

# ЕФЕКТИВНІСТЬ імуномодельовальної терапії окрелізумабом у пацієнтів із рецидивним перебігом розсіяного склерозу

Розсіяний склероз — одна з головних причин інвалідизації та зниження якості життя пацієнтів із неврологічними захворюваннями. Нині основою терапії цього захворювання є застосування імуномодельовальних засобів, зокрема і препарату гуманізованих моноклональних антитіл окрелізумаб. До вашої уваги представлено огляд статті F. Barkhof et al. «Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis», опублікованої в журналі *Neurology* (2019; 93: e1778-e1786), яка присвячена аналітичному вивченню ефективності терапії окрелізумабом за клінічними ознаками та показниками ураження головного мозку у пацієнтів із розсіяним склерозом.

**П**ри розсіяному склерозі (РС) швидко розпочатий контроль клінічних проявів захворювання, а також ознак, що виявляють за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), зокрема МРТ-ознак, є важливою терапевтичною метою, що дає змогу мінімізувати неврологічні ураження та необоротне зростання інвалідності (Kappos, O'Connor et al., 2013; Kappos, Giovannoni et al., 2015; Kappos, Radue et al., 2016).

У базових дослідженнях із застосуванням хворобомодифікувальної терапії (ХМТ) у пацієнтів із рецидивно-ремітувальним РС (РРРС) відзначалося зменшення частоти загострень у річному обчисленні порівняно з прийманням плацебо або активним порівняльним лікуванням протягом 1–2 років. Хоча проведені пізніше дослідження, зокрема дані ретроспективних аналізів, продемонстрували переваги ХМТ уже через 12 тижнів після її початку (Calabresi et al., 2014; Kappos et al., 2015; Confavreux et al., 2014; Calabresi et al., 2014). Однак дизайн досліджень і частота обстежень нерідко обмежують відстеження настання ефекту, що особливо стосується результатів МРТ (Kappos, Radue et al., 2016; Miller et al., 2003; Kappos, Gold et al., 2008; Kappos et al., 2012).

Наприклад, у двох ідентичних дослідженнях фази III, OPERA I (порівняльне дослідження ефективності окрелізумабу та інтерферону  $\beta$ -1a в учасників із рецидивним РС) та OPERA II терапія окрелізумабом була ефективніша, ніж лікування інтерфероном (ІФН)  $\beta$ -1a, що сприяло зниженню частоти загострень у річному обчисленні, оціненої на 96-му тижні (первинний результат),

у пацієнтів із рецидивним РС (РРС). Крім того, зниження проявів МРТ-ознак патології порівняно з першим МРТ-дослідженням спостерігали вже на 24-му тижні лікування (Hauser et al., 2017). У клінічному дослідженні фази II, присвяченому оцінюванню ефективності окрелізумабу в пацієнтів із РРРС, у межах якого МРТ-дослідження проводили щотижня впродовж перших шести місяців, зменшення ознак патологічних змін, за результатами МРТ, було очевидним уже між 12 і 24-м тижнями (Kappos, Li et al., 2011).

Швидкий початок ефекту окрелізумабу визначався його впливом на кількість В-лімфоцитів: відбувалося виражене зниження В-лімфоцитів у периферичній крові до 4-го дня, хоча потенційно це могло статися навіть протягом декількох годин (Brown, 2016). Автори цього дослідження мали на меті повторно оцінити частоту загострень у річному обчисленні, визначеної в дослідженнях фази III (OPERA I та OPERA II), а також даних МРТ, отриманих у дослідженні фази II, у більш ранні моменти часу, ніж ті, про які повідомлялося дотепер.

## Матеріали та методи дослідження Дизайн дослідження та пацієнти

У дослідженні фази II (код NCT00676715) за допомогою МРТ виявлено нову фокальну активність у лобовному мозку (нові вогнища ураження, помітні на T1-зважених зображеннях при контрастному підсиленні гадолінієм, а також нові або збільшені вогнища ураження при отриманні T2-зважених зображень).

