Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №1, с. 62–71
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201162

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 1, pp. 62–71
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201162

Эффективность и безопасность сампэгинтерферона β-1а для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования

© А.Н. БОЙКО[1—3], О.В. БОЙКО[1, 2], К.З. БАХТИЯРОВА[4], Е.И. ГУСЕВ[1], В.А. ДУДИН[5], Л.Г. ЗАСЛАВСКИЙ[6], Н.А. МАЛКОВА[7], Е.В. ПАРШИНА[8], И.Е. ПОВЕРЕННОВА[9], С.А. СИВЕРЦЕВА[10], Н.А. ТОТОЛЯН[11], С.Г. ШУР[12], А.С. ФЕДУЛОВ[13], Ф.А. ХАБИРОВ[14], Д.Д. БОЛСУН[15], А.В. ЗИНКИНА-ОРИХАН[15], Ю.Н. ЛИНЬКОВА[15], Т.В. ЧЕРНОВСКАЯ[15]

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ООО «Нейро-Клиника» (Юсуповская больница), Москва, Россия;
[3]ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;
[4]ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия;
[5]ГКБУЗ КО «Центр кардиологии и неврологии», Киров, Россия;
[6]ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия;
[7]ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;
[8]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия;
[9]ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия;
[10]АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень, Россия;
[11]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[12]ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;
[13]ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь;
[14]ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», г. Казань, Россия;
[15]ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности применения препарата сампэгинтерферона β-1а (самПЭГ-ИФН-β1а) в дозах 180 и 240 мкг (1 раз в 2 нед) для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РРС) в сравнении с плацебо и препаратом низкодозного интерферона β (НИБ) 30 мкг (1 раз в неделю). Первичной конечной точкой после 52 нед терапии являлся показатель «Время до первого обострения», для которого были оценены гипотезы неменьшей эффективности и превосходства по отношению к НИБ.

Материал и методы. В международном многоцентровом слепом сравнительном плацебо-контролируемом исследовании (КИ) приняли участие 399 пациентов с РРС, которые были рандомизированы в четыре группы: самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг (*n*=114), самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг (*n*=114), НИБ (*n*=114) и плацебо (*n*=57). Пациенты группы плацебо принимали участие в исследовании на протяжении 20 нед. После 52 нед терапии и 4 нед наблюдения пациенты группы НИБ завершили участие в исследовании, пациенты групп самПЭГ-ИФН-β1а продолжили получать лечение до недели 100 включительно. В статье приводятся результаты анализа, проведенного после окончания 52 нед двойного слепого сравнительного рандомизированного плацебо-контролируемого периода исследования.

Результаты. Через 52 нед терапии был выполнен итоговый анализ показателей эффективности и безопасности. При проверке основной статистической гипотезы исследования доказана неменьшая эффективность обеих доз самПЭГ-ИФН-β1а по отношению к препарату сравнения НИБ по первичной конечной точке — «Время до первого обострения». В связи с обнаружением статистически значимых различий по первичной конечной точке между исследуемым препаратом и препаратом сравнения, свидетельствующих о большей эффективности исследуемого препарата, была проведена дополнительная оценка и доказана гипотеза превосходства самПЭГ-ИФН-β1а в дозе 240 мкг над препаратом сравнения НИБ. Оценка динамики ключевых параметров МРТ головного мозга и клинических показателей продемонстрировала положительный эффект от применяемой терапии самПЭГ-ИФН-β1а в виде снижения активности демиелинизирующего процесса в головном мозге и уменьшения количества обострений. Доля пациентов без новых очагов при МРТ в Т2-режиме после 52 нед составила 87,6 и 90,4% в группах препарата самПЭГ-ИФН-β1а 180 и 240 мкг против 72,6% в группе НИБ (p=0,0199 и p=0,0033). Было показано отсутствие прогрессирования течения РС при оценке по шкале EDSS. В ходе исследования наиболее частыми нежелательными реакциями были гриппоподобный синдром и реакции в месте введения.

Заключение. Препарат самПЭГ-ИФН-β1а является эффективным и безопасным средством для лечения РРС, обладая преимуществом перед другими низкодозными препаратами интерферона в виде снижения частоты внутримышечных инъекций.

Ключевые слова: *сампэгинтерферон β-1а, рассеянный склероз, РРС, ПИТРС, пегилированный интерферон β-1а.*

Информация об авторах:
Бойко А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-2975-4151
Бойко О.В. — https://orcid.org/0000-0001-7153-5617
Бахтиярова К.З. — https://orcid.org/0000-0003-0982-4324
Гусев Е.И. — https://orcid.org/0000-0003-0742-6875
Дудин В.А. — https://orcid.org/0000-0002-1348-7896
Заславский Л.Г. — https://orcid.org/0000-0001-9912-1512
Малкова Н.А. — https://orcid.org/0000-0002-1255-8525
Паршина Е.В. — https://orcid.org/0000-0001-7033-053X

Повереннова И.Е. — https://orcid.org/0000-0002-2594-461X
Сиверцева С.А. — https://orcid.org/0000-0002-9293-5932
Тотолян Н.А. — https://orcid.org/0000-0002-6715-8203
Щур С.Г. — https://orcid.org/0000-0002-1715-0465
Федулов А.С. — https://orcid.org/0000-0001-7269-6228
Хабиров Ф.А. — https://orcid.org/0000-0002-2572-6970
Болсун Д.Д. — https://orcid.org/0000-0002-7583-5235
Зинкина-Орихан А.В. — https://orcid.org/0000-0002-8499-2232
Линькова Ю.Н. — https://orcid.org/0000-0002-5463-1022
Черновская Т.Н. — https://orcid.org/0000-0003-2674-0296
Автор, ответственный за переписку: Бойко А.Н. — e-mail: boykoan13@gmail.com

Как цитировать:
Бойко А.Н., Бойко О.В., Бахтиярова К.З., Гусев Е.И., Дудин В.А, Заславский Л.Г., Малкова Н.А., Паршина Е.В., Повереннова И.Е., Сиверцева С.А., Тотолян Н.А., Щур С.Г., Федулов А.С., Хабиров Ф.А., Болсун Д.Д., Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н., Черновская Т.Н. Эффективность и безопасность сампэгинтерферона β-1а для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):62–71. https://doi.org/10.17116/jnevro202212201162

Efficacy and safety of sampeginterferon β-1a in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: results of 52 weeks of therapy in a randomized, double-blind clinical trial

© A.N. BOYKO[1—3], O.V. BOYKO[1, 2], K.Z. BAKHTIYAROVA[4], E.I. GUSEV[1], V.A. DUDIN[5], L.G. ZASLAVSKY[6], N.A. MALKOVA[7], YE.V. PARSHINA[8], I.YE. POVERENNOVA[9], S.A. SIVERCEVA[10], N.A. TOTOLYAN[11], S.G. SHCHUR[12], A.S. FEDULOV[13], F.A. KHABIROV[14], D.D. BOLSUN[15], A.V. ZINKINA-ORIKHAN[15], YU.N. LINKOVA[15], T.V. CHERNOVSKAYA[15]

