

Эффективность и безопасность левелимаба при внутривенном и подкожном введении пациентам с активным ревматоидным артритом: результаты рандомизированного сравнительного двойного слепого контролируемого клинического исследования III фазы LUNAR

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
⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» 420064, Российская Федерация, Казань, Оренбургский тракт, 138
⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49
⁶ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»

В.И. Мазуров¹, А.М. Лиля^{2,3}, Д.И. Абдулганиева^{4,5}, О.В. Антипова⁶, И.Б. Виноградова⁷, И.З. Гайдукова^{1,8}, А.Б. Демина², Л.В. Елисеева⁹, Е.С. Жугрова^{1,10}, М.В. Злобин¹¹, Е.В. Зонова¹², А.А. Кастанаян¹³, А.А. Клименко¹⁴, Д.Г. Кречикова¹⁵, Т.В. Кропотина¹⁶, Г.В. Лукина¹⁷, О.Б. Несмеянова¹⁸, Т.В. Пласина¹¹, Т.В. Поварова¹⁹, Е.В. Пунтус²⁰, С.А. Смакотина^{21,22}, Е.А. Смолярчук²³, В.Н. Соболева²⁴, Н.Ф. Сорока²⁵, Г.Ф. Фатхуллина²⁶, О.А. Цюпа²⁷, С.П. Якупова^{5,28}, А.А. Луцкий²⁹, А.В. Зинкина-Орихан²⁹, Ю.Н. Линькова²⁹, Г.А. Виндерская²⁹, М.А. Морозова²⁹, Ю.В. Моркель²⁹, П.С. Пухтинская²⁹, Е.Л. Насонов²

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) играет ключевую роль в иммунопатогенезе ревматоидного артрита (РА), оказывая плейотропный эффект на органы и ткани. Блокада рецепторов ИЛ-6 представляет интерес в отношении как коррекции суставного синдрома, так и купирования системного воспаления.

Левелимаб (ЛВЛ) — препарат моноклональных антител к рецептору ИЛ-6, который продемонстрировал эффективность и безопасность у пациентов с активным РА при подкожном (п/к) введении в дозе 162 мг 1 раз в неделю. В статье приведены данные, полученные в ходе двухэтапного клинического исследования (КИ) LUNAR (NCT05800327), в котором первый этап представлял собой КИ I фазы, а второй — КИ III фазы.

Цель: исследовать переносимость, безопасность, иммуногенность и основные фармакокинетические и фармакодинамические параметры препарата ЛВЛ после его однократного п/к или внутривенного (в/в) введения в возрастающих дозах здоровым добровольцам, а также подтвердить эффективность и безопасность новых режимов дозирования препарата левелимаб в дозе 648 мг в/в 1 раз в 4 недели (Q4W) в комбинации с метотрексатом (МТ) и в дозе 324 мг подкожно 1 раз в 2 недели (Q2W) в комбинации с МТ у пациентов с активным РА, резистентным к монотерапии МТ.

Материалы и методы. В рамках первого этапа КИ были продемонстрированы безопасность и переносимость новых доз ЛВЛ 648 мг Q4W при в/в и 324 мг Q2W п/к при введении здоровым добровольцам, а также показано, что эти дозы обеспечивают необходимую терапевтическую концентрацию на протяжении всего междозового интервала.

В исследовании III фазы приняли участие пациенты с активным РА (согласно критериям Американской коллегии ревматологов / Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.) и отсутствием эффекта терапии МТ в стабильной дозе 15–25 мг/нед. в течение ≥ 12 недель.

Исследование имело двойной слепой дизайн до 24-й недели, оценка эффективности новых режимов дозирования ЛВЛ со стандартным режимом 162 мг п/к QW проведена на неделе 24 по параметру «Доля пациентов, достигших низкой активности РА по DAS28-COЭ (Disease Activity Score 28 в модификации с применением скорости оседания эритроцитов) ($< 3,2$)». После недели 24 исследования все пациенты продолжали получать ЛВЛ в открытом режиме и при достижении ремиссии РА (DAS28-COЭ $< 2,6$) на неделе 24 переводились на поддерживающий режим в зависимости от группы: 324 мг в/в Q4W для пациентов, принимавших ранее ЛВЛ в дозе 648 мг в/в Q4W, и 162 мг п/к Q2W для пациентов, принимавших ранее ЛВЛ в дозах 324 мг п/к Q2W и 162 мг п/к QW. Пациенты, не достигшие ремиссии РА на неделе 24, продолжали получать ЛВЛ в исходном режиме. Анализ эффективности включал оценку достижения ремиссии и низкой активности РА по индексам DAS28-COЭ, DAS28-СРБ (DAS28 в модификации с применением С-реактивного белка (СРБ)), CDAI (Clinical Disease Activity Score) и SDAI (Simplified Disease Activity Score); достижение 20%/50%/70%-го улучшения по критериям ACR (ACR20/ACR50/ACR70 соответственно); удовлетворительный и хороший ответ по критериям EULAR; динамику лабораторных маркеров (СРБ и СОЭ). Безопасность оценивалась по частоте и профилю развившихся нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР).

Результаты. 232 пациента были рандомизированы в одну из групп применения ЛВЛ: 162 мг п/к QW ($n=78$), 324 мг п/к Q2W ($n=77$) и 648 мг в/в Q4W ($n=77$). На неделе 24 в группах 324 мг п/к Q2W и 648 мг в/в Q4W была показана не меньшая эффективность по параметру «Доля пациентов достигших низкой активности по DAS28-COЭ»: 68,8% и 63,4% соответственно в сравнении с 62,6% в группе 162 мг п/к QW ($p=0,8277$ и $p=0,3954$ соответственно). Анализ эффективности по вторичным конечным точкам (достижение ремиссии и низкой активности РА по DAS28-COЭ, DAS28-СРБ, CDAI, SDAI, достижение ACR20/ACR50/ACR70, динамика СОЭ и СРБ) также продемонстрировал сопоставимую эффективность изученных режимов дозирования ЛВЛ.

664046, Российская Федерация, Иркутск, ул. Байкальская, 118
 7ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница
 432063, Российская Федерация, Ульяновск, ул. III Интернационала, 7
 8СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 имени В.А. Насоновой»
 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30
 9ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, 2
 10ООО «Медико-санитарная часть № 157»
 196066, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Варшавская, 100
 11ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
 603093, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190
 12ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный просп., 52
 13ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
 344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
 14ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

На неделе 24 более 39% пациентов во всех группах достигли ремиссии РА по DAS28-СОЭ и были переведены на поддерживающий режим применения ЛВЛ, при этом к неделе 52 терапии у подавляющего большинства пациентов наблюдалось сохранение ремиссии РА по DAS28-СОЭ, а также отмечалось увеличение относительного числа пациентов с ремиссией РА по индексам DAS28-СРБ, CDAI и SDAI. При отсутствии достижения ремиссии РА по DAS28-СОЭ на неделе 24 продолжение терапии ЛВЛ в существенном числе случаев привело к достижению низкой активности и ремиссии РА (до 45,8% по DAS28-СОЭ) к неделе 52 терапии. Большинство НЯ и НР имели легкую и умеренную степень тяжести по СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Применение ЛВЛ в новых режимах дозирования сопровождалось благоприятным и предсказуемым профилем безопасности.

Заключение. Эффективность и безопасность ЛВЛ в дозе 648 мг в/в 1 раз в 4 недели и 324 мг п/к 1 раз в 2 недели сопоставима с зарегистрированным ранее режимом дозирования. Перевод на поддерживающую терапию при достижении ремиссии РА сопровождается сохранением клинического ответа.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерлейкин 6, левилимаб, генно-инженерная биологическая терапия
Для цитирования: Мазуров ВИ, Лила АМ, Абдулганиева ДИ, Антипова ОВ, Виноградова ИБ, Гайдукова ИЗ, Демина АБ, Елисеева ЛВ, Жургова ЕС, Злобин МВ, Зоннова ЕВ, Кастанаян АА, Клименко АА, Кречикова ДГ, Кропотина ТВ, Лукина ГВ, Несмеянова ОБ, Плаксина ТВ, Поварова ТВ, Пунтус ЕВ, Смакотина СА, Смоляручук ЕА, Соболева ВН, Сорока НФ, Фатхуллина ГФ, Цюпа ОА, Якупова СП, Луцкий АА, Зинкина-Орихан АВ, Линькова ЮН, Виндерская ГА, Морозова МА, Моркель ЮВ, Пухтинская ПС, Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность левилимаба при внутривенном и подкожном введении пациентам с активным ревматоидным артритом: результаты рандомизированного сравнительного двойного слепого контролируемого клинического исследования III фазы LUNAR. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):463–476.

