременной терапией.

Сложное взаимодействие иммунокомпетентных клеток и провоспалительных цитокинов определяет иммунопатогенез хронического воспаления при РА, в котором ключевую роль играет интерлейкин (ИЛ) 6 [1]. Препараты, ингибирующие рецептор ИЛ6 (иИЛ6Р), играют важную роль в лечении пациентов с активным РА [2, 3]. Особенностью механизма их действия является купирование как местного патологического процесса, связанного с воспалением синовиальной оболочки и резорбтивными изменениями костной ткани, так и системных воспалительных реакций, приводящих к развитию внесуставных проявлений и осложнений РА [4]. За счет блокады мембранных и растворимых ИЛ6Р ингибируются все известные на сегодняшний день механизмы сигнального пути данного провоспалительного цитокина: классический, транс-сигналинг и транс-презентация [5]. Таким образом, блокируется каскад иммунологических реакций с активацией иммунокомпетентных клеток, избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и синтезом белков острой фазы. С учетом плейотропности ИЛ6, блокада его рецепторов позволяет предотвратить или уменьшить негативные изменения со стороны большинства систем органов и тканей пациента с активным РА. При этом наиболее значимым представляется влияние на кардиоваскулярные, метаболические, почечные, неврологические и гематологические последствия хронического системного воспаления [1].

Препарат левилимаб является российским оригинальным моноклональным антителом к ИЛ6Р, зарегистрированным для лечения активного РА у взрослых и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [6].

Препарат прошел весь спектр исследований в рамках клинической разработки и продемонстрировал эффективность и благоприятный профиль безопасности как при РА [7, 8], так и при осложненном течении COVID-19 [9]. По клинической эффективности при РА левилимаб не уступает другим иИЛ6Р. Так, частота ответа по ACR20 на 12-й неделе составила 69% для левилимаба [8] и 65% для сарилумаба [10], а на 24-й неделе – 74% для левилимаба и 61% для тоцилизумаба [11].

После получения доказательств эффективности и безопасности иИЛ6Р при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции они были включены во все международные и национальные рекомендации по терапии COVID-19. В связи с беспрецедентным уровнем заболеваемости во всем мире подавляющее количество этих лекарственных средств было направлено на оказание помощи пациентам с COVID-19. Таким образом, возник тотальный дефицит иИЛ6Р для терапии пациентов ревматологического профиля. В сложившихся условиях эксперты Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) определили руководящие принципы по распределению ограниченных ресурсов во время пандемии COVID-19 [12]. Было рекомендовано в случае недоступности внутривенной формы иИЛ6Р заменять ее на подкожную форму или препараты с одинаковым механизмом действия. В то же время в период нехватки лекарственных препаратов предложено упростить доступ к подходящим альтернативным медикаментам, определенным специалистом здравоохранения.

С учетом необходимости изменения схемы лечения в случаях отсутствия назначенного ранее иИЛ6Р было принято решение о переключении пациентов с РА на препарат левилимаб, имеющий аналогичный механизм действия.

Цель работы – подтверждение эффективности и безопасности препарата левилимаб у пациентов, переключенных

на него с других иИЛ6Р по немедицинским причинам.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ обезличенных данных регистра пациентов с РА Департамента здравоохранения Москвы за период с декабря 2021 г. по сентябрь 2022 г. В анализируемую выборку были включены пациенты с подтвержденным диагнозом РА, исходно получавшие терапию иИЛ6Р тоцилизумабом и сарилумабом, которые были заменены на левилимаб в дозе 162 мг еженедельно по немедицинским причинам (в связи с дефицитом препаратов зарубежного производства).

С учетом ретроспективного дизайна подписание отдельного информированного согласия пациентами на участие в данном исследовании не предусматривалось, согласие на оказание медицинской помощи подписывалось пациентами в рамках рутинной клинической практики.

