



Обзор

Новые возможности медикаментозной терапии ревматоидного артрита: фокус на сарилумаб

Каратеев Д.Е.¹ • Лучихина Е.Л.¹

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний человека. В Российской Федерации признан серьезной медико-социальной проблемой. В лечении РА большую роль играют современные таргетные синтетические и биологические препараты, оказывающие целенаправленное воздействие на конкретные молекулярные мишени. Ингибиторы биологических эффектов интерлейкина-6 (ИЛ-6) в последние несколько лет привлекают все большее внимание, занимая место среди препаратов первого выбора биологической терапии, особенно при необходимости применения в монотерапии. ИЛ-6 – плейотропный цитокин с широким биологическим действием на иммунные клетки, такие как В- и Т-лимфоциты, на гепатоциты, кроветворные клетки, сосудистые эндотелиальные клетки и многие другие. Благодаря этому ИЛ-6 является хорошей терапевтической мишенью при РА. В течение ряда лет группа ингибиторов биологических эффектов ИЛ-6 была представлена одним препаратом – тоцилизумабом. Новый препарат из этой группы сарилумаб – человеческое

моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору ИЛ-6. Сарилумаб специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 (IL-6R α) и подавляет ИЛ-6-опосредованную передачу сигнала с вовлечением сигнального белка – гликопротеина 130 (gp130) и сигнальных белков STAT-3. Имеются данные, что сарилумаб отличается более выраженной аффинностью в отношении связывания рецептора ИЛ-6, а также связывает рецептор более стабильно, чем тоцилизумаб. Сарилумаб одобрен для лечения РА с умеренной и высокой активностью у взрослых пациентов, которые неадекватно отреагировали или не переносят один или несколько синтетических базисных препаратов, в дозировке 150 или 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом (МТ). Его также можно назначать в качестве монотерапии в случае непереносимости МТ или когда лечение МТ нецелесообразно. Сарилумаб – высокоактивное терапевтическое средство. Препарат показал более высокую эффективность в монотерапии по сравнению с адалимумабом. В связи с этим

сарилумаб может позиционироваться как препарат первого ряда биологической терапии у больных с высокой воспалительной активностью, а также у пациентов, резистентных к ингибиторам фактора некроза опухоли- α . Профиль безопасности сарилумаба сходен с таковым у тоцилизумаба; по-видимому, имеет место несколько более высокий риск нейтропении, но меньший риск развития дислипидемии, реакций в месте инъекции и желудочно-кишечной перфорации, чем для тоцилизумаба.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сарилумаб, интерлейкин-6

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Новые возможности медикаментозной терапии ревматоидного артрита: фокус на сарилумаб. Альманах клинической медицины. 2019;47(5):461–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-059.

Поступила 06.10.2019; доработана 21.10.2019; принята к публикации 28.10.2019; опубликована онлайн 11.11.2019

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний человека, характеризующееся тяжелым эрозивным повреждением суставов, а также внесуставными проявлениями и вовлечением многих органов и систем. Поражает примерно 0,5–1% взрослого населения мира [1, 2]. В Российской Федерации РА признан серьезной медико-социальной проблемой [3]. Обязательный компонент лечения РА – базисные противовоспалительные препараты (БПВП), среди которых в последние годы все большую роль играют таргетные синтетические и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), оказывающие целенаправленное воздействие на конкретные молекулярные мишени. Цели ГИБП включают цитокины и клетки, непосредственно участвующие в развитии иммуновоспалительного процесса при РА, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6),

Т-лимфоциты и В-лимфоциты [4]. В связи с особенностями механизма действия ГИБП с начала 2000-х гг. за этой группой препаратов закрепился термин «антицитокиновая терапия», хотя он не полностью описывает спектр действия биологических препаратов [5]. В то же время большинство ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, да и других ревматических болезней, действительно ингибируют действие провоспалительных цитокинов. При РА в нашей стране широко применяются 2 класса «антицитокиновых» препаратов – ингибиторы ФНО- α и ингибиторы биологических эффектов ИЛ-6. Последняя группа в последние несколько лет привлекает все большее внимание, занимая наряду с ингибиторами ФНО- α место препаратов первого выбора биологической терапии, особенно при необходимости применения в монотерапии [2, 4]. ИЛ-6 обладает широким спектром провоспалительных биологических эффектов, имеющих



несомненное патогенетическое значение при РА. Тот факт, что у многих больных, резистентных к стандартным БПВП и ингибиторам ФНО- α , лечение препаратами, подавляющими эффекты ИЛ-6, приводит к снижению воспалительной активности болезни [6–8], свидетельствует о существовании независимых от ФНО- α механизмов патогенеза РА [5].

