



Ингибитор рецепторов интерлейкина 6 левелимаб в терапии ревматоидного артрита

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.Л. Лучихина, к.м.н.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибитор рецепторов интерлейкина 6 левелимаб в терапии ревматоидного артрита. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (18): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-18-6-10

Наиболее активно развивающейся группой генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита являются ингибиторы интерлейкина 6 (ИЛ-6), что связано с плейотропными эффектами этого важнейшего провоспалительного цитокина, который стимулирует ряд процессов, играющих важную роль в патогенезе заболевания. В реализации биологических эффектов ИЛ-6 большое значение отводится его рецепторам (ИЛ-6R). Активация ИЛ-6R происходит с участием гликопротеина 130 тремя путями: классический путь, транс-сигнализация и транс-презентация. Новым представителем этой группы препаратов является левелимаб – моноклональное антитело IgG1 к ИЛ-6R, которое связывает как растворимые, так и мембранные рецепторы.

Эффективность и безопасность левелимаба были продемонстрированы в исследовании фазы II AURORA и исследовании фазы III SOLAR.

В статье представлены результаты указанных исследований, а также основные положения резолюции регионального экспертного совета ревматологов Москвы и Московской области на тему «Место нового ингибитора ИЛ-6R левелимаба в терапии пациентов с ревматоидным артритом», заседание которого состоялось 18 декабря 2021 г. в Москве. Совет экспертов подтвердил, что левелимаб рекомендуется для широкого применения у пациентов с активным ревматоидным артритом при недостаточной эффективности или непереносимости традиционных синтетических базисных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерлейкин 6, генно-инженерные биологические препараты, левелимаб

Ревматоидный артрит (РА) – одно из распространенных и наиболее социально значимых иммуновоспалительных ревматических заболеваний [1]. В соответствии с современными рекомендациями при ведении больных РА необходимо придерживаться принципов лечения до достижения цели [2, 3], что обуславливает назначение современных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), таких как ингибиторы янус-киназа (JAK), подавляющему большинству пациентов, недостаточно отвечающих на терапию метотрексатом (МТ). При РА потребность в ГИБП или тсБПВП достигает 28–81% в зависимости от популяции [4–6]. Примерно 20% пациентов с резистентным РА для достижения как минимум низкой активности болезни требуется последовательное назначение трех ГИБП и более [7]. В настоящее время в российской клинической практике для лечения тяжелых вариантов РА используются четыре группы ГИБП:

- 1) ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО-α) – инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб;
- 2) ингибиторы интерлейкина 6 (ИЛ-6) – олокизумаб, а также его рецепторов (ИЛ-6R) – тоцилизумаб, сарилумаб, левелимаб;
- 3) анти-В-клеточные препараты – ритуксимаб;
- 4) анти-Т-клеточные препараты, в частности ингибиторы костимуляции Т-лимфоцитов, – абатацепт.

Наиболее активно развивающейся группой ГИБП для лечения РА являются ингибиторы ИЛ-6 [8]. Это связано с плейотропными эффектами этого важнейшего провоспалительного цитокина, который стимулирует ряд процессов, играющих важную роль в патогенезе РА [9–11]:

- пролиферацию, дифференцировку, выживаемость, функциональную активность лимфоцитов, синовиоцитов, эндотелиоцитов, остеокластов, что индуцирует экссудативное и пролиферативное воспаление, неоангиогенез, выработку аутоантител, развитие остеопороза;



