

Оптимизация терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза



Бойко А.Н.^{1,2}, Зырянов С.К.^{3,4}, Власов Я.В.⁵

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; ⁴ГБУ г. Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ⁴Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10;

⁵Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

В статье приводится анализ современных методов лечения вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС). Единственным препаратом, показавшим свою эффективность при всех вариантах течения ВПРС (с обострениями и без обострений), является сипонимод. Клинические исследования препарата доказали его эффективность и безопасность при таком варианте течения РС. При включении препарата в Перечень высокотехнологичных технологий появится возможность обеспечить всех нуждающихся пациентов этим современным методом лечения ВПРС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; лечение; сипонимод.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Зырянов СК, Власов ЯВ. Оптимизация терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):88–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-88-90

Optimization of therapy in secondary progressive multiple sclerosis

Boyko A.N.^{1,2}, Zyryanov S.K.^{3,4}, Vlasov Ya.V.⁵

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow; ⁴City Clinical Hospital No. 24, Moscow City Healthcare Department, Moscow;

⁵Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia;

³6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ⁴10, Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia;

⁵89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia

The article provides an analysis of modern methods of treatment of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). The only drug that has proven its effectiveness in all types of SPMS (with exacerbations and without exacerbations) is siponimod. Clinical trials of this drug have proven its efficacy and safety in this type of MS. If the drug is included in the list of high-cost technologies, this modern method of treating SPMS can be made available to all patients who need it.

Keywords: multiple sclerosis; secondary progressive multiple sclerosis; treatment; siponimod.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Zyryanov SK, Vlasov YaV. Optimization of therapy in secondary progressive multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(Suppl.2):88–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-88-90

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунно-воспалительное, демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы с непредсказуемыми клиническим течением и исходами [1]. Число больных РС во всем мире, в том числе в Российской Федерации, неуклонно нарастает, что связано как с влиянием эпигенетических внешних факторов, так и с улучшением диагностики и лечения [2, 3].

Выделяют три основных типа клинического течения (фенотипа) РС: ремиттирующий РС (РРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) и первично-прогрессирующий РС (ППРС). Также РС классифицируют на РС с обострениями или без них, с прогрессированием или без него [4]. У 10% пациентов отмечается ППРС, диагностика и лечение которого также имеют ряд важных особенностей [5]. У 75% больных РРС по мере увеличения

длительности болезни переходит в ВПРС — вначале в ВПРС с обострениями, затем в ВПРС без обострений [6, 7].

У многих пациентов при наступлении ВПРС воспалительная активность заболевания, проявляющаяся обострениями, может существенно снижаться или отсутствовать, при сохраняющемся неуклонном прогрессировании инвалидизации. Большинство ранее проведенных исследований препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), не продемонстрировали однозначной эффективности в отношении влияния на прогрессирование инвалидизации при ВПРС [8–10]. Единственным препаратом, доказавшим в клинических исследованиях свою эффективность как при ВПРС с обострениями, так и при ВПРС без обострений, является сипонимод.

Сипонимод — это селективный модулятор рецепторов к сфингозин-1-фосфату (sphingosine 1-phosphate, S1P). В отличие от финголимода, сипонимод характеризуется активностью в отношении S1P1- и S1P5-рецепторов человека; селективность более чем в 1000 раз превышает селективность в отношении S1P3 и S1P2 и более чем в 750 раз превышает селективность в отношении S1P4 [11–13]. Сипонимод не является пролекарством, он липофилен и поэтому хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер [11]. К особенностям молекулы относится то, что сипонимод оказывает не только периферическое действие на лимфоциты, подавляя их выход из лимфатических узлов, но и центральное противовоспалительное действие, активируя S1P5-рецепторы олигодендроцитов, влияя на их созревание, выживаемость и способствуя ремиелинизации [12, 14].

Эффективность сипонимода в отношении влияния на прогрессирование РС была доказана в исследовании EXPAND [10]. Популяция EXPAND представляла собой типичную популяцию пациентов с ВПРС, отражающую достаточно тяжелый уровень инвалидизации и выраженное прогрессирование РС. В исследование включались пациенты 18–60 лет с подтвержденным диагнозом ВПРС, как с обострениями, так и без них, с уровнем инвалидизации по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) от 3,0 до 6,5 балла и подтвержденным прогрессированием инвалидизации в течение 2 лет до включения в исследование, не связанным с обострением. При этом демографический анализ популяции показал, что 64% пациентов не имели обострений за последние 2 года и доля пациентов с активными гадолиний-позитивными (Gd+) очагами была сравнительно небольшой — 21% [10].

В исследовании был получен значимый позитивный результат по первичной конечной точке — снижение подтвержденного через 3 мес прогрессирования инвалидизации (3-ППИ) на 21% по сравнению с плацебо ($p=0,013$). Также были получены значимые результаты по другим вторичным конечным точкам. Время до достижения прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 6 мес (6-ППИ), снижалось на 26% ($p=0,0058$), средняя частота обострений — на 55% ($p<0,0001$), количество очагов, накапливающих контра-

стное вещество на T1-взвешенных изображениях (Gd+ T1-ВИ), уменьшилось на 86% ($p<0,0001$), процент изменения объема мозга между визитами через 12 и 24 мес — на 23% ($p=0,0002$) [10]. Таким образом, эффективность препарата была доказана у всех пациентов с ВПРС, что делает его уникальным лекарственным средством, замедляющим прогрессирование ВПРС даже при преобладании нейродегенеративных изменений (ВПРС без обострений). Дополнительный анализ российской субпопуляции пациентов, участвовавших в этом исследовании, подтвердил высокую эффективность и безопасность использования сипонимода [15]. Важно отметить, что подбор препарата осуществляется с использованием результатов генотипирования по локусу CYP2C9 для подбора адекватной дозы препарата: при наличии редкого аллеля 3 в гетерозиготном варианте используется меньшая доза препарата, а при гомозиготном варианте препарат противопоказан [15].

4 августа 2022 г. Комиссия экспертов Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов одобрила включение сипонимода в Перечень высокотехнологичных технологий (ВЗН) на 2023 г. В регионах была сформирована заявка по потребности в этом препарате, включающая 1935 пациентов, все пациенты предварительно были генотипированы по локусу CYP2C9 и ожидали начала терапии с 2023 г. Однако решение комиссии Минздрава России о включении препарата в ВЗН пока так и не вступило в силу. В настоящее время он покупается по региональной льготе только на 950 пациентов, однако цена закупки на 30% превышает ту, которая была согласована комиссией Минздрава России при условии включения препарата в перечень ВЗН. На данный момент препарат продается по цене жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) — 83 990,77 руб. за упаковку. Цена, одобренная комиссией Минздрава от 4 августа 2022 г. для включения в Перечень ВЗН, составляет 59 104,63 руб. [16]. Включение 950 пациентов в программу ВЗН позволило бы обеспечить экономию в 307 343 829,5 руб. в год (за счет экономии можно дополнительно обеспечить адекватной терапией около 400 пациентов с ВПРС в год).

К тому же многие из оставшиеся 985 пациентов продолжают получать ПИТРС первой линии, включая глатирамера ацетат, или дорогостоящие препараты второй линии, которые не показаны при данном типе течения заболевания и использование которых зачастую никак не влияет на прогрессирование процесса. А для лечения ВПРС без обострений сипонимод является в настоящее время вообще безальтернативным вариантом. Своевременное использование этого препарата при ВПРС на 67% замедляет прогрессирование инвалидизации, позволяет сохранить работоспособность и отсрочить период зависимости от инвалидного кресла. Отсутствие препарата в Перечне ВЗН оставляет пациентов без современного и эффективного лечения и ведет к финансовой нагрузке на региональные бюджеты субъектов Российской Федерации. Рациональное использование государственных средств позволит обеспечить адекватным и безальтернативным лечением всех нуждающихся пациентов с ВПРС.

1. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9 Suppl 1:S5-S48. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.003. Epub 2016 Jul 7.
2. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci*. 2020 May 18;10(5):305. doi: 10.3390/brain-sci10050305
3. Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021 Nov;17(11):676-88. doi: 10.1038/s41582-021-00556-y. Epub 2021 Sep 28.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28.
5. Власов ЯВ, Чураков МВ, Курапов МА и др. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз в России: медико-социологическое исследование с участием пациентов и неврологов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(8-2):40-6. doi: 10.17116/jnevro201811808240 [Vlasov YaV, Churakov MV, Kurapov MA, et al. Primary-progressive multiple sclerosis in Russia: a medical-sociological study involving patients and neurologists. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8-2):40-6. doi: 10.17116/jnevro201811808240 (In Russ.)].
6. Pozzilli C, Pugliatti M, Vermersch P, et al. Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper. *Eur J Neurol*. 2023 Jan;30(1):9-21. doi: 10.1111/ene.15593. Epub 2022 Oct 25.
7. Krieger SC, Sumowski J. New Insights into Multiple Sclerosis Clinical Course from the Topographical Model and Functional Reserve. *Neurol Clin*. 2018 Feb;36(1):13-25. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.003. Epub 2017 Oct 18.
8. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):405-15. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30069-3. Epub 2018 Mar 12.
9. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al; European (EU-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1779-87. doi: 10.1212/01.wnl.0000145561.08973.4f
10. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32834-4
11. Glaenzel U, Jin Y, Nufer R, et al. Metabolism and Disposition of Siponimod, a Novel Selective S1P1/S1P5 Agonist, in Healthy Volunteers and In Vitro Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in Its Oxidative Metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2018 Jul;46(7):1001-13. doi: 10.1124/dmd.117.079574. Epub 2018 May 7.
12. Diaz-Villamarin X, Pinar-Morales R, Barrero-Hernandez FJ, et al. Pharmacogenetics of siponimod: A systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113536. doi: 10.1016/j.biopha.2022
13. Касаткин ДС, Хачанова НВ, Алифиров ВМ и др. Новые возможности терапии у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом препаратом сипонимод. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):138-44. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-138-144 [Kasatkin DS, Khachanova NV, Alifirova VM, et al. New possibilities of siponimod therapy in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):138-44. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-138-144 (In Russ.)].
14. O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, Dev KK. The dual S1PR1/S1PR5 drug BAF312 (Siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation*. 2016 Feb 8;13:31. doi: 10.1186/s12974-016-0494-x
15. Евдосенко ЕП, Неофидов НА, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сипонимода в российской популяции пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):110-9. doi: 10.17116/jnevro201911910110 [Evdoshenko EP, Neofidov NA, Bakhtiyarova KZ, et al. The efficacy and safety of siponimod in the Russian population of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):110-9. doi: 10.17116/jnevro201911910110 (In Russ.)].
16. Протокол заседания Комиссии МЗ РФ от 04.08.2022. Доступно по ссылке: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7375> [Minutes of the meeting of the Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 08/04/2022. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7375> (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2024/01.07.2024/02.07.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

The article is sponsored by Novartis. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Зырянов С.К. <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0001-9110-8313>