ИЛ-6 – плеiotропный цитокин с широким биологическим действием на иммунные клетки (В- и Т-лимфоциты), гепатоциты, кроветворные клетки, сосудистые эндотелиальные клетки и многие другие. ИЛ-6 играет решающую роль в регуляции иммунных реакций, кроветворения и воспаления [9]. Он влияет на такие процессы, как пролиферация, дифференцировка, выживаемость и апоптоз клеток, активирует высвобождение белков острой фазы воспаления в гепатоцитах, включая С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоид А. При РА наблюдается гиперпродукция ИЛ-6 [10], сывороточные уровни ИЛ-6 хорошо коррелируют с комбинированными показателями активности болезни [11], а также с развитием деструкции костной ткани [12]. В связи с этим ИЛ-6 представляет собой хорошую терапевтическую мишень при РА. Создан целый ряд препаратов моноклональных антител, направленных на сам ИЛ-6 (сирукумаб, олокизумаб, клазакизумаб), а также на его рецепторы (тоцилизумаб, сарилумаб) [13]. В настоящее время именно ингибиторы рецепторов ИЛ-6 получили регистрацию и за рубежом, и в Российской Федерации. В течение нескольких лет группа ингибиторов биологических эффектов ИЛ-6 была представлена одним препаратом – тоцилизумабом [14], в отношении которого накоплен значительный международный и отечественный опыт клинических исследований и применения в клинической практике [15–17].

Данный обзор посвящен новому препарату из группы ингибиторов биологических эффектов ИЛ-6 – сарилумабу.

Характеристика препарата сарилумаб

Сарилумаб* – человеческое моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору ИЛ-6. Препарат по анатомотерапевтической химической классификации имеет код L04AC14, относится к фармакотерапевтической группе «иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкина» [18]. Сарилумаб специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 (IL-6R α) и подавляет ИЛ-6-опосредованную передачу сигнала с вовлечением широко представленного

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – д-р мед. наук, заведующий отделением ревматологии, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-4080>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 74 16. E-mail: dekar@inbox.ru

Лучихина Елена Львовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения ревматологии, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6519-1106>. E-mail: elchluch@yandex.ru

в тканях сигнального белка – гликопротеина 130 (gp130) и сигнальных белков STAT-3 [18]. Прерывание сигнального пути, связанного с ИЛ-6, путем блокады его рецепторов приводит к снижению продукции других провоспалительных цитокинов и хемокинов, активации иммунорегуляторных клеток, а также к повышению экспрессии генов, ассоциированных с восстановлением синовиальной оболочки и костной ткани [14]. Сарилумаб по своим характеристикам близок к тоцилизумабу, хотя имеются и значимые различия (табл. 1). Так, сарилумаб – это антитело, идентичное человеческому, тогда как тоцилизумаб – гуманизированное антитело, то есть содержащее некоторое количество мышинового белка.

Активность сарилумаба не зависит от цитотоксичности, опосредованной клетками комплемента или антителами [21]. Сарилумаб имеет t_{max} (время достижения максимальной концентрации) от 2 до 4 дней и достигает устойчивого состояния в течение 14–16 недель. Метаболизм сарилумаба осуществляется катаболическими путями, а не ферментативным процессом цитохрома-P450. Период полувыведения зависит от концентрации и составляет до 8 дней для дозы 150 мг и до 10 дней для дозы 200 мг. После достижения устойчивой концентрации прекращение приема препарата приводит к выведению до обнаруживаемого уровня через 28 и 43 дня для доз 150 и 200 мг соответственно. Сарилумаб не выводится почечной или печеночной системами, поэтому не требуется коррекции дозы для нарушений в любой из этих систем [18, 20]. Имеются данные, что сарилумаб отличается более выраженной аффинностью в отношении связывания человеческого рецептора ИЛ-6 [22], а также связывает рецептор более стабильно, чем тоцилизумаб, по причине чего сарилумаб способен снижать уровень СРБ более эффективно и в меньших концентрациях [23].

Сарилумаб был зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита на 9–10 лет позже тоцилизумаба: в США и Евросоюзе – в 2017 г., в Российской Федерации – в конце 2018 г. [18, 24]. Сарилумаб одобрен для лечения РА с умеренной и высокой активностью у взрослых пациентов, которые неадекватно отреагировали или не переносят один или несколько БПВП, в дозировке 150 или 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом (МТ). Сарилумаб также можно назначать в качестве монотерапии в случае непереносимости МТ или когда лечение МТ нецелесообразно. Существенные лекарственные взаимодействия между сарилумабом и МТ или

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

*Кевзара®. Рег. уд. ЛП-005185 от 19.11.2018, АО «Санофи-авентис груп», Франция.



другими синтетическими БПВП не наблюдались [18, 24].

Эффективность сарилумаба при ревматоидном артрите

К моменту регистрации препарат был достаточно хорошо изучен и подтвердил свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) II–III фаз клинических испытаний по программам MOBILITY, TARGET, MONARCH [25, 26]. В дальнейшем были получены новые данные по применению сарилумаба у разных категорий пациентов в отношении различных компонентов оценки их здоровья, в том числе качества жизни. Основные данные по эффективности сарилумаба в РКИ при РА обобщены в табл. 2.