Це було багатоцентрове рандомізоване дослідження вибору оптимального дозування окреліумабу в пацієнтів із РРРС у паралельних групах, частково засліплене, із контролем плацебо та ІФН- $\beta$ -1а для внутрішньом'язового (в/м) введення. Демографічні показники та характеристики захворювання були збалансовані у всіх досліджуваних групах.

Основні критерії включення пацієнтів до дослідження:

- вік 18–55 років;
- діагноз РРРС (згідно з переглянутими 2005 р. критеріями МакДональда);
- показник 1–6 балів за розширеною шкалою оцінювання ступеня інвалідності (EDSS) на вихідному рівні (Polman et al., 2005).

Пацієнтів рандомізували (у співвідношенні 1: 1: 1: 1) для отримання:

- плацебо;
- окреліумабу в низькому (600 мг) або високому дозуванні (2000 мг) на 1 і 15-й дні;
- ІФН- $\beta$ -1а (30 мкг) в/м раз на тиждень.

Протягом перших шести місяців що 4 тижні проводили МРТ-сканування (Karpos, Li et al., 2011). У цьому дослідженні аналіз МРТ-активності мозку здійснювали для ІТТ-популяції (усі рандомізовані пацієнти, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату) учасників, які приймали окреліумабу у дозуванні 600 мг (поточна затверджена доза), для порівняння з даними дослідження фази III, у якому брали участь пацієнти з РРС.

Частоту загострень у річному обчисленні визначали для об'єднаної популяції ідентичних досліджень фази III, присвячених вивченню ефективності окреліумабу: багатоцентричних рандомізованих подвійних сліпих із подвійним маскуванням, із контролем ІФН- $\beta$ -1а для підшкірного (п/ш) введення у пацієнтів із РРС (OPERA I [NCT01247324] та OPERA II [NCT01412333]) (Hauser et al., 2017).

Демографічні показники та характеристики захворювання були порівнянними для груп лікування як у межах кожного дослідження, так і між ними.

Основні критерії включення до дослідження були:

- вік 18–55 років;
- діагноз РРС згідно з переглянутими 2010 р. критеріями МакДональда);
- показник 0–5,5 балів за EDSS при скринінгу (Polman et al., 2010).

Узгодженість вихідних характеристик та ефектів лікування в обох дослідженнях OPERA відповідала заздалегідь визначеним критеріям для об'єднаного аналізу ефективності, зокрема і частота загострень у річному обчисленні (Hauser et al., 2017).

Пацієнтів рандомізували (у співвідношенні 1 : 1) для отримання:

- окреліумабу в дозуванні 600 мг шляхом внутрішньовенної (в/в) інфузії що 24 тижні,
- або ІФН- $\beta$ -1а (п/ш) в дозуванні 44 мкг тричі на тиждень протягом 96-тижневого періоду лікування.

Інформацію про рецидиви збирали постійно під час планових неврологічних обстежень і будь-яких позапланових візитів з ініціативи пацієнтів або за допомогою структурованих телефонних інтерв'ю, які проводили

що 4 тижні (починаючи з 8-го), щоб виявити будь-які нові прояви неврологічних симптомів або їх погіршення (Hauser et al., 2017).

#### Класифікація доказових даних

У дослідженні отримано доказові дані класу II на користь того, що терапія окреліумабом у пацієнтів із РРРС та РРС сприяла пригніченню МРТ-ознак захворювання у 4-тижневий строк і клінічної активності захворювання — протягом восьми тижнів.

#### Лабораторні дослідження

Кількість лімфоцитарного антигену CD19-клітин є чутливим, але неспецифічним фармакодинамічним маркером ефективності антитіл проти лімфоцитарного антигену CD20. У дослідженнях OPERA I та OPERA II антитіла проти CD19 використовували для визначення кількості CD20-позитивних клітин, оскільки окреліумаб перешкодив би аналізу антитіл проти CD20.