EFFICACY AND SAFETY OF LEVILIMAB IN INTRAVENOUS AND SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: THE RESULTS OF RANDOMIZED COMPARATIVE DOUBLE-BLIND CONTROLLED TRIAL PHASE III LUNAR

Vadim I. Mazurov¹, Alexander M. Lila^{2,3}, Diana I. Abduganieva^{4,5}, Olga V. Antipova⁶, Irina B. Vinogradova⁷, Inna Z. Gaydukova^{1,8}, Anastasia B. Demina², Larisa V. Eliseeva⁹, Elena S. Zhugrova^{1,10}, Maksim V. Zlobin¹¹, Elena V. Zonova¹², Alexander A. Kastanayan¹³, Alesya A. Klimenko¹⁴, Diana G. Krechikova¹⁵, Tatiana V. Kropotina¹⁶, Galina V. Lukina¹⁷, Olga B. Nesmeyanova¹⁸, Tatiana V. Plaksina¹¹, Tatyana V. Povarova¹⁹, Ekaterina V. Puntus²⁰, Svetlana A. Smakotina^{21,22}, Elena A. Smolyarchuk²³, Valentina V. Soboleva²⁴, Nikolay F. Soroka²⁵, Gulshat F. Fatkhullina²⁶, Oksana A. Tsyupa²⁷, Svetlana P. Yakupova²⁸, Anton A. Lutckii²⁹, Arina V. Zinkina-Orikan²⁹, Yulia N. Linkova²⁹, Galina A. Vinderskaya²⁹, Maria A. Morozova²⁹, Julia V. Morkel²⁹, Polina S. Pukhtinskaia²⁹, Evgeny L. Nasonov²

Interleukin 6 (IL-6) plays a key role in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis (RA), with the pleiotropic effect on organs and tissues. Blocking IL-6 receptors is of interest both in terms of correcting joint syndrome and alleviating systemic inflammation. Levilimab (LVL) is a monoclonal antibody drug against the interleukin 6 receptor, which has demonstrated efficacy and safety in patients with active RA when administered 162 mg subcutaneously (SC) every week. The article presents data obtained from the two-phase clinical study (CS) LUNAR (NCT05800327), in which the first stage was a CS phase I, and the second — CS phase III.

The aim is to study the tolerability, safety, immunogenicity and main pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of the LVL after its single SC or intravenous (IV) administration in increasing doses to healthy volunteers, as well as to confirm the efficacy and safety of new dosing regimens of LVL at a dose of 648 mg IV once every 4 weeks (Q4W) in combination with methotrexate (MT) and at a dose of 324 mg SC once every 2 weeks (Q2W) in combination with MT in patients with active RA resistant to MT monotherapy.

Materials and methods. During the first stage of clinical trial, the safety and tolerance of new regimens of LVL 648 mg Q4W IV and 324 mg Q2W SC were demonstrated in healthy volunteers and these doses have also been shown to provide the required therapeutic concentration throughout the entire interdose interval.

In the phase III study, patients with active RA (according to American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) 2010 criteria) resistant to MT therapy at a stable dose of 15–25 mg/week for ≥12 weeks were included.

The study had a double-blind design until week 24, evaluation of the efficacy of LVL new dosing regimens with the standard regimen of 162 mg SC QW was conducted at week 24 based on the parameter “Proportion of patients achieving low RA activity according to DAS28-ESR (Disease Activity Score with Erythrocyte Sedimentation Rate) <3.2”. After the week 24, all patients continued to receive LVL in an open-label manner. Due to achieving RA remission (DAS28-ESR<2.6) at week 24, patients were switched to a maintenance regimen depending on the group: 324 mg IV Q4W for patients previously receiving LVL at a dose of 648 mg IV Q4W, and 162 mg SC Q2W for patients previously receiving LVL at doses of 324 mg SC Q2W and 162 mg SC QW. Patients who did not achieve RA remission at week 24 continued to receive LVL in the initial regimen.

The efficacy analysis included the assessment of achieving remission and low RA activity according to DAS28-ESR, DAS28-CRP (DAS28 with C-reactive protein), CDAI (Clinical Disease Activity Score), and SDAI (Simplified Disease Activity Score) indices, achieving 20%/50%/70% improvement according to ACR criteria (ACR20/ACR50/ACR70), moderate and good response according to EULAR criteria, as well as the dynamics of laboratory markers (CRP and ESR). Safety was assessed by the frequency and profile of adverse events (AEs) and adverse reactions (ARs).

Results. 232 patients were randomized into one of the LVL application groups: 162 mg SC QW ($n=78$), 324 mg SC Q2W ($n=77$), and 648 mg IV Q4W ($n=77$). At week 24, the groups with 324 mg SC Q2W and 648 mg IV Q4W demonstrated non-inferior efficacy in terms of the “Percentage of patients achieving low activity according to DAS28-ESR”: 68.8% and 63.4%, respectively, compared to 62.6% in the 162 mg SC QW group ($p=0.8277$ and $p=0.3954$). The efficacy analysis for secondary endpoints (achievement of remission and low RA activity according to DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI, SDAI, achievement of ACR20/ACR50/ACR70, dynamics of ESR and CRP) also demonstrated comparable efficacy of the new dose regimens of LVL.

117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
¹⁵ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Смоленск»
 214025, Российская Федерация, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15
¹⁶БУЗ Омской области «Областная клиническая больница»
 644012, Российская Федерация, Омск, Березовая ул., 3
¹⁷БУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»
 111123, Российская Федерация, Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1
¹⁸БУЗ «Челябинская областная клиническая больница»
 454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 70
¹⁹ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов»
 410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7а, стр. 2
²⁰БУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»
 614990, Российская Федерация, Пермь, ул. Пушкина, 85
²¹ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»
 650066, Российская Федерация, Кемерово, просп. Октябрьский, 22
²²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России
 650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

At week 24, more than 39% of patients in all groups achieved RA remission according to DAS28-ESR and were switched to a maintenance regimen of the drug, while by week 52 of therapy, the vast majority of patients maintained RA remission according to DAS28-ESR, as well as the relative number of patients with RA remission according to DAS28-CRP, CDAI, and SDAI indices increased. In cases where RA remission according to DAS28-ESR was not achieved at week 24, continuation of initial LVL therapy led to achieving low activity and RA remission in a significant number of cases (up to 45.8% according to DAS28-ESR) by week 52.

The most of AEs and ARs were mild and moderate according to CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). The use LVL new dosing regimens was accompanied by a favorable and predictable safety profile.

Conclusion. The efficacy and safety of LVL at a dose of 648 mg IV once every 4 weeks and 324 mg SC once every 2 weeks are comparable to the previously approved dosing regimen. Transitioning to maintenance therapy upon achieving RA remission is accompanied by the retention rate of clinical response.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin 6, levilimab, biologic disease-modifying antirheumatic drugs

For citation: Mazurov VI, Lila AM, Abdulganieva DI, Antipova OV, Vinogradova IB, Gaydukova IZ, Demina AB, Eliseeva LV, Zhugrova ES, Zlobin MV, Zonova EV, Kastanayan AA, Klimentko AA, Krechikova DG, Kropotina TV, Lukina GV, Nesmeyanova OB, Plaksina TV, Povarova TV, Puntus EV, Smakotina SA, Smolyarchuk EA, Soboleva VV, Soroka NF, Fatkhullina GF, Tsyupa OA, Yakupova SP, Lutskii AA, Zinkina-Orikhan AV, Linkova YuN, Vinderskaya GA, Morozova MA, Morkel JuV, Pukhtinskaia PS, Nasonov EL. Efficacy and safety of Levilimab in intravenous and subcutaneous administration in patients with active rheumatoid arthritis: The results of randomized comparative double-blind controlled trial phase III LUNAR. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):463-476 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-463-476

Введение

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) является провоспалительным цитокином, играющим ключевую роль в иммунопатогенезе ревматоидного артрита (РА) [1]. Благодаря своим плеiotропным эффектам ИЛ-6 реализует системный воспалительный ответ с вовлечением широкого спектра органов и тканей, обуславливая полисимптомность заболевания [2–4]. Оказывая стимулирующее влияние на функционирование В- и Т-клеточных звеньев иммунитета, ИЛ-6 обеспечивает синтез других провоспалительных цитокинов, регулирует острофазовый ответ, а также вызывает повреждение суставов путем активации матриксных металлопротеиназ и остеокластов [1, 4]. Одним из механизмов плеiotропного эффекта является взаимодействие ИЛ-6 в кровяном русле с растворимым рецептором ИЛ-6α и последующей связью с трансмембранным белком gp130, присутствующим практически на всех клетках человеческого организма [4]. Ингибция рецепторов ИЛ-6 представляет интерес как в отношении коррекции суставного синдрома, так и купирования системного воспаления и является одним из наиболее перспективных направлений в терапии РА благодаря выраженному клиническому эффекту, удовлетворительному профилю безопасности и длительному удержанию на терапии [1, 4, 5].

Левелимаб (ЛВЛ), препарат моноклональных антител к рецептору ИЛ-6, продемонстрировал эффективность и безопасность при еженедельном подкожном (п/к) введении 162 мг для терапии активного РА [6, 7], в том числе сохранением клинического эффекта более редкого (162 мг 1 раз в 2 недели) режима дозирования при достижении ремиссии [7]. В статье приведены данные, полученные в ходе двухэтапного клинического исследования с целью оценки новых режимов дозирования ЛВЛ.

Материал и методы

Клиническое исследование (КИ) LUNAR (ClinicalTrials.gov: NCT05800327) проведено согласно «бесшовному» дизайну, включающему два последовательных этапа: этап 1 – оценку безопасности, переносимости, фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и иммуногенности (ИГ) ЛВЛ при его однократном внутривенном (в/в) или п/к введении здоровым добровольцам; этап 2 – изучение эффективности, безопасности, ФК, ФД и ИГ ЛВЛ при введении в дозе 324 мг п/к 1 раз в 2 недели (Q2W) и в дозе 648 мг в/в 1 раз в 4 недели (Q4W) в сравнении с 162 мг п/к 1 раз в неделю (QW) у пациентов с активным РА, устойчивым к монотерапии метотрексатом (МТ).