Исследования II–III фазы однозначно продемонстрировали эффективность сарилумаба в разных группах больных РА. В исследовании MOBILITY [27] у пациентов, получавших 150 и 200 мг сарилумаба, наблюдались статистически значимые улучшения по сравнению с группой, принимавшей плацебо: частота ответа ACR20 (20% улучшение по критериям American College of Rheumatology [2]) на 24-й неделе составила 58, 66,4 и 33,4% соответственно ($p < 0,0001$), среднее изменение индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire – опросник оценки здоровья [2]) к 16-й неделе было -0,53, -0,55 и -0,29 соответственно ($p < 0,0001$)

Таблица 1. Сопоставление основных фармакодинамических и фармакокинетических характеристик тоцилиумаба и сарилумаба [14, 18–20]

Характеристика	Тоцилиумаб	Сарилумаб
Тип антитела	IgG1, гуманизированное	IgG1, человеческое
Терапевтическая мишень	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6
Путь введения	Внутривенно, подкожно	Подкожно
Стандартный режим дозирования	8 мг/кг массы тела внутривенно ежемесячно либо 162 мг подкожно еженедельно	150 мг или 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели
Время достижения максимальной концентрации при подкожном введении	2,8 дня	2–4 дня
Кажущийся объем распределения при подкожном введении	6,4 л	8,3 л
Время полужизни	≤ 12 дней	≤ 10 дней

и среднее изменение по шкале Шарпа (рентгенологический счет Sharp-van der Heijde [2]) на 52-й неделе – 0,9, 0,25 и 2,78 соответственно ($p < 0,0001$). Биомаркеры разрушения тканей, дегенерации хряща и синовиального воспаления измерены в исследовании MOBILITY A; оценка

Таблица 2. Основные данные по эффективности сарилумаба при ревматоидном артрите согласно результатам рандомизированных клинических исследований

Исследование	Фаза	Дизайн исследования	Популяция и число больных, длительность лечения	Основные результаты
MOBILITY A [21] (NCT01061736)	II	Сарилумаб в разных дозах (100, 150, 200 мг) + МТ против плацебо + МТ	Больные РА с недостаточным ответом на МТ; n = 306; 22 недели	Ответ ACR20 к 12-й неделе статистически значимо выше на сарилумабе в дозе ≥ 150 мг 1 раз в 2 недели ($p = 0,0203$)
MOBILITY B [27–30] (NCT01061736)	III	Сарилумаб 150 и 200 мг + МТ против плацебо + МТ	Больные РА с недостаточным ответом на МТ; 2 когорты: n = 172 и n = 1197, 52 недели + 6 недель наблюдения после лечения	Сарилумаб превосходил плацебо по достижению ответа ACR20, влиянию на ООЗБ, ВАШ боли, HAQ, SF-36, FACIT-F ($p < 0,0001$), тормозил рентгенологическое прогрессирование, снижал уровни биомаркеров деструкции хряща и кости
TARGET [31, 32] (NCT01709578)	III	Сарилумаб 150 и 200 мг + сБПВП против плацебо + сБПВП	Больные РА с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНО-α; n = 546; 24 недели + 6 недель наблюдения после лечения	Сарилумаб превосходил плацебо по достижению ответа ACR20, снижению индекса HAQ ($p < 0,001$), а также снижал уровни биомаркеров иммунного воспаления и повреждения тканей
MONARCH [33, 34] (NCT02332590)	III	Сарилумаб 200 мг + плацебо против адалимумаба 40 мг + плацебо	Больные РА с недостаточным ответом на терапию МТ; n = 369; 24 недели	Сарилумаб в монотерапии превосходил монотерапию адалимумабом по динамике DAS28 – СОЭ и индекса HAQ ($p < 0,005$), ООЗБ ($p < 0,001$), ВАШ боли ($p < 0,001$) и физических компонентов SF-36 ($p < 0,001$)

ACR20 – 20% улучшение по критериям American College of Rheumatology, DAS28 – СОЭ – счет активности болезни с применением скорости оседания эритроцитов, FACIT-F – опросник по оценке утомляемости, HAQ – опросник оценки здоровья, SF-36 – опросник качества жизни, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, МТ – метотрексат, ООЗБ – общая оценка здоровья больным, РА – ревматоидный артрит, сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

этих маркеров была повторена в исследовании MOBILITY B и включала дополнительный анализ биомаркеров образования и резорбции кости, в том числе растворимый активатор рецептора лиганда ядерного фактора κ B (sRANKL) [30]. Терапия сарилумабом 150 или 200 мг подкожно каждые 2 недели значительно снижала биомаркеры разрушения тканей, дегенерации хряща и синовиального воспаления как через 2, так и через 12 недель после лечения ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо). Кроме того, сарилумаб в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели значительно снизил соотношение sRANKL и sRANKL/остеопротегерин на 24-й неделе ($p < 0,01$ по сравнению с плацебо), что говорит о позитивном влиянии препарата на метаболизм костной ткани при РА.

В РКИ MOBILITY пациенты с недостаточным ответом на МТ получали подкожно сарилумаб (150 или 200 мг) или плацебо каждые 2 недели в комбинации с МТ на срок до 1 года. По завершении исследования пациенты могли быть включены в открытую продленную фазу исследования (протокол EXTEND, NCT011046652), в котором все пациенты получали сарилумаб 200 мг в сутки плюс МТ [35], снижение дозы до 150 мг в сутки предусматривалось при изменении лабораторных показателей и по усмотрению исследователя. Из 1197 пациентов, участвовавших в РКИ MOBILITY, 901 вошел в EXTEND. После 1 года длительного открытого периода активность заболевания снизилась до уровней, аналогичных полученным на активной терапии в основной фазе исследования, независимо от начального лечения. Динамика рентгенологических изменений по шкале Шарпа, зафиксированная на 1-м году исследования, сохранялась в течение 2-го года, при этом лучшие рентгенологические результаты наблюдались у пациентов, которые были изначально рандомизированы на 200 мг сарилумаба 1 раз в 2 недели.

