

Эффективность и безопасность сарилумаба у больных ревматоидным артритом

Г.В. Лукина, д.м.н., проф.^{1,2}, Н.В. Муравьева, к.м.н.¹, Б.С. Белов, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Галина Викторовна Лукина, gvl3@yandex.ru

Для цитирования: Лукина Г.В., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Эффективность и безопасность сарилумаба у больных ревматоидным артритом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 36–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-36-43

Перспективным направлением в терапии ревматоидного артрита является использование моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6.

В статье представлены данные исследований эффективности и безопасности сарилумаба при ревматоидном артрите. Рассмотрены основные факторы, которые необходимо учитывать при назначении препаратов этой группы таким больным.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерлейкин 6, сарилумаб

Введение

Согласно современным представлениям, центральное место в развитии хронического воспаления при ревматоидном артрите (РА) занимают провоспалительные цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкины (ИЛ) 6, 1, 17. Подавление их активности, синтеза или внутриклеточной сигнализации рассматривается как перспективное направление в лечении РА [1, 2]. Наиболее привлекательной терапевтической мишенью является ИЛ-6. Это один из основных цитокинов, сы-вороточный уровень которого

коррелирует с активностью ревматоидного артрита [3].

Интерлейкин 6 характеризуется широким спектром системной и локальной активности. Он воздействует на разные типы клеток. Данные относительно его биологических эффектов представлены в ряде обзоров [1, 2, 4–6].

Первый ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб был внедрен в клиническую практику в 2010 г. Препарат представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (мАТ), которые, связываясь с мембраносвязанными и растворимыми ИЛ-6-рецепторами, ингибируют

оба сигнальных пути ИЛ-6-зависимой клеточной активации [4]. Данные российских и международных исследований свидетельствуют о быстром и стойком эффекте тоцилизумаба при РА, улучшении на его фоне качества жизни пациентов, замедлении прогрессирования деструкции суставов, положительной динамике ультразвуковых признаков суставного воспаления, а также о приемлемой безопасности препарата [1, 2]. Кроме того, в ходе их проведения были установлены иммуногенетические предикторы ответа на терапию. Полученные результаты стали предпосылкой для разработки других типов мАТ, ингибирующих эффекты ИЛ-6, таких как сарилумаб, сирукумаб, клазакизумаб, олокизумаб.

В настоящем обзоре будут рассмотрены эффективность и безопасность сарилумаба (препарат Кевзара, компания «Санofi»). Сарилумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к рецепторам ИЛ-6. Препарат с высокой степенью аффинности связы-



вается с мембраносвязанными и растворимыми рецепторами ИЛ-6, дозозависимым образом блокируя оба пути сигнализации ИЛ-6, без активации комплемент-зависимой или антитело-зависимой клеточной цитотоксичности [7].

Эффективность

В доклинических исследованиях установлено, что сарилумаб активно снижает острофазовые показатели, в том числе уровень С-реактивного белка (СРБ/CRP), и в целом хорошо переносится больными РА [8].

Первым крупным клиническим исследованием сарилумаба было двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование MOBILITY (The MOncloclonal antiBody to IL-6Rp In RA: a pivotal Trial with X-raY). Оно состояло из двух этапов. Задача этапа А (фазы II) [8] – изучить эффективность разных доз и режимов введения препарата. Продолжительность исследования составила 22 недели: четыре недели – скрининг, 12 недель – лечение, шесть недель – наблюдение. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет, активный РА длительностью не менее трех месяцев (число припухших суставов (ЧПС) ≥ 6 , число болезненных суставов (ЧБС) ≥ 8 , СРБ ≥ 1 мг/дл), несмотря на лечение метотрексатом, стабильная доза метотрексата (10–25 мг/нед) в течение шести недель и более до скрининга. Больные ($n = 306$) были рандомизированы на шесть групп. Первая группа получала сарилумаб в дозе 100 мг каждые две недели (200 мг в месяц), вторая – 150 мг каждые две недели (300 мг в месяц), третья – 100 мг еженедельно (400 мг в месяц), четвертая – 200 мг каждые две недели (400 мг в месяц), пятая группа – 150 мг еженедельно (600 мг в месяц). Препарат вводили подкожно. Шестая группа принимала плацебо.

