

Эффективность и безопасность левалимаба при лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования HELIOS

Ли́ла А.М.^{1,2}, Гайдукова И.З.^{3,4}, Аношенкова О.Н.⁵, Банникова И.Г.⁶, Виноградова И.Б.⁷, Гольдман М.Л.⁸, Давидьян С.Ю.⁹, Евстигнеева Л.П.¹⁰, Епифанова О.Е.¹¹, Земерова Е.В.¹², Загребнева А.И.¹³, Иванова Л.В.¹⁴, Карибова А.К.¹⁵, Меньшикова И.В.¹⁶, Мироненко О.Н.¹⁷, Михайлова М.П.⁷, Никуленкова Н.Е.¹⁸, Патрикеева И.М.¹⁹, Плаксина Т.В.²⁰, Саввина Г.Р.²¹, Самигуллина Р.Р.³, Саранцева Л.Е.⁴, Усачева Ю.В.²², Уханова О.П.²³, Фатхуллина Г.Ф.²⁴, Чудинов А.Л.^{3,4}, Шафиева И.А.²⁵, Якупова С.П.²⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург; ⁵Медицинский центр «Максимум здоровья», Томск; ⁶БУ Ханты-Мансийского АО — Югры «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут; ⁷ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ⁸КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск; ⁹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹⁰ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ¹¹ООО Медицинский центр «РеваМед», Сыктывкар;

¹²БУ Ханты-Мансийского АО — Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск;

¹³ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ¹⁴БУЗ Удмуртской республики «Республиканский клинко-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск; ¹⁵ГБУ Республики Дагестан «Городская клиническая больница», Махачкала; ¹⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва; ¹⁷Северо-Западный институт управления — филиал ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Санкт-Петербург; ¹⁸ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница», Владимир; ¹⁹ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ²⁰ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ²¹ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская клиническая больница», Якутск; ²²АО «Биокад», Санкт-Петербург; ²³ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь; ²⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа; ²⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ²⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, 30А; ⁵Россия, 634021, Томск, просп. Фрунзе, 172/3; ⁶Россия, 628408, Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2; ⁷Россия, 432063, Ульяновск, ул. III Интернационала, 7; ⁸Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12; ⁹Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; ¹⁰Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ¹¹Россия, 167031, Сыктывкар, ул. Клары Цеткин, 50;

¹²Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; ¹³Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3;

¹⁴Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 87Б; ¹⁵Россия, 367018, Махачкала, ул. Лаптиева, 89;

¹⁶Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ¹⁷Россия, 199178, Санкт-Петербург, Средний просп. Васильевского острова, 57/43А; ¹⁸Россия, 600023, Владимир, Судогодское шоссе, 41; ¹⁹Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ²⁰Россия, 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ²¹Россия, 677005, Якутск, ул. Стадухина, 81; ²²Россия, 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 34А; ²³Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310; ²⁴Россия, 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132; ²⁵Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ²⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Эффективность и безопасность левилимаба при лечении ревматоидного артрита (РА) подтверждены в контролируемых клинических исследованиях. В статье приведены результаты предварительного анализа данных неинтервенционного (наблюдательного) исследования левилимаба у пациентов с РА.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность левилимаба при лечении пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. HELIOS является наблюдательным ретроспективно-проспективным многоцентровым исследованием удержания на терапии левилимабом и безопасности его применения у пациентов с РА в реальной клинической практике. Пациенты получали медицинскую помощь, включая препарат левилимаб, в соответствии с рутинной клинической практикой лечения РА и инструкцией по медицинскому применению препарата. Приведены результаты анализа эффективности и безопасности, выполненного через 12 и 24 нед после начала терапии левилимабом. Эффективность терапии изучали с помощью индексов DAS28-СРБ/СОЭ, SDAI, CDAI, оценки пациентом боли, усталости и утренней скованности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм).

Результаты и обсуждение. С июня 2022 г. по ноябрь 2023 г. в исследование включено 524 пациента из 42 центров на территории Российской Федерации. Их средний возраст составил 53 года, большинство были женского пола (83,2%). После 12 и 24 нед терапии было зарегистрировано статистически значимое снижение индексов DAS28-СРБ/СОЭ, SDAI, CDAI, оценки пациентом боли, усталости и утренней скованности по ВАШ по сравнению с исходными значениями, независимо от предыдущего опыта лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или ингибиторами Янус-киназы (иЯК). Пациенты хорошо переносили левилимаб, наиболее часто регистрировались инфекции, изменения со стороны крови и лабораторные нарушения, характерные для ингибиторов рецептора интерлейкина 6.

Заключение. В условиях реальной клинической практики были показаны высокая эффективность и хорошая переносимость левилимаба у пациентов с РА при назначении его в качестве первого ГИБП и после переключения с других ГИБП или иЯК.

Ключевые слова: левилимаб; ревматоидный артрит; ингибитор рецептора интерлейкина 6.

Контакты: Александр Михайлович Лила; amlila@mail.ru

Для ссылки: Лила АМ, Гайдукова ИЗ, Аношенкова ОН, Банникова ИГ, Виноградова ИБ, Гольдман МЛ, Давидьян СЮ, Евстигнеева ЛП, Епифанова ОЕ, Земерова ЕВ, Загребнева АИ, Иванова ЛВ, Карибова АК, Меньшикова ИВ, МIRONENKO ОН, Михайлова МП, Никуленкова НЕ, Патрикеева ИМ, Плаксина ТВ, Саввина ГР, Самигуллина РР, Саранцева ЛЕ, Усачева ЮВ, Уханова ОП, Фатхуллина ГФ, Чудинов АЛ, Шафиева ИА, Якупова СП. Эффективность и безопасность левилимаба при лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования HELIOS. Современная ревматология. 2024;18(3):32–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-32-43

Efficacy and safety of levilimab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-life clinical practice: first results of the HELIOS observational study

Lila A.M.^{1,2}, Gaydukova I.Z.^{3,4}, Anoshenkova O.N.⁵, Bannikova I.G.⁶, Vinogradova I.B.⁷, Goldman M.L.⁸, Davidian S.Yu.⁹, Evstigneeva L.P.¹⁰, Epifanova O.E.¹¹, Zemerova E.V.¹², Zagrebneva A.I.¹³, Ivanova L.V.¹⁴, Karibova A.K.¹⁵, Menshikova I.V.¹⁶, Mironenko O.N.¹⁷, Mikhailova M.P.⁷, Nikulenkova N.E.¹⁸, Patrikeeva I.M.¹⁹, Plaksina T.V.²⁰, Savvina G.R.²¹, Samigullina R.R.³, Sarantseva L.E.⁴, Usacheva J.V.²², U Khanova O.P.²³, Fatkhullina G.F.²⁴, Chudinov A.L.^{3,4}, Shafieva I.A.²⁵, Yakupova S.P.²⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁴Clinical Rheumatological Hospital №25, St. Petersburg; ⁵Medical Center “Maximum Zdorovya”, Tomsk; ⁶Surgut District Clinical Hospital, Surgut; ⁷Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ⁸Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20 named after I.S. Berzona, Krasnoyarsk; ⁹N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁰Sverdlovsk Clinical Regional Hospital №1, Yekaterinburg; ¹¹Medical Center “RevmaMed”, Syktyvkar; ¹²District Clinical Hospital of the Khanty-Mansiysk Autonomous District, Khanty-Mansiysk; ¹³City Hospital №52, Moscow Health Department, Moscow; ¹⁴Republican Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt

Republic, Izhevsk; ¹⁵City Clinical Hospital, Makhachkala; ¹⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ¹⁷Northwestern Institute of Management, branch of the Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation, St. Petersburg; ¹⁸Regional Clinical Hospital, Vladimir; ¹⁹Regional Clinical Hospital №1, Tyumen; ²⁰Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod; ²¹Yakutsk Republican Clinical Hospital, Yakutsk; ²²JSC «BIOCAD», St. Petersburg; ²³Stavropol State Medical University Ministry of Health of Russia, Stavropol; ²⁴Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvатов, Ufa; ²⁵Samara State Medical University Ministry of Health of Russia, Samara; ²⁶Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ^{134A}, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ^{2/1}, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³⁴¹, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; ^{430A}, Bolshaya Pod'yacheskaya Street, St. Petersburg 190068, Russia; ^{5172/3}, Frunze Prospect, Tomsk 634021, Russia; ⁶²⁴, Energetikov Street, Build. 2, Surgut 628408, Russia; ⁷⁷, III Internatsionalnaya Street, Ulyanovsk 432063, Russia; ⁸¹², Instrumentalnaya Street, Krasnoyarsk 660123, Russia; ⁹⁷⁰, Nizhnyaya Pervomayskaya Street, Moscow 105203, Russia; ¹⁰¹⁸⁵, Volgogradskaya Street, Yekaterinburg 620102, Russia; ¹¹⁵⁰, Klary Zetkin Street, Syktyvkar 167031, Russia; ¹²⁴⁰, Kalinina Street, Khanty-Mansiysk 628011, Russia; ¹³³, Pekhotnaya Street, Moscow 123182, Russia; ^{1487Б}, Linin Street, Izhevsk 426009, Russia; ¹⁵⁸⁹, Laptieva Street, Makhachkala 367018, Russia; ¹⁶⁸, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119992, Russia; ^{1757/43A}, Sredniy Prospect of Vasilyevsky Ostrov, St. Petersburg 199178, Russia; ¹⁸⁴¹, Sudogodskoye Shosse, Vladimir 600023, Russia; ¹⁹⁵⁵, Kotovskogo Street, Tyumen 625023, Russia; ²⁰¹⁹⁰, Rodionova Street, Nizhny Novgorod 603093, Russia; ²¹⁸¹, Staduhina Street, Yakutsk 677005, Russia; ^{2213A}, Svyazi Street, settlement of Strelina, St. Petersburg 198515, Russia; ²³³¹⁰, Mira Street, Stavropol 355017, Russia; ²⁴¹³², Dostoevsky Street, Ufa 450005, Russia; ²⁵⁸⁹, Chapaevskaya Street, Samara 443099, Russia; ²⁶⁴⁹, Butlerov Street, Kazan, 420012, Russia

The efficacy and safety of levilimab (LVL) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) has been confirmed in controlled clinical trials. This article presents the results of a preliminary analysis of a non-interventional observational study of LVL in RA patients.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of LVL in the treatment of patients with RA in real-world clinical practice.

Materials and methods. The HELIOS study is a retrospective-prospective, multicenter, non-interventional study of retention rate of LVL therapy and the safety of LVL in patients with RA in real-world clinical practice. Patients received medical care, including LVL, according to routine clinical practice for the treatment of RA and Russian instructions for medical use of the drug. This article presents the results of an analysis of the efficacy and safety of LVL after 12 and 24 weeks of treatment. Efficacy was assessed using the DAS28-CRP/ESR, SDAI, CDAI and patient assessment of pain, fatigue and morning stiffness according to VAS (0–100 mm).

Results and discussion. 524 patients from 42 medical centers in the Russian Federation were enrolled in the study from June 2022 to November 2023. The majority of patients were female (83.2%) and the mean age of patients was 53 years. A statistically significant decrease in DAS28-CRP/ESR, SDAI, CDAI, patient assessment of pain, fatigue and morning stiffness (VAS) was observed after 12 and 24 weeks of treatment, regardless of previous treatment with biologics or Jak inhibitors (JAKi). LVL was well tolerated by patients, the most frequently reported adverse events were infections, changes in peripheral blood and laboratory abnormalities characteristic of treatment with IL-6R inhibitors.

Conclusion. In real-world clinical practice, LVL has been shown to be highly effective and well tolerated in patients with RA when prescribed as the first biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) and after switching from other bDMARDs or JAKi.

Keywords: levilimab; rheumatoid arthritis; interleukin-6 receptor inhibitor.

Contact: Alexander Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Gaydukova IZ, Anoshenkova ON, Bannikova IG, Vinogradova IB, Goldman ML, Davidian SYu, Evstigneeva LP, Epifanova OE, Zemerova EV, Zagrebneva AI, Ivanova LV, Karibova AK, Menshikova IV, Mironenko ON, Mikhailova MP, Nikulenkova NE, Patrikeeva IM, Plaksina TV, Savvina GR, Samigullina RR, Sarantseva LE, Usacheva JV, Ukhanova OP, Fatkhullina GF, Chudinov AL, Shafieva IA, Yakupova SP. Efficacy and safety of levilimab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-life clinical practice: first results of the HELIOS observational study. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(3):32–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-32-43

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].

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР) по лечению пациентов с РА, терапию генно-ин-

женерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами следует назначать в случае недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности РА не менее 3 мес) и/или плохой переносимости метотрексата (МТ) в виде монотерапии или в комбинации с другими стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [3]. Учитывая ключевую роль интерлейкина (ИЛ) 6

в развитии локального и системного воспаления при РА, а также непосредственное влияние этого цитокина на внутренние органы с развитием системных проявлений РА (анемия, лихорадка, депрессия и др.), подавление активности ИЛ6 на протяжении многих лет с хорошим эффектом применяется в лечении пациентов с РА [4, 5].