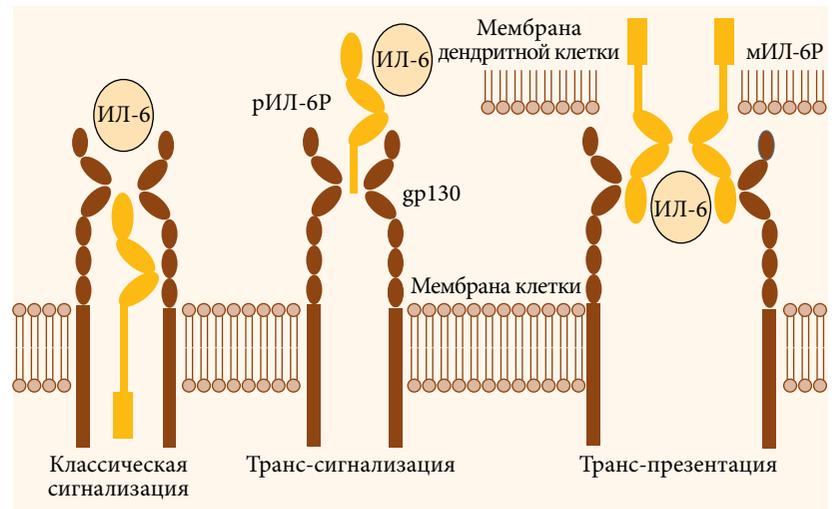
- индукцию синтеза других провоспалительных цитокинов;
- синтез клетками печени острофазовых белков, включая С-реактивный белок и сывороточный амилоид А;
- синтез гепатоцитами гепсидина, гормоноподобного пептида, пептида, регулирующего метаболизм железа в организме, что приводит к анемии хронического воспаления.

Таким образом, ИЛ-6 глобально воздействует на организм, регулируя процессы воспаления на разных уровнях. Кроме того, ИЛ-6 влияет на циркадные ритмы организма, в частности на выработку кортизола [12, 13], что может определять такие типичные симптомы РА, как утренняя скованность, нарушение сна, утомляемость.

Ответ клеток разных тканей на ИЛ-6 осуществляется через активацию JAK/STAT-сигнального пути [14]. Для активации этого сигнального пути ИЛ-6 должен связаться со своим рецепторным аппаратом. Специальный рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6Р) связывает ИЛ-6 с наномолярной аффинностью. Однако для передачи сигнала комплекс «ИЛ-6/ИЛ-6Р» должен связаться с гликопротеином 130 (gp130, CD130) – трансмембранным белком, состоящим из пяти доменов гликопротеина фибронектина III и одного иммуноглобулиноподобного домена. Тем самым индуцируется димеризация gp130 и иницируется внутриклеточная передача сигнала от ИЛ-6 через сигнальный путь JAK/STAT [15].

Рецептор ИЛ-6 экспрессируется на поверхности ограниченного числа клеток – на гепатоцитах и некоторых типах иммунных клеток, тогда как gp130 – повсеместно, что соответствует различным функциям ИЛ-6. Данный рецептор оказывает биологическое воздействие с помощью трех различных режимов передачи сигнала (рисунок). При классической сигнализации ИЛ-6 взаимодействует с мембранным ИЛ-6Р (мИЛ-6Р), экспрессируемым в клетках, которые также экспрессируют gp130. При другом режиме передачи сигнала ИЛ-6 связывает растворимый ИЛ-6Р (рИЛ-6Р), который высвобождается после расщепления металлопротеазой ADAM17, а также образуется путем альтернативного сплайсинга мРНК [16]. Комплекс «ИЛ-6/рИЛ-6Р» связывается с gp130, образуя димер, который инициирует внутриклеточную передачу сигнала. Данный процесс получил название «транс-сигнализация» [15]. Относительно недавно был идентифицирован еще один способ передачи сигналов ИЛ-6 – транс-презентация [17]. Этот режим специфичен для дендритных клеток, на мембране которых экспрессируется мИЛ-6Р. Образующийся на поверхности дендритных клеток комплекс «ИЛ-6/мИЛ-6Р» связывается с gp130, экспрессируемым на Т-клетках, для примирования патогенных клеток Th17 [16, 17], вырабатывающих важнейший провоспалительный цитокин – интерлейкин 17. Эти альтернативные способы передачи сигнала ИЛ-6 обуславливают множество вариантов его воздействия на разные клеточные процессы [16].

Ингибция ИЛ-6Р была первым методом влияния на биологические эффекты ИЛ-6 [8, 18]. Выбор в качестве мишени ИЛ-6Р, а не ИЛ-6 объяснялся тем, что концентрация рецепторов характеризуется меньшей индивидуальной вариабельностью, чем концентрации ИЛ-6, что могло значительно упростить выбор дозы и схемы лечения [8, 16].



Режимы активации рецепторов ИЛ-6

Зарегистрированные в России ингибиторы ИЛ-6Р – тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб – имеют сходную структуру. Они представляют собой моноклональные антитела класса G1 (IgG1) к ИЛ-6Р, связывающие как мИЛ-6Р, так и рИЛ-6Р, что обеспечивает воздействие на все режимы активации сигнального пути ИЛ-6/ИЛ-6Р/JAK/STAT.

