

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
⁴ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» 630090, Российская Федерация, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10
⁵УЗ «1-я Городская клиническая больница» 220013, Республика Беларусь, Минск, просп. Независимости, 64
⁶ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» 220013, Республика Беларусь, Минск, ул. Бровки, 3
⁷УО «Белорусский государственный медицинский университет» 220116, Республика Беларусь, Минск, ул. Дзержинского, 83
⁸ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России 344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

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

В.И. Мазуров¹, А.М. Лиля^{2,3}, М.А. Королев⁴, А.М. Пристром^{5,6}, Е.В. Кундер^{5,6}, Н.Ф. Сорока⁷, А.А. Кастанаян⁸, Т.В. Поварова⁹, Т.В. Плаксина¹⁰, О.В. Антипова¹¹, Д.Г. Кречикова¹², С.А. Смакотина^{13,14}, О.А. Цюпа¹⁵, Е.В. Пунтус¹⁶, Т.А. Раскина¹⁷, Л.Н. Шилова¹⁸, Т.В. Кропотина¹⁹, О.Б. Несмеянова²⁰, Т.А. Попова²¹, И.Б. Виноградова²², Е.А. Докукина²³, А.В. Плотнокова²³, П.С. Пухтинская²³, А.В. Зинкина-Орихан²³, Ю.Н. Линькова²³, А.В. Еремеева²³, А.А. Луцкий²³, Е.Л. Насонов^{2,24}

В представленных ранее результатах 24-недельного периода рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы левилимаба SOLAR у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА) продемонстрировано превосходство левилимаба над плацебо. В настоящей статье представлены результаты 52-недельного наблюдения, полученные в открытом периоде исследования SOLAR.

Цель работы — оценить эффективность и безопасность левилимаба в комбинации с метотрексатом (МТ) у пациентов с резистентным к МТ активным ревматоидным артритом.

Материалы и методы. Исследование проводилось в 21 исследовательском центре в Российской Федерации и Республике Беларусь в период с ноября 2019 по октябрь 2021 г.

154 взрослых в возрасте ≥ 18 лет с подтвержденным диагнозом РА были рандомизированы (2:1) в группу левилимаба (162 мг подкожно, 1 раз в неделю) + МТ ($n=102$) или плацебо + МТ ($n=52$).

После 24-й недели исследования все пациенты продолжали получать левилимаб в открытом режиме.

Субъекты, достигшие DAS28-CPB (Disease Activity Score 28 с определением содержания С-реактивного белка) $\leq 2,6$ на 24-й неделе, были переведены на поддерживающий (1 раз в 2 недели) режим применения левилимаба с 28-й недели — группы левилимаб QW/Q2W и плацебо/левилимаб Q2W. Группа плацебо/левилимаб Q2W состояла только из одного пациента с DAS28-CPB $\leq 2,6$ на 24-й неделе, поэтому не была включена в анализ. Пациенты с DAS28-CPB $> 2,6$ с 28-й недели продолжали получать левилимаб 1 раз в неделю — группа левилимаб QW и плацебо/левилимаб QW.

Анализ эффективности был проведен в группе всех рандомизированных пациентов. Если у пациентов отсутствовали данные в связи с исключением из исследования или назначением терапии спасения, они считались не ответившими на лечение. В остальных случаях замещение пропущенных данных не выполнялось. Безопасность оценивали путем мониторинга нежелательных явлений (НЯ) в популяции пациентов, получивших хотя бы одну дозу левилимаба ($n=152$).

Результаты. Лучший ответ на лечение наблюдался в группе левилимаб QW/Q2W, поскольку она состояла из пациентов, достигших DAS28-CPB $\leq 2,6$ на 24-й неделе. В данной временной точке у 15 (55,6%) из 27 пациентов был получен ответ ACR70 (70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологии (ACR, American College of Rheumatology)). 23 (85,2%) из 27 пациентов достигли ремиссии РА по DAS28-CPB ($< 2,6$). 7 (25,9%) из 27 пациентов достигли ремиссии РА по критериям ACR/EULAR (Европейский альянс ревматологических ассоциаций, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2011 г. После перехода на поддерживающий режим введения левилимаба частота ответа ACR70 и DAS28-CPB $< 2,6$ существенно не менялась, составляя к 52-й неделе 17 (63,0%) и 21 (77,8%) из 27 пациентов соответственно. Следует отметить, что доля пациентов с ремиссией РА по критериям ACR/EULAR 2011 к 52-й неделе увеличилась до 44,4% (12 из 27 пациентов группы левилимаб QW/Q2W).

В группу левилимаб QW не входили субъекты, которые достигли значимого ответа на лечение на 24-й неделе и составили группу левилимаб QW/Q2W. Поэтому частота ответа ACR70 и ремиссии в группе левилимаб QW на 24-й неделе была близка к нулю. Однако продолжение терапии левилимабом в стандартном режиме 1 раз в неделю у тех, кто не достиг DAS28-CPB $\leq 2,6$ на 24-й неделе, к 52-й неделе индуцировало ответ ACR70 у 37 (36,0%), ремиссию DAS28-CPB — у 35 (46,7%) и ремиссию по критериям ACR/EULAR 2011 — у 8 (10,7%) из 75 пациентов.

Наиболее частыми НЯ (наблюдавшимися у $\geq 5\%$ субъектов) были повышение уровня холестерина (30,3%) и аланинаминотрансферазы (23,0%), снижение числа лимфоцитов (17,1%) и нейтрофилов (16,4%), а также повышение уровня триглицеридов (13,8%), билирубина (11,2%), аспартатаминотрансферазы (9,9%) и снижение числа лейкоцитов (9,9%). Положительный результат анализа высвобождения интерферона γ с антигеном *Mycobacterium tuberculosis* отмечался у 7,2%, а реакции в месте инъекции левилимаба — у 5,9% пациентов. Летальных исходов в ходе исследования зарегистрировано не было.

Заключение. Результаты открытого периода исследования подтвердили длительную эффективность и безопасность левилимаба в комбинации с МТ у пациентов с активным резистентным к МТ РА и позволили сделать вывод о возможности перехода на поддерживающий режим применения левилимаба (162 мг подкожно 1 раз в 2 недели) у достигших ремиссии РА на 24-й неделе терапии

⁹ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов»
410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7
¹⁰ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
603126, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190
¹¹ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»
664046, Российская Федерация, Иркутск, ул. Байкальская, 118
¹²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» г. Смоленск»
214025, Российская Федерация, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15
¹³ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»
650066, Российская Федерация, Кемерово, просп. Октябрьский, 22
¹⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России
650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
¹⁵КГБУЗ «Городская больница № 4 им. Н.П. Гудла, г. Барнаул»
656050, Российская Федерация, Барнаул, ул. Юрина, 166а
¹⁶ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая больница»
614990, Российская Федерация, Пермь, ул. Пушкина, 85
¹⁷ГБУЗ «Кузбасский клинический госпиталь для ветеранов войн»
650000, Российская

Ключевые слова: левилимаб, моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, ревматоидный артрит

Для цитирования: Мазуров ВИ, Лиля АМ, Королев МА, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, Кастанаян АА, Поварова ТВ, Плаксина ТВ, Антипова ОВ, Кречикова ДГ, Смакотина СА, Цюпа ОА, Пунтус ЕВ, Раскина ТА, Шилова ЛН, Кропотина ТВ, Несмеянова ОБ, Попова ТА, Виноградова ИБ, Докукина ЕА, Плотникова АВ, Пухтинская ПС, Зинкина-Орихан АВ, Линькова ЮН, Еремеева АВ, Луцкий АА, Насонов ЕЛ. 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.

