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)

Мазуров В.И.[1], Королев М.А.[2], Пристром А.М.[3], Кундер Е.В.[3], Сорока Н.Ф.[4], Кастанаян А.А.[5], Поварова Т.В.[6], Плаксина Т.В.[7], Антипова О.В.[8], Кречикова Д.Г.[9], Смакотина С.А.[10], Цюпа О.А.[11], Пунтус Е.В.[12], Раскина Т.А.[13], Шилова Л.Н.[14], Кропотина Т.В.[15], Несмеянова О.Б.[16], Попова Т.А.[17], Виноградова И.Б.[18], Линькова Ю.Н.[19], Докукина Е.А.[19], Плотникова А.В.[19], Пухтинская П.С.[19], Зинкина-Орихан А.В.[19], Еремеева А.В.[19], Луцкий А.А.[19]

[1]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск; [3]Учреждение здравоохранения «1-я Городская клиническая больница», Минск; [4]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск; [5]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; [6]Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Саратов II ОАО «Российские железные дороги», Саратов; [7]ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; [8]ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск; [9]Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-медицина», г. Смоленск», Смоленск; [10]ГАУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово; [11]КГБУЗ «Городская больница № 4 им. Н.П. Гулла, г. Барнаул», Барнаул; [12]ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая больница», Пермь; [13]ГАУЗ «Кузбасский клинический госпиталь для ветеранов войн», Кемерово; [14]ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Волгоград; [15]БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск; [16]ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; [17]АО «Центр семейной медицины», Екатеринбург; [18]ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; [19]ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург

[1]Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [2]630090, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 10; [3]Республика Беларусь, 220013, Минск, проспект Независимости, 64; [4]Республика Беларусь, 220116, Минск, ул. Дзержинского, 83; [5]Россия, 344022, Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29; [6]Россия, 410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; [7]Россия, 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; [8]Россия, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; [9]Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; [10]Россия, 650066, Кемерово, проспект Октябрьский, 22; [11]Россия, 656050, Барнаул, ул. Юрина, 166А; [12]Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; [13]Россия, 650000, Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10; [14]Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 74; [15]Россия, 644111, Омск, ул. Березовая, 3; [16]Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; [17]Россия, 620043, Екатеринбург, ул. Начдива Васильева, 1, корп. 3; [18]Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; [19]Россия, 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 34А

Левилимаб – моноклональное антитело к рецептору интерлейкина 6. В статье приведены данные, полученные в ходе 24 нед исследования III фазы SOLAR.

***Цель** исследования – подтвердить эффективность и безопасность левилимаба в комбинации с метотрексатом (МТ) у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА), устойчивым к монотерапии МТ.*

Пациенты и методы. *Рандомизировано 154 пациента в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR, 2010) и подтвержденной активностью заболевания, несмотря на терапию МТ (в стабильной дозе 15–25 мг/нед) в течение ⩾12 нед. Рандомизация проводилась в соотношении 2:1 в группу левилимаба (162 мг, 1 раз в неделю, подкожно) в комбинации с МТ (n=102) или плацебо в комбинации с МТ (n=52).*

Превосходство левилимаба над плацебо было оценено по двум ко-первичным конечным точкам: доля пациентов, достигших 20% улучшения в течении РА в соответствии с ACR20 на 12-й неделе исследования; доля пациентов с низкой активностью РА (DAS28-СРБ <3,2) на 24-й неделе. Безопасность лечения левилимабом в сочетании с МТ оценивалась на основании мониторинга нежелательных явлений (НЯ).

Результаты и обсуждение. *На 12-й неделе терапии ACR20 достигли 70 (68,6%) и 20 (38,5%) пациентов группы левилимаба и группы плацебо соответственно. Низкая активность РА на 24-й неделе исследования выявлена у 53 (52%) пациентов, получавших левилимаб в сочетании с МТ, и у 3 (5,8%) пациентов группы плацебо. Среди наиболее частых (развившихся у ⩾5% пациентов) НЯ в группах левилимаба и плацебо соответственно были зарегистрированы (в порядке убывания частоты) следующие отклонения в показателях крови: повышение уровня холестерина (24 и 12%), повышение активности аланинаминотрансферазы (11 и 8%), снижение числа лимфоцитов (9 и 8%), повышение уровня общего билирубина (11 и 0%), повышение уровня триглицеридов (10 и 2%), повышение активности аспартатаминотрансферазы (7 и 4%), положительный тест высвобождения интерферона гамма с антигеном M. tuberculosis (5 и 6%) и снижение абсолютного числа нейтрофилов (8 и 0%). Летальных исходов не было.*

Заключение. *Результаты исследования подтвердили, что у пациентов с РА, устойчивых к монотерапии МТ, левилимаб в комбинации с МТ превосходит по эффективности плацебо с МТ. Левилимаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность. Не выявлено новых важных рисков, связанных с безопасностью.*

Ключевые слова: *левилимаб; моноклональное антитело к рецептору интерлейкина 6; ревматоидный артрит.*

Контакты: *Антон Александрович Луцкий;* ***lutskii@biocad.ru***

Для ссылки: *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.*

DOI: *10.14412/1996-7012-2021-4-13-23*

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)

Mazurov V.I.[1], Korolev M.A.[2], Prystrom A.M.[3], Kunder E.V.[3], Soroka N.F.[4], Kastanayan A.A.[5], Povarova T.V.[6], Plaksina T.V.[7], Antipova O.V.[8], Kretchikova D.G.[9], Smakotina S.A.[10], Tciupa O.A.[11], Puntus E.V.[12], Raskina T.A.[13], Shilova L.N.[14], Kropotina T.V.[15], Nesmeyanova O.B.[16], Popova T.A.[17], Vinogradova I.B.[18], Linkova Yu.N.[19], Dokukina E.A.[19], Plotnikova A.V.[19], Pukhtinskaia P.S.[19], Zinkina-Orikhan A.V.[19], Eremeeva A.V.[19], Lutckii A.A.[19]

[1]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry Health of Russia, Saint Petersburg; [2]Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; [3]Municipal Clinical Hospital №1, Minsk; [4]Belarusian State Medical University, Minsk; [5]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; [6]Road Clinical Hospital, Saratov; [7]Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhniy Novgorod; [8]Irkutsk City Clinical Hospital №1, Irkutsk; [9]Clinical Hospital «Russian Railways Medicine», Smolensk; [10]S.V. Belyaev Kemerovo Region Clinical Hospital, Kemerovo; [11]N.P. Gull City Hospital №4 of Barnaul, Barnaul; [12]Perm Regional Clinical Hospital, Perm; [13]Kuzbass Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo; [14]City Clinical Hospital of Emergency Medical Aid №5, Volgograd; [15]Regional Clinical Hospital, Omsk; [16]Chelyabinsk regional clinical hospital, Chelyabinsk; [17]Center for Family Medicine, Ekaterinburg; [18]Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; [19]JSC BIOCAD, Saint Petersburg