Ингибция ИЛ-6Р имеет свои особенности по сравнению с другими мишенями при РА – ФНО-α для его ингибиторов, CD20 на В-лимфоцитах для ритуксимаба, CD80/CD86 на Т-лимфоцитах для абатацепта. Вероятно, из-за более комплексного влияния ИЛ-6 на формирование воспаления и других проявлений РА ингибиторы ИЛ-6Р оказались эффективными независимо от метода их назначения – в комбинации с метотрексатом или в виде монотерапии. Уже в первых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) тоцилизумаба, наиболее давно применяющегося препарата из этой группы, отмечалась его высокая эффективность как в комбинации с метотрексатом, так и без него [19]. В исследовании ADACTA тоцилизумаб в виде монотерапии был эффективнее ингибитора ФНО-α адалимумаба [20]. В исследовании AMBITION было продемонстрировано превосходство монотерапии тоцилизумабом над монотерапией метотрексатом у больных, ранее не получавших метотрексат [21, 22]. В исследованиях сарилумаба MOBILITY [23], TARGET [24], MONARCH [25] были получены аналогичные результаты. Они подтвердили возможность применения препарата в виде монотерапии [26–28]. Именно поэтому в международных и российских клинических рекомендациях [2, 3] постулируется целесообразность назначения именно ингибиторов ИЛ-6Р при невозможности назначения МТ и других стандартных синтетических базисных препаратов (другими вариантами могут быть ингибиторы ИЛ-6 и JAK). Однако предпочтительно комбинированное применение ингибиторов ИЛ-6Р с МТ.

Наиболее новым препаратом из группы ИЛ-6Р, зарегистрированным для лечения РА в Российской Федерации,



Характеристика основных исследований левелимаба

Исследование	Количество больных, абс.	Популяция больных	Группы сравнения	Эффективность
AURORA [30]	105	Не ответившие на МТ	ЛВЛ* + МТ Плацебо + МТ	Достижение ACR 20 в группах ЛВЛ у 57,1–77,1%, в группе плацебо у 17,1%
SOLAR [31]	154	Не ответившие на МТ	ЛВЛ* + МТ Плацебо + МТ	Достижение ACR 20 в группе ЛВЛ у 68,6%, в группе плацебо у 38,5% Низкая активность процесса в группе ЛВЛ у 52,0%, в группе плацебо у 5,8%

* Включая группы с разными режимами дозирования.

является левелимаб¹ (ЛВЛ). По данному показанию он разрешен для применения в 2021 г.

Левелимаб представляет собой моноклональное антитело IgG1 к ИЛ-6Р, которое связывает как растворимые, так и мембранные рецепторы.

Препарат выпускается в виде раствора для подкожного введения 180 мг/мл – 0,9 мл (162 мг) в предварительно наполненном шприце. Режим применения – 162 мг/нед. При развитии нежелательных явлений (изменение лабораторных показателей) его можно вводить один раз в две недели [29]. Левелимаб достаточно хорошо изучен при РА в пред-регистрационных исследованиях. Его эффективность была продемонстрирована в РКИ фазы II AURORA [30] и фазы III SOLAR [31] (таблица).

AURORA – многоцентровое РКИ, проведенное в 19 центрах в Российской Федерации и Республике Беларусь. В него были включены 105 лиц с активным РА, недостаточно ответивших на терапию МТ. Некоторые больные до участия в исследовании применяли другие ГИБП, а именно инфликсимаб, этанерцепт, абатацепт. Пациенты были рандомизированы на три группы: группа плацебо, группа ЛВЛ в дозе 162 мг один раз в неделю, группа ЛВЛ в дозе 162 мг один раз в две недели. Через 12 недель изначально получавшие плацебо переводились на ЛВЛ. В двойном слепом периоде к 12-й неделе частота достижения ответа по критериям ACR 20 (American College of Rheumatology) в группах ЛВЛ составила 77,1 и 57,1% соответственно, в группе плацебо – 17,1% ($p < 0,01$ в обоих случаях). К 52-й неделе в группах ЛВЛ частота достижения ремиссии по критериям ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) составила 28,6%.