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

Vadim I. Mazurov¹, Aleksander M. Lila^{2,3}, Maxim A. Korolev⁴, Andrei M. Prystrom^{5,6}, Alena V. Kundzer^{5,6}, Nikolay F. Soroka⁷, Alexander A. Kastanayan⁸, Tatyana V. Povarova⁹, Tatiana V. Plaksina¹⁰, Olga V. Antipova¹¹, Diana G. Krechikova¹², Svetlana A. Smakotina^{13,14}, Oksana A. Tciupa¹⁵, Ekaterina V. Puntus¹⁶, Tatiana A. Raskina¹⁷, Ludmila N. Shilova¹⁸, Tatyana V. Kropotina¹⁹, Olga B. Nesmeyanova²⁰, Tatiana A. Popova²¹, Irina B. Vinogradova²², Ekaterina A. Dokukina²³, Aleksandra V. Plotnikova²³, Polina S. Pukhtinskaia²³, Arina V. Zinkina-Orikhan²³, Yulia N. Linkova²³, Anna V. Eremeeva²³, Anton A. Lutckii²³, Evgeny L. Nasonov^{2,24}

Background. Previously, 24-week results of phase III double-blind, placebo-controlled randomized clinical study (SOLAR) of levilimab in subjects with active rheumatoid arthritis (RA) proved a superiority of levilimab over placebo. Here we present 1-year efficacy and safety data of the SOLAR study.

Objective – to evaluate the efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate (MTX) in subjects with MTX resistant active RA.

Methods. The study was conducted at 21 clinical sites in Russia and Belarus. All randomized subjects have completed the study between November 2019 and October 2021.

154 adults, aged ≥ 18 years with confirmed diagnosis of RA were randomly assigned (2:1) to receive either levilimab (162 mg, SC, QW) + MTX ($n=102$) or placebo + MTX ($n=52$).

After W24 of the study all subjects continued to receive open label levilimab. Subjects who have achieved DAS28-CRP ≤ 2.6 at W24 were switched to maintenance (Q2W) regimen of levilimab at W28 (LVL QW/Q2W and PBO/LVL Q2W arms). Those with DAS28-CRP > 2.6 at W28 continued with QW regimen (LVL QW and PBO/LVL QW arm). The PBO/LVL Q2W arm contained only one subject, thus not included in the analysis. The efficacy analysis was done in a population of all randomized subjects. Those with missing data due to study discontinuation or rescue therapy prescription were considered non-responders. Otherwise, the analysis was performed on complete cases.

Safety was assessed through monitoring of adverse events (AEs) in a population of those, who received at least one dose of LVL ($n=152$).

Results. Better response to treatment was observed in LVL QW/Q2W as it composed of those who reach DAS28-CRP ≤ 2.6 at W24. At this time point 15/27 (55.6%) of them achieved ACR70; 23/27 (85.2%) achieved DAS28-CRP remission (< 2.6) and 7/27 (25.9%) achieved ACR/EULAR 2011 remission of RA. After switching to LVL Q2W, rates of ACR70 and DAS28-CRP < 2.6 did not significantly changed until W52: 17/27 (63.0%) and 21/27 (77.8%), respectively, yet the proportion of subject with ACR/EULAR 2011 remission further increased and reached 12/27 (44.4%).

LVL QW arm was diminished by subjects who achieved high response to treatment at W24 and composed LVL QW/Q2W arm. Thus, ACR70, and remissions rate in this arm was close to zero at W24. However, continuation of LVL QW in those who not achieved DAS28-CRP ≤ 2.6 at W24 induced ACR70 response in 37/75 (36.0%), DAS28-CRP remission in 35/75 (46.7%) and ACR/EULAR 2011 remission in 8/75 (10.7%) at W52. The most common adverse events (reported in $\geq 5\%$ of subjects) were blood cholesterol increase (30.3%), ALT increase (23.0%), lymphocyte count decrease (17.1%), ANC decrease (16.4%), blood triglycerides increase (13.8%), bilirubin increase (11.2%), AST increase (9.9%), WBC decrease (9.9%), IGRA with *Mycobacterium tuberculosis* antigen positive (7.2%) and injection site reactions (5.9%). No deaths were occurred.

Conclusions. Open label period confirmed the lasting efficacy and safety of levilimab in combination with MTX in subjects with MTX resistant active RA and suggested the possibility of switching to maintenance (Q2W) regimen in those who achieved remission of RA at week 24.

Key words: levilimab, monoclonal anti-IL-6 receptor antibody, rheumatoid arthritis

For citation: Mazurov VI, Lila AM, Korolev MA, Prystrom AM, Kundzer AV, Soroka NF, Kastanayan AA, Povarova TV, Plaksina TV, Antipova OV, Krechikova DG, Smakotina SA, Tciupa OA, Puntus EV, Raskina TA, Shilova LN, Kropotina TV, Nesmeyanova OV, Popova TA, Vinogradova IB, Dokukina EA, Plotnikova AV, Pukhtinskaia PS, Zinkina-Orikhan AV, Linkova YuN, Eremeeva AV, Lutckii AA, Nasonov EL. 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 = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):87–99 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-87-99

Федерация, Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10
¹⁸ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» 400138, Российская Федерация, Волгоград, ул. Землячки, 74
¹⁹БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» 644111, Российская Федерация, Омск, ул. Березовая, 3
²⁰БУЗ «Челябинская областная клиническая больница» 454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 70
²¹АО «Центр семейной медицины» 620043, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Начдива Васильева, 1, корп. 3
²²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» 432017, Российская Федерация, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7
²³АО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1
²⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Левилимаб (BCD-089) представляет собой моноклональное антитело класса IgG1, связывающееся с α -субъединицей рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6Р) и блокирующее передачу сигнала от ИЛ-6 внутрь клетки. Левилимаб имеет полностью человеческую последовательность аминокислот константных доменов и глубокую оптимизацию вариабельных доменов.

В завершенных клинических исследованиях BCD-089-1 и BCD-089-2/AURORA были изучены эффективность и безопасность, фармакокинетика и фармакодинамика левилимаба [1]. В основном периоде исследования BCD-089-3/SOLAR было подтверждено превосходство терапии левилимабом в сочетании с метотрексатом (МТ) над монотерапией МТ у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА) [2].

В настоящей статье представлены результаты открытого периода клинического исследования III фазы SOLAR.

Пациенты и методы

Дизайн исследования

Исследование III фазы SOLAR — это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности левилимаба в комбинации с МТ у взрослых пациентов с активным РА, устойчивым к монотерапии МТ (ClinicalTrials.gov NCT04227366).

Исследование включало три периода (рис. 1):

- скрининг;
- основной период;
- открытый период.

Взрослые пациенты с подтвержденным диагнозом РА, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании и соответствующие критериям отбора, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу левилимаба или плацебо и на протяжении первых 24 недель исследования получали еженедельные подкожные инъекции левилимаба или плацебо в комбинации с МТ. Подробно критерии отбора,

процедуры скрининга, особенности сопутствующей терапии включая терапию спасения, а также дизайн, критерии оценки и результаты основного периода исследования были представлены ранее [2].

После 24-й недели все пациенты переходили в открытый период исследования. Следует отметить, что те больные, у которых на 24-й неделе наблюдения значение DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением содержания С-реактивного белка) составляло $\leq 2,6$; с 28-й недели (после получения результатов исследований, необходимых для вычисления индекса активности РА) переводились на поддерживающий режим применения левилимаба — 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели. Остальные больные продолжали получать левилимаб по прежней схеме — 162 мг подкожно 1 раз в неделю.

Таким образом, в рамках открытого периода исследования, были сформированы три группы:

- **Левилимаб QW/Q2W.** Пациенты с наилучшим ответом на терапию ($\text{DAS28-СРБ} \leq 2,6$) на 24-й неделе, переведенные на поддерживающий режим лечения левилимабом (1 раз в 2 недели).

- **Левилимаб QW.** Пациенты с менее выраженным ответом на терапию ($\text{DAS28-СРБ} > 2,6$) на 24-й неделе, которые продолжали получать левилимаб 1 раз в неделю на протяжении всего исследования.

- **Плацебо/левилимаб QW.** Пациенты, получавшие плацебо в основном периоде исследования, с $\text{DAS28-СРБ} > 2,6$ на 24-й неделе, которые в рамках открытого периода получали левилимаб 1 раз в неделю.

Единственный пациент, у которого значение DAS28-СРБ на 24-й неделе оказалось менее 2,6 на фоне применения плацебо в основном периоде исследования и который перешел на поддерживающий режим лечения левилимабом (группа плацебо/левилимаб Q2W), был исключен из анализа эффективности, поскольку на момент начала терапии левилимабом он находился в ремиссии, и единичный случай не позволял корректно проводить статистический анализ.

