

Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела

Е.Л. Насонов, Л.Н. Денисов, М.Л. Станислав, А.Е. Ильина

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение «Научно-
исследовательский
институт
ревматологии» РАМН,
Москва

Research Institute of
Rheumatology, Russian
Academy of Medical
Sciences, Moscow

Контакты: Евгений
Львович Насонов
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny Lvovich
Nasonov
sokrat@irramn.ru

Поступила 04.06.2012



Насонов
Евгений Львович –
директор ФГБУ
«НИИР» РАМН,
академик РАМН,
профессор, д-р мед наук



Денисов
Лев Николаевич –
заведующий
лабораторией
клинических
исследований
и международных связей
ФГБУ «НИИР» РАМН,
д-р мед. наук



Станислав
Марина Леонидовна –
ведущий научный
сотрудник лаборатории
клинических
исследований
и международных связей
ФГБУ «НИИР»
РАМН, канд. мед. наук



Ильина
Анна Евгеньевна –
научный сотрудник
лаборатории
клинических
исследований
и международных связей
ФГБУ «НИИР»
РАМН, канд. мед. наук

Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), произвело переворот в лечении ревматоидного артрита (РА) [1]. Ингибиторы ФНО α были первыми ГИБП, которые позволили перенести фундаментальные достижения в изучении механизмов иммунопатологии РА в реальную клиническую практику [2]. Однако применение ГИБП не всегда успешно, эффективность непредсказуема (первичная резистентность) и нередко снижается в процессе длительного лечения этими препаратами (вторичная резистентность) [3]. Это послужило основанием для разработки новых ГИБП, действующих на другие звенья иммунопатогенеза РА [4, 5]. Наряду с поиском новых «мишеней» для терапии ГИБП актуальной задачей является оптимизация пути введения и частоты назначения препаратов для максимального удобства пациентов. Рассмотрим некоторые достижения в этом направлении.

Блокада ко-стимуляции Т-лимфоцитов **Подкожно вводимый абатацепт**

Абатацепт (АБЦ) – блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов, эффективный ГИБП, общепринятой схемой применения которого являются внутривенные инфузии (через 2 и 4 нед после первой инфузии, а за-

тем каждые 4 нед в дозе от 500 до 1000 мг в зависимости от массы тела). В настоящее время получены данные о возможности применения АБЦ в виде подкожных инъекций. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (РПКИ) III фазы, было включено 1457 пациентов с РА, активным несмотря на применение метотрексата (МТ) [6]. Через 6 мес эффект (20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов – ACR 20) отмечен у 76,1% пациентов, леченных подкожно вводимым АБЦ, и у 75,7% пациентов, получавших АБЦ внутривенно. В других исследованиях было показано, что подкожно вводимый АБЦ в фиксированной дозе (125 мг/нед) достигает эффективной концентрации в сыворотке (C_{min} 10 мкг/мл) и не проявляет иммуногенности как в виде монотерапии, так и при сочетанном применении с МТ [7, 8]. Временное прерывание и последующее возобновление лечения хорошо переносятся пациентами и не оказывают влияния на иммуногенность АБЦ, эффективность и безопасность терапии [9, 10].

Ингибция интерлейкина 6 **Тоцилизумаб**

Тоцилизумаб (ТЦЗ) – гуманизированные моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ 6) – относится к числу

эффективных препаратов для лечения РА [11]. Разработана новая форма ТЦЗ, для подкожного введения [12]. Получены предварительные результаты, касающиеся режима дозирования препарата, в которых была показана более высокая эффективность (стойкое снижение концентрации С-реактивного белка — СРБ, более чем 80% случаев улучшения по критерию ACR 20) еженедельного назначения препарата в дозе 162 мг по сравнению с 81 мг каждые 2 нед и 162 мг каждые 2 нед.

BMS-945429

BMS-945429 (ранее известные как ADL518) представляют собой агликозилированные, гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ 6, которые предотвращают взаимодействие и сигнализацию ИЛ 6 посредством ИЛ 6Р [13]. Антитела получают с помощью дрожжевых клеток, они имеют относительно длительный период полужизни (около 30 дней). Недавно проведено исследование (фаза II) [14], в которое включено 112 пациентов с неадекватным «ответом» на МТ. В зависимости от дозы препарата пациенты были рандомизированы на три группы: 80; 160 и 320 мг — и группу плацебо (ПЛ). Через 12 нед эффект (ACR 20) в основной группе был достоверно выше, чем в группе ПЛ: 81% (80 мг), 71% (160 мг) и 82% (320 мг), а в группе ПЛ — 27% ($p < 0,001$ во всех случаях). Частота ремиссии (DAS 28 $< 2,6$) составила в сравниваемых группах 14; 28 и 44%. Кроме того, в группах получавших препарат отмечена достоверная положительная динамика показателей, отражающих качество жизни пациентов [15]. Лечение препаратом, как и ожидалось, ассоциировалось с повышением уровня печеночных ферментов, что связывают с гепатопротективным действием ИЛ 6 [16], а также с увеличением уровня сывороточного холестерина. В настоящее время проводится исследование фазы II, в которое включаются пациенты с РА, активным несмотря на лечение МТ. Целью исследования является сравнение эффективности и безопасности BMS-945429 и АДА [17].