[1]41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; [2]10, Prospekt Academika Lavrentieva, Novosibirsk 630090, Russia; [3]64, Nezavisimost Prospekt, Minsk 220013, the Republic of Belarus; [4]83, Dzerzhinski St., Minsk 220116, the Republic of Belarus; [5]29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; [6]7, 1st Stations Proezd, Saratov 410004, Russia; [7]190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126, Russia; [8]118, Baykal'skaya St., Irkutsk 664046, Russia; [9]15, 1st Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025, Russia; [10]22, Oktyabrsky Prospekt, Kemerovo 650066, Russia; [11]166A, Yurina St., Barnaul 656050, Russia; [12]85, Pushkin St., Perm 614990, Russia;

[13]10, 50 years of October St., Kemerovo 650000, Russia; [14]74, Zemlyachka St., Volgograd 400138, Russia; [15]3, Berezovaya St., Omsk 644111, Russia; [16]70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454048, Russia; [17]1/3, Nachdiv Vasilyey St., Ekaterinburg 620043, Russia; [18]7, 3d International St., Ulyanovsk 432017, Russia; [19]34A, Svyazi St., Strelna, Saint Petersburg 198515, Russia

Levilimab is anti-interleukin-6 receptor (IL6R) monoclonal antibody. The article presents data obtained during 24 weeks of the SOLAR phase III study.

Objective: *to confirm efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate (MTX) in patients with methotrexate resistant active rheumatoid arthritis (RA).*

Patients and methods. *154 adult patients, aged ⩾18 years with the diagnosis of RA (ACR/EULAR 2010) and confirmed disease activity at screening despite treatment with MTX for at least 12 weeks (in a stable dose 15-25 mg/week). Patients were randomized 2:1 in levilimab (162 mg once a week, subcutaneously) + MTX (n=102) or placebo + MTX (n=52) group.*

The hypothesis of superiority of levilimab over placebo was tested for two co-primary efficacy endpoints: proportion of subjects who achieved ACR20 at week 12 and proportion of subjects who achieved low disease activity (LDA) of RA (DAS28-CRP <3.2) at week 24. Safety was assessed through monitoring of adverse events (AEs).

Results and discussion. *Seventy (68.6%) subjects who received levilimab and 20 (38.5%) who received placebo achieved ACR20 response at week 12. Fifty three (52%) subjects who received levilimab and 3 (5,8%) subjects who received placebo achieved LDA at week 24. The most common adverse events (reported in ⩾5% of subjects) in levilimab and placebo arms, respectively were (by decreasing frequency): blood c holesterol increase (24% vs 12%), alanine aminotransferase elevation (11% vs 8%), lymphocyte count decrease (9% vs 8%), blood total bilirubin increase (11% vs 0%), blood triglycerides increase (10% vs 2%), aspartate aminotransferase elevation (7% vs 4%), positive interferon-gamma release assay (IGRA) with M.tuberculosis antigen blood test (5% vs 6%), absolute neutrophil count decrease (8% vs 0%). No deaths were occurred.*

Conclusion. *The study confirmed superior efficacy of levilimab + MTX over placebo + MTX in subjects with MTX resistant active RA. Levilimab showed favorable safety profile and low immunogenicity. No new important safety risks were detected.*

Keywords: *levilimab; monoclonal anti-IL-6 receptor antibody; rheumatoid arthritis.*

Contact: *Anton Aleksandrovitch Lutckii:* ***lutskii@biocad.ru***

For reference: *Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom 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*

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. В среднем распространенность РА в мире составляет 51 случай на 10 тыс. населения [3]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении РА, у значительного числа пациентов, получающих терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями, сохраняются основные проявления заболевания, формируется первичная резистентность лекарственных препаратов или развиваются нежелательные явления (НЯ), требующие их отмены [4].

Левилимаб – оригинальный препарат, относящийся к группе моноклональных антител к рецептору интерлейкина (ИЛ) 6 (ИЛ6Р). Ранее в клиническом исследовании (КИ) II фазы AURORA, были изучены фармакокинетика и фармакодинамика, эффективность и безопасность левилимаба при многократном введении пациентам с активным РА. Было показано, что при активном РА, устойчивом к метотрексату (МТ), левилимаб, вводимый подкожно (п/к) в дозе 162 мг 1 раз в неделю или 1 раз в 2 нед, эффективно подавляет иммуновоспалительный процесс, превосходит плацебо по клинической эффективности и обладает благоприятным профилем безопасности [5]. В статье представлены результаты основного 24-недельного двойного слепого периода КИ III фазы SOLAR.

Цель исследования – подтвердить эффективность и безопасность препарата левилимаб в комбинации с МТ у пациентов с активным РА, устойчивым к монотерапии МТ.

Пациенты и методы. SOLAR – международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое КИ III фазы (ClinicalTrials.gov NCT04227366), проводимое в 19 центрах в Российской Федерации и в 2 центрах в Республике Беларусь в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP).

Критерии отбора и дизайн исследования. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше с установленным не менее чем за 24 нед до включения диагнозом РА, удовлетворявших критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rhuematology) 2010 г. [6], у которых сохранялась активность заболевания в течение 12 нед, несмотря на монотерапию МТ в стабильной дозе 15–25 мг/нед в течение ⩾4 нед. В исследование не включали пациентов с синдромом Фелти и IV функциональным классом по ACR (1991) [7], имевших значимую сопутствующую соматическую патологию, ранее получавших ингибиторы ИЛ6/ИЛ6Р, а также преднизолон в дозе >10 мг/сут, ингибиторы Янус-киназ,

анти-В-клеточные препараты, лефлуномид и ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение последних 8 нед и алкилирующие лекарственные средства в течение последних 12 мес до включения в исследование.

Дизайн исследования предполагал период скрининга (4–6 нед), двойной слепой плацебо-контролируемый основной период (24 нед) и период наблюдения (недели 25–56), в ходе которого все пациенты получали левилимаб в открытом режиме. На момент подготовки данной статьи основной период исследования был завершен, период наблюдения продолжается.

В рамках скрининга пациенты получали МТ, предоставляемый спонсором, после чего, в случае сохранения активности РА, их рандомизировали в соотношении 2:1 в группу левилимаба, в которой этот препарат назначали в дозе 162 мг/нед п/к в комбинации с МТ, или группу плацебо (плацебо в комбинации с МТ). Для рандомизации и распределения исследуемого препарата (ИП) использовалась централизованная компьютерная система. ИП вводился во время визитов пациентов в исследовательский центр (1 раз в 4 нед) и между визитами самостоятельно пациентами в домашних условиях.

В ходе исследования пациенты могли продолжить прием глюкокортикоидов (ГК) в дозе ⩽10 мг/сут, а также нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), если их доза была стабильной на протяжении ⩾4 нед. Назначение ГК, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), кроме МТ, а также повышение дозы ГК и НПВП во время исследования были запрещены.