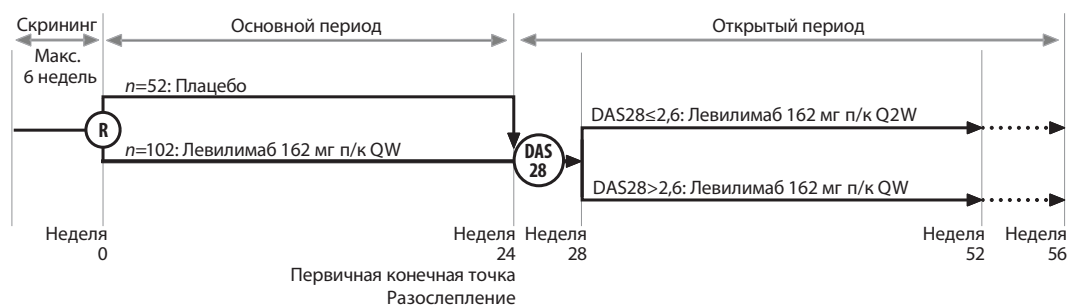


Рис. 1. Схема исследования: DAS28 – Disease Activity Score 28; п/к – подкожно; Q2W – 1 раз в 2 недели; QW – 1 раз в неделю

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

⁴Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 630090, Russian Federation, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva avenue, 10

⁵1st City Clinical Hospital 220013, Republic of Belarus, Minsk, Nezalezhnosti avenue, 64

⁶Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education 220013, Republic of Belarus, Minsk, Brovki str., 3

⁷Belarusian State Medical University 220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo str., 83

⁸Rostov State Medical University 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevsky avenue, 29

⁹Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Saratov 410004, Russian Federation, Saratov, 1-y Stantsionniy road, 7

¹⁰N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital 603126, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190

¹¹Irkutsk City Clinical Hospital № 1 664046, Russian Federation, Irkutsk, Baikalskaya str., 118

¹²Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Smolensk 214025, Russian Federation, Smolensk, 1-y Krasnoflotsky lane, 15

¹³S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital

Оценка эффективности лечения в открытом периоде, а также анализ лабораторных показателей в рамках исследования безопасности левилимаба были проведены во всех трех группах.

Основными показателями эффективности левилимаба в открытом периоде исследования являлись ответы ACR20, ACR50 и ACR70, соответственно 20%-е, 50%-е и 70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологии (ACR, American College of Rheumatology) [3], удовлетворительный и хороший ответ по критериям EULAR (Европейский альянс ревматологических ассоциаций, European Alliance of Associations for Rheumatology) [4], низкая активность и ремиссия РА по DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ (DAS28 с определением скорости оседания эритроцитов), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) [5] и изменения данных индексов относительно исходных значений, ремиссия РА по критериям ACR/EULAR 2011 [6], а также сохранение низкой активности и ремиссии с 24-й до 52-й недели. Кроме того, оценивались изменения лабораторных показателей (СОЭ и СРБ), рентгенологических признаков деструкции суставов по модифицированному методу Sharp/van der Heijde [7]; изменения качества жизни пациентов по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) [8] и EQ-5D-3L (EuroQol – 5 Dimensions – 3 response Levels of severity) [9, 10].

Оценка безопасности левилимаба включала регистрацию и подсчет всех нежелательных явлений (НЯ) в соответствии с СТСЭЕ v. 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), которые кодировались с использованием словаря MedDRA v. 23.1 (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Отдельно был выполнен подсчет НЯ, характерных для использования ингибиторов ИЛ-6Р (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ); лейкопения/нейтропения; тромбоцитопения; инфекции; повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов; серьезные сердечно-сосудистые события, такие как нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смерть). Подсчет НЯ проведен на всех этапах исследования (основной и открытый периоды) для всех пациентов, получавших левилимаб. С учетом различий по длительности терапии у пациентов разных групп в дополнение к показателю «доля пациентов с НЯ» для всех конечных точек безопасности и зарегистрированных НЯ был рассчитан показатель инцидентности (EAIR, exposure adjusted incidence rate) как отношение числа пациентов с НЯ к длительности терапии.

Оценка иммуногенности включала определение связывающих и нейтрализующих анти-

тел к левилимабу на 4-й, 12-й, 24-й и 52-й неделях исследования.

Статистический анализ

Основной анализ эффективности был проведен в популяции ИТТ (intention-to-treat), включавшей всех рандомизированных в исследование пациентов. Замещение пропущенных данных выполнено методами «non-responder imputation» и «baseline observation carried forward» для частотных и непрерывных переменных соответственно. Анализ безопасности проведен в популяции пациентов, которые получили хотя бы одно введение исследуемого препарата (ИП). Расчет размера выборки для исследования и описание статистических методов подробно изложены ранее [2].

Анализ данных и подготовку рисунков выполняли с помощью программного обеспечения SAS v. 9.4 (SAS Institute Inc., США) и GraphPad Prism 9.4 (GraphPad Software Inc., США).

Результаты

Пациенты

Исследование было проведено в 21 исследовательском центре на территории Российской Федерации и Республики Беларусь в период с ноября 2019 по сентябрь 2021 г. Было включено 246 пациентов, 154 из них рандомизированы (рис. 2). Все рандомизированные субъекты получили хотя бы одно введение исследуемого препарата (левилимаб/плацебо). 148 (96,1%) из 154 пациентов завершили основной период исследования. 137 (89,0%) из 154 пациентов завершили открытый период исследования. Причиной выбывания из исследования в 9 случаях был отзыв согласия на участие и в 8 случаях – НЯ (см. раздел «Оценка безопасности»).

Анализ демографических, антропометрических характеристик пациентов, а также анамнеза и исходных характеристик РА не выявил существенных различий между сформированными группами по большинству параметров (табл. 1). У пациентов группы левилимаб QW с большей частотой регистрировались системные проявления РА по сравнению с пациентами группы левилимаб QW/Q2W.

Оценка эффективности

Результаты оценки основных показателей эффективности в основном периоде исследования подтвердили превосходство левилимаба над плацебо и были представлены ранее [2].

В целом на протяжении открытого периода исследования число пациентов, ответивших на терапию левилимабом, продолжало расти.

650066, Russian Federation, Kemerovo, Oktyabrsky avenue, 22
¹⁴Kemerovo State Medical Hospital
 650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshikova str., 22A
¹⁵Barnaul City Clinical Hospital № 4 named after N.P. Gulla
 656050, Russian Federation, Barnaul, Yurina str., 166A
¹⁶Perm Regional Clinical Hospital
 614990, Russian Federation, Perm, Pushkina str., 85
¹⁷Kuzbass War Veterans Clinical Hospital
 650000, Russian Federation, Kemerovo, 50 let Oktyabrya str., 10
¹⁸City Clinical Emergency Care Hospital № 25
 400138, Russian Federation, Volgograd, Zemlyachki str., 74
¹⁹Omsk Regional Clinical Hospital
 644111, Russian Federation, Omsk, Beregovaya str., 3
²⁰Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
 454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70
²¹Center of Family Medicine
 620043, Russian Federation, Yekaterinburg, Nachdiva Vasileva str., 1, building 3
²²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital
 432017, Russian Federation, Ulyanovsk, Tretyego Internationala str., 7
²³BIOCAD
 198515, Russian Federation, Saint Petersburg, Strelina settlement, Svyazi str., 38, building 1
²⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)