#### Клінічні результати та дані МРТ-досліджень

Первинною кінцевою точкою у дослідженнях OPERA I та OPERA II було оцінювання частоти загострень у річному обчисленні на 96-му тижні, яке відображало кількість рецидивів (відповідно до попередньо визначених критеріїв), що виникали впродовж людино-року протягом періоду спостереження. Зокрема, визначено ймовірність першого задокументованого рецидиву нових неврологічних симптомів РС або погіршення наявних уже ознак, які зберігалися понад 24 години, що безпосередньо передували стабілізації або поліпшенню неврологічного стану протягом принаймні 30 днів і супроводжувалися об'єктивним неврологічним погіршенням — збільшення показника за шкалою EDSS щонайменше на пів бала, на два бали — хоча б для однієї з відповідних функціональних систем або на один бал для двох або більше функціональних систем (Hauser et al., 2017).

У межах дослідження фази II МРТ головного мозку виконували на вихідному рівні, на 4, 8, 12, 16, 20 та 24-му тижнях протягом основного періоду з контролем плацебо та наприкінці додаткового періоду із засліпленням щодо дози препарату на 96-му тижні — тільки для групи терапії окреліумабом. МРТ-ознаками активності захворювання вважали нові вогнища ураження, помітні на T1-зважених зображеннях при контрастному підсиленні гадолінієм, а також нові або збільшені вогнища ураження при отриманні T2-зважених зображень при будь-якому скануванні після першого, зробленого на початку дослідження.

#### Статистичний аналіз

Для ІТТ-популяції (усі рандомізовані пацієнти, що отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату) в дослідженні фази II дані щодо гострих МРТ-ознак активності за 12-тижневий період захворювання повторно аналізували для 4-тижневих етапів. Кількість нових уражень, помітних на T1-зважених зображеннях при контрастному підсиленні гадолінієм (на 4, 8 та 12-му тижнях), і кількість нових або збільшених вогнищ ураження при отриманні T2-зважених зображень, незалежно від типу посилення (протягом 0–4, 4–8 і 8–12 тижнів),

порівнювали у пацієнтів, які отримували окрелізумаб (600 мг), та у тих, хто приймав плацебо або ІФН-β-1а в/м, використовуючи негативну біноміальну модель, скориговану за вихідним станом уражень (для моделі T1: наявні або відсутні при отриманні T1-зважених зображень із підсиленням гадолінієм; для моделі T2: загальний обсяг ураження при отриманні T2-зважених зображень), базовим бальним показником за EDSS ( $\leq 2,5$  або  $> 2,5$ ) та географічним регіоном (США або решта регіонів світу). Дані МРТ у межах дослідження фази II спочатку аналізували за допомогою тесту ван Ельтерена, стратифікованого за географічним регіоном і наявністю уражень, помітних на T1-зважених зображеннях при контрастному підсиленні гадолінієм (відсутні або наявні); однак тут використовували негативну біноміальну регресійну модель, узгоджену з аналізом МРТ-ознак у дослідженнях фази III OPERA I та OPERA II (Hauser et al., 2017; Kappos, Li et al., 2011). Негативна біноміальна регресійна модель була скоригована для базового показника за EDSS і географічного регіону через основне припущення про те, що реакція цих заздалегідь визначених підгруп пацієнтів на терапію може бути різною.

