

Препарат ОКРЕВУС® (окрелизумаб) для лечения при рецидивирующей и первично-прогрессирующей форме рассеянного склероза представлен в Украине

О рассеянном склерозе

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание, которым болеют около 2,3 млн человек во всем мире и для которого в настоящее время не существует метода полного излечения (Multiple Sclerosis International Federation, 2013; National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2017). РС связан с аномальной активностью иммунной системы в отношении миелиновой оболочки нервных клеток в головном и спинном мозге, а также зрительных нервах, что приводит к их воспалению и последующему повреждению. Повреждение этих нервов может проявиться спектром различных симптомов, включая мышечную слабость, утомляемость, проблемы со зрением, и в конечном итоге привести к прогрессирующей инвалидизации (Ziemssen T., 2005; Hadjimihael O. et al., 2007; Harrison's Principles of Internal Medicine, 2012). У большинства пациентов с РС первые симптомы заболевания проявляются в возрасте 20–40 лет, что делает его ведущей, не связанной с травмами причиной инвалидности у взрослых молодых лиц (Multiple Sclerosis International Federation, 2016b).

Рецидивирующе-ремиттирующий РС (ППРС) — наиболее распространенная форма заболевания, характеризующаяся эпизодами новых или усиления выраженности уже имеющихся признаков или симптомов (рецидивами), после которых следуют периоды восстановления (Lublin F.D., Reingold S.C., 1996; Lublin F.D. et al., 2014). Приблизительно у 15% больных РС диагностируют первично-прогрессирующий РС (ВПРС), в большинстве случаев переходящий во вторично-прогрессирующий (ВПРС), при котором происходит устойчивое прогрессирование инвалидности с течением времени. При рецидивирующей форме РС (ППРС), включающей ПППРС и ВППРС, у пациентов продолжают рецидивы. ПППРС — инвалидизирующая форма заболевания, характеризующаяся постоянным нарастанием выраженности симптомов, как правило, без явных рецидивов или периодов ремиссии (Multiple Sclerosis International Federation, 2016a). На момент установления диагноза у большинства больных РС имеет место ПРС или ПППРС (Multiple Sclerosis International Federation, 2016a).

Признаки активности заболевания — воспаление в нервной системе и постоянная потеря нервных клеток головного мозга — присутствуют у пациентов со всеми формами РС, даже тогда, когда клинические симптомы не очевидны или нет видимого ухудшения (Erbayat Altay E. et al., 2013).

В лечении при РС важно снижение активности заболевания на как можно более ранней стадии с целью уменьшения скорости инвалидизации пациента (Giovannoni G. et al., 2016). Несмотря на применение препаратов, изменяющих течение РС, у части пациентов с ПРС активность заболевания и прогрессирование инвалидности продолжают.

Одобрены Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration — FDA) препараты для лечения при ПППРС до настоящего времени отсутствовали. В качестве первого и единственного средства для лечения пациентов с этой формой РС FDA одобрен препарат ОКРЕВУС® (окрелизумаб).

«Одобрение FDA препарата ОКРЕВУС® ознаменовало начало новой эры для пациентов с РС и врачей. Этот первый в своем классе препарат, нацеленный на В-клетки, стал результатом зна-

чительного научного прогресса, — говорит Сандра Хорнинг (Sandra Horning), доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Roche». — До настоящего времени не существовало одобренных FDA методов лечения при ПППРС, у некоторых пациентов с ПРС сохраняется активность заболевания и продолжается прогрессирование инвалидизации, несмотря на применение существующей терапии. Мы верим в то, что препарат ОКРЕВУС®, вводимый каждые 6 мес, способен изменить течение заболевания у больных РС, и стремимся помочь тем, кто может получить пользу от применения нашего лекарства».

В Украине ОКРЕВУС® зарегистрирован 4 сентября 2017 г. (приказ Министерства здравоохранения Украины от 04.09.2017 г. № 1049, регистрационное свидетельство № UA/16278/01/01) по показанию «Лечение взрослых пациентов с рецидивирующей или первично-прогрессирующей формой рассеянного склероза».

Превосходящая эффективность препарата ОКРЕВУС® по трем основным показателям активности заболевания, заключающаяся в снижении частоты рецидивов в годовом выражении почти наполовину, замедлении прогрессирования инвалидизации и существенном уменьшении очагов на магнитно-резонансной томографии (МРТ) по сравнению с высокодозным интерфероном бета-1а в течение 2-летнего контролируемого периода, продемонстрирована в двух идентичных исследованиях III фазы с участием больных ПРС: OPERA I и OPERA II. В этих исследованиях доля пациентов с серьезными нежелательными явлениями и тяжелыми инфекциями в группах была сопоставима.