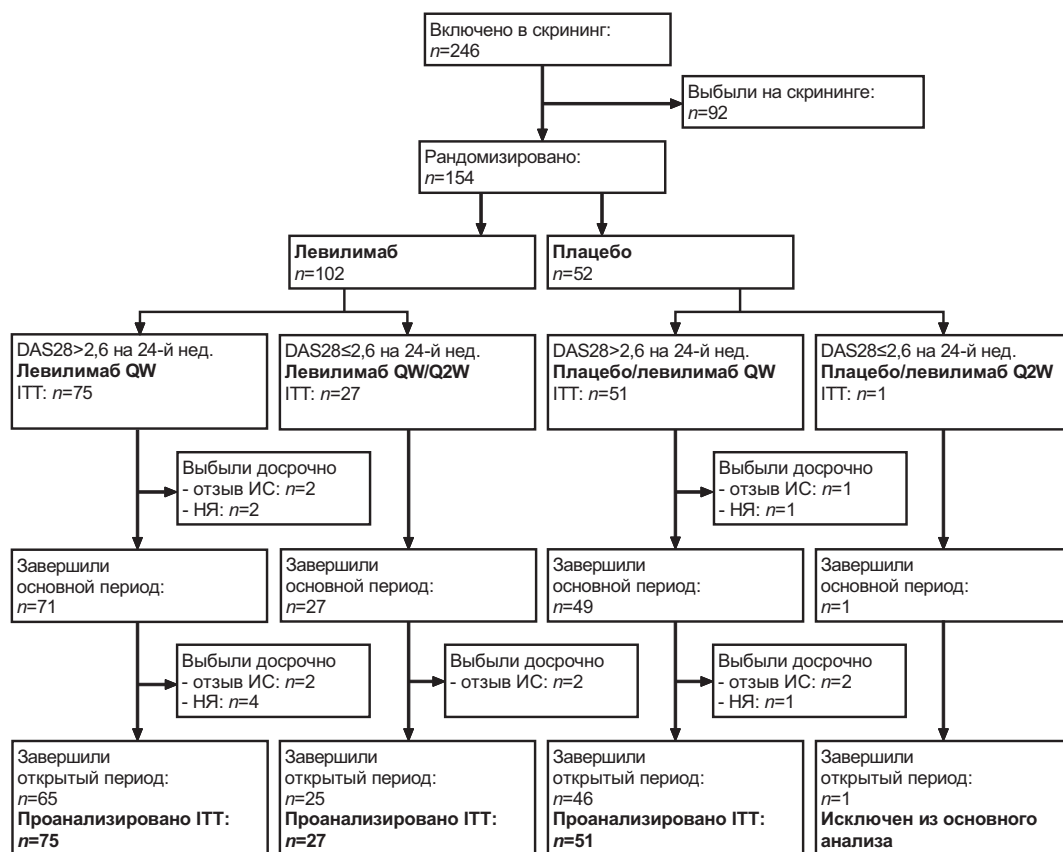


Рис. 2. Распределение пациентов по группам лечения: DAS28 – Disease Activity Score 28; QW – 1 раз в неделю; ITT – intention-to-treat (включение в статистический анализ всех пациентов, участвовавших в исследовании независимо от соблюдения ими протокола); Q2W – 1 раз в 2 недели; ИС – информированное согласие; НЯ – нежелательное явление

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметры	Левелимаб QW (n=75)	Левелимаб QW/Q2W (n=27)	Плацебо/левелимаб QW (n=51)
Демографические характеристики:			
Возраст (годы), M±σ	50,5±10,5	55,5±9,6	49,8±13,5
Женщины, n (%)	58 (77,3)	19 (70,4)	34 (66,7)
ИМТ (кг/м²), M±σ	26,5±4,9	27,9±5,1	26,0±4,6
Исходные характеристики РА:			
Длительность РА (годы), M±σ	7,5±7,4	6,3±4,4	5,5±4,7
Серопозитивность по РФ, n (%)	67 (89,3)	26 (96,3)	43 (84,3)
Серопозитивность по АЦП, n (%)	65 (86,7)	27 (100)	45 (88,2)
СОЭ (мм/ч), M±σ	41,5±19,8	46,6±21,2	48,3±21,7
СРБ (мг/л), M±σ	29,8±21,6	33,9±30,7	39,9±35,8
DAS28-СОЭ, M±σ	6,6±0,6	6,51±1,0	6,7±0,8
DAS28-СРБ, M±σ	6,2±0,5	6,0±0,9	6,3±0,8
CDAI, M±σ	40,2±7,2	37,5±12,0	41,7±10,3
SDAI, M±σ	43,2±7,3	40,9±12,6	45,7±11,5
Системные проявления РА, n (%)	23 (30,7)	2 (7,4)	16 (31,4)
Анемия, n (%)	13 (17,3)	1 (3,7)	11 (21,6)
Ревматоидный узелок, n (%)	8 (10,7)	1 (3,7)	3 (5,9)
Синдром Шегрена, n (%)	1 (1,3)	0	1 (2,0)
Амиотрофия, n (%)	1 (1,3)	0	0

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты:

Луцкий Антон Александрович,
lutskaa@biocad.ru
Contacts: Anton Lutskii,
lutskaa@biocad.ru

Поступила 01.12.2023
Принята 12.01.2023

Продолжение таблицы 1

Параметры	Левелимаб QW (n=75)	Левелимаб QW/Q2W (n=27)	Плацебо/левелимаб QW (n=51)
Миозит, n (%)	1 (1,3)	0	0
Остеопороз, n (%)	1 (1,3)	0	0
Полинейропатия, n (%)	1 (1,3)	0	1 (2,0)
Ревматоидное легкое, n (%)	1 (1,3)	0	0
Кератит, n (%)	1 (1,3)	0	0
Лихорадка, n (%)	0	0	1 (2,0)
Предшествующая терапия РА:			
НПВП, n (%)	66 (88,0)	23 (85,2)	41 (80,4)
ГК, n (%)	40 (53,3)	13 (48,1)	29 (56,9)
МТ, n (%)	75 (100)	27 (100)	51 (100)
БПВП, n (%)	13 (17,3)	6 (22,2)	10 (19,6)
ГИБП, n (%)	2 (2,7)	1 (3,7)	2 (3,9)
Опросники:			
HAQ-DI, M±σ	1,7±0,6	1,5±0,7	1,6±0,7
EQ-5D-3L, M±σ	0,6±0,2	0,6±0,2	0,6±0,2
Рентгенологические проявления РА:			
Общий счет по модифицированному методу Sharp/van der Heijde, M±σ	121,2±65,1	111,3±62,0	109,6±52,0

Примечание: QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; ИМТ – индекс массы тела; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; DAS28 – Disease Activity Score 28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; EQ-5D-3L – EuroQol – 5 Dimensions – 3 response Levels of severity

К 52-й неделе ответ ACR20 был зарегистрирован у 83 (81,4%), ACR50 – у 65 (63,7%), ACR70 у 44 (43,1%) из 102 пациентов, получавших левилимаб на протяжении всех 52 недель исследования. Низкая активность и ремиссия РА по индексу DAS28-СРБ были зафиксированы у 17 (16,6%) и 56 (54,9%) из 102 пациентов соответственно, а ремиссия РА по булевым критериям ACR/EULAR 2011 имела место у 20 (19,5%) из 102 пациентов, получавших левилимаб на протяжении всех 52 недель.

Поскольку группа левилимаб QW/Q2W была сформирована из пациентов, которые на 24-й неделе терапии достигли значений DAS28-СРБ ≤ 2,6; результаты оценки эффективности на 24-й неделе исследования в данной группе были наилучшими: хороший ответ по критериям EULAR, низкая активность РА по DAS28-СРБ, CDAI и SDAI были зафиксированы у всех пациентов данной группы, а ответ ACR50, низкая активность по DAS28-СОЭ, ремиссия по DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ на 24-й неделе в данной группе наблюдались у подавляющего большинства (>85%) (рис. 3, табл. 2). Ответ на терапию в соответствии с наиболее консервативными показателями ACR70, ремиссия РА по CDAI и SDAI, ремиссия РА по ACR/EULAR 2011 на 24-й неделе исследования регистрировались реже – у 25,9–55,6% пациентов в зависимости от показателя (рис. 3, табл. 2).

В группу левилимаб QW не входили пациенты с наилучшим ответом на терапию

(DAS28-СРБ ≤ 2,6 на 24-й неделе), переведенные на поддерживающий режим и включенные в группу левилимаб QW/Q2W. Единственный пациент с ремиссией РА по DAS28-СРБ в группе левилимаб QW был отнесен к этой группе, потому что выбыл из исследования в связи с развитием НЯ до 28-й недели и не был переведен на поддерживающий режим терапии. Соответственно, значения всех показателей эффективности на 24-й неделе исследования в группе левилимаб QW были существенно ниже, чем в группе левилимаб QW/Q2W.