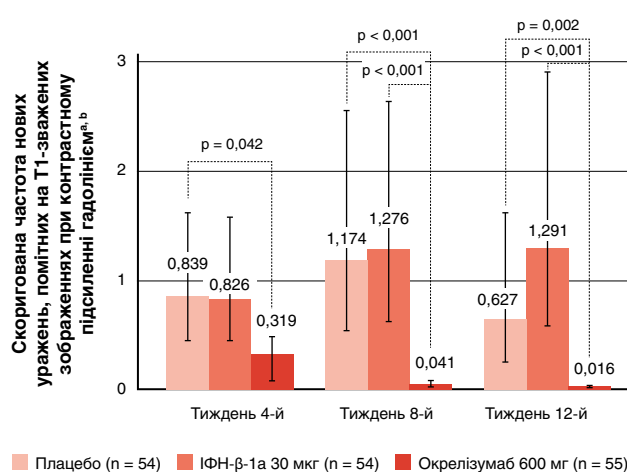
Для ІТТ-популяції впродовж контрольованої фази лікування (від вихідного рівня до 96-го тижня) за об'єднаними даними досліджень OPERA I та OPERA II проводили ретроспективний попередній аналіз для порівняльного оцінювання ефективності впливу терапії окрелізумабом та ІФН-β-1а п/ш на показник частоти загострень у річному обчисленні протягом кількох етапів: 0–8, 0–12, 0–24 та 0–48-го тижнів. Для кожного етапу визначали скоригований показник частоти загострень у річному обчисленні, відношення ризиків (ВР) (при терапії окрелізумабом та ІФН-β-1а п/ш) та 95 % довірчий інтервал (ДІ) для нього і значення  $p$  із використанням моделі Пуассона, скоригованої для дослідження (OPERA I або OPERA II), регіону (США або решта регіонів світу) та вихідного бального показника за EDSS ( $< 4,0$  або  $\geq 4,0$ ).

Логарифмічно перетворений час впливу (у роках) брали як компенсувальну змінну для відповідного обчислення частоти рецидивів. Імовірність тривалості часу до першого задокументованого рецидиву на 8, 16, 24, 48, 72 та 96-му тижнях оцінювали за методом Каплана–Мейєра та формулою Грінвуда. Відношення границь функцій ризику (окрелізумаб або ІФН-β-1а п/ш) та 95 % ДІ для нього були основані на моделі пропорційних ризиків Кокса, скоригованій для дослідження (OPERA I або OPERA II), регіону (США або решта регіонів світу) та вихідного бального показника за EDSS ( $< 4,0$  або  $\geq 4,0$ ). Значення  $p$  не коригували для кількох порівнянь.

## Результати дослідження

### Демографічні показники та характеристики захворювання

У дослідженні фази II брали участь 163 пацієнти: ті, які приймали плацебо ( $n = 54$ ), та які отримували терапію ІФН-β-1а у дозуванні 30 мкг в/м ( $n = 54$ ) або окрелізумабом у дозуванні 600 мг ( $n = 55$ ). Дані щодо пацієнтів, які приймали окрелізумаб у високій дозі, не брали до уваги. Загалом у дослідженнях OPERA I та OPERA II об'єднана популяція налічувала 1 тис. 656 пацієнтів: тих, хто



Примітки: ІТТ-популяція пацієнтів. ІФН-β-1а вводили в/м у дозуванні 30 мкг раз на тиждень.  
<sup>a</sup> Негативна біноміальна модель, скоригована за ураженнями, помітними на T1-зважених зображеннях при контрастному підсиленні гадолінієм на вихідному рівні (наявні або відсутні), бальним показником за шкалою EDSS ( $\leq 2,5$  або  $> 2,5$ ) та географічним регіоном (США або решта регіонів світу).  
<sup>b</sup> Границі похибки — 95 % довірчі інтервали.

**Рисунки 1. Кількість нових уражень, помітних на T1-зважених зображеннях при контрастному підсиленні гадолінієм, у пацієнтів популяції дослідження фази II**

Адаптовано згідно з Barkhof F. et al. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2019Vol. 93: e1778-e1786.