Левелимаб — оригинальный ингибитор рецептора ИЛ6 (иИЛ6р) человека (специфически связывает мембранный и растворимый рецептор ИЛ6), разработанный компанией АО «БИОКАД» (Россия). Клиническая эффективность и безопасность левелимаба при лечении пациентов с активным РА подтверждена в ходе многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований фазы II (BCD-089-2/AURORA) и III (BCD-089-3/SOLAR) [6–8].

Данные реальной клинической практики вносят важный вклад в доказательную базу лекарственных препаратов и позволяют получать дополнительную информацию об их эффективности и безопасности при использовании в максимально широкой популяции пациентов, в том числе с различным лекарственным анамнезом и наличием коморбидной патологии. В настоящей статье приведены результаты предварительного анализа данных неинтервенционного (наблюдательного) исследования левелимаба у пациентов с РА (BCD-089-NIS-01/HELIOS).

Цель исследования — оценка удержания на терапии и безопасности левелимаба у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики. Задачей данного промежуточного анализа является изучение эффективности и безопасности левелимаба в течение 6 мес после начала терапии.

Материал и методы

Дизайн исследования. HELIOS (BCD-089-NIS-01) представляет собой ретроспективно-проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование. На момент подго-

товки данной статьи набор пациентов на территории Российской Федерации продолжается. Анализ проводился в популяции больных, включенных в исследование с июня 2022 г. по ноябрь 2023 г. в 42 центрах. Исследование HELIOS является наблюдательным, поэтому составление протокола лечения или предписаний по ведению пациентов не предусмотрено. Пациенты получали медицинскую помощь, включая левелимаб, в соответствии с рутинной клинической практикой лечения РА и инструкцией по медицинскому применению препарата. Всем пациентам терапия левелимабом была назначена до включения в исследование, поэтому данные анамнеза и клинического обследования для визита 1 вносились ретроспективно, на основании медицинской документации, последующие визиты проходили в рамках проспективного наблюдения (рис. 1).

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и национального стандарта «Надлежащая клиническая практика». Исследование одобрено независимым этическим комитетом и локальными этическими комитетами. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты. В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагнозом РА, соответствовавшим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [9], которым левелимаб был назначен в условиях реальной клинической практики, при этом пациенты должны были получить не менее 1 введения препарата до включения в исследование и использовать препарат не более 12 нед. Согласно протоколу исследования, наблюдение за каждым пациентом планируется осуществлять в течение 104 нед начиная с 1 введения левелимаба. Больных включали при наличии ретроспективных данных о показателях активности РА (индексы DAS28-CPБ, DAS28-СОЭ — индексы оценки активности РА с учетом значений CPБ или СОЭ) и прове-



Рис. 1. Дизайн исследования BCD-089-NIS-01/HELIOS
Fig. 1. BCD-089-NIS-01/HELIOS study design

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Распределение пациентов по визитам (n=524), n (%)
Table 1. Distribution of patients by visit (n=524), n (%)

Показатель	Значение
Включено в исследование (скринировано)	524 (100)
Выбыли на этапе скрининга	0
Включено в анализ безопасности	524 (100)
Включено в анализ эффективности, из них:	305 (58,2)
завершили визит 2 (неделя 12 терапии)	305 (58,2)
завершили визит 3 (неделя 24 терапии)	204 (38,9)
Преждевременно выбыли (до визита 3), в том числе по причине:	5 (1,0)
отзыв информированного согласия	4 (0,8)
НЯ	1 (0,2)

денном скрининге на инфекции перед назначением лево-лимаба (скрининг на туберкулез, ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С). При отборе в исследование не было ограничений по предшествующей и сопутствующей терапии РА. Пациенты, включенные в исследование, получали медицинскую помощь в соответствии с рутинной клинической практикой лечения РА в конкретном центре. Не было ограничений по сопутствующей патологии, участие пациента в исследовании не влияло на характер и объем терапии сопутствующих заболеваний.

Оценка эффективности и безопасности. Для анализа эффективности использовались индексы DAS28-CPB, DAS28-COЭ, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), оценка пациентом боли, усталости и утренней скованности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм). Оценка безопасности проводилась по общей частоте возникновения нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), частоте случаев досрочного выбывания по причинам безопасности. Регистрировались только неблагоприятные реакции (НР, т. е. НЯ с возможной, вероятной и определенной степенью связи с терапией, по мнению врача) и НЯ с сомнительной степенью связи с терапией. В данной статье приведены результаты анализа эффективности леволимаба через 12 и 24 нед после начала терапии, т. е. у пациентов, завершивших визиты 2 и 3 исследования соответственно. Оценка безопасности осуществлялась с момента включения во всей популяции пациентов, отобранных в исследование ко времени проведения анализа. Данное исследование является наблюдательным, поэтому объем и сроки лабораторного и инструментального обследования носили рекомендательный характер и применялись в зависимости от конкретной клинической ситуации по решению лечащего врача. В связи с коротким сроком наблюдения на данном этапе оценка удержания на терапии не проводилась.

Статистический анализ. Анализ включал всех пациентов, вошедших в исследование до ноября 2023 г. Основные демографические и исходные клиничко-лабораторные показатели, а также данные о предшествующей терапии РА представлены с помощью методов описательной статистики. Для количественных показателей приведены среднее значение (М) и стандартное отклонение (σ), для категориальных – количество наблюдений в категории (n) и его доля в процентах от общего числа наблюдений без пропусков (N).

