

Новые направления в исследовании рассеянного склероза

Курапов М. А.

врач-невролог, специалист центра
демиелинизирующих заболеваний и
рассеянного склероза Самарской области.

12.12.2023

Новые направления в исследовании рассеянного склероза

- Причины рассеянного склероза**
- Что такое клинические исследования?**
- Восстановление миелина**
- Какие группы ПИТРС исследуются в данный момент?**

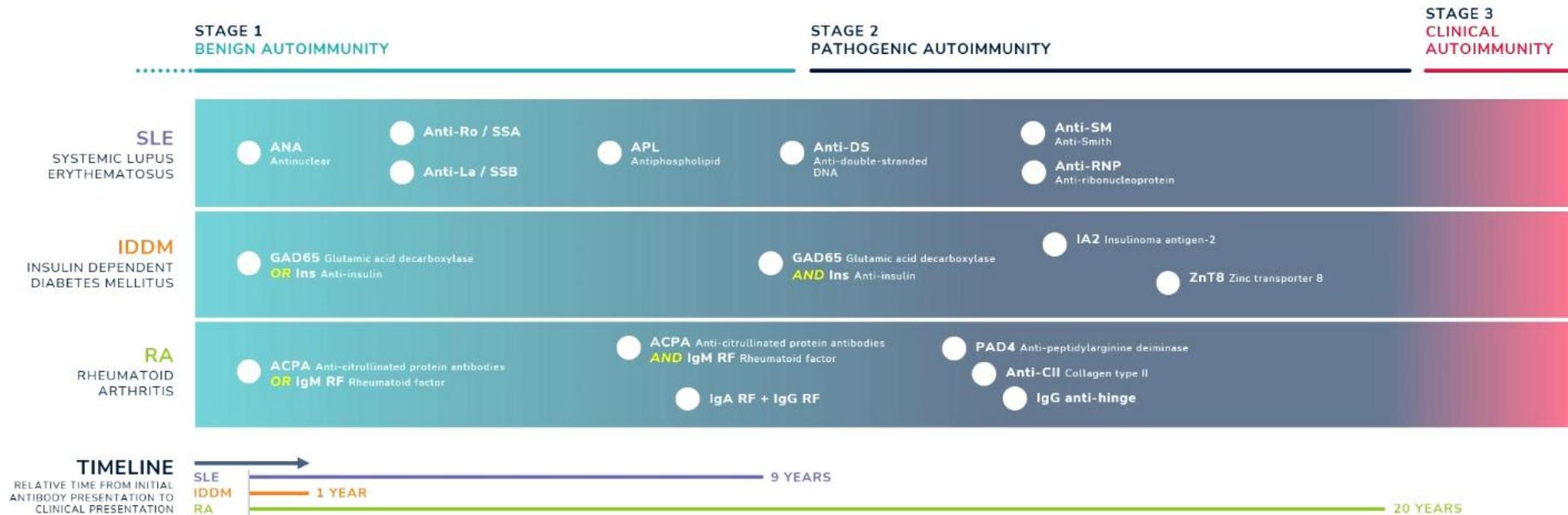
Заражение вирусом Эпштейн-Барр увеличивает риск развития рассеянного склероза

- С начала 1980 х министерство обороны США стало собирать и хранить анализы всех граждан, поступивших на военную службу, и анализировать эти образцы на антитела к различным белкам и вирусам
- Более 10 млн человек, более 80 млн образцов крови

Исследования при других заболеваниях

Hierarchical Appearance of Autoantibodies

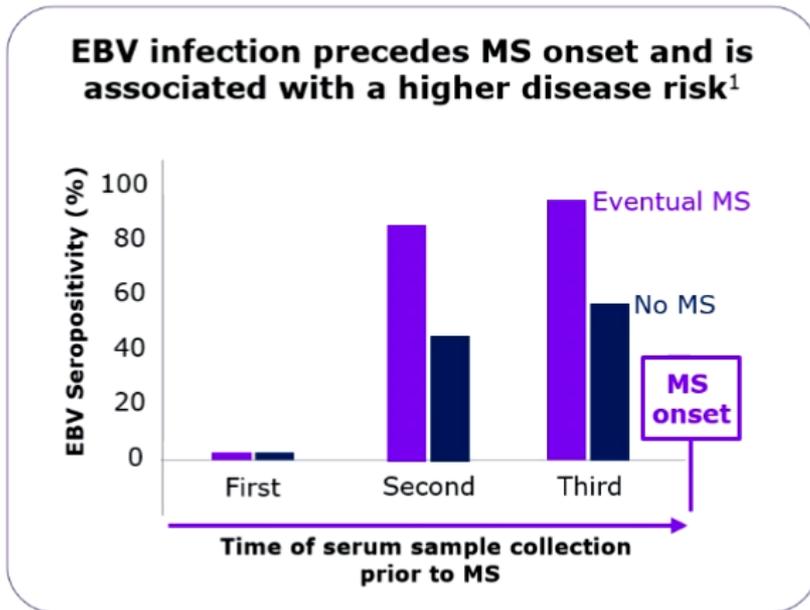
Not Only in Mice!