Однако на фоне продолжения терапии левилимабом в стандартном режиме после 24-й недели в группе левилимаб QW наблюдался рост числа пациентов, достигших ответа ACR20/ACR50/ACR70, низкой активности и ремиссии по DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI, хорошего ответа по критериям EULAR (рис. 3, табл. 2). При этом у 35 (46,7%) из 75 пациентов, которые не достигли ремиссии по DAS28-СРБ на 24-й неделе, ремиссия по данному показателю была зафиксирована на 52-й неделе на фоне продолжения терапии левилимабом в стандартном режиме.

В группе пациентов, получавших плацебо до 24-й недели, после переключения на терапию левилимабом в стандартном режиме наблюдался существенный рост показателей эффективности лечения к 52-й неделе, в целом отражающий динамику, отмечавшуюся в основном периоде исследования в группе левилимаба.

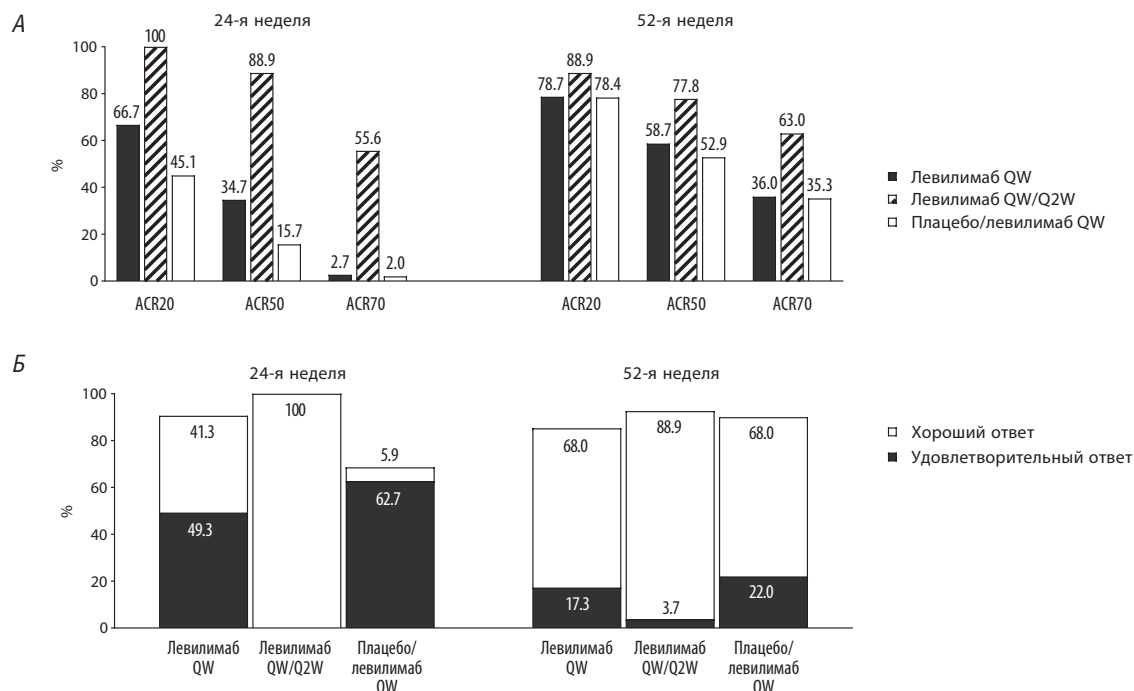


Рис. 3. Показатели эффективности: А – частота ответа ACR20, ACR50 и ACR70; Б – доля пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR. ACR20, ACR50, ACR70 – соответственно 20%-е, 50%-е и 70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологии (ACR, American College of Rheumatology); QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели

Таблица 2. Показатели эффективности лечения у пациентов групп левилимаба и плацебо (популяция ITT), n/N (%)

Результаты	Левалимаб QW	Левалимаб QW/Q2W	Плацебо/левилимаб QW
Низкая активность РА по DAS28-CPB (<3,2):			
24-я неделя	27/75 (36,0)	27/27 (100)	3/51 (5,9)
52-я неделя	50/75 (66,7)	23/27 (85,2)	33/50 (66,0)
Низкая активность РА по DAS28-CO3 (<3,2):			
24-я неделя	38/75 (50,7)	26/27 (96,3)	1/51 (2,0)
52-я неделя	54/75 (72,0)	23/27 (85,2)	35/49 (71,4)
Низкая активность РА по CDAI (≤10):			
24-я неделя	10/75 (13,3)	27/27 (100)	3/51 (5,9)
52-я неделя	42/75 (56,0)	22/27 (81,5)	28/51 (54,9)
Низкая активность РА по SDAI (≤11):			
24-я неделя	19/75 (25,3)	27/27 (100)	4/51 (7,8)
52-я неделя	44/75 (58,7)	23/27 (85,2)	29/50 (58,0)
Ремиссия РА по DAS28-CPB (<2,6):			
24-я неделя	1/75 (1,3)	23/27 (85,2)	0/51
52-я неделя	35/75 (46,7)	21/27 (77,8)	24/50 (48,0)
Ремиссия РА по DAS28-CO3 (<2,6):			
24-я неделя	20/75 (26,7)	24/27 (88,9)	0/51
52-я неделя	46/75 (61,3)	19/27 (70,4)	26/49 (53,1)
Ремиссия РА по CDAI (≤2,8):			
24-я неделя	0/75	7/27 (25,9)	0/51
52-я неделя	10/75 (13,3)	14/27 (51,9)	8/51 (15,7)
Ремиссия РА по SDAI (≤3,3):			
24-я неделя	0/75	10/27 (37,0)	0/51
52-я неделя	11/75 (14,7)	14/27 (51,9)	9/50 (18,0)
Ремиссия РА по булевым критериям ACR/EULAR 2011:			
24-я неделя	0/75	7/27 (25,9)	0
52-я неделя	8/75 (10,7)	12/27 (44,4)	7/50 (14,0)

Примечание: QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; РА – ревматоидный артрит; DAS28-CPB – Disease Activity Score 28 с определением содержания С-реактивного белка; DAS28-CO3 – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology)

На 52-й неделе доля пациентов, сохранивших низкую активность и ремиссию РА, в группе левалимаб QW/Q2W и в группе левалимаб QW была сопоставима (табл. 3). Во всех группах пациентов при использовании менее консервативных показателей в единичных случаях наблюдалось снижение ответа на терапию (в части случаев это было обусловлено замещением данных выбывших из исследования пациентов на отсутствие ответа). При этом в группе левалимаб QW/Q2W после переключения на поддерживающий режим терапии

продолжался рост числа пациентов с ремиссией РА критериям ACR/EULAR 2011, причем по этим критериям не было зафиксировано случаев потери эффективности лечения левалимабом. Все пациенты, достигшие ремиссии по этим показателям к 24-й неделе терапии, сохранили ее к 52-й неделе.

Аналогичные результаты были получены при анализе динамики изменений индексов активности РА и маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) по сравнению с исходными значениями (рис. 4).

Таблица 3. Доля пациентов, сохранивших ремиссию и низкую активность ревматоидного артрита с 24-й до 52-й недели (популяция ITT), n/N (%)

Результаты	Левалимаб QW	Левалимаб QW/Q2W	Плацебо/левалимаб
Низкая активность РА по DAS28-СРБ	23/27 (85,2)	23/27 (85,2)	3/3 (100)
Низкая активность РА по DAS28-СОЭ	32/38 (84,2)	23/26 (88,5)	1/1 (100)
Низкая активность РА по CDAI	6/10 (60,0)	22/27 (81,5)	2/3 (66,7)
Низкая активность РА по SDAI	12/19 (63,2)	23/27 (85,2)	2/4 (50,0)
Ремиссия РА по DAS28-СРБ	0/1	19/23 (82,6)	0/0
Ремиссия РА по DAS28-СОЭ	15/20 (75,0)	19/24 (79,2)	0/0
Ремиссия РА по CDAI	0/0	7/7 (100)	0/0
Ремиссия РА по SDAI	0/0	8/10 (80,0)	0/0
Ремиссия РА по булевым критериям ACR/EULAR 2011	0/0	7/7 (100)	0/0

Примечание: QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; РА – ревматоидный артрит; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением содержания С-реактивного белка; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology)