По этическим причинам пациенты, не достигшие ⩾20% уменьшения числа болезненных/припухших суставов из 66/68 на 12-й неделе лечения, получали «терапию спасения» на усмотрение исследователя. В качестве «терапии спасения» использовались курс ГК, или БПВП, или НПВП. При назначении «терапии спасения» на 12-й неделе все последующие оценки эффективности считались отсутствующими.

Параметры оценки. Эффективность, безопасность и иммуногенность левилимаба оценивали на протяжении 24 нед основного двойного слепого периода исследования.

Параметры эффективности. В исследовании были использованы две ко-первичные конечные точки:

• доля пациентов, достигших 20% улучшения в течении РА в соответствии с критериями ACR (ACR20) [8] на неделе 12;

• доля пациентов с низкой активностью РА в соответствии с индексом активности заболевания по 28 суставам (DAS28-СРБ <3,2) [9] на неделе 24.

Вторичными конечными точками являлись:

• доля пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR [10];

• доля пациентов с низкой активностью и ремиссией РА, изменения активности РА по DAS28, CDAI (Clinical disease activity index), SDAI (Simplified disease activity index) [9];

• изменения СОЭ и уровня СРБ относительно исходных значений;

• динамика рентгенологических признаков деструкции суставов по методу Шарпа в модификации van der Heijde (modified total Sharp score, mTSS) [11].

Параметры безопасности. Оценка безопасности включала основные показатели жизнедеятельности, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиограмму, исследование на высвобождение интерферона гамма (ИФНγ) с антигеном *M. tuberculosis*, рентгенограмму органов грудной клетки. Регистрация НЯ проводилась в соответствии с CTCAE v. 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). При регистрации НЯ кодировались в соответствии со словарем MedDRA v. 23.1 (Medical Dictionary for Regulatory Activities). С учетом терминологии, принятой в ICH E2A (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), НЯ определяли как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта КИ после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь с ней причинно-следственной связи. Под нежелательной реакцией понимали НЯ, связанное с применением исследуемой терапии.

Иммуногенность. Этот параметр оценивали с помощью валидированного иммуноферментного метода на основании результатов определения связывающих и, при их наличии, нейтрализующих антител к препарату на неделях 4, 12 и 24.

На 24-й неделе исследования после регистрации показателей оценки эффективности, безопасности и иммуногенности пациенты переходили в период наблюдения и начинали получать препарат левилимаб 1 раз в неделю в открытом режиме без использования плацебо.

Статистический анализ. Размер выборки был рассчитан на основании данных об эффективности левилимаба, полученных в КИ II фазы AURORA [5], и данных литературы об эффективности биологических препаратов с аналогичным механизмом действия [12, 13]. Исходя из ожидаемого размера эффекта 42% по конечной точке ACR20 на 12-й неделе и 38% для конечной точки DAS28-СРБ <3,2 на 24-й неделе, необходимый для обеспечения 80% статистической мощности размер выборки составил 52 (26:26) и 62 (31:31) пациента соответственно. Таким образом, для тестирования гипотезы превосходства по обеим первичным конечным точкам эффективности минимальное число больных в каждой группе терапии равнялось 31. Для обеспечения достаточного объема данных для оценки безопасности и необходимой для этого экспозиции число пациентов в группе левилимаба было увеличено до 100: планировалось рандомизировать не менее 150 (100:50) больных в группы левилимаба и плацебо.

Анализ данных исследования выполняли с помощью программного обеспечения SAS v. 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США).

Основной популяцией для оценки эффективности являлась популяция всех рандомизированных в исследование пациентов (intention-to-treat, ITT). Для замещения пропущенных данных использовались методы «non-responder imputation» для частотных переменных и «baseline observation carried forward» для количественных переменных.

Для определения чувствительности результатов к значительным отклонениям и нарушениям протокола исследования анализ по первичным конечным точкам проведен также в популяции пациентов, завершивших 24 нед исследования в соответствии с протоколом (per protocol, PP).

Популяция для оценки безопасности включала пациентов, которые получили хотя бы одно введение ИП.

Тестирование гипотезы превосходства проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона и одностороннего 97,5% доверительного интервала (ДИ) по методу Вильсона с применением поправки на непрерывность отдельно для каждой из первичных конечных точек. Для демонстрации превос-

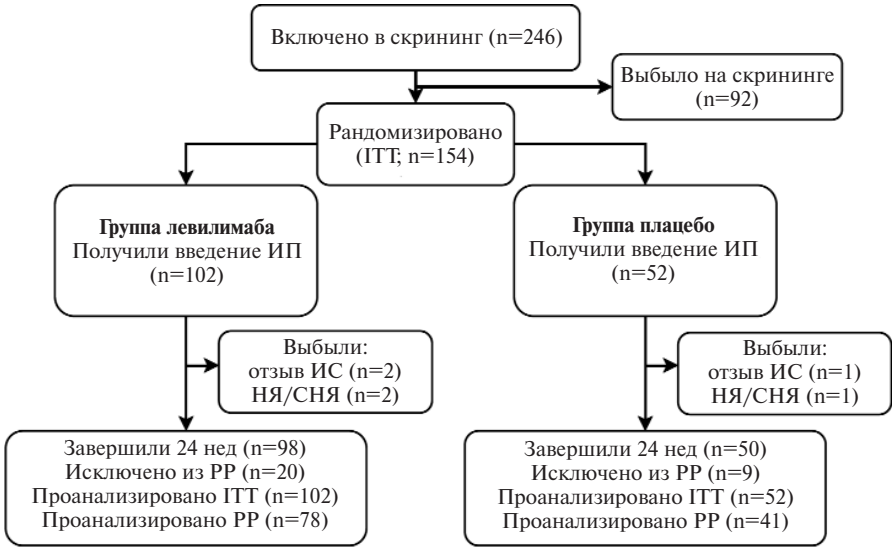

Рис. 1. *Распределение пациентов по группам лечения. СНЯ – серьезное НЯ*
Fig. 1. *Distribution of patients by treatment groups. СНЯ – serious adverse event (SAE)*

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов групп левилимаба и плацебо
Table 1. Clinical characteristics of patients in the levilimab and placebo groups