SLE: Arbuckle MR, et al. *N Engl J Med.* 349(16):1526-33, 2003; Eriksson C, et al. *Arthritis Res Ther.* 13(1):R30, 2011. **IDDM:** Till A-M, et al. *Diabet Med.* 32(8):1008-16, 2015; Vehik K, et al. *Diabetes Care.* 43(9):2066-2073, 2020; Anand V, et al. *Diabetes Care.* 44(10):2269-2276, 2021. **RA:** Rantapaa-Dahlqvist S, et al. *Arthritis Rheum.* 48(10):2741-9, 2003; Nielen MMJ, et al. *Arthritis Rheum.* 50(2):380-6, 2004; Gan RW, et al. *J Rheumatol.* 42(4):572-9, 2015; Tracy A, et al. *Semin Immunopathol.* 39(4):423-435, 2017.

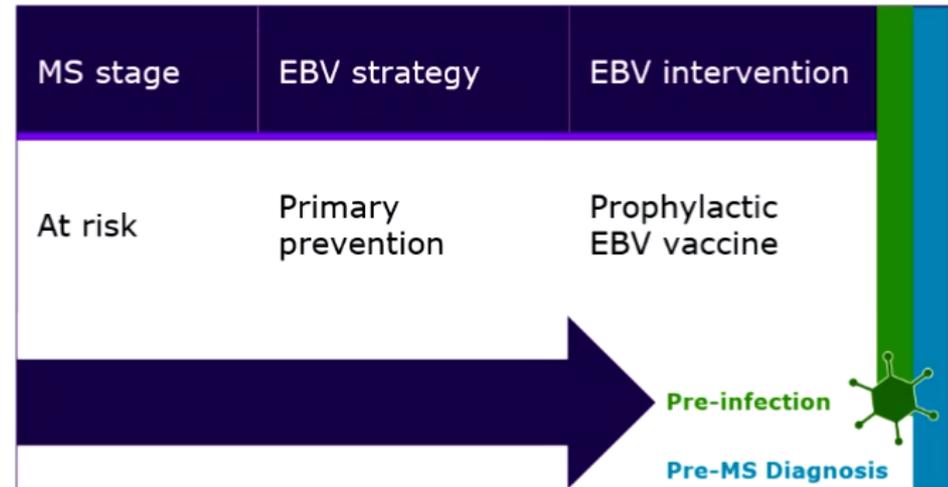
Заражение вирусом Эпштейн-Барр увеличивает риск развития рассеянного склероза в течение жизни в 32 раза

EBV as a Risk Factor and Preventative Target for MS



- Longitudinal study of >10 million adults showed EBV infection increased MS risk by 32-fold versus similar viral infections e.g. CMV¹

EBV as a preventative target for MS²



- EBV vaccine clinical trials have reached Phase 2³

CMV=cytomegalovirus; EBV=Epstein-Barr virus.

1. Bjornevik K, et al. *Science*. 2022;375:296-301. 2. Aloisi F, et al. *Lancet Neurol*. 2023;22:338-49. 3. Maple PA, et al. *Front Neurol*. 2022;13:887794.

Proprietary Information - Do not photograph or otherwise copy or distribute

Вирус Эпштейн-Барр – как и когда планируем воздействовать?

EBV as a Therapeutic Target for MS

Therapeutic opportunities for EBV infection in pwMS (post-infection)



MS stage	EBV strategy	EBV intervention
Post-infection <ul style="list-style-type: none">• High risk• Subclinical or RIS• Prodromal	Вторичная профилактика – не давать ЭБВ реактивироваться	ЭБВ может поддерживать прогрессирование
CIS or MS Diagnosis <ul style="list-style-type: none">• CIS• Definite MS	Лечебные вакцины от ЭБВ	Терапевтические вакцины Иммунотерапия Т- лимфоцитов Противовирусные

**A better understanding of the mechanisms linking EBV to MS biology
is needed for future interventions**

**Что такое клинические
исследования и какие клинические
исследования в данный момент
проводят?**

Клиническое исследование

— это научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности нового лекарственного препарата или расширения показаний к применению уже известного лекарственного препарата.

Клинические исследования

Клинические исследования во всем мире являются неотъемлемым этапом разработки препаратов, который предшествует его регистрации и широкому медицинскому применению. В ходе клинических исследований новый препарат изучается для получения данных о его эффективности и безопасности. На основании этих данных уполномоченный орган здравоохранения принимает решение о регистрации препарата или отказе в регистрации. Препарат, не прошедший клинических исследований, не может быть зарегистрирован и использован для лечения людей.

Этапы разработки лекарственных препаратов



 MyShared

*Памятник лабораторным мышам
Новосибирский Академгородок*

<https://habr.com/ru/company/mcdica24/blog/464539/>

Фазы клинических исследований

- **Фаза I** – первые испытания лекарственного средства на людях, обычно на здоровых добровольцах (не менее 10). Эти исследования часто называют клиническими фармакологическими испытаниями, так как они спланированы таким образом, чтобы установить переносимость, безопасность, наличие терапевтического действия, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, а иногда и первоначальные показатели эффективности при испытаниях на людях.