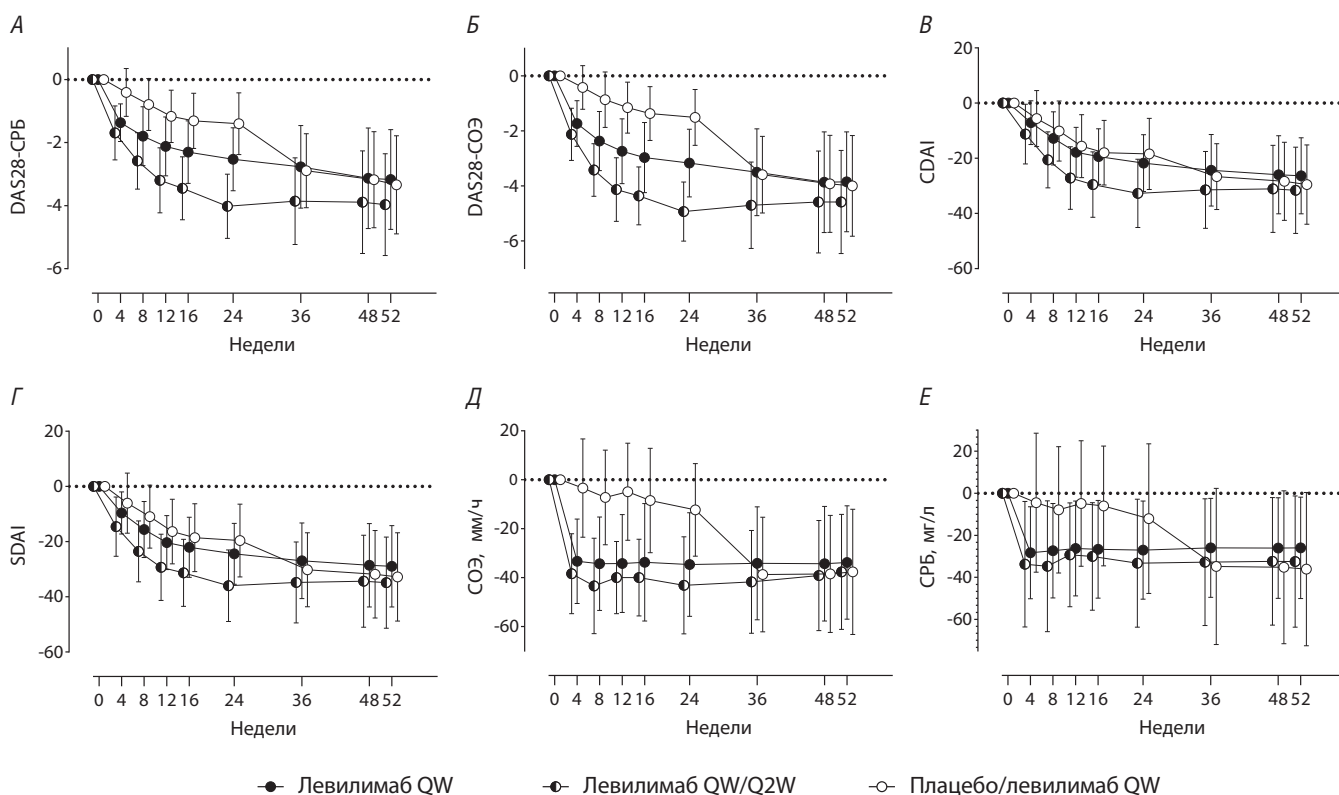


Рис. 4. Показатели эффективности: динамика активности РА по индексам DAS28-СРБ (А), DAS28-СОЭ (Б), CDAI (В), SDAI (Г) и маркерам воспаления СОЭ (Д), СРБ (Е): DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением содержания С-реактивного белка; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели

Таблица 4. Рентгеновские показатели структурного повреждения суставов у пациентов групп левалимаба и плацебо по сравнению с исходными данными (общий счет по модифицированному методу Sharp/van der Heijde)

Показатели	Левалимаб QW	Левалимаб QW/Q2W	Плацебо/левалимаб
Эрозии, M±σ			
Неделя 24	0,1±0,60	0,2±0,78	0,2±0,81
Неделя 52	0,3±1,15	0,4±1,19	0,4±1,27
Сужение суставной щели, M±σ			
Неделя 24	0,1±0,70	0,2±0,99	0,2±1,01
Неделя 52	0,2±0,90	0,4±1,21	0,4±1,44
Общий счет по модифицированному методу Sharp/van der Heijde, M±σ			
Неделя 24	0,2±1,29	0,4±1,77	0,4±1,68
Неделя 52	0,5±1,85	0,8±2,36	0,8±2,11
Доля пациентов без нарастания структурных изменений в суставах, n (%):			
Эрозии			
Неделя 24	72/75 (96,0)	26/27 (96,3)	47/51 (92,2)
Неделя 52	68/75 (90,7)	24/27 (88,9)	45/51 (88,2)
Сужение суставной щели			
Неделя 24	73/75 (97,3)	25/27 (92,6)	48/51 (94,1)
Неделя 52	69/75 (92,0)	24/27 (88,9)	47/51 (92,2)
Общий счет по модифицированному методу Sharp/van der Heijde			
Неделя 24	72/75 (96,0)	25/27 (92,6)	47/51 (92,2)
Неделя 52	67/75 (89,3)	24/27 (88,9)	43/51 (84,3)

Примечание: QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели

Показатели, оцениваемые пациентами

Анализ изменений индекса HAQ-DI относительно исходных значений показал его дальнейшее снижение у пациентов всех групп. В группе левалимаб QW/Q2W более значимая динамика наблюдалась в первые 24 недели исследования ($-0,8 \pm 0,6$), хотя она сохранялась и после переключения на поддерживающий режим терапии левалимабом к 52-й неделе ($-1,0 \pm 0,7$).

В группе левалимаб QW позитивная динамика индекса HAQ-DI в первые 24 недели была менее выраженной ($-0,4 \pm 0,5$), однако, как и в группе левалимаб QW/Q2W, она сохранялась к 52-й неделе ($-0,5 \pm 0,5$).

Наименьшие изменения индекса HAQ-DI к 24-й неделе были зафиксированы в группе плацебо/левалимаб QW ($-0,3 \pm 0,5$), однако после переключения терапии с плацебо на левалимаб в этой группе наблюдалась существенная положительная динамика ($-0,6 \pm 0,6$).

При оценке качества жизни по шкале EQ-5D-3L было выявлено улучшение качества жизни пациентов на фоне терапии левалимабом во всех группах, получавших левалимаб. Среднее значение данного показателя на 52-й неделе исследования составило $0,9 \pm 0,1$ в группе левалимаб QW/Q2W (максимальное значение индекса, соответствующее отсутствию нарушения качества жизни, равно 1). В группах левалимаб QW и плацебо/левалимаб QW на 52-й неделе значения EQ-5D-3L существенно не различались и в среднем составили $0,8 \pm 0,1$ в обеих группах.

Рентгеновские изменения суставов

Во всех исследуемых группах динамика рентгеновских изменений суставов была минимальна, без существенных различий между группами. К 52-й неделе нарастание структурных изменений отсутствовало у подавляющего числа пациентов во всех группах (табл. 4).

Оценка безопасности

В ходе исследования на фоне терапии левалимабом нежелательные явления были зарегистрированы у 124 (79,5%) из 152 пациентов. Наиболее частыми НЯ (наблюдавшимися у $\geq 5\%$ пациентов) были отклонения лабораторных показателей – у 113 (74,3%), инфекции – у 20 (13,2%), общие нарушения и реакции в месте введения – у 10 (6,6%) из 152 пациентов. Общие данные о НЯ, зарегистрированных в ходе исследования, представлены в таблице 5.

Тяжелые НЯ (3–4-й степени по СТСАЕ v. 5.0) были зарегистрированы у 30 (19,7%) пациентов, однако причиной для исключения из исследования НЯ послужили лишь в 7 (4,6%) случаях. У 6 (3,9%) пациентов НЯ соответствовали критериям серьезности (госпитализация), из которых только одно (центральный рак правого легкого) было расценено как связанное с проводимой терапией.

В ходе исследования летальных случаев зарегистрировано не было.