Параметр	Левилимаб (n=102)	Плацебо (n=52)
Демографические характеристики:		
возраст, годы, M±σ	51,8±10,5	49,7±13,4
женщины, n (%)	77 (75,5)	34 (65,4)
ИМТ, кг/м², M±σ	26,9±5,0	26,0±4,6
Исходные характеристики РА:		
длительность РА, годы, M±σ	7,1±6,7	5,6±4,7
серопозитивность по РФ, n (%)	93 (91,2)	44 (84,6)
серопозитивность по АЦЦП, n (%)	92 (90,2)	46 (88,5)
СОЭ, мм/ч, M±σ	42,9±20,2	47,4±22,4
СРБ, мг/л, M±σ	30,9±24,3	39,8±35,4
DAS28-СРБ, M±σ	6,2±0,65	6,3±0,78
DAS28-СОЭ, M±σ	6,6±0,72	6,7±0,84
CDAI, M±σ	39,5±8,7	41,6±10,2
SDAI, M±σ	42,6±9,0	45,6±11,4
Предшествующая терапия РА:		
НПВП, n (%)	89 (87,3)	42 (80,8)
ГК, n (%)	53 (52,0)	30 (57,7)
МТ, n (%)	102 (100)	52 (100)
Доза МТ, мг, M±σ	16,3±2,5	16,7±3,3
БПВП, n (%)	19 (18,6)	10 (19,2)
ГИБП, n (%)	3 (2,9)	2 (3,8)
Опросники:		
HAQ-DI, M±σ	1,6±0,61	1,6±0,65
EQ-5D-3L, M±σ	0,6±0,2	0,6±0,2
Рентгенологические проявления РА:		
общий балл mTSS, M±σ	118,6±64,1	109,4±51,5

Примечание. РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ИМТ – индекс массы тела; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

ходства препарата левилимаб над плацебо было необходимо, чтобы нижние границы ДИ для разницы долей между группами были выше нуля (ε>0) для обеих первичных конечных точек.

Для сравнения групп терапии по частотным показателям использовали критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для сравнения групп терапии по показателям, соответствующим количественным переменным, применяли параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна–Уитни) методы. Во всех статистических тестах, кроме оценки первичных конечных точек эффективности, осуществлялась проверка двусторонних гипотез с уровнем значимости α=0,05.

Результаты

Исходные характеристики. Основной этап исследования проводился с ноября 2019 по январь 2021 г. Всего в скрининг было включено 246 пациентов, из них 154 были рандомизированы в группу левилимаба (n=102) или плацебо (n=52). Все рандомизированные пациенты получили хотя бы одно введение ИП. Из них 148 завершили основной период исследования (рис. 1). НЯ стали причиной выбывания 2 (2,0%) пациентов из группы левилимаба и 1 (1,9%) из группы плацебо. Наряду с этим 2 (2,0%) пациента из группы левилимаба и 1 (1,9%) из группы плацебо отозвали информированное согласие (ИС) на участие в исследовании.

«Терапия спасения» на 12-й неделе была назначена 9 (8,8%) больным группы левилимаба и 9 (17,3%) группы плацебо.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим, антропометрическим характеристикам и клиническим проявлениям РА, а также по профилю коморбидности и объему сопутствующей терапии (табл. 1).

Оценка эффективности. Первичный анализ эффективности показал превосходство левилимаба над плацебо по обеим ко-первичным конечным точкам. Превосходство по конечной точке «доля пациентов, достигших ACR20» на 12-й неделе составило 30,1% (нижняя граница 97,5% ДИ 12,5%; p=0,0003; рис. 2, *а*).

Превосходство по конечной точке «доля пациентов с низкой активностью РА (DAS28-СРБ<3,2)» на 24-й неделе исследования составило 46,2% (нижняя граница 97,5% ДИ 31,2%; p<0,0001; табл. 2). Аналогичные результаты были получены при проведении анализа в популяции PP.

Частота достижения 20, 50 и 70% улучшения в течении РА в соответствии с критериями ACR20/50/70 была значимо выше в группе левилимаба по сравнению с группой плацебо (p<0,05) и на 12-й, и на 24-й неделях терапии (см. рис. 2, *а*), как и частота достижения низкой активности, которая варьировалась в зависимости от применяемых индексов оценки активности РА. Так, на 24-й неделе терапии она составила 35,3 и 60,8% по критериям CDAI и DAS28-СОЭ соответственно. В группе плацебо низкая активность РА на 24-й неделе наблюдалась лишь у 3,8% пациентов при использовании индекса DAS28-СОЭ и у 7,7% – индекса SDAI (см. табл. 2).

Частота достижения ремиссии также варьировалась в зависимости от применяемого индекса оценки активности РА. Так, если в группе левилимаба на 24-й неделе терапии достижение ремиссии РА по индексам CDAI и ACR/EULAR (2011) зафиксировано в 6,9% случаев, то при использовании индекса DAS28-СОЭ – в 42,2%. В группе плацебо ремиссия РА наблюдалась всего у 1 пациента и только по индексу DAS28-СОЭ (см. табл. 2).

В группе левилимаба на 12-й неделе лечения 64,7% пациентов достигли удовлетворительного ответа на терапию в соответствии с рекомендациями EULAR. На 24-й неделе их количество уменьшилось до 55,9% в связи с переходом в категорию достигших хорошего ответа (см. рис. 2, *б*). В группе плацебо частота достижения удовлетворительного ответа на 12-й и 24-й неделях отмечена в 55,8 и 57,8% случаев соответственно, при этом значимого увеличения доли пациентов с хорошим ответом не произошло (1,9% на неделе 12 и 5,8% на неделе 24).

Анализ показателей активности РА и маркеров воспаления на 12-й и 24-й неделях показал значимо более выраженное (p<0,05) их снижение в группе левилимаба по сравнению с группой плацебо (рис. 3).

В группе левилимаба в течение 24 нед наблюдалось снижение выраженности функциональной недостаточности по опроснику HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index). При этом максимальное улучшение HAQ-DI было достигнуто на неделе 24 (-0,5±0,5). В группе плацебо динамика данного показателя на 24-й неделе была менее значимой (-0,3±0,5). В этой точке исследования различия между группами достигли статистической значимости (p=0,0275).

При оценке качества жизни (КЖ) в обеих группах выявлено увеличение значения EQ-5D-3L, что соответствовало улучшению его показателей. При этом в группе левилимаба по сравнению с группой плацебо уровень КЖ был значимо выше как на 12-й (0,8±0,1 и 0,7±0,2 соответственно; p=0,0025), так и на 24-й (0,8±0,1 и 0,7±0,2 соответственно; p=0,0152) неделе.

Результаты оценки динамики структурных нарушений в суставах у пациентов сравниваемых групп представлены в табл. 3.

Оценка безопасности. НЯ были зарегистрированы у 68 (66,7%) пациентов группы левилимаба и у 28 (53,8%) группы плацебо (табл. 4). Наиболее частыми НЯ (наблюдавшимися у ⩾5% больных) в обеих группах были отклонения в лабораторных показателях (58,8 и 40,4%), а также инфекции/инвазии (6,9 и 11,5%) и реакции в месте инъекции (7,8 и 1,9%).

В группе левилимаба по сравнению с группой плацебо чаще (p<0,05) наблюдались НЯ, характерные для класса ингибиторов ИЛ6Р, и НЯ 3–4-й степени тяжести. Последние были представлены преимущественно отклонениями в лабораторных показателях: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ), холестерина/триглицеридов, а также общего билирубина сыворотки крови. Случаев тяжелой лейкопении/нейтропении не наблюдалось.