В РКИ TARGET [31] больные РА с недостаточным ответом на ингибиторы ФНО- α были случайным образом распределены на прием сарилумаба по 150 мг, 200 мг или плацебо каждые 2 недели в течение 24 недель в комбинации со стандартными синтетическими БПВП. Частота ответа ACR20 на 24-й неделе была значительно выше при приеме сарилумаба 150 мг и сарилумаба 200 мг каждые 2 недели по сравнению с плацебо (55,8, 60,9 и 33,7% соответственно; $p < 0,0001$). Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем индекса HAQ на 12-й неделе было значительно больше в группе приема сарилумаба: для 150 мг оно составило -0,46 ($p = 0,0007$), для

200 мг – -0,47 ($p = 0,0004$) по сравнению с плацебо (-0,26).

При изучении биомаркеров на материале исследования TARGET [32] было показано, что сарилумаб значительно снижает уровни маркеров активного синовита – матриксной металлопротеиназы 3 (ММР-3), расщепленные металлопротеиназами фрагменты коллагенов 1 и 3 (С1М, С3М), маркеров лимфоидной активации (CXCL13) и ремоделирования костной ткани (RANKL).

В исследовании MONARCH [33] у пациентов с РА с недостаточным ответом на МТ сарилумаб превосходил представителя класса ингибиторов ФНО- α (адалимумаб) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем индекса активности болезни DAS28 – СОЭ (-3,28 против -2,20; $p < 0,0001$). Пациенты, получавшие сарилумаб, достигли значительно более высоких показателей ответа по критериям ACR 20/50/70 (сарилумаб: 71,7%/45,7%/23,4%; адалимумаб: 58,4%/29,7%/11,9%; $p \leq 0,0074$ во всех случаях) и имели значительно более выраженное улучшение по индексу HAQ ($p = 0,0037$). При этом на 24-й неделе больше пациентов, получавших сарилумаб, по сравнению с адалимумабом достигли и низкой активности заболевания (41,8% против 24,9%; $p = 0,0005$). К 24-й неделе лечение сарилумабом [34] привело к более значительным изменениям по сравнению с исходным уровнем, чем монотерапия адалимумабом, по показателям самооценки пациентов: общей оценке состояния здоровья больным ($p < 0,001$), оценке боли по визуальной аналоговой шкале ($p < 0,001$) и физическим компонентам опросника качества жизни SF-36 ($p < 0,001$).

В недавнем анализе L. Gossec и соавт. [36] исследований TARGET и MONARCH применялся новый инструмент оценки повреждений, нанесенных болезнью, специфичный для РА, – 7-доменная шкала “RA Impact of Disease scale” (RAID). Сарилумаб 150 и 200 мг в сочетании с синтетическими БПВП (сБПВП) был эффективнее ($p < 0,05$) плацебо в комбинации с сБПВП, а сарилумаб 200 мг был эффективнее адалимумаба 40 мг в отношении снижения общего счета RAID к 12-й неделе (-0,93 и -1,13; -0,49 соответственно) и к 24-й неделе (-0,75 и -1,01; -0,78 соответственно).

Японское 52-недельное РКИ HARUKA [37] было посвящено сравнению эффективности и безопасности сарилумаба в монотерапии ($n = 61$) и в сочетании с сБПВП ($n = 30$). Улучшение по критериям ACR 20/50/70, индексам DAS28 – СОЭ и HAQ было сопоставимо независимо от применявшейся схемы лечения сарилумабом.



Сетевой метаанализ опубликованных исследований [38], при проведении которого авторы отобрали 53 публикации по применению таргетных БПВП и ГИБП (в том числе биосимиляров) при РА, включая материалы исследований MOBILITY A, MOBILITY B и TARGET, показал, что в популяции больных, недостаточно отвечавших на сБПВП, при применении сарилумаба в дозе 200 мг не было найдено статистически значимых различий по эффективности с большинством таргетных препаратов, за исключением превосходства над барицитинибом в дозе 2 мг, тофацитинибом и цертолизумабом к 24-й неделе по влиянию на рентгенологический счет Шарпа. Сарилумаб 150 мг был сопоставим по эффективности со всеми таргетными препаратами. В группе пациентов, не ответивших на ингибиторы ФНО- α , сарилумаб 200 мг был аналогичен по эффективности абатацепту, голимумабу, тоцилизумабу 4 мг и 8 мг/кг внутривенно и ритуксимабу в отношении достижения ответа по критериям ACR 20/50/70, превосходил барицитиниб 2 мг в сутки по ACR50 и достижению ремиссии по индексу DAS28 ($< 2,6$ балла) и абатацепт, голимумаб, тоцилизумаб 4 мг/кг внутривенно, а также ритуксимаб в отношении достижения ремиссии по индексу DAS28 ($< 2,6$ балла). Сарилумаб 150 мг был аналогичен по эффективности большинству таргетных препаратов, но превосходил барицитиниб 2 мг и ритуксимаб в отношении ремиссии по DAS28 и уступал тоцилизумабу 8 мг в отношении достижения ответа по ACR20 и DAS28 ($< 2,6$ балла).