Первый этап представлял собой открытое одноцентровое нерандомизированное когортное исследование безопасности и переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и иммуногенности препарата левелимаб при его однократном внутривенном или подкожном введении в возрастающих дозах здоровым добровольцам мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет. Набор и наблюдение за здоровыми добровольцами КИ проведены на территории Российской Федерации (РФ). Основной этап 1 предусматривал наличие 3 дозовых уровней 162 мг, 324 мг и 648 мг и 5 когорт – по две (в/в и п/к) для первых двух уровней и одна (в/в) для дозы 648 мг. Когорты с одним дозовым уровнем и разными путями введения включались в исследование параллельно. Когорты с разными дозовыми уровнями одного пути введения включались в исследование последовательно. Решение о введении ЛВЛ в когорте на следующем дозовом уровне соответствующего пути введения принималось исследователем на основании наблюдения за явлениями дозо-лимитирующей токсичности у субъектов в предшествующей когорте в течение 7 дней после введения

²³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
²⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы» 111539, Российская Федерация, Москва, ул. Вешняковская, 23
²⁵ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» 220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8
²⁶ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова» 450005, Российская Федерация, Уфа, ул. Достоевского, 132
²⁷КГБУЗ «Городская больница № 4 им. Н.П. Гулла, г. Барнаул» 656050, Российская Федерация, Барнаул, ул. Юрина, 166а
²⁸ООО «НИМК «Ваше здоровье» 420043, Российская Федерация, Казань, ул. Достоевского, 52
²⁹АО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1

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

ЛВЛ (день введения и 7 последующих дней). К явлениям дозозимитирующей токсичности в данном исследовании относились любые нежелательные реакции 3-й и более степени тяжести по СТСАЕ 5.0, за исключением нейтропении и повышения АЛТ/АСТ, которые относились к явлениям ДЛТ, начиная с 4-й степени тяжести по СТСАЕ 5.0.

По итогу проведения Этапа 1 данного исследования выполнен анализ данных по конечным точкам оценки безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и иммуногенности, основные результаты которого послужили основанием для перехода исследования на этап 2.

Второй этап представлял собой рандомизированное сравнительное двойное слепое контролируемое КИ III фазы. Оба этапа КИ проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, требованиями надлежащей клинической практики и Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (от 3 ноября 2016 г. N 79).

Дизайн второго этапа исследования представлен на рис.1.

Согласно критериям отбора во второй этап КИ исследование включались подписавшие информированное согласие (ИС) пациенты старше 18 лет, с установленным не менее чем за 24 недели до включения диагнозом РА согласно критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [8], у которых сохранялась активность заболевания в течение 12 недель, несмотря на терапию МТ в стабильной дозе 15–25 мг/нед в течение 12 недель и более. При этом обязательным условием для включения в КИ было наличие минимум двух из трех критериев: 1) уровень С-реактивного белка (СРБ) ≥ 10 мг/л; 2) СОЭ ≥ 28 мм/ч (по Вестергрену/методом капиллярной фотометрии); 3) утренняя скованность, продолжающаяся более 45 минут. В исследование не включали пациентов с синдромом Фелти и IV функциональным классом

по ACR (1991) [9], имевших значимую сопутствующую соматическую патологию, ранее получавших ингибиторы ИЛ-6 или рецепторов ИЛ-6, янус-киназ, фактора некроза опухоли α , анти-В-клеточные препараты, лефлуномид или преднизолон в дозе >10 мг/сутки в течение последних 8 недель и алкилирующие лекарственные средства в течение последних 12 месяцев до включения в исследование.

Пациенты, соответствующие критериям отбора, были рандомизированы в три группы в соотношении 1:1:1 с использованием интерактивной системы IWRS (Interactive Web Response Systems): ЛВЛ162 (162 мг п/к QW), ЛВЛ324 (324 мг п/к Q2W) и ЛВЛ648 (648 мг в/в Q4W). При рандомизации производилась стратификация с учетом степени активности РА по индексу DAS28-СОЭ (Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов): умеренная ($3,2 \leq \text{DAS28-СОЭ} \leq 5,1$) или высокая ($\text{DAS28-СОЭ} > 5,1$); а также предшествующего применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения РА (да/нет).

В рамках основного периода терапия была ослеплена, применение плацебо осуществлялось в виде п/к инъекций и в/в инфузий в соответствии с группой терапии. Введение исследуемого препарата (ИП) и плацебо производилось в исследовательских центрах (ИЦ) в дни визитов. В межвизитный период пациенты самостоятельно вводили ИП/плацебо п/к после обучения методике выполнения инъекций в ИЦ.

На неделе 24 проводилась оценка достижения ремиссии РА по индексу DAS28-СОЭ ($< 2,6$). В период после 24-й недели оценка эффективности осуществлялась с учетом распределения пациентов по группам (рис.1). Достижение ремиссии пациенты переводились на поддерживающий режим применения ЛВЛ в открытом режиме, начиная с недели 28.

В течение первых 4 недель открытого периода (неделя 24 – неделя 27) все пациенты получали ЛВЛ в прежнем режиме без использования плацебо.

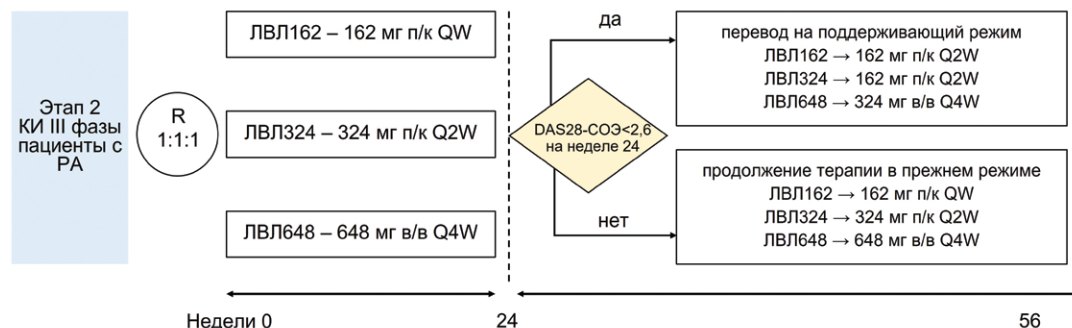


Рис. 1. Схема второго этапа исследования клинического исследования (КИ) LUNAR: РА – ревматоидный артрит; ЛВЛ – левилимаб; п/к – подкожно; QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; в/в – внутривенно; Q4W – 1 раз в 4 недели; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28 в модификации с применением скорости оседания эритроцитов

115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

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

⁴Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan

420064, Russian Federation, Kazan, Orenburgsky trakt, 138

⁵Kazan State Medical University

420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49

⁶Irkutsk City Clinical Hospital No. 1

664046, Russian Federation, Irkutsk, Baikalskaya str., 118

⁷Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432063, Russian Federation, Ulyanovsk, III Internatsionala str., 7

⁸V.A. Nasonova Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No. 25

190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

⁹Siberian State Medical University 634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky trakt, 2

¹⁰Medical Unit No. 157 196066, Russian Federation, Saint Petersburg, Varshavskaya str., 100

¹¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko 603093, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190

¹²Novosibirsk State Medical University

Пациенты, не достигшие ремиссии (DAS28-СОЭ<2,6) на неделе 24, продолжали получать ЛВЛ в прежнем режиме вплоть до недели 52.

Анализ безопасности после 24-й недели проведен с объединением данных по группам с совпадающими режимами дозирования.

После завершения терапии на неделе 52 в рамках открытого периода пациенты находились под наблюдением для оценки безопасности до недели 56 включительно.

В течение всего исследования пациенты продолжали принимать МТ в той же дозе, что и в последние 4 недели перед подписанием ИС. В ходе КИ пациенты могли продолжить прием глюкокортикоидов (ГК) в дозе ≤ 10 мг/сут., а также нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), если их доза была стабильной на протяжении 4 и более недель до подписания ИС. Назначение ГК, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), кроме МТ, а также повышение дозы ГК и НПВП во время исследования были запрещены.

Параметры оценки. Эффективность и иммуногенность ЛВЛ оценивали на протяжении 52 недель исследования; ФК — в период до недели 24; безопасность — на протяжении всего КИ, вплоть до недели 56.

Оценка эффективности. Первичной конечной точкой эффективности была выбрана рекомендованная руководством Европейского агентства лекарственных средств [10] стандартная конечная точка для оценки эффективности терапии РА «Доля пациентов с низкой активностью РА по DAS28-СОЭ (<3,2) на неделе 24 исследования в каждой группе терапии».

Вторичными параметрами эффективности явились: относительное число пациентов, достигших ремиссии и низкой активности РА по индексам DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ (DAS28 в модификации с применением СРБ), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index), 20%/50%/70%-го улучшения по критериям ACR (ACR20/ACR50/ACR70 соответственно), удовлетворительного и хорошего ответа по критериям EULAR. Также оценивалась динамика относительно исходного уровня рентгенологического индекса деструкции суставов mTSS (modified total Sharp score) по методу Шарпа в модификации van der Heijde и лабораторных маркеров воспаления (СРБ и СОЭ).

Оценка безопасности включала определение частоты и профиля нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ), а также нежелательных реакций (НР) — НЯ, имеющих связь с применением исследуемой терапии. Тяжесть НЯ оценивалась в соответствии с СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events); кодировка НЯ осуществлялась с использованием

словаря MedDRA v. 23.1 (Medical Dictionary for Regulatory Activities). С целью оценки безопасности проводились клинический и биохимические анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиография. С целью диагностики туберкулеза или латентной туберкулезной инфекции на скрининге и далее с частотой один раз в полгода проводились проба на высвобождение интерферона γ (ИФН- γ) в цельной крови (квантифероновый тест) или T-SPOT.TB, а также рентгенография органов грудной клетки. В качестве нежелательных явлений (НЯ) особого интереса регистрировались события, наиболее характерные для использования ингибиторов ИЛ-6/рецепторов ИЛ-6 (повышение ферментов печени — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, гепатиты, снижение лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, инфекции, изменения липидного спектра, серьезные сердечно-сосудистые события (МАСЕ, major adverse cardiovascular events), реакции гиперчувствительности).