[1]Pirogov National Medical Research University, Moscow, Russia;
[2]Neuro-Clinic (Yusupov Hospital), Moscow, Russia;
[3]Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia;
[4]Kuvatov Republican Clinical Hospital Ufa, Russia;
[5]Center for Cardiology and Neurology, Kirov, Russia;
[6]Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia;
[7]Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia;
[8]Semashko Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;
[9]Seredavin Regional Clinical Hospital, Samara, Russia;
[10]Medical and Sanitary Unit «Neftyanik», Tyumen, Russia;
[11]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
[12]Filatov Moscow City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russia;
[13]Minsk Research and Development Centre of Surgery, Transplantology, and Haematology, Minsk, Republic Belarus;
[14]Republican Clinical Neurological Center, Kazan, Russia;
[15]JSC «BIOCAD», St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy and safety of samPEG-IFN-β1a 180 μg and 240 μg administered once every 2 weeks for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) compared to placebo and low dose interferon beta-1a (LIB) 30 μg administered once weekly. The primary endpoint after 52 weeks of therapy was the time to first relapse, the hypotheses of non-inferiority and superiority to LIB were tested.

Material and methods. This international, multicenter, double blind, comparative, placebo-controlled clinical study enrolled 399 patients with the diagnosis of RRMS, randomized in 4 groups: samPEG-IFN-β1a180 μg (*n*=114), samPEG-IFN-β1a 240 μg (*n*=114), LIB (*n*=114) and placebo (*n*=57). Placebo group patients participated in the study for 20 weeks. After 52 weeks of therapy and 4 weeks of follow-up, LIB group patients completed their participation in the study, patients from PEG-IFN-β1a groups continued to receive therapy until week 100 inclusive. The article presents the results of an analysis conducted after the end of 52 weeks of a double-blind, comparative, randomized, placebo-controlled clinical trial.

Results. Final analysis of the efficacy and safety was performed after 52 weeks of study. Main statistical hypothesis testing proved that both doses of samPEG-IFN-β1a were equally effective when compared to LIB by the primary endpoint — «Time to first relapse». Due to detection of statistically significant differences in the primary endpoint between the study drug and the reference drug, indicating a greater efficacy of the study drug, an additional testing was carried out and the hypothesis of superiority of samPEG-IFN-β1a at a dose of 240 μg over the reference LIB was proved. Evaluation of the dynamics of certain key parameters of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and clinical outcomes demonstrated a positive effect of samPEG-IFN-β1a therapy in the form of decreased activity of the demyelinating process in the brain and reduce the number of relapses. The proportion of patients without new T2 lesions after 52 weeks was 87.6% and 90.4% in 180 μg and 240 μg samPEG-IFN-β1a groups, versus 72.6% in the LIB group (*p*=0.0199 and *p*=0.0033). No progression of multiple sclerosis was shown based on EDSS scale evaluation. During the study, the most common adverse reactions were flu-like symptoms and injection site reactions.

Conclusion. The new drug samPEG-IFN-β1a is an effective and safe agent for relapsing remitting multiple sclerosis treatment, while having an advantage over other low-dose interferons in the form of reduced frequency of intramuscular injections.

Keywords: *samPEG-IFN-β1a, multiple sclerosis, RRMS, DMT, pegylated interferon beta-1a.*

Information about the authors:
Boyko A.N. — https://orcid.org/0000-0002-2975-4151
Boyko O.V. — https://orcid.org/0000-0001-7153-5617
Bakhtiyarova K.Z. — https://orcid.org/0000-0003-0982-4324
Gusev E.I. — https://orcid.org/0000-0003-0742-6875
Dudin V.A. — https://orcid.org/0000-0002-1348-7896
Zaslavsky L.G. — https://orcid.org/0000-0001-9912-1512
Malkova N.A. — https://orcid.org/0000-0002-1255-8525
Parshina Ye.V. — https://orcid.org/0000-0001-7033-053X
Poverennova I.Ye. — https://orcid.org/0000-0002-2594-461X
Siverceva S.A. — https://orcid.org/0000-0002-9293-5932
Totolyan N.A. — https://orcid.org/0000-0002-6715-8203
Shchur S.G. — https://orcid.org/0000-0002-1715-0465
Fedulov A.S. — https://orcid.org/0000-0001-7269-6228
Khabirov F.A. — https://orcid.org/0000-0002-2572-6970
Bolsun D.D. — https://orcid.org/0000-0002-7583-5235
Zinkina-Orikhan A.V. — https://orcid.org/0000-0002-8499-2232
Linkova Yu.N. — https://orcid.org/0000-0002-5463-1022
Chernovskaya T.V. — https://orcid.org/0000-0003-2674-0296
Corresponding author: Boyko A.N. — e-mail: boykoan13@gmail.com

To cite this article:
Boyko AN, Boyko OV, Bakhtiyarova KZ, Gusev EI, Dudin VA, Zaslavsky LG, Malkova NA, Parshina YeV, Poverennova IYe, Siverceva SA, Totolyan NA, Shchur SG, Fedulov AS, Khabirov FA, Bolsun DD, Zinkina-Orikhan AV, Linkova YuN, Chernovskaya TV. Efficacy and safety of sampeginterferon β-1a in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: results of 52 weeks of therapy in a randomized, double-blind clinical trial. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):62–71. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212201162

Терапия рассеянного склероза (РС) интерфероном β (ИФН-β) используется на протяжении более 20 лет и в настоящее время сохраняет свою актуальность [1]. Ввиду многолетнего опыта применения ИФН-β зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат. Основным недостатком ИФН-β является необходимость его частого введения и высокая вероятность возникновения таких нежелательных реакций, как гриппоподобный синдром и реакции в месте инъекции, что часто является причиной низкой приверженности пациентов к терапии. Высокая комплаентность пациентов с РС связана с улучшением результатов терапии, снижением частоты госпитализаций, повышением качества жизни пациентов и снижением затрат на систему здравоохранения в целом [2].