Таблица 2. Характеристика больных
Table 2. Characteristics of patients

Показатель	Значение
Демографические данные и анамнез (N=524):	
женский пол, n (%)	436 (83,2)
возраст, годы, М±σ	53,2±13,1
ИМТ, М±σ	26,6±15,3
длительность РА с момента появления первых симптомов, годы, М±σ	10,5±8,5
длительность РА с момента установления \ диагноза, годы, М±σ	8,3±7,5
РФ+, n (%)	440 (84,0)
АЦЦП+ (N=494), n (%)	417 (84,4)
Системные проявления РА (N=524), n (%), в том числе:	
амиотрофия	2 (0,4)
анемия	47 (9,0)
генерализованная миопатия	1 (0,2)
интерстициальное заболевание легких	7 (1,3)
кератит	1 (0,2)
ливедо	4 (0,8)
лимфаденопатия	2 (0,4)
лихорадка	2 (0,4)
невропатия	6 (1,1)
нодулез	1 (0,2)
перикардит	3 (0,6)
полиневропатия	9 (1,7)
ревматоидные узелки	54 (10,3)
синдром Рейно	3 (0,6)
синдром Шегрена	45 (8,6)
склерит	1 (0,2)
субфебрилитет	1 (0,2)
эписклерит	1 (0,2)
язвенно-некротический васкулит	1 (0,2)
другое	0 (0,0)
Отсутствуют	381 (72,7)
Осложнения РА (N=524), n (%), в том числе:	
атеросклероз	1 (0,2)
вторичный амилоидоз	5 (1,0)
вторичный ОА	166 (31,7)
остеонекроз	5 (1,0)
синдром запястного канала	2 (0,4)
синдром сдавления локтевого нерва	2 (0,4)
системный остеопороз	62 (11,8)
другое	3 (0,6)
Отсутствуют	336 (64,1)
DAS28-COЭ (N=521), М±σ	5,3±1,4
DAS28-CPB (N=521), М±σ	5,1±1,3
SDAI (N=377), М±σ	31,2±15,4
CDAI (N=377), М±σ	29,4±14,2
CPB (N=407), мг/л, М±σ	18,25±23,6
Сопутствующая терапия БПВП (N=417), n (%), в том числе:	
MT	199 (47,7)
ЛЕФ	127 (30,5)
ССЗ	42 (10,1)
ГКХ	14 (3,4)
Не проводилась	75 (18,0)
Доза MT, мг, М±σ	16,1±5,0
Сопутствующая терапия ГК (N=417), n (%)	
Доза ГК в пересчете на преднизолон, мг, М±σ	174 (41,7) 7,6±3,9

Показатель	Значение
Предшествующее лечение ГИБП и/или иЯК (N=417), n (%)	44 (10,6)
Предшествующее лечение ГИБП (N=417), n (%)	40 (9,6)
в том числе:	
1 ГИБП	24 (5,8)
2 ГИБП	16 (3,8)
Предшествующие курсы ГИБП по классам (N=67):, n (%)	
блокатор костимуляции Т-лимфоцитов	6 (9,0)
ингибитор CD20	18 (26,9)
иИЛ6Р/иИЛ6	27 (40,3)
иФНОα	16 (23,9)
Причины отмены ГИБП (N=67), n (%):	
первичная неэффективность	27 (40,3)
отсутствие препарата	21 (31,3)
вторичная неэффективность	9 (13,4)
НЯ	8 (11,9)
нерегулярный прием	1 (1,5)
ремиссия	1 (1,5)
Предшествующая терапия иЯК (N=417), n (%)	12 (2,9)
Причины отмены иЯК (N=13), n (%):	
первичная неэффективность	10 (76,9)
отсутствие препарата	2 (15,4)
НЯ	1 (7,7)
Сопутствующие заболевания (N=403), n (%)	
Минимум 1 сопутствующее заболевание,	223 (55,3)
в том числе:	
ГБ	113 (28,0)
ИБС	19 (4,7)
СД 1-го типа	1 (0,2)
СД 2-го типа	25 (6,2)
ОП	17 (4,2)
другие заболевания суставов и позвоночника	15 (3,7)
дивертикулез	2 (0,5)
хроническая болезнь почек	1 (0,2)
онкологическое заболевание в анамнезе	6 (1,5)

Примечание. N – количество наблюдений (пациентов или курсов терапии) с наличием данных для анализа; n – количество наблюдений (пациентов или курсов терапии) в соответствующей категории. ИМТ – индекс массы тела; ЛЕФ – лефлуномид; ССЗ – сульфасалазин; ГКХ – гидроксихлорохин; ГК – глюкокортикоиды; иИЛ6 – ингибитор интерлейкина 6; иФНОα – ингибитор фактора некроза опухоли α; ОА – остеоартрит; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ОП – остеопороз.

* В единичных случаях регистрировались гигромы в области лучезапястных суставов, кисты Бейкера, тендовагинит сухожилия разгибателя пальцев левой кисти.

Для оценки динамики DAS28-COЭ, DAS28-CPБ, CDAI, SDAI, боли, скованности и усталости по ВАШ на момент визитов 2 и 3 по сравнению со скринингом (визит 1, неделя 0) использованы линейные смешанные модели для зависимости значения соответствующего показателя от номера визита со случайной константой для каждого пациента. Результаты представлены в виде оценки среднего изменения показателя к визитам 2 и 3 по сравнению со скринингом с 95% доверительным интервалом (ДИ) и значением *p* теста Стьюдента для коэффициента модели при соответствующем визите. Для оценки среднего изменения показателя в отдельных группах и его сравнения между группами использовалась аналогичная модель с дополнительной переменной для

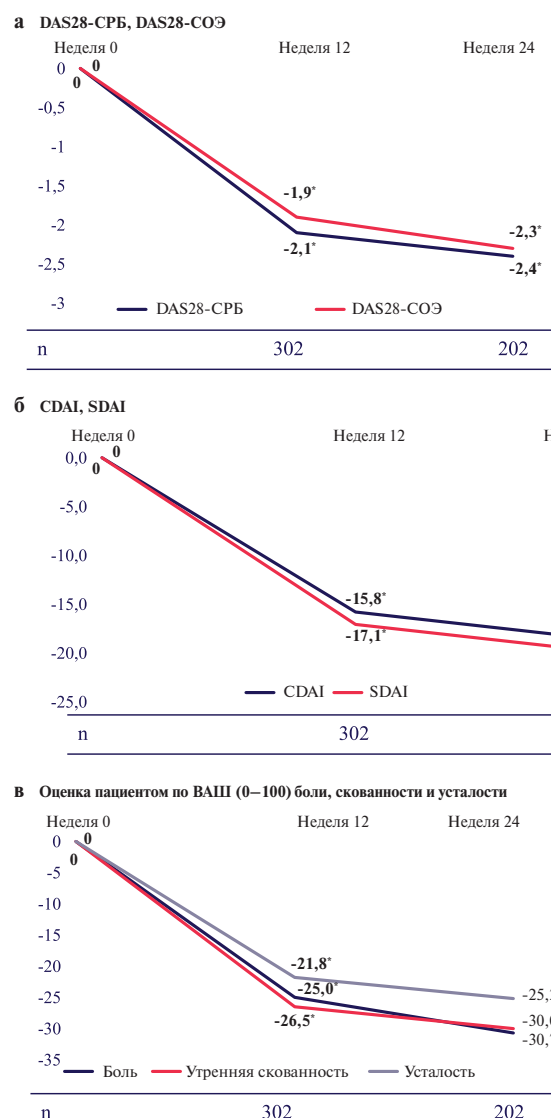


Рис. 2. Динамика DAS28-CPБ, DAS28-COЭ (а), SDAI и CDAI (б), оценки пациентом боли, скованности и усталости по ВАШ (в), баллы, средние значения. * – $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением

Fig. 2. Dynamics of DAS28-CRP, DAS28-ESR (a), SDAI and CDAI (b), patient's assessments of pain, stiffness and fatigue according to VAS (c), points, mean values. * – $p < 0.001$ compared to baseline

группы и эффектом ее пересечения с переменной для номера визита. Поскольку данный анализ является предварительным, для сохранения уровня ошибки первого рода для всего исследования в целом на уровне 0,05, установленном в протоколе, на этапах предварительного и промежуточного анализов пороговый уровень значимости был скорректирован в соответствии с поправкой Haybittle–Peto и установлен на уровне 0,001 [10].