Анализ иммуногенности проводился с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) с определением связывающих (САТ) и нейтрализующих (НАТ) антител к ЛВЛ. Определение НАТ к ЛВЛ выполнялось только в случае положительного результата на САТ.

Анализ фармакокинетики включал оценку профиля концентрации — время, ФК параметров и остаточных концентраций ЛВЛ перед следующим введением. Измерение концентрации ЛВЛ было проведено с использованием валидированного метода ИФА. Расчет параметров ФК производился с учетом интервала между введениями ЛВЛ в группах терапии, составлявшего 7 дней в группе ЛВЛ162, 14 дней в группе ЛВЛ324 и 28 дней в группе ЛВЛ648.

Статистический анализ

В рамках исследования LUNAR проводилось тестирование следующих гипотез.

1. Эффективность терапии ЛВЛ в дозе 648 мг в/в Q4W в комбинации с МТ не уступает эффективности терапии ЛВЛ в дозе 162 мг п/к QW в комбинации с МТ у пациентов с активным РА по оценке индекса DAS28-СОЭ (<3,2) на неделе 24 исследования.

2. Эффективность терапии ЛВЛ в дозе 324 мг п/к Q2W в комбинации с МТ не уступает эффективности терапии ЛВЛ в дозе 162 мг п/к QW в комбинации с МТ у пациентов с активным РА по оценке индекса DAS28-СОЭ (<3,2) на неделе 24 исследования.

Гипотезы тестировались последовательно. Анализ первичной конечной точки был выполнен на популяции ИТТ (Intention-to-Treat), включавшей всех рандомизированных пациентов.

630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52
¹³Rostov State Medical University 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy lane, 29
¹⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
¹⁵Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Smolensk 214025, Russian Federation, Smolensk, 1-y Krasnoflotsky lane, 15
¹⁶Omsk Regional Clinical Hospital 644012, Russian Federation, Omsk, Berezhovaya str., 3
¹⁷A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center 111123, Russian Federation, Moscow, Novogireevskaya str., 1, building 1
¹⁸Chelyabinsk Regional Clinical Hospital 454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70
¹⁹Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Saratov 410004, Russian Federation, Saratov, 1-y Stantsionny road, 7A, building 2
²⁰Perm Regional Clinical Hospital 614990, Russian Federation, Perm, Pushkina str., 85
²¹S.V. Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital 650066, Russian Federation, Kemerovo, Oktyabrsky avenue, 22
²²Kemerovo State Medical University 650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova str., 22A
²³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)

Для расчета размера выборки были использованы результаты КИ III фазы BCD-089-3/SOLAR [6], согласно которым на неделе 24 60,8% пациентов в группе ЛВЛ достигли низкой активности РА по DAS28-СОЭ; значение 0,608 было использовано для расчета эффекта в сравниваемых группах. В качестве границы не меньшей эффективности было принято значение $-0,25$. Таким образом, при оценке эффективности проводилось сравнение границы не меньшей эффективности и нижней границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для разности частот доли пациентов с низкой активностью РА по DAS28-СОЭ исследуемых режимов ЛВЛ 648 мг в/в Q4W и ЛВЛ 324 мг п/к Q2W в сравнении с группой ЛВЛ162 QW.

Для анализа долевых показателей были построены 95% ДИ; p -значение рассчитано с помощью теста Cochran – Mantel – Haenszel с учетом факторов стратификации. Доли (%) субъектов с низкой активностью и ремиссией РА по DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI, SDAI и ACR/EULAR 2011, ACR20/50/70, удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR рассчитаны с замещением пропущенных данных с использованием множественного вменения (multiple imputation).

Анализ непрерывных переменных (изменения DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI по сравнению с исходными значениями) был проведен в смешанной модели повторных измерений. Изменения СОЭ и СРБ по сравнению с исходными значениями были проанализированы при помощи метода линейной регрессии. Изменения общего балла mTSS (по методу Sharp в модификации van der Heijde) от исходного значения был проанализирован в модели ANCOVA. Для оценки различий между группами ЛВЛ648, ЛВЛ324 и ЛВЛ162 использована оценка разности частот и 95% ДИ для бинарных переменных и оценка разницы скорректированных средних с 95% ДИ для непрерывных переменных.

С учетом особенностей дизайна исследования анализ разделен на две части: до недели 24 (двойной слепой период) и период после недели 24.

В рамках основного периода при анализе первичной и вторичных конечных точек при наличии интеркуррентных событий выполнялось замещение данных с использованием множественного вменения (multiple imputation).

Анализ в рамках открытого периода (недели 24–56) также производился на популяции всех рандомизированных пациентов (ИТТ), при этом замещение отсутствующих данных не проводилось. Распределение участников по группам терапии после недели 24 проводилось исходя из достижения ремиссии РА

по DAS28-СОЭ на неделе 24, при этом пациенты, выбывшие до недели 24, учитывались для анализа как не достигшие ремиссии РА.

Результаты

На первом этапе в КИ был включен 31 здоровый доброволец для изучения безопасности, переносимости, ФК, ФД и ИГ ЛВЛ в возрастающих дозах (324 мг п/к ($n=6$); 324 мг в/в ($n=6$); 648 мг п/к ($n=7$); 648 мг в/в ($n=6$); 810 мг в/в ($n=6$)). На фоне введения ЛВЛ в диапазоне доз от 324 до 810 мг был показан удовлетворительный профиль безопасности: не было зарегистрировано явлений дозолимитирующей токсичности, НЯ 3-й и выше степени тяжести, СНЯ и летальных исходов, а также случаев прекращения участия в исследовании по причине безопасности. Зарегистрированные НЯ в основном представляли собой отклонения лабораторных и инструментальных показателей легкой и умеренной степени тяжести. Спектр НЯ был ожидаемым.

Анализ ФК показал, что дозы 324 мг п/к и 648 мг в/в обеспечивают необходимые терапевтические концентрации ЛВЛ в крови на протяжении междозового интервала: $89,36 \pm 35,05$ мкг/мл через 14 дней после введения для дозы 324 мг п/к и $137,07 \pm 61,81$ мкг/мл через 28 дней для дозы 648 мг в/в соответственно. Исследование ИГ не выявило образования САТ к ЛВЛ во всех когортах, что подтверждает низкую иммуногенность ЛВЛ.

На основании полученных данных для дальнейшего изучения в рамках КИ III фазы были выбраны режимы введения ЛВЛ 324 мг п/к Q2W и 648 мг в/в Q4W.

Во второй этап КИ в период с июля по декабрь 2023 г. было включено 399 пациентов с активным РА в 27 клинических центрах в РФ и Республике Беларусь, из них 232 были рандомизированы в группы ЛВЛ162 ($n=78$), ЛВЛ324 ($n=77$) и ЛВЛ648 ($n=77$). Все рандомизированные пациенты получили хотя бы одно введение ЛВЛ. Из них 220 пациентов завершили основной период исследования (24 недели), 212 пациентов завершили весь период КИ (56 недель) (рис. 2).

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

Оценка эффективности

Параметры эффективности до недели 24

В рамках оценки первичного параметра эффективности, доля пациентов с низкой активностью РА (DAS28-СОЭ $< 3,2$) на неделе 24 составила 63,4%, 68,8% и 62,6% в группах ЛВЛ648, ЛВЛ324 и ЛВЛ162 соответственно ($p=0,8277$ и $p=0,3954$ при сравнении

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2
²⁴City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov 111539, Russian Federation, Moscow, Veshnyakovskaya str., 23
²⁵Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology 220087, Republic of Belarus, Minsk, Semashko str., 8
²⁶Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov 450005, Russian Federation, Ufa, Dostoevskogo str., 13
²⁷N.P. Gulla City Hospital No. 4 of Barnaul 656050, Russian Federation, Barnaul, Yurina str, 166A
²⁸LTD Neuroclinic «Your Health» 420043, Russian Federation, Kazan, Dostoevskogo str., 52
²⁹BIOCAD 198515, Russian Federation, Saint Petersburg, Strelna, Svyazi str., 38, building 1

Контакты: Пухтинская Полина Сергеевна, pukhtinskaia@biocad.ru
Contacts: Polina Pukhtinskaia, pukhtinskaia@biocad.ru

Поступила 16.09.2025
Принята 16.09.2025

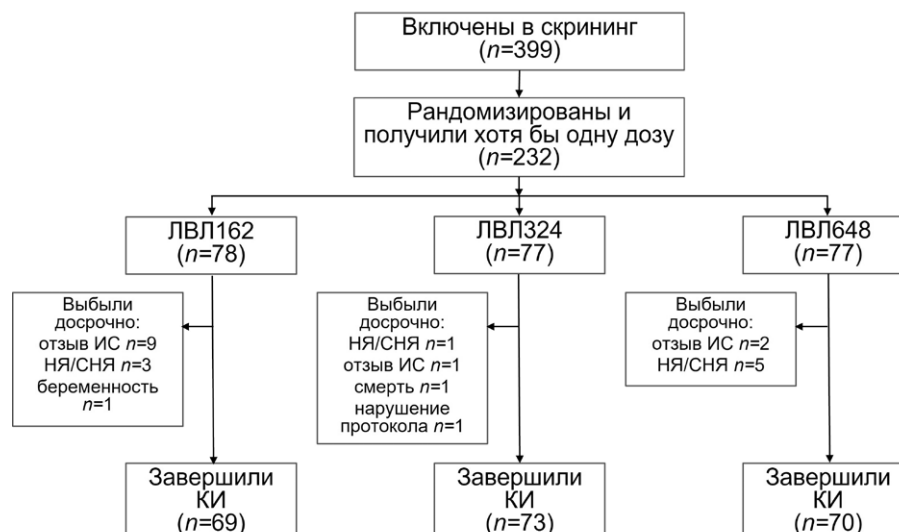


Рис. 2. Распределение пациентов по группам в рамках второго этапа: ЛВЛ – левелимаб; ИС – информированное согласие; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление; КИ – клиническое исследование