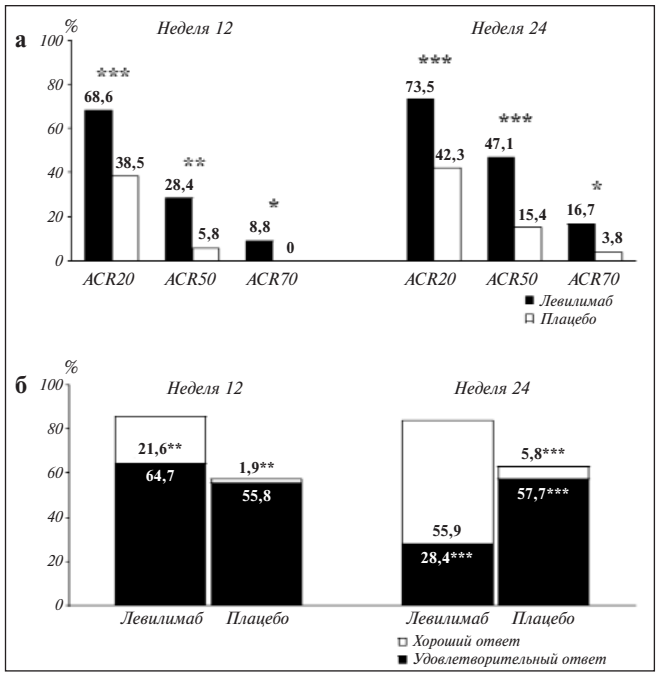

Рис. 2. *Показатели эффективности: частота ответа по ACR20, ACR50 и ACR70 (а); доля пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR (б). * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001. Сравнения показаны для пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом на терапию между группами левилимаба и плацебо на неделях 12 и 24*

Fig. 2. *Indicators of effectiveness: frequency of response according to ACR20, ACR50 and ACR70 (a); proportion of patients with a satisfactory and good response according to the EULAR criteria (b). * – p <0.05, ** – p <0.01, *** – p <0.001. Comparisons are shown for patients with a satisfactory and good response to therapy between the levilimab and placebo groups at weeks 12 and 24*

В обеих группах было зарегистрировано по 1 СНЯ. В группе левилимаба у 1 пациента была диагностирована протрузия диска поясничного отдела позвоночника (3-й степени), которая потребовала госпитализации. По мнению врача-исследователя, данное СНЯ не было связано с проводимой терапией, пациент продолжил участие в исследовании. В группе плацебо у 1 больного была выявлена злокачественная опухоль правой почки (3-й степени), которую исследователь расценил как НЯ, связанное с использованием ГИБП (оценка проводилась в заслепленном периоде). Данный пациент был направлен для обследования и лечения в профильный стационар и был исключен из исследования.

Наряду с этим из исследования было досрочно исключено 2 пациента из группы левилимаба по причине развития у них гиперемии 2-й степени в месте инъекции.

Летальных случаев в ходе основного периода исследования не зарегистрировано.

В табл. 4 представлены общие данные о безопасности и перечень наиболее частых и тяжелых (3–4-й степени) НЯ.

Таблица 2. Показатели эффективности лечения у пациентов групп левилимаба и плацебо, n (%)
Table 2. Treatment efficacy rates in patients in the levilimab and placebo groups, n (%)

Параметр (временная точка)	Левилимаб (n=102)	Плацебо (n=52)	p-значение
Низкая активность РА по DAS28-СРБ (<3,2):			
неделя 12	21 (20,6)	1 (1,9)	**0,0017***
неделя 24	53 (52,0)	3 (5,8)	**<0,0001***
Низкая активность РА по DAS28-СОЭ (<3,2):			
неделя 12	41 (40,2)	1 (1,9)	**<0,0001***
неделя 24	62 (60,8)	2 (3,8)	**<0,0001***
Низкая активность РА по CDAI (⩽10):			
неделя 12	16 (15,7)	2 (3,8)	**0,0306***
неделя 24	36 (35,3)	3 (5,8)	**0,0001***
Низкая активность РА по SDAI (⩽11):			
неделя 12	16 (15,7)	3 (5,8)	0,0768*
неделя 24	45 (44,1)	4 (7,7)	**<0,0001***
Ремиссия РА по DAS28-СРБ (4) (<2,6):			
неделя 12	14 (13,7)	0	**0,0027#**
неделя 24	23 (22,5)	1 (1,9)	**0,0008***
Ремиссия РА по DAS28-СОЭ (4) (<2,6):			
неделя 12	21 (20,6)	0	**0,0004***
неделя 24	43 (42,2)	0	**<0,0001***
Ремиссия РА по CDAI (⩽2,8):			
неделя 12	6 (5,9)	0	**0,0972#**
неделя 24	7 (6,9)	0	0,0960#
Ремиссия РА по SDAI (⩽3,3):			
неделя 12	5 (4,9)	0	0,1679#
неделя 24	10 (9,8)	0	**0,0167#**
Ремиссия РА по ACR/EULAR (2011):			
неделя 12	3 (2,9)	0	0,5513#
неделя 24	7 (6,9)	0	0,0960#

*Критерий χ^2 Пирсона; #точный тест Фишера.
* Pearson χ^2 test; # Fisher's exact test.

Лабораторные данные

Клинический анализ крови. У пациентов группы левилимаба на фоне терапии наблюдалось увеличение уровня гемоглобина в крови: средние значения исходно составляли 124±13,7 г/л, на неделях 12 и 24 они достигли 135±13,9 и 136±13,3 г/л соответственно. В группе плацебо положительная динамика отсутствовала (рис. 4, *а*). Кроме того, в данной группе у 4 (7,7%) больных была зарегистрирована анемия (1–2-й степени тяжести), тогда как в группе левилимаба случаи анемии отсутствовали.

Снижение числа лимфоцитов наблюдалось у 9 (8,8%) пациентов группы левилимаба и у 4 (7,7%) группы плацебо. Снижение числа нейтрофилов выявлялось только в группе левилимаба (7,8%, см. табл. 4). Все случаи снижения числа лимфоцитов и нейтрофилов были 2-й степени.

Снижение уровня лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в группе левилимаба происходило в первые 4 нед терапии, в дальнейшем данные показатели существенно не менялись до окончания анализируемого периода (см. рис. 4, *б, в*).

Биохимический анализ крови. Повышение активности АЛТ выявлено у 11 (10,8%) пациентов группы левилимаба и у 4 (7,7%) группы плацебо. У 5 (4,9%) больных группы левилимаба повышение активности АЛТ достигало 3-й степени. Аналогичная картина наблюдалась в отношении уровня АСТ (см. табл. 4, рис. 4, *г*).

У 11 (10,8%) пациентов группы левилимаба отмечено нарастание уровня билирубина в крови, из них у 2 – 3-й степени (см. табл. 4, рис. 4, *д*). В группе плацебо повышения уровня общего билирубина не выявлено (p<0,05).

