

Препарат Окревус (окрелизумаб) для лечения рецидивирующей и первично-прогрессирующей форм рассеянного склероза представлен в Украине

Окревус — первый и единственный препарат, изменяющий течение первично-прогрессирующего рассеянного склероза (ППРС) — одной из наиболее инвалидизирующих форм рассеянного склероза (РС).

Окревус — это новая возможность расширения выбора терапии для пациентов с рецидивирующими формами РС. Установлена превосходящая эффективность по трем основным показателям активности заболевания по сравнению с препаратом Ребиф.

Окревус продемонстрировал благоприятное соотношение пользы и риска в трех крупных исследованиях III фазы в популяции пациентов с разными формами заболевания, в том числе на ранней стадии.

О рассеянном склерозе

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание, которым страдает около 2,3 млн человек в мире. В настоящее время не существует метода полного излечения от РС [10, 13]. Рассеянный склероз связан с аномальной активностью иммунной системы в отношении миелиновой оболочки нервных клеток (изолирующая и поддерживающая оболочка вокруг нервных клеток) в головном и спинном мозге, а также в зрительных нервах, что приводит к их воспалению и повреждению. Повреждение этих нервов может проявиться спектром различных симптомов, включая мышечную слабость, утомляемость и проблемы со зрением, и в конечном итоге может привести к прогрессирующей инвалидизации [2, 3, 18]. У большинства пациентов с РС первые симптомы проявляются в возрасте от 20 до 40 лет. Данное заболевание является ведущей причиной, не связанной с травмами, инвалидности у молодых лиц [12].

Рецидивирующе-ремиттирующий РС (РППС) — это наиболее распространенная форма заболевания, характеризующаяся эпизодами новых или усиления выраженности имеющихся признаков или симптомов (рецидивами), после которых следует периоды восстановления [6, 7]. Приблизительно у 85 % больных РС устанавливают первичный диагноз первично-прогрессирующего РС (ППРС) [15]. У большинства пациентов с диагнозом ППРС заболевание переходит в стадию вторично-прогрессирующего РС (ВППС), при котором наблюдается устойчивое прогрессирование инвалидности [15]. При рецидивирующих формах РС (РРС), которые включают ППРС и ВППС, у пациентов продолжают возникать рецидивы. Первично-прогресси-

рующий РС — инвалидизирующая форма заболевания, характеризующаяся постоянным нарастанием симптомов, как правило, без явных рецидивов или периодов ремиссии [11]. Примерно у 15 % больных РС устанавливают диагноз ППРС [15]. Зарегистрированные Управлением по контролю качества лекарственных средств и продуктов питания США (FDA) средства для лечения ППРС до настоящего времени отсутствовали.

Признаки активности заболевания (воспаление в нервной системе и постоянная потеря нервных клеток головного мозга) имеют место у пациентов со всеми формами РС, даже тогда, когда клинические симптомы не очевидны или нет видимого ухудшения [1]. Важная цель лечения РС — снижение активности заболевания на более ранней стадии для снижения темпа инвалидизации пациента [9]. Несмотря на доступность препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, у некоторых больных РРС активность заболевания и прогрессирование инвалидности продолжают.

FDA одобрило Окревус (окрелизумаб) в качестве первого и единственного препарата для лечения РРС и ППРС. На момент установления диагноза у большинства больных РС имеет место рецидивирующая или первично-прогрессирующая форма РС [11].

«Одобрение FDA препарата Окревус знаменует собой начало новой эры для пациентов с РС и врачей. Этот первый в своем классе препарат, нацеленный на В-клетки, появился в результате научного прогресса, — утверждает Сандра Хорнинг, доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». —

До настоящего времени не существовало одобренных FDA методов лечения ППРС, у некоторых пациентов с РС сохраняется активность заболевания и продолжается прогрессирование инвалидизации, несмотря на использование соответствующих препаратов. Мы верим в то, что 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 МЗ Украины № 1049 от 04.09.2017, регистрационное свидетельство № UA/16278/01/01) с показаниями «Лечение взрослых пациентов с рецидивирующей или первично-прогрессирующей формами рассеянного склероза».

