

Бойко А.Н., Лащ Н.Ю., Гусева М.Е.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Новые препараты для анти-В-клеточной терапии рассеянного склероза

В обзоре представлены данные, характеризующие механизм действия анти-В-клеточной терапии при рассеянном склерозе (РС), а также результаты клинических исследований окрелизумаба — первого препарата из этой группы, разрешенного для применения при РС. В многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях показана эффективность этого препарата как при течении РС с обострениями, так и при первично-прогрессирующем РС. В настоящее время окрелизумаб является единственным препаратом, который может быть использован в качестве патогенетического лечения при таком типе течения РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; терапия; анти-В-клеточная терапия; окрелизумаб

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Лащ НЮ, Гусева МЕ. Новые препараты для анти-В-клеточной терапии рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):70–73.

New drugs for anti-B-cell therapy of multiple sclerosis

Boyko A.N., Lashch N.Yu., Guseva M.E.

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

The review presents the data characterizing the mechanism of action of anti-B-cell therapy for multiple sclerosis (MS) and the results of clinical trials of ocrelizumab, the first drug of this group, which has been approved for use in MS. Multicenter randomized controlled studies have shown that this drug is effective in treating both MS with exacerbations and primary progressive MS. Currently ocrelizumab is the only drug that can be used as a pathogenetic treatment for this MS course type.

Keywords: multiple sclerosis; therapy; anti-B-cell therapy, ocrelizumab.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Lashch NYu, Guseva ME. New drugs for anti-B-cell therapy of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):70–73.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-70-73>

Рассеянный склероз (РС) — одна из наиболее актуальных проблем современной неврологии, что связано с увеличением числа таких пациентов во всем мире. Рост заболеваемости объясняется в том числе и улучшением методов диагностики РС, внедрением в рутинную практику магнитно-резонансной томографии (МРТ), разработкой ранних уточняющих диагностических критериев заболевания, а также повышением настороженности различных специалистов в отношении развития демиелинизирующих заболеваний [1–3].

Увеличение числа пациентов с РС, уточнение вариантов его развития диктуют необходимость тщательного изучения патогенетических механизмов повреждения ткани мозга и поиска новых более эффективных и безопасных препаратов для лечения этой патологии. С конца прошлого века при РС активно используются иммуномодулирующие и иммуносупрессивные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Их эффективность показана в многочисленных международных клинических исследованиях, проведенных на основе принципов доказательной медицины. Это инъекционные препараты бета-интерферона и глатирамера

ацетата, препараты для внутривенного введения митоксантрон, натализумаб, алемтузумаб, пероральные препараты терфлуноמיד, финголид, диметилфумарат.

Современные ПИТРС при правильном и своевременном назначении позволяют существенно снизить, а иногда и практически полностью контролировать активность демиелинизирующего процесса у пациентов. Основная задача врача при назначении ПИТРС — индивидуальный подбор терапии, которая наилучшим образом подходит данному пациенту, постоянный мониторинг эффективности и безопасности этой терапии, а при ее неэффективности или повышении риска нежелательных явлений (НЯ) — назначение другого лечения [4]. Полностью остановить патологический процесс при РС невозможно. У части пациентов, несмотря на терапию, сохраняются обострение, клинические и МРТ-признаки активности РС, прогрессирует инвалидизация.

Доказано, что в иммунопатогенезе РС важную роль играют и Т-, и В-клетки. В-клетки участвуют в патогенезе РС путем презентации антигена, образования аутоантител или продукции активационных цитокинов. Кроме того, В-клетки задействованы в формировании эктопических лим-

фоидных фолликулоподобных агрегатов в менингеальной оболочке мозга. Образование этих агрегатов связывают с развитием кортикальных очагов демиелинизации, локальной и диффузной нейродегенерации [5–7]. В этих агрегатах также находятся короткоживущие плазматические клетки, образующиеся из В-клеток, которые вырабатывают специфические для РС олигоклональные иммуноглобулины, участвующие в гуморальных реакциях в ЦНС [6].

Достаточно давно разрабатываются подходы к лечению РС, основанные на анти-В-клеточной терапии [7]. Первые обнадеживающие результаты были получены при использовании моноклональных антител (МАТ) к поверхностному рецептору В-клеток CD20. Этот мембранный белок состоит из 297 аминокислотных остатков и экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти, но не на более ранних предшественниках В-клеток или плазматических клетках. МАТ к CD20 селективно уменьшают количество В-клеток посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптоза. Так как истощение популяции касается определенного пула В-клеток, сохраняются способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет. Уменьшение пула данных клеток и ведет к стиханию иммунопатологического воспаления при РС, при этом не страдает врожденный иммунитет и практически не изменяется общее количество Т-клеток [8, 9].

Первым МАТ к CD20, эффективность которого в отношении снижения частоты обострений и замедления прогрессирования при различных формах РС доказана в клинических исследованиях, стал окрелизумаб¹. В марте 2017 г. окрелизумаб был зарегистрирован в Северной Америке, а в октябре 2017 г. одобрен к применению в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с различными формами РС: 1) РС с обострениями или рецидивирующей РС (РРС) и 2) первично-прогрессирующей РС (ППРС). В конце 2017 г. препарат зарегистрирован в странах Европейского Союза и многих других странах. Его регистрация проводилась на основании трех больших клинических исследований 3-й фазы: OPERA I, OPERA II (РРС) и ORATORIO (ППРС).

Окрелизумаб при РРС

Эффективность и безопасность окрелизумаба оценивали у пациентов с РС с обострениями (РРС) в двух рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с одинаковым дизайном, двойной имитацией и использованием активного препарата сравнения (высокодозный интерферон бета-1а — стандартный препарат первой линии ПИТРС), длительностью 96 нед (OPERA I и OPERA II). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы: в группе окрелизумаба (n=827) они получали препарат в дозе 600 мг каждые 24 нед и плацебо подкожно 3 раза в неделю; в группе сравнения (n=829) — интерферон бета-1а в дозе 44 мкг подкожно 3 раза в неделю и плацебо в виде внутривенных (в/в) инфузий каждые 24 нед. В качестве первичной конечной точки оценивали среднегодовую частоту обострений (СЧО) на 96-й неделе исследования.

Также были установлены вторичные конечные точки, характеризующие скорость нарастания инвалидизации по

шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) и динамику показателей МРТ.

Результаты исследований показали, что в группе окрелизумаба СЧО была достоверно ниже, чем в группе сравнения (0,155 и 0,156 против 0,290 и 0,292; $p < 0,0001$), т. е. относительное снижение частоты обострений в течение двухлетнего периода исследований составило 46 и 47% по сравнению с таковой при использовании высокодозного интерферона бета-1а. Также достоверно снижались риск прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, что подтверждено как на 12-й, так и на 24-й неделе (9,1 и 6,9% в группе окрелизумаба и 13,6 и 10,5% в группе интерферона бета-1а). Относительное снижение скорости прогрессирования по шкале EDSS составило 40% [10]. Статистически значимые изменения отмечались и в отношении показателей МРТ. Выявлено практически полное подавление активности, характеризующей аутоиммунное воспаление: к 96-й неделе исследования общее количество очагов на T1-изображениях, которые накапливают контрастное вещество, оказалось на 94 и 95% ниже в группе окрелизумаба, чем в группе интерферона бета-1а ($p < 0,0001$). Более того, такое снижение отмечалось и на начальных этапах (на 24-й неделе исследования), т. е. уже после использования первой дозы препарата. Общее количество новых и/или увеличившихся очагов на T2-взвешенных изображениях снизилось на 77 и 83% в группе окрелизумаба в сравнении с группой интерферона бета-1а ($p < 0,0001$) [10].

У пациентов оценивали также достижение статуса NEDA (No Evidence of Disease Activity), при котором фактически нет клинических и нейровизуализационных признаков активности или прогрессирования заболевания: обострений, нарастания инвалидизации, активных (накапливающих контрастное вещество) на T1-взвешенных изображениях и новых/увеличившихся очагов на T2-взвешенных изображениях [11]. К 96-й неделе лечения статус NEDA чаще отмечался у 48% пациентов в группе окрелизумаба в обоих исследованиях, что существенно выше, чем в группе интерферона бета-1а (29 и 25% пациентов). Таким образом, относительное увеличение числа пациентов со статусом NEDA при терапии окрелизумабом составило 64 и 89% ($p < 0,001$) [10].

Самыми частыми НЯ на фоне терапии окрелизумабом в клинических исследованиях OPERA I и OPERA II были инфузионные реакции (34,3% в группе окрелизумаба против 9,9% в группе интерферона бета-1а, в которой в/в вводилось плацебо). Частота инфузионных реакций была максимальной (27,5%) во время первой инфузии первой дозы окрелизумаба и снижалась до $< 10\%$ к моменту введения четвертой дозы. Большинство инфузионных реакций в обеих группах были легкой или умеренной степени тяжести. Наблюдались следующие симптомы, связанные с инфузионными реакциями: зуд, сыпь, крапивница, эритема, приливы, снижение артериального давления, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, тошнота, тахикардия. Случаев фатальных инфузионных реакций не было.

Важно отметить, что на фоне анти-В-клеточной терапии в исследованиях II и III фазы с участием большого ко-

¹Окревус (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

личества пациентов не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций [10, 12]. В то же время в группе окрелизумаба несколько чаще отмечались нетяжелые инфекции верхних дыхательных путей (15,2% в сравнении с 10,2% при введении интерферона бета-1а). Частота герпетической инфекции у пациентов с РРС была также выше на фоне терапии окрелизумабом по сравнению с использованием интерферона бета-1а: опоясывающий лишай (*Herpes Zoster*; 2,1 и 1,0% соответственно), простой герпес (0,7 и 0,1%), герпес ротовой полости (3,0 и 2,2%) [10]. Герпетические инфекции были преимущественно легкой и умеренной степени тяжести и проходили после стандартного лечения. Случаев диссеминированного герпеса не наблюдалось.

Окрелизумаб при ППРС

Эффективность и безопасность окрелизумаба при ППРС оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании ORATORIO длительностью 120 нед [13]. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на группы, получавшие окрелизумаб 600 мг в/в каждые 24 нед или плацебо. Результаты исследования показали, что окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 мес статистически достоверно замедляет прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS на 24% по сравнению с плацебо. Также отмечено, что в группе окрелизумаба медленнее нарастало замедление скорости ходьбы в сравнении с группой плацебо: доля пациентов с ухудшением ходьбы в группе окрелизумаба составила 38,9%, а в группе плацебо — 55,1% ($p=0,04$). Были выявлены статистически значимые различия и в отношении конечных точек, связанных с показателями МРТ. Так, общий объем Т2-очагов в ходе исследования увеличился на 7,4% в группе плацебо, тогда как в группе окрелизумаба он уменьшился на 3,4% ($p<0,001$). В группе окрелизумаба менее выраженной была атрофия головного и спинного мозга (0,90% в сравнении с 1,09% в группе плацебо; $p=0,02$) [13].

В исследовании ORATORIO была использована новая комплексная конечная точка оценки эффективности лечения — NEP (No Evidence of Progression). NEP предложена для оценки прогрессирования заболевания у пациентов с ППРС по аналогии с NEDA, которую применяют для характеристики течения заболевания у пациентов с РРС. Под NEP понимали отсутствие прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, ухудшения ходьбы (по тесту ходьбы на 25 футов) и ухудшения движений в руках (по тесту с 9 коллышками). Оказалось, что в группе окрелизумаба к 120-й неделе исследования статус NEP имели 42,7% пациентов, тогда как в группе плацебо — только 29,1% (относительный риск 1,47; $p=0,0006$) [13, 14].

В исследовании ORATORIO самыми частыми НЯ также были инфузионные реакции (39,9% в группе окрелизумаба и 25,5% в группе плацебо). Частота инфузионных реакций была максимальной (27,4%) во время первой инфузии первой дозы окрелизумаба и снижалась при введении последующих доз, достигнув <10% к моменту введения четвертой дозы. Большинство инфузионных реакций были легкой или умеренной степени тяжести. Также в группе окрелизумаба несколько чаще встречались инфекции верхних дыхательных путей (10,9% в сравнении с 5,9% в группе плацебо), однако частота серьезных инфекционных НЯ была сопоставимой (6,2 и 5,9% соответственно). Герпес слизи-

стой оболочки полости рта возник у 2,7 и 0,8% пациентов на фоне лечения окрелизумабом и в группе плацебо [13].

В этих клинических исследованиях случаи малигнизации наблюдались несколько чаще у пациентов, получавших окрелизумаб, чем у леченных интерфероном бета-1а или плацебо. Так, в исследованиях OPERA I и OPERA II было отмечено 6 случаев малигнизации: 4 случая в группе окрелизумаба и 2 в группе интерферона бета-1а; в рамках исследования ORATORIO в сумме было доложено о 13 случаях малигнизации: 2 случая в группе плацебо (0,8%) и 11 (2,3%) в группе окрелизумаба [10, 13]. При объединении данных трех исследований оказалось, что рак молочной железы диагностирован у 6/781 пациенток в группе окрелизумаба и 0/668 пациенток в группах сравнения. Чтобы оценить риск малигнизации у пациентов, получающих окрелизумаб, сравнивали заболеваемость злокачественными новообразованиями у пациентов во всех исследованиях окрелизумаба при РС (в расчете на количество пациенто-лет) с имеющимися данными датского, шведского и канадского регистров РС. Было выявлено, что частота малигнизации у пациентов с РС, леченных окрелизумабом, находится в пределах эпидемиологических показателей, в том числе и частота случаев рака молочной железы [14]. Исследователи продолжают анализировать частоту случаев малигнизации при применении окрелизумаба и в расширенной фазе OPERA I, OPERA II и ORATORIO, и в клинической практике: к февралю 2017 г. уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе раком молочной железы, также оставался в пределах эпидемиологических значений. Пациенткам, получающим окрелизумаб, рекомендовано следовать стандартным скрининговым процедурам для рака молочной железы [14].

Доза, способ применения, противопоказания, управление рисками во время терапии окрелизумабом

Рекомендуемая доза окрелизумаба составляет 600 мг каждые 6 мес в виде в/в инфузии. Начальную дозу пациенты получают в виде двух отдельных в/в введений: во время первой инфузии — 300 мг препарата, через 2 нед — еще 300 мг. Далее все последующие дозы препарата вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 мес. Первую из последующих доз препарата следует вводить через 6 мес после первой начальной дозы. Минимальный интервал между каждым введением лекарства должен составлять 5 мес.

Введение препарата осуществляют в/в капельно через отдельный катетер с фильтром, под тщательным наблюдением опытного медицинского работника и при наличии доступа к средствам оказания экстренной помощи в случае возникновения тяжелых реакций (например, серьезные инфузионные реакции). Необходимо наблюдать за пациентом не менее 1 ч после завершения инфузии, чтобы исключить НЯ. Перед каждым введением окрелизумаба (приблизительно за 30 мин) проводят премедикацию метилпреднизолоном (или эквивалентным лекарственным препаратом) в дозе 100 мг в/в для снижения частоты и тяжести инфузионных реакций. С целью дальнейшего уменьшения частоты и тяжести побочных реакций рекомендуется при необходимости применять антигистаминные препараты или антипиретики приблизительно за 30–60 мин перед каждым введением препарата.

Среди противопоказаний в инструкции по применению препарата указаны: гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата, активный гепатит В, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность окрелизумаба у детей и подростков моложе 18 лет не изучались), а также жизнеугрожающие инфузионные реакции при использовании окрелизумаба в анамнезе.

Таким образом, в двухлетних исследованиях эффективности и безопасности окрелизумаба при РРС было показано, что препарат превосходит по эффективности стандартную терапию РС (высокодозный интерферон бета-1а) в отношении снижения частоты обострений, замедления

прогрессирования, уменьшения МРТ-признаков активности заболевания, а также позволяет у 48% пациентов достичь статуса NEDA (отсутствие активности заболевания). При этом окрелизумаб обладает приемлемым профилем безопасности и удобством применения (в/в введение 1 раз в 6 мес). При ППРС лечение окрелизумабом позволяет добиться замедления инвалидизации пациентов. Окрелизумаб является первым препаратом с доказанной эффективностью при ППРС, одобренным для применения у данной категории пациентов, что указывает на важное медико-социальное значение его широкого внедрения в повседневную практику неврологов, особенно для терапии активного течения ППРС у молодых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Noserworthy J, Miller D, Compston A. Disease-modifying treatments in multiple sclerosis. In: Compaston A, editor. Multiple sclerosis. 4th edition. Elsevier: 2006. P. 729-802
2. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017;117(2):92-106. [Boiko AN, Gusev EI. Modern algorithms for diagnosis and treatment of multiple sclerosis, based on individual assessment of the patient's condition. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017;117(2):92-106. (In Russ.)].
3. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneuro.2016.187. Epub 2016 Dec 9.
4. Soerensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014 Jun;27(3):246-59. doi: 10.1097/WCO.0000000000000096.
5. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain*. 2016 Mar;139(Pt 3):807-15. doi: 10.1093/brain/aww398. Epub 2016 Feb 8.
6. Michel L, Touil H, Pikor N, et al. B Cells in the multiple sclerosis central nervous system: trafficking and contribution to CNS-compartmentalized inflammation. *Front Immunol*. 2015 Dec 24;6:636. doi: 10.3389/fimmu.2015.00636. eCollection 2015.
7. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2016 Jul;15(7):714-8. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.006. Epub 2016 Mar 9.
8. Ireland SJ, Blazek M, Harp CT, et al. Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting multiple sclerosis: clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity. *Autoimmunity*. 2012 Aug;45(5):400-14. doi: 10.3109/08916934.2012.665529. Epub 2012 Apr 18.
9. Bittner S, Ruck T, Wiendl H, et al. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Jan;10(1):51-66. doi: 10.1177/1756285616666741. Epub 2016 Sep 2.
10. Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.
11. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1297-305. doi: 10.1177/1352458515616701. Epub 2015 Nov 19.
12. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1779-87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31.
13. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
14. Hauser SL, Belachew S, Kappos L. Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1694. doi: 10.1056/NEJMc1702076.

Поступила 25.01.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ЗАО «Рош-Москва». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.