Динамическое наблюдение осуществлялось в ходе визитов через 3 и 6 мес после переключения с определением выраженности лабораторных признаков воспаления (СРБ, СОЭ) и суставного синдрома с подсчетом числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, оценкой состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и вычислением индекса DAS28-СРБ. Выполнялась сравнительная оценка эффективности левилимаба и предыдущего иИЛ6Р по совокупности клинко-лабораторных данных, мнения врача и пациента. При этом использовались следующие характеристики: препарат левилимаб по эффективности «превосходит предшествующий иИЛ6Р», «сопоставим с предшествующим иИЛ6Р» или «уступает предшествующему иИЛ6Р». Безопасность

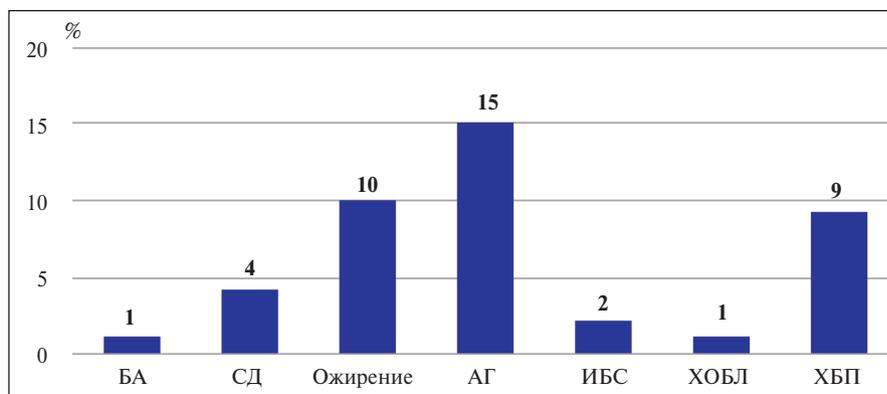


Рис. 1. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных РА, % пациентов. БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Fig. 1. Prevalence of concomitant diseases in patients with RA, % of patients. БА – bronchial asthma; СД – diabetes mellitus; АГ – arterial hypertension; ИБС – ischemic heart disease; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease

терапии левилимабом определялась по доле пациентов, которым потребовалась отмена терапии из-за развития неблагоприятных реакций (НР) с детальной их характеристикой.

Статистический анализ. Полученные данные анализировались с помощью языка программирования для статистических расчетов R v.4.2.1. Количественные показатели представлены в виде средних и стандартного отклонения или в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]) с учетом соответствия нормальному закону распределения. Частотные показатели представлены как число и доля пациентов с наличием или отсутствием анализируемого признака. Для оценки внутригрупповой динамики использован Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок с поправкой Беньямини–Йекутили.