Результаты

Популяция. С июня 2022 г. по ноябрь 2023 г. в исследование включено 524 пациента в 42 центрах на территории Российской Федерации. На момент подготовки настоящей статьи ис-

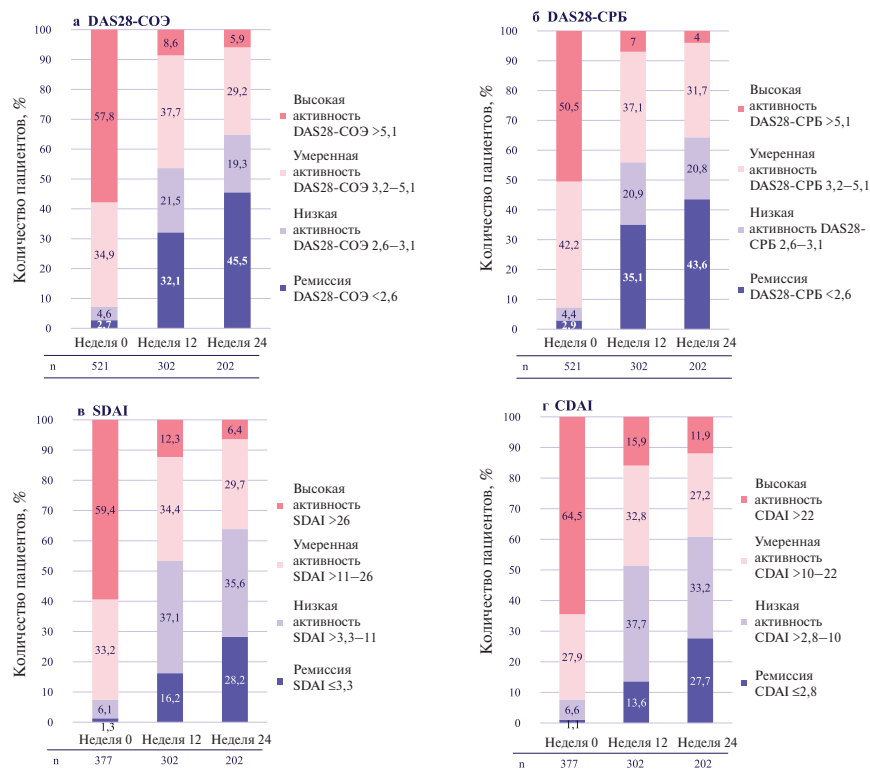


Рис. 3. Динамика активности РА по индексам DAS28-COЭ (а), DAS28-СРБ (б), SDAI (в), CDAI (г)

Fig. 3. Dynamics of RA activity according to the indices DAS28-ESR (a), DAS28-CRP (b), SDAI (c), CDAI (d)

выбыли из исследования 5 из 524 пациентов (табл. 1). Наиболее частой причиной досрочного прекращения участия в исследовании был отзыв информированного согласия, 1 пациент выбыл по причине НЯ.

Большинство пациентов были женского пола (83,2%), средний возраст составил 53 года, средняя длительность заболевания — 8,3 года с момента установления диагноза. Большинство больных были позитивны по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). У трети пациентов обнаружены системные проявления, наиболее часто встречались ревматоидные узелки (10,3%), анемия (9,0%), синдром Шегрена (8,6%).

Большинство пациентов получали левилимаб в комбинации с БПВП и 18% — монотерапию левилимабом. Ранее использовали ГИБП и/или ингибиторы Янус-киназ (иЯК) 44 больных (табл. 2). Учитывая, что некоторые пациенты имели опыт применения двух и более препаратов, общее число предшествующих курсов ГИБП составило 67, иЯК — 13. Первичная или вторичная неэффективность была наиболее частой причиной отмены ГИБП (53,7%) и иЯК (77%).

Эффективность. Уже после 3 месяцев терапии левилимабом отмечено статистически значимое снижение индексов активности DAS28-COЭ, DAS28-СРБ, SDAI, CDAI. Выраженность боли, утренней скованности и усталости также статистически значимо уменьшалась через 12 и 24 нед по сравнению с исходными значениями (рис. 2). Средние значения СРБ соответствовали

следование продолжается. Оценка эффективности проводилась у пациентов, имевших данные хотя бы по одному показателю эффективности ко времени скрининга и визита 2 (неделя 12 терапии) и/или 3 (неделя 24 терапии). Профиль безопасности оценивался у всех включенных в исследование пациентов. На протяжении анализируемого периода досрочно

статически значимое снижение индексов активности DAS28-COЭ, DAS28-СРБ, SDAI, CDAI. Выраженность боли, утренней скованности и усталости также статистически значимо уменьшалась через 12 и 24 нед по сравнению с исходными значениями (рис. 2). Средние значения СРБ соответствовали

Таблица 3. Изменение индексов активности РА в подгруппах монотерапии левилимабом и комбинированной терапии левилимабом и БПВП
Table 3. Changes in RA activity indices in the subgroups with levilimab monotherapy and combination therapy with levilimab and DMARDs

Показатель		Неделя 12		Неделя 24	
		монотерапия левилимабом	левилимаб + БПВП	монотерапия левилимабом	левилимаб + БПВП
ΔDAS28-COЭ	N	47	255	30	172
	M	-2,50	-2,00	-2,69	-2,36
	95% ДИ	-2,94; -2,07	-2,20; -1,79	-3,21; -2,16	-2,60; -2,13
ΔDAS28-СРБ	N	47	255	30	172
	M	-2,40	-1,80	-2,58	-2,16
	95% ДИ	-2,79; -2,00	-1,98; -1,62	-3,05; -2,11	-2,38; -1,95
ΔCDAI	N	38	167	24	102
	M	-19,14	-14,72	-20,79	-17,82
	95% ДИ	-22,84; -15,44	-16,54; -12,90	-25,20; -16,37	-19,91; -15,74
ΔSDAI	N	38	167	24	102
	M	-20,49	-15,96	-22,00	-19,06
	95% ДИ	-24,41; -16,56	-17,90; -14,03	-26,69; -17,32	-21,27; -16,84