НЯ, характерные для использования ингибиторов рецептора ИЛ-6, отмечались у 101 (66,4%) пациента. Они преимущественно были представлены отклонениями лабораторных показателей (повышение уровня АЛТ и АСТ, холестерина, триглицеридов, общего билирубина в крови), при этом на фоне увеличения длительности применения левалимаба их инцидентность не возрастала.

Отклонения лабораторных и инструментальных данных

Данные клинического обследования пациентов и анализ биохимических показателей крови на фоне применения левалимаба в ходе открытого периода исследования (рис. 4) существенно не отличались от таковых

в основном периоде исследования [2]. Следует отметить, что НЯ, относящиеся к отклонениям лабораторных и инструментальных данных, в большинстве случаев не требовали отмены или переноса введений левилимаба, при этом они соответствовали исходам «разрешение без негативных последствий» и «улучшение». Наиболее частые НЯ данной группы представлены в таблице 5.

Инфекции и инвазии

Туберкулез

На 24-й и 56-й неделях всем пациентам проводили обследование на туберкулез, которое включало анализ высвобождения интерферона γ с антигеном *Mycobacterium tuberculosis* и рентгенологическое исследование органов

Таблица 5. Общие данные о частоте и характере НЯ у пациентов получавших левилимаб

Параметры	n	%	EAIR
Продолжительность экспозиции (пациенто-лет)	125,1		
Доля пациентов с НЯ, в том числе серьезными	124	81,6	99,1
Доля пациентов с серьезными НЯ, в том числе:	6	3,9	4,8
– пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19	2	1,3	1,6
– хронический синусит	1	0,7	0,8
– новообразование легкого, злокачественное	1	0,7	0,8
– протрузия межпозвоночного диска	1	0,7	0,8
– перелом шейки бедренной кости	1	0,7	0,8
Доля пациентов с НЯ 3–4-й степени по CTCAE v. 5.0	30	19,7	24
Доля пациентов с нейтропенией 3–4-й степени по CTCAE v. 5.0	2	1,3	1,6
Доля пациентов в каждой группе с НЯ, характерными для использования ингибиторов ИЛ-6Р	101	66,4	80,7
Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ, в каждой группе, в том числе:	7	4,6	5,6
– положительный результат анализа высвобождения интерферона γ	2	1,3	1,6
– повышение уровня билирубина в крови	1	0,7	0,8
– реакция в месте инъекции	2	1,3	0,8
– новообразование легкого, злокачественное	1	0,7	0,8
– туберкулез легких	1	0,7	0,8
Доля пациентов с местными реакциями	9	5,9	7,2
Доля пациентов с НЯ, зарегистрированными у $\geq 5\%$ пациентов			
Повышение уровня холестерина в крови, в том числе:	46	30,3	36,8
– степень 3	1	0,7	0,8
– степень 4	1	0,7	0,8
Повышение уровня АЛТ, в том числе:	35	23	28
– степень 3	8	5,3	6,4
Снижение числа лимфоцитов, в том числе:	26	17,1	20,8
– степень 3	1	0,7	0,8
Снижение числа нейтрофилов, в том числе:	25	16,4	20
– степень 3	2	1,3	1,6
Повышение уровня триглицеридов в крови, в том числе:	21	13,8	16,8
– степень 3	4	2,6	3,2
– степень 4	1	0,7	0,8
Повышение уровня билирубина в крови, в том числе:	17	11,2	13,6
– степень 3	2	1,3	1,6
Повышение уровня АСТ, в том числе:	15	9,9	12
– степень 3	4	2,6	3,2
Снижение числа лейкоцитов, в том числе:	15	9,9	12
– степень 3	1	0,7	0,8
Положительный результат анализа высвобождения интерферона γ	11	7,2	8,8
Реакция в месте инъекции, в том числе:	9	5,9	7,2
– степень 3	1	0,7	0,8

Примечание: EAIR – инцидентность, скорректированная по экспозиции (exposure adjusted incidence rate) (см. Материалы и методы); НЯ – нежелательное явление; ИЛ-6Р – рецептор интерлейкина 6; СНЯ – серьезное нежелательное явление; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза

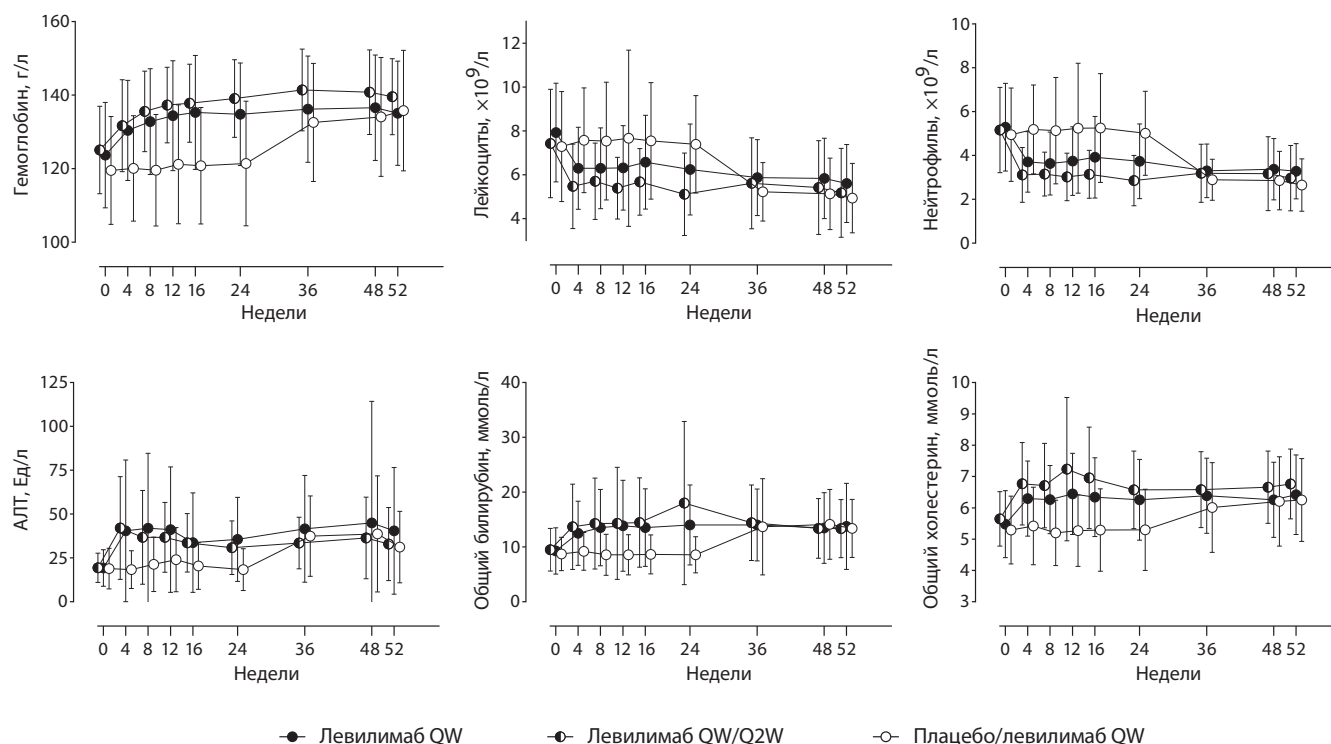


Рис. 5. Динамика лабораторных показателей: QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; АЛТ – аланинаминотрансфераза

грудной клетки. На фоне терапии левилимабом положительные результаты теста были получены у 14 (9,2%) из 152 пациентов. В 11 (7,2%) случаях они были представлены только результатами анализа высвобождения интерферона γ с антигеном *Mycobacterium tuberculosis*. У 6 (3,9%) из этих пациентов положительный результат был получен при обследовании на 56-й неделе. Из 5 (3,3%) пациентов с положительными результатами на 24 неделе два выбыли из исследования по этой причине, остальные получили профилактическое лечение и продолжили участие в исследовании. У одного больного после получения положительного результата теста высвобождения интерферона γ на 24-й неделе при выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки были выявлены признаки туберкулеза легких (и зарегистрировано соответствующее НЯ) при отсутствии клинических проявлений. Данный пациент был исключен из исследования. В 2 случаях после получения положительного результата теста высвобождения интерферона γ на 24-й неделе при отсутствии признаков туберкулеза на рентгенограмме легких фтизиатром был установлен диагноз «латентный туберкулез», зарегистрировано соответствующее НЯ и назначено профилактическое лечение, после чего пациенты продолжили участие в исследовании.