Сарилумаб (Sarilumab; SAR15319/IREG)

Сарилумаб (САР) — человеческие моноклональные антитела к α -субъединице ИЛ 6Р [18], которые вводятся подкожно. Согласно результатам исследования фазы I [19], у пациентов с РА ($n=107$), резистентных к МТ, введение антител приводило к быстрой супрессии биомаркеров воспалительной активности заболевания. В настоящее время опубликованы предварительные результаты исследования фазы IIb (MOBILITY). В исследование включено 306 пациентов, которые были рандомизированы на 6 групп: САР 100 и 150 мг 1 раз в неделю, САР 100 и 150 мг 1 раз в 2 нед и САР 200 мг раз в 2 нед в комбинации с МТ, а также группа ПЛ + МТ [20]. Через 12 нед эффект (ACR 20) отмечен у 49% пациентов, получавших самую низкую дозу препарата, и у 72% — высокую дозу препарата, в то время как эффект в группе ПЛ составил 46,2% ($p=0,02$) [18]. Планируется РПКИ фазы II с активным контролем (голимумаб — ГЛМ), в которое будут включены пациенты с активным РА с недостаточным эффектом МТ и двух ингибиторов ФНО α [21], а также открытая фаза (5 лет) двух предыдущих исследований (ABILITY) [22].

Наиболее частыми нежелательными эффектами (НЭ) в исследовании MOBILITY были нетяжелые инфекции, нейтропения, нарушение функции печени. Частота тяжелых побочных эффектов на фоне лечения САР не отличалась от контроля.

Сирукумаб (Sirukumab, CNTO 136)

Сирукумаб — человеческие моноклональные антитела к растворимому ИЛ 6 (подкожное введение), связываются с ИЛ 6 с высокой avidностью и блокируют его биологические эффекты [23]. В РПКИ фазы II вошли 36 пациентов с РА, активным несмотря на лечение МТ [24]. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе (12 нед) пациенты получали препарат в дозе 100 мг 1 раз в 2 нед или ПЛ. Через 12 нед снижение DAS 28 составило в основной группе -1,66, а в группе ПЛ -0,65 ($p=0,001$). У значительно большего числа пациентов, получавших сирукумаб, имел место хороший (44%) и умеренный (38%) эффект по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR; DAS 28-СРБ), чем в группе ПЛ (21 и 11% соответственно; $p=0,015$), а также улучшение компонентов, входящих в критерии ACR ($p < 0,05$), за исключением выраженности боли по мнению пациента и длительности утренней скованности ($p > 0,05$). Вторая фаза этого исследования связана с оценкой наиболее эффективной дозы препарата (25; 50 или 100 мг 1 раз в 4 нед) [25]. Согласно промежуточному анализу НЭ терапии включали развитие гиперхолестеринемии, бессимптомной нейтропении (3-й класс), увеличение уровней печеночных ферментов. Двое пациентов, получавших сирукумаб, были исключены из исследования из-за развития стафилококковой инфекции и пневмонии, а в группе ПЛ — 1 пациент из-за отсутствия эффекта.

CDP6038

CDP6038 — высокоаффинные моноклональные антитела к ИЛ 6 — блокирует финальный этап сборки комплекса ИЛ 6 и ИЛ 6Р [26]. Препарат предназначен для подкожного введения. Пока опубликованы только предварительные данные РПКИ фазы II, в котором показано быстрое снижение концентрации СРБ у пациентов с РА, активным несмотря на лечение МТ, после однократной инфузии препарата (внутривенно и подкожно) [27]. Планируется еще два исследования фазы II. Первое из них представляет собой открытое исследование (5 лет), касающееся оценки эффективности и безопасности подкожной формы препарата у пациентов с РА, активным несмотря на лечение МТ [28]. Второе исследование посвящено сравнению CDP6038 и ТЦЗ у пациентов с РА, активным несмотря на лечение МТ и предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО [29].

GSK315234

GSK315234 — гуманизированные IgG1-моноклональные антитела, направленные против цитокина онкостатина М (ОСМ) [30], который относится к семейству ИЛ 6. Он обнаруживается в высокой концентрации в сыворотке и синовиальной жидкости у пациентов с РА и обладает провоспалительной активностью (индукция синтеза острофазовых белков, разрушение хряща). GSK315234 предотвращает взаимодействие между ОСМ и мембранным сигнальным рецептором (gp130). Проводится РПКИ фазы II, в которое включены пациенты с РА, активным несмотря на лечение МТ. Результаты исследования пока не опубликованы [31].

Ингибиторы ФНО α

АТН-103 (ozoralizumab) — новый тип антител к ФНО α , так называемые нанотела (nanobody). Они представляют собой наименьший (молекулярная масса 38 кДа) из возможных, функциональный (одноцепочечный) биспеци-

фический, тривалентный гуманизированный фрагмент антител к ФНО α человека. ATN-103 состоит из двух ФНО-связывающих доменов, соединенных с альбумин-связывающим доменом. Это способствует увеличению продолжительности пребывания препарата в кровяном русле. $T_{1/2}$ препарата в крови колеблется от 9,5 до 13,5 дня, клиренс 0,3–0,5 л/сут, площадь под кривой концентрация/время колеблется от 22 до 247 мкг/мл в день. В настоящее время опубликованы данные только одного исследования, в которое было включено 253 пациента с развернутым РА, получавших стабильную дозу МТ с недостаточным эффектом [32]. Пациенты были рандомизированы на 5 групп: ПЛ, ATN-103 в дозах 10 мг/8 нед; 10 мг/4 нед; 30 мг/4 нед; 80 мг/4 нед; 80 мг/8 нед. Первичной конечной точкой был эффект ACR 20 через 16 нед, а вторичными конечными точками — эффект ACR 50/70, DAS 28 и HAQ. По сравнению с контролем достоверные различия в эффективности были получены при использовании ATN-103 в дозе 80 мг/4 нед. ATN-103 может иметь определенные фармакоэкономические преимущества по сравнению с другими ингибиторами ФНО α , а может быть, и клинические, связанные в первую очередь с возможностью более редкого введения препарата (подкожно 1 раз в 8 нед), а также стабильностью при длительном хранении. РПКИ фазы II этого препарата продолжаются [33, 34].