Примечание. Здесь и в табл. 4: Δ — изменение показателя (разница между значением на момент визита 2 или 3 и на момент скрининга); N — количество пациентов с данными по соответствующему показателю на момент соответствующего визита; M — среднее; p — значимость различий по сравнению со скринингом. Пороговый уровень значимости, принятый на этапе промежуточного анализа, составляет 0,001 (в соответствии с поправкой Haybittle—Peto); $p < 0,001$ для всех случаев.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Изменение индексов активности РА в подгруппах пациентов, получавших левилимаб в качестве первого ГИБП, и у пациентов с опытом лечения другими ГИБП или иЯК
 Table 4. Changes in RA activity indices in the subgroups of patients who received levilimab as the first bDMARD and in patients with experience of treatment with other bDMARDs or JAKi

Показатель		Неделя 12		Неделя 24	
		без опыта	ГИБП и/или иЯК	без опыта	ГИБП и/или иЯК
ΔDAS28-СОЭ	N	259	37	167	34
	M	-2,08	-1,82	-2,50	-1,77
	95% ДИ	-2,27; -1,88	-2,35; -1,29	-2,73; -2,27	-2,32; -1,22
ΔDAS28-СРБ	N	259	37	167	34
	M	-1,90	-1,61	-2,31	-1,63
	95% ДИ	-2,08; -1,73	-2,09; -1,14	-2,51; -2,10	-2,12; -1,14
ΔCDAI	N	172	28	100	25
	M	-15,48	-13,15	-18,94	-13,45
	95% ДИ	-17,21; -13,75	-17,68; -8,62	-20,96; -16,93	-18,12; -8,78
ΔSDAI	N	172	28	100	25
	M	-16,80	-13,65	-20,27	-13,82
	95% ДИ	-18,63; -14,97	-18,43; -8,86	-22,40; -18,14	-18,76; -8,89

норме уже на неделе 12 и оставались стабильными к неделе 24 (3,3 и 3,7 мг/л соответственно).

На момент начала терапии левилимабом подавляющее большинство пациентов имели высокую или умеренную активность РА по DAS28, после 12 нед лечения у трети пациентов зафиксирована ремиссия, а через 24 нед у большинства больных — ремиссия или низкая активность заболевания (рис. 3).

В подгруппах пациентов, получавших левилимаб в виде монотерапии и в комбинации с БПВП, отмечалось снижение индексов активности РА, при этом в обеих подгруппах снижение индексов было статистически значимым по сравнению с исходными значениями (табл. 3). Анализ в подгруппах показал, что статистически значимое снижение индексов активности РА наблюдалось у пациентов, как получавших левилимаб в качестве первого ГИБП, так и имевших опыт лечения другими ГИБП или иЯК (табл. 4).

Количество пациентов, достигших ремиссии или низкой активности РА по DAS28-СРБ и CDAI, было сопоставимым в подгруппах пациентов с разным лекарственным анамнезом, а также при назначении левилимаба в виде монотерапии или в комбинации с БПВП (рис. 4).

Дополнительно была проанализирована эффективность левилимаба после переключения с разных ГИБП или иЯК. На момент назначения левилимаба большинство пациентов имели высокую или умеренную активность РА по DAS28-СРБ: 4 (80%) из 5 после переключения с иФНОα, 16 (80%) из 20 после переключения с иИЛ6р/иИЛ6, 11 (91,7%) из 12 после переключения с ритуксимаба, 3 (100%) после переключения с абатацепта и 4 (100%) после переключения с иЯК. После недели 24 ремиссии по DAS28-СРБ достигли 4 (57,1%) из 7 пациентов, получавших до назначения левилимаба ритуксимаб, 2 (50,0%) из 4 — иФНОα, 8 (44,4%) из 18 — иИЛ6р/иИЛ6, 1 (33,3%) из 3 — иЯК. Два пациента, ранее находившихся на терапии абатацептом, завершили 24 нед терапии, у одного из них достигнута умеренная активность РА по DAS28-СРБ, у второго сохранялась высокая активность.

Безопасность. Общее число пациентов, включенных в анализ безопасности, составило 524. На протяжении анализируемого периода хотя бы одна НР была зарегистрирована

у 50 (9,5%) из них. Данные о частоте и характере НР представлены в табл. 5.

На протяжении исследования была выявлена 1 (0,2%) НР, отвечающая критериям серьезности: флегмона поясничной области, 3-й степени тяжести, критерий серьезности — госпитализация. На фоне антибактериальной терапии достигнуто улучшение состояния, пациент продолжил участие в исследовании.

Наиболее часто регистрируемые НР включали инфекции, изменения со стороны крови и лабораторные нарушения, характерные для класса иИЛ6р. Все зарегистрированные НР были 1-й или 2-й степени тяжести, за исключением 1 СНЯ (упомянутого выше), которое имело 3-й степень тяжести. Латентная туберкулезная инфекция была зарегистрирована на основании результатов Диаскинтеста у 2 пациентов, они осмотрены врачом-фтизиатром, по рекомендации которого была назначена профилактическая терапия, лечение левилимабом продолжено. Досрочно прекратил участие в исследовании из-за НР 1 пациент в связи с развитием аллергического дерматита 1-й степени тяжести.

Обсуждение. Представленные данные промежуточного анализа неинтервенционного исследования HELIOS демонстрируют высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности левилимаба при лечении пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

Левилимаб назначался пациентам как с серопозитивным, так и серонегативным РА, у части из них отмечались системные проявления и осложнения, которые могут быть обусловлены гиперпродукцией ИЛ6 (анемия, лихорадка, вторичный амилоидоз). К началу терапии левилимабом у большинства пациентов была высокая активность РА, после 24 нед лечения 45,5% пациентов достигли ремиссии, 19,3% — низкой активности РА по DAS28-СОЭ. Полученные данные коррелируют с результатами клинического исследования SOLAR, в котором у 42,2% пациентов в группе левилимаба на 24-й неделе лечения наступила ремиссия (DAS28-СОЭ) [7]. Согласно клиническим рекомендациям АРР, целью лечения РА должно быть достижение ремиссии или низкой активности заболевания, в текущем исследовании суммарно 64,8% пациентов после 24 нед терапии достигли этой цели — ремиссии или низкой активности РА по DAS28-СОЭ.