В отдельном исследовании III фазы ORATORIO с участием больных ПППРС препарат ОКРЕВУС® был первым и единственным лекарственным средством, значительно замедлившим прогрессирование инвалидизации и снизившим активность заболевания по данным МРТ (очаги в головном мозге) по сравнению с плацебо при медиане наблюдения 3 года. Относительное количество пациентов с нежелательными эффектами, в том числе тяжелыми, в группах препарата ОКРЕВУС® и плацебо также были сходными. Наиболее распространенными нежелательными эффектами были реакции, связанные с инфузией, а также инфекции верхних дыхательных путей — в основном легкой и средней степени тяжести. Результаты этих трех исследований опубликованы 19 января 2017 г. в «New England Journal of Medicine» (Montalban X. et al., 2017).

«Это радостный день для всех, кого коснулся РС — болезнь, поражающая человека в расцвете лет, возможно, в начале профессиональной карьеры или семейной жизни, — говорит Джун Халпер (June Halper), главный исполнительный директор Консорциума центров рассеянного склероза (Consortium of Multiple Sclerosis Centers). — Мы с нетерпением ждали этого решения FDA по препарату ОКРЕВУС®, потому что он не только предлагает новую высокоэффективную терапию для больных ПРС, но и является первым препаратом, изменяющим течение заболевания, показанным при ПППРС — высокоинвалидизирующей форме этого хронического заболевания. Для многих больных РС это решение FDA стало источником надежды».

О препарате ОКРЕВУС® (окрелизумаб)

ОКРЕВУС® — экспериментальное гуманизированное моноклональное антитело, предназначенное для селективного воздей-

ствия на CD20-позитивные В-клетки (рис. 1). Эти клетки представляют специфический тип иммунных клеток, играющий ключевую роль в поражении миелиновой оболочки, выполняющей защитную и изолирующую функции, и аксонов нервных клеток, что может привести к инвалидизации пациентов. По данным доклинических исследований, препарат ОКРЕВУС® связывается с поверхностными белками CD20, экспрессируемыми на определенных В-клетках, за исключением стволовых и плазматических клеток, что позволяет сохранять важные функции иммунной системы.

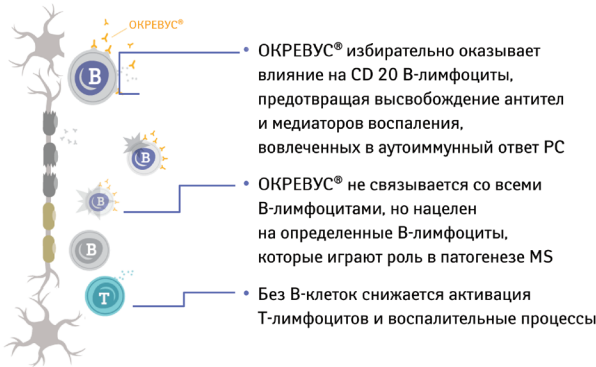


Рис. 1. Препарат ОКРЕВУС® оказывает влияние на CD20 В-клетки, которые могут играть роль в развитии РС

Препарат ОКРЕВУС® вводят путем внутривенных инфузий каждые 6 мес: 1-ю дозу — в форме двух инфузий по 300 мг с интервалом в 2 нед, последующие — в форме инфузий по 600 мг.

Об исследованиях OPERA I и OPERA II

OPERA I и OPERA II — рандомизированные двойные слепые двойные маскированные международные многоцентровые исследования III фазы, в которых оценивали эффективность и безопасность препарата ОКРЕВУС® (600 мг в форме внутривенной инфузии каждые 6 мес) по сравнению с интерфероном бета-1а (44 мкг в форме подкожной инъекции 3 раза в неделю) у 1656 пациентов с РС (ППРС и ВПРС с рецидивами).

Об исследовании ORATORIO

ORATORIO — рандомизированное двойное слепое международное многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности препарата ОКРЕВУС® (600 мг в форме внутривенной инфузии каждые 6 мес: 2 инфузии по 300 мг с интервалом 2 нед) по сравнению с плацебо у 732 пациентов с ППРС. Слепой период продолжался до тех пор, пока все пациенты не получили лечение препаратом ОКРЕВУС® или плацебо в течение как минимум 120 нед, и пока не было достигнуто заранее заданное количество подтвержденных случаев прогрессирования инвалидизации (confirmed disability progression — CDP).

Ниже приведены результаты исследований OPERA I, OPERA II и ORATORIO, на основании которых FDA приняло решение о регистрации.