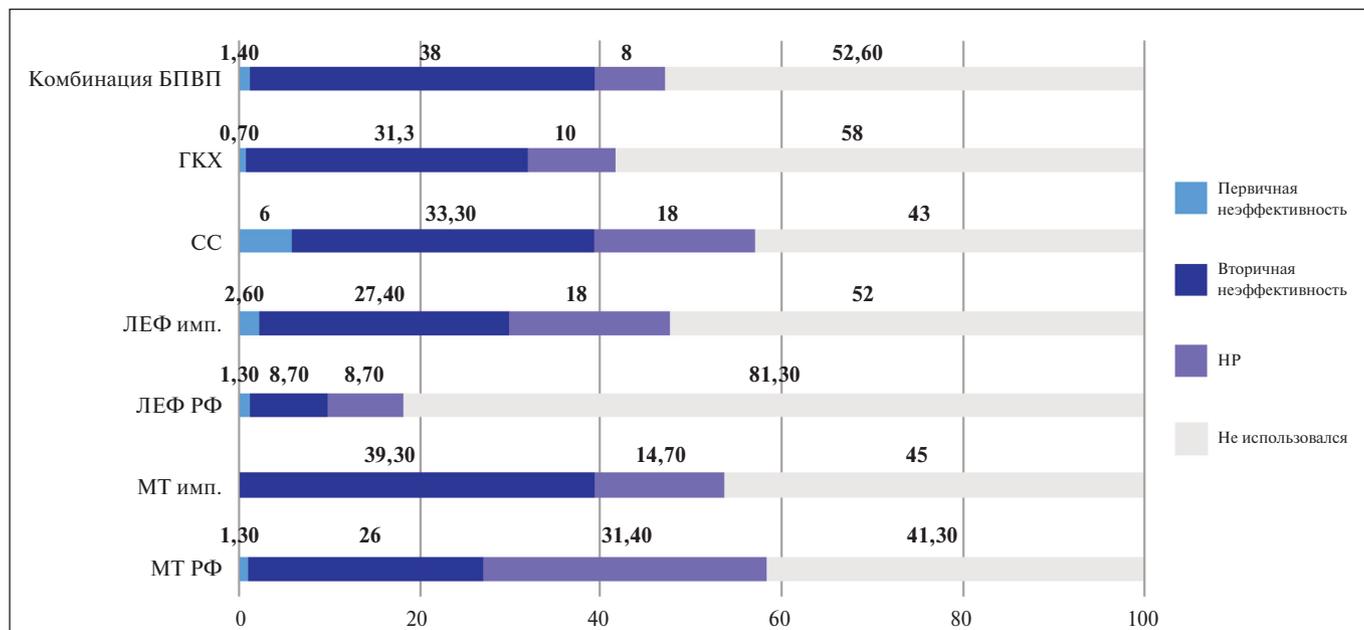


Рис. 2. Терапия сБПВП, % пациентов. ГКХ – гидроксихлорохин; СС – сульфасалазин; ЛЕФ – лефлуномид
Fig. 2. Treatment with sDMARDs, % of patients. ГКХ – hydroxychloroquine; СС – sulfasalazine; ЛЕФ – leflunomide

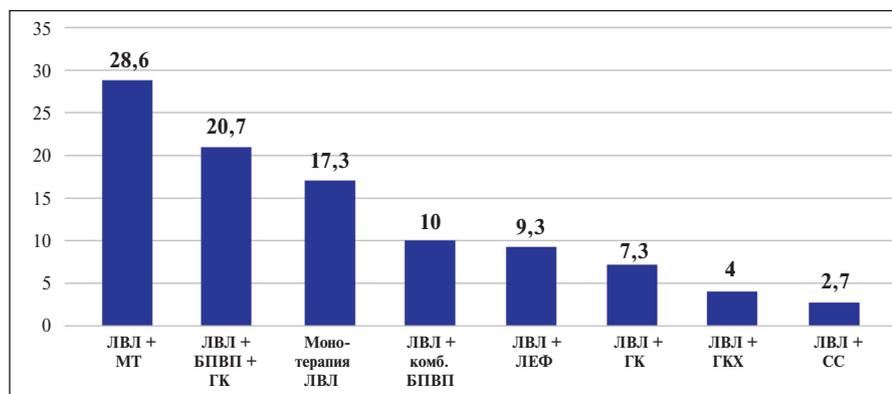


Рис. 3. Схемы терапии, % пациентов. ЛВЛ – левелимаб; ГК – глюкокортикоиды. *Остальные обозначения те же, что и на рис. 2*
Fig. 3. Treatment regimens, % of patients. ЛВЛ – levilimab; ГК – glucocorticoids. *The rest of the designations are the same as in Fig. 2*

Результаты и обсуждение. В анализ включено 150 пациентов, медиана возраста которых составила 61 [50; 69] год, 89% были женщины. Медиана длительности РА – 14 [9; 22] лет. Исходно половина пациентов имела ремиссию заболевания по DAS28-СРБ, у 19% была низкая, у 29% – умеренная, а у 2% – высокая активность РА, несмотря на предшествую-

щую терапию. Среди сопутствующих болезней лидировали сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и хроническая болезнь почек (ХБП; рис. 1). Предшествующая терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) представлена