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов и характеристики основного заболевания на скрининге

Параметры	ЛВЛ648 (n=77)	ЛВЛ324 (n=77)	ЛВЛ162 (n=78)	Всего (n=232)
Возраст (лет)	50,9±11,1	52,4±10,3	52,8±11,3	52,0±10,9
Длительность заболевания (лет)	6,8±5,8	8,5±7,8	7,3±6,1	7,5±6,6
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	41,0±26,9	34,6±23,5	38,6±23,4	38,1±24,7
С-реактивный белок (мг/л)	38,2±39,0	31,8±29,8	28,8±27,9	32,9±32,7
АЦЦП+, n (%)	89,6	92,2	89,7	90,5
DAS28-СРБ, баллы	6,4±0,7	6,3±0,8	6,3±0,9	6,3±0,8
DAS28-СОЭ, баллы	6,7±0,8	6,6±0,8	6,7±0,9	6,6±0,8
CDAI, баллы	42,5±9,1	41,9±10,3	43,2±11,6	42,5±10,3
SDAI, баллы	46,3±10,1	45,4±11,4	47,2±13,8	46,3±11,8
Оценка активности заболевания пациентом по ВАШ (мм)	78,3±13,3	70,3±15,9	73,0±17,4	73,9±15,9
Оценка активности заболевания врачом по ВАШ (мм)	76,7±12,2	71,6±12,5	73,7±14,3	74,0±13,1
Количество припухших суставов (из 28)	11,2±4,1	11,7±4,4	12,1±5,1	11,7±4,5
Количество болезненных суставов (из 28)	15,8±5,4	16,0±5,4	16,4±6,0	16,1±5,6
Количество припухших суставов (из 66)	14,2±5,8	14,1±6,8	15,1±7,2	14,5±6,6
Количество болезненных суставов (из 68)	21,7±8,6	21,9±8,8	22,3±9,5	22,0±8,9
mTSS по методу Sharp в модификации van der Heijde	111,1±68,1	120,2±71,5	116,8±70,0	116,0±69,7

Примечание: данные приведены в виде среднего ± стандартного отклонения, если не указано иное; ЛВЛ – левелимаб; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированому пептиду; DAS28-СРБ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением С-реактивного белка; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; mTSS – modified total Sharp score

ЛВЛ648 и ЛВЛ324 с ЛВЛ162 соответственно). Разность частот (95% ДИ) в сравнении с группой ЛВЛ162 для группы ЛВЛ648 составила 0,01 (95% ДИ: –0,15; 0,16; $p=0,8277$), для группы ЛВЛ324 – 0,06 (95% ДИ: –0,09; 0,21; $p=0,3954$). Поскольку нижняя граница 95% ДИ для разности частот выше предположенной границы не меньшей эффективности –0,25, гипотезы исследования являются доказанными, что свидетельствует о неменьшей эффективности новых режимов

дозирования ЛВЛ 648 мг в/в Q4W и 324 мг п/к Q2W по сравнению с 162 мг п/к QW. Эффективность ЛВЛ соотносится с данными, опубликованными ранее [6, 7, 11].

Анализ вторичных конечных точек подтвердил сопоставимую эффективность режимов дозирования ЛВЛ 324 мг п/к Q2W и ЛВЛ 648 мг в/в Q4W в сравнении с ЛВЛ 162 мг п/к QW по ключевым индексам оценки РА. Так, частота достижения ремиссии и низкой активности РА по индексам DAS28-СРБ,

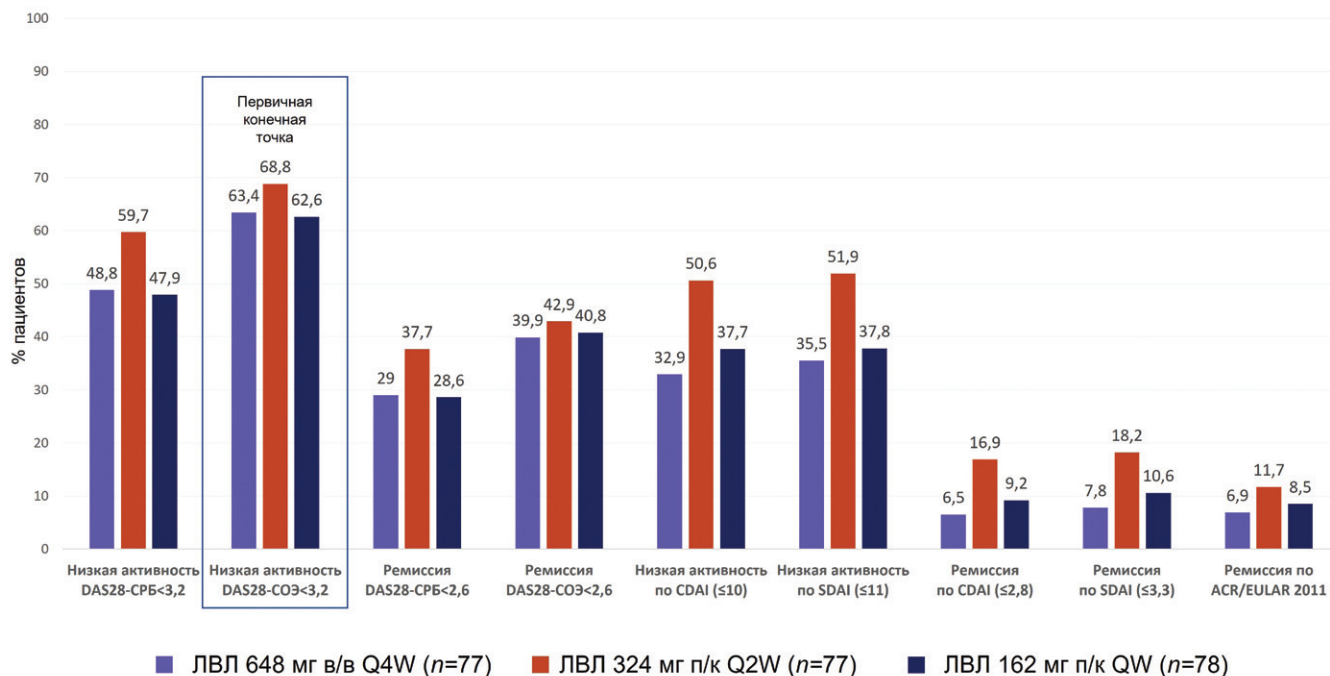


Рис. 3. Достижение низкой активности и ремиссии на неделе 24: DAS28-CPB – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением С-реактивного белка; DAS28-COЭ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; ACR/EULAR – Американская коллегия ревматологов / Европейский альянс ревматологических ассоциаций (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology); ЛВЛ – левилимаб; Q4W – 1 раз в 4 недели; Q2W – 1 раз в 2 недели; QW – 1 раз в неделю. Доли (%) субъектов с низкой активностью и ремиссией PA по DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI, SDAI и ACR/EULAR 2011, ACR20/50/70, удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR рассчитаны с замещением пропущенных данных с использованием множественного вменения (multiple imputation).

DAS28-COЭ, CDAI, SDAI и ACR/EULAR 2011, а также динамика этих индексов статистически значимо не различались между группами ЛВЛ648 и ЛВЛ162, ЛВЛ324 и ЛВЛ162 (рис. 3, табл. 2).

Частота достижения ACR20/ACR50/ACR70 к неделе 24 незначительно варьировала между группами (табл. 2), при этом статистически значимым было только относительное число пациентов, достигших ACR50 на неделе 24 в группе ЛВЛ324 – 61,0% в сравнении с группой ЛВЛ162 – 43,1% ($p=0,0228$). Более 60% пациентов достигали хорошего ответа по критериям EULAR DAS28-COЭ к неделе 24 во всех группах. Относительное число пациентов, достигших хорошего ответа по критериям EULAR DAS28-CPB к неделе 24, было сопоставимо в исследуемых группах (табл. 2).

Снижение уровня маркеров воспаления (CPB, COЭ) отмечалось во всех группах, начиная с недели 4, при этом статистически значимых различий между группами к неделе 24 не выявлено (табл. 2).

Оценка разницы скорректированных средних (95% ДИ) динамики общего балла mTSS не выявила статистически значимых различий между группами (табл. 2).

Параметры эффективности в период после недели 24

Достижение ремиссии PA по DAS28-COЭ на неделе 24 продемонстрировано у 39,9% пациентов в группе ЛВЛ162; у 42,9% и 40,8% – в группах ЛВЛ324 и ЛВЛ648 соответственно. В соответствии с дизайном КИ эти пациенты по решению исследователя были переведены на поддерживающий режим введения ЛВЛ исходя из группы: ЛВЛ162 QW/Q2W ($n=28$), ЛВЛ324/162 ($n=33$), ЛВЛ648/324 ($n=27$).

В связи с тем что группы на поддерживающем режиме терапии были сформированы из пациентов, достигших значений DAS28-CPB $\leq 2,6$, результаты оценки эффективности на 24 неделе в данных группах имели наилучшие значения: у всех переведенных пациентов отмечен хороший ответ по критериям EULAR DAS28-COЭ и низкая активность по DAS28-COЭ ($<3,2$), при этом у подавляющего большинства ($>85\%$) наблюдалось достижение критериев ACR20, низкая активность по DAS28-CPB ($<3,2$) и хороший ответ по EULAR DAS28-CPB (рис. 5, табл. 3). Несколько выделялась группа ЛВЛ324/162, имевшая к неделе 24 наиболее высокий ответ по показателям ACR50 (87,9%), ACR70 (69,7%), а также 100%-ное достижение низкой активности по CDAI (≤ 10), SDAI (≤ 11) и хорошего ответа по EULAR DAS28-CPB. Во всех группах поддерживающего режима в период с недели 24 по неделю 52 наблюдалось сохранение достигнутого на неделе 24 ответа у большинства пациентов с тенденцией к дальнейшему увеличению числа ответчиков ACR50, ACR70, а также пациентов с ремиссией DAS28-CRP, CDAI и SDAI. Более чем у 90% пациентов групп поддерживающего режима демонстрировали сохранение низкой активности PA по DAS28-CPB, DAS28-COЭ, CDAI и SDAI к неделе 52 (рис. 4, табл. 3).

В группы ЛВЛ162 QW/QW, ЛВЛ324/324 и ЛВЛ648/648 были включены пациенты, не достигшие ремиссии PA по DAS28-COЭ на неделе 24 и продолжавшие получать ЛВЛ в исходном режиме до недели 52. Несмотря на то что в данной популяции к неделе 24 наблюдаемая клиническая эффективность была меньше, чем в группах, переключенных на поддерживающие режимы;

Таблица 2. Показатели эффективности режимов дозирования левалимаба на неделе 24

Параметры	ЛВЛ648 (n=77)	ЛВЛ324 (n=77)	ЛВЛ162 (n=78)
Концентрация СРБ (мг/л)*	0,8±0,9	0,7±0,8	0,7±1,4
СОЭ (мм/ч)*	4,9±6,3	4,6±6,6	3,6±2,4
Относительное число пациентов, достигших параметра эффективности, n (%)			
ACR20	60 (77,5)	63 (81,8)	62 (79,1)
ACR50	43 (55,3)	47 (61,0)	34 (43,1)
ACR70	16 (20,2)	23 (29,9)	21 (27,2)
Удовлетворительный ответ по DAS28-COЭ	25 (32,7)	21 (27,3)	28 (36,1)
Хороший ответ по DAS28-COЭ	49 (63,4)	53 (68,8)	49 (62,6)
Удовлетворительный ответ по DAS28-CPБ	36 (47,3)	30 (39,0)	40 (50,8)
Хороший ответ по DAS28-CPБ	38 (48,8)	46 (59,7)	37 (47,9)
Изменения параметров относительно исходного уровня**			
DAS28-COЭ	-3,4 (0,3)	-3,8 (0,3)	-3,5 (0,3)
DAS28-CPБ	-3,0 (0,3)	-3,4 (0,3)	-3,1 (0,3)
CDAI	-27,0 (2,6)	-29,9 (2,6)	-27,5 (2,5)
SDAI	-30,6 (2,6)	-33,6 (2,5)	-31,1 (2,5)
Концентрация СРБ (мг/л)	-36,2 (3,7)	-30,5 (3,7)	-28,0 (3,7)
СОЭ (мм/ч)	-35,3 (2,9)	-29,5 (2,9)	-33,8 (2,8)
Общий балл mTSS согласно оценке по методу Sharp в модификации van der Heijde	2,6 (9,9)	-1,4 (9,8)	1,0 (9,5)

Примечание: * – данные приведены в виде среднего ± стандартного отклонения; ** – данные приведены в виде скорректированного среднего (стандартная ошибка среднего); ЛВЛ – левалимаб; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ACR20/ACR50/ACR70 – 20%/50%/70%-ное улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); DAS28-CPБ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением С-реактивного белка; DAS28-COЭ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; mTSS – modified total Sharp score. Доли (%) субъектов с низкой активностью и ремиссией РА по DAS28-CPБ, DAS28-ESR, CDAI, SDAI и ACR/EULAR 2011, ACR20/50/70, удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR рассчитаны с замещением пропущенных данных с использованием множественного вменения (multiple imputation).

Таблица 3. Параметры эффективности терапии левалимабом с сохранением исходного режима и переключением на под-держивающий режим дозирования на неделе 52

Параметры	ЛВЛ162 QW/QW (n=50), n (%)	ЛВЛ162 QW/Q2W (n=28), n (%)	ЛВЛ 324/324 (n=44), n (%)	ЛВЛ 324/162 (n=33), n (%)	ЛВЛ 648/648 (n=50), n (%)	ЛВЛ 648/324 (n=27), n (%)
Концентрация СРБ (мг/л)*	6,2±14,6	1,3±2,0	7,0±23,5	1,1±1,5	7,9±21,3	3,0±7,7
СОЭ (мм/ч)*	9,4±13,9	6,7±11,4	8,4±16,4	4,1±4,8	11,4±17,6	5,2±4,3
Относительное число пациентов, достигших параметра эффективности, n (%)						
ACR20	36 (72,0)	26 (92,9)	38 (86,4)	30 (90,9)	39 (78,0)	26 (96,3)
ACR50	24 (48,0)	25 (89,3)	25 (56,8)	26 (78,8)	29 (58,0)	26 (96,3)
ACR70	12 (24,0)	22 (78,6)	14 (31,8)	23 (69,7)	15 (30,0)	23 (85,2)
Удовлетворительный ответ по DAS28-COЭ	7 (14,0)	1 (3,6)	5 (11,4)	1 (3,0)	13 (26,0)	1 (3,7)
Хороший ответ по DAS28-COЭ	31 (62,0)	26 (92,9)	34 (77,3)	31 (93,9)	28 (56,0)	26 (96,3)
Удовлетворительный ответ по DAS28-CPБ	13 (26,0)	1 (3,6)	13 (29,5)	2 (6,1)	16 (32,0)	2 (7,4)
Хороший ответ по DAS28-CPБ	28 (56,0)	27 (96,4)	27 (61,4)	31 (93,9)	27 (54,0)	25 (92,6)
Сохранили ремиссию РА по DAS28-CPБ (<2,6) к неделе 52 [#]	3 (100)	17 (94,4)	2 (100)	21 (77,8)	2 (66,7)	16 (84,2)
Сохранили ремиссию РА по DAS28-COЭ (<2,6) к неделе 52 [#]	2 (100)	25 (92,6)	1 (100)	29 (90,6)	2 (50,0)	25 (92,6)
Сохранили ремиссию РА по CDAI (≤2,8) к неделе 52 [#]	0	7 (100)	0	8 (61,5)	1 (100)	3 (75,0)
Сохранили ремиссию РА по SDAI (≤3,3) к неделе 52 [#]	0	8 (100)	0	11 (78,6)	1 (100)	3 (60,0)
Изменения параметров относительно исходного уровня, скорректированные средние (стандартная ошибка среднего)						
СРБ (мг/л)	-22,4 (29,8)	-27,9 (25,9)	-28,0 (28,0)	-26,5 (27,5)	-32,9 (50,3)	-30,2 (23,7)
СОЭ	-26,5 (22,2)	-37,4 (25,7)	-27,7 (24,9)	-30,1 (20,3)	-31,2 (30,4)	-32,1 (20,5)
mTSS согласно оценке по методу Sharp в модификации van der Heijde	0,3 (1,1)	0,5 (1,0)	0,5 (2,4)	0,5 (1,6)	0,7 (1,7)	0,6 (1,4)

Примечание: * – данные приведены в виде среднего ± стандартного отклонения; # – учитывались пациенты, у которых имелись не пропущенные оценки на неделе 24 и неделе 52; ЛВЛ – левалимаб; QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ACR20/ACR50/ACR70 – 20%/50%/70%-ное улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); DAS28-COЭ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов; DAS28-CPБ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением С-реактивного белка; РА – ревматоидный артрит; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; mTSS – modified total Sharp score