Повышение уровня холестерина в крови имелось у 24 (23,5%) пациентов группы левилимаба и 6 (11,5%) группы плацебо. Большая часть случаев относилась ко 2-й степени. Увеличение уровня холестерина 3–4-й степени регистрировалось в единичных случаях у пациентов группы левилимаба (см. табл. 4, рис. 4, *е*). Повышение уровня триглицеридов в крови также чаще регистрировалось в группе левилимаба (9,8%) по сравнению с группой плацебо (1,9%; см. табл. 4).

Следует отметить, что НЯ, относящиеся к отклонениям показателей клинического и биохимического анализов крови, ни в одном случае не потребовали исключения пациентов из исследования, в большинстве наблюдений не сопровождались необходимостью полной или временной отмены ИП и разрешились без негативных последствий.

Инфекции и инвазии

Туберкулез. По результатам скрининга на туберкулез на 24-й неделе исследования различий между группами по частоте получения положительных результатов не выявлено: тест на высвобождение ИФНγ с антигеном *M. tuberculosis*

был позитивным у 8 (7,8%) пациентов группы левилимаба и у 5 (9,6%) группы плацебо.

У 5 (4,9%) больных группы левилимаба и 3 (5,8%) группы плацебо положительный результат анализа на высвобождение ИФНγ был получен на фоне отсутствия признаков туберкулеза в ходе рентгенологического исследования органов грудной клетки. Диагноз латентного туберкулеза был установлен у 2 (2,0%) пациентов группы левилимаба и 2 (3,8%) группы плацебо, которые имели положительный результат анализа на высвобождение ИФНγ при отсутствии признаков туберкулеза на рентгенограмме легких. У 1 пациента группы левилимаба с положительным тестом на высвобождение ИФНγ на томограммах органов грудной клетки обнаружены признаки туберкулеза легких, в связи с чем он был исключен из исследования в открытом периоде после недели 24.

Инфекции. В ходе исследования 2 (2,0%) пациента группы левилимаба и 1 (1,9%) группы плацебо перенесли пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), с исходом улучшение/выздоровление.

Другие вирусные инфекции дыхательных путей, бронхит, фарингит и острый синусит наблюдались в единичных случаях.

Новообразования. У 1 больного группы плацебо был выявлен рак почки.

У 1 пациента группы левилимаба обнаружено новообразование легкого. По данным обследования, включавшего повторную спиральную компьютерную томографию легких в динамике и консультацию торакального хирурга, злокачественная природа новообразования была исключена, диагностирована киста легкого. Пациент продолжил участие в исследовании.

Реакции в месте введения. В группе левилимаба в 6,9% случаев развились реакции в месте инъекции ИП, которые проявлялись гиперемией 1-й и 2-й степени. У 2 (2,0%) пациентов они стали причиной исключения из исследования. В группе плацебо реакций в месте введения ИП не зарегистрировано.

Оценка иммуногенности. У пациентов группы левилимаба связывающих антител к исследуемому препарату не обнаружено ни в одной из оцениваемых временных точек.

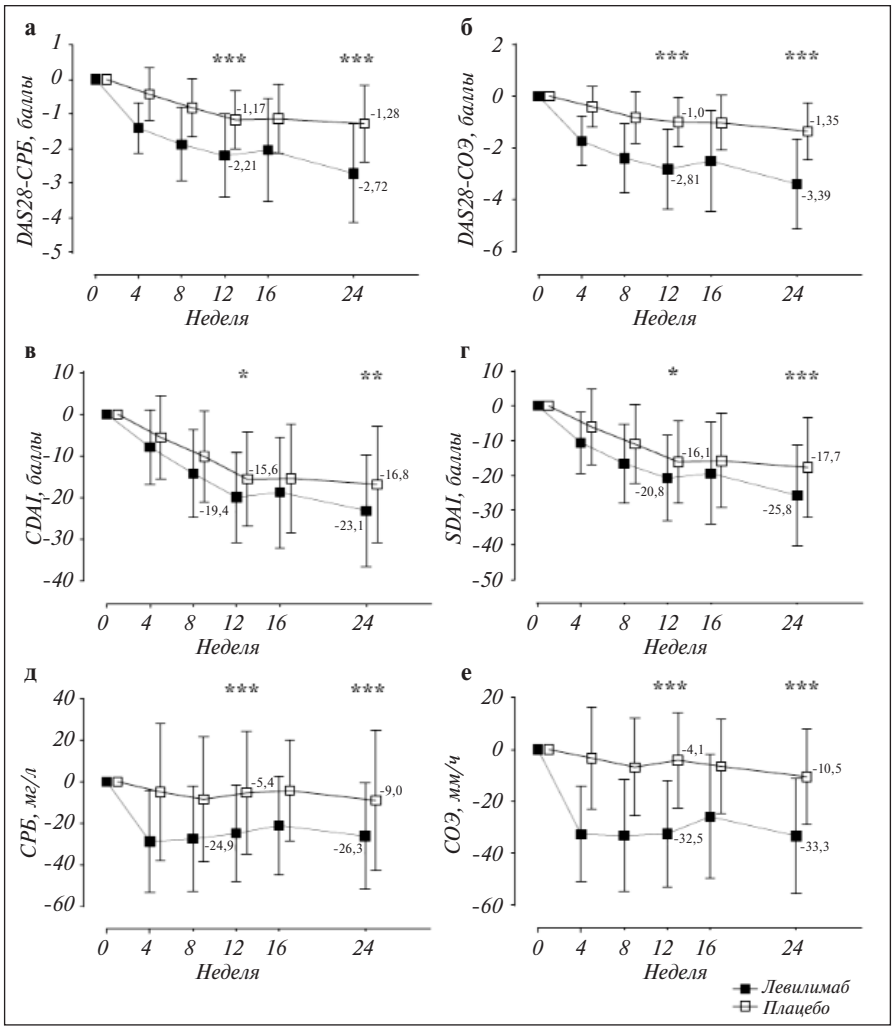

Рис. 3. *Динамика индексов активности РА и маркеров воспаления: DAS28-СРБ (а), DAS28-СОЭ (б), CDAI (в), SDAI (г), СРБ (д), СОЭ (е).*
** – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001*
Fig. 3. *Dynamics of RA activity indices and inflammation markers: DAS28-CRP (a), DAS28-ESR (б), CDAI (в), SDAI (г), CRP (д), ESR (е)*

Таблица 3. Рентгенологические показатели структурного повреждения суставов у пациентов групп левилимаба и плацебо на 24-й неделе по сравнению с исходными показателями, согласно методу Шарпа в модификации van der Heijde (mTSS)
Table 3. Radiological indicators of structural joint damage in patients of the levilimab and placebo groups at 24 weeks compared to baseline, according to the Sharp's method (van der Heijde modification) (mTSS)

Параметр	Левилимаб	Плацебо	p-значение*
Эрозии, M±σ	0,1±0,6	0,2±0,7	0,6114
Сужение суставной щели, M±σ	0,1±0,8	0,2±1,0	1,0000
Общий балл mTSS, M±σ	0,2±1,4	0,3±1,6	0,8039
Доля пациентов без нарастания структурных изменений в суставах, n (%):			
эрозии	84 (82,4)	38 (73,1)	0,1797
сужение суставной щели	84 (82,4)	39 (75,0)	0,2818
общий балл mTSS	83 (81,4)	38 (73,1)	0,2354

*Критерий χ^2 Пирсона.
* Pearson χ^2 test.