Фазы клинических исследований

- Во **II Фазе** оцениваются эффективность и безопасность препарата у пациентов с конкретным заболеванием. Обычно это плацебо-контролируемые исследования. Иногда **II Фазу** клинических исследований разделяют на фазы **IIa** и **IIb**. Целями **II Фазы** являются оценка краткосрочной безопасности лекарственного средства (**IIa**), а также доказательство клинической эффективности лекарственного средства и определение терапевтического уровня дозирования при испытании на группе пациентов (**IIb**).

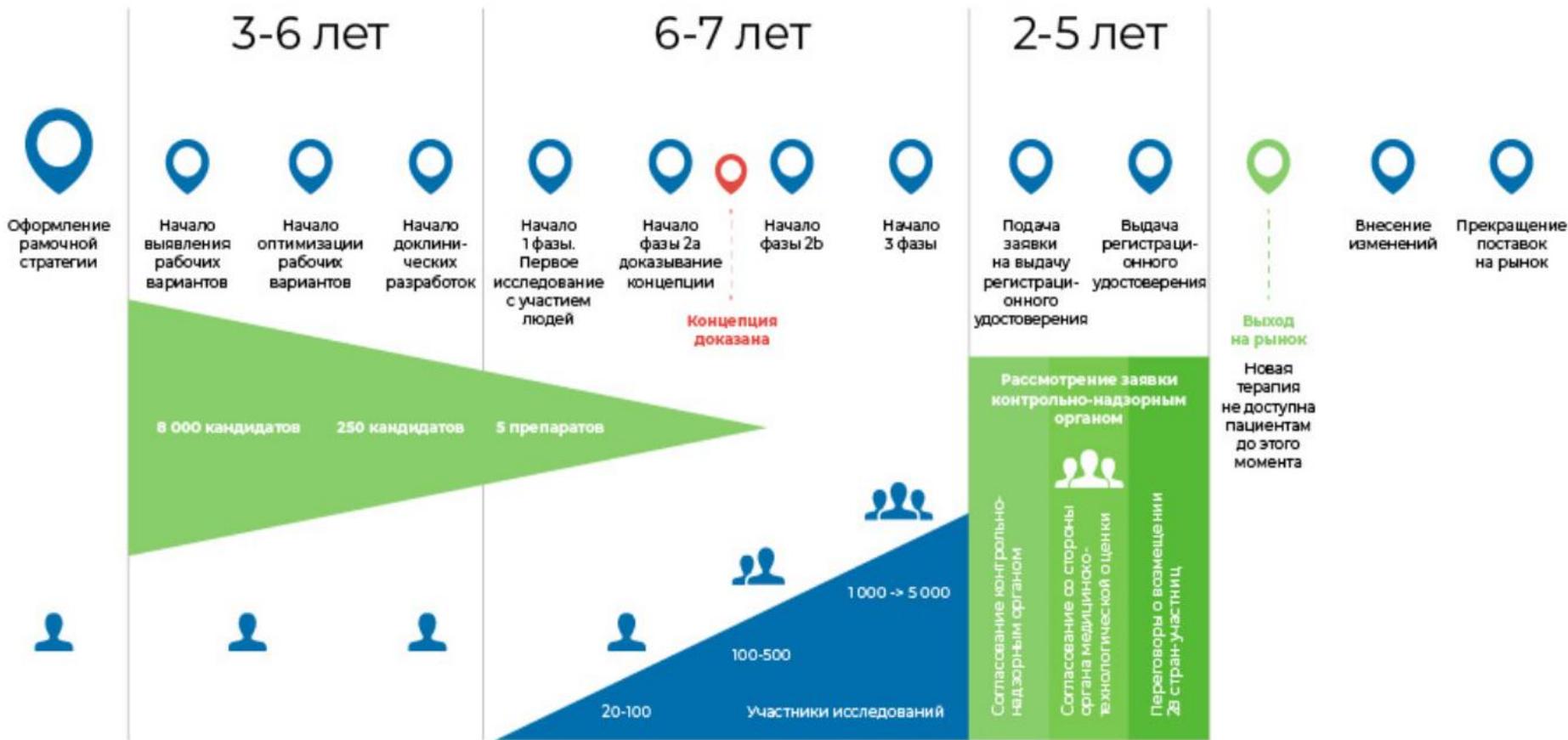
Фазы клинических исследований

- В **III Фазе** клинических исследований лекарственное средство испытывается на больших группах пациентов (тысячи испытуемых) различного возраста, с различной сопутствующей патологией, исследование проводится в многочисленных научно-исследовательских центрах различных стран. Исследования **III Фазы** часто бывают рандомизированными контролируемыми исследованиями. В этих исследованиях изучаются все аспекты лечения, включая оценку показателя риск/польза. На основании результатов **III Фазы** клинических исследований принимается решение о регистрации или отказе в регистрации лекарственного препарата. **III Фаза** клинического исследования также может подразделяться на фазы **IIIa** и **IIIb**.