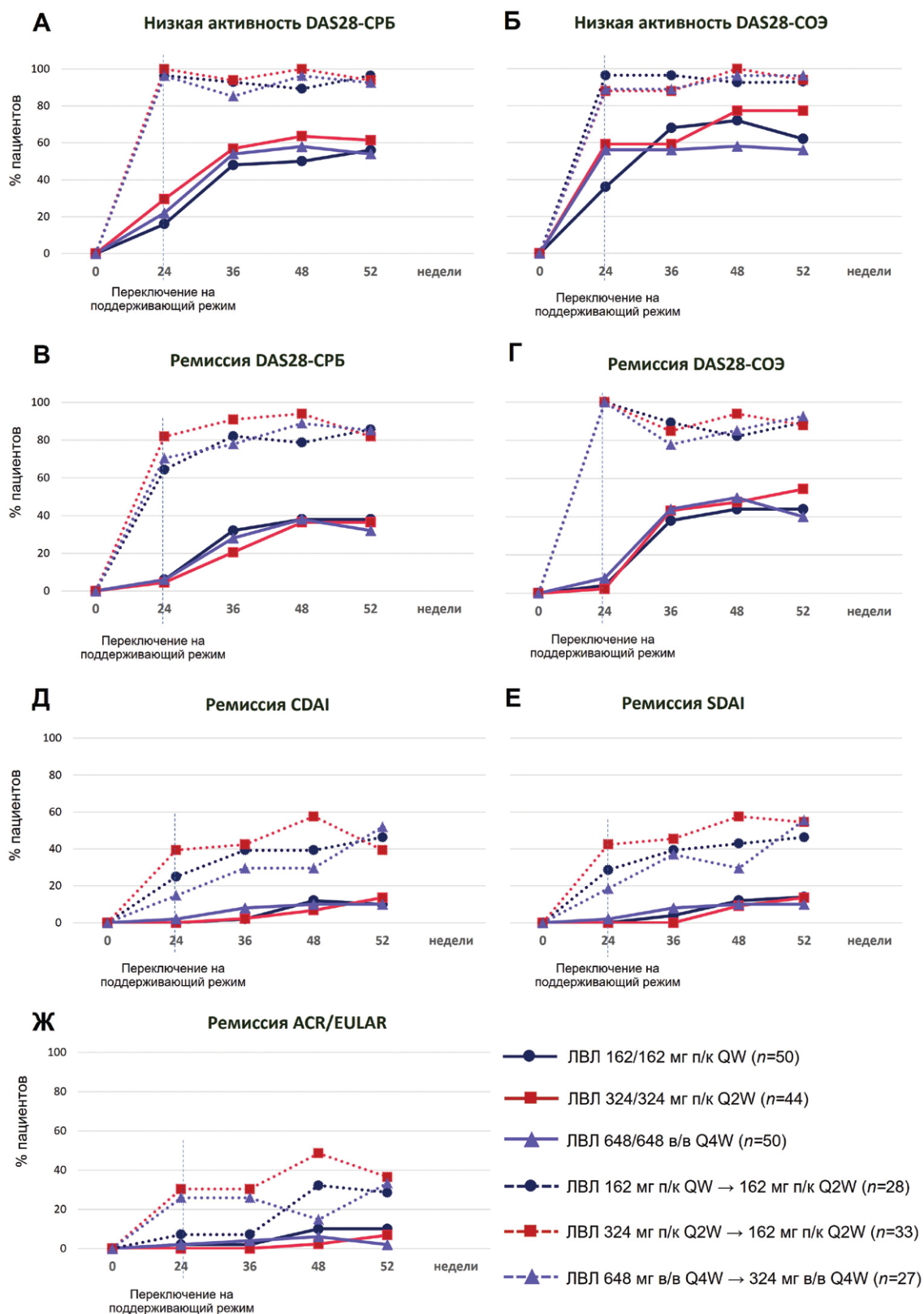


Рис. 4. Параметры эффективности в течение 52 недель терапии левлимабом (ЛВЛ) с сохранением исходного режима и переключением на поддерживающий режим дозирования: А, В – низкой активности и ремиссии по DAS28-CPB (Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением С-реактивного белка); Б, Г – низкой активности и ремиссии по DAS28-CO3 (Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов); Д – ремиссии по CDAI (Clinical Disease Activity Index); Е – ремиссии по SDAI (Simplified Disease Activity Index); Ж – ремиссии по ACR/EULAR (Американская коллегия ревматологов / Европейский альянс ревматологических ассоциаций, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology); п/к – подкожно; QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; Q4W – 1 раз в 4 недели

дальнейшая терапия в исходном режиме дозирования вплоть до недели 52 сопровождалась увеличением показателей эффективности, а именно достижением критериев ACR20/ACR50/ACR70, низкой активности и ремиссии РА по DAS28-COЭ, DAS28-CPБ, SDAI, CDAI и хорошего ответа по критериям EULAR. Более 60% пациентов данной популяции продемонстрировали сохранение низкой активности по оцениваемым индексам к неделе 52 (рис. 4, табл. 3).

На фоне терапии ЛВЛ наблюдалась выраженная положительная динамика СОЭ и СРБ, при этом достигнутый нормальный уровень маркеров воспаления сохранялся вплоть до недели 52 (рис. 4, табл. 3).

Переключение пациентов, достигших ремиссии РА по DAS28-COЭ на неделе 24, на поддерживающие режимы ЛВЛ (324 мг в/в Q4W для принимавших ранее 648 мг в/в Q4W и 162 мг п/к Q2W для принимавших ранее 324 мг п/к Q2W или 162 мг п/к QW), не сопровождалось потерей ответа к неделе 52 терапии (рис. 4, табл. 3).

Продолжение терапии левелимабом у пациентов, не достигших ремиссии РА по DAS28-COЭ на неделе 24, в существенном числе случаев (до 45,8% по DAS28-COЭ) позволило достичь ремиссии РА к неделе 52 терапии (рис. 4, табл. 3).

Анализ фармакокинетики

Во всех трех группах время достижения минимальной концентрации препарата в сыворотке крови было сопоставимо с интервалом между введениями ЛВЛ, предусмотренными для группы. При этом в группах ЛВЛ648 в/в Q4W и ЛВЛ324 п/к Q2W значения остаточной концентрации на неделе 24 были не меньше, чем в группе ЛВЛ162 п/к QW; значения индекса накопления также были сопоставимы во всех трех группах (табл. 4).

Оценка безопасности

Применение ЛВЛ в режимах 648 мг в/в Q4W и 324 мг п/к Q2W не было ассоциировано с появлением новых трендов по безопасности, спектр НЯ был предсказуем и ожидаем [6, 7]. Все группы были сопоставимы по представленности НЯ, в том числе ассоциированных с ЛВЛ – НР.

Ввиду того что на неделе 24 исследования пациенты распределялись на группы исходя из достижения ремиссии РА (DAS28-COЭ < 2,6), анализ безопасности проведен с разделением на НЯ, начавшиеся до недели 24, и НЯ за весь период КИ до недели 56 включительно.

Параметры безопасности до недели 24 представлены в таблице 5. Спектр и частота НР существенно не различалась при в/в и п/к применении ЛВЛ; преобладали НР легкой и средней степени тяжести. Наиболее частыми НР (у ≥ 5% пациентов) были отклонения со стороны лабораторных и инструментальных данных – у 45,7% (106/232) пациентов и инфекции – у 6,0% (14/232) участников. Критерий серьезности имели только 2 НР у пациентов в группе ЛВЛ162 – зубной абсцесс 4-й степени тяжести и трансудация в месте инъекции 3-й степени тяжести по СТСАЕ 5.0; оба события разрешились без осложнений. На фоне в/в введения ЛВЛ не регистрировались инфузионные реакции, которые были зарегистрированы у 2 пациентов в группе ЛВЛ162 на фоне в/в введения плацебо. Летальных событий в течение 24 недель зарегистрировано не было.

Параметры безопасности за весь период КИ до недели 56 включительно представлены в таблице 6. НР были зарегистрированы у 56,5% (131/232) пациентов. Наиболее частыми НР были нарушения лабораторных и инструментальных данных – у 50,9% (118/232) пациентов и инфекции – у 6,9% (16/232) пациентов, остальные группы нарушений регистрировались менее чем у 5% пациентов. В большинстве случаев НР соответствовали

Таблица 4. Описательная статистика параметров фармакокинетики (среднее ± стандартное отклонение)

Параметры	ЛВЛ162 (n=75)	ЛВЛ324 (n=75)	ЛВЛ648 (n=76)
C _{trough} (мкг/мл) неделя 24	143,6±73,0	146,9±69,5	151,7±103,5
C _{max} (мкг/мл)	53,7±88,6	69,8±60,6	313,6±170,2
T _{max} (ч)	102,434±54,214	142,545±97,899	34,979±50,517
AUC _{0-last} (мкг/мл*ч)	3749,7±3320,6	13841,0±7023,2	83469,2±45874,3

Примечание: ЛВЛ – левелимаб; AUC – площадь под кривой (area under curve)

Таблица 5. Общие данные по безопасности в основной период до недели 24

Параметры	ЛВЛ648 (n=77), n (%)	ЛВЛ324 (n=77), n (%)	ЛВЛ162 (n=78), n (%)	Всего (n=232), n (%)
Доля пациентов с НЯ	59 (76,6)	49 (63,6)	64 (82,1)	172 (74,1)
Доля пациентов со СНЯ	2 (2,6)	0	5 (6,4)	7 (3,0)
Доля пациентов с НЯ 3–4-й степени по СТСАЕ 5.0	13 (16,9)	10 (13,0)	19 (24,4)	42 (18,1)
Доля пациентов с НЯ особого интереса (характерными для использования ингибиторов ИЛ-6Р)	48 (62,3)	40 (51,9)	53 (67,9)	141 (60,8)
Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ	3 (3,9)	1 (1,3)	3 (3,8)	7 (3,0)
Доля пациентов с НР	44 (57,1)	30 (39,0)	42 (53,8)	116 (50,0)
Доля пациентов с НР 3–4-й степени по СТСАЕ 5.0	10 (13,0)	6 (7,8)	12 (15,4)	28 (12,1)
Доля пациентов с СНР	0	0	2 (2,6)	2 (0,9)
Доля пациентов с инфузионными реакциями	0	0	2 (2,6)	2 (0,9)

Примечание: ЛВЛ – левелимаб; НЯ – нежелательные явления; СНЯ – серьезные нежелательные явления; СТСАЕ 5.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events; ИЛ-6Р – рецептор интерлейкина 6; НР – нежелательные реакции; СНР – серьезные нежелательные реакции

Таблица 6. Общие данные по безопасности за период 56 недель

Параметры	ЛВЛ162 QW (n=78), n (%)	ЛВЛ162 Q2W (n=61), n (%)	ЛВЛ324 Q2W (n=77), n (%)	ЛВЛ648 Q4W (n=77), n (%)	ЛВЛ324 Q4W (n=27), n (%)	Всего (n=232), n (%)
Доля пациентов с НЯ	67 (85,9)	36 (59,0)	58 (75,3)	66 (85,7)	16 (59,3)	198 (85,3)
Доля пациентов со СНЯ	5 (6,4)	1 (1,6)	1 (1,3)	3 (3,9)	0	10 (4,3)
Доля пациентов с НЯ 3–5-й степени по СТСАЕ 5.0	19 (24,4)	1 (1,6)	14 (18,2)	17 (22,1)	2 (7,4)	51 (22,0)
Доля пациентов с НЯ особого интереса (характерными для использования ингибиторов ИЛ-6Р)	59 (75,6)	27 (44,3)	52 (67,5)	51 (66,2)	14 (51,9)	169 (72,8)
Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ	3 (3,8)	0	1 (1,3)	5 (6,5)	0	9 (3,9)
Доля пациентов с НР	43 (55,1)	20 (32,8)	34 (44,2)	47 (61,0)	9 (33,3)	131 (56,5)
Доля пациентов с СНР	2 (2,6)	0	0	0	0	2 (0,9)
Доля пациентов с НР 3–5-й степени по СТСАЕ 5.0	12 (15,4)	0	7 (9,1)	11 (14,3)	1 (3,7)	30 (12,9)

Примечание: ЛВЛ – левелимаб; QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; Q4W – 1 раз в 4 недели; НЯ – нежелательные явления; СНЯ – серьезные нежелательные явления; СТСАЕ 5.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events; ИЛ-6Р – рецептор интерлейкина 6; НР – нежелательные реакции; СНР – серьезные нежелательные реакции

1–2-й степени тяжести. НР степени тяжести ≥ 3 были зарегистрированы у 12,9% (30/232) пациентов.

