

ОКРЕЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В данной статье представлен обзор по результатам клинических исследований препаратов для патогенетической терапии первично-прогрессирующего рассеянного склероза, в том числе и препарата окрелизумаб.

Ключевые слова: окрелизумаб, первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

E.V. POPOVA, PhD in medicine, Interdistrict Multiple Sclerosis Department of City Clinical Hospital No.24 at Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

OCRELIZUMAB IN THE TREATMENT OF PRIMARY-PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

This article presents the review of results of clinical trials of drugs for pathogenetic therapy of primary progressive multiple sclerosis, including ocrelizumab.

Keywords: ocrelizumab, primary-progressive multiple sclerosis.

На протяжении последних десятилетий большое внимание во всем мире уделяется изучению патогенеза рассеянного склероза (РС) и поиску новых эффективных препаратов для лечения данного заболевания. Однако к настоящему времени остается еще много вопросов, которые требуют длительного детального изучения. Но очевидным является тот факт, что РС относится к группе воспалительных, нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) с достаточно вариабельным, непредсказуемым течением. Так, например, в 85–90% случаев отмечается ремитирующее течение заболевания, которое в последующем, в среднем через 10–15 лет, у $\frac{2}{3}$ пациентов переходит во вторично-прогрессирующее течение. А у 10–15% больных заболевание имеет изначально первично-прогрессирующее течение (ППРС).

С конца 20-го столетия активно начали разрабатываться и внедряться препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), при помощи которых удается достаточно успешно контролировать заболевание и замедлять скорость нарастания инвалидизации пациентов, что, безусловно, способствует сохранению высокого уровня качества жизни на длительный период времени. Однако основной арсенал имеющихся лекарственных средств направлен на лечение именно ремитирующего РС (РРС), в патогенезе которого преобладают аутоиммунные воспалительные реакции. Многочисленные попытки применения в лечении пациентов с ППРС (в мире к настоящему времени насчитывается более 1 млн человек) уже зарегистрированных к настоящему времени лекарственных препаратов не привели пока к успеху [1]. Так, например, в 2000 г. были опубликованы данные, полученные в результате клинического исследования, относительно неэффективности применения препарата интерферон бета-1а в дозировке 30 и 60 мкг внутримышечно у пациентов с ППРС в сравнении с плацебо [2]. Позже, в 2009 г., группой авторов была опубликована аналогичная информация и в отношении пре-

парата интерферон бета-1b [3]. Также были предприняты попытки применения препарата глатирамера ацетат у больных с ППРС: в ходе исследования PROMiSe каких-либо значимых отличий с группой плацебо ни по одному из критериев эффективности выявлено не было [4].

Неуспешные попытки применения инъекционных препаратов ПИТРС первой линии у больных с ППРС сделали необходимым выделить большую группу пациентов, требующих пересмотреть направления, в которых развивается патогенетическая терапия. Так, в последующем большие надежды были возложены на препарат финголимод в связи с тем, что в ходе ряда клинических исследований у больных с РРС было зарегистрировано замедление атрофических процессов в ЦНС на фоне данной терапии. Однако в ходе исследования INFORMS была продемонстрирована неэффективность препарата финголимод для замедления инвалидизации у больных с ППРС [5].

Выявленные трудности в курации больных с ППРС и послужили поводом для более пристального, глубокого изучения патогенеза данного типа течения и поиска препаратов для патогенетического лечения. Хроническая несостоятельность гематоэнцефалического барьера в сочетании с повышенной миграционной активностью лимфоцитов при ППРС и является в настоящее время предметом пристального внимания для разработки патогенетической терапии этой формы заболевания. Вероятно, именно данной особенностью патогенеза и можно объяснить отсутствие эффективности у ранее применяемых лекарственных препаратов в ходе клинических исследований у больных ППРС (глатирамера ацетат, бета-интерфероны, митоксантрон, финголимод) [2–5].

В последнее время активно происходит внедрение моноклональных антител для лечения агрессивных, труднокурабельных форм РС. Успешное применение зарегистрированных к настоящему времени препаратов натализумаб и алетмузумаб позволяет существенно снизить активность заболевания у пациентов с РРС. В 2009 г.

были опубликованы результаты III фазы клинического исследования по применению препарата ритуксимаб (химерное антиCD20-моноклональное антитело) у больных с ППРС, которое показало, что имеется достоверное замедление прогрессирования инвалидизации у молодых пациентов с ППРС с признаками воспалительной активности заболевания [6]. Это и послужило началом исследования препарата окрелизумаб, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, селективно воздействующее на CD20⁺-В-клетки. Данные клетки являются специфическим типом иммунных клеток, играющим ключевую роль в поражении миелиновой оболочки и аксонов нервных клеток при РС [7]. Согласно данным доклинических исследований, препарат окрелизумаб связывается с поверхностными белками CD20⁺, экспрессируемыми на определенных В-клетках, за исключением стволовых и плазматических клеток, что позволяет сохранять важные функции иммунной системы.

ORATORIO – рандомизированное двойное слепое международное многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности препарата окрелизумаб (600 мг в виде внутривенной инфузии каждые шесть месяцев в виде двух инфузий по 300 мг с интервалом в две недели) по сравнению с плацебо у 732 пациентов с ППРС (рандомизация по группам препарата окрелизумаб к плацебо проводилась в соотношении 2 : 1) [8]. Слепой период продолжался до тех пор, пока все пациенты не получили лечение препаратом окрелизумаб или плацебо в течение как минимум 120 недель и пока не было достигнуто заранее заданное количество подтвержденных случаев прогрессирования инвалидизации. При оценке данного показателя была выявлена достоверная разница к 120-й неделе от начала терапии, а именно: в группе активного препарата прогрессирование инвалидизации, подтвержденное в течение не менее 12 недель, отмечалось у 32,9% пациентов, а в группе плацебо – у 39,3% ($p = 0,03$). Также было отмечено уменьшение доли пациентов с прогрессированием инвалидизации, подтвержденным в течение не менее 24 недель, в группе окрелизумаба на 120-й неделе от начала терапии – 29,6% в сравнении с 35,7% соответственно ($p = 0,04$). К моменту завершения терапии согласно протоколу (120 недель) было отмечено, что в отношении времени, необ-

ходимого для выполнения теста ходьбы на 25 футов, ухудшение наблюдалось в группе плацебо у 55,1% пациентов, тогда как в группе окрелизумаба – всего у 38,9% пациентов ($p \leq 0,04$). В данном исследовании также была проведена оценка динамики данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Общий объем гиперинтенсивных очагов на T2-взвешанных изображениях в группе плацебо увеличился на 7,4%, в то время как в группе окрелизумаба не только не увеличился, но даже снизился на 3,4% ($p < 0,001$). Процент потери объема мозга составил 0,9% на фоне терапии препаратом окрелизумаб против 1,09% на фоне плацебо ($p \leq 0,02$). Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений была сопоставима в группе окрелизумаба и в группе плацебо. В группе окрелизумаба была выше частота инфузионных реакций, т. е. развивающихся на фоне инфузии и в течение 24 часов после нее, в основном легкой и средней степени тяжести (39,9% в группе окрелизумаба и 25,5% в группе плацебо). Также в группе окрелизумаба несколько чаще встречались инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (10,9% в сравнении с 5,9% в группе плацебо) и герпетическая инфекция (2,7% в сравнении с 0,8% в группе плацебо). Ни одного случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии зарегистрировано не было. Также не было выявлено статистически значимых отличий между двумя группами и в отношении новообразований.

В марте 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат окрелизумаб для лечения больных с РС и ППРС, в том числе на ранних стадиях, на основании полученных результатов трех крупных исследований III фазы (OPERA I, OPERA II, ORATORIO). В октябре 2017 г. окрелизумаб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами РС и ППРС. Для пациентов с ППРС, одной из наиболее инвалидизирующих форм РС, окрелизумаб в настоящее время является первым и единственным ПИПРС. Препарат продемонстрировал благоприятное соотношение пользы и риска. Но несмотря на это, на пострегистрационном этапе применения препарата необходимо разрабатывать и внедрять программу управления рисками развития возможных побочных эффектов. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Thompson A. A much-needed focus on progression in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 2015, 14(2): 133-135. doi: 10.1016/s1474-4422(14)70330-8.
2. Leary S, Miller D, Stevenson V, Brex P, Chard D, Thompson A. Interferon B-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*, 2003, 60(1): 44-51. doi: 10.1212/wnl.60.1.44.
3. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintore M et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2009, 15(10): 1195-1205. doi: 10.1177/1352458509106937.
4. Wolinsky J, Narayana P, O'Connor P et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Neurology*, 2007, 61(1): 14-24. doi: 10.1002/ana.21079.
5. Lublin F, Miller D, Freedman M et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2016, 387(10023): 1075-1084. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01314-8.
6. Hawker K, O'Connor P, Freedman M et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Annals of Neurology*, 2009, 66(4): 460-471. doi: 10.1002/ana.21867.
7. Hohlfeld R, Meint E. Ocrelizumab in multiple sclerosis: markers and mechanisms. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(4): 259-261. doi: 10.1016/s1474-4422(17)30048-0.
8. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 376(3): 209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
9. Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 376(3): 1-14. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.