

Окрелізумаб проти плацебо при первинно-прогресуючому розсіяному склерозі

Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 2:1 для призначення окрелізумабу в дозі 600 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії (2 інфузії по 300 мг з інтервалом 14 днів) або плацебо кожні 24 тиж. Пацієнти обох груп перед інфузією отримували метилпреднізолон (100 мг) внутрішньовенно, а також було рекомендовано призначати анагетіки чи антипіретіки та антигістамінний засіб

ЛИШЕ

ДИН

OCREVUS®^{1, 2}
окрелізумаб

Який препарат
затверджений
для лікування первинно
прогресуючого розсіяного
склерозу (ППРС)?

ОКРЕВУС® ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ПРЕПАРАТ, ЗАРЕЄСТРОВАНИЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ППРС^{1, 2}

У рандомізованому подвійному сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, в якому медіана часу отримання терапії становила 3 роки (n=732)³

ІСТОТНЕ ЗНИЖЕННЯ
ризиків підтвердженого
прогресування інвалідності,
що зберігалася 12 тижнів,
24 тижнів³

ЗНАЧНЕ ЗМЕНШЕННЯ
ОБСЯГУ УРАЖЕННЯ
на Т2-зваженому
зображенні та **ВТРАТИ**
об'єму головного мозку³

ІСТОТНО ЗНИЖУЄ
ПОГІРШЕННЯ
швидкості ходьби³

Продемонстровано
СПРИЯТЛИВИЙ
ПРОФІЛЬ
БЕЗПЕКИ³

ЗАСТОСУВАННЯ
КОЖНІ 6 МІСЯЦІВ¹,
без рутинних обстежень
на вірус JC, функцій
серцево-судинної системи
або рівня лімфоцитів^{1, 3}

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ОКРЕВУС®

Склад: 1 флакон (10 мл концентрату для розчину для інфузії) містить 300 мг (30 мг/мл) окрелізумабу. **Форма випуску.** Концентрат для розчину для інфузії. **Фармакотерапевтична група.** Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A36. **Фармакологічні властивості.** Окрелізумаб є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом, для якого спрямована проти В-клітин, які експресують CD20. Точний механізм, шляхом якого окрелізумаб чинить терапевтичні ефекти при розсіяному склерозі, невідомий, однак передбачається, що механізм дії полягає у зв'язуванні з CD20, рецептором, присутнім на поверхні пре-B- і зрілих В-лімфоцитів. Після зв'язування з цим рецептором на клітинній поверхні В-лімфоцитів окрелізумаб призводить до антитілозалежного клітинного цитолізу і комплемент-опосередкованого лізису. **Показання до застосування.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою або первинно прогресуючою формами розсіяного склерозу. **Протипоказання.** Активна інфекція, спричинена вірусом гепатиту В (ВГВ). Реакції на інфузію препарату Окревус®, що загрожують життю, в анамнезі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями в дослідженнях рецидивуючого розсіяного склерозу (частота $\geq 10\%$) були інфекції верхніх дихальних шляхів та інфузійні реакції. Найбільш частими побічними реакціями в дослідженні первинно прогресуючого розсіяного склерозу (частота $\geq 10\%$) були інфекції верхніх дихальних шляхів, інфузійні реакції, інфекції шкіри та інфекції нижніх дихальних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Розчин препарату Окревус® для внутрішньовенної інфузії готується шляхом розведення лікарського засобу в інфузійному пакеті, що містить 0,9% розчину хлориду натрію для ін'єкцій, до досягнення концентрації препарату приблизно 1,2 мг/мл. Препарат Окревус® слід вводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу за умови доступу до належної медичної допомоги при виникненні тяжких реакцій, таких як серйозні інфузійні реакції. Початкова доза — 300 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії. Другу дозу 300 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії вводять через 2 тижні. Швидкість і тривалість інфузії: почати з 30 мл/годину, підвищувати на 30 мл/годину кожні 30 хвилин, максимально — 180 мл/годину, тривалість — 2,5 годин або більше. Наступні дози — 600 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 6 місяців. Слід спостерігати за станом пацієнта протягом щонайменше однієї години після закінчення інфузії. Швидкість і тривалість інфузії: почати з 40 мл/годину, збільшувати на 40 мл/годину кожні 30 хвилин, максимально — 200 мл/годину, тривалість — 3,5 годин або більше. **Особливості застосування.** Перед початком кожної інфузії препарату Окревус® слід перевірити, чи є у пацієнта активні інфекції. У разі наявності активної інфекції введення препарату Окревус® слід відтермінувати до одужання від інфекції. З метою подальшого зменшення частоти і тяжкості інфузійних реакцій слід проводити премедикацію за допомогою 100 мг метилпреднізолону (або еквівалентного кортикостероїду) внутрішньовенно приблизно за 30 хвилин до початку кожної інфузії, премедикацію антигістамінними препаратами (наприклад, дифенгідраміном) слід проводити приблизно за 30–60 хвилин до початку кожної інфузії. Можна також розглянути питання про призначення додатково жарознижувальних засобів (наприклад, ацетаминофену). **Умови відпуску.** За рецептом. **Термін придатності.** 18 місяців. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 °C до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. Приготовлений розчин зберігати протягом 24 годин при температурі від 2 °C до 8 °C та 8 годин при кімнатній температурі. **Упаковка.** По 10 мл концентрату для розчину для інфузії у флаконі. По одному флакону в картонній коробці.