В ходе КИ связанное с препаратом снижение числа нейтрофилов у 16,4% (38/232) пациентов было преимущественно легкой и средней степени тяжести, нейтропении 3-й и 4-й степени по СТСАЕ 5.0 были зарегистрированы у 3,9% (9/232) и 0,4% (1/232) пациентов соответственно и не имели критериев серьезности. Снижение лейкоцитов, ассоциированное с терапией ЛВЛ, зарегистрировано у 9,1% (21/232), из них только 2 (0,9%) случая были тяжелыми (3-й степени по СТСАЕ 5.0) без критериев серьезности. Связанное с препаратом повышение печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) на фоне терапии отмечалось у 19,4% (45/232) и 11,6% (27/232) участников соответственно, при этом тяжесть не превышала 3-ю степень по СТСАЕ, без критериев серьезности. Изменения показателей липидного спектра в ходе исследования включали повышение холестерина у 11,6% (27/232), повышение триглицеридов у 10,3% (24/232) и повышение липопротеинов низкой плотности у 3,0% (7/232) пациентов, при этом средние значения уровня холестерина (исходно – $5,3 \pm 1,2$ ммоль/л, к неделе 52 – $6,1 \pm 1,2$ ммоль/л) и триглицеридов (исходно – $1,3 \pm 0,6$ ммоль/л, к неделе 52 – $1,5 \pm 0,8$ ммоль/л) менялись не существенно.

В течение 56 недель НР, относящиеся к инфекциям и инвазиям, были зарегистрированы у 6,9% (16/232) пациентов и имели преимущественно легкую и среднюю степень тяжести. На фоне терапии ЛВЛ положительные результаты проб на высвобождение ИФН- γ , связанные с терапией по мнению исследователя, были получены у 3,4% (8/232) пациентов. Латентный туберкулез, имеющий связь с терапией ЛВЛ, зарегистрирован у 1 пациента в группе ЛВЛ162, не имел критериев серьезности и не послужил причиной досрочного прекращения участия в КИ. Терапия ЛВЛ была временно приостановлена, пациенту было назначено противотуберкулезное лечение.

В группе ЛВЛ324 п/к Q2W развилось СНЯ – субарахноидальное кровоизлияние с летальным исходом, не связанное с терапией ЛВЛ. На протяжении 56 недель исследования не было зарегистрировано случаев развития новообразований.

НЯ стали причиной досрочного прекращения участия в исследовании у 3,9% (9/232) пациентов, при этом связь с препаратом расценена исследователями как «возможная»

для трех событий: токсические высыпания на коже 3-й степени тяжести, зубной абсцесс 4-й степени тяжести и трансудация в месте инъекции 3-й степени тяжести.

Профиль НР, включая тяжесть и частоту, был сопоставим в группах пациентов, получавших ЛВЛ в поддерживающем режиме и продолжающих получать ЛВЛ в прежнем режиме. При увеличении длительности терапии ЛВЛ не отмечалось увеличения частоты НЯ, характерных для использования ингибиторов рецептора ИЛ-6.

Оценка иммуногенности

В ходе исследования на фоне применения ЛВЛ не было обнаружено САТ к исследуемому препарату, в связи с чем определение НАТ не проводилось.

Обсуждение

В рамках рандомизированного сравнительного двойного слепого контролируемого КИ III фазы продемонстрированы эффективность и благоприятный профиль безопасности двух новых режимов дозирования препарата ЛВЛ: 324 мг п/к 1 раз в 2 недели и 648 мг в/в 1 раз в 4 недели. Сравнение проводилось с зарегистрированным режимом 162 мг 1 раз в неделю, который ранее показал клиническую эффективность и безопасность как в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых КИ (SOLAR [6, 7], AURORA [11]), так и в пострегистрационных исследованиях безопасности [12] у пациентов с активным РА, имеющих резистентность к предшествующей терапии БПВП и ГИБП.

Продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность изучаемых режимов дозирования ЛВЛ как по первичной конечной точке – относительному числу пациентов, достигших низкой активности по DAS28-СОЭ на неделе 24, так и по вторичным точкам. Динамика индексов активности и лабораторных маркеров воспаления свидетельствует о быстром и выраженном снижении воспаления на фоне терапии ЛВЛ во всех изучаемых режимах дозирования.

Пациенты, достигшие ремиссии РА по DAS28-СОЭ на неделе 24 и переведенные на поддерживающие режимы дозирования ЛВЛ, имели наилучшие показатели эффективности на протяжении открытого периода исследования вплоть до недели 52, сохраняя ремиссию РА по DAS28-СРБ,

DAS28-COЭ, CDAI, SDAI к неделе 52 в большинстве случаев. Все пациенты, переведенные на поддерживающие режимы дозирования, демонстрируют высокий уровень комплаентности; ни один участник не завершил КИ досрочно. При этом у значительного числа пациентов, не достигших целевых показателей эффективности к неделе 24, продолжение терапии ЛВЛ в исходных дозах позволяло достичь ремиссии и низкой активности.

Применение более высоких доз лекарственных препаратов может сопровождаться ухудшением профиля безопасности, однако новые режимы дозирования ЛВЛ продемонстрировали хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности, сопоставимые с зарегистрированным режимом. Не было выявлено увеличения частоты или развития новых сигналов по безопасности. Результаты по частоте и профилю НР в КИ LUNAR сопоставимы с данными по безопасности, полученными в других исследованиях ЛВЛ [6, 7, 10], а также в ходе его применения в реальной клинической практике [12]. В/в применение ЛВЛ не сопровождалось развитием инфузионных реакций и не отличалось по профилю безопасности от п/к пути введения.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует сопоставимые характеристики по эффективности и безопасности различных режимов дозирования ЛВЛ, что обеспечивает гибкий подход к выбору частоты и пути введения препарата в зависимости от условий оказания медицинской помощи (стационарный или амбулаторный этап), а также от приоритетов, расставленных врачом и пациентом при формировании тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, Dejaco C, Dougados M, McInnes IB, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: An update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-222784
2. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
3. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16:448-457. doi: 10.1038/nri117-1271b
4. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
5. Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open*. 2022;8(2):e002359. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002359
6. Мазуров ВИ, Королев МА, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, Кастанаян АА, 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, Kunder EV, Soroka NF, Kastanayan AA, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with

Возможность снижения частоты введений или применяемой дозы ЛВЛ при достижении ремиссии РА позволяет обеспечить удобство для врача и пациента, а также оптимальное использование ресурсов ревматологической службы при сохранении клинической эффективности и безопасности выбранной терапии. Новые режимы дозирования ЛВЛ, доказавшие сопоставимую эффективность и безопасность, расширяют возможности терапии РА.

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 А.А. Луцкий, А.В. Зинкина-Орихан, Ю.Н. Линькова, Г.А. Виндерская, М.А. Морозова, Ю.В. Моркель, П.С. Пухтинская являются сотрудниками компании АО «БИОКАД».

- 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
7. Мазуров ВИ, Лиля АМ, Королев МА, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, 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, Prystrom AM, Kundzer AV, Soroka NF, 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 = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):87-99 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-87-99
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
9. Stucki G, Stoll T, Brühlmann P, Michel BA. Construct validation of the ACR 1991 revised criteria for global functional status in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 May-Jun;13(3):349-52. PMID: 7554563.
10. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis. CPMP/EWP/556/95 Rev. 2.
11. 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

12. Лила АМ, Гайдукова ИЗ, Аношенкова ОН, Банникова ИГ, Виноградова ИБ, Гольдман МЛ, и др. Эффективность и без-

опасность левилимаба при лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования HELIOS. *Современная ревматология*. 2024;18(3):32-43. [Lila AM, Gaydukova IZ, Anoshenkova ON, Bannikova IG, Vinogradova IB, Goldman ML, et al. Efficacy and safety of levilimab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-life clinical practice: First results of the HELIOS observational study. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):32-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-32-43

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

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

Абдулганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

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

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

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

Демина А.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>

Елисеєва Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9089-3321>

Жугрова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8622-5205>

Злобин М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8200-3293>

Зонова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

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

Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

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

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

Лукина Г.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>

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

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

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

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

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

Смолярчук Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>

Соболева В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7794-3190>

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

Фатхуллина Г.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0991-533X>

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

Якупова С.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>

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

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

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

Виндерская Г.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3025-198X>

Морозова М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>

Моркель Ю.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3377-7700>

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

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