Исследование фазы III SOLAR также проводилось в Российской Федерации и Республике Беларусь в 19 и двух центрах соответственно. В исследовании приняли участие 154 пациента с активным РА, недостаточно ответивших на терапию МТ в стабильной дозе 15–25 мг/нед в течение четырех недель и более. Опыт применения ГИБП имел место у пяти пациентов. Большинство больных также получали глюкокортикоиды. Участники исследования были рандомизированы в группу ЛВЛ в дозе 162 мг/нед ($n = 102$) или группу

плацебо ($n = 52$), которые применялись в дополнение к МТ. Через 12 недель ответ по ACR 20 был достигнут у 70 (68,6%) пациентов в группе ЛВЛ и 20 (38,5%) пациентов в группе плацебо. Низкая активность РА на 24-й неделе исследования отмечена у 53 (52,0%) получавших ЛВЛ и 3 (5,8%) применявших плацебо. Через 24 недели частота достижения ремиссии по DAS 28 с оценкой скорости оседания эритроцитов в группе ЛВЛ составила 42,2%, в группе плацебо – 1,9%, то есть один пациент.

Таким образом, в РКИ фаз II и III продемонстрировано существенное превосходство ЛВЛ над плацебо у больных РА с недостаточным эффектом на фоне МТ, среди которых также были недостаточно ответившие на ГИБП.

Показатели безопасности ЛВЛ соответствовали таковым других ингибиторов ИЛ-6Р и в целом по группе ГИБП. Среди нежелательных явлений отмечалось повышение уровня холестерина, триглицеридов, активности аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Однако такие случаи были редки. Фиксировались также единичные случаи положительного интерферонового теста на *Mycobacterium tuberculosis* и снижения абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов.

Эффективность ЛВЛ была продемонстрирована в РКИ CORONA при синдроме высвобождения цитокинов вследствие COVID-19 [32].

Необходимо отметить, что 18 декабря 2021 г. в Москве состоялся региональный экспертный совет ревматологов Москвы и Московской области, посвященный месту нового ингибитора ИЛ-6Р левелимаба в терапии пациентов с РА. В работе экспертного совета приняли участие ведущие специалисты-ревматологи Д.Е. Каратеев, А.И. Загребнева, Е.В. Жилиев, Е.Л. Лучихина, Т.В. Мезенова, Е.Н. Симонова, Л.В. Теплова, К.А. Лыткина, Е.А. Шикина, Н.М. Бабадаева и многие другие.

На основании всесторонней оценки имеющихся данных была принята резолюция, которая содержит основные выводы и рекомендации по применению левелимаба при РА. В рамках дискуссии участников регионального совета экспертов были сформулированы следующие основные положения:

- среди ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, ингибиторы ИЛ-6Р являются одними из наиболее изученных и длительно используемых в реальной практике;
- с учетом роли ИЛ-6 в патогенезе РА ингибиторы ИЛ-6Р как класс имеют ряд преимуществ перед другими ГИБП;
- при недостаточной эффективности или непереносимости синтетических БПВП, в том числе при их сочетании с глюкокортикоидами, левелимаб, являясь оригинальным ингибитором ИЛ-6Р с выраженной противовоспалительной активностью, позволяет добиться низкой активности болезни или клинической ремиссии у значительной части пациентов, а также предотвратить нарушение функции суставов.

Обобщив результаты клинических исследований и последующего обсуждения, эксперты сделали заключение. 1. Имеющиеся данные проведенных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований

¹ Илсира*, рег. уд. ЛП-006244-050620, ЗАО «БИОКАД».



фаз II и III (BCD-089-2/AURORA, BCD-089-3/SOLAR) позволяют констатировать следующее:

- препарат левалимаб в комбинации с метотрексатом демонстрирует несомненную клиническую эффективность у пациентов, не давших адекватного ответа на лечение метотрексатом, выражающуюся в снижении активности заболевания, повышении функциональных возможностей и улучшении качества жизни;
- препарат левалимаб демонстрирует лечебные эффекты и профиль безопасности, характерные для класса препаратов – блокаторов рецептора ИЛ-6;
- препарат левалимаб может быть рекомендован для лечения пациентов с РА, не достигших целевой активности заболевания на фоне лечения традиционными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами.