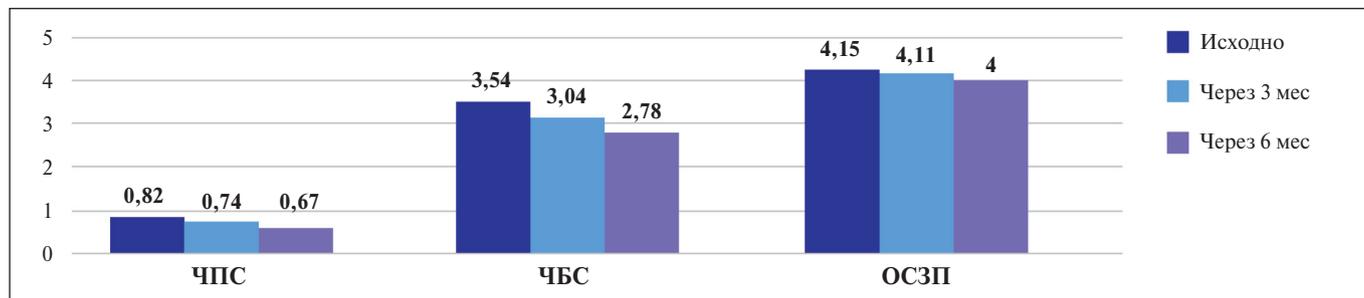


Рис. 4. Динамика ЧПС, ЧБС и ОСЗП при переключении на левелимаб

Fig. 4. Dynamics of the number of swollen joints (ЧПС), the number of tender joints (ЧБС) and patient global health assessment (ОСЗП) when switching to levilimab

Использованные схемы терапии представлены на рис. 3. Около половины пациентов (49,3%) получали левелимаб в сочетании с МТ или комбинированную терапию, включающую левелимаб, БПВП и ГК. Монотерапия левелимабом проводилась у 17,3% пациентов в связи с плохой переносимостью БПВП.

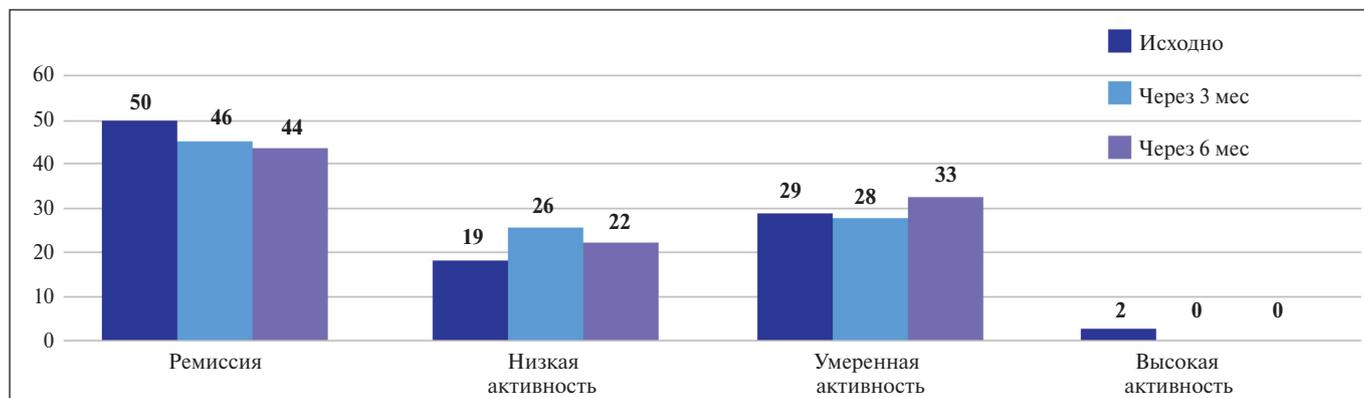


Рис. 5. Динамика активности заболевания по индексу DAS28-СРБ на фоне терапии левелимабом, % пациентов
Fig. 5. Dynamics of disease activity according to the DAS28-CRP index during levilimab therapy, % of patients

Через 3 мес после начала терапии левелимабом наблюдалось снижение доли пациентов, имеющих повышенный уровень СРБ (>5 мг/л), с 10 до 5%. К 6-му месяцу терапии левелимабом повышенный уровень СРБ не выявлялся ни в одном случае. Через 3 мес после назначения левелимаба данный показатель уменьшался в среднем на 0,86 мг/л ($p=0,01$), а через 6 мес – на 2,05 мг/л ($p=0,24$).