Разработанный ЗАО «БИОКАД» пегилированный ИФН-β1а обладает пролонгированным действием, что позволяет увеличить интервалы между инъекциями и повысить приверженность пациентов к терапии. При этом препарат сохраняет профиль безопасности и переносимости, аналогичный другим препаратам ИФН-β. Новому препарату пегилированного ИФН-β1а для лечения РС присвоено международное непатентованное наименование — сампэгинтерферон β1а (самПЭГ-ИФН-β1а). Препарат самПЭГ-ИФН-β1а по структуре представляет молекулу ИФН-β1а, конъюгированную с молекулой полиэтиленгликоля. Пегилирование продлевает время циркуляции молекулы в организме за счет увеличения ее размера, тем самым обеспечивая более длительный период полураспада, стабилизируя молекулу за счет улучшения ее растворимости и защищая ее от протеолитических ферментов в организме, что в свою очередь снижает почечный клиренс, увеличивает системную экспозицию и период полувыведения препарата, а следовательно, и продолжительность действия пегилированного белка на организм [3]. На основании результатов исследования I фазы было установлено, что фармакокинетические характеристики препарата, обусловленные особенностями строения молекулы, позволяют его вводить внутримышечно с более редкими интервалами — с частотой 1 раз в 2 нед, после 4-недельного периода титрования. В доклинических исследованиях было показано, что препарат не вызывает нарушений жизненно важных функций и систем у животных, не оказывает местного раздражающего и иммунотоксического действия, не обладает аллергизирующей активностью и мутагенными свойствами. Исследование I фазы с участием здоровых добровольцев показало, что препарат обладает благоприятным профилем безопасности; наиболее частые нежелательные явления (НЯ) — гриппоподобный синдром и отклонения лабораторных показателей. Произведенная модификация молекулы самПЭГ-ИФН-β1а позволяет снизить частоту введения препарата, повысить удобство терапии с сохранением доказанной эффективности, безопасности и переносимости хорошо изученного препарата ИФН-β1а, и, как следствие, значительно повысить качество жизни пациентов в процессе лечения.

С целью изучения эффективности и безопасности применения самПЭГ-ИФН-β1а в дозировках 180 и 240 мкг (режим применения: 1 раз в 2 нед) у пациентов с ремиттирующим РС (РРС) было инициировано клиническое исследование (КИ) II—III фазы №BCD-054-2 (NCT02744222). После 52 нед терапии был проведен итоговый анализ данных с целью доказательства гипотезы неменьшей эффективности между самПЭГ-ИФН-β1а и препаратом низкодозного ИФН-β (НИБ) и последовательной проверкой гипотезы превосходства самПЭГ-ИФН-β1а над препаратом НИБ. После итогового анализа все пациенты групп самПЭГ-ИФН-β1а продолжили получать терапию открыто в выбранной терапевтической дозе 240 мкг до недели 100 включительно. Ниже представлены результаты 52-недельного исследования самПЭГ-ИФН-β1а у пациентов с РРС.

Материал и методы

Исследование №BCD-054-2 проводилось в соответствии с нормативной базой стран-участниц. Все документы КИ были рассмотрены и одобрены Советом по этике и локальными этическими комитетами всех исследовательских центров. Набор пациентов осуществлялся в Российской Федерации (27 центров) и Республике Беларусь (3 центра). До начала любых процедур на скрининге пациенты подписывали информированное согласие (ИС). Информация для пациента содержала все сведения о настоящем КИ, необходимые для принятия осмысленного и самостоятельного решения. Дизайн исследования — многоцентровое двойное слепое сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое проспективное исследование в параллельных группах с последующей фазой открытого применения

самПЭГ-ИФН-β1а. *Критерии включения*: диагноз РС с ремиттирующим течением в соответствии с критериями МакДональда (2010 г.), мужчины и женщины в возрасте 18—60 лет, общий балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала инвалидизации) 0—5,5 и как минимум одно обострение в течение последнего года, или как минимум один очаг в головном мозге, накапливающий гадолиний в Т1-режиме (Т1 Gd+), или 1 новый очаг в Т2 режиме в динамике в течение последнего года. *Критерии невключения*: прогрессирующие формы РС, предшествующая терапия препаратами ИФН, наличие признаков клинической депрессии или суицидальных попыток в анамнезе.

Все пациенты, прошедшие скрининг, были рандомизированы в соотношении 2:2:2:1 в 4 группы: группа самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг 1 раз в 2 нед, группа самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг 1 раз в 2 нед, группа НИБ 30 мкг 1 раз в нед и группа плацебо. Пациенты группы плацебо после 20 нед терапии завершили свое участие в исследовании, ввиду этого в итоговый анализ после 52 нед терапии не включались.

Исследуемая терапия

На протяжении 52 нед пациенты, включенные в две группы терапии самПЭГ-ИФН-β1а, получали исследуемый препарат 1 раз в 2 нед в дозах 180 и 240 мкг, чередуя его с инъекциями плацебо 1 раз в 2 нед с целью заслепления терапии. В группе НИБ участники получали низкодозный ИФН-β1а (препарат Авонекс, «Биоген Айдек Лимитед», Великобритания) 30 мкг 1 раз в неделю. Во всех группах пациенты вводили препарат самостоятельно внутримышечно после проведения соответствующего инструктажа. Всем пациентам проводилось титрование дозы препарата до достижения его полной дозы к 4-й неделе терапии, далее препараты вводили в полной дозе вплоть до 52-й недели исследования. После выполненного итогового анализа по результатам 52 нед терапии пациенты, включенные в две дозовые группы самПЭГ-ИФН-β1а, продолжили получать терапию на протяжении последующих 48 нед в установленной терапевтической дозе 240 мкг.

Для оценки эффективности терапии пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием на скрининговом осмотре, 12, 16, 20, 32, и 52-й неделях, а также при подозрении лечащего врача на развитие обострения. Пациентам проводилось стандартное неврологическое обследование, включая оценку по шкалам EDSS, SDMT (Symbol Digit Modalities Test, символьно-цифровой тест), тесту MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite, комплексная функциональная шкала РС), включающему оценку времени прохождения 7,62 м (25 футов) (Timed 25-foot walk) и тесту с 9 отверстиями и стержнями (The Nine-Hole Peg Test; 9-НРТ).

Обострение РС определялось как появление нового неврологического симптома либо усиление старого при условии, что нарушение возникло не менее чем через 30 дней после начала предыдущего обострения, сохранялось в течение >24 ч, у пациента отсутствовало лихорадочное состояние или инфекционное заболевание и сопровождалось объективным неврологическим нарушением, согласовывавшимся с имеющимися у больного симптомами и выражавшимся в виде увеличения на 1,0 общего балла по шкале EDSS и более.

Стойкое прогрессирование по расширенной шкале инвалидизации EDSS определялось как увеличение балла по шкале EDSS как минимум на 1,0 по сравнению с исходным у пациентов с показателем EDSS >0 и <5,5 балла. Для пациентов с показателем EDSS, равным 0 на первом визите, стойкое прогрессирование определялось как увеличение EDSS на минимум 1,5 балла. Подтвержденное стойкое прогрессирование определялось как прогрессия по EDSS, сохранявшаяся в течение минимум 6 мес. Оценка безопасности включала мониторинг и регистрацию НЯ, физикальное обследование, измерение показателей жизненно важных функций, оценку общего и биохимического анализов крови, анализ мочи, ЭКГ, оценку по шкале депрессии Бека.

Конечные точки

Первичная и вторичные конечные точки эффективности. При скрининговой МРТ независимым специалистом по лучевой диагностике оценивались количество очагов и объем поражения (см^3) в Т2-WI и Т2-FLAIR режимах, а также количество активных Gd+ очагов и их объем в Т1-режиме. Первичной конечной точкой эффективности являлось время до первого обострения (TTF, Time to First Relapse) после 52 нед заслепленной терапии. Вторичные конечные точки были представлены различными качественными и количественными показателями на основании оценки МРТ, обострений и оценкой по неврологическим тестам и шкалам. Конечные точки по МРТ — показатель CUA (Combined Unique Active; совокупное количество новых накапливающих контраст очагов на МРТ в Т1-режиме и новых очагов в Т2-режиме или случаев увеличения очагов в Т2-режиме, без двойного сложения), количество новых или увеличившихся очагов в Т2-режиме, доля пациентов без новых или увеличившихся очагов в Т2-режиме, изменение объема очагов в Т2-режиме, количество Т1Gd+ очагов, изменение объема гипоинтенсивных очагов в Т1-режиме, доля пациентов без Т1Gd+ очагов. Анализ количества новых или увеличившихся очагов производился отдельно в Т2-WI- и Т2-FLAIR-режиме. Вторичные конечные точки, связанные с обострениями, были представлены среднегодовой частотой обострений и долей пациентов без обострений. Часть конечных точек была представлена динамикой показателей оценки неврологического дефицита и когнитивных функций по шкалам и тестам: EDSS, MSFC (тест оценки времени прохождения 7,62 м, тест 9-НРТ) и SDMT, которые оценивались на первом визите и далее на 12, 20, 32 и 52-й неделях.

Конечные точки безопасности через 52 нед терапии включали долю пациентов, у которых было зарегистрировано развитие НЯ и серьезных НЯ (СНЯ), в том числе 3—4-й степени тяжести, которые, по мнению исследователя, связаны с использованием исследуемых препаратов, определение частоты случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НЯ или СНЯ, а также динамику показателей по шкале депрессии Бека. Степень тяжести НЯ и лабораторных отклонений оценивалась в соответствии с классификацией CTCAE v.4.03 [4].

Оценка необходимого числа пациентов для проверки гипотезы неменьшей эффективности исследуемого препарата в двух дозировках по отношению к препарату сравнения для первичной конечной точки «Время до первого обострения» осуществлялась с использованием данных по времени наступления первого обострения у пациентов в течение 52 нед терапии по результатам ранее проведенных исследований со сходными популяциями пациентов

[5, 6]. Согласно проведенным расчетам, необходимо было включить не менее 399 пациентов.

Стратификация пациентов выполнялась в зависимости от количества обострений за предшествующий год и количества очагов, накапливающих контраст в режиме Т1, по данным скрининговой МРТ.

На протяжении 1-го года терапии ни исследователи, ни пациенты не были осведомлены о том, какой препарат применялся у конкретного больного. Чтобы обеспечить заслепление между группами по частоте введения, пациенты в группах препарата самПЭГ-ИФН-β1а получали одну инъекцию плацебо каждые 2 нед. В каждом исследовательском центре участвовали два невролога — лечащий и оценивающий. Лечащий невролог не выполнял функции оценивающего и наоборот. Лечащий невролог нес ответственность за все аспекты лечения РС. Оценивающий невролог проводил обследование тяжести неврологического дефицита и когнитивных функций с помощью шкал и тестов. С целью объективизации данных МРТ оценка МРТ-снимков проводилась центральным независимым специалистом по МРТ-диагностике.

Все случаи обострений проходили инспекцию у членов оценочной независимой неврологической комиссии (ОННК). ОННК проводила проверку документации больных с новыми или ухудшающимися симптомами на основе данных осмотра больных лечащим и оценивающим неврологами, но без раскрытия информации в отношении предписаний лечения и данных МРТ. В конце инспекции каждый из трех членов ОННК составлял заключение о подтверждении или опровержении факта наличия нового обострения и направлял его Спонсору. Обострение считалось ОННК-подтвержденным в случае как минимум двух положительных голосов из трех.

Статистические методы

Статистический анализ проводился согласно статистическому плану с использованием программной среды SAS 9.4 и языка программирования для статистической обработки данных R. Выбор метода описательной статистики и статистического сравнения определялся типом данных и видом распределения. Для описания количественных переменных, распределенных по нормальному закону, использовались средние значения и стандартные отклонения; для статистической обработки использовались двухвыборочный критерий Стьюдента и дисперсионный анализ. Для количественных данных, распределенных по отличному от нормального закону, средние значения описывались с помощью медиан и интерквартильных размахов; для статистической обработки применялись критерии Манна—Уитни с поправкой Беньямини—Йекутили, Вилкоксона, Краскела—Уоллиса, Фридмана. Для описания категориальных данных использовались проценты или доли. Статистическое сравнение категориальных данных проводилось с использованием точного теста Фишера или критерия χ^2 Пирсона с поправкой на множественные сравнения Беньямини—Йекутили. Статистическая значимость различий определялась при $p<0,05$. Проверка статистической гипотезы исследования по результатам 52 нед терапии проводилась путем сравнения верхней границы двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для отношения рисков возникновения первого обострения для каждой из групп самПЭГ-ИФН-β1а (180 и 240 мкг) и группы НИБ с границей неменьшей эффективности. Проверка гипотезы неменьшей эффективности проводилась для заданного уровня значимости (для двусторонней гипотезы) 0,05 (5%), уровня мощности 0,8 (80%) и границы неменьшей эффективности 1,1364. Согласно протоколу, ввиду обнаружения статистически значимых различий между исследуемым препаратом и препаратом сравнения, свидетельствующих о большей эффективности исследуемого препарата, дополнительно была проведена проверка гипотезы превосходства исследуемого препарата самПЭГ-ИФН-β1а над препаратом сравнения в соответствии с руководством EMEA [7]. Среднегодовая частота обострений рассчитывалась с помощью пуассоновской регрессии.

Результаты

Исследование началось 10 августа 2017 г., последний пациент был включен в него 2 июля 2018 г. Всего в исследование были включены 399 пациентов с РРС, при этом 2 участника выбыли до первого введения препарата, ввиду чего в дальнейший анализ безопасности и эффективности не включались. Также пациенты группы плацебо (n=57) после 20 нед терапии завершили участие в исследовании, ввиду этого в итоговый анализ после 52 нед терапии не включались. Таким образом, в анализ эффективности и безопасности в популяции mITT после 52 нед терапии вошли 340 пациентов **(рис. 1)**.

Пациенты были уравновешены по исходным демографическим характеристикам и характеристикам основного заболевания, показателям МРТ, неврологическому статусу **(табл. 1)**. Из 340 пациентов, включенных в анализ безопасности, большинство не имели опыта применения препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС): 72,57% (82/113) участников группы самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг, 75,44% (86/114) группы самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг и 71,68% (81/113) участников группы НИБ, часть же пациентов ранее принимали препараты глатирамера ацетата, лаквинимода, даклизумаба, алемтузумаба, терифлуномида, кладрибина и др. Всем пациентам в рамках скринингового обследования была проведена МРТ головного мозга с контрастированием для оценки исходного поражения головного мозга до начала терапии. По количеству очагов и объему поражения во всех МРТ режимах (T2-WI, T2-FLAIR, T1) статистически значимых различий между исследуемыми группами не отмечалось ($p>0,05$).

Всего 297 (87%) участников исследования завершили 52 нед терапии, наиболее частой причиной досрочного завершения исследования был отзыв ИС, без статистически значимых различий между группами.

Анализ эффективности осуществлялся в популяции, включавшей всех пациентов из полной популяции анализа без значимых отклонений от протокола, у которых было возможно провести оценку эффективности (per protocol, n=297), и в популяции всех рандомизированных больных, получивших хотя бы 1 дозу исследуемых препаратов и не выбывших на ранних этапах исследования вследствие серьезных нарушений протокола (mITT, n=340). Оценка безопасности осуществлялась в популяции всех пациентов, получивших, по крайней мере, одну дозу исследуемых препаратов (n=340).

Оценка эффективности

Основной целью итогового анализа после 1 года терапии являлось доказательство неменьшей эффективности самПЭГ-ИФН-β1а, исследуемого в дозировках 180

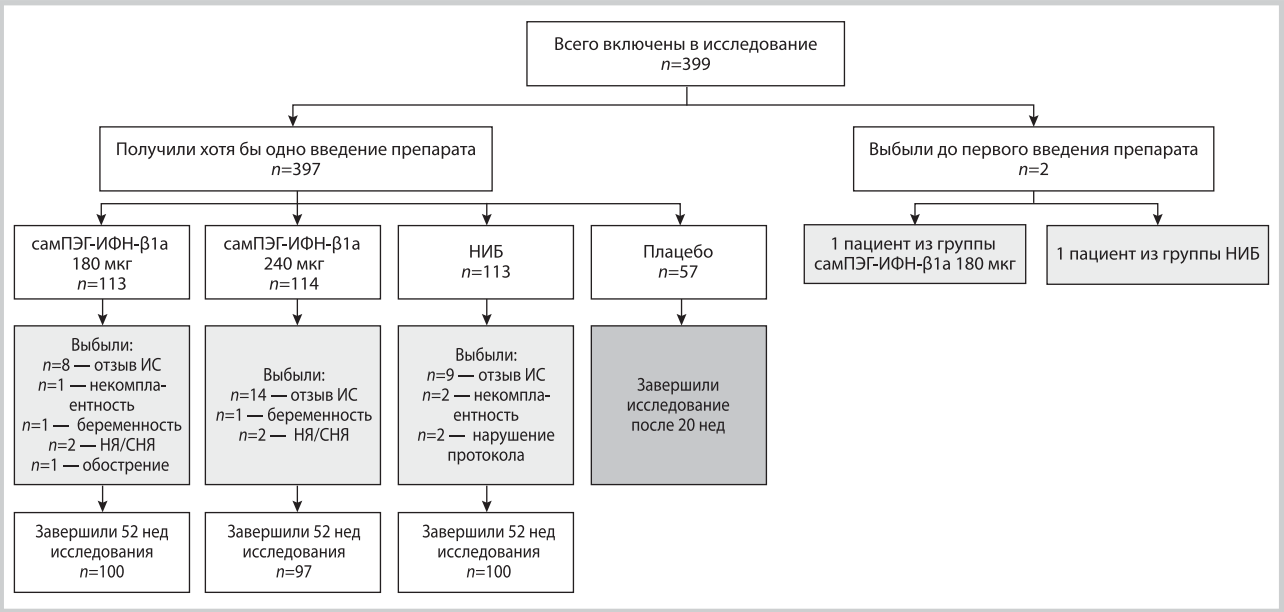


Рис. 1. **Распределение пациентов по группам на протяжении 52 нед исследования.**

Fig. 1. **Distribution of patients by study groups during 52 weeks of study.**

Таблица 1. **Основные характеристики пациентов и особенности течения РС у пациентов, включенных в КИ**

Table 1. **Main characteristics of patients and features of the course of MS in patients included in the clinical trial**

Показатель	Группа			
	все пациенты (*n*=397)	НИБ 30 мкг (*n*=113)	самПЭГ-ИФН-β1a 180 мкг (*n*=113)	самПЭГ-ИФН-β1a 240 мкг (*n*=114)
Длительность заболевания от момента постановки диагноза, мес*[1]				
среднее значение	65,363	57,974	71,985	66,297
СО	62,865	49,437	73,303	66,128
Количество обострений за весь период заболевания				
среднее значение	3,078	3,124	3,115	3,018
СО	1,728	1,743	1,652	1,839
Количество обострений в течение 12 мес до подписания ИС[2]				
среднее значение	1,335	1,336	1,416	1,289
СО	0,732	0,561	0,998	0,591
Число пациентов, неврологически стабильных в течение 30 дней до момента подписания ИС**[3]				
да	397 (100%)	113 (100%)	113 (100%)	114 (100%)
Опыт предшествующей терапии ПИТРС				
«наивные»	285 (71,79%)	81 (71,68%)	82 (72,57%)	86 (75,44%)
«ненаивные»	112 (28,21%)	32 (28,32%)	31 (27,43%)	28 (24,56%)
Наличие как минимум 1 выявленного на МРТ очага в головном мозге, накапливающего Gd в Т1-режиме, или 1 нового очага в Т2-режиме в динамике в течение 12 мес до подписания ИС				
да	251 (63,22%)	69 (61,06%)	73 (64,60%)	71 (62,28%)
нет	146 (36,78%)	44 (38,94%)	40 (35,40%)	43 (37,72%)

Примечание. [1] — двусторонний точный критерий Фишера; [2] — критерий Краскела—Уоллиса; [3] — критерий χ^2 Пирсона; * — процент и значение *p* рассчитаны от числа «ненаивных» пациентов; ** — т.е. в течение данного срока, со слов больного, не наблюдалось появления новой неврологической симптоматики или усиления ранее имевшейся; либо пациент полностью стабилизировался после последнего перенесенного обострения, и срок стабилизации составляет не менее 30 дней.

Note. [1] — bilateral Fisher's exact test; [2] — criterion Kruskal—Wallis; [3] — Pearson criterion χ2; * — the percentage and the value of R calculated from the number of "non-naive" patients; ** — T. E. during this period, the patient was observed the appearance of new neurological symptoms or gain previously available; or the patient is fully stabilized after the last migrated exacerbation, and the period of stabilization is not less than 30 days.

и 240 мкг, над препаратом сравнения НИБ. Эффективность терапии оценивалась на основании первичной конечной точки, которая согласно протоколу КИ была представлена показателем «Время до развития первого обострения» после 52 нед заслепленного применения самПЭГ-ИФН-β1a и НИБ. Было доказано, что для каждой из оцениваемых групп самПЭГ-ИФН-β1a значение верхней границы ДИ меньше значения границы неменьшей эффективности, что доказывает гипотезу неменьшей эффективности для заданных значений параметров проверки. Отношение рисков

Таблица 2. **Конечные точки по показателям МРТ, *n*** **(%)**
Table 2. **MRI Endpoints, *n*** **(%)**

МРТ показатель	самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг (*n*=113)	самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг (*n*=114)	НИБ 30 мкг (*n*=113)	*p*
CUA per scan	0,320 (±0,841)	0,260 (±0,879)	0,907 (±1,497)	p^1=0,0016 p^2=0,0005
Количество новых очагов в T2-WI-режиме на 52-й неделе	0,170 (±0,533)	0,167 (±0,574)	0,536 (±1,191)	p^1=0,0763 p^2=0,0763
Количество увеличившихся очагов в T2-WI-режиме на 52-й неделе	0,130 (±0,597)	0,083 (±0,375)	0,227 (±0,621)	p^3=0,0889
Количество новых очагов в T2-FLAIR-режиме на 52-й неделе	0,170 (±0,533)	0,167 (±0,574)	0,536 (±1,191)	p^1=0,0113 p^2=0,0046
Количество увеличившихся очагов в T2-FLAIR-режиме на 52-й неделе	0,130 (±0,597)	0,083 (±0,375)	0,227 (±0,621)	p^3=0,0889
Количество очагов, накапливающих контраст в T1-режиме per scan	0,571 (±1,178)	0,453 (±0,900)	0,709 (±1,213)	p^3=0,1127
Доля пациентов без новых или увеличившихся очагов в T2-режиме на 52-й неделе	99 (87,6%)	103 (90,4%)	82 (72,6%)	p^4=0,0199 p^5=0,0033
Доля пациентов без очагов, накапливающих контраст, на 52-й неделе	92 (81,4%)	91 (79,8%)	75 (66,4%)	p^4=0,0691 p^5=0,0691

Примечание. Для абсолютных показателей приведены средние значения и стандартное отклонение p^1 — критерий Манна—Уитни с применением поправки Беньямини—Йекутили между группами самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг и НИБ 30 мкг; p^2 — критерий Манна—Уитни с применением поправки Беньямини—Йекутили между группами самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг и НИБ 30 мкг; p^3 — критерий Краскела—Уоллиса между группами самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг и НИБ 30 мкг, самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг и НИБ 30 мкг и НИБ 30 мкг; p^4 — критерий Фишера с применением поправки Беньямини—Йекутили между группами самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг и НИБ 30 мкг; p^5 — критерий Фишера с применением поправки Беньямини-Йекутили между группами самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг и НИБ 30 мкг.

Note. For absolute values are the average values and the standard deviation of p^1 — Mann—Whitney test with application of amendment Ki Benjamini—Yekutieli between groups of sampPEG-IFN-β1a 180 μg and 30 μg NIB; p^2 — Mann—Whitney test with the application of amendments Benjamino—Yekutieli between groups of sampPEG-IFN-β1a 240 μg and 30 μg NIB; p^3 — criterion Kruskal—Wallis between groups of sampPEG-IFN-β1a 180 μg and 30 μg of NIB, sampPEG-IFN-β1a 240 μg and 30 μg NIB and NIB 30 μg; p^4 — Fisher with the application of amendments Benjamini—Yekutieli between groups of sampPEG-IFN-β1a 180 μg and 30 μg NIB; p^5 — Fisher with the application of amendments Benjamini-Yekutieli between groups sampPEG-IFN-β1a 240 μg and 30 μg NIB

(95% ДИ) для групп самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг и НИБ составило 0,539 [0,297; 0,977], для групп самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг и НИБ — 0,39 [0,203; 0,748].

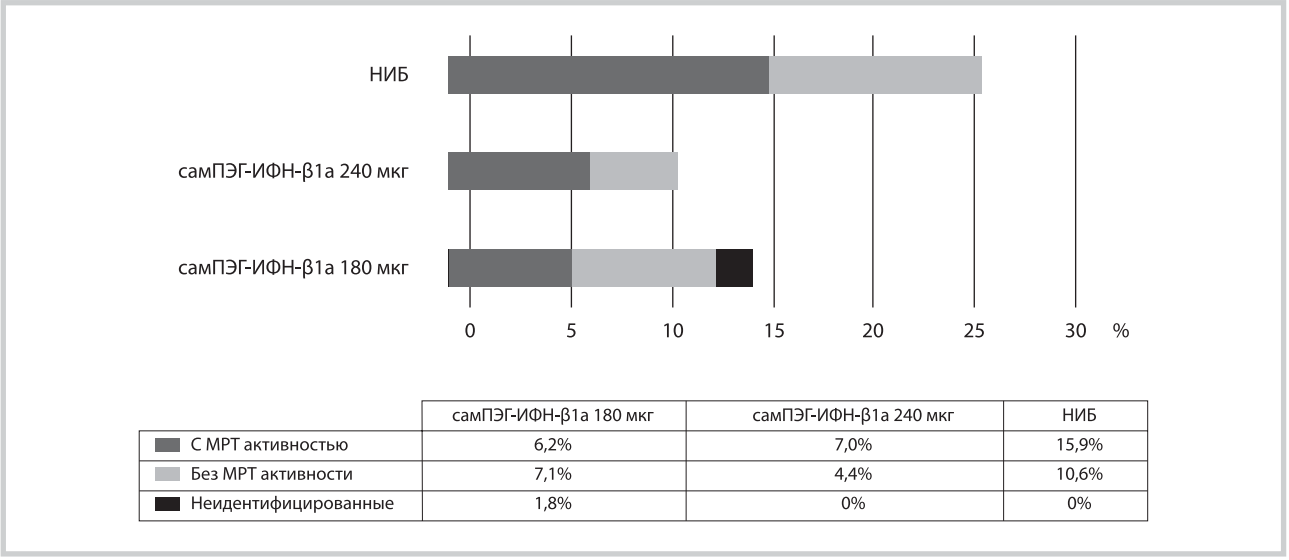
Выявленные статистически значимые различия по показателю «Время до развития первого обострения» между исследуемым препаратом и препаратом сравнения свидетельствуют о большей эффективности исследуемого препарата. Дополнительная проверка гипотезы превосходства для каждой из дозовых групп самПЭГ-ИФН-β1а, проведенная в соответствии с руководством EMEA, продемонстрировала достоверное превосходство самПЭГ-ИФН-β1а в дозе 240 мкг над препаратом НИБ по оцениваемой первичной конечной точке.

Динамическая оценка показателя CUA в течение анализируемого периода выявило тенденцию к его снижению на протяжении 52 нед терапии во всех группах, наиболее выраженную у пациентов, получавших самПЭГ-ИФН-β1а (180 и 240 мкг). Через 52 нед терапии средние значения (±СО [стандартное отклонение]) показателя CUA в каждой из групп самПЭГ-ИФН-β1а были ниже, чем в группе НИБ, и составили 0,320±0,984, 0,260±0,849 и 0,907±1,714 соответственно (p=0,0078 и p=0,0336).

Оценка других конечных точек, представленных показателями МРТ (количество очагов, накапливающих контраст, в T1-режиме; количество новых или увеличившихся очагов в T2-режиме; изменение объема очагов в T2-режиме; изменение объема гипоинтенсивных очагов в T1-режиме и др.), продемонстрировала отсутствие отрицательной динамики в группах исследуемых препаратов. Так, доли пациентов без новых очагов, накапливающих контраст, по результатам МРТ, выполненной на 52-й неделе, в группах самПЭГ-ИФН-β1а 180 и 240 мкг составили 81,4% (92/113) и 79,8% (91/114), в группе НИБ — 66,4% (75/113). Доли пациентов без новых или увеличившихся очагов в T2-режиме в группах самПЭГ-ИФН-β1а 180 и 240 мкг составили 87,6% (99/113) и 90,4% (103/114), в группе НИБ — 72,6% (82/113) соответственно **(табл. 2)**.

Среднегодовая частота обострений, в том числе с подтвержденной активностью по данным МРТ головного мозга, в группах самПЭГ-ИФН-β1а была достоверно ниже по сравнению с соответствующими показателями в группе НИБ. Так, среднегодовая частота обострений составила в группе самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг 0,1827; в группе самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг 0,1358; в группе НИБ 0,3249. Показатель среднегодовой частоты всех обострений, в том числе с подтвержденной активностью по данным МРТ головного мозга составила 0,0732 в группе самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг, 0,0911 в группе самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг и 0,2151 в группе пациентов, получавших НИБ (p<0,05).

За 52 нед терапии доля пациентов без обострений составила 85,0 и 88,6% в группах самПЭГ-ИФН-β1а 180 и 240 мкг, в группе НИБ — 73,5%. Всего у 60 пациентов наблюдались обострения по результатам осмотра лечащего и оценивающего неврологов: у 15,5% (17/113) в группе самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг, у 11,4% (13/114) в группе самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг, у 26,5% (30/113) в группе НИБ (p=0,0089, точный критерий Фишера). При подозрении лечащего врача на развитие обострения всем пациентам в 7-дневный срок и до момента назначения пульс-терапии обострения выполнялась МРТ головного мозга с контрастированием. У 2 пациентов МРТ головного мозга не выполнена, и данные случаи отнесены к неидентифицированным обострениям. На **рис. 2** представлены данные о совокупном количестве зарегистрированных обо-



	самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг	самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг	НИБ
С МРТ активностью	6,2%	7,0%	15,9%
Без МРТ активности	7,1%	4,4%	10,6%
Неидентифицированные	1,8%	0%	0%

***Рис. 2.* Доля пациентов с обострениями через 52 нед терапии.**

***Fig. 2.* Proportion of patients with exacerbations after 52 weeks of therapy.**

стрений в исследуемых группах, а также их детализация в зависимости от полученных данных по результатам МРТ головного мозга.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее редко обострения фиксировались в группах самПЭГ-ИФН-β1а 180 и 240 мкг. Также по результатам выполненных МРТ у пациентов в группах самПЭГ-ИФН-1βа 180 и 240 мкг при развитии клинического обострения наиболее редко наблюдались активные очаги, накапливающие контраст в Т1-режиме.

Во всех группах на протяжении 52 нед исследования показатели EDSS оставались стабильными, статистически значимой отрицательной динамики не наблюдалось, что говорит об отсутствии прогрессирования течения РС. При этом стойкое прогрессирование регистрировалось в единичных случаях и статистически значимых различий между группами по числу пациентов со стойким прогрессированием не обнаружено (p>0,05; точный критерий Фишера). Так, доли пациентов со стойким прогрессированием на 52-й неделе в группах самПЭГ-ИФН-β1а 180 и 240 мкг составили 4,4% (5/113) и 2,6% (3/114), в группе НИБ — 4,4% (5/113). При оценке неврологического дефицита и когнитивных функций с использованием шкалы MSFC (время прохождения 7,62 м и тест с 9 отверстиями) значимой отрицательной динамики в группах не отмечалось. Во всех группах было статистически значимое увеличение количества правильных ответов при проведении теста SDMT.

Доля пациентов, у которых было зарегистрировано развитие НЯ, была сопоставима между оцениваемыми группами: 83,19% (94/113) в группе самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг, 90,35% (103/114) в группе самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг, 83,19% (94/113) в группе препарата сравнения. Наиболее частыми были НЯ в месте введения, гриппоподобные синдромы и отклонения в общем и биохимическом анализах крови **(табл. 3)**. Подавляющее большинство зарегистрированных НЯ были 1-й и 2-й степеней тяжести по CTCAE v. 4.03. НЯ 3-й степени тяжести составили 2,65% (3/113) в группе самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг, 8,77% (10/114) в группе самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг, 4,42% (5/114) в группе НИБ и были представлены различными проявлениями гриппоподобного синдрома (озноб, лихорадка, артралгии и т.п.), лабораторными отклонениями в общем анализе крови (нейтро-, лейко- и лимфопения) и биохимическом анализе крови (повышение активности ГГТ и АЛТ), а также повышением артериального давления.

СНЯ, связанных с проводимой терапией, по мнению врачей-исследователей, зафиксировано не было. В целом доля пациентов, у которых развились НЯ, приведшие к прекращению терапии, составила <2%. Всего на протяжении 52 нед исследования в связи с развитием НЯ досрочно прекратили участие 4 пациента. В группе самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг у 1 пациента отмечались гриппоподобный синдром 2-й степени тяжести и повышение уровня ТТГ 2-й степени тяжести, еще 1 участник выбыл в связи с развитием низкодифференцированной аденокарциномы выходного отдела желудка. В группе самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг у 1 пациента развилась умеренная депрессия 2-й степени тяжести, еще у 1 пациента причиной для исключения из исследования послужило развитие местной реакции 1-й степени тяжести. Во всех случаях, за исключением аденокарциномы, исследователями была установлена связь с исследуемой терапией.

В группах самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг, самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг и НИБ доли пациентов с зарегистрированным гриппоподобным синдромом были сопоставимы: в группе самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг — 70,80% пациентов (80/113), в группе самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг — 82,46% (94/114) и в группе НИБ — 75,22% (85/113) (p=0,1144, критерий χ^2 Пирсона). В большинстве случаев гриппоподобный синдром соответствовал 2-й степени тяжести. В абсолютном большинстве случаев продолжительность гриппоподобного синдрома составляла <7 дней. Для уменьшения клинических проявлений гриппоподобного синдрома было достаточно назначения пациентам пероральных нестероидных противовоспалительных средств или жаропонижающих препаратов или анальгетиков.

Таблица 3. **Доля пациентов с зарегистрированными на протяжении 52 нед исследования НЯ, встречавшимися у 5% пациентов и более, *n* (%)**

Table 3. **Proportion of patients with AEs registered during the 52 weeks of the study, occurring in 5% or more of patients, *n* (%)**

Отклонение	самПЭГ-ИФН-β1a 180 мкг (*n*=113)	самПЭГ-ИФН-β1a 240 мкг (*n*=114)	НИБ 30 мкг (*n*=113)
Гриппоподобный синдром	80 (70,80)	94 (82,46)	85 (75,22)
1 ст	27 (23,89)	24 (21,05)	21 (18,58)
2 ст	67 (59,29)	86 (75,44)	72 (63,72)
3 ст	1 (0,88)	4 (3,51)	0
Снижение количества нейтрофилов	13 (11,50)	16 (14,04)	7 (6,19)
2 ст	12 (10,62)	13 (11,40)	4 (3,54)
3 ст	1 (0,88)	4 (3,51)	3 (2,65)
Снижение количества лейкоцитов	11 (9,73)	15 (13,16)	3 (2,65)
1 ст	2 (1,77)	1 (0,88)	1 (0,88)
2 ст	9 (7,96)	13 (11,40)	2 (1,77)
3 ст	0	1 (0,88)	0
Снижение количества лимфоцитов	11 (9,73)	11 (9,65)	5 (4,42)
1 ст	1 (0,88)	1 (0,88)	1 (0,88)
2 ст	10 (8,85)	8 (7,02)	3 (2,65)
3 ст	0	2 (1,75)	1 (0,88)
Повышение уровня АЛТ	9 (7,96)	12 (10,53)	2 (1,77)
1 ст	4 (3,54)	2 (1,75)	0
2 ст	6 (5,31)	9 (7,89)	2 (1,77)
3 ст	0	1 (0,88)	0
Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	8 (7,08)	8 (7,02)	3 (2,65)
1 ст	1 (0,88)	1 (0,88)	1 (0,88)
2 ст	6 (5,31)	7 (6,14)	1 (0,88)
3 ст	1 (0,88)	0	1 (0,88)
Реакции в месте инъекции	8 (7,08)	12 (10,53)	0
1 ст	6 (5,31)	9 (7,89)	0
2 ст	3 (2,65)	5 (4,39)	0
Головная боль	2 (1,77)	6 (5,26)	6 (5,31)
1 ст	1 (0,88)	3 (2,63)	0
2 ст	2 (1,77)	5 (4,39)	6 (5,31)

Обсуждение

В рамках международного многоцентрового рандомизированного слепого сравнительного плацебо-контролируемого КИ №BCD-054-2 был проведен итоговый анализ после 1 года терапии. В качестве первичной конечной точки был выбран клинический показатель «Время до развития первого обострения», который соответствует рекомендациям EMEA для оценки эффекта терапии РС и является альтернативой годовой частоте обострений, так как для достижения конечной точки исследования обычно требуется меньше времени.

Итоговый анализ позволил доказать неменьшую эффективность обеих доз исследуемого препарата самПЭГ-ИФН-β1a по отношению к препарату сравнения НИБ. Ввиду обнаружения статистически значимых различий по показателю «Время до первого обострения» между группами самПЭГ-ИФН-β1a и препаратом сравнения, свидетельствующих о большей эффективности исследуемого препарата, была проведена дополнительная проверка гипотезы превосходства. Полученные результаты позволили доказать гипотезу превосходства группы препарата самПЭГ-ИФН-β1a в дозе 240 мкг над препаратом НИБ.

Оценка клинических показателей продемонстрировала, что внутримышечное введение самПЭГ- ИФН-β1a пациентам с РРС каждые 2 нед значительно снижает среднегодовую частоту обострений. У пациентов также отмечалось снижение значений показателя CUA и уменьшение количества очагов в Т2 режиме и накапливающих контраст в Т1-режиме. У пациентов отмечалась стабилизация течения РС при оценке неврологического дефицита и когнитивных функций по шкалам и тестам. Выявленная положительная динамика свидетельствует о значимом снижении активности демиелинизирующего процесса в головном мозге у пациентов с РС во время лечения.

СамПЭГ-ИФН-β1a имеет профиль безопасности, аналогичный другим препаратам ИФН. При сравнении с зарегистрированным пег-ИФН для подкожного введения внутримышечный путь введения самПЭГ-ИФН-β1a сопровождается меньшей частотой формирования реакций в месте инъекции. По данным исследования III фазы ADVANCE [7], развитие реакций в месте инъекций при подкожном введении ПЭГ-ИФН-β1a наблюдалось в 62% случаев, что превышало развитие местных реакций при внутримышечном введении самПЭГ-ИФН-β1a (наблюдались у 10,5% больных). Таким образом, внутримышечный путь введения самПЭГ-ИФН-β1a может являться предпочтительным вариантом лечения пег-ИФН- β1a у пациентов с РС ввиду меньшей частоты развития местных реакций.

На основании результатов анализа первичной и вторичных конечных точек эффективности и показателей безопасности была установлена оптимальная терапевтическая доза препарата самПЭГ-ИФН-β1а — 240 мкг. После завершения 2 лет терапии в рамках данного исследования будут получены данные о долгосрочной эффективности и безопасности применения самПЭГ-ИФН-β1а у пациентов с РРС.

Таким образом, применение нового самПЭГ-ИФН-β1а в дозе 240 мкг приводит к улучшению течения заболевания, а уникальные фармакокинетические характеристики позволяют оптимизировать режим введения, что в итоге позволит повысить комплаентность и упростить лечение для пациентов с РС.

*Участники исследования BCD-054: Алифирова В.М., Белова А.Н., Бельская Г.Н., Грешнова И.В., Захарова М.Н., Шарипова Р.Р., Котов С.В., Маслова Н.Н., Сазонов Д.В., Соколова И.А., Тимченко Л.В., Тринитатский Ю.В., Трушникова Т.Н., Гончарова З.А., Алексеенко Ю.В., Кузьменко С.Г.

Статья подготовлена при поддержке ЗАО «БИОКАД»
The article was prepared with the support of CJSC «BIOCAD»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol*. 2005;252(suppl 3):iii3-iii9. https://doi.org/10.1007/s00415-005-2010-6
2. Jongen PJ, Sindic C, Carton H, et al. Functional composite and quality of Life in Avonex-treated Relapsing multiple sclerosis patients study group. Improvement of health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients after 2 years of treatment with intramuscular interferon-beta-1a. *J Neurol*. 2010;257(4):584-589. https://doi.org/10.2147/BTT.S29948
3. Reuss R. *PEGylated interferon beta-1a in the treatment of multiple sclerosis — an update.* Biologics: targets & therapy; 2013;7:131-138. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae
4. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Eng J Med*. 2015;373(15):1418-1428. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501481
5. PEGylated interferon beta-1a; Plegridy. Medical Review(s). Applecation number 125499Orig1s000, 2014.
6. Points to Consider on Switching Between Superiority and Non-Inferiority. CPMP EMEA, 2000.
7. Newsome SD, Scott TF, Arnold DL, et al. Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIN. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418791143. https://doi.org/10.1177/1756286418791143

Поступила 10.01.2022
Received 10.01.2022
Принята к печати 12.01.2022
Accepted 12.01.2022