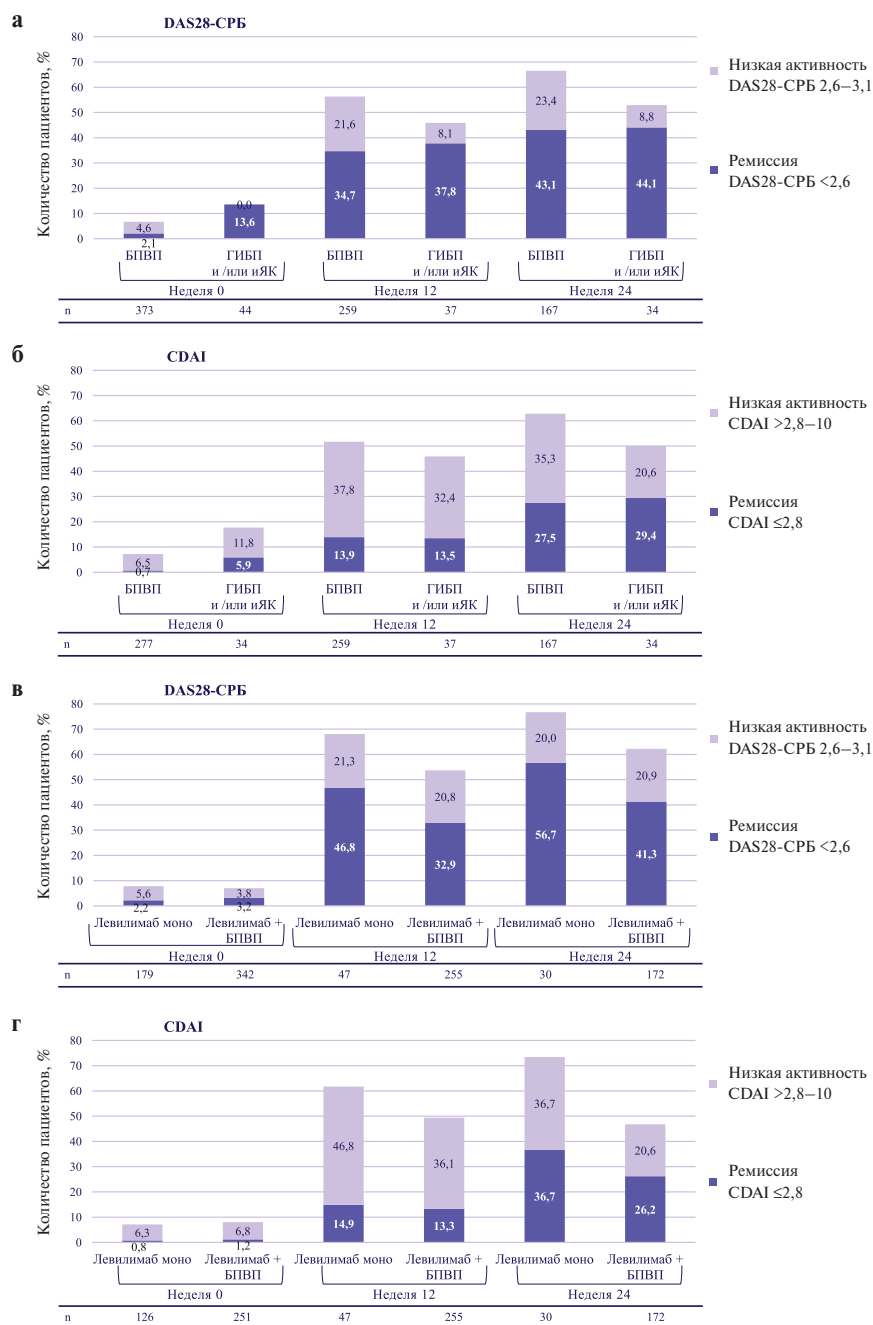


Рис. 4. Количество пациентов, достигших низкой активности и ремиссии РА по DAS28-CRP и CDAI, в подгруппах с разным лекарственным анамнезом (а, б), а также на фоне монотерапии левелимабом и комбинированной терапии левелимабом и БПВП (в, г)

Fig. 4. Number of patients who achieved low activity and remission of RA according to DAS28-CRP and CDAI in subgroups with different drug histories (a, b) and versus levilimab monotherapy and combination therapy with levilimab and DMARDs (c, d)

В отличие от клинического исследования SOLAR, в котором все пациенты получали терапию левелимабом в комбинации с МТ, в реальной клинической практике врач может принять решение о назначении левелимаба в виде монотерапии в связи с непереносимостью МТ или других БПВП. Известно, что иИЛ6р (тоцилизумаб и сарилумаб) показали схожую эффективность в лечении РА при назначении в виде монотерапии

и в комбинации с БПВП как в клинических исследованиях [11, 12], так и в реальной клинической практике [13, 14], поэтому, согласно клиническим рекомендациям, именно этот класс препаратов следует выбирать для монотерапии ГИБП у пациентов с непереносимостью БПВП [3].

Ранее были опубликованы данные ретроспективного анализа эффективности левелимаба при лечении РА в условиях реальной клинической практики, в котором монотерапию этим препаратом получали 17,3% пациентов. В этой работе у пациентов на фоне высокой эффективности терапии левелимабом были уменьшены число или дозы сопутствующих БПВП, а у 28% больных, у которых наблюдалась плохая переносимость БПВП, они были успешно отменены и продолжена монотерапия левелимабом [15]. В исследовании HELIOS оценивалась эффективность левелимаба у пациентов, получавших его в виде монотерапии и в комбинации с БПВП, в обеих подгруппах зарегистрировано статистически значимое снижение индексов активности DAS28-COЭ/CRP, CDAI и SDAI на неделях 12 и 24.

В клиническом исследовании III фазы SOLAR была доказана эффективность левелимаба у пациентов, не ответивших на терапию МТ, при этом подавляющее большинство из них (97%) получали левелимаб в качестве первого ГИБП [7]. Результаты исследования HELIOS продемонстрировали эффективность левелимаба у пациентов, резистентных к терапии одним или несколькими ГИБП или иЯК: 52,8 и 50,0% больных достигли соответственно ремиссии или низкой активности РА по DAS28 и CDAI после 6 мес лечения. Известно, что у большинства пациентов эффект наблюдается при первичном назначении ГИБП, после неудачного применения одного ГИБП эффективность следующего снижается [16]. В основном в исследованиях оценивается эффективность ГИБП после неудачного применения иФНОα. В наблюдательном исследовании можно проанализировать эффективность и безопасность терапии

в более широкой популяции пациентов, в том числе с разнообразным лекарственным анамнезом. В исследовании HELIOS включали пациентов с опытом применения не только иФНОα, но и препаратов других классов, в том числе иИЛ6р/иИЛ6 и ритуксимаба, при этом через 6 мес терапии частота ремиссии (DAS28) после переключения с ритуксимаба, иФНОα или иИЛ6р/иИЛ6 была сходной — примерно 50%.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Профиль безопасности левилимаба в целом соответствовал данным, полученным в клинических исследованиях. Наиболее часто встречались НР, характерные для иИЛ6р: лейкопения, нейтропения, повышение уровня трансаминаз, инфекции. В нашем наблюдательном исследовании не было ограничений по наличию сопутствующих заболеваний у пациентов, в отличие от более строгих критериев отбора в клинических испытаниях. Наблюдение за пациентами с различными сопутствующими заболеваниями позволит получить релевантные для реальной клинической практики данные о профиле безопасности левилимаба.