Динамика суставного синдрома после переключения на левелимаб представлена на рис. 4. Через 3 и 6 мес отмечалось снижение ЧПС в среднем на 0,11 и 0,67, ЧБС на 0,7 и 0,56 и ОСЗП по ВАШ на 0,11 и 0,67 см соответственно, однако эта динамика не достигала статистической значимости ($p>0,2$).

При анализе динамики активности РА по DAS28-СРБ на фоне применения левелимаба не наблюдалось значимого изменения доли пациентов, имеющих ремиссию, низкую и умеренную активность заболевания ($p>0,05$) через 3 и 6 мес. Отмечено, что 2% пациентов с высокой активностью РА на момент переключения на левелимаб достигли умеренной активности

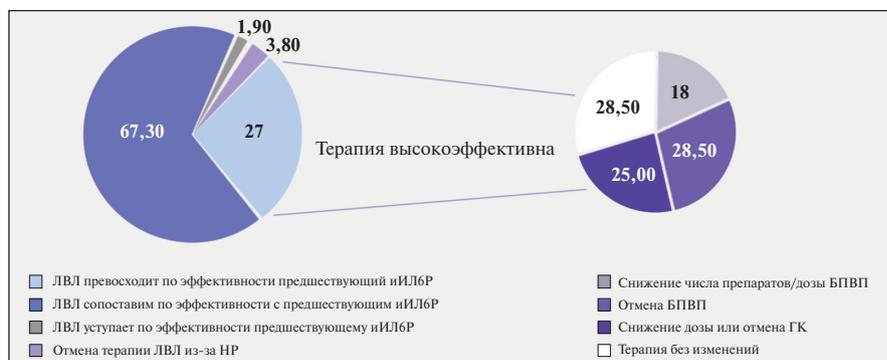


Рис. 6. Анализ эффективности терапии левелимабом, %
Fig. 6. Analysis of the effectiveness of levilimab therapy, %

спектр НР на применявшиеся ранее МТ и ЛЕФ, в связи с чем 2 из них получали монотерапию левелимабом, а остальным препарат был назначен в комбинации с ГКХ и СС. При этом в 2 из 4 случаев на фоне терапии левелимабом, который явился 6-м ГИБП с учетом неэффективности и непереносимости предшествующих препаратов данного класса, было зафиксировано снижение DAS28-СРБ до 2,6 с исходных значений 4,2 и 3,0.

