

DOI: 10.34921/amj.2022.4.023

Nasonov Ye.L.

**REVMATOİD ARTRİTİN MÜALİCƏSİNDƏ İL-6 ƏLEYHİNƏ MONOKLONAL  
ANTİCİSİMLƏRİN TƏTBİQİNİN PERSPEKTİVLƏRİ**

V.A.Nasonova ad. Elmi-Tədqiqat Revmatologiya İnstitutu;  
İ.M.Seçenov ad. I Moskva Tibb Universiteti, Moskva, Rusiya

**Xülasə.** Təqdim edilmiş məqalədə revmatoid artritin 3-cü fazasında olokizumabın (OKZ) effektivliyini 2 tətbiq rejimində öyrənmək üçün aparılmış 3 tədqiqat işinin müqayisəli təhlili şərh edilmişdir. 2 tətbiq rejimində qiymətləndirmə aparılmışdır: OKZ-nin 64 mq-lıq dozada hər 2 həftədən bir və hər dörd həftədən bir tətbiqi plasebo və adalimumabla (CREDO 2) metotreksat (MT) əlavə edilməklə tədqiq edilmişdir.

Tədqiqat metotoksata (CREDO 1 və CREDO 2) və şiş nekrozu faktorunun inhibitoruna (CREDO 3) qeyri-kafi reaksiyası olan insan populyasiyası ilə müqayisədə aparılmışdır. Tədqiqat OKZ-nin adalimumab (ADA) ilə müqayisədə daha effektiv olduğunu göstərmişdir: ikihəftədən bir OKZ alan xəstələrdən 70,3 %-də, dördhəftədən bir alanlardan isə 71,4 %-də müsbət effekt alındığı halda ADA-nın tətbiqi zamanı nisbi yaxşılaşma xəstələrdən 66,9 %-də plasebonun tətbiqi zamanı isə 44,4 %-də qeydə alınmışdır.

ACR 20 (American College of Rheumatology – 20) meyarları üzrə cavab tezliyi cinsiyyətdən, yaşdan, bədən kütləsi indeksindən, RA-nın ağırlıq dərəcəsindən, metotoksatla müalicənin müddətindən, tsiklik sitrullinləşmiş zülalların və revmatoid faktorunun qandakı qatılığından asılı olmamışdır.

OKZ ilə müalicə alan xəstələrdə müxtəlif effektivlik göstəricilərinin, o cümlədən həyat keyfiyyətinin müsbət dinamikası qeydə alınmışdır. CREDO 3 tədqiqatında da analoji nəticələr əldə edilmişdir. Eyni zamanda OKZ ilə müalicənin “Faydalılıq-risk” nisbətinin qiymətləndirilməsinə mənfi təsir göstərə biləcək heç bir əlamət müşahidə edilməmişdir.

**Açar sözlər:** revmatoid artrit, monoklonal anticisimciklər, olokizumab, interleykin-6

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, моноклональные антитела, олокизумаб, интерлейкин-6

**Key words:** rheumatoid arthritis, monoclonal antibodies, olokizumab, interleukin-6

Насонов Е.Л.

**ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ  
АНТИТЕЛ К ИЛ-6 ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой;  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.Т.Сеченова, Москва,  
Россия

В настоящем обзоре рассматриваются данные по безопасности и эффективности применения олокizумаба (OKЗ) при ревматоидном артрите на основе анализа данных трех исследований третьей фазы. Была проведена оценка двух режимов применения OKЗ 64 мг (каждые 2 недели/к2н и каждые 4 недели/к4н) в сравнении с плацебо и адалимумабом (CREDO2) в дополнении к метотрексату (MT) в популяции пациентов с недостаточным ответом на MT (CREDO1 и CREDO2) и ингибиторы ФНО (CREDO3).

Была доказана эффективность олокizумаба, при этом, сравнительная эффективность OKЗ с АДА у пациентов была сопоставимой и составляла: 70,3% пациентов, получавших OKЗ (к2н), 71,4% - OKЗ (к4н), 66,9% – адалимумаб в отличие от 44,4% – на плацебо ( $p < 0,0001$ ) по первичной конечной точке ACR20. Частота ответа ACR20 не зависела от пола, возраста, индекса массы тела, исходной тяжести РА, длительности предшествующей терапии MT, обнаружением антител к циклическим цитруллинированным белкам и ревматоидного фактора.

Отмечена положительная динамика со стороны многочисленных показателей эффективности, включая оценку качества жизни. Аналогичные результаты были получены в исследовании CREDO 3.

*При этом не было получено данных, которые могли отрицательно повлиять на оценку соотношения «польза-риски» для ОКЗ.*

---

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [1]. В начале 21 века для лечения этого заболевания разработан (и продолжает разрабатываться) широкий спектр инновационных лекарственных препаратов [2-5]. Однако, несмотря на большие успехи в ранней диагностике и лечении РА, приведшие к кардинальному улучшению прогноза у многих пациентов, проблема фармакотерапии РА далека от разрешения [6].

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе РА (и других ИВРЗ), большое значение придают интерлейкину (ИЛ) 6 [7-12]. В настоящее время разработано несколько генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), специфичных в отношении как рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6Р), так и самого ИЛ-6. Наиболее изученными являются тоцилизумаб (ТЦЗ) – гуманизированные МАТ к ИЛ-6Р [13,14] и сарилумаб (САР) (Sarilumab, Kevzara), – человеческие МАТ к ИЛ-6Р [15,16]. К МАТ, блокирующим активность самого ИЛ-6, относятся сирукумаб [17,18], клазакизумаб [19] и олокизумаб (ОКЗ) – препарат, разработанный Российской компанией «Р-ФАРМ» в рамках лицензионного соглашения с UCB Pharma [20], которому и посвящен настоящий обзор.

Эффективность и безопасность ОКЗ изучена в нескольких многоцентровых РПКИ. (CREDO-1) с участием 428 пациентов, рандомизированных в соотношении 1:1:1 в следующие группы лечения: ОКЗ 64 мг каждые 2 нед (ОКЗ к2н), ОКЗ 64 мг каждые 4 нед (ОКЗ к4н) и плацебо (ПЛ) [21].

Первичная конечная точка, эффект по ACR20 (American College of Rheumatology), была достигнута у 63,6% пациентов, получавших ОКЗ (к2н) и у 70,4% ОКЗ (к4н), и только у 25,9% в группе ПЛ ( $p < 0,001$ ). Частота снижения DAS (disease activity

score)-28 (СРБ)  $\leq 3,2$  составила 33,6% (ОКЗ к2н), 38,7% (ОКЗ к4н) и 3,5% (в группе ПЛ) ( $p < 0,0001$ ). Значительное улучшение физической функции (HAQ-DI) отмечено через 12 нед у пациентов, леченых ОКЗ по сравнению с ПЛ: -0,54 (ОКЗ к2н), -0,56 (ОКЗ к4н) и 0,20 (ПЛ) ( $p < 0,0001$  во всех случаях). Ремиссия (CDAI (Clinical Disease Activity Index)  $\leq 2,8$ ), через 24 нед была достигнута у 8,4% (ОКЗ к2н) и 7,7% (ОКЗ к4н) и ни у одного из пациентов в группе ПЛ ( $p < 0,0003$  и  $p < 0,0002$ , соответственно). Кроме того, отмечена более выраженная положительная динамика со стороны показателей качества жизни.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), в подавляющем большинстве случаев нетяжелые, имели место примерно у половины пациентов, в то время как тяжелые НЛР, приведшие к прерыванию лечения, только у 4,9% (ОКЗ к2н), 3,5% (ОКЗ к4н) и 0,7%, пациентов в группе ПЛ. Всего зарегистрировано 20 серьезных НЛР: у 5,6% пациентов (ОКЗ к2н и ОКЗ к4н) и у 2,8% в группе ПЛ. Наиболее частыми серьезными НЛР были инфекции – 2,8% (ОКЗ к2н), 0% (ОКЗ к4н) и 1,4% - ПЛ. Единственный летальный исход, зарегистрированный у пациентки, получавшей ОКЗ (к2н), был связан с развитием стафилококкового сепсиса, приведшего к токсическому шоку. Как и на фоне лечения другими ингибиторами ИЛ-6, лечение ОКЗ ассоциировалось с увеличением уровня липидов, но развития сердечно-сосудистых осложнений не наблюдалось. Очень редко имело место развитие умеренной тромбоцитопении и нейтропении. Увеличение концентрации сывороточных аминотрансфераз ( $> 3$  от нормы) отмечено у 9,2% (ОКЗ к2н), 11,4% (ОКЗ к4н) и 5,0% (ПЛ) пациентов. Анти-лекарственные антитела (АЛА) обнаружены у 4,4% пациентов, получавших ОКЗ (к2н) и у 6,6% пациентов ОКЗ (к4н). Нейтрализующие АЛА обнаружены не были.

В исследование CREDO-3 [22] эффективность по первичной конечной точке (ACR20) через 12 нед отмечена у 60,9%

пациентов (ОКЗ к2н), 59,6% пациентов (ОКЗ к4н) и у 40,6% пациентов в группе ПЛ. Различия между пациентами, получавшими ОКЗ (к2н), ОКЗ (к4н) и ПЛ отмечены и по DAS-28-СРБ $\leq$ 3,2 (вторичная конечная точка) ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0035$ , соответственно). Кроме того, на фоне ОКЗ наблюдалась положительная динамика показателей качества жизни пациентов.

Согласно результатам исследований CREDO-1 и CREDO-3 эффективность ОКЗ (ACR20) не зависела от пола, возраста, индекса массы тела, исходной тяжести РА, длительности предшествующей терапии МТ, обнаружения антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ).

На фоне лечения ОКЗ, общая частота НЛР составила 64,7%, в том числе у 65,5% пациентов в группе ОКЗ (к2н), у 65,0% пациентов в группе ОКЗ (к4н) и у 50,7% пациентов, получавших ПЛ. Подавляющее большинство НЛР были нетяжелые, а наиболее частыми из них были инфекционные осложнения. Серьезные НЛР отмечены у 8,6% пациентов, получавших ОКЗ (к2н), у 3,8% - ОКЗ (к4н) и ни у кого в группе ПЛ. Увеличение концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) отмечено у 12,2% пациентов (ОКЗ к2н), 7,5% пациентов (ОКЗ к4н) и у 8,7% в группе ПЛ, АЛА (не нейтрализующие) были обнаружены у 6,9% пациентов. Связь между обнаружением АЛА, эффективностью терапии и развитием НЛР отсутствовала.

Среди РПКИ, посвященных изучению эффективности МАТ к ИЛ-6Р или ИЛ-6 особый интерес представляет исследование CREDO-2 [23], целью которого было изучение сравнительной эффективности ОКЗ и МАТ к ФНО- $\alpha$  – адалимумаба (АДА) у пациентов, резистентных к терапии МТ.

Через 12 нед лечения эффект (ACR20) имел место у 70,3% пациентов, получавших ОКЗ (к2н) у 71,4% – ОКЗ (к4н), у 66,9% - АДА и у 44,4% – ПЛ ( $p < 0,0001$ ). Число пациентов, достигнувших DAS28-СРБ  $< 3,2$  составило в группе ОКЗ (к2н) 45,3%, ОКЗ (к4н) – 45,7%, АДА – 38,3%, а в группе ПЛ – только 12,8% ( $p < 0,0001$ , во всех случаях). Эффект (ACR50) и частота развития ремиссии (CDAI $\leq$ 2,8), чаще имели место на

фоне лечения ОКЗ и АДА, чем ПЛ.

В целом НЛР отмечены у 68% пациентов. Наиболее частыми из них были инфекции (назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей и мочевиная инфекция). В подавляющем большинстве случаев НЛР были нетяжелыми: приводили к прерыванию лечения только у 4,5% (ОКЗ к2н), 6,3% (ОКЗ к4н), 5,6% (АДА) и 3,7% (ПЛ). Частота серьезных НЛР составила 4,8%, 4,2%, 5,6% и 4,9%, соответственно. У 2 пациентов были выявлены нейтрализующие АЛА (ОКЗ к4н), и только у 1 из них не отмечено эффекта терапии (ACR20).

Таким образом, результаты широко-масштабных, международных РПКИ (фаза III) ОКЗ при РА, полностью соответствуют общепринятым стандартам оценки эффективности и безопасности ГИБП при РА [24]. В настоящее время не ясно, отличаются ли биологические и клинические эффекты МАТ, блокирующих ИЛ-6Р или сам ИЛ-6. В целом, эффективность и безопасность всех ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с РА, резистентных к МТ, ингибиторам ФНО $\alpha$ , достоверно не отличается, хотя лечение сирукумабом ассоциировалось с более высокой частотой НЛР, чем ТЦЗ и САР.

Согласно консенсусу, подготовленному группой авторитетных ревматологов [25,26], препараты, ингибирующие ИЛ-6Р или ИЛ-6, занимают центральное место в лечении РА (уровень доказательности 1А), и хотя в международных рекомендациях (EULAR и ACR) [27,28], включены только МАТ к ИЛ-6Р (ТЦЗ и САР) в клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России и федеральные рекомендации Минздрава России по фармакотерапии РА ОКЗ включен.

У пациентов, резистентных к МТ, все ГИБП, применяющиеся для лечения РА обладают одинаковой эффективностью [29-31]. Это соответствует полученным нами данным по сравнению эффективности ОКЗ и АДА [23]. В то же время ингибиторы ИЛ-6Р более эффективны, чем ингибиторы ФНО $\alpha$  при монотерапии, у пациентов, имеющих противопоказания для применения МТ [32,33] и, вероятно, превосходят монотерапию МТ [34,35]. Кроме того, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО $\alpha$ , применение ингибиторов ИЛ-6Р рассматривается

как более эффективная стратегия, чем «переход» с одного ингибитора ФНО $\alpha$  на другой препарат этого класса [36], хотя это положение пока не нашло своего отражения в международных рекомендациях по лечению РА [37,38]. Необходимо иметь в виду, что комбинированная терапия ингибиторами ИЛ-6 (ТЦЗ) и МТ, более эффективна, чем монотерапия ингибиторами ИЛ-6Р [39-42]. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что назначение ингибиторов JAK иногда позволяет преодолеть резистентность к ингибиторам ФНО $\alpha$  и ингибиторам ИЛ-6Р (ТЦЗ) [43].

Как и при применении других противоревматических препаратов, на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6, эффективность терапии следует оценивать каждые 3 мес до достижения низкой активности и 6 мес при достижении ремиссии [43]. При проведении такой оценки необходимо принимать во внимание способность ингибиторов ИЛ-6 снижать уровень СРБ в большей степени, чем влиять на клинические проявления РА. Это затрудняет использование индексов активности, включающих СРБ (DAS-28, SDAI) [44,45]. Полагают, что динамика индекса CDAI более информативна для характеристики эффективности ингибиторов ИЛ-6. Следует подчеркнуть, что по нашим данным (CREDO 2) по индексу CDAI эффективность ОКЗ не уступает АДА [23].

Имеются данные о возможности прогнозирования эффективности ингибиторов ИЛ-6 при РА, что может иметь значения для выбора терапии. Низкий базальный уровень ИЛ-6 ассоциируется с эффективностью лечения ТЦЗ или сохранением эффекта после снижения дозы или отмены препарата [46], напротив высокий базальный уровень

СРБ является более адекватным предиктором эффективности лечения ингибиторами ИЛ-6 по сравнению с ингибиторами ФНО $\alpha$  [47]. Данные, касающиеся связи между индексом массы тела и эффективностью ингибиторов ИЛ-6 противоречивы [48,49]. Материалы мета-анализа свидетельствуют об отсутствии валидированных клинических и лабораторных биомаркеров, которые позволяют прогнозировать эффективность ингибиторов ИЛ-6 при РА [50].

#### *Перспективы и программа исследований*

Несмотря на длительное применение ингибиторов ИЛ-6 в ревматологии [9,10], многие теоретические и практические проблемы использования этих препаратов в лечении РА требуют дальнейших исследований. Это, в первую очередь, касается ОКЗ, который только закончил клинические испытания фазы 3 и начинает набирать опыт применения в клинической практике. В ходе дальнейших исследований ОКЗ предстоит решить ряд важных задач, включая изучение различий в эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ-6 и возможности экстраполяции данных, полученных в отношении МАТ к ИЛ-6Р, эффективности и безопасности «перехода» между данными группами препаратов, влияние ОКЗ на риск развития и течение коморбидных заболеваний, характерных для РА (и на мультиморбидную патологию) в аспекте возможности персонализации терапии РА. Не менее важным представляется проведение исследований по изучению лабораторных биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность и резистентность к терапии ОКЗ, а также по оценке возможности расширения показаний для терапии ОКЗ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
2. McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2017;389(10086):2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
3. Burmester G.R., Bijlsma J.W.J., Cutolo M., McInnes I.B. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(7):443-8. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-419. Nasonov E.L. PHARMACOTHERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW STRATEGY, NEW TARGETS. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):409-419. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419>

5. Burmester G.R., Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
6. Winthrop K.L., Weinblatt M.E., Bathon J., Burmester G.R., Mease P.J., et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2019. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):88-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216151.
7. Schett G., McInnes I.B., Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-639. doi: 10.1056/NEJMra1909094
8. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153
9. Choy E.H., De Benedetti F., Takeuchi T. et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16, 335–345. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>
10. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
11. Kishimoto T., Kang S. IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T Cell Therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:323-348. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-023458.
12. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. Ингибиция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 (In Russ.)].
13. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(6):46-56. Nasonov E.L. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):46-56.
14. Scott L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(17):1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
15. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):564-577. [Nasonov E.L., Lila A.M. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564-577.] (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-564-57>
16. Raimondo M.G., Biggioggero M., Crotti C., Becciolini A., Favalli E.G. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1593-1603. doi: 10.2147/DDDT.S100302.
17. Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Sirukumab: a promising therapy for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(6):755-763. doi: 10.1080/14712598.2017.1315099
18. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1595-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205002.
19. Serio I, Tovoli F. Rheumatoid arthritis: new monoclonal antibodies. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54(3):219-230. doi: 10.1358/dot.2018.54.3.2788019.
20. Shaw S., Bourne T., Meier C., Carrington B., Gelinas R. et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6 (3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612.
21. Nasonov E., Fatenejad S., Feist E., Ivanova M., Korneva E. et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876.
22. Smolen J.S., Feist E., Fatenejad S., Grishin S.A., Korneva E.V., Nasonov E.L. et al. on behalf of The CREDO2 Group. Olokizumab versus Placebo and Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New Engl J Med* 2022 in press.
23. Feist E., Fatenejad S., Grishin S.A., Korneva E.V., Luggen M., Nasonov E. Olokizumab, a monoclonal antibody against Interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumor necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomized controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*, 2022, in press
24. Administration USFD (2020). New Drug Application (NDA): 009768, Original Approvals or Tentative Approvals. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=009768> (Accessed May 3, 2020).
25. Aletaha D., Kerschbaumer A., Kastrati K., Dejaco C., Dougados M. et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. *Ann Rheum Dis* 2022. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222784
26. Kastrati K., Aletaha D., Burmester G.R., Chwala E., Dejaco C. et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open* 2022;8:e002359. doi:

10.1136/rmdopen-2022-002359

27. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
28. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St Clair E.W., Arayssi T. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596.
29. Hetland M.L., Haavardsholm E.A., Rudin A., Nordström D., Nurmohamed M. et al.; NORD-STAR study group. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ.* 2020;371:m4328. doi: 10.1136/bmj.m4328.
30. Humby F., Durez P., Buch M.H. et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate Responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397:305–17.
31. Pappas D.A., St John G., Etzel C.J., Fiore S., Blachley T. et al. Comparative effectiveness of first-line tumour necrosis factor inhibitor versus non-tumour necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):96-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217209.
32. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., Dikranian A., Alten R. et al.; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0.
33. Burmester G.R., Lin Y., Patel R., van Adelsberg J., Mangan E.K. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.
34. Bijlsma J.W.J., Welsing P.M.J., Woodworth T.G., Middelink L.M., Pethö-Schramm A. et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet.* 2016;388(10042):343-355. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30363-4.
35. Burmester G.R., Rigby W.F., van Vollenhoven R.F., Kay J., Rubbert-Roth A. et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1279-1284. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210561.
36. Gottenberg J.E., Morel J., Perrodeau E., Bardin T., Combe B. et al.; French Society of Rheumatology and the investigators participating in AIR, ORA, and REGATE registries. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ.* 2019;364:l67. doi: 10.1136/bmj.l67.
37. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
38. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596.
39. Dougados M., Kissel K., Conaghan P.G., Mola E.M., Schett G. et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):803-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204761.
40. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, Dimonaco S, Mitchell N. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628.
41. Kaneko Y., Atsumi T., Tanaka Y., Inoo M., Kobayashi-Haraoka H. et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1917-1923. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208426.
42. Teitsma X.M., Marijnissen A.K., Bijlsma J.W., Lafeber F.P., Jacobs J.W. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):211. doi: 10.1186/s13075-016-1108-9.
43. Genovese M.C., Kremer J., Zamani O., Ludvico C., Krogulec M. et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247
44. Aletaha D., Smolen J.S. Remission in rheumatoid arthritis: missing objectives by using inadequate DAS28 targets. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(11):633-634. doi: 10.1038/s41584-019-0279-6.
45. Felson D.T., Lacaille D., LaValley M.P., Aletaha D. Reexamining Remission Definitions in Rheumatoid Arthritis: Considering Disease Activity Score in 28 Joints, C-Reactive Protein, and Patient Global Assessment. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4(2):123-127. doi: 10.1002/acr2.11345.

46. Shimamoto K., Ito T., Ozaki Y., Amuro H., Tanaka A. et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1074-81. doi: 10.3899/jrheum.121389.
47. Shafran I.H., Alasti F., Smolen J.S., Aletaha D. Implication of baseline levels and early changes of C-reactive protein for subsequent clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):874-882. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215987.
48. Gardette A., Ottaviani S., Sellam J., Berenbaum F., Lioté F. et al. Body mass index and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis: a real life study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(4):857-61. doi: 10.1007/s10067-016-3183-3
49. Davies R., Vivekanantham A., Lunt M. et al. The effect of bodyweight on response to intravenous or subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:981. doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.4164
50. Nouri B., Nair N., Barton A. Predicting treatment response to IL6R blockers in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3603-3610. doi: 10.1093/rheumatology/keaa529.

**Nasonov E.L.**

## **PROSPECTS FOR THE CLINICAL APPLICATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO IL-6 IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

*Research Institute of Rheumatology. V.A. Nasonova  
First Moscow State University. I.T. Sechenov, Moscow, Russia*

**Summary.** This article provides a review of olokizumab (OKZ) efficacy in 2 modes in phase III rheumatoid arthritis. Treatment with OKZ 64 mg every 2 weeks and 4 weeks was compared to placebo and adalimumab (CREDO 2) in combination with methotrexate (MTX) in populations of patients with inadequate response to MTX (CREDO 1 and CREDO 2) and to TNF inhibitors (CREDO 3).

Olokizumab efficacy was confirmed in all studies. The primary endpoint of the ACR20 (American College of Rheumatology - 20) response was achieved in the comparable number of patients in OKZ and adalimumab (ADA) treatment. It was registered in 70.3% of patients receiving OKZ 2 weeks group, 71.4% of patients receiving OKZ 4 weeks group, 66.9% of patients in the ADA group and 44.4% of patients in the placebo group ( $p < 0.0001$ ) (CREDO2). The percentage of ACR20 response in treatment arms did not depend on gender, age, body mass index, initial RA severity, previous duration of MTX treatment, presence of antibodies to cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor (CREDO1, CREDO2).

Positive dynamics of various efficiency indicators, including quality of life, were recorded in patients treated with OKZ. Similar results were obtained in the CREDO 3 study. At the same time, there were no signs that could have a negative impact on the evaluation of the "Benefit-risk" ratio of treatment with OKZ.

**Автор для корреспонденции:**

**Евгений Львович Насонов**, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой, Москва, Россия; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

**E-mail:** nasonov@iramn.ru