Таблица 4. Общие данные о частоте и характере НЯ у пациентов групп левилимаба и плацебо, n (%)
Table 4. General data on the frequency and nature of AEs in patients of the levilimab and placebo groups, n (%)

Параметр	Левилимаб (n=102)	Плацебо (n=52)	p-значение
Доля пациентов с НЯ (включая СНЯ)	68 (66,7)	28 (53,8)	0,1205*
Доля пациентов со СНЯ,	1 (1,0)	1 (1,9)	1,0000#
в том числе:			
рак почки 3-й степени	0	1 (1,9)	0,3377#
протрузия межпозвоночного диска 3-й степени	1 (1,0)	0	1,0000#
Доля пациентов с НЯ 3–4-й степени по CTCAE v.5.0	15 (14,7)	1 (1,9)	**0,0139***
Доля пациентов с нейтропенией 3–4-й степени по CTCAE v.5.0	0	0	1,0000#
Доля пациентов в каждой группе с НЯ, характерными для использования ингибиторов ИЛ6Р	49 (48,0)	15 (28,8)	**0,0223***
Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ,	2 (2,0)	1 (1,9)	1,0000#
в том числе:			
реакция в месте инъекции (2-й степени)	2 (2,0)	0	0,5498#
рак почки (3-й степени)	0	1 (1,9)	0,3377#
Доля пациентов с реакциями в месте инъекции	7 (6,9)	0	0,0960#
Доля пациентов с НЯ, зарегистрированными у ⩾5% пациентов			
Повышение уровня холестерина в крови,	24 (23,5)	6 (11,5)	0,0756*
в том числе:			
3-й степени	1 (1,0)	0	1,0000#
4-й степени	1 (1,0)	0	1,0000#
Повышение уровня АЛТ,	11 (10,8)	4 (7,7)	0,5405*
в том числе:			
3-й степени	5 (4,9)	0	0,1679#
Снижение числа лимфоцитов	9 (8,8)	4 (7,7)	1,0000#
Повышение уровня билирубина в крови,	11 (10,8)	0	**0,0163#**
в том числе:			
3-й степени	2 (2,0)	0	0,5498#
Повышение уровня триглицеридов в крови,	10 (9,8)	1 (1,9)	0,0998#
в том числе:			
3-й степени	2 (2,0)	0	0,5498#
4-й степени	1 (1,0)	0	1,0000#
Повышение уровня АСТ,	7 (6,9)	2 (3,8)	0,7187#
в том числе:			
3-й степени	2 (2,0)	0	0,5498#
Положительный результат анализа на высвобождение интерферона гамма	5 (4,9)	3 (5,8)	1,0000#
Снижение числа нейтрофилов	8 (7,8)	0	0,0519#

*Критерий χ^2 Пирсона. #Точный тест Фишера.
* Pearson χ^2 test. #Fisher's exact test.

Обсуждение. Анализ данных эффективности по первичным конечным точкам показал, что разница в частоте достижения ACR20 на неделе 12 между группами левилимаба и плацебо составила 30,1%, а разница в частоте достижения низкой активности РА по DAS28-СРБ (<3,2) на неделе 24 – 46,2%. Поскольку нижние границы 97,5% ДИ для разницы частот по обеим первичным конечным точкам лежат выше установленной границы превосходства (ε>0), а установленный уровень эффекта терапии по обеим конечным точкам представляется клинически значимым, учитывая эффективность других зарегистрированных препаратов группы ингибиторов ИЛ6Р [13–15], можно заключить, что гипотеза о превосходстве ИП над плацебо является доказанной.

Анализ вторичных конечных точек выявил, что к 12-й неделе терапии число пациентов, достигших минимального клинического ответа (20% уменьшение числа болезненных/припухших суставов из 66/68), было больше в группе левилимаба по сравнению с группой плацебо. Различия в числе больных, достигших ACR20 на 12-й неделе, обладали статистической значимостью, сохранявшейся на неделе 24. В группе левилимаба значительно большее количество пациентов с РА достигли показателей ACR50/70 как на 12-й, так и на 24-й неделе по сравнению с группой плацебо.

Кроме того, пациенты, получавшие левилимаб, значимо чаще достигали низкой активности и ремиссии РА по индексам DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ на неделях 12 и 24; ремиссии РА по SDAI на неделе 24, что также подтверждалось динамикой индексов активности РА и маркеров воспаления.

Хотя между группами левилимаба и плацебо не выявлено статистически значимых различий по числу пациентов, достигших ремиссии РА по CDAI и критериям ACR/EULAR (2011), их было больше в группе левилимаба.

Оценка динамики рентгенологических признаков деструкции суставов обнаружила замедление структурного прогрессирования у пациентов, получавших левилимаб, по сравнению с группой плацебо. Однако эти различия не достигли статистической значимости на протяжении основного двойного слепого периода исследования.

Можно предположить, что отсутствие статистически значимых различий по отдельным вторичным конечным точкам между сравниваемыми группами связано прежде всего с оценкой эффективности проводимой терапии через небольшой промежуток времени после ее начала, не позволяющий провести более полный анализ динамики медленно изменяющихся проявлений РА. Данные исследования, которые будут получены в открытом периоде наблюдения, позволят точнее оценить эффективность левилимаба при РА.

Анализ безопасности показал, что для левилимаба наиболее характерными НЯ являются повышение активности печеночных ферментов, уровня билирубина, холестерина и триглицеридов крови, а также снижение числа нейтрофилов, которые имеют преимущественно легкую или умеренную степень выраженности и не требуют отмены терапии.

Зарегистрированные в ходе основного заслепленного периода исследования НЯ, связанные с препаратом, были преимущественно ожидаемыми, а случаи досрочного выбывания по причинам безопасности оказались единичными. Левилимаб продемонстрировал отсутствие значимой иммуногенности в течение анализируемого периода исследования.