Ингибиторы ИЛ 17

Наряду с Th1 и Th2 CD4+ Т-клетками существует субпопуляция так называемых Th17-клеток, которые играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА [35]. Установлено, что Th17-клетки синтезируют ИЛ 17, ИЛ 21 и ИЛ 22. Кроме того, ИЛ 17 синтезируется естественными киллерными клетками, CD8+ Т-лимфоцитами и гранулоцитами. ИЛ 17 принимает участие в адаптивном иммунитете, дифференцировке и созревании нейтрофилов, усиливает синтез других провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, ИЛ 1 и ФНО α), участвует в остеокластогенезе. Поэтому ингибирование биологических эффектов ИЛ 17 рассматривается как перспективный подход к лечению РА и других иммуновоспалительных заболеваний человека [36]. В настоящее время разработано несколько моноклональных антител к ИЛ 17, включая LY2439821 (гуманизированные, вводимые внутривенно), AMG817 (человеческие, для подкожного введения) и AIN 457.

Секукинумаб (*Secukinumab*, AIN457)

Секукинумаб — человеческие моноклональные антитела к ИЛ 17A. Их эффективность (подкожные инъекции) при РА изучена в рамках исследования фазы I–II [37, 38]. Пациенты ($n=237$) были рандомизированы на 4 группы, получающие 25; 75; 150 и 300 мг препарата, и группу ПЛ. Через 16 нед в группе пациентов, получавших препарат (75–300 мг), отмечена быстрая (через 2 нед) тенденция к снижению DAS 28-СРБ ($p<0,05$ по сравнению с ПЛ через 12 нед) и положительной динамике клинических проявлений РА (эффект ACR 20 у 47–54% пациентов) по сравнению с ПЛ (36%). Наиболее выраженный эффект получен при использовании высоких доз препарата (150 и 300 мг). Побочные эффекты отмечены главным образом в группе, получавшей высокие дозы препарата (300 мг). Таким образом, несмотря на очень хорошее теоретическое обоснование, место этого препарата в лечении заболевания требует дальнейшего изучения. Пла-

нируется несколько РПКИ фазы III, в которых будет оценена наиболее эффективная доза препарата, возможность перехода с внутривенного (насыщающая доза) на подкожное введение у пациентов с неадекватным эффектом МТ и ингибиторов ФНО α и эффективность по сравнению с АБЦ [39–43]. Согласно предварительным результатам, частота НЭ на фоне лечения секукинумабом не отличалась от ПЛ [37, 38].

LY2439821

LY2439821 представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ 17. Проведена фаза I РПКИ, в котором изучалась эффективность разных доз препарата (0,2; 0,6 и 2 мг/кг 1 раз в 2 нед в течение 10 нед) у пациентов с РА, активным несмотря на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [44]. Отмечен более высокий эффект препарата (ACR 20/50/70 и DAS 28-СРБ) по сравнению с ПЛ. Проводится РПКИ фазы II, в котором оценивается эффективность подкожной формы препарата у пациентов, не получавших БПВП или резистентных к ингибиторам ФНО α [45]. План исследования включает открытую фазу, во время которой пациенты будут получать препарат в дозе 160 мг каждые 2 нед (20 нед), а затем каждые 4 нед (60 нед). Общая продолжительность исследований составит 72–84 нед. Согласно предварительным результатам НЭ включают головные боли, диарею, лейкопению и ринит [44].

AMG 827

AMG 827 — человеческие моноклональные антитела к ИЛ 17Р. Препарат завершил РПКИ фазы I/II, в которых изучалась оптимальная доза препарата [46, 47]. Результаты этих исследований не опубликованы, а дальнейшее испытание этого препарата не планируется.

Маврилимуаб (*Mavrilimumab*, CAM-3001)

Другой антицитокиновой мишенью может быть гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), который играет фундаментальную роль в образовании, активации и «выживаемости» клеток миелоидного ряда и регуляции иммуновоспалительного процесса при РА [48]. Разработаны полностью человеческие высокоаффинные моноклональные антитела (IgG4) к рецептору ГМ-КСФ — маврилимуаб (*Mavrilimumab*, CAM-3001), которые блокируют сигнализацию, опосредованную этой молекулой. Недавно опубликованы результаты РПКИ (фаза I), в которое вошли 32 пациента с РА, активным несмотря на лечение МТ [49]. Препарат вводили в дозах от 0,1 до 30 мг/кг внутривенно. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что маврилимуаб проявляет определенный противовоспалительный эффект (снижение DAS 28, СОЭ и уровня СРБ), не вызывая тяжелых НЭ. Это определяет целесообразность дальнейших его клинических испытаний у пациентов с РА.

Запланировано исследование другого типа моноклональных антител к ГМ-КСФ (KB003) — у пациентов с недостаточной эффективностью ГИБП [50].