На основании результатов исследований MONARCH и MOBILITY был проведен фармакоэкономический анализ применения сарилумаба с помощью методики 6-месячного дерева решений и Марковской модели с микросимуляцией профилей пациентов [39, 40]. Ответ на лечение через 6 месяцев определялся с учетом данных сетевого метаанализа. Для сарилумаба и адалимумаба соответственно 24-недельные затраты на лекарства составили 18 954 долл. США и 29 232 долл. США, а затраты на респондента были 26 435 долл. США против 50 055 долл. США при уровне ответа на лечение ACR20; 41 475 долл. США против 98 425 долл. США при ответе ACR50. Базовые результаты за 10 лет для общих затрат и QALY составили 176 977 долл. США и 2,75 долл. США для сарилумаба и 212 136 долл. США и 2,61 долл. США для адалимумаба соответственно. Сарилумаб оказался более эффективным и экономически выгодным методом лечения во всех краткосрочных и долгосрочных пошаговых анализах, был

рентабельным по сравнению с тоцилизумабом и другими препаратами.

Основные данные по безопасности лечения сарилумабом при ревматоидном артрите

В целом безопасность и переносимость сарилумаба оценивалась во всех вышеперечисленных публикациях, и профиль безопасности был стабильным во всех исследованиях. Наиболее распространенными серьезными нежелательными явлениями (НЯ) были: нейтропения, серьезные инфекции, реакции гиперчувствительности и желудочно-кишечные перфорации [41]. Нейтропения наблюдалась у значительного процента пациентов с различной степенью тяжести, хотя никакой связи между нейтропенией и риском развития инфекций установлено не было. Наряду с этим фиксировали нарушения функции печени – повышение трансаминаз > 3 верхних границ нормы (ВГН) у 3–8% пациентов, а также дислипидемию, частота которой близка к таковой для тоцилизумаба [41]. Данные сетевого метаанализа [38] показывают, что серьезные побочные эффекты, в том числе серьезные инфекции, развивались на фоне терапии сарилумабом приблизительно одинаково часто в сравнении с аналогами.

В исследовании MOBILITY A частота НЯ и лабораторных изменений (нейтропения, повышение трансаминаз и дислипидемия) соответствовала сообщениям о применении других ингибиторов рецепторов ИЛ-6 [21]. В исследовании MOBILITY B [27] наиболее распространенным побочным эффектом, возникшим при лечении, была инфекция. В группах сарилумаба 150 мг, сарилумаба 200 мг и плацебо частота серьезных инфекций составила 2,6, 4 и 2,3% соответственно. Повышение уровня аланинаминотрансферазы > 3 ВГН было у 9,5, 8 и 2,1% пациентов соответственно; у 24 пациентов это привело к прекращению лечения. Повышенные уровни общего холестерина наблюдались у 36,8, 43 и 18,3% пациентов соответственно. У пациентов, получавших 150 и 200 мг сарилумаба, количество нейтрофилов от 0,5 до $< 1,0 \times 10^9$ наблюдалось у 5,1 и 7,8% пациентов соответственно, тогда как количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9$ отмечено у 0,9 и 0,7% пациентов соответственно; ни у одного из пациентов, получавших плацебо, не было изменений количества нейтрофилов. Нежелательные явления, наблюдаемые в этом исследовании, соответствовали эффектам блокады передачи сигналов ИЛ-6. В продленной

фазе РКИ MOBILITY (исследование EXTEND) в течение двухлетнего периода возникающие при лечении НЯ и серьезные НЯ происходили с частотой 279,6 события на 100 пациенто-лет и 16,6 события на 100 пациенто-лет соответственно. Наиболее распространенными НЯ были нейтропения, эритема в месте инъекции, повышение аланинаминотрансферазы и инфекции верхних дыхательных путей [35].

При проведении РКИ TARGET [31] инфекции также были наиболее частыми НЯ, возникающими при лечении. Серьезные инфекции возникли у 1,1, 0,6 и 1,1% пациентов, получавших плацебо, сарилумаб 150 мг и сарилумаб 200 мг соответственно, частота серьезных НЯ в целом составила 3,3, 3,3 и 5,4%. Лабораторные отклонения включали снижение абсолютного количества нейтрофилов и повышение уровня трансаминаз в обеих группах сарилумаба по сравнению с плацебо. В этом исследовании также снижение абсолютного количества нейтрофилов не было связано с увеличением частоты инфекций или серьезных инфекций.

При прямом сравнении сарилумаба и адалимумаба в исследовании MONARCH [33] нейтропения и реакции в месте инъекции чаще встречались на фоне сарилумаба, в то время как головная боль чаще встречалась на фоне адалимумаба. Нежелательные явления в целом имели место у 63,6% пациентов на терапии адалимумабом и 64,1% – сарилумабом. Частота развития инфекций (сарилумаб – 28,8%, адалимумаб – 27,7%), в том числе серьезных инфекций (1,1% для обоих препаратов), была практически одинаковой, несмотря на различия в частоте нейтропении.

В исследовании HАRUKA [37] наиболее частыми НЯ были назофарингит и нейтропения. По одному случаю серьезных инфекций наблюдалось в группах монотерапии сарилумабом и комбинации сарилумаба и сБПВП. Не было зафиксировано ни одного случая тяжелой нейтропении (4-й степени); среди больных с нейтропенией 3-й степени не было случаев серьезных инфекций.