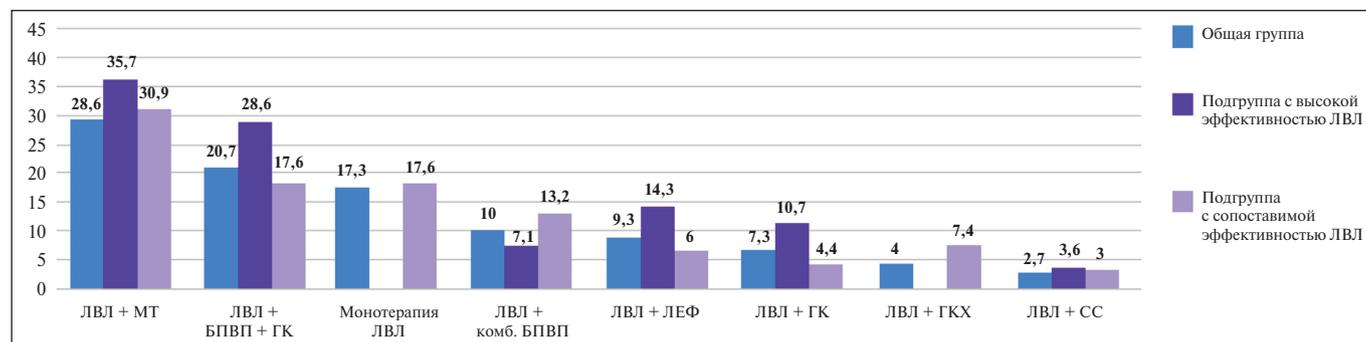


Рис. 7. Схемы терапии в подгруппах пациентов в соответствии с эффектом левелимаба, % пациентов.
Обозначения те же, что и на рис. 2, 3

Fig. 7. Treatment regimens in subgroups of patients according to the effect of levilimab, % of patients. The designations are the same as in Fig. 2, 3

и ремиссии через 6 мес после начала терапии (рис. 5). Индекс DAS28-СРБ через 3 мес уменьшился в среднем на 0,098 и через 6 мес – на 0,25 ($p=0,214$ для обеих временных точек).

Комплексный анализ параметров суставного синдрома, уровня воспалительных маркеров, а также мнения врача и пациента позволил оценить эффективность терапии левелимабом у 105 (70%) пациентов (рис. 6). Более чем у половины из них (67,3%) левелимаб был сопоставим по эффективности с предшествующими иИЛ6Р. У 27% больных терапия левелимабом обеспечила более высокую эффективность, у 1,9% уступала по эффективности ранее назначавшимся препаратам, а у 3,8% левелимаб был отменен в связи с развитием НР. У 4 (3,8%) из 105 пациентов были выявлены НР, которые потребовали отмены терапии: повышение систолического артериального давления до 200 мм рт. ст. после первого введения препарата, системная аллергическая реакция с поражением кожи, аллергический конъюнктивит и лекарственный гепатит. Данная подгруппа включала женщин старшего возраста (от 60 лет до 71 года) с большой длительностью РА и неэффективностью БПВП. Все пациентки имели в анамнезе широкий

У подавляющего большинства пациентов (96%) констатирован благоприятный профиль безопасности и переносимости левелимаба. У 18% больных с высокой эффективностью терапии левелимабом стало возможным уменьшение числа или дозы сопутствующих БПВП, а у 28% БПВП были успешно отменены ввиду плохой переносимости и продолжена монотерапия левелимабом. У каждого четвертого пациента (25%) в подгруппе с высокой эффективностью была существенно снижена доза или произведена отмена ГК.

Проведен сравнительный анализ результатов обследования пациентов, у которых левелимаб продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с предшествующей терапией другими препаратами класса иИЛ6Р, и остальных больных. Отмечено, что большая доля пациентов в подгруппе с более высокой эффективностью имела повышенный уровень СРБ (26 и 9,5%), в то время как по полу, возрасту, длительности заболевания, наличию коморбидности и уровню активности РА существенных различий не выявлено. Обращает на себя внимание то, что 40% пациентов, получавших ранее сарилумаб, имели в последующем высокую

эффективность левелимаба с достижением целевых показателей. Сопоставление схем терапии у пациентов с разной эффективностью левелимаба представлено на рис. 7. Пациенты, у которых левелимаб по эффективности превосходил предшествующий ГИБП, более часто получали ГИБП в комбинации с МТ, ЛЕФ или ГК, а также сочетание БПВП и ГК.

Поскольку в течение анализируемого периода распространенность новой коронавирусной инфекции носила пандемический характер, в представленной группе пациентов были оценены заболеваемость и исходы COVID-19. Подтвержденная инфекция SARS-CoV-2 наблюдалась у 29; 33 и 38% пациентов в течение 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно. Во всех случаях инфекция протекала легко, и госпитализация потребовалась за весь период только 1 пациенту. Летальных исходов, потребности в реанимационной поддержке не было ни у одного из больных. Благоприятный профиль безопасности левелимаба в отношении COVID-19 подтверждается и данными литературы, свидетельствующими о том, что исходная терапия иИЛ6Р не ассоциируется с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями [13].