Другие инфекции

Пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19, была зарегистрирована у 5 пациентов. У двух из них она была тяжелой (3-я степень по СТСАЕ v. 5.0) и соответствовала показаниям к госпитализации. У 2 пациентов COVID-19 протекал без пневмонии (2-я степень по СТСАЕ v. 5.0). У 1 пациента имела место внебольничная пневмония (явление 3-й степени).

В ходе исследования было зарегистрировано 2 случая герпесвирусной инфекции: 1 случай инфекции,

вызванной вирусом герпеса неутонченного (2-й степени), и 1-й случай опоясывающего герпеса (*Herpes Zoster*, 3-й степени).

Обострение хронического синусита у 1 пациента потребовало госпитализации и было зарегистрировано как серьезное нежелательное явление 3-й степени.

Другие инфекции (инфекции дыхательных путей, рожистое воспаление и бактериурия) были зарегистрированы в единичных случаях.

Реакции в месте введения

У 9 (5,9%) пациентов были зарегистрированы реакции в месте инъекции левилимаба, преимущественно 1-й и 2-й степени, – покраснение, в ряде случаев сопровождающееся зудом. Тяжелая реакция в месте инъекции (изъязвление кожи на передней брюшной стенке в месте инъекции) имела место у 1 пациента и потребовала назначения дополнительной лекарственной терапии, однако разрешилась без каких-либо последствий.

У 2 пациентов реакции в месте инъекции послужили причиной досрочного выбывания из исследования.

Новообразования

В ходе исследования на фоне лечения левилимабом было зарегистрировано одно злокачественное новообразование легкого 3-й степени, которое соответствовало критериям серьезности и послужило причиной досрочного выбывания пациента из исследования.

Оценка иммуногенности

В ходе исследования на фоне применения левилимаба не было обнаружено связывающих антител к исследуемому препарату.

Обсуждение

Ранее в исследовании II фазы AURORA была подтверждена гипотеза о том, что лечение РА с использованием препарата левелимаб в дозе 162 мг статистически значимо превосходит по эффективности плацебо при назначении препарата как 1 раз в неделю, так и 1 раз в 2 недели. Было установлено, что подкожное введение препарата левелимаб 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели обеспечивает высокую сывороточную концентрацию левелимаба у пациентов с активным РА, выраженный рост концентрации растворимого рецептора ИЛ-6 (характерный для группы его ингибиторов), а также быстрое и существенное снижение концентрации СРБ. Поскольку на фоне применения левелимаба в режиме 1 раз в неделю наблюдалась более значимая динамика фармакокинетических и фармакодинамических маркеров, а также высокие показатели его эффективности, данный режим введения препарата был выбран для оценки в клиническом исследовании III фазы. Следует отметить, что установленное в ходе исследования II фазы превосходство левелимаба в режиме 1 раз в 2 недели над плацебо и отсутствие статистически значимых различий в частоте достижения ремиссии и низкой активности между режимами 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели на 52-й неделе исследования позволили сделать вывод о возможности снижения кратности введения левелимаба до 1 раза в 2 недели при достижении клинически значимого ответа на проводимую терапию у пациентов с РА [1].

Результаты оценки эффективности основного периода исследования III фазы SOLAR позволили подтвердить превосходство левелимаба над плацебо по основным показателям эффективности с размером эффекта 30,1% ($p=0,0003$) для показателя «ответ ACR20 на 12-й неделе» и 46,2% ($p<0,0001$) — для показателя «низкая активность РА (DAS28-СРБ $<3,2$) на 24-й неделе» [2].

Данные, полученные в ходе открытого периода исследования SOLAR, подтвердили, что терапия левелимабом в сочетании с МТ на протяжении 52 недель у пациентов с активным и устойчивым к МТ РА приводит к достижению ремиссии по DAS28-СРБ у 54,9% пациентов, низкой активности у 16,6% пациентов, а также к отсутствию нарастания деструкции суставов вне зависимости от ответа на 24-й неделе и используемой схемы введения препарата. При переключении пациентов, достигших ремиссии РА на 24-й неделе, на поддерживающий режим введения левелимаба наблюдается сохранение ремиссии к 52-й неделе и рост числа пациентов, достигших её при использовании более строгих критериев, таких как критерии ACR/EULAR 2011. При этом у данной категории пациентов наблюдается улучшение показателей качества жизни и снижение функциональной недостаточности. Продолжение терапии левелимабом у пациентов, не достигших ремиссии РА на 24-й неделе, позволяет

в 46,7% случаев достичь ремиссии по DAS28-СРБ к 52-й неделе терапии.

Таким образом, результаты исследований AURORA и SOLAR позволяют сделать вывод о возможности переключения пациентов, достигших ремиссии РА на 24-й неделе терапии левелимабом в стандартном режиме (162 мг подкожно, 1 раз в неделю), на поддерживающий режим терапии левелимабом (162 мг подкожно, 1 раз в 2 недели), что соответствует рекомендациям EULAR о возможности снижения дозы генно-инженерных биологических препаратов при достижении устойчивой ремиссии РА [11]. При этом пациентам, не достигшим ремиссии РА после 24 недель терапии левелимабом в стандартном режиме, целесообразно продолжать лечение данным препаратом без изменений режима введения.

Наиболее характерными НЯ при лечении левелимабом пациентов с РА оказались повышение в крови уровня печеночных ферментов, билирубина, холестерина, умеренное снижение числа нейтрофилов и лимфоцитов, не требующие отмены терапии. Спектр НЯ, выявленный в исследовании SOLAR, соответствует данным, полученным на более ранних этапах клинической разработки левелимаба, и данным о безопасности других препаратов группы ингибиторов ИЛ-6Р. Увеличение длительности применения левелимаба не сопровождается ростом инцидентности НЯ, характерных для ингибиторов ИЛ-6Р (тяжелой нейтропении и других значимых НЯ).

Таким образом, полученные результаты доказывают, что левелимаб является эффективным средством терапии пациентов с активным РА с благоприятным профилем безопасности.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Дополнительная информация

Исследование выполнено при спонсорской поддержке АО «БИОКАД». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также в принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мазуров ВИ, Королев МА, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, Кастанаян АА, и др. Эффективность и безопасность левелимаба 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, Kunder EV, Soroka NF, Kastanayn AA, 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). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):13-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
2. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Иливанова ЕП, Кропотина ТВ, Плаксина ТВ, и др. Эффективность

- nayan AA, 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). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):13-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
2. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Иливанова ЕП, Кропотина ТВ, Плаксина ТВ, 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, Ilivanova EP, Kropotina TV, Plaksina TV, 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 = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):141–151 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-141-151
3. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):727–735. doi: 10.1002/art.1780380602
 4. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. 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;39(1):34–40. doi: 10.1002/art.1780390105
 5. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):640–647. doi: 10.1002/acr.21649
 6. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: Rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(Suppl 6):16–20. doi: 10.1093/rheumatology/kes281
 7. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 2000;27(1):261–263.
 8. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:20. doi: 10.1186/1477-7525-1-20
 9. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337–343. doi: 10.3109/07853890109002087
 10. Omelyanovskiy V, Musina N, Ratushnyak S, Bezdenezhnykh T, Fediaeva V, Roudijk B, et al. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia. *Qual Life Res*. 2021;30(7):1997–2007. doi: 10.1007/s11136-021-02804-6
 11. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655

Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

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

Королев М.А. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Пристром А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5782-8832>

Кундер Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6391-7703>

Сорока Н.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>

Кастанаян А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1170-8691>

Поварова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>

Плакшина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>

Антипова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>

Кречикова Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>

Смакотина С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0304-4263>

Цюпа О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6297-4279>

Пунтус Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2343-9871>

Раскина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

Шилова Л.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0438-8554>

Кропотина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>

Несмеянова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>

Попова Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9954-7756>

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

Докукина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-673X>

Плотникова А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4010-0957>

Пухтинская П.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>

Зинкина-Орихан А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>

Линькова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>

Еремеева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>

Луцкий А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2884-1568>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>