Превосходящая эффективность препарата Окревус по трем основным показателям активности заболевания (снижение частоты рецидивов в годовом выражении почти наполовину, замедление прогрессирования инвалидизации и существенное уменьшение очагов на магнитно-резонансной томограмме) по сравнению с препаратом Ребиф (высокодозный интерферон β -1a) в течение двухлетнего контролируемого периода продемонстрирована в двух идентичных исследованиях III фазы по РС: OPERA I и OPERA II.

В исследованиях РС доля пациентов с серьезными нежелательными явлениями и серьезными инфекциями в группе препарата Окревус была сопоставима с таковой в группе высокодозного интерферона β -1a.

В исследовании III фазы в отношении ППРС (ORATORIO) Окревус был первым и единственным препаратом, который значительно замедлил прогрессирование инвалидизации и снизил MPT-активность заболевания (очаги в головном мозге) по сравнению с плацебо при медиане наблюдения 3 года. Относительное количество пациентов с нежелательными явлениями и серьезными нежелательными явлениями в группах Окревуса и плацебо было сходным. Наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции, связанные с инфузией, а также инфекции верхних дыхательных путей (в основном легкой и средней степени тяжести).

Результаты трех исследований III фазы были опубликованы 19 января 2017 г. в New England Journal of Medicine (NEJM) [5, 8].

«Это радостный день для всех, кого коснулся РС — болезнь, которая поражает человека в расцвете жизни, возможно, в начале профессиональной карьеры или семейной жизни, — говорит Джун Халпер, главный исполнительный директор Консорциума центров по РС. — Мы с нетерпением ждали этого решения FDA по Окревусу, потому что он не только предлагает новую высокоэффективную терапию для лиц с РС, но также является первым препаратом, изменяющим течение заболевания, имеющим показание ППРС — высокоин-

валидирующую форму этого хронического заболевания. Для многих лиц, живущих с РС, решение FDA служит источником надежды».

О препарате Окревус (окрелизумаб)

Окревус — экспериментальное гуманизованное моноклональное антитело, предназначенное для селективного воздействия на CD20⁺-В-клетки. Эти клетки являются специфическим типом иммунных клеток, играющим ключевую роль в поражении миелиновой оболочки (выполняющей защитную и изолирующую функции) и аксонов нервных клеток, что может привести к инвалидизации пациентов с РС. Согласно данным доклинических исследований, Окревус связывается с поверхностными белками CD20, экспрессируемыми на определенных В-клетках, за исключением стволовых и плазматических клеток, что позволяет сохранить важные функции иммунной системы (рис. 1).

Окревус вводят путем внутривенных инфузий каждые 6 мес. Первую дозу вводят в виде двух инфузий по 300 мг с интервалом 2 нед, последующие дозы — в виде инфузий по 600 мг.

Об исследованиях OPERA I и OPERA II

OPERA I и OPERA II — это рандомизированные двойные слепые международные многоцентровые исследования III фазы, в которых оценивали эффективность и безопасность препарата Окревус (600 мг в виде внутривенной инфузии каждые 6 мес) по сравнению с интерфероном β -1a (44 мкг в виде подкожной инъекции три раза в неделю) у 1656 пациентов с РС (рис. 2). В этих исследованиях РС определялся как РПРС и ВПРС.



Рис. 1. Окревус оказывает влияние на CD20 В-клетки, которые могут играть роль в развитии рассеянного склероза

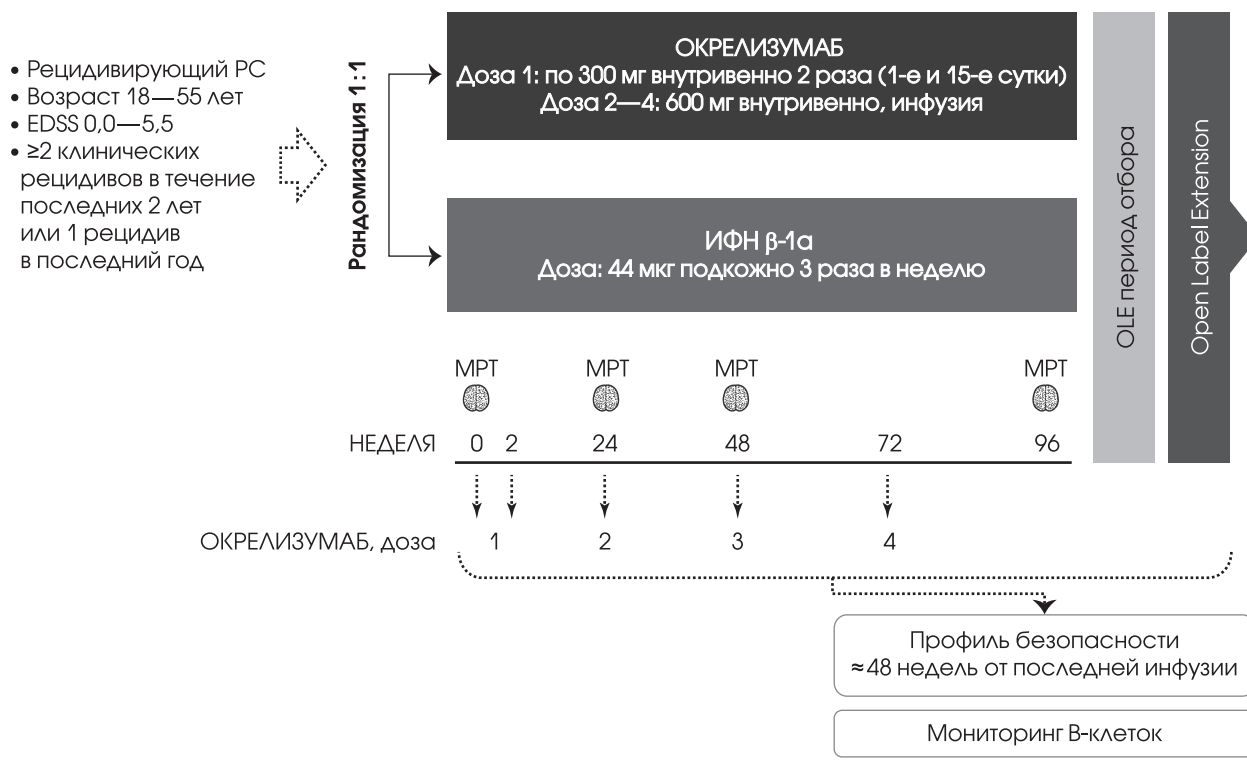


Рис. 2. Дизайн досліджень OPERA I и OPERA II (17)

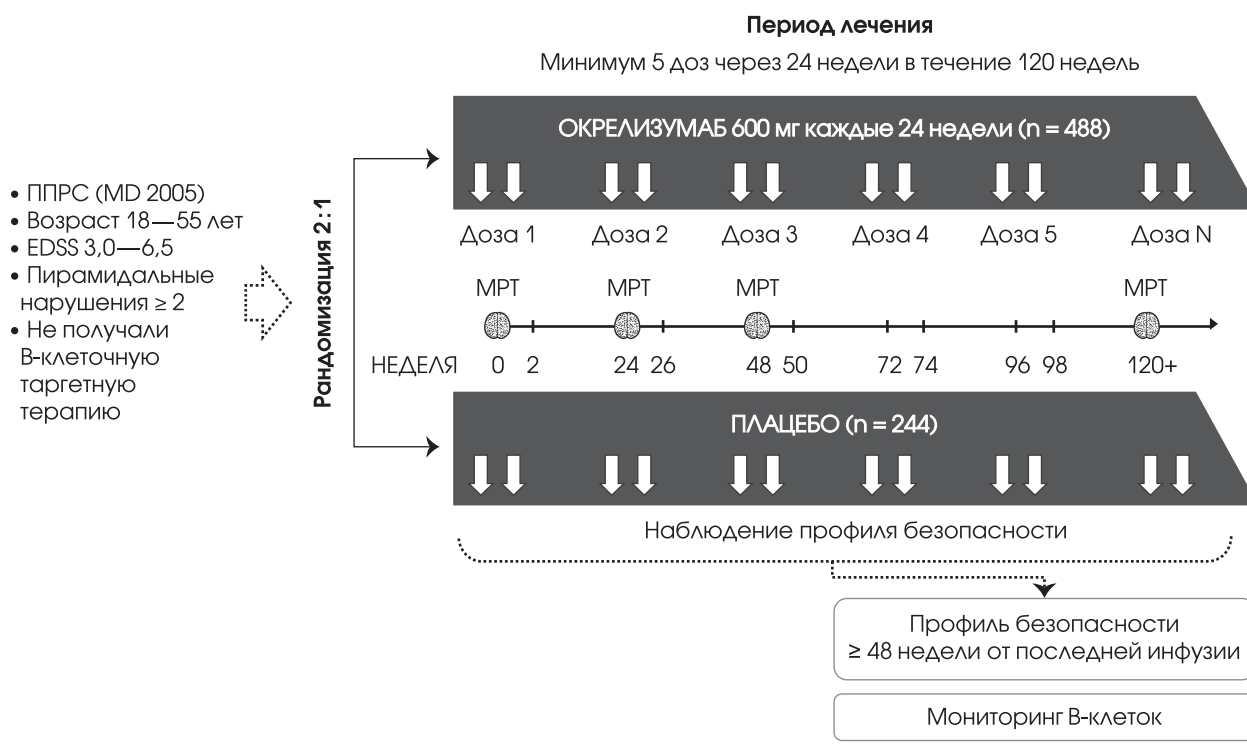


Рис. 3. Дизайн дослідження ORATORIO (19)

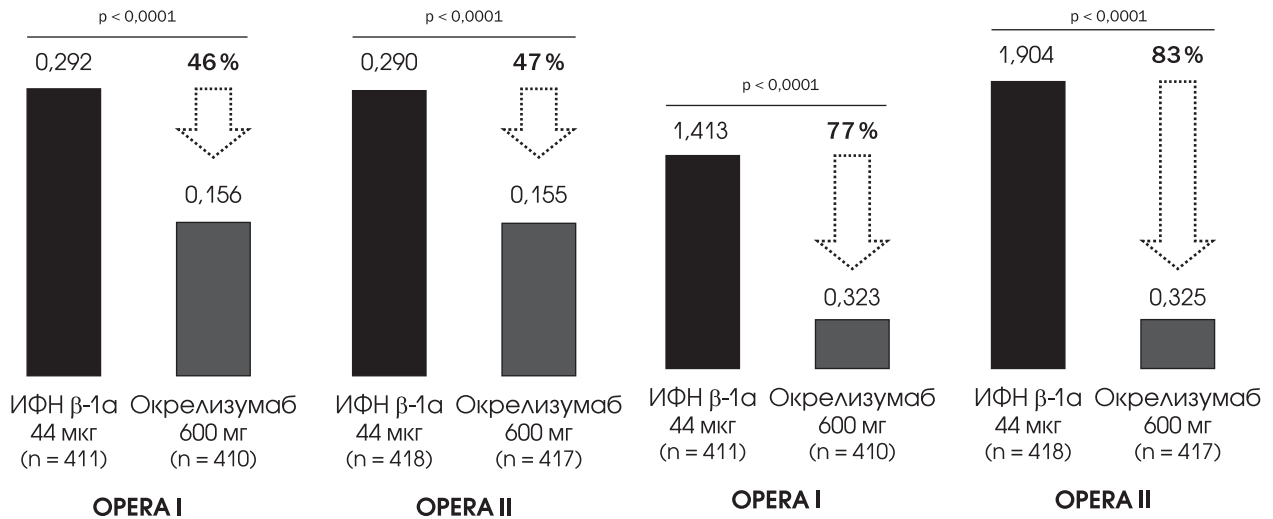
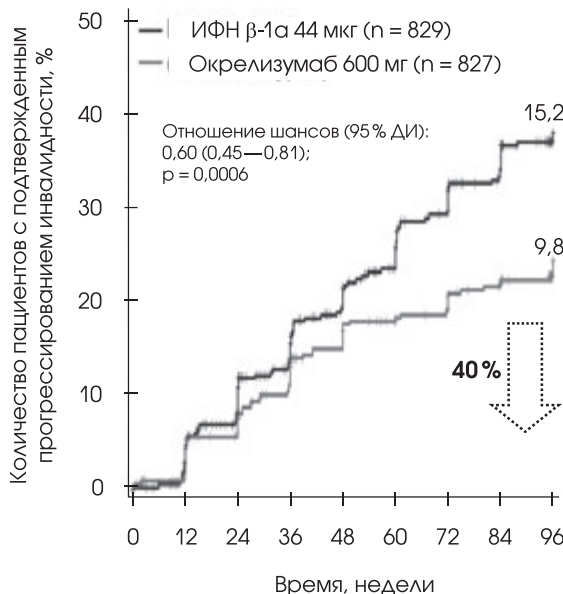


Рис. 4. Ежегодная частота рецидивов к 96-й неделе (по данным исследований OPERA I и OPERA II) (18)

Рис. 6. Снижение количества новых и/или увеличенных гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях МРТ (по данным исследований OPERA I и OPERA II) (18)



Количество пациентов									
ИФН β-1а	828	784	741	696	665	632	608	583	449
Окрелизумаб	827	795	765	737	716	702	688	672	526

Рис. 5. Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидности, сохранившимся в течение 12 недель (объединенный анализ исследований OPERA I и OPERA II) (18)

Об исследовании ORATORIO

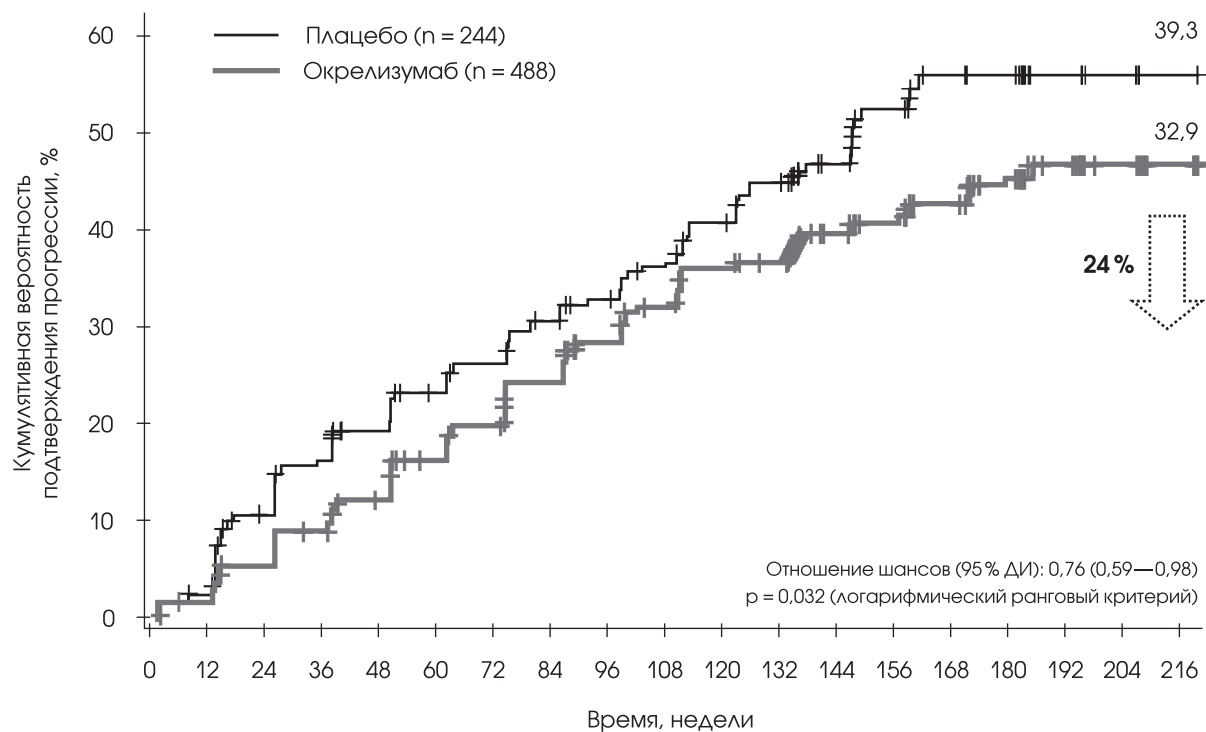
ORATORIO — рандомизированное двойное слепое международное многоцентровое исследование III фазы, в котором оценивали эффективность и безопасность препарата Окревус (600 мг в виде внутривенной инфузии каждые 6 мес в виде двух инфузий по 300 мг с интервалом 2 нед) по сравне-

нию с плацебо у 732 пациентов с ППРС. Слепой период продолжался до тех пор, пока все пациенты не получат лечение Окревусом или плацебо в течение как минимум 120 нед и пока не будет достигнуто заранее заданное количество подтвержденных случаев прогрессирования инвалидизации (CDP) в исследовании (рис. 3).

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

Ключевые результаты по пациентам с РРС, получавшим Окревус:

- относительное снижение на 46 и 47 % частоты рецидивов в годовом исчислении (ARR) по сравнению с интерфероном β-1а в течение двух-летнего периода в исследованиях OPERA I и OPERA II соответственно (оба $p < 0,0001$; рис. 4);
- снижение на 40 % относительного риска подтвержденного прогрессирования инвалидизации (CDP) по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS), сохранявшегося в течение 12 нед, по сравнению с интерфероном β-1а, по результатам анализа объединенных данных OPERA I и OPERA II ($p = 0,0006$; рис. 5);
- относительное снижение на 94 и 95 % общего количества поражений на T1-взвешенных изображениях с контрастированием гадолинием по сравнению с интерфероном β-1а, в исследованиях OPERA I и OPERA II соответственно (оба $p < 0,0001$);
- относительное снижение на 77 и 83 % общего количества новых и/или увеличившихся поражений на T2-взвешенных изображениях, по сравнению с интерфероном β-1а в исследованиях OPERA I и OPERA II соответственно (оба $p < 0,0001$; рис. 6).



Количество пациентов

Плацебо	244	232	212	199	189	180	172	162	153	145	136	120	85	66	46	30	20	7	2
Окрелізумаб	487	462	450	431	414	391	376	355	338	319	304	281	207	166	136	80	47	20	7

Рис. 7. Снижение риска подтвержденного прогрессирования инвалидности, сохранявшееся не менее 12 недель (по данным исследования ORATORIO)

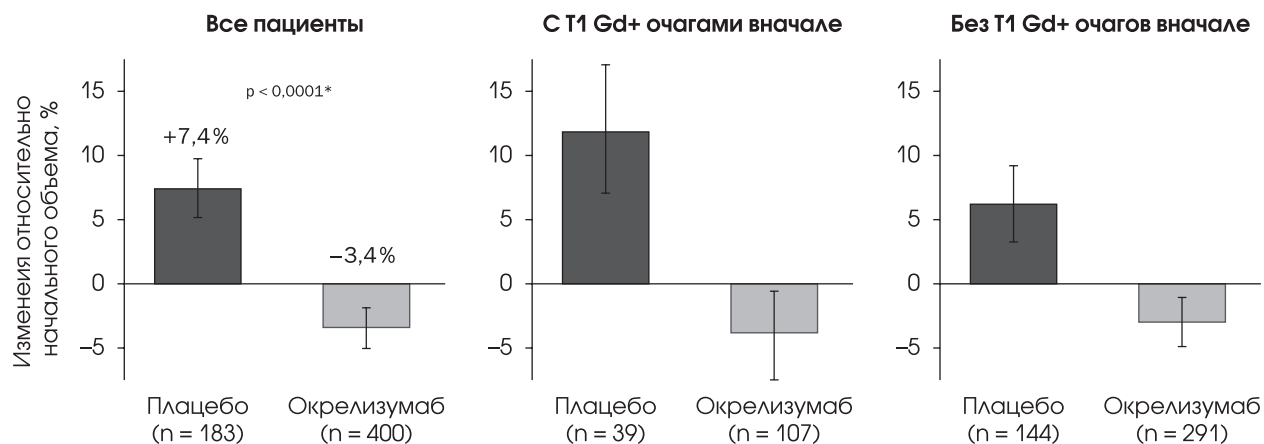


Рис. 8. Снижение потери объема головного мозга на T2-взвешенной МРТ (по данным исследования ORATORIO)

- Блезнь-модифицирующая терапия — возможность, доступная в настоящее время, для замедления естественного течения РС
- Не являются лекарством для излечения РС, но имеют проверенную эффективность
- Окревус — препарат болезнь-модифицирующей терапии, зарегистрированный для первично-прогрессирующей формы РС



Рис. 9 Болезнь-модифицирующая терапия

Ключевые результаты по пациентам с ППРС, получавшим Окревус:

- снижение на 24 % относительного риска по CDP по шкале EDSS, сохранявшееся не менее 12 нед по сравнению с плацебо ($p = 0,0321$; рис. 7);
- уменьшение на $0,39 \text{ см}^3$ среднего значения потери объема головного мозга на Т2-взвешенных изображениях по сравнению с увеличением на $0,79 \text{ см}^3$ среднего значения потери объема головного мозга у пациентов, получавших плацебо, за 120 нед ($p < 0,0001$; рис. 8);
- снижение на 25 % относительного риска ухудшения результата теста ходьбы на 25 футов на 20 % с подтверждением на 12-й неделе.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с препаратом Окревус, во всех исследованиях III фазы были инфузионные реакции и инфекции верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Потенциальные серьезные нежелательные явления могут включать инфузионные реакции в месте введения, инфекции и злокачественные новообразования, которые требуют только рутинного скрининга в зависимости от возраста и анамнеза.

Окревус — препарат, позволяющий изменить течение заболевания путем уменьшения количества и тяжести рецидивов, снижения накопления очагов повреждений и замедления прогрессирования инвалидности (рис. 9).

Статья опубликована при поддержке компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд».

Литература

1. Erbayat A. et al. Reliability of classifying multiple sclerosis disease activity using magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis clinic // JAMA. — Neurol. — 2013. — Vol. 70(3). — P. 338—344.
2. Hadjimichael O. et al. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis // Pain. — 2007. — Vol. 127(1—2). — P. 35—41.
3. Hauser S. L. et al. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases // Harrison's Principles of Internal Medicine. — New York, NY: McGraw Hill Medical, 2012. — P. 3395—3409.
4. Hauser S. L. et al.ECTRIMS 2015. — 7—10 October 2015, Barcelona, Spain. Platform presentation 190.
5. Hauser S. L. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis // N. Engl. J. Med. — 2017. — 376. — P. 221—234. <http://www.nejm.org/toc/nejm/376/3>
6. Lublin F. D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis // Neurol. — 2014. — Vol. 83(3). — P. 278—286.
7. Lublin F. D., Reingold S. C. 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 // Neurol. — 1996. — Vol. 46(4). — P. 907—911.
8. Montalban X. et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. — 2017. — 376. — P. 209—220. <http://www.nejm.org/toc/nejm/376/3>
9. MS Brain Health. Time matters in multiple sclerosis. — <http://msbrainhealth.org/perch/resources/time-matters-in-ms-report-may16.pdf>.
10. MS International Federation. Atlas of MS. — <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>.
11. MS International Federation. Types of MS. — <https://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/>.
12. MS International Federation. What is MS?. — <http://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/>.
13. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Multiple Sclerosis: Hope Through Research. — <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-Sclerosis-Hope-Through-Research>
14. National Multiple Sclerosis Society. <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-The-MS-Disease-Modifying-Medications.pdf>. Accessed 6 March 2017.
15. National Multiple Sclerosis Society. Types of MS. — <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.
16. Sorensen P. S., Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects // Ther. Adv. Neurol. Disord. — 2016. — 9(1). — P. 44—52.
17. Van Meerten T., Hagenbeek A. CD20-targeted therapy: a breakthrough in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma // Neth. J. Med. — 2009. — 67(7). — P. 251—259.
18. Ziemssen T. Modulating processes within the central nervous system is central to therapeutic control of multiple sclerosis // J. Neurol. — 2005. — Vol. 252 (suppl. 5). — P. v38—v45.