MD-1100

Важное значение в иммунопатогенезе РА придают хемокинам. Среди них особый интерес представляет CXCL10 (также известный как интерферон γ -индуцируемый белок 10), который регулирует воспалительный процесс на нескольких уровнях: индукция активации интегрин, миграция клеток в зону воспаления, актива-

ция Т-клеток, моноцитов, естественных киллерных клеток [51]. MD-1100 — полностью человеческие моноклональные антитела к CXCL10, которые связывают эту молекулу с высокой аффинностью и при этом не взаимодействуют с другими хемокинами (CXCR3, CXCL9 и CXCL11) [52]. В РПКИ (фаза II) было включено 70 пациентов с РА, получавших стабильную дозу МТ. 35 пациентов получали MDX-1100 (10 мг/кг каждые 2 нед), 35 — ПЛ. Через 12 нед эффект (ACR 20) был выше в группе, получавшей препарат (54%), чем ПЛ (17%; $p < 0,0024$), причем различия между основной и контрольной группами были заметны уже через 8 нед ($p < 0,05$). Однако различия в эффективности по ACR 50/70 были статистически не достоверны. Частота нежелательных эффектов в основной (51,4%) и контрольной (30,3%) группах не различалась, тяжелых НЭ не отмечено. Эти данные подтверждают роль хемокинов в развитии РА и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших испытаний препаратов с антихемокиновой активностью. В то же время моноклональные антитела против других хемокиновых рецепторов (CCR1 и CCR5) не оказывали достоверного противовоспалительного эффекта у пациентов с РА [53].

Патеклизумаб (Pateclizumab, MLTA3698A)

Патеклизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к лимфотоксину α (ЛТ α), которые блокируют рецепторы для растворимой и мембранной формы ЛТ и вызывают истощение популяции клеток, экспрессирующих эти рецепторы [54]. Напомним, что ЛТ α , «провоспалительный» цитокин, который синтезируется различными субпопуляциями лимфоцитов (В-клетки, Th1 и Th17 CD4+Т-клетки), участвующими в патогенезе РА. ЛТ α обладает способностью индуцировать пролиферацию синовиальных фибробластов, полученных из сустава пациентов с РА [55, 56]. Предварительные данные РПКИ фазы I показывают более высокую эффективность препарата (3 мг подкожно 1 раз в 2 нед) по сравнению с ПЛ [54]. Через 6 нед эффект по ACR 20/50/70 в группе MLTA3698A отмечен у 75; 56 и 25% пациентов, в то время как в группе ПЛ — у 57; 29 и 0% пациентов. На фоне препарата снижение индекса DAS 28 составило 1,22, в группе ПЛ — 0,82, а средний уровень СРБ снизился соответственно на 28 и 8%. В настоящее время проводится РПКИ фазы II (пациенты с РА, активным несмотря на лечение МТ и лефлуномидом — ЛЕФ), в котором сравнивается эффективность MLTA3698A и АДА [57].

Баминерцепт (Baminercept, BG9924)

Баминерцепт — гибридный белок, состоящий из β -рецептора ЛТ и Fc-фрагмента IgG1, который обладает способностью связываться с ЛТ α /ЛТ β и LIGHT-лигандом на активированных лимфоцитах и естественных киллерных клетках и тем самым предотвращать активацию антиген-презентирующих клеток и стромальных клеток [58]. Хотя препарат проявил определенный эффект при РА (снижение индекса DAS 28, развитие ремиссии у 33% пациентов), отрицательные результаты последующих исследований [59, 60] остановили дальнейшее изучение этого препарата при РА.

ASK8007

ASK8007 — гуманизированные моноклональные антитела к остеопонтину (ОСП). Они направлены против скрытого эпитопа (SVVYGLR), который ингибиру-

ет RGD (arg-gly-asp) и $\alpha 9\beta 1$ -интегрин-зависимое связывание клеток к ОСП [61]. Напомним, что ОСП, действуя как «мостик» между костным матриксом и остеокластами, играет важную роль в развитии воспаления и костной деструкции [62]. Однако, по данным фазы I РПКИ, несмотря на хорошую переносимость, эффективность препарата у пациентов с РА не отличалась от таковой ПЛ.

Канакинумаб (Canakinumab; ACz885; Ilaris)

ИЛ 1 относится (наряду с ФНО α и ИЛ 6) к числу наиболее важных провоспалительных цитокинов при РА [63, 64]. По данным экспериментальных исследований, антитела к ИЛ 1 предотвращают (или подавляют) развитие артрита у лабораторных животных [65]. Лечение пациентов с РА рецепторным антагонистом ИЛ 1 (анакинра) снижает активность воспаления, хотя и в меньшей степени, чем лечение ингибиторами ФНО α и ИЛ 6 [66].

Канакинумаб (КАН) представляет собой человеческие IgGk-моноклональные антитела к ИЛ 1 β . Его характеристика детально представлена в нашем предыдущем обзоре [64]. Безопасность, эффективность и фармакодинамические параметры исследованы у 32 пациентов с РА, получавших стабильную дозу МТ (не менее 10 мг/нед в течение 3 мес) [67]. КАН вводили внутривенно в дозах 0,3; 1,3 и 10 мг/кг 2 раза с промежутком 14 дней. Через 6 нед достоверных различий в сравниваемых группах пациентов в отношении эффективности (ACR 20) по сравнению с плацебо не отмечено. Однако у пациентов, получавших высокую дозу препарата (10 мг/кг), наблюдалась тенденция к более выраженному снижению индекса DAS 28, чем в группе ПЛ. В исследование фазы II, которое было посвящено оценке эффективности и безопасности подкожных инъекций КАН, вошли 274 пациента с РА, активным несмотря на лечение МТ. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: 150 мг 1 раз в 4 нед, 200 мг каждые 3 нед, «насыщающая» доза 600 мг, затем 300 мг каждые 2 нед и ПЛ. Установлено, что КАН в дозе 150 мг каждые 4 нед эффективнее ПЛ по ACR 50 (26,5% против 11,4%; $p = 0,028$), а также динамике индекса DAS 28, HAQ, FACIT-Fatigue. Эти данные должны стимулировать продолжение исследования этого препарата при РА. Следует также подчеркнуть, что препарат официально зарегистрирован для лечения некоторых аутовоспалительных заболеваний и продемонстрировал высокую эффективность при системном варианте ювенильного идиопатического артрита и подагрическом артрите [64, 68, 69].

Анти-В-клеточная терапия

Окрелизумаб

Окрелизумаб (ОКР, Ocrelizumab) — гуманизированные антитела к CD20 В-клеток, которые отличаются от ритуксимаба (РТМ) тем, что взаимодействуют с другим эпитопом этой молекулы. Полагают также, что ОКР обладает более выраженной способностью индуцировать антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, чем комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность клеток-мишеней [70], и за счет этого вызывать менее выраженные НЭ (в первую очередь инфузионные реакции), чем РТМ. В настоящее время завершено несколько РПКИ фазы I—III, касающиеся эффективности и безопасности ОКР при РА, в том числе ACTION (A randomized placebo-ConTrolled, blinded, phase I/I study of escalatIng

doses of Ocrelizumab in patients with moderate to severe RA on stable doses of concomitant MTX) [71]. FILM (Safety and efficacy of ocrelizumab in combination with Methotrexate) [72], STAGE (Study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared to placebo in patients with Active rheumatoid arthritis continuing Methotrexate treatment) [73] и SCRIPT (Study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared with Placebo in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to at least one anti-TNF therapy) [74]. В целом полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности ОКР при различных вариантах РА, в том числе резистентных к МТ и ингибиторам ФНО α . При этом доза 500 мг была несколько более эффективна, чем 200 мг (по крайней мере в отношении торможения деструкции суставов у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α) [74], однако ассоциировалась с увеличением частоты инфекционных осложнений. Поскольку явных преимуществ ОКР перед РТМ в отношении эффективности и безопасности не отмечено, дальнейшие исследования этого препарата в ревматологии не планируются.

Офатамуаб

Офатамуаб (ОФА; Ofatumumab) — полностью человеческие моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов. Он отличается от РТМ тем, что взаимодействует с другим эпитопом молекулы CD20, который расположен максимально близко к мембране В-клеток [75]. Показано, что ОФА более сильно связывается с C1q-компонентом комплемента, чем РТМ, и за счет этого вызывает более сильный лизис клеток-мишеней. В настоящее время препарат был официально зарегистрирован для лечения хронического лимфолейкоза, резистентного к флударабину и алемтузумабу. Препарат вводится внутривенно в дозе 700 мг 2 раза с промежутком в 2 нед. Предварительные результаты РПКИ (фаза I—III) [76, 77] свидетельствуют о высокой эффективности (сравнимой с РТМ), но и приемлемой частоте НЭ. Это определяет перспективность дальнейших исследований места ОФА в лечении РА.

Место других анти-В-клеточных препаратов — *эпратузамаба (Epratuzumab)*, представляющего собой гуманизированные моноклональные антитела к CD22-молекуле В-клеток, и *вертузамаба (Vertuzumab)* — полностью человеческие моноклональные антитела к комплементарному участку CD20 — требует дальнейшего изучения. Следует обратить внимание на то, что эпратузамаб, в отличие от других антител, не вызывает лизис В-клеток, а модулирует их активность. В настоящее время препарат проходит клиническую апробацию для лечения синдрома Шегрена и СКВ [78].

Другие анти-В-клеточные препараты

Успехи, достигнутые в лечении РА с использованием препаратов, вызывающих деpleцию В-клеток, привлекли внимание к изучению других подходов к анти-В-клеточной терапии при РА [78]. В качестве перспектив-

ной мишени рассматриваются BLyS (B-Lymphocyte Stimulator) и APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) — два тесно связанных между собой цитокина, участвующих в регуляции созревания, пролиферации и функциональной активности В-клеток [79]. Эти цитокины связываются с мембранными рецепторами, такими как TACI, BCMA и BAFF, но с разной аффинностью. В сыворотке и синовиальной жидкости пациентов с РА отмечается увеличение концентрации растворимых BLyS и APRIL [80, 81], что подтверждает роль активации В-клеток в развитии заболевания.

Атацицепт (Atacicept) — рекомбинантный белок, представляющий собой внеклеточный связывающий участок TACI, взаимодействующий с BLyS и APRIL, соединенный с Fc-фрагментом IgG1 человека. Его биологическая активность связана с предотвращением взаимодействия BLyS и APRIL с соответствующими рецепторами. В настоящее время завершено три РПКИ фазы I/II, посвященных оценке эффективности препарата при РА [82–84]. Несмотря на очевидное влияние лечения на лабораторные маркеры РА, а именно снижение концентрации иммуноглобулинов, титров РФ и АЦЦП, значительного эффекта в отношении клинических проявлений РА не отмечено. Предполагается, что атацицепт может быть компонентом анти-В-клеточной терапии, учитывая выраженное повышение концентрации BLyS у пациентов с РА на фоне терапии РТМ. Однако планируется ли проведение таких испытаний в настоящее время, не ясно.