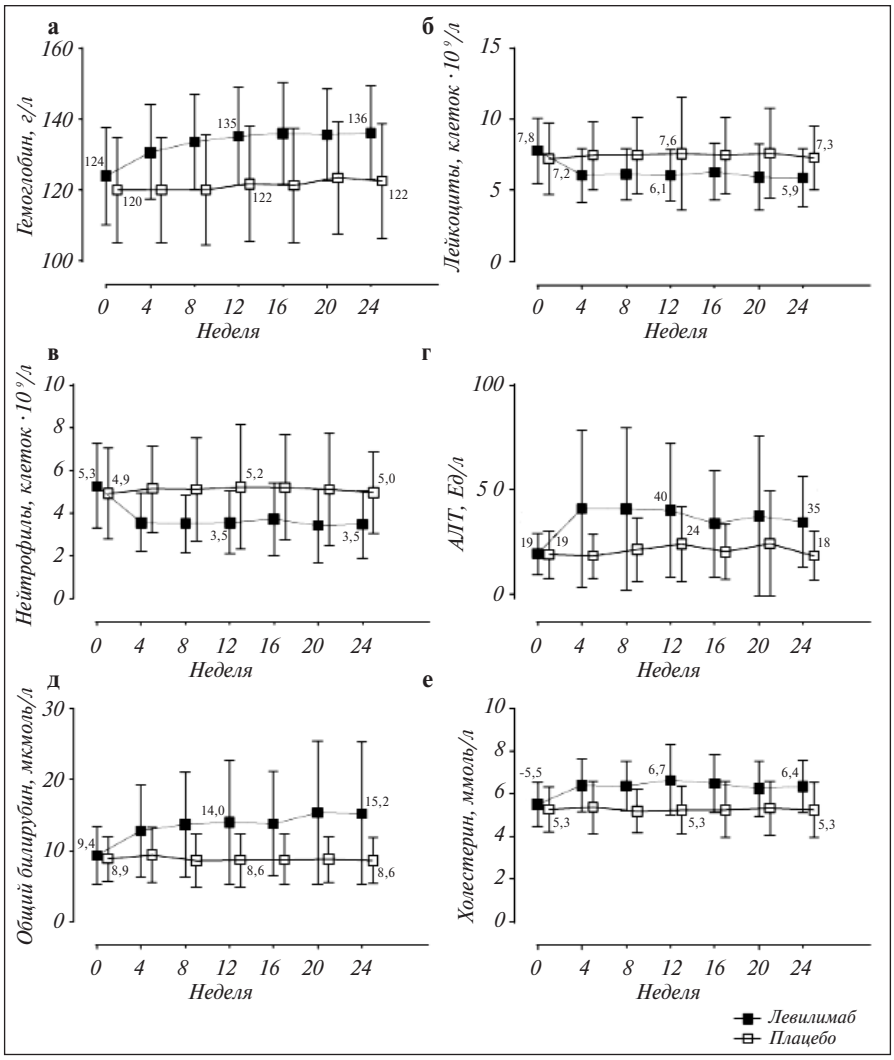

Рис. 4. *Динамика лабораторных показателей: концентрации гемоглобина (а), абсолютного числа лейкоцитов (б), абсолютного числа нейтрофилов (в), активности АЛТ (г), концентрации общего билирубина (д) и общего холестерина (е)*

Fig. 4. *Dynamics of laboratory parameters: hemoglobin concentration (a), absolute leukocyte count (б), absolute neutrophil count (в), ALT activity (г), total bilirubin concentration (д) and total cholesterol (е)*

Заключение. Результаты основного двойного слепого периода исследования свидетельствуют о высокой эффективности левилимаба в сочетании с МТ у пациентов с активным РА, устойчивым к монотерапии МТ, что подтверждается значимым снижением активности РА, торможением структурных изменений в суставах и улучшением КЖ больных. В течение анализируемого периода левилимаб в дозе 162 мг, вводимый 1 раз в неделю п/к, показал благоприятный профиль безопасности, соответствующий известным данным о препаратах группы ингибиторов ИЛ6Р.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71.
[Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263-71. (In Russ.)].
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep; 69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
3. Almutairi KB, Nossent JC, Preen DB, et al. The Prevalence of Rheumatoid

Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies. *J Rheumatol.* 2021 May;48(5): 669-76. doi: 10.3899/jrheum.200367. Epub 2020 Oct 15.
4. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):31-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344. Epub 2020 Oct 1.
5. 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.)].
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep; 62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
7. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992 May;35(5):498-502. doi: 10.1002/art.1780350502.
8. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38(6):727-35. doi: 10.1002/art.1780380602.
9. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 May; 64(5):640-7. doi: 10.1002/acr.21649.
10. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan;39(1):34-40. doi: 10.1002/art.1780390105.
11. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 1999 Mar;26(3):743-5.
12. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):803-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204761. Epub 2014 Jan 28.
13. EMA/CHMP/606295/2013 RoActemra Assessment report. 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-x-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
14. 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 Rheumatol.* 2015 Jun;67(6):1424-37. doi: 10.1002/art.39093.
15. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Nov;66(11):1653-61. doi: 10.1002/acr.22384.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.06.2021/19.07.2021/21.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование спонсировалось ЗАО «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 paper has been sponsored by BIOCAD. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дополнительная информация/Supplementary information

Авторы Линькова Ю.Н., Докукина Е.А., Плотникова А.В., Пухтинская П.С., Зинкина-Орихан А.В., Еремеева А.В. и Луцкий А.А. являются сотрудниками компании ЗАО «БИОКАД».

Linkova Y.N., Dokukina E.A., Plotnikova A.V., Pukhtinskaia P.S., Zinkina-Orikhan A.V., Eremeeva A.V., Lutckii A.A. are employees of JSC BIOCAD.

Мазуров В.И. https://orcid.org/0000-0002-0797-2051
Королев М.А. http://orcid.org/0000-0002-4890-0847
Пристром А.М. https://orcid.org/0000-0002-5782-8832
Кундер Е.В. https://orcid.org/0000-0001-6391-7703
Сорока Н.Ф. https://orcid.org/0000-0002-9915-2965
Кастанаян А.А. https://orcid.org/0000-0002-1170-8691
Поварова Т.В. https://orcid.org/0000-0002-7304-6769
Плаксина Т.В. https://orcid.org/0000-0002-6927-1752
Антипова О.В. https://orcid.org/0000-0002-6133-4034
Кречикова Д.Г. https://orcid.org/0000-0003-1207-6144
Смакотина С.А. https://orcid.org/0000-0003-0304-4263
Цюпа О.А. https://orcid.org/0000-0002-6297-4279
Пунтус Е.В. https://orcid.org/0000-0002-2343-9871
Раскина Т.А. https://orcid.org/0000-0002-5804-4298
Шилова Л.Н. https://orcid.org/0000-0002-0438-8554
Кропотина Т.В. https://orcid.org/0000-0002-0689-8646
Несмеянова О.Б. https://orcid.org/0000-0002-5599-8248
Попова Т.А. https://orcid.org/0000-0002-9954-7756
Виноградова И.Б. https://orcid.org/0000-0001-5052-912X
Линькова Ю.Н. https://orcid.org/0000-0002-5463-1022
Докукина Е.А. https://orcid.org/0000-0002-6759-673X
Плотникова А.В. https://orcid.org/0000-0003-4010-0957
Пухтинская П.С. https://orcid.org/0000-0001-9790-8207
Зинкина-Орихан А.В. https://orcid.org/0000-0002-8499-2232
Еремеева А.В. https://orcid.org/0000-0002-1267-0074
Луцкий А.А. https://orcid.org/0000-0003-2884-1568