Фазы клинических исследований

- **IV Фаза** клинических исследований проводится уже после того, как лекарственный препарат получил одобрение. Эти исследования часто называют постмаркетинговыми (пострегистрационными) исследованиями. Целью данных исследований является выявление отличий нового лекарственного препарата от других препаратов в данной фармгруппе, сравнение его эффективности по отношению к аналогам, уже реализуемым на рынке и демонстрация пользы нового препарата с точки зрения экономики здравоохранения, а также выявление и определение ранее неизвестных или неправильно определенных побочных эффектов лекарственного средства и факторов риска. В результате безопасность и эффективность лекарства могут периодически пересматриваться в соответствии с новыми клиническими данными по его применению.

Этапы разработки лекарственного препарата



Исследования и поиск вещества

Доклинические разработки

Клинические испытания 1, 2 и 3 фазы

Управление жизненным циклом и фармакологический надзор после утверждения препарата

Участие пациентов

Принятие решения

Клинические исследования

Ежегодно в мире проводятся сотни интервенционных клинических исследований с участием пациентов с рассеянным склерозом. Эти исследования изучают эффективность новых лекарственных препаратов при различных формах рассеянного склероза.

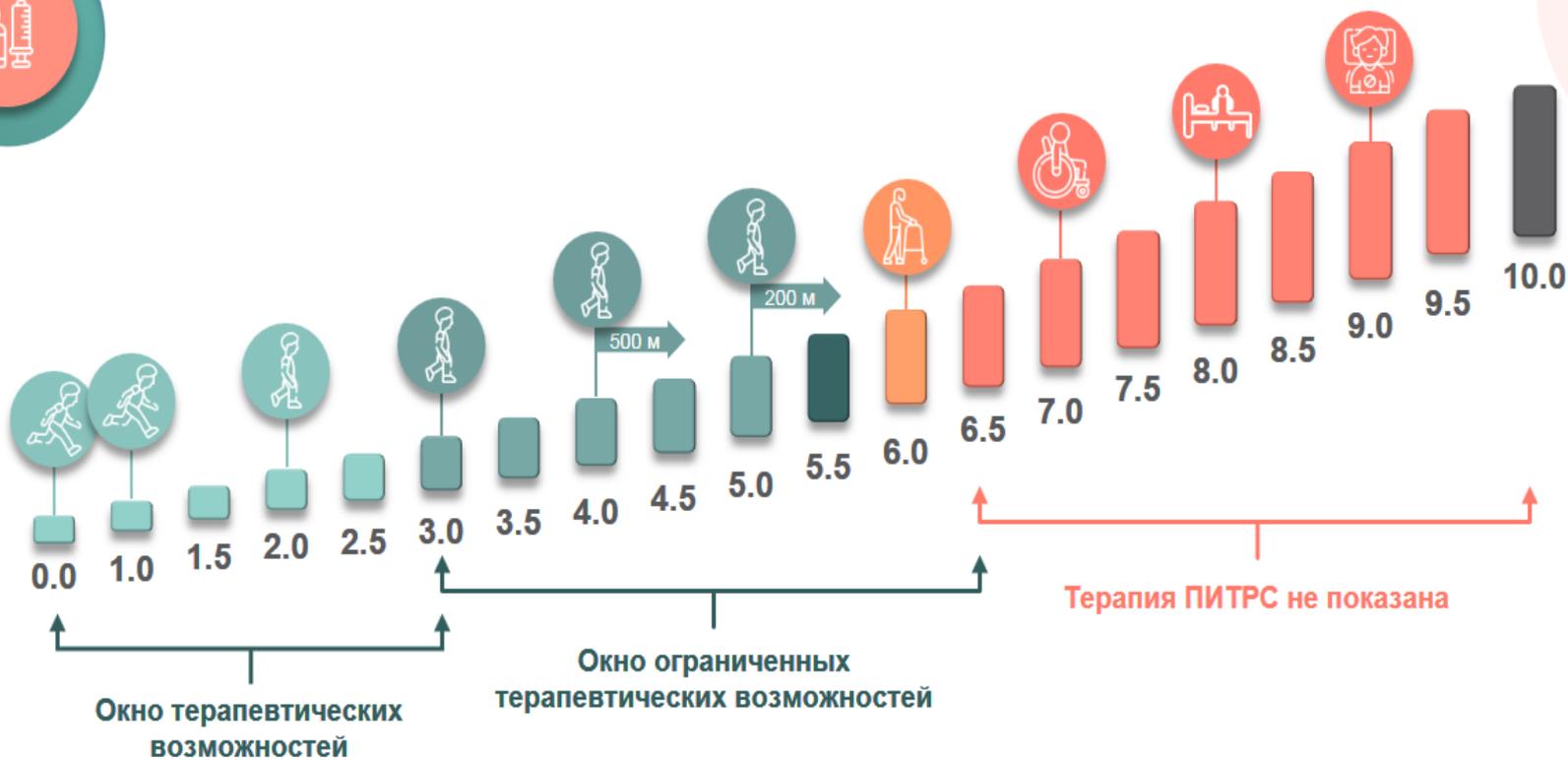
Зачем принимать участие в клинических исследованиях?

- Причин у каждого конкретного участника исследований действительно может быть много. Зачастую пациенты принимают участие в клинических исследованиях, чтобы получить терапию новым, еще не зарегистрированным, но потенциально более эффективным препаратом. Возможность иметь постоянный контакт с лечащим врачом, получать постоянное наблюдение у квалифицированного специалиста также является одним из поводов для участия в исследовании.