Інформація наведена у скороченому вигляді. Більш детальна інформація про препарат Окревус® міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу (затверджена Наказом МОЗ України № 1049 від 04.09.2017). Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/16278/01/01 від 04.09.2017). Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Окревус®. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Виробник: Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, 4303, Кайсерсгуст, Швейцарія. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Рош Україна»: 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 33, 3–4-й поверхи. Тел.: (044) 354-30-40, факс (044) 354-30-41.

Вірус JC — вірус Джона Канінгема; ППРС — первинно прогресуючий розсіяний склероз.
* Визначення прогресування інвалідності: збільшення на $\geq 1,0$ бал від початкового показника EDSS $\leq 5,5$ або на $\geq 0,5$ для пацієнтів із початковим EDSS $> 5,5$, що зберігалася протягом 12 або 24 тижнів відповідно; оцінку Каплана-Мейера проводили на 120-му тижні.
** Після початкової дози у вигляді двох інфузій по 300 мг на 1-й та 15-й день.

Література: 1. <https://www.fda.gov/news-events/newsroom/press-announcements/ucm549325.htm> (accessed Nov 1, 2017).
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Окревус®. Наказ МОЗ України № 1049 від 04.09.2017.
Реєстраційне посвідчення № UA/16278/01/01. 3. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.

UA.OCR.17.007

OCREVUS®
окрелізумаб

300 МГ/10 МЛ
в/в інфузія

К. Монблан, С.Л. Хаузер, Л. Каппос та ін., група дослідників ORATORIO

Окрелізумаб проти плацебо при первинно-прогресуючому розсіяному склерозі

Продовження. Початок на стор. 13.

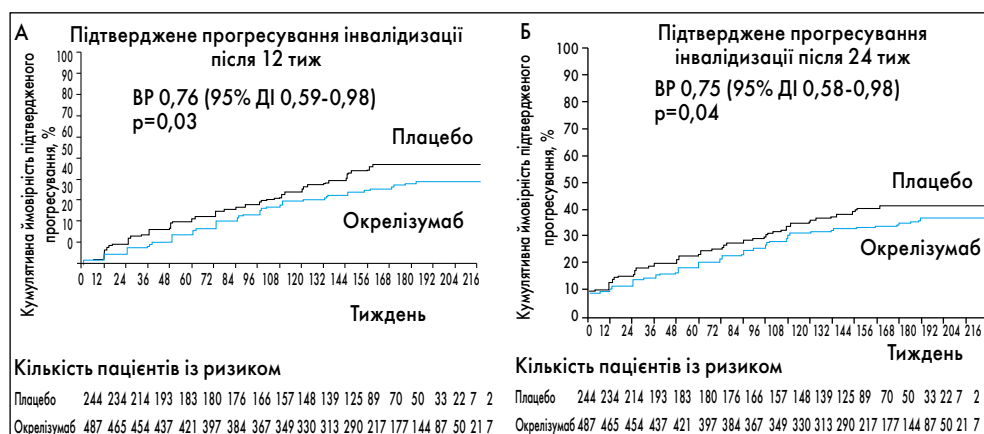


Рис. 1. Первинна та ключова вторинна кінцеві точки (ІТТ-популяція). На графіках А (первинна кінцева точка) та Б (перша вторинна кінцева точка) зображена кумулятивна ймовірність прогресування клінічної інвалідації за шкалою EDSS, підтвердженого після принаймні 12 або 24 тиж відповідно, в аналізі «час до події»

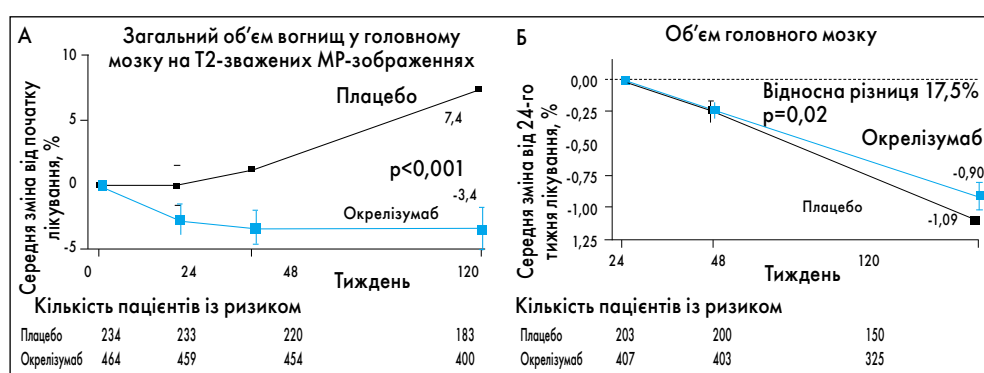


Рис. 2. Магнітно-резонансні кінцеві точки: А – відсоткові зміни загального об'єму вогнищ у головному мозку на Т2-зважених МР-зображеннях від початку лікування до 120-го тижня (вторинна кінцева точка); Б – відсоткові зміни (на МРТ) об'єму головного мозку від 24-го до 120-го тижня (вторинна кінцева точка)

Пацієнтів із підтвердженим прогресуванням інвалідації після 12 тиж (первинна кінцева точка) було 32,9% у групі окрелізумабу vs 39,3% у групі плацебо (відношення ризиків, BP 0,76; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,59-0,98; p=0,03) (рис. 1, А), після 24 тиж (перша вторинна кінцева точка) – 29,6 і 35,7% відповідно (BP 0,75; 95% ДІ 0,58-0,98; p=0,04) (рис. 1, Б). На 120-му тижні від початку лікування результати тесту T25-FW (час проходження відстані 25 футів, або 7,62 м; друга вторинна кінцева точка) погіршилися на 39,9% у групі окрелізумабу й на 55,1% у групі плацебо (p=0,04). За зміною сумарної оцінки фізичального компонента шкали соціального функціонування SF-36 на 120-му тижні групи не відрізнялися.

Загальний об'єм гіперінтенсивних вогнищ на Т2-зважених МР-зображеннях на 120-му тижні порівняно з початковим показником (третя вторинна кінцева точка) зменшився в групі окрелізумабу та збільшився в групі плацебо (-3,4 vs 7,4%; p<0,001) (рис. 2, А). Середня зміна об'єму головного мозку з 24-го по 120-й тиждень (четверта вторинна кінцева точка) була меншою в групі окрелізумабу порівняно з групою плацебо (-0,90 vs -1,09%; p=0,02) (рис. 2, Б). Середня кількість нових або таких, що збільшилися, гіперінтенсивних вогнищ на Т2-зважених зображеннях на 120-му тижні була меншою в групі окрелізумабу порівняно з групою плацебо (0,31 vs 3,88; p<0,001).

У популяцію для оцінки безпеки включили всіх пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату (n=725). Принаймні одна небажана подія (НП) спостерігалася в 95,1% пацієнтів групи окрелізумабу та в 90,0% хворих групи плацебо, серйозні НП траплялися у 20,4 і 22,2% пацієнтів відповідно. У групі окрелізумабу найчастішими НП були інфузійні реакції (39,9%). За частотою НП на 100 пацієнтів на рік групи терапії статистично не відрізнялися

(260,5 vs 267,0). Частота НП не зростала з часом, а також при наступних призначеннях препаратів.

За період спостереження новоутворення були діагностовані в 11 із 486 пацієнтів (2,3%) групи окрелізумабу та у 2 із 230 учасників (0,8%) у групі плацебо. Станом на 30.06.2016 р. загальна частота розвитку першого новоутворення серед пацієнтів із РС, які отримували окрелізумаб, становила 0,40 на 100 пацієнтів на рік порівняно з 0,20 на 100 пацієнтів на рік разом у групах порівняння (інтерферон-β1а чи плацебо).

Висновки

Дослідження продемонструвало переваги окрелізумабу над плацебо за первинною кінцевою точкою – ризиком підтвердженого прогресування інвалідації після 12 тиж, а також за першими чотирма вторинними кінцевими точками – ризиком прогресування після 24 тиж, тестом із ходьбою, змінами об'єму вогнищ у головному мозку на Т2-зважених зображеннях і загального об'єму головного мозку. Ступінь впливу окрелізумабу на ризик прогресування на 12-му та 24-му тижнях був порівнянним. Виявлений дисбаланс у частоті новоутворень у групах окрелізумабу та плацебо заслуговує на подальше вивчення. Ефективність окрелізумабу в проведеному дослідженні свідчить, що В-лімфоцити беруть участь у патогенезі РС, а запаленню, опосередкованому В-лімфоцитами, належить пряма чи непряма роль у нейродегенерації.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med. 2017 Jan 19; 376 (3): 209-220.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

С.Л. Хаузер, А. Бар-Ор, Г. Комі та ін., група дослідників OPERA I та OPERA II

Окрелізумаб проти інтерферону-β1а при рецидивуючому розсіяному склерозі

Незважаючи на наявність низки хворобомодифікуючих препаратів для лікування рецидивуючих форм розсіяного склерозу (РС), у багатьох пацієнтів зберігається клінічна чи субклінічна активність хвороби, що призводить до прогресування неврологічної дисфункції. Отже, існує потреба в більш ефективних терапевтичних засобах із задовільним профілем безпеки.

Вважається, що В-лімфоцити беруть участь у патогенезі РС шляхом презентації антигенів, продукції аутоантитіл, регуляції цитокінів і формування ектопічних лімфоїдних агрегатів у мозкових оболонках, що, ймовірно, сприяє демієлінізації та нейродегенерації кори. Окрелізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло, що селективно діє на CD20 – антиген на поверхні клітин, який експресується на пре-В-лімфоцитах, зрілих В-лімфоцитах і В-лімфоцитах пам'яті, проте відсутній у найраніших попередниках В-лімфоцитів і плазмочитах. Препарат відрізняється зниженою імуногенністю, що було продемонстровано в дослідженні ІІ фази. Окрелізумаб із високою афінністю зв'язується з великою позаклітинною петлею CD20, селективно виснажуючи пул CD20-експресуючих В-лімфоцитів і при цьому зберігаючи здатність до відновлення В-лімфоцитів і попередній гуморальний імунітет. Виснаження пулу В-лімфоцитів досягається за рахунок низки механізмів, зокрема антитілозалежного клітинно-опосередкованого фагоцитозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, комплементзалежної цитотоксичності та індукції апоптозу.

На підставі результатів попередніх досліджень ІІ фази з вивчення окрелізумабу та химерного анти-CD20-антитіла ритуксимабу були проведені два багатоцентрові рандомізовані подвійні сліпі дослідження ІІІ фази (OPERA I та OPERA II), в яких окрелізумаб порівнювали з інтерфероном-β1а в пацієнтів із рецидивуючим РС. Дослідження мали ідентичні протоколи, але проводилися незалежно в різних клінічних центрах.

Методи

У дослідження включали пацієнтів віком від 18 до 55 років із діагнозом РС (відповідно до критеріїв Макдональда перегляду 2010 року), оцінкою за розширеною шкалою статусу інвалідації (EDSS) 0-5,5 на момент скринінгу, принаймні двома документованими клінічними рецидивами впродовж останніх 2 років або одним клінічним рецидивом протягом року до скринінгу, характерними патологічними змінами головного мозку на магнітно-резонансній томографії (МРТ) і відсутністю погіршення неврологічної функції протягом ≥30 днів до скринінгу та початку лікування.

Основними критеріями виключення були діагноз первинно-прогресуючого РС; попереднє лікування препаратами, дія котрих спрямована на В-лейкоцити, чи іншими імуносупресивними засобами; тривалість захворювання >10 років, якщо оцінка EDSS на момент скринінгу становила ≤2,0.

У дослідженні OPERA I брали участь 141 клінічний центр із 32 країн, в OPERA II – 166 клінічних центрів із 24 країн. Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 для призначення

окрелізумабу 600 мг кожні 24 тиж (2 внутрішньовенні інфузії по 300 мг з інтервалом 14 днів – перша доза, потім по 600 мг) або інтерферону-β1а по 44 мкг підшкірно 3 рази на тиждень. Загальний період лікування становив 96 тиж. Пацієнти обох груп також отримували відповідні плацебо. Профілактику аналгетиками чи антипіретиками та антигістамінним засобом рекомендували, проте рішення щодо застосування цих препаратів залишали за клінічним центром. Для корекції інфузійних реакцій дозволялися зміни швидкості інфузії й симптоматична терапія.

Первинною кінцевою точкою була частота рецидиву після 96 тиж у перерахунку на 1 рік, що відображає кількість рецидивів, які відповідали попередньо визначеному критерію, на 1 пацієнта на рік. Також були визначені 10 вторинних кінцевих точок (прогресування інвалідації після 12 тиж, загальна кількість підсиленних гадолінієм вогнищ на Т1-зважених МР-зображеннях, зміна оцінки фізичального компонента якості життя за опитувальником SF-36 тощо).

Результати

Частота рецидиву на 1 пацієнта на рік в обох дослідженнях становила 0,16 у групі окрелізумабу та 0,29 у групі інтерферону-β1а. Відповідно до цих показників окрелізумаб зменшував частоту рецидивів на 46% у дослідженні OPERA I та на 47% у дослідженні OPERA II (p<0,001 для обох порівнянь).

Відсоток пацієнтів із прогресуванням інвалідації після 12 тиж становив 9,1% у групі окрелізумабу та 13,6% у групі інтерферону-β1а (відносний ризик, BP 0,60; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,45-0,81; p<0,001) (рис. 1, А), після 24 тиж – 6,9 vs 10,5% відповідно (BP 0,60; 95% ДІ 0,43-0,84; p=0,003) (рис. 1, Б).

Пацієнтів із покращенням неврологічної функції після 12 тиж було 20,7% у групі окрелізумабу порівняно з 15,6% у групі інтерферону-β1а (на 33% більше покращення при лікуванні окрелізумабом; p=0,02).

Відсутність ознак активності хвороби після 96 тиж лікування в дослідженні OPERA I спостерігалася в 47,9% пацієнтів групи окрелізумабу проти 29,2% хворих групи інтерферону-β1а, в дослідженні OPERA II – у 47,5 vs 25,1% пацієнтів відповідно.

Загальна середня кількість вогнищ, що накопичують гадоліній, на одне Т1-зважене МР-зображення в дослідженні OPERA I дорівнювала 0,02 у групі окрелізумабу проти 0,29 у групі інтерферону-β1а (на 94% менше при лікуванні окрелізумабом; p<0,0001), у дослідженні OPERA II – 0,02 vs 0,42 відповідно (на 95% менше при лікуванні окрелізумабом; p<0,0001) (рис. 2). Окрелізумаб також значно – на 77 та 83% (OPERA I та II) – зменшував загальну кількість нових або таких, що збільшилися, гіперінтенсивних