Ключевые результаты по больным РС, получавшим препарат ОКРЕВУС®

- Относительное снижение на 46 и 47% частоты рецидивов в годовом исчислении (annualized relapse rate — ARR) по сравнению с интерфероном бета-1а в течение 2-летнего периода в исследованиях OPERA I и OPERA II соответственно ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$);
- снижение на 40% относительного риска (ОР) CDP, сохранявшееся в течение 12 нед, по сравнению с интерфероном бета-1а, по результатам анализа объединенных данных OPERA I и OPERA II, определяемое по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS) ($p = 0,0006$);
- относительное снижение на 94 и 95% общего количества поражений на T_1 -взвешенных изображениях с контрастированием гадолинием по сравнению с интерфероном бета-1а в исследованиях OPERA I и OPERA II соответственно ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$);
- относительное снижение на 77 и 83% общего количества новых и/или увеличившихся поражений на T_2 -взвешенных изображе-

ниях по сравнению с интерфероном бета-1а в исследованиях OPERA I и OPERA II соответственно ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$).

Ключевые результаты по больным ППРС, получавшим препарат ОКРЕВУС®

- Снижение ОР по CDP на 24%, сохранявшееся не менее 12 нед по сравнению с плацебо по шкале EDSS ($p = 0,0321$);
- уменьшение на 0,39 см³ среднего значения потери объема головного мозга на T_2 -взвешенных изображениях по сравнению с увеличением на 0,79 см³ у пациентов, получавших плацебо, за 120 нед ($p < 0,0001$);
- снижение на 25% ОР ухудшения результата теста ходьбы на 25 футов на уровне 20% с подтверждением на 12-й неделе.

Наиболее частыми нежелательными эффектами, связанными с применением препарата ОКРЕВУС® во всех исследованиях III фазы, были реакции в месте введения и инфекции верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Потенциальные тяжелые нежелательные эффекты могут включать реакции в месте введения, инфекции и злокачественные новообразования, требующие рутинного скрининга в зависимости от возраста и анамнеза.

Эффекты болезнь-модифицирующей терапии представлены на рис. 2.

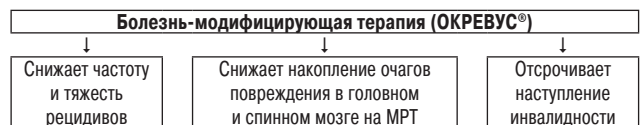


Рис. 2. Эффекты болезнь-модифицирующей терапии, продемонстрированные в клинических исследованиях

ОКРЕВУС® — первый и единственный препарат, изменяющий течение ППРС — одной из наиболее инвалидизирующих форм заболевания.

ОКРЕВУС® — новая значимая возможность расширения выбора терапии для пациентов с РС, продемонстрировавшая превосходящую эффективность по трем основным маркерам активности заболевания по сравнению с интерфероном бета-1а.

ОКРЕВУС® продемонстрировал благоприятное соотношение польза — риск в трех крупных исследованиях III фазы у пациентов с разными формами заболевания, в том числе на ранней стадии.

Список использованной литературы

- Erbayat Altay E., Fisher E., Jones S.E. et al. (2013) Reliability of classifying multiple sclerosis disease activity using magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis clinic. *JAMA Neurol.*, 70(3): 338–344.
- Giovannoni G., Butzkueven H., Dhib-Jalbut S. et al. (2016) Brain health. Time matters in multiple sclerosis (<http://msbrainhealth.org/perch/resources/time-matters-in-ms-report-may16.pdf>).
- Hadjimichael O., Kerns R.D., Rizzo M.A. et al. (2007) Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain*, 127(1–2): 35–41.
- Harrison's Principles of Internal Medicine (2012) Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. McGraw Hill Medical, New York, p. 3395–3409.
- Lublin F.D., Reingold S.C. (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4): 907–911.
- Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3): 278–286.
- Montalban X., Hauser S.L., Kappos L. et al. (2017) Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New Eng. J. Med.*, 376: 209–220.
- Multiple Sclerosis International Federation (2013) Atlas of MS (<http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>).
- Multiple Sclerosis International Federation (2016a) Types of MS (<https://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/>).
- Multiple Sclerosis International Federation (2016b) What is MS? (<http://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/>).
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2017) Multiple Sclerosis: Hope Through Research (<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-Sclerosis-Hope-Through-Research>).
- Ziemssen T. (2005) Modulating processes within the central nervous system is central to therapeutic control of multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 252 Suppl. 5: v38–v45.

Получено 08.12.2017