

Лаш Н.Ю., Бойко А.Н.

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

Глатирамера ацетат 40 мг/мл: обзор результатов клинических исследований GALA и GLACIER

Рассеянный склероз (РС) – демиелинизирующее заболевание ЦНС, поражающее преимущественно людей молодого трудоспособного возраста, в связи с чем проблема лечения РС приобретает особую актуальность. В статье представлен обзор основных клинических исследований дозировки глатирамера ацетата (ГА) – 40 мг/мл подкожно, 3 раза в неделю – GALA (Glatiramer Acetate Low-frequency Administration study) и GLACIER (Glatiramer Acetate low frequency safety and patient Experience).

Результаты III фазы многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования ГА в дозе 40 мг с меньшей (3 раза в неделю) частотой инъекций (GALA) опубликованы в 2013 г. В исследовании принимали участие 142 центра из 17 стран, в том числе 17 российских центров. В исследовании GALA были доказаны эффективность, безопасность и хорошая переносимость ГА 40 мг 3 раза в неделю у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующей формой РС (PPPC). Профиль безопасности ГА 40 мг полностью соответствовал хорошо известному профилю безопасности ГА 20 мг.

Новое исследование GLACIER было инициировано для оценки безопасности и переносимости лечения ГА 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с ГА 20 мг ежедневно. Исследование GLACIER подтвердило лучший профиль переносимости терапии ГА 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с ГА 20 мг ежедневно у пациентов с PPPC.

ГА 40 мг/мл 3 раза в неделю был одобрен к применению в США, а также в Великобритании и ряде других европейских стран для лечения больных с PPPC. В Российской Федерации ГА 40 мг одобрен к применению в сентябре 2015 г.

Ключевые слова: рассеянный склероз; глатирамера ацетат; исследования GALA и GLACIER.

Контакты: Наталия Юрьевна Лаш; lashn@mail.ru

Для ссылки: Лаш НЮ, Бойко АН. Глатирамера ацетат 40 мг/мл: обзор результатов клинических исследований GALA и GLACIER. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):117–120.

Glatiramer acetate 40 mg/ml: A review of the results of GALA and GLACIER clinical studies

Lashch N. Yu., Boiko A. N.

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

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the CNS, which affects mainly young able-bodied people; in this connection the problem of MS treatment assumes particular relevance. The paper reviews the main GALA (Glatiramer Acetate Low-frequency Administration) and GLACIER (Glatiramer Acetate low frequency safety and patient Experience) clinical studies of subcutaneous glatiramer acetate (GA) 40 mg/ml three times per week (TIW).

The results of the Phase III GALA multicenter randomized placebo-controlled parallel-group study of GA 40 mg injections administered less frequently (TIW) were published in 2013. The study involved 142 centers from 17 countries, including 17 Russian centers. The GALA study proved the efficacy, safety, and good tolerability of GA 40 mg TIW in patients with relapsing-remitting MS (RRMS). The safety profile of GA 40 mg was completely consistent with the well-known profile of GA 20 mg.

The new GLACIER study was initiated to evaluate the efficiency and tolerability of treatment with GA 40 mg TIW versus GA 20 mg every day. This study confirmed that the tolerability profile of therapy with GA 40 mg TIW was better than that of GA 20 mg every day in patients with RRMS. GA 40 mg/ml TIW was approved for use in the USA, the United Kingdom, and a number of European countries for the treatment of patients with RRMS. In the Russian Federation, GA 40 mg was approved for use in September 2015.

Keywords: multiple sclerosis; glatiramer acetate; GALA and GLACIER studies.

Contact: Natalia Yuryevna Lashchi; lashn@mail.ru

For reference: Lashch NYu, Boiko AN. Glatiramer acetate 40 mg/ml: A review of the results of GALA and GLACIER clinical studies. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):117–120.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-117-120>

Рассеянный склероз (РС) остается одной из актуальных проблем неврологии. На фоне стойкой мировой тенденции к увеличению числа больных РС, преимущественно

молодого трудоспособного возраста, вопросы лечения таких пациентов приобретают особую актуальность. Современные достижения в диагностике и терапии РС дают паци-

ентам надежду на долгую и активную жизнь [1]. Несмотря на существенный прогресс в понимании механизмов развития РС и внедрение в клиническую практику иммуномодулирующих препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), продолжается поиск новых лекарственных средств.

Первыми ПИТРС были низкодозные и высокодозные β -интерфероны (β -ИНФ) и глатирамера ацетат (ГА). Они применяются уже более 20 лет и являются препаратами первой линии терапии, их эффективность, безопасность и хорошая переносимость доказаны в длительных, непрерывных наблюдательных клинических исследованиях [2–4]. Порядок назначения, отмены, мониторингования эффективности и безопасности ПИТРС содержится в рекомендациях Всероссийского общества неврологов и в утвержденной Росздравнадзором Российской Федерации технологии лечения РС с использованием ПИТРС [5].

ГА¹ – полипептид, состоящий из смеси 4 синтетических аминокислот: глутамина, лизина, аланина и тирозина.

Кополимер был разработан в Институте им. Вейцмана (Израиль) в 60-х годах прошлого столетия как аналог основного белка миелина [6]. ГА образует связь с главным комплексом гистосовместимости и является ложной мишенью для активированных аутоагрессивных Т-лимфоцитов. ГА стимулируется рост ГА-специфичных Т-клеточных клонов (Th₂-тип). Th₂-клетки способны проникать через гематоэнцефалический барьер и уменьшать воспаление в ЦНС за счет выделения противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ4, ИЛ10), трансформирующего фактора роста β (ТРФ β), а также нейротрофических факторов (мозговой нейротрофический фактор – BDNF, фактор роста нервов и т. д.) [7].

В 1991 г. в США было начато многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование (III фазы) применения Копаксона® в дозе 20 мг (ГА 20 мг) ежедневно у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС (РРРС). Результаты исследования показали значимое снижение количества обострений РС и хороший профиль безопасности. В европейско-канадском исследовании через 9 мес терапии ГА установлено достоверное уменьшение числа обострений (на 33%) и числа активных очагов в белом веществе по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ; на 29%) [8]. Клиническая эффективность терапии ГА постоянна на протяжении всего периода лечения, что подтверждается данными 20-летнего наблюдательного исследования [9]. Длительное ежедневное применение препарата Копаксон®-Тева 20 мг/мл у пациентов с РС показало его безопасность и хорошую переносимость.

В 2013 г. опубликованы результаты III фазы многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования ГА в дозе 40 мг с более редкой частотой инъекций – 3 раза в неделю (Glatiramer Acetate Low-frequency Administration study, GALA) [10]. В исследовании принимали участие 142 центра из 17 стран, в том числе 17 российских центров. В исследование вошли пациенты в возрасте от 18 до 55 лет с РРРС (согласно критериям Мак Дональда, 2010) и степенью инвалидизации $\leq 5,5$ по шкале Куртцке. Пациенты были рандомизированы в две группы в соотношении 2:1. Больные 1-й группы получали

инъекции ГА 40 мг/мл 3 раза в неделю, 2-й группы – плацебо (ПЛ). Продолжительность двойной слепой фазы исследования составила 12 мес. В исследование было отобрано 1524 пациента, рандомизировано 1404, из них 943 пациента получали ГА 40 мг 3 раза в неделю и 461 пациент – ПЛ. Полностью закончили участие в двойной слепой фазе исследования 93% пациентов из группы ПЛ и 91% пациентов из группы ГА. Как показали результаты исследования, частота подтвержденных обострений снизилась на 34% в группе ГА 40 мг по сравнению с группой ПЛ (0,331 и 0,505 соответственно; $p < 0,0001$). Период до наступления первого обострения был значительно продолжительнее в группе ГА 40 мг по сравнению с группой ПЛ (393 и 377 дней соответственно, ОР² 0,606; 95% ДИ³ 0,493–0,744; $p < 0,0001$). При этом большинство пациентов в группе ГА 40 мг не имели обострений в течение 12 мес по сравнению с группой ПЛ (77,0 и 65,5% соответственно). В группе ГА 40 мг наблюдалось снижение на 35% частоты тяжелых обострений при сопоставлении с группой ПЛ (0,331 и 0,466, соответственно; ОР 0,644; 95% ДИ 0,526–0,790; $p < 0,0001$).

По данным МРТ головного мозга, которую выполняли до начала и через 6 и 12 мес терапии, у пациентов из группы ГА 40 мг зафиксировано уменьшение количества гадолиний-накапливающих очагов на T1-изображениях (на 44,8%) и новых или увеличивающихся очагов на T2-изображениях (на 34,7%) по сравнению с группой ПЛ ($p < 0,0001$).

Профиль нежелательных реакций (НР), которые отмечались у пациентов, соответствовал хорошо известному профилю безопасности при лечении ГА 20 мг ежедневно. Наиболее частыми были реакции в месте инъекции препарата, которые отмечались у 35,5% пациентов в группе ГА 40 мг (эритема – у 20,9%, боль – у 10,4% зуд – у 5,9% и т. д.), по сравнению с таковыми в группе ПЛ (5,0%). Немедленные постинъекционные реакции развились у 7,6% пациентов, получавших ГА 40 мг, и у 1,7% пациентов из группы ПЛ. При этом НР имели легкую или среднюю степень тяжести. Не выявлено клинически значимых изменений лабораторных показателей, электрокардиограммы, артериального давления и пульса. Не отмечалось увеличения случаев инфекционных или онкологических заболеваний.

Таким образом, в исследовании GALA были доказаны эффективность, безопасность и хорошая переносимость ГА 40 мг 3 раза в неделю. Профиль безопасности ГА 40 мг полностью соответствовал хорошо известному профилю безопасности ГА 20 мг.

Новое исследование GLACIER (Glatiramer Acetate low frequency safety and patient Experience) было инициировано для оценки безопасности и переносимости лечения ГА 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с ГА 20 мг ежедневно. В исследование вошли пациенты, которые уже находились на терапии ГА 20 мг ежедневно не менее 6 мес до момента включения в исследование [11]. GLACIER – открытое рандомизированное исследование с параллельными группами, в котором приняли участие специалисты из 31 центра США. Пациенты с РРРС (по критериям Мак Дональда, 2010) и степенью инвалидизации по шкале Куртцке $\leq 5,5$, без обострений заболевания в течение 60 дней до включения в исследование и получающие терапию ГА 20 мг ежедневно более

¹Копаксон®, Тева (Израиль).

²ОР – отношение рисков.

³ДИ – доверительный интервал.

6 мес, были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. Пациенты 1-й группы продолжили терапию ГА 20 мг ежедневно (n=101), а пациенты 2-й группы были переведены на ГА 40 мг 3 раза в неделю (n=108). У пациентов из группы ГА 40 мг зарегистрировано на 50% меньше НР, связанных с инъекциями в течение года, чем у пациентов из группы ГА 20 мг (70,4, и 35,3 соответственно; 95% ДИ 0,34–0,74; p=0,0006). Общее количество случаев НР, связанных с инъекциями, во 2-й группе было в 2 раза меньше – 2670, чем в 1-й группе у продолжавших прием ГА 20 мг ежедневно, – 5770. При этом НР средней и тяжелой степени реже отмечались в группе пациентов, находившихся на лечении ГА 40 мг (9,1%), по сравнению с группой ГА 20 мг (18,8%). Частота реакций в месте инъекции препарата (боль, эритема, зуд, отечность) была значительно меньше в группе ГА 40 мг. Описаны единичные кожные некрозы и липодистрофии в месте инъекций без значимой разницы в частоте их развития между двумя группами.

По данным опросника TSQM-9 (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9), пациенты из группы ГА 40 мг более высоко оценили удобство терапии по сравнению с пациентами, получавшими ГА 20 мг (p=0,0006).

Исследование GLACIER подтвердило лучший профиль переносимости терапии ГА 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с ГА 20 мг ежедневно у пациентов с РППС.

ГА 40 мг/мл 3 раза в неделю был одобрен к применению в США [12] и ряде европейских стран (включая Великобританию [10]) для лечения больных с РППС. В Российской Федерации ГА 40 мг одобрен к применению в сентябре 2015 г.

Дополнительные исследования подтвердили нейропротективный эффект ГА 40 мг. В исследовании GALA проводилась оценка трансформации активных очагов при МРТ на Т1-изображениях (гипоинтенсивные очаги, или «черные дыры», развитие которых связывают с прогрессированием

инвалидизации у пациентов с РППС). По сравнению с группой ПЛ у пациентов, получавших ГА 40 мг, отмечено значительное уменьшение среднего количества очагов (0,31 против 0,45; p=0,0258) и доли новых очагов (15,8 против 19,6%; p=0,006), которые трансформировались в «черные дыры». Таким образом, лечение ГА 40 мг позволяет значительно сократить количество не только «активных» Т1-очагов, накапливающих гадолиний, и новых Т2-очагов, но и количество новых Т1-гипоинтенсивных очагов, или «черных дыр», отражающих процесс нейродегенерации [10, 13, 14].

На 2-м Европейском неврологическом конгрессе (Копенгаген, 28–31 мая 2016) были представлены результаты голландского проспективного открытого анонимного опроса пациентов, получающих Копаксон®-Тева и Копаксон® 40. Онлайн-опрос проведен после 4-й и 8-й недель лечения ГА: почти все пациенты назвали лечение ГА 40 мг предпочтительным по сравнению с инъекциями ГА 20 мг, кроме того, была продемонстрирована достоверно более высокая приверженность терапии ГА 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с ежедневными инъекциями ГА 20 мг [15].

Эффективность и безопасность терапии Копаксон®-Тева 20 мг/мл ежедневно у пациентов с РППС хорошо изучена в многочисленных клинических и постмаркетинговых исследованиях. Клинические исследования ГА 40 мг/мл продемонстрировали лучший профиль безопасности и переносимости по сравнению с дозой 20 мг, что проявилось в уменьшении на 50% количества НР связанных с инъекциями (p<0,0006). По данным опросника качества жизни TSQM-9, пациенты более высоко оценили удобство применения ГА 40 мг по сравнению с ГА 20 мг (p=0,0006), что может улучшить приверженность пациентов лечению и привести к лучшим клиническим результатам, принимая во внимание длительность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Гусева ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН, редакторы. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с. [Guseva EI, Zavalishin IA, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz. Klinicheskoe rukovodstvo* [Multiple sclerosis. Clinical guide]. Moscow: Real Taim; 2011. 528 p.]
- Uitdehaag B, Constantinescu C, Cornelisse P, et al. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow up study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Jan;4(1):3-14. doi: 10.1177/1756285610391693.
- Бойко АН, Давыдовская МВ, Демина ТЛ и др. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(2):86-92. [Boiko AN, Davydovskaya MV, Demina TL, et al. Efficacy and tolerability of glatiramer acetate (Copaxone) in long-term use: 10-year experience of the Moscow city center of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(2):86-92. (In Russ.)].
- Jonson KP, Ford CC, Lisakk RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand*. 2005 Jan;111(1):42-7.
- Рекомендации Всероссийского общества неврологов для проведения курса лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(7):129-34. [Recommendations all-Russian society of neurologists to course of treatment with drugs that modify the progress of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(7):129-34. (In Russ.)].
- Teiteibaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by synthetic polypeptide. *Eur J Immunol*. 1973 May;3(5):279-86.
- Arnon R. Does glatiramer acetate induce neurogenesis in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol*. 2007;254(Suppl.2):41-6.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging measured disease activity and burden in patient with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):290-7.
- Ford C, Ladkani D. Twenty years of continuous treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate 20 mg daily: long-term clinical results of the US open-label extension study. Presented at the 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 2-5 October 2013; Copenhagen, Denmark.
- Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):705-13. doi: 10.1002/ana.23938. Epub 2013 Jun 28.
- Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, et al. GLACIER: An openlabel, randomized,

multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three times weekly versus 20 mg daily in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):370-6. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.005.

Epub 2015 Jun 14.

12. Teva Pharmaceuticals USA Inc. Copaxone (glatiramer acetate injection): prescribing information. Philadelphia (PA): Teva Pharmaceuticals; 2014.

13. Boster AL, Ford CC, Neudorfer O, Gilgun-Sherki Y. Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev. Expert Rev Neurother*. 2015 Jun;15(6):575-86. doi: 10.1586/14737175.2015.1040768. Epub 2015 Apr 30.

14. Zivadinov R, Dwyer M, Barkay H, et al. Effect of glatiramer acetate three-times weekly on the evolution of new, active multiple sclerosis lesions into T1-hypointense «black holes»: a post hoc magnetic resonance imaging analy-

sis. *J Neurol*. 2015 Mar;262(3):648-53.

doi: 10.1007/s00415-014-7616-0.

Epub 2014 Dec 27.

15. Zuurbier KWM, Reijts-Scheijgrond M, Visser LH. Dutch online survey Patient Reported Outcomes (PROs) MS:Improvement medication Adherence after switch of daily glatiramer acetate 20 mg/mL to 3x per week 40 mg/mL 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen. May 28-31 2016, P31164.

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.