Все пациенты также получали метотрексат в дозе 10–25 мг/нед. Первичной конечной точкой выбрано улучшение на 20% и более по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) на 12-й неделе терапии. Вторичными конечными точками были достижение ACR 50 и 70, динамика активности заболевания по основным параметрам ACR, индекса активности РА с учетом уровня СРБ (Disease Activity Score 28 – DAS 28 – CRP). Согласно полученным данным, в группе с самой высокой дозой сарилумаба (150 мг/нед, 600 мг/мес) 72% больных достигли ACR 20. В группе плацебо таковых было 46% ($p = 0,004$). Достоверное улучшение по сравнению с группой плацебо отмечено у 67% получавших сарилумаб в дозе 150 мг каждые две недели ($p = 0,03$), у 65% – в дозе 200 мг каждые две недели ($p = 0,04$). Больные, принимавшие 300 мг/мес и более, значимо чаще, чем пациенты группы плацебо, отвечали на терапию по критериям ACR 50 и 70. Аналогичные результаты получены в отношении уменьшения индекса активности РА, процента больных, достигших ремиссии, а также динамики снижения уровня СРБ. Вместе с тем самая низкая доза препарата (200 мг/мес) была неэффективной по всем параметрам. Эффективность сарилумаба не зависела от пола, расы, возраста, региона проживания, веса, индекса массы тела больных, курения, длительности РА, позитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, исходного уровня СРБ, количества базисных препаратов, применения генно-инженерных биологических препаратов. На основании результатов проведенного исследования более эффективными и удобными для применения были признаны дозы 150 и 200 мг каждые две недели. В дальнейшем они бы-

ли оценены в исследовании фазы III.

На этапе В (фазе III) рандомизированного клинического плацебо-контролируемого исследования MOBILITY приняли участие 1197 больных из 199 исследовательских центров 36 стран, в том числе России [9]. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 на три группы: плацебо, сарилумаб 150 или 200 мг каждые две недели. Все участники получали метотрексат в дозе 10–25 мг/нед. Продолжительность исследования составила 62 недели: четыре недели – скрининг, 52 недели – лечение, шесть недель – наблюдение. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет, активный РА продолжительностью не менее трех месяцев (ЧПС ≥ 6 , ЧБС ≥ 8 , уровень СРБ $\geq 0,6$ мг/дл), несмотря на лечение метотрексатом, стабильная доза метотрексата (10–25 мг/нед) в течение 12 недель и более до скрининга, наличие как минимум одной костной эрозии или позитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Первичные конечные точки эффективности терапии: улучшение на 20% и более по критериям ACR на 24-й неделе, динамика индекса оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI) на 16-й неделе и рентгенологических изменений (модифицированный индекс Шарпа) на 52-й неделе терапии. Вторичными конечными точками были ответ на терапию по критериям ACR 70, сохранявшийся шесть месяцев и более, динамика активности заболевания по основным параметрам критериев ACR, индекса DAS 28 – CRP, клинического индекса активности болезни (Clinical Disease Activity Index – CDAI). Начиная с 16-й недели пациентам, не достигшим улучшения на 20% и более по ЧПС и ЧБС в двух последовательных оценках, была предложена терапия сарилумабом в дозе 200 мг

каждые две недели. Согласно полученным данным, у получавших препарат в отличие принимавших плацебо зафиксировано статистически значимое улучшение по всем первичным конечным точкам ($p < 0,0001$ для всех оцениваемых параметров). Следует подчеркнуть, что в группах сарилумаба ответ по критериям ACR 20 и положительная динамика HAQ-DI сохранялись в течение всего периода исследования. Замедление рентгенологического прогрессирования (динамика образования эрозий и сужения суставной щели) было очевидным уже на 24-й неделе терапии. Кроме того, 13–15% больных, получавших сарилумаб, достигали ACR 70 менее чем за 24 недели, а также значимо чаще – ремиссии и низкой активности заболевания по DAS 28 – CRP и CDAI ($p < 0,0001$).