Риски, связанные с участием в клиническом исследовании

- Любой новый лекарственный препарат может иметь неизвестные побочные эффекты. Поэтому участие в клиническом исследовании несет определенные риски развития этих нежелательных явлений. Перед началом любого интервенционного исследования, публикует основной документ, описывающая механизм действия препарата и нежелательные явления, отмеченные ранее в других исследованиях – брошюра исследователя. Врач, проводящий исследование, должен проинформировать пациентов о возможных нежелательных явлениях во время лечения на основе этого документа. В течение исследования важно информировать лечащего врача о любых отклонениях состояния своего здоровья от нормы.

Для каждого исследования свои критерии включения:



EDSS - шкала функциональных нарушений (Expanded Disability Status Scale)

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

1. Adapted from Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-1452.

2. Клинические рекомендации Всероссийского общества неврологов по Рассеянному склерозу. Проект. 2020 год. Электронный ресурс: https://www.centremms.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf. Дата доступа 01.06.2021

Направления в исследованиях

- Восстановление миелина
- Более эффективные и безопасные моноклональные антитела
- Блокаторы сфингозиновых рецепторов
- Ингибиторы тирозинкиназы Брутона
- Исследования для прогрессирующих форм рассеянного склероза
- Исследования для пациентов с EDSS выше 6,5 баллов

Восстановление миелина

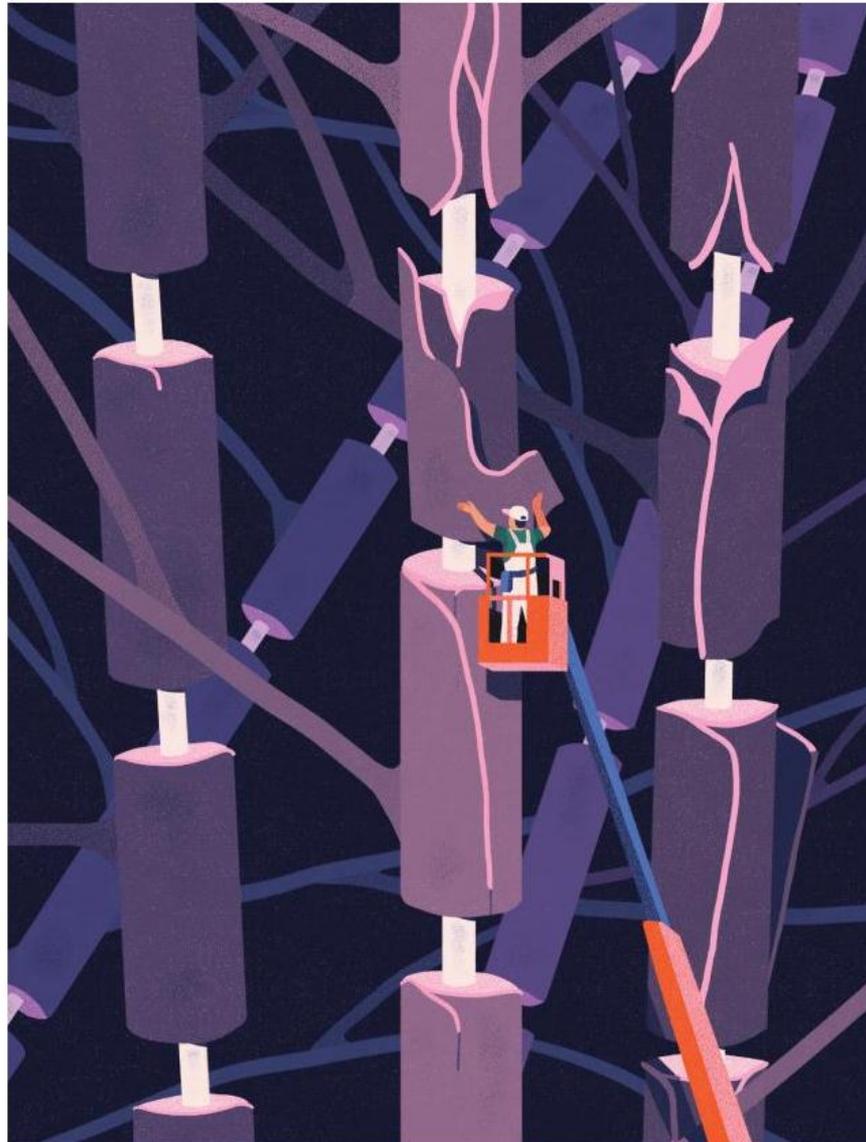
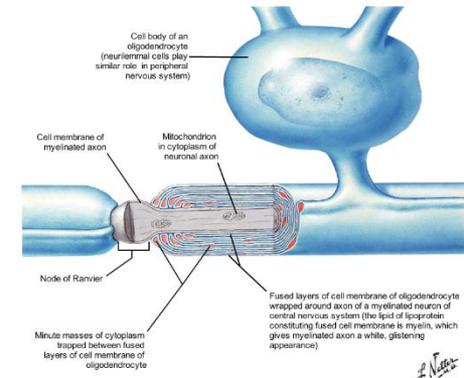


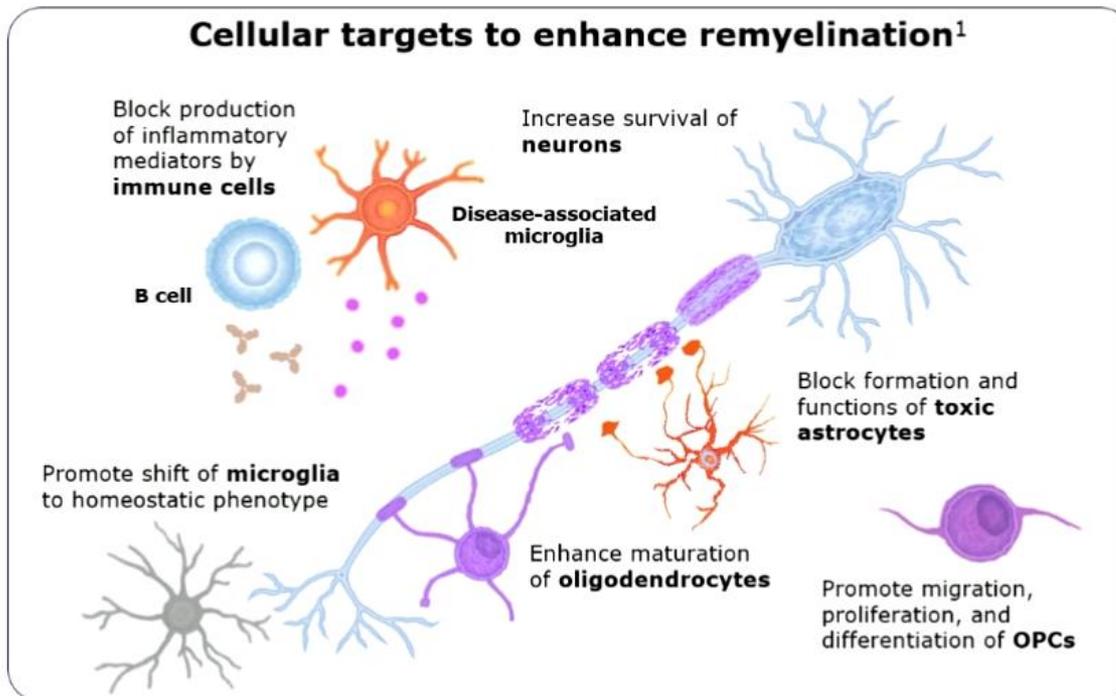
Illustration by Jeannie Phan

<https://www.brainandlife.org/articles/research-myelin-repair-reverse-ms/>

50 целей выявлено для исследования препаратов в плане ремиелинизации



Remyelination as a Potential Therapeutic Strategy



Remyelination and Repair

- **Chronic inflammation** contributes to remyelination failure²
- Must be **employed early**, prior to axonal damage and gliosis³
- Requires **proliferation and maturation of OPCs** and/or oligodendrocytes⁴

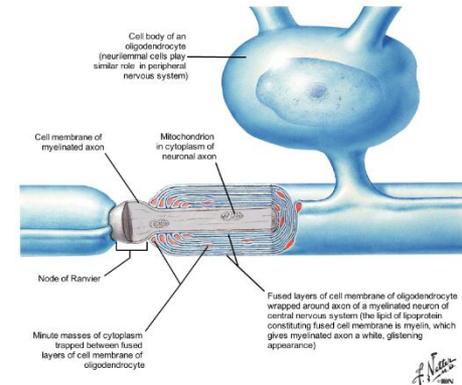
• **50+ compounds have been identified as candidates for remyelination trials⁴**

OPC=oligodendrocyte precursor cell.

1. Baldassari LE, et al. *Expert Rev Neurother.* 2019;19:997-1013. 2. Chen Y, et al. *eLife.* 2021;10:e65469. 3. Klistorner A, Barnett M. *Neural Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:e1066. 4. Lubetzki C, et al. *Lancet Neurol.* 2020;19:678-88.

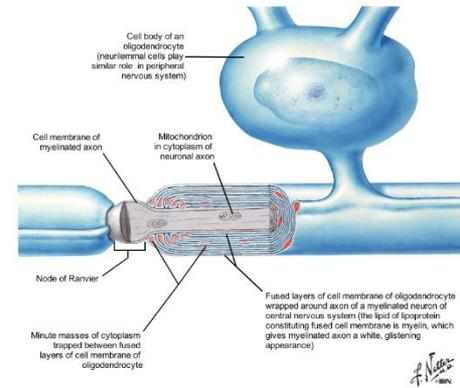
Proprietary Information - Do not photograph or otherwise copy or distribute

Восстановление миелина



- В 2020 г Вехаротене (бексаротен) – во IIa фазе показал возможность восстанавливать миелин при РС (первоначально противораковый препарат), из-за побочных эффектов в фазу IIb не перешёл. <https://msvirtual2020.org/>
- Метформин предотвращает повреждение миелина у крыс.
- Английское общество РС запускает исследование на людях (50 человек) – метформин+клемастин.
- В III фазу препараты для восстановления миелина планируется вывести в 2025 году.

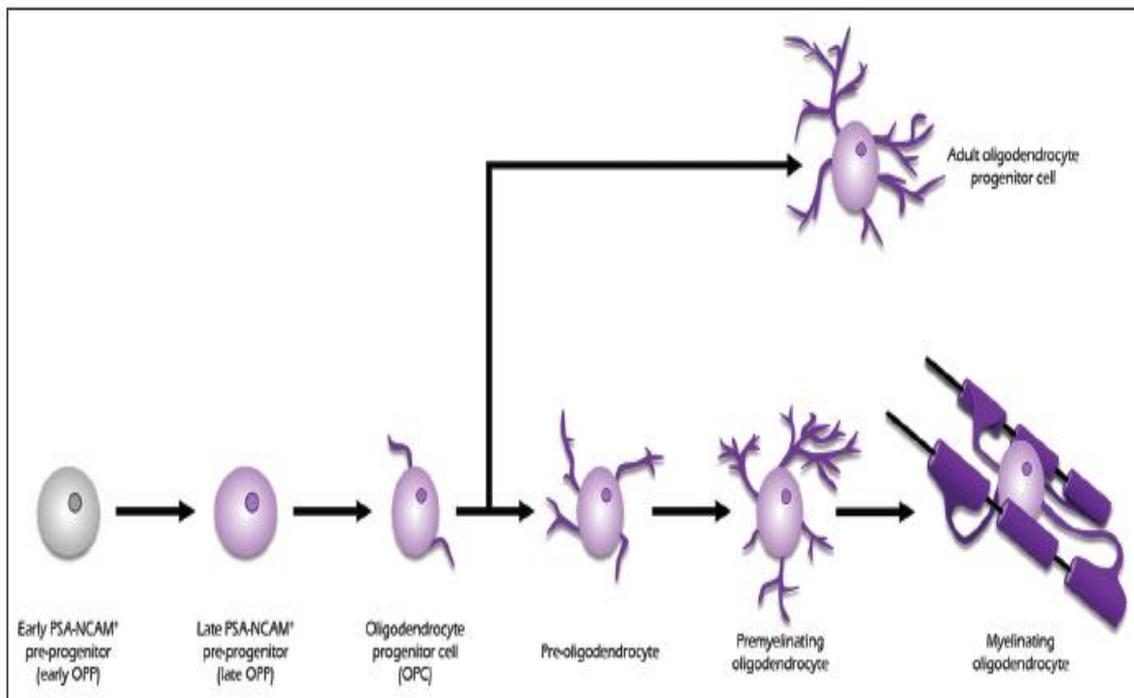
Восстановление миелина



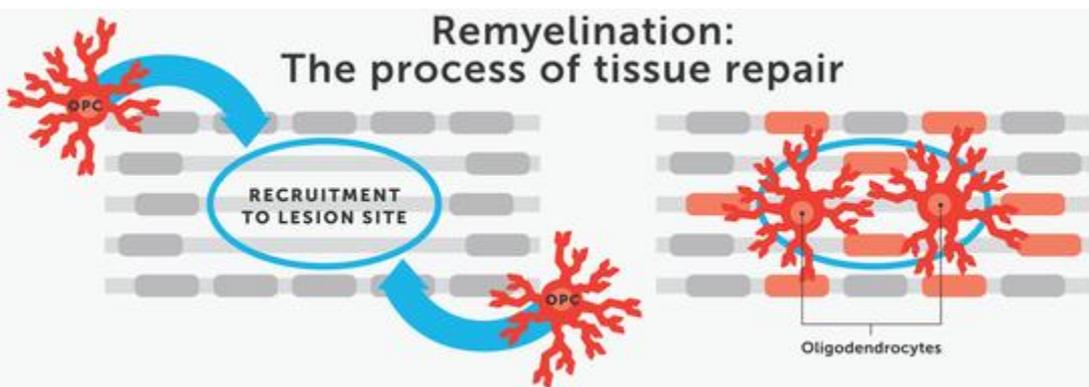
В 2019 году в Австралии провели исследование транскраниальной магнитной стимуляции и показали положительный эффект в плане количества клеток, осуществляющих ремиелинизацию в коре головного мозга у обезьян

В исследовании 2016 г на мышах было показано что высокая физическая активность и диета с низким содержанием жиров увеличивала количество олигодендроцитов – клеток, синтезирующих миелин.

Ремиелинизация



- **Восстановление миелиновой оболочки путем стимуляции синтеза миелина или восстановления олигодендроцитов**
- **Клетки-предшественники олигодендроцитов (OPCs) – не синтезируют миелин, высокоподвижные, могут делиться**