Ограничением настоящей работы было отсутствие строгого мониторинга данных, который не предусмотрен при проведении наблюдательных исследований, что должно учитываться при интерпретации полученных результатов. В соответствии с рутинной клинической практикой исследование подразумевало меньшее число визитов (на неделях 12 и 24), чем в рандомизированных клинических исследованиях. Промежуточный анализ данных не включал оценку более редкого режима введения левилимаба при достижении ремиссии РА в связи с коротким периодом наблюдения.

Заключение. В исследовании HELIOS получены первые результаты, характеризующие эффективность и безопасность левилимаба у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики. Левилимаб продемонстрировал эффективность и в виде монотерапии, и в комбинации с БПВП, а также у пациентов, резистентных к предшествующей терапии ГИБП или иЯК. На протяжении всего наблюдения профиль безопасности левилимаба оставался благоприятным, в том числе у пациентов с сопутствующей патологией.

Таблица 5. НР у пациентов, получавших левилимаб (N=524), n (%)
Table 5. Adverse events in patients treated with levilimab (N=524), n (%)

Показатель	Степень тяжести	Значение
НР, в том числе серьезные		50 (9,5)
Серьезные НР		1 (0,2)
Инфекции:		
инфекция дыхательных путей	1–2	11 (2,1)
герпес (оральный, простой)	1–2	3 (0,6)
инфекция мочевыводящих путей	1–2	2 (0,4)
латентный туберкулез	1	2 (0,4)
флегмона	3	1 (0,2)
фурункул	1	1 (0,2)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:		
лейкопения	1	9 (1,7)
нейтропения	1	4 (0,7)
тромбоцитопения	1	1 (0,2)
Нарушения со стороны нервной системы:		
головная боль	1	2 (0,4)
гипестезия	1	1 (0,2)
сомноленность	1	2 (0,4)
Нарушения со стороны сосудов:		
повышение АД	1–2	3 (0,6)
Желудочно-кишечные нарушения:		
диарея	1	1 (0,2)
тошнота	1	1 (0,2)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:		
лекарственный гепатит	2	1 (0,2)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:		
псориаз	1	1 (0,2)
сыпь	1	1 (0,2)
сухая кожа	1	1 (0,2)
аллергический дерматит	1	1 (0,2)
алопеция	1	2 (0,4)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:		
мышечная слабость	1	1 (0,2)
Нарушения со стороны репродуктивной системы:		
изменение менструального цикла	1	1 (0,2)
Общие нарушения и реакции в месте введения:		
отек	1	1 (0,2)
реакция в месте введения	1	2 (0,4)
астения	1	1 (0,2)
Нарушения метаболизма и питания:		
дислипидемия	1	2 (0,4)
гиперхолестеринемия	1–2	5 (0,9)
Лабораторные и инструментальные данные:		
повышение уровня трансаминаз	1–2	12 (2,2)

Примечание. АД – артериальное давление.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263–71.
[Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheu-

matoid arthritis: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263–71. (In Russ.)].
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22; 388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/

S0140-6736(16)30173-8.
Epub 2016 May 3.

3. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 464 с.
[Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie*

- rekomentatsii. *Revmatologiya* [Russian Clinical Guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 464 p.].
4. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jun; 16(6):335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z.
 5. 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.
 6. 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):141-151. [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(2):141-151. (In Russ.)].
 7. 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, 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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
 8. Мазуров ВИ, Лиля АМ, Королев МА и др. Эффективность и безопасность левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом: результаты 56 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы SOLAR. Научно-практическая ревматология. 2023;61(1):87-99. [Mazurov VI, Lila AM, Korolev MA, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: 56-week results of phase III randomized double-blind placebo-controlled trial SOLAR. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2023;61(1):87-99. (In Russ.)].
 9. 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.
 10. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet*. 2005 May;365(9471):1657-61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66516-6.
 11. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628. Epub 2015 Oct 28.
 12. Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.
 13. Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J, et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: an open-label study close to clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3): 563-71. doi: 10.1007/s10067-014-2857-y. Epub 2015 Jan 22.
 14. Haraoui B, Jamal S, Ahluwalia V, et al. Real-World Tocilizumab Use in Patients with Rheumatoid Arthritis in Canada: 12-Month Results From an Observational, Noninterventional Study. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2): 551-565. doi: 10.1007/s40744-018-0130-6. Epub 2018 Oct 28.
 15. 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. [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. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2022-6-73-79
 16. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2023/18.05.2024/22.05.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД». Усачева Ю.В. и МIRONENKO О.Н. являются сотрудниками компании АО «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 JSC. Usacheva J.V. and MIRONENKO O.N. are employees of JSC 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.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Аношенкова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>

Банникова И.Г. <https://orcid.org/0009-0002-3753-3460>

Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>

Гольдман М.Л. <https://orcid.org/0009-0005-9954-3463>

Давидьян С.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-3403-8731>

Евстигнеева Л.П. <https://orcid.org/0000-0003-4010-1888>

Епифанова О.Е. <https://orcid.org/0009-0009-3659-2646>
Земерова Е.В. <https://orcid.org/0009-0000-5076-8120>
Загребнева А.И. <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>
Иванова Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>
Карибова А.К. <https://orcid.org/0009-0003-3690-3041>
Меньшикова И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>
Мироненко О.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>
Михайлова М.П. <https://orcid.org/0009-0009-2126-9168>
Никуленкова Н.Е. <https://orcid.org/0009-0001-8345-0378>
Патрикеева И.М. <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>

Плаксына Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>
Саввина Г.Р. <https://orcid.org/0009-0000-1073-6570>
Самигуллина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
Саранцева Л.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3850-9035>
Усачева Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-3377-7700>
Уханова О.П. <https://orcid.org/0000-0002-7247-0621>
Фатхуллина Г.Ф. <https://orcid.org/0009-0006-0991-533X>
Чудинов А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7675-5683>
Шафиева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>
Якупова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>