2. На основании известных класс-специфических эффектов и данных клинических исследований препарата левалимаб совет экспертов дает следующие рекомендации по его применению:

- а) препарат можно рассматривать как предпочтительный у пациентов с выраженными общими симптомами воспаления: высокие уровни С-реактивного белка, высокий тромбоцитоз, анемия, потеря массы тела, а также у пациентов с АА-амилоидозом;

- б) при оценке эффективности препарата предпочтение следует отдавать индексам активности заболевания, не включающим оценку скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка (например, CDAI);
- с) при контроле безопасности следует тщательно мониторировать те же показатели и с той же частотой, что и при использовании других препаратов класса ингибиторов рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаба, сарилумаба):
 - i) клинический анализ крови, клинический анализ мочи, креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ должен проводиться не менее одного раза в три месяца;
 - ii) липидный спектр крови определяется перед началом лечения и через три месяца;
 - iii) признаки латентной и манифестной туберкулезной инфекции – один раз в шесть месяцев.

3. Необходим последующий анализ данных практического применения препарата левалимаб у больных РА для уточнения профиля безопасности, относительных показаний и противопоказаний для применения, удержания на терапии.

С учетом перечисленного выше левалимаб рекомендуется для широкого применения у пациентов с активным РА при недостаточной эффективности или непереносимости традиционных синтетических базисных противовоспалительных препаратов. ☺

Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит // Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 17–57.
2. Smolen J.S., Landewé R.V.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (6): 685–699.
3. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации, 2021 // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2. Дата обращения: 29.04.2022.
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сагыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54: 50–62.
5. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (2): 138–144.
6. Monchablon C., Gondé H., Pouplin S., et al. Assessment of adherence to disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39 (1): 207–216.
7. Buch M.H. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (7): 966–969.
8. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибиторы интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (8): 16–21.
9. Wong P.K., Campbell I.K., Egan P.J., et al. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (5): 1177–1189.
10. Chung S.J., Kwon Y.J., Park M.C., et al. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med. J.* 2011; 52 (1): 113–120.
11. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибитор биологических эффектов интерлейкина-6 сарилумаб в терапии ревматоидного артрита. *Медицинский совет.* 2019; 18: 85–91.
12. Steensberg A., Fischer C.P., Keller C., et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 285 (2): E433–437.
13. Погожева Е.И., Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2008; 46 (3): 54–61.
14. Darnell J.E. Jr., Kerr I.M., Stark G.R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science.* 1994; 264 (5164): 1415–1421.
15. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (9): 1237–1247.
16. Kang S., Narazaki M., Metwally H., Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (5): e20190347.



17. Heink S., Yogev N., Garbers C., et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH17 cells. *Nat. Immunol.* 2017; 18 (1): 74–85.
18. Kang S., Tanaka T., Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int. Immunol.* 2015; 27 (1): 21–29.
19. Scott L.J. Tocilizumab: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017; 77 (17): 1865–1879.
20. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013; 381 (9877): 1541–1550.
21. Jones G., Sebba A., Gu J., et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (1): 88–96.
22. Jones G., Wallace T., McIntosh M.J., et al. Five-year efficacy and safety of tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who were methotrexate- and biologic-naïve or free of methotrexate for 6 months: the AMBITION study. *J. Rheumatol.* 2017; 44 (2): 142–146.
23. Huizinga T.W.J., Fleischmann R.M., Jasson M., et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α 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; 73 (9): 1626–1634.
24. Fleischmann R., Genovese M.C., Maslova K., et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab over 5 years in patients with rheumatoid arthritis refractory to TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60 (11): 4991–5001.
25. 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; 76 (5): 840–847.
26. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Новые возможности медикаментозной терапии ревматоидного артрита: фокус на сарилумаб. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (5): 461–469.
27. Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A., Efficacy and safety of sarilumab in combination with csDMARDs or as monotherapy in subpopulations of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis in three phase III randomised, controlled studies. *Arthritis Res. Ther.* 2020; 22 (1): 139.
28. Burmester G.R., Bykerk V.P., Buch M.H., et al. Sarilumab monotherapy versus sarilumab and methotrexate combination therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021: keab676.
29. Инструкция по применению препарата левилимаб (Илсипра) // https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32c79daa-70f4-479d-adff-a00e1976abb7&t=. Дата обращения 29.04.2022.
30. Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Гайдукова И.З. 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.
31. Мазуров В.И., Королев М.А., Пристром А.М. 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.
32. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm. Res.* 2021; 70 (10–12): 1233–1246.