Исследование ASCERTAIN [42] – двойное слепое плацебоконтролируемое 24-недельное международное РКИ – было специально проведено для прямого сопоставления безопасности и переносимости сарилумаба и тоцилизумаба в комбинации с сБПВП у пациентов с РА и неадекватным ответом на ингибиторы ФНО- α или их непереносимостью. Двести два пациента с РА были рандомизированы в соотношении 1:1:2 на прием сарилумаба 150 или 200 мг

каждые 2 недели или тоцилизумаба 4 мг/кг каждые 4 недели внутривенно, с возможностью увеличения дозы до 8 мг/кг по клиническим показаниям. В результате частота возникновения побочных эффектов на фоне терапии была одинаковой для сарилумаба и тоцилизумаба. Наиболее распространенными НЯ, возникшими при лечении, были следующие: на фоне терапии сарилумабом нейтропения составила 12,2% в группе 150 мг и 15,7% в группе 200 мг, назофарингит – 12,2 и 5,9% и эритема в месте инъекции – 8,2 и 7,8% соответственно; на фоне терапии тоцилизумабом случайная передозировка составила 8,8%, инфекция верхних дыхательных путей – 6,9% и тошнота – 6,9%. Частота значимого снижения абсолютного количества нейтрофилов была близкой для сарилумаба и тоцилизумаба и встречалась чаще в группах с более высокими дозами. Не было обнаружено связи между снижением абсолютного количества нейтрофилов и увеличением частоты инфекций. Статистически значимых различий в эффективности между группами найдено не было.

Заключение

На данный момент имеется достаточно клинических данных, чтобы заключить, что сарилумаб как новый представитель класса ингибиторов биологических эффектов ИЛ-6 имеет значительные перспективы для широкого внедрения в практику лечения больных РА. Сарилумаб является высокоактивным терапевтическим средством. Фармакологические данные демонстрируют, что сарилумаб обладает более высокой аффинностью к целевому рецептору, чем тоцилизумаб. Имеющиеся клинические результаты позволяют предположить, что профили эффективности и побочных эффектов сходны для обоих препаратов [43]. В отношении безопасности лечения, суммируя имеющиеся данные, можно заключить, что для сарилумаба имеет место более высокий риск нейтропении, чем для тоцилизумаба, но меньший риск развития дислипидемии, реакций в месте инъекции и желудочно-кишечной перфорации [25]. Сарилумаб однозначно доказал более высокую эффективность в монотерапии по сравнению с адалимумабом [44, 45]. В связи с этим сарилумаб может позиционироваться как препарат первого ряда биологической терапии у больных с высокой воспалительной активностью, а также у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО- α . Для более точного определения места сарилумаба в арсенале ревматолога необходимо накопить данные из реальной клинической практики. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Д.Е. Каратеев получал исследовательские гранты от компаний Pfizer, Abbvie; вознаграждения за консультации – Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, R-Pharm; вознаграждения за лекции – Abbvie,

BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, Биокад, Евросервис, ОАО Фармстандарт-Лексредства, Roche, Celgene, Bayer, Berlin-Chemie. Е.Л. Лучихина получала исследовательские гранты от компаний Pfizer, Biocad, вознаграждения за лекции – Abbvie, BMS, Pfizer, UCB, Celgene, GlaxoSmithKline.

Участие авторов

Авторы внесли равный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15–25. doi: 10.1002/art.23177.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В: Насонов ЕЛ, ред. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. Russian clinical recommendations. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. Russian.]
- Pedersini R, Karateev DE, Vasilescu RS, Alvir JM, Spurdin D, Smolen JS. The burden of rheumatoid arthritis in Russia. *Value Health.* 2015;18(7):A651. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2344.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgeit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960–77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):163–9. doi: 10.14412/1995-4484-2013-645. [Nasonov EL, Karateev DE. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):163–9. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.]
- Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Александрова ЕН, Губарь ЕГ, Лукина ГВ, Лучихина ЕЛ, Цветкова ЕС, Гавва ТН, Федоренко ЕФ, Авдеева АС, Климова НВ, Насонов ЕЛ. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(4):11–6. doi: 10.14412/1995-4484-2011-55. [Panasyuk EY, Amirdzhanova VN, Aleksandrova EN, Gubar EG, Lukina GV, Luchikhina EL, Tsvetkova ES, Gavva TN, Fedorenko EF, Avdeyeva AS, Klimova NV, Nasonov EL. Rapid effect of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(4):11–6. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2011-55.]
- Pascart T, Philippe P, Drumez E, Deprez X, Cortet B, Duhamel A, Houvenagel E, Flipo RM. Comparative efficacy of tocilizumab, abatacept and rituximab after non-TNF inhibitor failure: results from a multicentre study. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1093–102. doi: 10.1111/1756-185X.12845.
- Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M, Flipo RM, Saraux A, Schaevebeke T, Sibilia J, Soubrier M, Vittecoq O, Baron G, Constantin A, Ravaud P, Mariette X; 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.
- Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol.* 2015;27(1):21–9. doi: 10.1093/intimm/dxu081.
- Wong PK, Campbell IK, Egan PJ, Ernst M, Wicks IP. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1177–89. doi: 10.1002/art.10943.
- Chung SJ, Kwon YJ, Park MC, Park YB, Lee SK. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J.* 2011;52(1):113–20. doi: 10.3349/yonj.2011.52.1.113.
- Kotake S, Sato K, Kim KJ, Takahashi N, Udagawa N, Nakamura I, Yamaguchi A, Kishimoto T, Suda T, Kashiwazaki S. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res.* 1996;11(1):88–95. doi: 10.1002/jbmr.5650110113.
- Avci AB, Feist E, Burmester GR. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future. *RMD Open.* 2015;1(1):e000127. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000127.
- Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77(17):1865–79. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516–23. doi: 10.1136/ard.2008.092932.
- Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Авдеева АС, Лучихина ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):104–10. doi: 10.14412/1995-4484-2013-635. [Panasyuk EY, Amirdzhanova VN, Avdeyeva AS, Luchikhina EL, Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):104–10. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2013-635.]
- Lauper K, Nordström DC, Pavelka K, Hernández MV, Kvien TK, Kristianslund EK, Santos MJ, Rotar Ž, Iannone F, Codreanu C, Lukina G, Gale SL, Sarsour K, Luder Y, Courvoisier DS, Gabay C. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1276–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845.



18. Инструкция по применению препарата Кевзара [Интернет]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b781c69-9631-4661-87a4-3b3bd96a20d9&t=. [Kevzara Instructions for Use [Internet]. Russian. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b781c69-9631-4661-87a4-3b3bd96a20d9&t=.]
19. Инструкция по применению препарата Актемра [Интернет]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=968b8fda-c0ba-46c8-8913-c4b5d-92f6941&t=. [Actemra Instructions for Use [Internet]. Russian. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=968b8fda-c0ba-46c8-8913-c4b5d-92f6941&t=.]
20. McCarty D, Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(3): 61–7. doi: 10.1177/1759720X17752037.
21. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, Huang X, Yancopoulos GD, Stahl N, Genovese MC. 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):1626–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405.
22. Rafique A, Martin J, Blome M, Huang T, Ouyang A, Papadopoulos N. AB0037 Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human il-6 receptor (il-6r) alpha. *Ann Rheum Dis*. 2014;72 Suppl 3:A797. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2360.
23. Xu C, Nolain P, Lu Q, Paccaly A, Iglesias-Rodriguez M, St John G, Nivens C, Maldonado R, Ishii T, Choy E, Kanamaluru V. FRI0106 Sarilumab and tocilizumab receptor occupancy (RO), and effects on C-reactive protein (CRP) levels, in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2019;78:719–20. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3324.
24. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Kevzara. International non-proprietary name: sarilumab [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kevzara-epar-public-assessment-report_en.pdf.
25. Boyce EG, Rogan EL, Vyas D, Prasad N, Mai Y. Sarilumab: Review of a Second IL-6 Receptor Antagonist Indicated for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(8):780–91. doi: 10.1177/1060028018761599.
26. Raimondo MG, Biggioggero M, Crotti C, Beciolini A, Favalli EG. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1593–603. doi: 10.2147/DDDT.S100302.
27. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, Rohane P, van Hoogstraten H, Garg A, Fan C, van Adelsberg J, Weinstein SP, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Huizinga TW, van der Heijde D. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1424–37. doi: 10.1002/art.39093.
28. Strand V, Kosinski M, Chen CI, Joseph G, Rendas-Baum R, Graham NM, van Hoogstraten H, Bayliss M, Fan C, Huizinga T, Genovese MC. 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;18:198. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9.
29. Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Раскина ТА, Куропаткин ГВ, Ширинский ИВ, Ребров АП, Шостак НА, Алиханов БА, Ушакова ЕН, Камалова РГ, Смакотина СА, Симаненков ВИ, Повзун АС, Захарьян ИИ, Якушин СС, Сандин МЮ. 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;57(2):142–8. doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148. [Nasonov EL, Stanislav ML, Raskina TA, Kuropatkin GV, Shirinsky IV, Rebrov AP, Shostak NA, Alikhanov BA, Ushakov EN, Kamalova RG, Smakotina SA, Simanenkov VI, Pavsun AS, Zaharjan II, Yakushin SS, Sandin MY. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):142–8. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148.]
30. Boyapati A, Msihid J, Fiore S, van Adelsberg J, Graham NM, Hamilton JD. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):225. doi: 10.1186/s13075-016-1132-9.
31. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castellar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, Graham NM, van Hoogstraten H, Bauer D, Burmester GR. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277–90. doi: 10.1002/art.39944.
32. Gabay C, Msihid J, Zilberstein M, Paccard C, Lin Y, Graham NMH, Boyapati A. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET study. *RMD Open*. 2018;4(1):e000607. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000607.
33. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, van Hoogstraten H, Bauer D, Ignacio Vargas J, Lee EB. 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):840–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.
34. Strand V, Gossec L, Proudfoot CWJ, Chen CI, Reaney M, Guillonnet S, Kimura T, van Adelsberg J, Lin Y, Mangan EK, van Hoogstraten H, Burmester GR. Patient-reported outcomes from a randomized phase III trial of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):129. doi: 10.1186/s13075-018-1614-z.
35. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, Mangan EK, Spindler A, Huizinga TWJ, van der Heijde D; EXTEND study investigators. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1423–31. doi: 10.1093/rheumatology/key121.
36. Gossec L, Strand V, Proudfoot C, Chen CI, Guillonnet S, Kimura T, van Hoogstraten H, Mangan E, Reaney M. Effects of Sarilumab on Rheumatoid Arthritis as Reported by Patients Using the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease Scale. *J Rheumatol*. 2019;46(10):1259–67. doi: 10.3899/jrheum.180904.
37. Kameda H, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, Graham N, Tanaka Y. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: A Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol*. 2019;1–10. doi: 10.1080/14397595.2019.1639939. [Epub ahead of print].
38. Choy E, Freemantle N, Proudfoot C, Chen CI, Pollissard L, Kuznik A, Van Hoogstraten H, Mangan E, Carita P, Huynh TM. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses. *RMD Open*. 2019;5(1):e000798. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000798.
39. Fournier M, Chen CI, Kuznik A, Proudfoot C, Mallya UG, Michaud K. Sarilumab monothera-



py compared with adalimumab monotherapy for the treatment of moderately to severely active rheumatoid arthritis: an analysis of incremental cost per effectively treated patient. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2019;11:117–28. doi: 10.2147/CEOR.S183076.

40. Muszbek N, Proudfoot C, Fournier M, Chen CI, Kuznik A, Kiss Z, Gal P, Michaud K. Economic Evaluation of Sarilumab in the Treatment of Adult Patients with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.

Adv Ther. 2019;36(6):1337–57. doi: 10.1007/s12325-019-00946-1.

41. Mahajan TD, Mikuls TR. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(3):231–7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000496.

42. Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, Graham NMH, Liu N, Paccaly A, Wu R, Spindler A. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(5): 849–58. doi: 10.1093/rheumatology/key361.

43. June RR, Olsen NJ. Room for more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(10): 1303–9. doi: 10.1080/14712598.2016.1217988.

44. Onuora S. Rheumatoid arthritis: Sarilumab more effective than adalimumab. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(1):2. doi: 10.1038/nr-rheum.2016.207.

45. Lee EB. A review of sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2018;10(1):57–65. doi: 10.2217/imt-2017-0075.

New possibilities of drug therapy for rheumatoid arthritis: focus at sarilumab

D.E. Karateev¹ • E.L. Luchikhina¹

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most prevalent autoimmune diseases in humans and is a serious medical and social problem in the Russian Federation. Current synthetic and biological agents acting through specific molecular targets, play a significant role in the treatment of RA. Over the last few years, inhibitors of the biological effects of interleukin-6 (IL-6) have attracted increasing attention, being positioned as the first choice agents among the biologicals, especially if there is a need in monotherapy. IL-6 is a pleiotropic cytokine with a broad range of biological effects on immune cells, such as B and T lymphocytes, on hepatocytes, hematopoietic cells, vascular endothelial cells, and many others. In this regard, IL-6 is a good therapeutic target in RA. For several years, the group of inhibitors of IL-6 biological effects has been represented by one drug only, i.e. tocilizumab. The new drug of this group, sarilumab, is a human monoclonal antibody (IgG1 subtype) to the IL-6 receptor. Sarilumab binds specifically to both soluble and membrane IL-6 receptors (IL-6Ra), and inhibits IL-6-mediated signal transduction involving signal protein glycoprotein 130 (gp130) and signal proteins STAT-3. There is evidence that sarilumab has a higher affinity to the IL-6 receptor, and binds the receptor in a more stable manner than tocilizumab. Sarilumab has been approved for treatment of RA with moderate or high activity in

adult patients with inadequate response or intolerance to one or several synthetic basic drugs, at a dose 150 mg or 200 mg subcutaneously biweekly in combination with methotrexate (MTX). It also can be prescribed as monotherapy in case of MTX intolerance or if treatment with MTX is inexpedient. Sarilumab is a highly active therapeutic agent with proven superiority in monotherapy over adalimumab. Therefore, sarilumab can be positioned as a first line biological agent in patients with high inflammatory activity, as well as in those resistant to tumor necrosis factor- α inhibitors. The safety profile of sarilumab is similar to that of tocilizumab; probably there is a slightly higher risk of neutropenia, but a lower risk of dyslipidemia, reactions at the injection site and gastrointestinal perforation for sarilumab than for tocilizumab.

Key words: rheumatoid arthritis, sarilumab, interleukin-6

For citation: Karateev DE, Luchikhina EL. New possibilities of drug therapy for rheumatoid arthritis: focus at sarilumab. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(5):461–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-059.

Received 6 October 2019; revised 21 October 2019; accepted 28 October 2019; published online 11 November 2019

Conflict of interests

D.E. Karateev received research grants from Pfizer and Abbvie; advice honoraria from Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, and R-Pharm; lecturing fees from Abbvie, BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, Biocad, Euroservice, OAO Pharmstandart-Leksredstva, Roche, Celgene, Bayer, and Berlin-Chemie. E.L. Luchikhina received research grants from Pfizer and Biocad, lecturing fees from Abbvie, BMS, Pfizer, UCB, Celgene, GlaxoSmithKline.

Authors' contributions

Both authors have contributed equally to the study and article preparation, have read, and approved the final version before submission.

Dmitry E. Karateev – MD, PhD, Head of Department of Rheumatology; Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-4080>
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 16.
E-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Rheumatology; Associate Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6519-1106>. E-mail: elchuch@yandex.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation