



РЕВМАТОЛОГИЯ

Некоторые аспекты анти-интерлейкин-6 терапии при ревматоидном артрите

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Для лечения ревматоидного артрита помимо базисных противоревматических препаратов применяют генно-инженерные биологические препараты, в том числе тоцилизумаб (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). В обзоре литературы рассматриваются результаты длительного лечения этим препаратом, иммуногенность, а также риск развития сердечно-сосудистых осложнений и инфекций при его применении.

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, интерлейкин-6, тоцилизумаб, длительная терапия, безопасность.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 53-58.

В настоящее время накапливается опыт продолжительного использования при ревматоидном артрите генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые позволяют изменить течение ранее рефрактерных форм болезни и существенно улучшить не только качество жизни пациентов, но и отдаленные исходы. Полученные сведения позволяют персонифицировать выбор ГИБП, в первую очередь, с учетом эффективности и безопасности терапии. В настоящем обзоре обобщаются сведения о некоторых аспектах применения тоцилизумаба (Актемра), который представляет собой моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6.

Эффективность длительной терапии тоцилизумабом

Данные рандомизированных клинических исследований и мета-анализов. Согласно обобщенным данным 5 рандомизированных двойных слепых исследований III фазы

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

внутривенной формы тоцилизумаба (ТОЦИ) при лечении ревматоидного артрита (OPTION, AMBITION, RADIATE, TOWARD и LITHE), а также результатам длительных открытых исследований у пациентов с неадекватным ответом на базисные противоревматические препараты (БПП) частота ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР50) составляла от 35% до 65%, а частота ремиссии по DAS28 – от 27% до 60% при медиане продолжительности лечения 3,55 года [1-3]. У пациентов, которые никогда не получали метотрексат или не ответили на лечение этим препаратом частота ответа АКР50 варьировалась от 40% до 70%, а частота ремиссии по DAS28 – от 37% до 59%. Среди пациентов с неадекватным ответом на лечение ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)- α частота ответа АКР50 составила от 28,1% до 51,6% [1-3].

В длительных открытых исследованиях, которые проводились в продолжение исследований III фазы, эффективность (частота ответа АКР20/50/70) и безопасность подкожной формы ТОЦИ были сходными с таковыми в контролируемых исследованиях [4,5]. В исследовании SUMMASTA эффективность подкожного введения ТОЦИ в дозе 162 мг/нед оказалась сопоставимой с таковой при внутривенном введении, а частота достижения ответа по критериям АКР20/50/70 к 97-й неделе составила 83,6%, 65,4% и 44,8%, соответственно. При этом ремиссия ревматоидного артрита (DAS28 < 2,6) была достигнута у 53,4% больных [4]. В исследовании MUSASHI изучали эффективность подкожного введения ТОЦИ один раз в 2 недели. Через 108 недель частота ответа по критериям АКР20/50/70 достигла 74,6%, 65,0% и 49,7%, соответственно [5].

Кроме того, эффективность длительной терапии ТОЦИ подтверждается данными регистров, в том числе TOCERRA, REGATE и др. [6,7].

Влияние на рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита. В 2-летнем исследовании III фазы LITHE сравнивали рентгенологическое прогрессирование заболевания и изменения показателей физической функции у пациентов с ревматоидным артритом, получавших метотрексат в сочетании с внутривенным введением ТОЦИ в дозах 8 мг/кг или 4 мг/кг или плацебо [8]. Через 52 недели выявили замедление прогрессирования структурных повреждений суставов в группе ТОЦИ 4 мг/кг и его подавление в группе ТОЦИ 8 мг/кг. Кроме того, в обеих группах больных, получавших комбинированную терапию ТОЦИ и метотрексатом, наблюдалось более значительное улучшение физической функции, чем при монотерапии метотрексатом. Через 5 лет после начала комбинированной терапии было достигнуто подавление деструкции суставов на 56% по сравнению с таковой при монотерапии метотрексатом [9]. При дополнительном анализе было также показано, что повышение дозы ТОЦИ с 4 до 8 мг/кг позволяет замедлить рентгенологическое прогрессирование [10].

Сходные результаты были получены в исследовании FUNCTION, в котором комбинированная терапия ТОЦИ в дозе 8 мг/кг внутривенно и метотрексатом через 52 недели привела к значительному замедлению прогрессирования структурных изменений суставов по сравнению с монотерапией метотрексатом. Через 104 недели была отмечена тенденция к сохранению этого эффекта [11].

Исследование SAMURAI подтвердило эффективность монотерапии ТОЦИ в профилактике рентгенологического прогрессирования по сравнению с БППП на протяжении как 52 недель (отсутствие прогрессирования у 56% и 39% больных, соответственно), так и при последующем наблюдении в течение до 3 лет [12]. В исследовании SURPRISE также было показано, что монотерапия ТОЦИ замедляет рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита [13].

Таким образом, полученные данные подтверждают высокую эффективность ТОЦИ, как в форме внутривенных инфузий, так и в виде подкожных инъекций, в лечении ревматоидного артрита. Достигнутый эффект сохраняется в течение длительного срока и сопровождается замедлением рентгенологического повреждения суставов при ревматоидном артрите.

Риск сердечно-сосудистых осложнений при лечении тоцилизумабом

Как часто на фоне лечения тоцилизумабом отмечается дислипидемия? Повышение уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на фоне лечения ТОЦИ отмечалось во многих рандомизированных контролируемых исследованиях. Например, в исследованиях AMBITION и TORWARD частота повышения концентрации холестерина ЛНП >160 мг/дл в группе ТОЦИ 8 мг/кг была выше, чем в группе плацебо (3,1% и 0%, соответственно, в исследовании AMBITION и 16,1% и 3,4% в исследовании TOR-

WARD) [14-15]. Эти данные подтверждаются результатами исследования RADIATE, в котором частота повышения концентрации холестерина ЛНП >160 мг/дл у пациентов, получавших ТОЦИ в дозах 8 и 4 мг/кг, составила 15,3% и 12,0%, соответственно, а в группе плацебо – всего 3,8% [16].

В исследовании AMBITION увеличение концентрации ОХС >240 мг/дл было отмечено у 13,2% из 288 больных, получавших ТОЦИ в дозе 8 мг/кг, и 0,4% из 284 больных контрольной группы [14]. Похожие данные были получены в исследованиях LITHE и TORWARD. В первом увеличении уровня ОХС до указанного значения наблюдалось у 26% из 394 больных группы ТОЦИ 8 мг/кг, 14% из 396 больных группы ТОЦИ 4 мг/кг и 8% из 384 пациентов группы плацебо [8], а во втором – у 23,0% из 802 больных группы ТОЦИ 8 мг/кг и 5,5% из 414 больных группы плацебо [15].

По данным мета-анализа [17], в целом клинически значимая дислипидемия наблюдается у трети пациентов, получающих терапию ТОЦИ в дозе 8 мг/кг (увеличение концентрации холестерина ЛНП >160 мг/дл и ОХС >240 мг/дл у 12,5% и 20,5% больных, соответственно).

Позволяет ли антигиперлипидемическая терапия (в частности, назначение статинов) воздействовать на дислипидемию при лечении тоцилизумабом? Хотя, как отмечалось выше, на фоне лечения ТОЦИ возможно развитие дислипидемии, эти пациенты хорошо отвечают на назначение статинов, что было продемонстрировано в исследовании TORWARD, в котором в результате лечения уровень ОХС снизился в среднем на 75 мг/дл [15]. Кроме того, у пациентов, которые изначально получают терапию статинами, содержание холестерина ЛНП повышается в меньшей степени [18]. Эти же авторы подтвердили, что назначение статинов после начала лечения ТОЦИ позволяет значительно снизить уровень холестерина ЛНП [18]. Ряд авторов обсуждают роль противовоспалительных эффектов статинов, особенно при их назначении в высокой дозе [19].

Таким образом, статины эффективны в лечении дислипидемии, развившейся при применении ТОЦИ, и теоретически могут оказывать дополнительное благоприятное влияние на течение ревматоидного артрита за счет плейотропных эффектов.

Увеличивает ли тоцилизумаб риск сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца и острых нарушений мозгового кровообращения? В клинических исследованиях в группах ТОЦИ не было отмечено повышения риска сердечно-сосудистых осложнений (в частности, инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии) по сравнению с группами плацебо [17]. При анализе параметров, которые используют для прогнозирования риска ИБС, в частности, атерогенного индекса сыворотки, в исследованиях CHARISMA, SATORI и SAMURAI было выявлено лишь минимальное его повышение при применении ТОЦИ или отсутствие различий между группами ТОЦИ и плацебо [20-22]. В исследовании OPTION повышение отноше-

Практические рекомендации

Следует регулярно (исходно и далее каждые 3-6 месяцев) исследовать липидный профиль на фоне лечения ТОЦИ.

При возникновении значимой дислипидемии необходимо рекомендовать прием статинов, которые эффективны у большинства пациентов.

Всем больным следует соблюдать здоровый образ жизни (диета, физическая активность, прекращение курения и др.).

У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также больных, недавно перенесших инфаркт миокарда или инсульт, назначение ТОЦИ возможно, но должно проводиться под тщательным наблюдением, что, впрочем, актуально для всех ГИБП.

ния ОХС/липопротеидов высокой плотности (ЛВП) более чем на 30% по сравнению с исходным показателем наблюдалось у 17% из 206 больных в группе ТОЦИ 8 мг/кг, 8% из 212 больных в группе ТОЦИ 4 мг/кг и 5% из 204 больных в контрольной группе [23].

Следует учитывать, что исследования также демонстрируют улучшение параметров, определяющих риск сердечно-сосудистых заболеваний, на фоне лечения ТОЦИ [24]. Это может быть связано со снижением уровня воспалительных маркеров ЛВП-ассоциированного SAA и секреторной фосфолипазы A₂-IIA, а также ростом активности параоксоназы I. Те же авторы продемонстрировали, что на фоне лечения ТОЦИ не отмечается увеличения содержания проатерогенных частиц ЛНП [24].

По данным мета-анализа исследований III фазы, одного клинико-фармакологического исследования, открытых длительных исследований и одного исследования IV фазы, у пациентов, получавших ТОЦИ (n=4171; медиана продолжительности лечения 5,1 года; 16204,8 пациенто-лет наблюдения), частота инфаркта миокарда и инсульта как серьезных нежелательных явлений составила, соответственно, 0,27 и 0,32 на 100 пациенто-лет [25]. При ретроспективном анализе объединенных данных 3986 пациентов, получавших ТОЦИ в исследованиях III фазы и продолжающихся открытых исследованиях, было показано, что частота значимых нежелательных сердечно-сосудистых осложнений составила 0,34 на 100 пациенто-лет [26]. В 6 японских клинических исследованиях и 5 долгосрочных открытых исследованиях (n=601) с суммарной продолжительностью наблюдения 2188 пациенто-лет частота смертельных и опасных для жизни сердечно-сосудистых осложнений также была низкой и равнялась 0,69 на 100 пациенто-лет [27].

Влияние различных ГИБП на риск сердечно-сосудистых заболеваний сравнивали в недавнем крупном ретроспективном когортном исследовании [28], обобщившем данные о 47193 больных ревматоидным артритом, которым проводилось лечение ГИБП. Оценивали

частоту острого инфаркта миокарда и суммарную частоту инфаркта миокарда и инвазивных вмешательств на коронарных артериях. Риск развития острого инфаркта миокарда при лечении ингибиторами ФНО-α был в 1,3 раза выше, чем при применении абатацепта, в то время как при назначении ТОЦИ он был в 0,64 раза ниже, чем при лечении абатацептом. Частота комбинированной конечной точки также была самой низкой в группе ТОЦИ (8,07 случаев на 100 пациенто-лет по сравнению с 13,66 для абатацепта, 11,02 для адалимумаба, 14,46 для инфликсимаба и 13,36 для ритуксимаба). Таким образом, лечение ТОЦИ ассоциировалось с достоверным снижением частоты острого инфаркта миокарда и инвазивных вмешательств на коронарных артериях по сравнению с таковой при лечении другими ГИБП [28].

Взаимосвязь между повышением уровня липидов и сердечно-сосудистыми осложнениями при ревматоидном артрите и на фоне лечения ТОЦИ не очевидна. В настоящее время продолжаются крупные исследования, в которых изучается риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения различных ГИБП [17].

Инфекционные осложнения при лечении тоцилизумабом

Как часто на фоне лечения тоцилизумабом развивается нейтропения? В исследованиях TORWARD и AMBITION частота нейтропении 2 степени (1000-1500 в 1 мм³) у пациентов, получавших плацебо и ТОЦИ в дозе 8 мг/кг, составила 1,1% и 11,3%, соответственно, а нейтропении 3 степени (500-1000 в 1 мм³) – 0,3% и 3,6% [14,15]. В исследовании ROSE нейтропения 3 степени развилась у 12 (2,9%) пациентов, однако случаев нейтропении 4 степени не было. В исследовании CHARISMA частота развития нейтропении нарастала по мере увеличения дозы ТОЦИ (0, 2 и 14 больных, получавших препарат в дозах 2, 4 и 8 мг/кг, соответственно). В большинстве случаев нейтропения была нетяжелой и разрешалась самостоятельно, хотя сроки улучшения требуют уточнения. При этом в клинических исследованиях не выявлено связи между развитием нейтропении и тяжелых инфекций [17].

Практические рекомендации

Поскольку нейтропения, хотя и нечасто, но осложняет лечение ТОЦИ, для оценки безопасности лечения необходимо регулярно контролировать общий анализ крови: перед началом терапии, ежемесячно в течение 3 месяцев и далее каждые 2-3 месяца на протяжении по крайней мере полугода.

При развитии нейтропении 3 степени (количество нейтрофилов менее 1000 в 1 мм³) рекомендуется отменить ТОЦИ и обсудить возможность возобновления терапии после увеличения количества нейтрофилов в крови.

При возникновении нейтропении 2 степени рекомендуется повторить общий анализ крови через 3-5 дней, далее принимать решение в зависимости от динамики лабораторных показателей.

Как часто на фоне лечения тоцилизумабом возникают инфекции? По данным мета-анализа [17], инфекционные осложнения являются самыми частыми среди всех нежелательных реакций, однако их частота лишь незначительно превосходит таковую в группе плацебо. Так, эпизоды инфекций были зафиксированы у 37,5% из 1471 больного в группе ТОЦИ и 33,8% из 1062 больных в группе плацебо. В исследовании ROSE частота респираторных инфекций среди 619 больных, наблюдавшихся на протяжении 24 недель, составила 7,6% в группе ТОЦИ и 4,9% в группе плацебо, более тяжелые инфекционные осложнения (инфекции мягких тканей и пневмония) развились только у 3 пациентов каждая (0,7% в группе ТОЦИ) [29].

Какова угроза развития серьезных инфекций при лечении тоцилизумабом? В исследовании AMBITION частота серьезных инфекций в группе ТОЦИ была очень низкой, хотя и приблизительно в два раза выше, чем в группе плацебо (1,4% и 0,7%, 4 и 2 случая, соответственно); в связи с низкой частотой различия между группами были недостоверными [14]. В исследовании RADIATE было зафиксировано 5 серьезных инфекционных осложнений, в том числе по одному случаю стафилококкового полиартрита в группе ТОЦИ 8 мг/кг (n=175), некротизирующей пневмонии в группе ТОЦИ 4 мг/кг (n=163) и остеомиелита в группе плацебо (n=160), которые привели к исключению пациентов из исследования [16]. В исследовании TORWARD также наблюдались 5 серьезных инфекций в группе ТОЦИ (n=802), включая стафилококковую инфекцию мягких тканей, острый пиелонефрит и сепсис [15]. В исследовании SATORI среди 61 больного, получавшего ТОЦИ, было отмечено развитие по одному случаю пневмонии и септического артрита, а в группе плацебо (n=64) зарегистрирован 1 случай пневмонии [22].

В исследовании CHARISMA в группе ТОЦИ 8 мг/кг отмечено 2 случая сепсиса, 1 – септического артрита, 2 – инфекций мягких тканей и по 1 – перидивертикулярного абсцесса и пневмонии, в группе ТОЦИ 4 мг/кг – по 1 случаю пневмонии и пневмоцистной пневмонии. Еще у 1 пациента в группе ТОЦИ 2 мг/кг развился остеомиелит и абсцесс ноги [20]. В исследовании OPTION среди 418 пациентов, получавших терапию ТОЦИ, основными осложнениями были серьезные инфекции и измененные показатели печеночных проб [23].

В исследовании LITHE частота серьезных инфекций на 100 пациенто-лет была самой высокой в группе больных, получавших ТОЦИ 8 мг/кг и метотрексат: 4 по сравнению с 3,7 в группе ТОЦИ 4 мг/кг + метотрексат и 2,3 в группе монотерапии метотрексатом; при этом среди них преобладали респираторные и желудочно-кишечные инфекции [3]. В исследовании ROSE был зафиксирован 1 смертельный исход из-за сепсиса в группе ТОЦИ + БПРП (n=409) [29].

При анализе объединенных данных пациентов (n=4171; 16204,8 пациенто-лет наблюдения), получавших внутривенную форму ТОЦИ в исследованиях III

фазы, одном клинико-фармакологическом исследовании, открытых долгосрочных исследованиях, а также в одном исследовании IV фазы с медианой продолжительности лечения 5,1 года частота серьезных инфекций составила 4,4 на 100 пациенто-лет. Кроме того, инфекции относились к числу основных нежелательных явлений, которые служили причиной досрочного прекращения участия в исследовании; частота таких инфекций составила 0,97 на 100 пациенто-лет [30].

В одном исследовании III фазы к 24-й неделе серьезные инфекции были зарегистрированы у 2,1% из 437 пациентов, получавших подкожную форму ТОЦИ в сочетании с БПРП, и у 1,8% из 218 пациентов, получавших плацебо в сочетании с БПРП [31].

Таким образом, данные рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что назначение ТОЦИ сопряжено с риском развития инфекций, в том числе тяжелых, частота которых превышает таковую в группе плацебо, хотя и статистически недостоверно.

Насколько часто на фоне лечения тоцилизумабом возникают оппортунистические инфекции? По данным рандомизированных клинических исследований, риск развития оппортунистических инфекций и туберкулеза крайне низкий при соблюдении процедур скрининга, профилактики и мониторинга. В исследовании TORWARD у 1 пациента было отмечено развитие бессимптомного атипичного микобактериоза (*Mycobacterium avium-intracellulare*) [15].

Следует отметить, что сравнительные данные демонстрируют сопоставимую безопасность ТОЦИ и других ГИБП. Так, в ретроспективном когортном исследовании у 31801 больного ревматоидным артритом частота инфекций, требовавших госпитализации, варьировалась от 13,1 на 100 пациенто-лет для абатацепта до 18,7 на 100 пациенто-лет для ритуксимаба. Среди ингибиторов ФНО-α она была самой высокой при лечении инфликсимабом – 17,0 на 100-пациенто-лет. В группе ТОЦИ частота таких инфекций составила 14,9 на 100-пациенто-лет и не отличалась от их частоты при лечении другими ГИБП [32]. Аналогичные результаты демонстрируют опубликованные к настоящему времени мета-анализы [33,34]. Например, при мета-анализе 66 рандомизированных клинических исследований и 22

Практические рекомендации

Как и при назначении любых других ГИБП рекомендуется выполнять стандартный протокол обследования, профилактики и наблюдения.

При развитии инфекции на фоне лечения ТОЦИ возможность возобновления терапии этим препаратом следует обсудить после выздоровления; решение необходимо принимать на основании индивидуального анализа конкретной клинической ситуации.

Алгоритм скрининга и профилактики туберкулезной инфекции соответствует таковому для других ГИБП.

продленных исследований (всего 40512 пациентов) не было выявлено достоверных различий частоты развития серьезных инфекционных осложнений при лечении разными ГИБП [33].

Иммуногенность

Как часто отмечается формирование антител к ТОЦИ и имеют ли они клиническое значение? Известно, что на фоне применения ГИБП, в частности, ингибиторов ФНО- α , возможно формирование антител к препаратам, которые могут вызывать реакции гиперчувствительности, и также способствовать снижению концентрации препарата в сыворотке и уменьшению или исчезновению клинического эффекта [35,36]. Так, при применении инфликсимаба у больных ревматоидным артритом частота формирования антител к препарату в клинических исследованиях достигала 17-50% при сроках наблюдения 26-400 недель, а при лечении адалимумабом – 1-87% при сроках наблюдения 26-156 недель [36]. ТОЦИ характеризуется низкой иммуногенностью по данным клинических исследований, что может быть связано с его механизмом действия. Интерлейкин-6 принимает участие в регуляции пролиферации В-лимфоцитов, поэтому блокада этого пути позволяет снизить образование антител к ТОЦИ [37].

Частота развития клинически значимых реакций гиперчувствительности на фоне лечения ТОЦИ в клинических исследованиях составила 0,1% (3 из 2644 пациентов) в течение 24 недель, а при более продолжительном наблюдении – 0,2% (8 из 4009 пациентов). Обычно эти реакции развивались во время второго и четвертого введения препарата. Среди 2876 пациентов, у которых определяли антитела к ТОЦИ в первые 24 недели в основных рандомизированных клинических исследованиях, они были выявлены у 46 (2%) больных, а нейтрализующие антитела – у 30 (1%). Инфузионные реакции (в течение 24 ч от начала введения), не приводившие к отмене лечения, развивались у 8% больных в группе ТОЦИ и у 5% больных в группе плацебо [38].

По данным мета-анализа японских исследований [39], анафилактические реакции были отмечены у 3 больных, а инфузионные реакции – у 15,5%. При этом авторы обращают внимание на отсутствие тяжелых инфузионных реакций, ассоциированных с антителами к ТОЦИ, а также волчаночноподобного синдрома и других аутоиммунных нарушений.

Что известно о частоте образования антител к ТОЦИ при использовании подкожной формы препарата? В исследовании SUMMACTA при использовании подкожной или внутривенной формы ТОЦИ в комбинации с БПРП к 24-й неделе после начала лечения антитела к препарату появились у 0,8% пациентов, получавших ТОЦИ в дозе 162 мг подкожно каждую неделю, и у 0,8 % пациентов, получавших ТОЦИ в дозе 8 мг/кг внутривенно каждые 4 недели. Ни у одного из пациентов с положительными результатами теста не наблюдали клинически значимых реакций гиперчувствительности или ухудшения эффективности [40]. При

увеличении длительности наблюдения до 97 недель были получены такие же результаты [41].

Таким образом, в настоящее время можно констатировать низкую иммуногенность ТОЦИ, в том числе при подкожном введении, а клиническое значение редко формирующихся антител к ТОЦИ требует дальнейшего изучения.

1. Khraishi M, Alten R, Gomez-Reino JJ, et al. Long-term efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated up to 3.7 years. Presented at the American College of Rheumatology in Atlanta, Georgia; November 7–11, 2010. AKP Poster #1820.
2. Khraishi M, Alten R, Gomez-Reino JJ, et al. Long-term efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. Presented at the European League Against Rheumatism in London, United Kingdom; May 25–28, 2011. EULAR Poster #FR10381.
3. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol* 2013;40:768-80.
4. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, et al. A multicenter, open-label, long-term extension study of SUMMACTA and BREVACTA to evaluate safety and efficacy of tocilizumab SC in patients with moderate to severe RA. Presented at the European League Against Rheumatism 2015 in Rome, Italy; June 10–13, 2015. EULAR Abstract #SAT0180.
5. Ogata A, Amano K, Dobashi H, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI study. *J Rheumatol* 2015;42:799-809.
6. Gabay C, Riek M, Hetland ML, et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study [supplementary appendix appears online]. *Ann Rheum Dis* [published online ahead of print] 2015. DOI 10.1136/annrheumdis-2015-207760.
7. Gottenberg JE, Morel J, Ravaud P. Tolerance of rituximab, abatacept and tocilizumab in common practice: analysis of the 3 registries of the French society of rheumatology (AIR, ORA and REGATE). Presented at the European League Against Rheumatism 2015 in Rome, Italy; June 10–13, 2015. EULAR Abstract #OP0035.
8. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011;63:609-621.
9. Kremer JM, Halland AM, Brzosko M, et al. LITHE: tocilizumab inhibits radiographic progression and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis at 5 years with maintenance of clinical efficacy over time. Presented at the European League Against Rheumatism 2013 in Madrid, Spain; June 12–15, 2013. EULAR Poster #SAT0103.
10. Fleischmann RM, Blanco R, Castelar-Pinheiro G, et al. Tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who increased TCZ dose from 4 mg/kg to 8 mg/kg: LITHE radiographic and safety data. Presented at the American College of Rheumatology 2010 Annual Scientific Meeting 2010. AKP #2262.
11. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1081-91.
12. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Three-year extension of the SAMURAI study confirms tocilizumab to prevent joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. January 2008. EULAR #FR10153.
13. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, 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* [published online ahead of print] 2016. DOI 10.1136/annrheumdis-2015-208426.
14. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.
15. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968–80.
16. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. 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 placebocontrolled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
17. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43(4):458-69.
18. Genovese MC, Smolen JS, Emery P. Concomitant use of statins in tocilizumab treated patients with rheumatoid arthritis with elevated low density lipoprotein cholesterol: analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum* 2008;58:5785.
19. Charles-Schoeman C, Khanna D, Furst DE, McMahon M, Reddy ST, Fogelman AM, et al. Effects of high-dose atorvastatin on antiinflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Rheumatol* 2007;34:1459–64.

20. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817–2829.
21. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162–7.
22. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19:12–9.
23. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
24. McInnes IB, Lee Iain B, Wu Janet S, Giles Wen, Bathon Jon T, Salmon Joan M, et al. Lipid and inflammation parameters: a translational, randomized placebo-controlled study to evaluate effects of tocilizumab: the MEASURE study. *Arthritis Rheum* 2010;1441.
25. Genovese M, Sebba A, Rubbert-Roth A, et al. Long-term safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis following a mean treatment duration of 3.9 years. Presented at the European League Against Rheumatism 2013 in Madrid, Spain; June 12–15, 2013. EULAR Abstract #FRI0256.
26. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:372–380.
27. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010;20(3):222–32.
28. Zhang J, Xie F, Yun H et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016 Jan 20. pii: annrheumdis-2015-207870. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207870.
29. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:198–205.
30. Genovese M, Sebba A, Rubbert-Roth A, et al. Long-term safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis following a mean treatment duration of 3.9 years. Presented at the European League Against Rheumatism 2013 in Madrid, Spain; June 12–15, 2013. EULAR Abstract #FRI0256.
31. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1653–1661.
32. Yun H, Xie F, Delzell E et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):56–66.
33. Strand V, Ahadieh S, French J et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:362.
34. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386(9990):258–65.
35. van Schouwenburg PA, Rispen T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(3):164–72.
36. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013;72(2):165–78.
37. Dhillon S. Intravenous tocilizumab: a review of its use in adults with rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2014;28(1):75–106.
38. Genentech Inc. Actemra (tocilizumab): US prescribing information. 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125276s092lbl.pdf.
39. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010;20(3):222–32.
40. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):69–74.
41. Burmester GR, Bao M, Weiss R, et al. Immunogenicity, safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in RA patients who missed doses. Presented at the European League Against Rheumatism 2015 in Rome, Italy; June 10–13, 2015. EULAR Poster #FRI0153.

Anti-interleukin-6 therapy in rheumatoid arthritis

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Currently, biologic agents, including tocilizumab (monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors), are widely used for disease-modifying treatment in patients with rheumatoid arthritis, particularly with refractory forms not responding to methotrexate and other standard treatments. The review summarizes the results of long-term therapy with tocilizumab, its immunogenicity and the risk of cardiovascular outcomes and infections.

Key words. *Rheumatoid arthritis, interleukin-6, tocilizumab, long-term therapy, safety.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 53–58.