Interleukin 6 Receptor Inhibitor Levilimab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., E.L. Luchikhina, PhD

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

The inhibitors of the biological effects of interleukin 6 (IL-6) are the most actively developing group of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) due to pleiotropic effects of this most important pro-inflammatory cytokine, which stimulates a number of processes that play an important role in the pathogenesis of RA. IL-6 receptor (IL-6R) is of great importance in the implementation of these biological effects. Activation of IL-6R occurs with the participation of the glycoprotein gp130 in three variants: classical, and in trans-signaling and trans-presentation modes. The most recent representative of this group is levilimab, an IgG1 monoclonal antibody to IL-6R that binds both soluble and membrane forms of the receptor.

The efficacy and safety of levilimab has been demonstrated in the Phase II AURORA and Phase III SOLAR trials. The paper presents the main statements of the resolution of the regional expert council of rheumatologists of Moscow and the Moscow Region on the topic: "The place of a new IL-6R inhibitor levilimab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis", which took place on December 18, 2021 in Moscow. The panel of experts confirmed that levilimab is recommended for widespread use in patients with active RA who fail or are intolerant to traditional synthetic DMARDs.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin 6, biological agents, levilimab



ИЛСИРА®
левилимаб

ПРОДОЛЖЕНИЕ СЛЕДУЕТ...

**ДОСТОВЕРНО ВЫСОКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
У ПАЦИЕНТОВ С РА1**

69% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
ACR20 НА 12-Й НЕДЕЛЕ

52% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
НИЗКОЙ АКТИВНОСТИ
К 24-Й НЕДЕЛЕ

42% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
РЕМИССИИ (DAS28-СОЭ)
К 24-Й НЕДЕЛЕ

**БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ
БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С РА1**

Шприц с готовым раствором –
не требует подготовки перед
введением²

Полный цикл производства в РФ –
отсутствие зависимости от
импорта²

1. Mazyrov B.И., и др.. Современная ревматология. 2021;15(4):13-23.
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>

2. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата ИЛСИРА® (левилимаб), ЛП-005244 от 05.06.2020, Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛСИРА®. Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ИЛСИРА®.

Регистрационный номер: ЛП-005244. **Международное непатентованное название (МНН):** левилимаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения 180 мг/мл. **Фармакологические свойства.** Левилимаб – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) подкласса IgG1. Левилимаб связывается и блокирует как растворимые (sIL6R), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (mIL6R). Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить развитие ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада. **Показания к применению:** Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Ревматоидный артрит умеренной или высокой степени активности у взрослых с отсутствием адекватного ответа на терапию одним или несколькими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, в том числе для торможения ревматологической прогрессии. Левилимаб применяется в комбинации с метотрексатом и/или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левилимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые активные инфекции, включая туберкулез; сепсис, обусловленный патогенами, отличными от COVID-19; вирусный гепатит В; нейтропения менее 0,5*10⁹/л; тромбоцитопения менее 50*10⁹/л; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ менее 30 мл/мин); детский и подростковый возраст до 18 лет; Беременность, грудное вскармливание; комбинированное применение с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или применение в течение 1 месяца после терапии моноклональными антителами к ФНО-альфа. **С осторожностью.** Следует соблюдать осторожность при назначении левилимаба следующим категориям пациентов: с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекции; в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний; после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью); с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥30 мл/мин); с дивертикулитом, дивертикулезом и язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в анамнезе, в связи с риском перфорации ЖКТ; с демиелинизирующими заболеваниями; и получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. **Способ применения и дозы.** С целью патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 324 мг однократно в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. В случае недостаточного эффекта первой дозы левилимаба возможно повторное введение препарата через 48 – 96 часов в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. Решение о необходимости повторного введения принимается исключительно врачом. Для терапии ревматоидного артрита рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 162 мг один раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями в проведенных клинических исследованиях были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), нейтропения и повышение уровня липидов в крови. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом ИЛСИРА®, в ходе клинических исследований не было. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

RU.ILSIRA.00148_05.08.2021_v1

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама