

Краткое изложение содержания работы

Разработка первого инновационного препарата пегилированного рекомбинантного человеческого интерферона- β 1a Тенексия (МНН: сампэгинтерферон бета-1a - самПЭГ-ИФН- β 1a,) и нового оригинального гуманизированного отечественного моноклонального антитела против CD20, Ивлизи (МНН: дивозилимаб), производства АО «БИОКАД», предназначенных для терапии умеренных и высокоактивных форм рассеянного склероза (РС). Полный цикл производства препаратов, включая синтез молекул активного действующего вещества, разрабатывается и внедряется на территории Российской Федерации (РФ).

Основная научно-техническая идея и актуальность темы

Проблема РС имеет огромное медико-социальное значение не только из-за нарастающего распространения заболевания, но и в связи с тем, что ввиду инвалидизации на длительное время из активной производственной и социальной жизни выпадает большой процент молодого населения. В последние годы наблюдается рост числа пациентов с РС, так в 2022 году этот диагноз поставлен 6800 россиянам, что на 18% больше, чем в 2020 г. Число случаев рассеянного склероза в РФ в 2023 году составила 162000 пациентов.

На фоне большого ряда препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), серьезно различающимися по механизмам действия, клинической эффективности и безопасности, персонализированный подбор эффективной и безопасной патогенетической терапии РС остается одной из наиболее важных проблем современной медицины.

В терапии РС можно выделить две проблемы. Первая, это низкая приверженность и плохая переносимость длительного лечения, обусловленные необходимостью частых инъекций и связанными с этим нежелательными явлениями в виде местных реакций, боязнью самостоятельных инъекций. При этом высокая приверженность к ПИТРС ассоциирована с более низким риском обострений РС и госпитализаций, что приводит к снижению экономических затрат на лечение. Проблему решает пегилирование белков, когда за счет экранирования молекулы интерферона-бета улучшается его фармакокинетика, что позволяет делать более

редкие инъекции и внутримышечно, а также препятствует образованию нейтрализующих антител, снижающих эффективность терапии.

Применение таргетных препаратов анти-В-клеточной терапии являются значимой альтернативой для пациентов с агрессивным течением РС, а также при отсутствии оптимального терапевтического ответа или проблемах безопасности при применении известных ПИТРС. Влияние В-клеток на патогенез РС может быть опосредовано несколькими механизмами: продукция антител к аутоантигенам, продукция цитокинов В-клетками, которые способны продуцировать как про-, так и противовоспалительные цитокины. В-клетки продуцируют ИЛ-6, индуцируя развитие Th17-клеток, фактора некроза опухоли- α и др. Наконец, В-лимфоциты являются профессиональными АПК и способны презентировать антигены для Т-лимфоцитов в комплексе с молекулами антигенпредставления, а также экспрессировать необходимые для развития иммунного ответа молекулы коstimуляции.

Изложенные аспекты иммунопатогенеза РС явились предпосылками для разработки и изучения двух оригинальных отечественных продуктов: пегилированного интерферона бета-1а и моноклонального антитела (МАТ) против CD-20.

Описание результатов и их значение для практики

Основным отличием самПЭГ-ИФН- β 1а является конъюгация с молекулой ПЭГ молекулярной массой 30 кДа. Увеличение молекулярной массы ПЭГ снижает почечный клиренс и увеличивает его период полувыведения, а, следовательно, и продолжительность действия на организм. СамПЭГ-ИФН- β 1а применяется в дозе 240 мкг 1 раз в 2 недели, его дополнительным преимуществом является внутримышечный (в/м) путь введения, позволяющий снизить частоту развития местных реакций.

Доклинические исследования показали, что препарат характеризуется чистотой по белку не менее 97 % и идентичностью белковой части молекулы молекуле рчИФН- β 1а, превосходит в отношении фармакокинетических и фармакодинамических характеристик немодифицированный ИФН- β 1а.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что эффективность самПЭГ-ИФН-β1а превосходит эффективность немодифицированного низкодозного ИФН-β1а (НИБ) и приводит к улучшению течения заболевания. Среднегодовая частота обострений (СЧО) достоверно ниже при терапии самПЭГ-ИФН-β1а, 0,1358- против 0,3249 ($p < 0,05$). За 52 нед терапии доля пациентов без обострений составила 88,6% в группе самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг, в группе НИБ — 73,5% (рисунок 1).

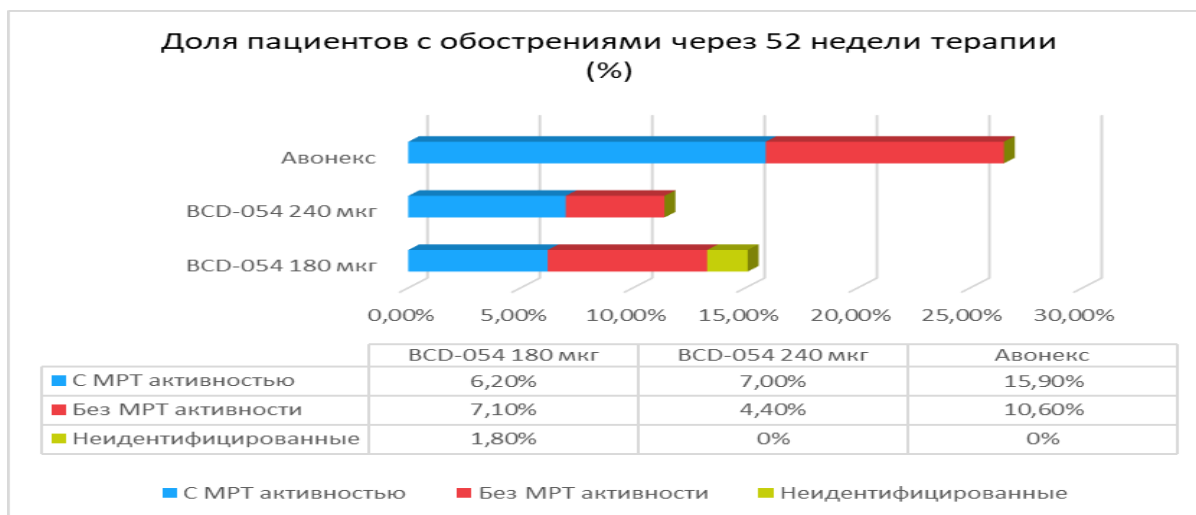


Рисунок 1. Доля пациентов с обострениями/без обострений в исследуемых группах на протяжении 52 недель исследования

Продемонстрировано отсутствие отрицательной динамики по показателям МРТ. Доли пациентов без новых очагов, накапливающих контраст (Gd+) через год терапии в группе самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг составила 81,4% (92/113), в группе НИБ — 66,4% (75/113). Это свидетельствует о статистически значимом снижении активности демиелинизирующего процесса в головном мозге у пациентов, и более высокой эффективности препарата над НИБ.

Показан удовлетворительный профиль безопасности, соответствующий профилю безопасности препаратов ИФН. При сравнении с зарегистрированным пегилированным ИФН для подкожного введения в/м путь введения самПЭГ-ИФН-β1а сопровождается меньшей частотой формирования нежелательных реакций в месте инъекции (10,5% против 62%). Уникальные фармакокинетические характеристики самПЭГ-ИФН-β1а дают возможность оптимизировать режим

введения и сократить число введений препарата до 1 раза в 2 недели, что в итоге позволит повысить приверженность лечению ИФН.

Дивозилимаб - оригинальное гуманизированное мАТ, мишенью которого являются CD20. Взаимодействие антитела с CD20 привлекает иммунные клетки человека к уничтожению клеток, на поверхности которых представлен CD20 посредством таких механизмов как антитело-зависимая цитотоксичность, комплемент-зависимая цитотоксичность и антитело-зависимый фагоцитоз.

Результаты проведенных трех клинических исследований показали, что терапия дивозилимабом пациентов с активным РС позволяет свести к минимуму неврологические повреждения и прогрессирование заболевания, что в итоге приводит к клиническому улучшению. Эффективность препарата дивозилимаб значительно превышает эффективность препарата терифлуноид, являющегося стандартом медикаментозной терапии РС. СЧО для ДИВ составила 0,050 (95% ДИ [0,028; 0,089]), а для препарата сравнения - терифлуноида 0,127 (95% ДИ [0,089; 0,183], $p=0,0021$) (рисунок 2).

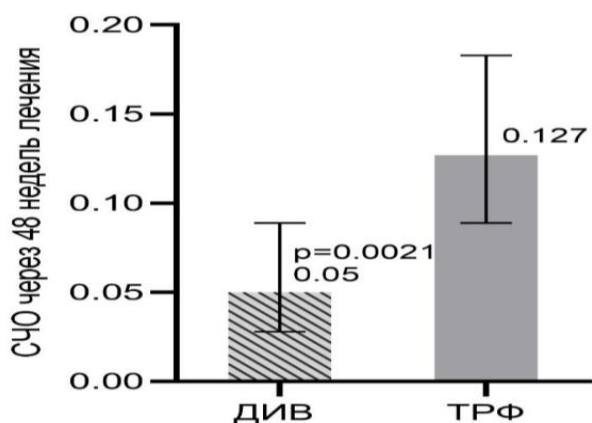


Рисунок 2. Сравнение среднегодовой частоты обострений (СЧО) через 48 недель лечения дивозилимабом (ДИВ) и терифлуноидом (ТРФ). Отличие между группами статистически значимо с $p=0,0021$

Через год терапии в группе дивозилимаб отмечалось одно МРТ-подтвержденное обострение (0,6%), тогда как в группе терифлуноид доля таких обострений составила 11,8% ($p<0,0001$). Оценка эффективности по дополнительным конечным точкам показала отсутствие пациентов с подтвержденным усилением инвалидизации, быстрое подавление острой МРТ и клинической активности заболевания уже после первой инфузии дивозилимабом, что подтверждено всеми

изученными МРТ показателями (CUA; общее количество T1 Gd+ очагов per scan; количество новых или увеличившихся очагов в режиме T2; изменение объема очагов в T2-режиме; изменение объема гипоинтенсивных очагов в режиме T1). Эффективность дивозилимаба значимо превосходит терифлуномид по всем параметрам эффективности.

Анализ выраженности неврологического дефицита, когнитивных функций и качества жизни пациентов с использованием ряда шкал и опросников показал улучшение состояния пациентов по ряду оцениваемых шкал, либо отсутствие отрицательной динамики на протяжении. Достигнутый терапевтический эффект сохраняется на протяжении всего 2-летнего периода исследования.

Профиль безопасности дивозилимаба благоприятен и соответствует известным данным о профилях безопасности других моноклональных антител против CD20.

Дивозилимаб являются значимой альтернативой для пациентов с агрессивным течением РС, а также при отсутствии оптимального терапевтического ответа или проблемах безопасности при применении известных ПИТРС. В целом, терапия дивозилимабом является удобным, эффективным и перспективным методом лечения РСО, который может быть рекомендован для использования в клинической практике.

Достигнутый экономический и/или социальный эффект от внедрения

На высокую социальную и экономическую значимость разработки и широкого внедрения новых методов патогенетического лечения РС и других демиелинизирующих заболеваний ЦНС указывает тот факт, что расходы, связанные с лекарственным обеспечением больных, преобладают на ранних стадиях РС, тогда как на поздних стадиях основные потери обусловлены непрямыми и косвенными расходами, связанными в том числе с потерей работоспособности и проблемами в самообслуживании инвалидов.

Результаты проведенного анализа расчет затрат на терапию взрослых пациентов с РРС, свидетельствуют, что медицинские затраты в расчете на одного пациента, ассоциированные с применением дивозилимаба оказались ниже затрат на

терапию РС по сравнению с рядом иностранных препаратов, таких как натализумаб и кладрибин на 11% (140 973,13 руб.) и 6% (77 608,01) соответственно.

Затраты на один дополнительный год сохраненной жизни без обострений для сампэгинтерферона β -1a составили 473 077,83 руб и оказалась ниже на 80,17%, чем стоимость одного дополнительного года сохраненной жизни без обострений для препарата сравнения интерферон β -1a в/м - 2 385 ф238,48 руб. Таким образом, сампэгинтерферон бета-1a 240 мкг, раствор для внутримышечного введения в преднаполненном шприце является более клинико-экономически целесообразной терапией РС у взрослых пациентов по сравнению с интерфероном бета-1a в/м.

Таким образом, на основе многолетних клинико-иммунологических исследований сотрудников ФЦМН ФБМА России, кафедры РНИМУ им.Н.Н.Пирогова и биотехнологической компании АО БИОКАД, были разработаны и в дальнейшем зарегистрированы в 2023 году две новые оригинальные отечественные генно-инженерные молекулы. Это яркий пример реального импортозамещения, которое позволяет добиться экономического эффекта в 56 млрд рублей в год за счет как сохранения работоспособности молодых людей и их семей, так и из-за замещения дорогостоящих импортных препаратов патогенетического лечения рассеянного склероза отечественными препаратами высокого качества.