По завершении рандомизированного клинического плацебо-контролируемого исследования MOBILITY фазы III пациенты имели возможность продолжать терапию сарилумабом в дозе 200 мг каждые две недели. Данное исследование получило название EXTEND. Его целью была оценка долгосрочной эффективности [10, 11]. При выявлении нежелательных реакций (нейтропении, повышения уровня аланинаминотрансферазы) дозу препарата уменьшали до 150 мг. Установлено, что двухлетний и пятилетний профиль эффективности сарилумаба соответствовал ранее полученным данным. При этом стойкое клиническое улучшение по DAS 28 – CRP, CDAI, HAQ-DI сохранялось даже при снижении дозы. Лучшие результаты рентгенологического исследования отмечены у начавших лечение сарилумабом 200 мг каждые две недели, чем у получавших исходно плацебо/сарилумаб 150 мг и переведенных в дальнейшем на сарилумаб 200 мг. Это свидетельствует о необходимости раннего активного лечения РА.

Данные об эффективности сарилумаба, полученные в российской популяции ($n = 151$), сопоставимы с результатами исследования MOBILITY. Единственный нюанс – несмотря на замедление рентгенологического прогрессирования в группах сарилумаба по сравнению с группой плацебо, различия не достигли статистической значимости [7]. Это может объясняться малой выборкой пациентов.

Y. Tanaka и соавт. провели исследование КАКЕНАСИ фазы III в японской популяции больных РА [12]. КАКЕНАСИ – рандомизированное 52-недельное исследование в параллельных группах с 24-недельным двойным слепым плацебоконтролируемым периодом и последующим 28-недельным однократным неконтролируемым пролонгированным периодом. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:2:1:1 на следующие группы терапии: сарилумаб 150 мг каждые две недели, сарилумаб 200 мг каждые две недели, плацебо каждые две недели с переходом на 24-й неделе на сарилумаб 150 мг каждые две недели и плацебо каждые две недели с переходом на 24-й неделе на сарилумаб 200 мг каждые две недели. Результаты исследований КАКЕНАСИ и MOBILITY оказались сопоставимыми. Кроме того, через 12 недель терапии лучший контроль активности РА по ACR 50, ACR 70, DAS 28 – CRP $< 2,6$, CDAI $\leq 2,8$ отмечен у получавших сарилумаб в дозе 200 мг каждые две недели по сравнению с принимавшими его в дозе 150 мг каждые две недели. По мнению исследователей, эти результаты позволяют предположить, что сарилумаб в дозе 150 мг может быть достаточно эффективным, однако для более раннего достижения ремиссии может потребоваться доза 200 мг, что важно для прогноза РА.

В рандомизированное клиническое плацебоконтролируемое исследование TARGET фазы III были включены 546 пациентов

из 199 исследовательских центров 36 стран [13]. Больные были распределены на группы в соотношении 1:1:1. Первая группа получала сарилумаб в дозе 150 мг каждые две недели, вторая – в дозе 200 мг каждые две недели, третья – плацебо в сочетании с традиционными базисными препаратами. Продолжительность исследования составила 34 недели: четыре недели – скрининг, 24 недели – лечение, шесть недель – наблюдение. Критериями включения в исследования были возраст 18 лет и старше, активный РА продолжительностью не менее шести месяцев (ЧПС ≥ 6 , ЧБС ≥ 8 , уровень СРБ ≥ 8 мг/л), резистентность/непереносимость не менее одного препарата из группы ингибиторов ФНО-альфа, длительность базисной терапии (метотрексат, или лефлуномид, или сульфасалазин, или гидроксихлорохин, или их комбинация, за исключением комбинации метотрексата и лефлуномида) – 12 недель, стабильная доза базисного препарата в течение шести недель и более до скрининга. В качестве первичных конечных точек эффективности выбраны улучшение на 20% и более по критериям ACR на 24-й неделе терапии и динамика HAQ-DI на 12-й неделе. Вторичными конечными точками были ответ на лечение по критериям ACR 50 и 70, DAS 28 – CRP. Начиная с 12-й недели пациентам, не достигшим улучшения на 20% и более, была предложена терапия сарилумабом в дозе 200 мг каждые две недели. Согласно полученным данным, обе дозы препарата в отличие от плацебо обеспечивали статистически значимое улучшение по ACR 20 (отмечалось уже через восемь недель и сохранялось на протяжении 24 недель) и положительную динамику HAQ-DI (уже с четвертой недели лечения). Кроме того, получавшие сарилумаб достоверно чаще достигали ACR 50 и 70, DAS 28 – CRP.



Таким образом, результаты исследования TARGET согласуются с ранее полученными данными [9]. Доза 200 мг сарилумаба эффективнее дозы 150 мг [10–12].

В рандомизированном клиническом плацебоконтролируемом исследовании MONARCH фазы III сравнивалась эффективность монотерапии сарилумабом и адалимумабом [14]. Больные ($n = 369$) были рандомизированы в соотношении 1:1 на группу сарилумаба 200 мг каждые две недели плюс плацебо и группу адалимумаба 40 мг каждые две недели плюс плацебо. Продолжительность исследования составила 24 недели. Критериями включения в исследование были возраст 18 лет и старше, активный РА продолжительностью не менее трех месяцев (ЧПС ≥ 6 , ЧБС ≥ 8 , уровень СРБ ≥ 8 мг/л или скорость оседания эритроцитов (СОЭ/ESR) ≥ 28 мм/ч и DAS 28 – ESR $> 5,1$), резистентность к метотрексату или его непереносимость в адекватной дозе в течение 12 недель и более, отсутствие в анамнезе терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Первичной конечной точкой для оценки эффективности терапии была выбрана динамика DAS 28 – ESR на 24-й неделе. В качестве вторичных конечных точек – DAS 28 – ESR $< 2,6$, эффект по ACR 20, 50 и 70, динамика HAQ-DI. С 16-й недели пациентам, не достигшим улучшения на 20% и более по ЧПС и ЧБС, была увеличена доза плацебо в группе сарилумаба и частота введения адалимумаба. Последний вводили каждую неделю. У получавших сарилумаб динамика DAS 28 – ESR была достоверно лучше, чем у лечившихся адалимумабом ($p < 0,0001$). Кроме того, группа сарилумаба превосходила группу адалимумаба в достижении всех вторичных конечных точек. Различия между ними были статистически значимыми. Следует подчеркнуть, что преимущество сарилумаба

над адалимумабом наблюдалось уже на 12-й неделе ($p < 0,0001$). Более того, повышение частоты введения адалимумаба не привело к нивелированию ранее достигнутых результатов.

Необходимо отметить, что у получавших сарилумаб улучшение по CDAI было статистически значимым по сравнению с принимавшими плацебо. Это свидетельствует о том, что эффект сарилумаба при РА обусловлен не только ингибированием синтеза острофазовых белков [7, 9–14].

В связи с этим особый интерес представляют результаты исследования V. Strand и соавт. [15, 16], которые оценивали динамику показателей, отражающих мнение больных об исходах заболевания (patient-reported outcomes). Речь, в частности, идет об общей оценке активности болезни, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале, HAQ-DI, оценке качества жизни по SF-36, функциональной оценке терапии хронических болезней по FACIT-F, производительности труда при ревматоидном артрите по WPS-RA, влиянии болезни по RAID. Установлено, что терапия сарилумабом в отличие от плацебо статистически значимо приводила к уменьшению утренней скованности, боли, усталости, улучшению общего состояния здоровья, физической активности, уменьшала влияние РА на производительность труда, участие в семейных, социальных/развлекательных мероприятиях, а следовательно, повышала качество жизни больных. Эти эффекты отмечались уже со второй недели лечения и сохранялись в течение 52 недель. По мнению исследователей, полученные данные свидетельствуют о долгосрочных преимуществах сарилумаба.

Безопасность

В 12-недельном исследовании MOBILITY (этап А) продемонстрировано, что независимо

от дозы сарилумаба нежелательные явления встречались в 43–72% случаев. В группе плацебо таковых было 47%. Наиболее частыми ($\geq 5\%$ пациентов) были нетяжелые инфекции (инфекции верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы), нейтропения, транзиторное повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы и липидов, легкие и умеренные реакции в месте инъекций.

Прекратили лечение 24 пациента, применявших сарилумаб, 13 из них получали его в дозе 100 мг/нед. Поэтому данный режим приема не был зарегистрирован. Основными причинами прекращения лечения были развитие нейтропении и инфекции (одна мочевого тракта, вызванная *Escherichia coli*, одна инфекция, связанная с *Herpes zoster*). При этом четкой связи между снижением количества нейтрофилов и частотой инфицирования не выявлено. Серьезных инфекций не отмечено [8].

Согласно результатам исследования MOBILITY (этап В), нежелательные реакции в группах сарилумаба регистрировались чаще, чем в группе плацебо [9]. При этом наиболее частыми в каждой группе были легкие и умеренные инфекции. Серьезные инфекции отмечены у 2,6, 4,0 и 2,3% получавших 150 или 200 мг сарилумаба или плацебо соответственно. Оппортунистические инфекции зарегистрированы у трех больных, принимавших препарат в дозе 150 мг (у всех *Herpes zoster*), у четырех – в дозе 200 мг (три случая *Herpes zoster*, один случай бронхита, обусловленного *Candida spp.*). Среди получавших плацебо выявлено два случая (у всех *Herpes zoster*). Развития туберкулеза не зафиксировано. В ходе исследования выявлено восемь пациентов с новообразованиями, главным образом кожи и молочной железы. О случаях лимфомы не сообщалось. Перфорация нижних отделов желудочно-кишечного тракта и ана-

филаксия не зарегистрированы. Наиболее частыми реакциями в месте инъекции были эритема, зуд и сыпь. В большинстве случаев они были легкой или умеренной степени.

Отмена терапии чаще происходила в группах сарилумаба, чем в группе плацебо. Таковая была связана с инфекциями, нейтропенией и повышением уровня трансаминаз. Связь между степенью выраженности нейтропении и частотой возникновения инфекций не обнаружена. Повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы (чаще одна – три нормы), как правило, было бессимптомным и транзиторным. Более высокие уровни трансаминаз, по мнению исследователей, могли иметь альтернативные причины, в частности желчнокаменная болезнь. Повышение уровня липидов чаще отмечалось в группах сарилумаба. В ряде случаев это требовало назначения или коррекции дозы статинов.

Аналогичные данные в отношении безопасности сарилумаба получены в других исследованиях, в том числе долгосрочных [7, 10–13].

В исследовании MONARCH продемонстрирован сопоставимый профиль безопасности сарилумаба и адалимумаба [14]. Частота инфекций в разных группах терапии была одинаковой – 28,8 и 27,7% соответственно. По два пациента в каждой группе перенесли серьезную инфекцию – инфекционный бурсит и мастит в группе сарилумаба, бактериальный артрит и инфекция верхних дыхательных путей в группе адалимумаба. Наиболее распространенными нежелательными реакциями при лечении сарилумабом были нейтропения и эритема в месте инъекции, адалимумабом – случайная передозировка, головная боль и дислипидемия. Повышение уровня трансаминаз было сходным в обеих группах. Ни в одной из групп не зарегистрировано случаев перфорации желудочно-кишечного тракта, анафилаксии,

волчаночноподобного синдрома. При переключении с адалимумаба на сарилумаб профили безопасности в группах не различались, что указывает на возможность перевода больных с одного указанного препарата на другой без риска возникновения каких-либо осложнений [17].

В отношении профиля безопасности сарилумаба и тоцилизумаба также не выявлено клинически значимых различий, включая частоту и тип нежелательных реакций. Не обнаружено также связи между нейтропенией и увеличением частоты инфекций при терапии обоими препаратами [18].

Особый интерес представляют данные по долгосрочной (в течение семи лет) безопасности сарилумаба у 2887 пациентов, получавших его в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами, и у 471 больного – в виде монотерапии [19]. Наиболее частыми нежелательными реакциями как при комбинированной, так и при монотерапии были нейтропения, эритема в месте инъекции и инфекция верхних дыхательных путей. Самыми распространенными, приведшими к прекращению лечения, – нейтропения, повышение уровня аланинаминотрансферазы и локальная инфекция *Herpes zoster*. Наиболее частыми серьезными инфекциями на фоне комбинированной терапии признаны пневмония (44 (1,5%) пациента), целлюлит (23 (0,8%)) и рожа (9 (0,3%)). При проведении монотерапии серьезные инфекции встречались реже (7 (1,5%) случаев). Частота оппортунистических инфекций, включая *Herpes zoster* (локальные формы) и туберкулез, составила 0,9 и 0,7 на 100 пациенто-лет в группе комбинированной и монотерапии соответственно. С увеличением тяжести нейтропении нарастания инфицирования и возникновения серьезных инфекций не зафиксировано. Повышение уровня липидов

регистрировалось с частотой 6,1 и 2,2 на 100 пациенто-лет при комбинированном лечении и монотерапии соответственно. При этом частота сердечно-сосудистых и тромбоемболических осложнений была такой же, как в общей популяции пациентов с РА. Заболеваемость злокачественными новообразованиями составила 0,7 и 0,6 на 100 пациенто-лет в группе комбинированной и монотерапии соответственно, что не отличалось от популяции пациентов с РА. Встречаемость гиперферментемии при лечении сарилумабом и тоцилизумабом оказалась сопоставимой. Повышение уровня аланинаминотрансферазы при комбинированной терапии сарилумабом и метотрексатом по сравнению с монотерапией сарилумабом, вероятно, отражает гепатотоксичные эффекты метотрексата.

Частота перфорации желудочно-кишечного тракта при применении сарилумаба оказалась ниже, чем при применении тоцилизумаба. Более того, большинство больных, перенесших таковую на фоне терапии сарилумабом, принимали также нестероидные противовоспалительные препараты и/или глюкокортикостероиды. Данные препараты являются известными факторами риска развития этого тяжелого осложнения у больных РА.

Примечательно, что по мере увеличения длительности приема сарилумаба частота возникновения кожных реакций в месте введения препарата заметно снижалась.

Анафилактических реакций не отмечено.

Однако в литературе описан единственный на сегодняшний день случай возникновения инфекции *Mycobacterium chelonae at the situ* у больной РА 62 лет на фоне пятилетней комбинированной терапии сарилумабом и глюкокортикостероидами в низких дозах. В месте введения сарилумаба развился язвенный процесс, не сопровождающийся



КЕВЗАРА®:

КОНТРОЛЬ
над суставными
и системными
проявлениями
ревматоидного
артрита¹⁻¹⁰

КЕВЗАРА® – полностью человеческое моноклональное антитело, ингибитор к рецептору ИЛ-6 второго поколения для:

- Био-наивных пациентов^{1,2}
- Пациентов с неадекватным или недостаточным ответом на ингибиторы ФНО- α ^{1,4}
- Пациентов с непереносимостью метотрексата^{1,3}

реклама

**Рекомендуемая
доза – 200 мг**
подкожно каждые 2 недели

**Доступны 2 дозы:
200 мг и 150 мг**
Доза 150 мг – для коррекции
нежелательных реакций*

**Возможность хранения
до 2 недель**
при температуре не выше 25°C
после извлечения
из холодильника

GZEA-SARI19.02.0034

- Нейтропения, тромбоцитопения, повышение активности «печеночных» ферментов
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кевзара® РУ № АП-005185 от 19.11.18. **2.** Genovese MC, et al. Arthritis Rheumatol. 2015;67(6):1424-37. **3.** Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76(5):840-7. **4.** Fleischmann R, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69(2):277-90. **5.** Strand V, et al. RMD Open. 2017;3(1):e000416. **6.** Gabay C, et al. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl. 2):570. **7.** Genovese MC, et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10):A1822. **8.** Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77(suppl 2):SAT0172. Amsterdam, The Netherlands. **9.** Burmester GR, et al. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract # 1582. **10.** Fleischmann R, et al. ACR 2018. Abstract ARHP 2527.
Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кевзара® (сарилумаб). Регистрационный номер АП-005185 от 19.11.2018 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. **Фармакологические свойства:** сарилумаб – человеческое моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6). **Показания к применению:** препарат Кевзара® в комбинации с метотрексатом показан для лечения ревматоидного артрита умеренной или высокой степени активности у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию одним или несколькими БМАРП или при их непереносимости. Препарат Кевзара® может назначаться в монотерапии при непереносимости метотрексата или при нецелесообразности терапии метотрексатом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; активные серьезные инфекционные заболевания; дети в возрасте до 18 лет в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью у детей с ревматоидным артритом. **С осторожностью:** у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией; серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекции; после контакта с больными туберкулезом; проживавших или посещавших регионы, эндемичные по туберкулезу или микозам; у пациентов с ВИЧ-инфекцией; у пациентов с повышенным риском развития перфорации желудочно-кишечного тракта; у пациентов пожилого возраста; ограничения по применению препарата в зависимости от возраста пациента приведены в разделе «Способ применения и дозы». **Способ применения и дозы:** лечение препаратом Кевзара® должно назначаться и проводиться под контролем специалистов, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита. Рекомендуемая доза препарата Кевзара® составляет 200 мг 1 раз каждые 2 недели. При развитии нейтропении, тромбоцитопении, повышении активности «печеночных» ферментов рекомендуется уменьшить дозу с 200 мг 1 раз каждые 2 недели до 150 мг 1 раз каждые 2 недели. **Препарат Кевзара® вводит подкожно. Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях, были нейтропения, повышение активности АЛТ, артрита в месте инъекции, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были инфекции.

щийся повышением СОЭ, СРБ, лейкоцитов и не отвечающий на применение Амоксиклава. Доказательств гранулематозного процесса обнаружено не было. При микробиологическом обследовании выявлены *E. coli* и *Mycobacterium chelonae*, чувствительные к кларитромицину и ципрофлоксацину. Сарилумаб был отменен, проводимая в течение четырех месяцев антибактериальная терапия способствовала купированию процесса [20].

Иммуногенность

Согласно существующим клиническим рекомендациям, применение генно-инженерных биологических препаратов показано пациентам с РА, резистентным к традиционным базисным препаратам. Однако у ряда больных применение последних невозможно из-за наличия противопоказаний или вследствие развития нежелательных реакций. Поэтому у таких пациентов оправданна монотерапия генно-инженерными биологическими препаратами. Однако таковая может ассоциироваться с синтезом антилекарственных антител, что приводит к снижению эффективности лечения и увеличению риска развития нежелательных реакций. В связи со сказанным представляют интерес результаты исследования A.F. Wells и соавт., в котором оценивались иммуногенность, эффективность и безопасность сарилумаба в дозах 150 и 200 мг у 132 больных РА. Через 24 недели терапии эффективность по ACR 20/50/70 отмечена у 73,8/53,8/29,2% больных,

получавших сарилумаб в дозе 150 мг каждые две недели, и у 71,6/50,7/29,9% принимавших препарат в дозе 200 мг каждые две недели. Стойкое, но в низких титрах повышение уровня антилекарственных антител выявлено у 12,3% получавших сарилумаб 150 мг, в том числе нейтрализующих антител – у 10,8%, и у 6,1% принимавших препарат в дозе 200 мг, в том числе нейтрализующих антител – у 3,0%. Ни у одного из пациентов с положительным ответом на антилекарственные антитела не отмечено снижение эффективности терапии. Не было доказательств влияния положительного статуса антилекарственных антител на частоту случаев развития нежелательных реакций, в том числе реакций гиперчувствительности. Случаев анафилаксии зарегистрировано не было [21]. Аналогичные данные получены в других исследованиях [8, 9, 13, 14].

Заключение

Данные литературы убедительно демонстрируют эффективность и безопасность сарилумаба у больных РА. Не вызывает сомнения, что в ближайшем будущем препарат займет достойное место в алгоритмах лечения РА. Он позволяет улучшить не только результаты терапии, но и приверженность ей [22]. Однако при назначении больным РА препаратов, блокирующих рецепторы ИЛ-6 (включая сарилумаб), необходимо учитывать следующие факторы [23]:

- применение указанных препаратов в качестве первого генно-ин-

женерного биологического препарата наиболее целесообразно у пациентов с ярко выраженными конституциональными проявлениями патологии (боль во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудение, бессонница, лихорадка) и лабораторными нарушениями (значительное увеличение концентрации СРБ, тяжелая анемия);

- на фоне терапии этими препаратами необходим тщательный мониторинг абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов, печеночных ферментов, липидного профиля (для тоцилизумаба – каждый месяц в течение первых шести месяцев терапии, для сарилумаба – первый контроль через четыре – восемь недель от начала терапии, далее нейтрофилы, тромбоциты по показаниям, трансаминазы и липиды каждые три и шесть месяцев соответственно);
- при использовании данных препаратов показан тщательный мониторинг инфекционных осложнений, поскольку они снижают выраженность клинических и лабораторных проявлений острофазового воспалительного ответа. ☼

Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Литература

1. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 4. С. 416–427.
2. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных заболеваниях: достижения, перспективы и надежды // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55. № 6. С. 590–599.
3. June R.R., Olsen N.J. Room for the more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis // Expert Opin. Biol. Ther. 2016. Vol. 16. № 10. P. 1303–1309.
4. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013.
5. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease // Nat. Immunol. 2015. Vol. 16. № 5. P. 448–457.
6. Calabrese L.H., Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. Vol. 10. № 12. P. 720–727.



7. Насонов Е.Л., Станислав М.Л., Раскина Т.А. и др. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY) // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57. № 2. С. 142–148.
8. Huizinga T.W., Fleischmann R.M., Jasson M. et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ra in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 9. P. 1626–1634.
9. Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A.J. et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study // Arthritis Rheum. 2015. Vol. 67. № 6. P. 1424–1437.
10. Genovese M.C., van Adelsberg J., Fan C. et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes // Rheumatology (Oxford). 2018. Vol. 57. № 8. P. 1423–1431.
11. Genovese M.C., van der Heijde D., Lin Y. et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment // RMD Open. 2019. Vol. 5. № 2. P. e000887.
12. Tanaka Y., Wada K., Takahashi Y. et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan // Arthritis Res. Ther. 2019. Vol. 21. № 1. P. 79.
13. Fleischmann R., Adelsberg J., Lin Y. et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors // Arthritis Rheum. 2017. Vol. 69. № 2. P. 277–290.
14. Burmester G.R., Lin Y., Patel R. et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 5. P. 840–847.
15. Strand V., Kosinski M., Chen C. et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial // Arthritis Res. Ther. 2016. Vol. 18. ID 198.
16. Strand V., Reaney M., Chen C. et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors // RMD Open. 2017. Vol. 3. № 1. P. e000416.
17. Burmester G.R., Strand V., Rubbert-Roth A. et al. Safety and efficacy of switching from adalimumab to sarilumab in patients with rheumatoid arthritis in the ongoing MONARCH open-label extension // RMD Open. 2019. Vol. 5. № 2. P. e001017.
18. Emery P., Rondon J., Parrino J. et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). 2019. Vol. 58. № 5. P. 849–858.
19. Fleischmann R., Genovese M.C., Lin Y. et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up // Rheumatology (Oxford). 2020. Vol. 59. № 2. P. 292–302.
20. Dos Santos Sobrin R., Pérez Gómez N., Vilas A.S. et al. Infection by Mycobacterium chelonae at the site of administration of sarilumab for rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). 2020. Vol. 59. № 1. P. 265.
21. Wells A.F., Parrino J., Mangan E.K. et al. Immunogenicity of sarilumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who were inadequate responders or intolerant to disease-modifying antirheumatic drugs // Rheumatol. Ther. 2019. Vol. 6. № 3. P. 339–352.
22. Насонов Е.Л., Лула А.М. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57. № 5. С. 564–577.
23. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

Efficacy and Safety of Sarilumab in Patients with Rheumatoid Arthritis

G.V. Lukina, MD, PhD, Prof.^{1,2}, N.V. Muravyeva, PhD¹, B.S. Belov, MD, PhD¹

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practice Center

Contact person: Galina V. Lukina, gvl3@yandex.ru

The promising direction in the treatment of rheumatoid arthritis is the use of monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors.

The article presents data on the efficacy and safety of sarilumab in rheumatoid arthritis. Discussed the main factors that should be taken into account when prescribing the drug to such patients.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin-6, sarilumab

Ревматология