Другой интересный подход к анти-В-клеточной терапии связан с применением препарата *белимуаб (Belimumab, Бенлиста)*, представляющего собой полностью человеческие моноклональные антитела к BLyS [85]. Следует особо подчеркнуть, что белимуаб продемонстрировал высокую эффективность при СКВ и является первым ГИБП, официально зарегистрированным для лечения этого заболевания. В настоящее время проведены исследования фазы I/II, в которых продемонстрирована определенная клиническая и лабораторная эффективность белимуаба при РА [86–88], однако перспективы дальнейшего изучения этого препарата (как и атацицепта) остаются неясными.

LY2127399 представляют собой человеческие моноклональные антитела к BAFF. В рамках фазы II РПКИ препарат продемонстрировал определенную клиническую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с активным РА, резистентным к МТ [89]. В настоящее время запланирована серия исследований, касающихся изучения эффективности препарата у различных групп пациентов с РА [90–94].

Таким образом, исследования, касающиеся поиска новых терапевтических «мишеней» при РА, активно продолжаются. Можно надеяться, что эти исследования в сочетании с углублением представлений о «патогенетических» субтипах РА создадут предпосылки для существенного прогресса в лечении этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor P.C., Feldman M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:578–82.
2. Feldman M., Maini R. Anti-TNF therapy, from rationale to standard of care: what lessons has it taught us. *J Immunol* 2010;185(2):791–4.
3. Van Vollenhoven R.F. Unresolved issues in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:205–15.
4. Autoimmunity treatment (2009–2011). www.reportlinker.com
5. St Clair E.W. Novel targeted therapies for autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2009;21:648–57.
6. Genovese M.C., Covarrubias A., Leon G. et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIb noninferiority study in patients with inadequate response to methotrexate. *Arthr Rheum* 2011;63:2854–64.
7. Corbo M., Valencia X., Raymond R. et al. Subcutaneous administration of abatacept in patients with rheumatoid arthritis: pharmacokinetics, safety and immunogenicity. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):574.
8. Nash P., Nayiger S., Genovese M.C. et al. Low immunogenicity, consistent safety and sustained clinical efficacy over 18 months of subcutaneous (SC) administration of abatacept (ABA) with or without methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (RA): results from a phase III study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):97.
9. Kaine J., Gladstein G., Strusberg I. et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (Phase IIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis* 2012;71:38–44.
10. Keystone E.C., Kremer J.M., Russell A. et al. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIb ATTUNE study. *Ann Rheum Dis* 2012;12 Feb.
11. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. *Науч-практич ревматол* 2011;6:46–56.
12. Ohta S., Tsuru T., Terao K. et al. Optimal dose prediction by pharmacokinetic and biomarker response of subcutaneous tocilizumab treatment: a phase I/II study evaluating the safety, pharmacokinetics and clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2010;62:S1115.
13. Shakib J., Sepehr F., Smith B. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ALD518 (BMS-945429), a high-affinity monoclonal antibody directed against interleukin-6 (IL-6) administered by subcutaneous injection: a phase I trial. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl. 10):1124.
14. Mease P., Strand V., Shalamberidze L. et al. A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled study of BMS945429 (ALD518) in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2012;Feb 2012.
15. Strand V., Shalamberidze L., Dimic A. et al. BMS-945429 (ALD518), a high-affinity anti-interleukin-6 monoclonal antibody, is associated with improvements in health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):621.
16. Taub R. Hepatoprotection via the IL-6/Stat3 pathway. *J Clin Invest* 2003;112:978–80.
17. ClinicalTrials.gov. Phase IIB rheumatoid arthritis dose ranging study for BMS-945429 in subjects who are not responding to methotrexate. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01373151>
18. Sanofi and Regeneron report positive phase 2b trial results with sarilumab in rheumatoid arthritis [press release]. Paris, France, and Tarrytown, NY: PR Newswire; July 12, 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://www.reuters.com/article/2011/07/12/idUS215877+12-Jul-2011+PRN20110712>
19. Radin A.R., Mellis S.J., Jasson M. et al. REGN88/SAR153191, a fully-human interleukin-6 receptor monoclonal antibody, reduced acute phase reactants in patients with rheumatoid arthritis: preliminary observations from phase I studies. *Arthr Rheum* 2010;S1121.
20. ClinicalTrials.gov. Evaluation of SAR153191 (REGN88) on top of methotrexate in rheumatoid arthritis patients (MOBILITY). 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01061736>
21. ClinicalTrials.gov. Effect of SAR153191 (REGN88) with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who failed TNF- α blockers. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01217814>
22. ClinicalTrials.gov. Long term evaluation of SAR153191 (REGN88) on top of disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients (ABILITY). 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01146652>
23. Xu Z., Bouman-Thio E., Comisar C. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of a human anti-IL-6 monoclonal antibody (sirukumab) in healthy subjects in a first-in-human study. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:270–81.
24. Hsu B., Zhou B., Smolen J.S., Weinblatt M.E. Proof-of-concept for CNTO 136, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):459.
25. ClinicalTrials.gov. A study of the effectiveness and safety of CNTO 136 in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00718718>
26. Hickling M., Golor G., Jullion A. et al. Safety and pharmacokinetics of CDP6038, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered by subcutaneous injection and intravenous infusion to healthy male volunteers: a phase I study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):471.
27. ClinicalTrials.gov. To evaluate the blood levels and safety of IV and subcutaneous CDP6038 in subjects with rheumatoid arthritis using methotrexate. 2010. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009242>
28. ClinicalTrials.gov. Open-label study to assess the safety and efficacy of CDP6038 in patients who completed RA0056. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01296711>
29. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of CDP6038 in patients with rheumatoid arthritis with an unsuccessful response to anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242488>
30. Baker J.F., Bendit M.C., Campanile M. et al. A randomised, single-blind, placebo-controlled dose escalation study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of a single intravenous infusion of GSK315234 in healthy volunteers. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl. 10):427.
31. ClinicalTrials.gov. Phase II study evaluating the safety and efficacy of GSK315234 in patients with rheumatoid arthritis. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00674635>
32. Fleischmann R., Sayiager S., Louw S. et al. A multiple ascending dose/proof of concept study of ATN-10-3 (ozoralizumab) in rheumatoid arthritis subjects on a Background of Methotrexate. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl. 10):2630.
33. ClinicalTrials.gov. Study evaluating multiple doses of ATN-103 in subjects with active rheumatoid arthritis. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00959036>
34. ClinicalTrials.gov. Study evaluating long-term safety of ATN-103 in subjects with rheumatoid arthritis. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01063803>
35. Moise P., Korn T., Kuchroo V.K. Interleukin-17 and type 17 helper N cells. *N Engl J Med* 2009;361:888–98.
36. Lubbert E. IL17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine* 2008;41:84–91.

37. Durez P., Chindalore V., Wittmer B. et al. AIN457, an anti-IL-17 antibody, shows good safety and induces clinical responses in patients with active rheumatoid arthritis (RA) despite methotrexate therapy in a randomized double-blind proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):iii125.
38. Genovese M., Durez P., Richards H. et al. Secukinumab (AIN457) showed a rapid decrease of disease activity in patients with active rheumatoid arthritis including those with high inflammatory burden. Abstract FRI0308. Presented at: EULAR Congress; May 25–28, 2011; London, England.
39. ClinicalTrials.gov. Efficacy at 24 weeks and safety, tolerability and long term efficacy up to 1 year of secukinumab (AIN457) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor α (anti-TNF α) agents. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01350804>
40. ClinicalTrials.gov. Efficacy at 24 weeks and safety, tolerability and long term efficacy up to 2 years of secukinumab (AIN457) in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF α agents. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01377012>
41. ClinicalTrials.gov. Double blind, placebo-controlled, study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of AIN457 in rheumatoid arthritis patients. 2010. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00669942>
42. ClinicalTrials.gov. Double blind, placebo-controlled, study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of AIN457 in rheumatoid arthritis patients. 2010. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00669942>
43. ClinicalTrials.gov. Efficacy, safety and tolerability of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01359943>
44. Genovese M.C., van den Bosch F., Roberson S.A. et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthr Rheum* 2010;62:929–39.
45. ClinicalTrials.gov. A study in patients with rheumatoid arthritis. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00966875>
46. ClinicalTrials.gov. Multiple-dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of AMG 827 in subjects with rheumatoid arthritis. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00771030>
47. ClinicalTrials.gov. AMG 827 in rheumatoid arthritis subjects with inadequate response to methotrexate. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950989>
48. Hamilton J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nar Rev Immunol* 2008;8:533–44.
49. Burmester G.R., Feist E., Sleeman M.A. et al. Mavrilimumab, a human monoclonal antibody targeting GM-CSF receptor, in subjects with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I, first-in-human study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:21542–9.
50. ClinicalTrials.gov. Study of KB003 in biologics-inadequate rheumatoid arthritis. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00995449>
51. Szekanecz Z., Koch A.E., Tak P.P. Chemokine and chemokine receptor blockade in arthritis, a prototype of immune-mediated inflammatory disease. *Ned J Med* 2011;69:356–66.
52. Yellin M., Palienko I., Balanescu A. et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human anti-CXCL10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2011;23 Oct (on line).
53. Van Kuijk A.W., Vergunst C.E., Gerlag D.M. et al. CC5 blockade in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2013–6.
54. Emy B., Luca D., Offutt C. et al. Safety, pharmacokinetics, and biologic activity of pateclizumab, a novel monoclonal antibody targeting lymphotoxin: results of a phase I randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Res Ther* 2012;14:R6.
55. Calmon-Hamaty F., Combe B., Hahne M., Morel J. Lymphotoxin a stimulates proliferation and pro-inflammatory cytokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cytokine* 2011;53:207–14.
56. Browning J.L. Inhibition of the lymphotoxin pathway as a therapy for autoimmune disease. *Immunol Rev* 2008;223:202–20.
57. ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the efficacy and safety of MLTA3698A in combination with a disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) compared with adalimumab in combination with a DMARD in patients with active rheumatoid arthritis. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225393>
58. Baldassare A., Fiechtner J., Filipowicz-Sosnowska A. et al. Preliminary safety and efficacy of baminercept alfa (BG9924, LTBR-IG) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. 2):86.
59. Genovese M.C., Greenwald M.W., Alloway J.A. et al. Efficacy and safety of baminercept in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) results of the phase 2B study in the TNF-IR population. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl. 10):417.
60. ClinicalTrials.gov. BG9924 in combination with methotrexate for subjects with active rheumatoid arthritis. 2009. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00458861>
61. Boumans M.J.H., Houibers J.G.A., Verschueren P. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of the monoclonal antibody ASK8007 blocking osteopontin in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, placebo controlled, proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:180–5.
62. Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2007;9:203.
63. Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. IL-1 pathway in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:232–41.
64. Ильина А.Е., Станислав М.Л., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. *Науч-практич ревматол* 2011;1:62–71.
65. Dayer J.M. The pivotal role of interleukin 1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42(Suppl. 2):ii3–10.
66. Mertens M., Singh J. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systemic Review* 2009;1:CD005121.
67. Alten R., Gram H., Joosten L.A. et al. The human anti-IL-1 beta monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammatory models in mice and a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2008;10:67.
68. Alten R., Gomwz-Reino J., Durez P. et al. Efficacy and safety of the human anti-IL-1beta monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, phase II, dose-finding study. *BMC Musculoskeletal Dis* 2011;12:153.
69. Dhimolea E. Canakinumab. *mAbs* 2010;2:3–13.
70. Van der Kolk L.E., Grilo-Lopez A.J., Baars J.W. et al. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Br J Haematol* 2001;115:897–911.
71. Genovese M.C., Kaine J.L., Lowenstein M.B. et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthr Rheum* 2008;58:2652–61.
72. Stohl W., Gomez-Reino J., Olech E. et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in combination with methotrexate in MTX-naïve subjects with rheumatoid arthritis: the phase II FILM trial. *Ann Rheum Dis* 2012, Feb 2.
73. Rigby W., Tony H.-P., Oelke K. et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. The phase III STAGE Trial. *Arthr*