Обсуждение. Необходимость немедицинского переключения пациентов с ревматическими заболеваниями в рамках класса иИЛ6Р обусловлена снижением доступности препаратов зарубежного производства ввиду повышенной потребности в них в период пандемии COVID-19. При этом клинических предпосылок для изменения тактики ведения пациентов (недостаточная эффективность или плохая переносимость предшествующей терапии) не наблюдалось.

Риски, связанные с немедицинским переключением на фоне удовлетворительного эффекта текущей терапии, могут включать потерю контроля над заболеванием, возникновение НР, развитие эффекта «ноцебо» и снижение комплаентности пациента [14]. С точки зрения фармакоэкономических аспектов немедицинское переключение может привести к увеличению медицинских (госпитализации, обращения за неотложной помощью, амбулаторные посещения) и общих (медицинские и фармацевтические) расходов. Именно такие результаты описаны при немедицинском переключении в рамках класса ингибиторов фактора некроза опухоли α [15, 16]. При этом известно, что ускользание эффекта при использовании препаратов с данным механизмом действия наблюдается в большом проценте случаев, в то время как частота долгосрочного удержания на терапии иИЛ6Р значимо выше [17, 18]. В то же время в литературе описаны исследования с успешной заменой одного иИЛ6Р на другой. Так, при переключении больных РА с внутривенного введения тоцилизумаба на подкожную терапию препаратом

сарилумаб достигнутый клинический эффект сохранялся, и новые проблемы с безопасностью на протяжении 96 нед наблюдения не возникали [19]. Кроме того, было продемонстрировано, что назначение препарата сарилумаб пациентам, резистентным к терапии тоцилизумабом и ингибиторами Янускиназа, обеспечивало ожидаемый клинический эффект и имело благоприятный профиль безопасности [20].

В настоящей работе мы придерживались руководящих принципов, разработанных экспертами ACR [12], и произвели замену недоступных зарубежных лекарственных средств на отечественный препарат левелимаб с аналогичным механизмом действия. Полученные нами данные продемонстрировали как сохранение достигнутого ранее эффекта, так и возможность получения более благоприятных результатов на фоне лечения левелимабом по сравнению с предшествующей терапией другими иИЛ6Р. Важно отметить, что большая часть анализируемых пациентов была представлена большими старшими возрастными группами, имевшими коморбидные заболевания, длительный анамнез РА с неэффективностью и плохой переносимостью как сБПВП, так и ГИБП. Несмотря на это, левелимаб продемонстрировал хорошую клиническую эффективность, в том числе у пациентов с исходно высокой активностью заболевания. Возможность снижения дозы и количества сопутствующих БПВП и ГК позволяет оптимизировать назначенную терапию, обеспечивая уменьшение лекарственной нагрузки, улучшение профиля безопасности и переносимости. Данный результат является серьезным показателем клинической эффективности левелимаба и позволяет говорить о перспективности его применения у пациентов со стероидозависимостью. Благоприятный профиль безопасности препарата, отмеченный в подавляющем большинстве случаев, обеспечивает возможность его назначения коморбидным пациентам и больным с плохой переносимостью сБПВП и других ГИБП.

Заключение. В представленной работе продемонстрировано, что при необходимости немедицинского переключения пациентов, получающих иИЛ6Р, наиболее целесообразен выбор максимально близкого по структуре и механизму действия препарата. Переключение на препарат левелимаб пациентов, получающих терапию тоцилизумабом и сарилумабом, позволяет сохранить достигнутый эффект, а в ряде случаев и повысить эффективность лечения на фоне благоприятного профиля безопасности.