приймав ІФН-β-1а у дозуванні 44 мкг п/ш ( $n = 829$ ) або окрелізумаб ( $n = 827$ ). Початкові демографічні показники та характеристики захворювання були подібними для груп у межах кожного дослідження та між ними — для фази II та об'єднаної популяції пацієнтів фази III (хоча в дослідженні фази II середній показник за EDSS вищий і менший раніше не лікованих пацієнтів порівняно з об'єднаною популяцією фази III).

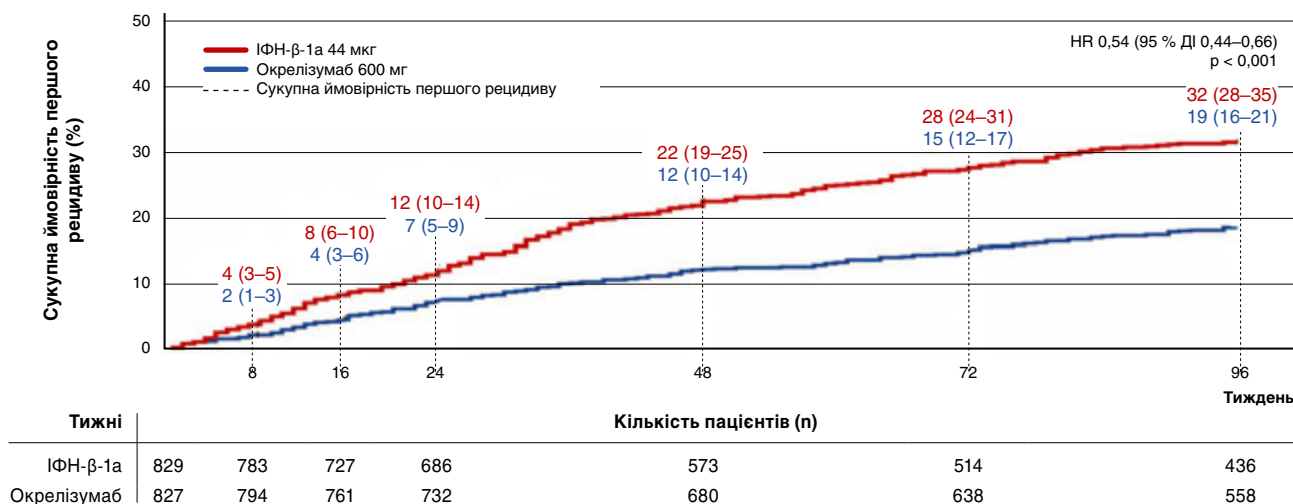
### Зміна кількості В-лімфоцитів після початку терапії окрелізумабом

Клітини CD19+ є показником кількості В-лімфоцитів у пацієнтів, які отримують лікування антитілами до CD20. В об'єднаній популяції досліджень OPERA I та OPERA II при лікуванні окрелізумабом рівні клітин CD19+ знижувалися до мізерних упродовж 2 тижнів.

### Нові вогнища активності в головному мозку за даними МРТ у дослідженні фази II

Інтенсивність МРТ-ознак ураження визначали в дослідженні фази II до 12-го тижня за 4-тижневими етапами, порівнюючи з даними пацієнтів, які отримували терапію окрелізумабом (600 мг), з тими, які приймали плацебо або лікування ІФН-β-1а в/м. За первинним аналізом результатів дослідження фази II, окрелізумаб (600 мг) сприяв зменшенню сумарної кількості уражень, помітних на T1-зважених зображеннях при контрастному підсиленні гадолінієм, між 12 і 24-ми тижнями на 89 % (95 % ДІ 68–97 %) проти плацебо ( $p < 0,001$ ).

Відомо, що загальна кількість нових або збільшених вогнищ ураження при отриманні T2-зважених зображень на 24-му тижні знизилася у тих, хто отримував окрелізумаб у дозуванні 600 мг (середнє значення (СЗ) [стандартне відхилення (СВ)] = 0,0 [0,1]) порівняно з плацебо ( $p < 0,001$ ) (Kappos, Li et al., 2011).



Примітки: HR — відношення границь функцій ризику; ITT-популяція пацієнтів; IFN-β-1a вводили п/ш у дозуванні 44 пг тричі на тиждень. Ймовірність рецидиву (95 % ДІ) на 8, 16, 24, 48, 72 та 96-му тижнях розраховували за формулою Каплана-Мейєра та Грінвуда; значення p не коригували для повторних тестувань.

**Рисунок 2. Ймовірність першого задокументованого рецидиву в об'єднаній ITT-популяції досліджень OPERA**

Адаптовано згідно з Barkhof F. et al. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2019. Vol. 93: e1778-e1786.

За даними поетапного (по 4 тижні) аналізу інтенсивності МРТ-ознак ураження від початкового рівня до 12-го тижня, терапія окрелізумабом сприяла значущому зменшенню кількості нових уражень, помітних на T1-зважених зображеннях при контрастному підсиленні гадолінієм, порівняно з плацебо за 4 тижні (скориговане СЗ: для групи застосування плацебо — 0,839, для групи терапії окрелізумабом (600 мг) — 0,319;  $p = 0,042$ ) і за 8 тижнів порівняно з терапією IFN-β-1a в/м (скориговане СЗ: для групи терапії IFN-β-1a — 1,276, для групи лікування окрелізумабом (600 мг) — 0,041;  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Окрелізумаб сприяв значущому зменшенню появи нових вогнищ або зростанню попередніх вогнищ ураження при отриманні T2-зважених зображень між 4 і 8-м тижнями порівняно із застосуванням плацебо (скориговане СЗ: для групи отримання плацебо — 1,205; для групи терапії окрелізумабом (600 мг) — 0,056;  $p < 0,001$ ) та IFN-β-1a в/м (скориговане СЗ: для групи лікування IFN-β-1a — 0,968; для групи терапії окрелізумабом (600 мг) — 0,056;  $p < 0,001$ ), але не між 0 і 4-м тижнями.

До того ж окремо кількість нових пошкоджень і збільшених вогнищ ураження при отриманні T2-зважених зображень, що з'явилися між 4 та 8-м тижнями, була значно меншою за терапії окрелізумабом, аніж у разі приймання плацебо та лікування IFN-β-1a в/м. Частка пацієнтів, які не мали уражень, помітних на T1-зважених зображеннях при контрастному підсиленні гадолінієм, на кожному аналізованому 4-тижневому етапі з 4 до 12-го тижня була вищою за терапії окрелізумабом порівняно з прийманням плацебо та IFN-β-1a в/м.

Результати аналізу частоти уражень за даними МРТ на 24-му тижні відповідали таким на 12-му тижні. Подібні дані МРТ головного мозку спостерігали при терапії окрелізумабом у дозуванні 2000 мг.

**Клінічна ефективність у дослідженнях фази III OPERA I та OPERA II**

Результати об'єднаного аналізу даних досліджень OPERA I та OPERA II продемонстрували, що терапія

окрелізумабом сприяла значущому зниженню частоти загострень у річному обчисленні — основного показника ефективності — на 46,5 % ( $p < 0,001$ ) протягом 96 тижнів порівняно з лікуванням IFN-β-1a п/ш.

Такі дані отримано для різних досліджуваних етапів: окрелізумаб сприяв значущому зниженню частоти загострень у річному обчисленні протягом перших 8 (на 54,9 %;  $p = 0,005$ ); 12 (на 48,8 %;  $p = 0,002$ ); 24 (на 40,4 %;  $p < 0,001$ ) і 48 тижнів (на 48,7 %;  $p < 0,001$ ). Зазначений показник узгоджений як для раніше не лікованих пацієнтів, згідно з дизайном дослідження OPERA, так і для тих, хто був переведений на ХМТ.

Однак це лише невелика група пацієнтів, які раніше отримували IFN та глатирамеру ацетат, тому отриманих даних недостатньо для виявлення відмінностей між групами.

Дані додатково проведеного аналізу часу до перших задокументованих ознак рецидиву продемонстрували нижчий відносний ризик виникнення рецидиву в разі терапії окрелізумабом до 8-го тижня (СЗ: для групи лікування IFN-β-1a — 0,04; 95 % ДІ 0,03–0,05; для групи терапії окрелізумабом — 0,02; 95 % ДІ 0,01–0,03;  $p = 0,014$ ) та впродовж усіх наступних інтервалів (до 16, 24, 48, 72, та 96-го тижнів; усі  $p < 0,002$ ).

Сукупна ймовірність перших задокументованих ознак рецидиву на 96-му тижні становила 0,32 (95 % ДІ 0,28–0,35) для групи лікування IFN-β-1a п/ш та 0,19 (95 % ДІ 0,16–0,21) для групи терапії окрелізумабом ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Лікування окрелізумабом сприяло зниженню на 46 % ризику появи перших задокументованих ознак рецидиву після 96 тижнів порівняно з лікуванням IFN-β-1a п/ш (відношення границь функцій ризику 0,54; 95 % ДІ 0,44–0,66;  $p < 0,001$ ).

**Обговорення**

За даними ретроспективного аналізу результатів дослідження фази II та об'єднаних досліджень фази III, ефекти терапії окрелізумабом були помітні вже на 4-му тижні лікування. Поетапний аналіз нової вогнищевої

активності уражень при проведенні МРТ у дослідженні фази II та частоти рецидивів у дослідженнях фази III послідовно виявляли швидке зниження гострих проявів патології за даними МРТ та зменшення клінічних ознак активності захворювання після початку лікування відповідно.

У межах двох досліджень OPERA у пацієнтів із РС терапія окрелізумабом асоціювалася зі значущим зниженням частоти рецидивів і сукупної ймовірності перших задокументованих ознак рецидиву вже через 8 тижнів лікування, що свідчить про стрімке досягнення клінічної ефективності. Швидкий початок впливу терапії окрелізумабом на гострі клінічні прояви активності захворювання у дослідженнях фази III відповідає за часом спостережаному впливу на гострі МРТ-ознаки нової вогнищевої активності під час дослідження фази II.

Результати застосування окрелізумабу в дозуванні 600 мг продемонстрували швидке пригнічення нової осередкової МРТ-активності в головного мозку порівняно з плацебо вже на 4-му тижні, що сприяло майже повному її зникненню до 8-го тижня. За даними ретроспективних аналізів результатів клінічних досліджень, показник частоти загострень у річному обчисленні знижувався протягом перших 12 тижнів за терапії наталізумабом, фінголімодом і диметилфумаратом проти плацебо (Karpos, O'Connor et al., 2013; Karpos, Giovannoni et al., 2015; Karpos, Radue et al., 2016). І навпаки, виявлення ранніх переваг, за даними МРТ, через 1, 3 та 6 місяців після початку ХМТ наталізумабом, диметилфумаратом і фінголімодом порівняно з плацебо залежало від перших доступних планових оцінок даних МРТ (Karpos, Radue et al., 2016; Miller et al., 2003; Karpos, Gold et al., 2008; Karpos et al., 2012).

Аналогічно, у базових дослідженнях ефективності окрелізумабу в пацієнтів із РС більшість нових або збільшених вогнищ ураження при отриманні Т2-зважених зображень у пацієнтів груп терапії окрелізумабом з'являлися між початком дослідження та 24-м тижнем (перше заплановане МРТ-сканування). Можливо, вони відображали залишкові утворення нових вогнищ уражень, видимих на Т2-зважених зображеннях, протягом перших тижнів на початку лікування, та майже повне зникнення уражень, помітних на Т1-зважених зображеннях при контрастному підсиленні гадолінієм, на 24-му тижні (Rovira et al., 2013).

Поточний аналіз даних МРТ зі збільшенням частоти сканування у дослідженні фази II з використанням окрелізумабу в дозуванні 600 мг виявив майже повне пригнічення формування нових осередків ураження головного мозку до 8-го тижня. Оскільки ранній початок лікування може мінімізувати неврологічні ураження і прогресування інвалідності у пацієнтів із РС та асоційований із поліпшенням клінічних результатів, наявні дані цього дослідження та базових досліджень, на думку авторів, свідчать про те, що терапія окрелізумабом може забезпечити як ранні, так і тривалі переваги пацієнтам із РС.

Досягнення ефективності терапії окрелізумабом можна частково пояснити швидким зниженням кількості В-лімфоцитів у периферичній крові. Ці результати узгоджуються з попередніми спостереженнями та відомими

фармакодинамічними ефектами окрелізумабу, які пов'язані із системним зменшенням кількості В-лімфоцитів до незначних рівнів протягом чотирьох днів (Brown, 2016; Genovese et al., 2008). Це, своєю чергою, може призвести до погіршення регуляції циркулюючих Т-клітин і їх надходження до ЦНС (Piccio et al., 2010). Пояснення швидкого настання ефекту окрелізумабу щодо зменшення уражень, помітних на Т1-зважених зображеннях при контрастному підсиленні гадолінієм, вимагатиме кращого розуміння чинників, які сприяють цілісності гематоенцефалічного бар'єра; ролі, яку відіграють В-лімфоцити та їх виснаження у взаємодії з Т-клітинами та, можливо, мієлоїдними/гліальними клітинами.

Дані початкових досліджень за участю обмеженої кількості пацієнтів із РС, на думку авторів, дають змогу припустити, що терапія антитілами проти CD20 модулює рівні циркулюючих (стимульованих В-лімфоцитами) цитокінів, що може мати вплив на проникність гематоенцефалічного бар'єра. Автори вказують на наявність певних обмежень щодо отриманих даних, оскільки аналіз проводили ретроспективно, коригування для повторюваності не відбувалось. Проте всі отримані результати були «в одному напрямку» і виявили, як і очікувалося, подальше збільшення ефекту.

Як наголошують учені, отримані значення *p* слід інтерпретувати з певною обережністю. Незважаючи на те, що більшість демографічних даних і показників захворювання на момент включення пацієнтів до дослідження були подібними між дослідженнями фази II та об'єднаними групами пацієнтів OPERA I та OPERA II, між цими двома популяціями є і певні відмінності, що стосуються показників за EDSS і раніше не лікованих учасників. Популяції були різними у дослідженні фази II (пацієнти з PPPC) і дослідженнях OPERA I та OPERA II (пацієнти з РС). Ефективність окрелізумабу оцінювали і порівнювали з активним препаратом (ІФН-β-1a), і з плацебо, що теж слід брати до уваги. Тому метою майбутніх досліджень має стати визначення співвідношення користь/ризик при переведенні пацієнтів з інших видів лікування на терапію окрелізумабом.

## Висновки

Підсумовуючи, автори зазначили, що в дослідженні послідовно продемонстровано швидкий початок ефективної дії окрелізумабу в пацієнтів із розсіяним склерозом як за клінічними показниками, так і за МРТ-ознаками активності захворювання — уже на 4-му тижні у дослідженні фази II та об'єднаному дослідженні (OPERA I та OPERA II) фази III. Майбутні аналізи, на думку науковців, мають допомогти встановити, чи буде продемонстроване подібне швидке пригнічення клінічної та МРТ-активності захворювання у пацієнтів, переведених із лікування ІФН-β-1a на терапію окрелізумабом; чи сприятимуть ранні ефекти окрелізумабу отриманню довгострокової користі у пацієнтів, які продовжать лікування цим препаратом.

Підготувала *Наталія Купко*