- Rheum 2012;64:350–9.
74. Tak P.P., Mease P.J., Genovese M.C. et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to at least one tumor necrosis factor inhibitor. *Arthr Rheum* 2012;64:360–70.
75. Lin T.S. Ofatumumab: a novel monoclonal anti-CD20 antibody. *Pharmacogenom Personoliz Med* 2010;3:51–9.
76. Ostergaard M., Baslund B., Rigby W. et al. Ofatumumab, a human anti-CD20 monoclonal antibody, for treatment of rheumatoid arthritis with an inadequate response to one or more disease-modifying antirheumatic drugs: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I/II study. *Arthr Rheum* 2010;62:2227–38.
77. Taylor P.C., Quattrocchi E., Mallett S. et al. Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, in biologically-naïve, rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;Aug 22.
78. Dorner T., Radbruch A., Burmester G.R. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol* 2009 (on line).
79. Cancro M.P. The DLyS/BAFF family of ligand and receptor: key targets in the therapy and understanding of autoimmunity. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl. III):iii34–iii36.
80. Cheema G.S., Roschke V., Hilbert D.M. et al. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthr Rheum* 2001;44:1313–9.
81. Tan S.M., Xu D., Roschke V. et al. Local production of B lymphocyte stimulator protein and APRIL in arthritis joints of patients with inflammatory arthritis. *Arthr Rheum* 2003;48:982–92.
82. Tak P.P., Thurling R.M., Rossier C. et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose escalation, single- and repeated-dose study. *Arthr Rheum* 2008;58:61–72.
83. Nestorov I., Munafo A., Papasouliotis O., Visich J. Pharmacokinetics and biological activity of atacicept in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2008;48:406–17.
84. Van Vollenhoven R.F., Kinnman N., Vincent E. et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase II, randomized placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2010;Sept 28.
85. Ding C. Belimumab, an anti-BLyS human monoclonal antibody for potential treatment of inflammatory autoimmune diseases. *Exp Opin Biol Ther* 2008;8:1805–15.
86. Genovese M., Filipowicz-Sosnovska A., Merrill J. et al. Differential responsiveness to belimumab (BmAb) in combination with standard of care therapy in RF+, TNF-inhibitor and methotrexate partial responder subgroups of subjects with moderate-severe rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2005;59:S738.
87. McKay J., Chwalinska-Sadowska H., Boling E. et al. Belimumab (BmAb). A fully human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator (BLyS), combined with standard care therapy reduced the signs and symptoms of rheumatoid arthritis. In a heterogeneous subject population. *Arthr Rheum* 2005;52:S710–S711.
88. Stohl W., Chatham W., Weisman M. et al. Belimumab (BmAb), a novel fully human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator (BLyS), selectively modulates B-cell subpopulations and immunoglobulins in the heterogeneous rheumatoid arthritis subjects population. *Arthr Rheum* 2005;51:S444.
89. Genovese M.C., Bojin S., Biagini M. et al. Effects on B cells, safety and efficacy of LY2127399, a novel anti-BAFF MAB, in patients with active rheumatoid arthritis. Abstract OP0052. Presented at: EULAR Congress; June 16–19, 2010; Rome, Italy.
90. ClinicalTrials.gov. A study for patients with active rheumatoid arthritis despite ongoing methotrexate therapy. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00785928>
91. ClinicalTrials.gov. A rheumatoid arthritis study in patients on a background treatment of methotrexate (FLEX M). 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01198002>
92. ClinicalTrials.gov. A rheumatoid arthritis study in patients (FLEX O). 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202760>
93. ClinicalTrials.gov. A study in patients with rheumatoid arthritis (FLEX V). 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202773>
94. ClinicalTrials.gov. An open label study for patients with rheumatoid arthritis. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01215942>