Терапия отечественным иИЛ6Р левелимабом является эффективной и безопасной, в том числе у пациентов, переключенных с других препаратов по немедицинским причинам, а также в условиях высокой заболеваемости COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2. Epub 2020 Jul 30.
- Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma, JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-99. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
- Российские клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. 2021. [Russian clinical guidelines. Rheumatoid arthritis.] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2
- Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jun;16(6):335-45. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z. Epub 2020 Apr 23.
- Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):1007-23. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Илсира (МНН: левелимаб). [State Register of Medicines. Instructions for the medical use of the drug Isira (INN: levilimab).] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3d6a28e5-6b60-4513-964b-4341d5eeb500

7. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):141-51. [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaidukova IZ, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results of the phase II AURORA study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(2):141-51. (In Russ.)].
8. Мазуров ВИ, Королев МА, Пристром АМ и др. Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). Современная ревматология. 2021;15(4):13-23. [Mazurov VI, Korolev MA, Pristrom AM, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):13-23.] doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
9. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021 Dec;70(10-12):1233-46. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5. Epub 2021 Sep 29.
10. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R 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 Sep;73(9):1626-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405.
11. Strand V, Michalska M, Birchwood C, et al. Impact of tocilizumab administered intravenously or subcutaneously on patient-reported quality-of-life outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2018 Jun 17;4(1):e000602. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000602.
12. Guiding Principles from the American College of Rheumatology for Scarce Resource Allocation During the COVID-19 Pandemic: IL-6 inhibition Updated August 26, 2021. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Guiding-Principles-Scarce-Resource-Allocation-IL-6-Inhibition.pdf>
13. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Sep;80(9):1137-46. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418. Epub 2021 May 28.
14. Costa OS, Salam T, Duhig A, et al. Specialist physician perspectives on non-medical switching of prescription medications. *J Mark Access Health Policy*. 2020 Mar 9;8(1):1738637. doi: 10.1080/20016689.2020.1738637
15. Gibofsky A, Skup M, Mittal M, et al. Effects of non-medical switching on outcomes among patients prescribed tumor necrosis factor inhibitors. *Curr Med Res Opin*. 2017 Nov;33(11):1945-53. doi: 10.1080/03007995.2017.1375903. Epub 2017 Sep 21.
16. Гушина ЮШ, Зырянов СК, Орлихина ИА. Клинические и фармакоэкономические аспекты изменения анти-ФНО-терапии по немедицинским причинам. Качественная клиническая практика. 2017;(2):35-42. [Gushchina YuSh, Zyryanov SK, Orlikhina IA. Clinical and pharmacoeconomical aspects of changing anti-TNF therapy for non-medical reasons. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(2):35-42.]
17. Kondo M, Yamada H. Drug survival rates of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase-inhibitor therapy in 801 rheumatoid arthritis patients: a 14 year-retrospective study from a rheumatology clinic in Japan. *Mod Rheumatol*. 2019 Nov;29(6):928-35. doi: 10.1080/14397595.2018.1537556
18. Brodsky V, Biro A, Szekanecz Z, et al. Determinants of biological drug survival in rheumatoid arthritis: evidence from a Hungarian rheumatology center over 8 years of retrospective data. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017 Feb 15;9:139-47. doi: 10.2147/CEOR.S124381
19. Emery P, van Hoogstraten H, Thangavelu K, et al. Subcutaneous Sarilumab in Patients With Rheumatoid Arthritis who Previously Received Subcutaneous Sarilumab or Intravenous Tocilizumab: An Open-Label Extension of a Randomized Clinical Trial. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Nov;2(11):672-80. doi: 10.1002/acr2.11188
20. Tony HP, Feist E, Aries PM, et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol Adv Pract*. 2022 Feb 1;6(1):rkac002. doi: 10.1093/rap/rkac002

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.10.2022/29.11.2022/2.12.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «БИОКАД». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by BIOCAD. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Заребнева А.И. <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>
Симонова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8372-6995>
Мезенова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-8035-6669>
Бурмистрова Н.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2366-0231>
Гаврикова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-8414-1545>
Долгов В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8007-5499>
Морозова Е.О. <https://orcid.org/0000-0001-9406-2488>
Кодзева Ж.М. <https://orcid.org/0000-0001-7983-6115>
Сапогина К.С. <https://orcid.org/0000-0002-0727-5176>