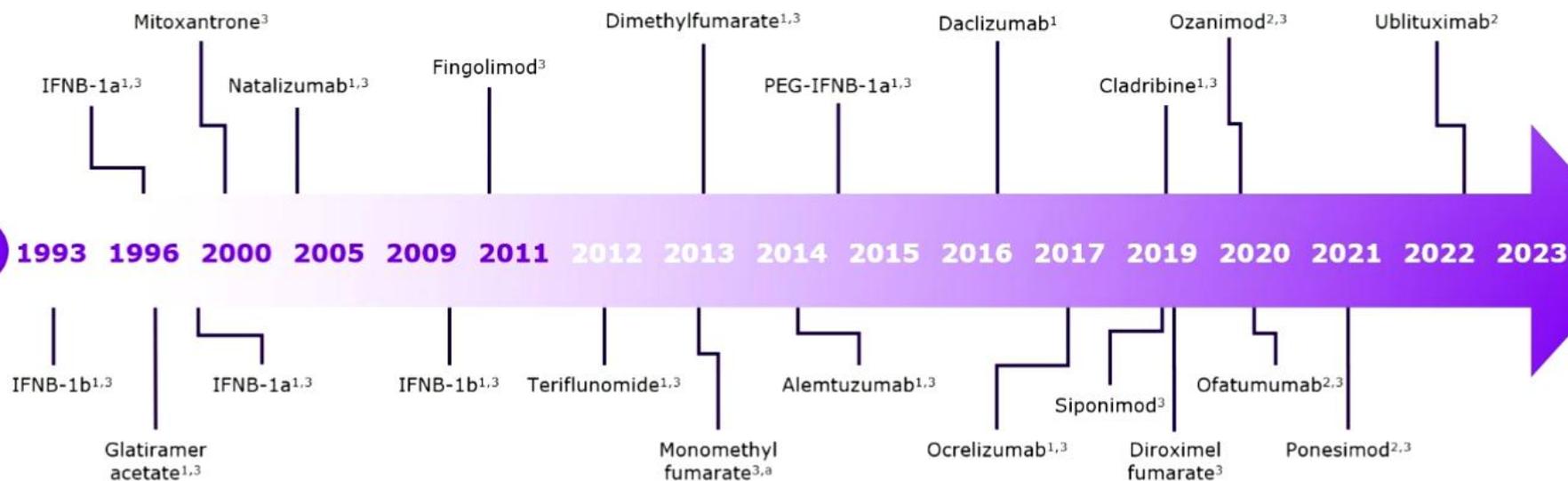


<https://mssociety.ca/resources/news/article/remyelination-the-next-frontier-in-progressive-ms-research>

Armada-Moreira A et al. Neuroim. Neuroinfl. 2015;2: 263 - 273. doi: 10.4103/2347-8659.167311

Активное развитие ПИТРС, направленное на уменьшение воспаления при РС (воздействие на Т- и В-лимфоциты)

Many Approved Therapies can be Effective at Limiting Acute Focal Inflammation



Based on US approval timings. *Not available in the EU.
IFNB=interferon beta; PEG=polyethylene glycol.

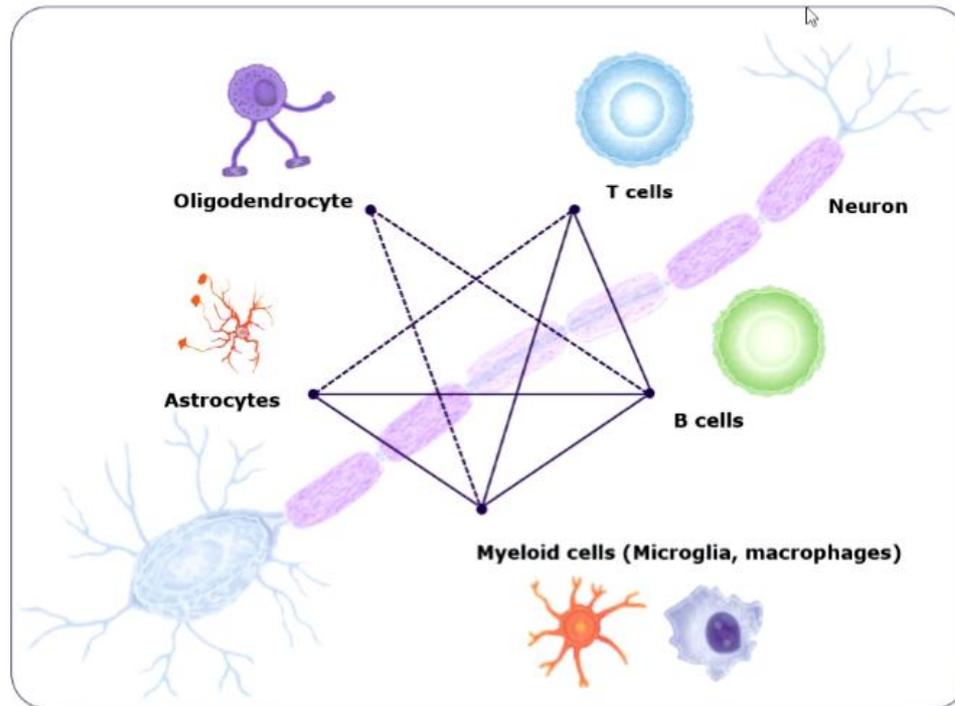
1. Melamed E, Lee MW. *Front Immunol.* 2020;10:2954. 2. Faissner S, Gold R. *CNS Drugs.* 2022;36:803-17. 3. Dimitriou NG, et al. *CNS Drugs.* 2023;37:69-92.

Proprietary Information - Do not photograph or otherwise copy or distribute

Какие направления исследования новых препаратов - на какие ещё клетки можно воздействовать

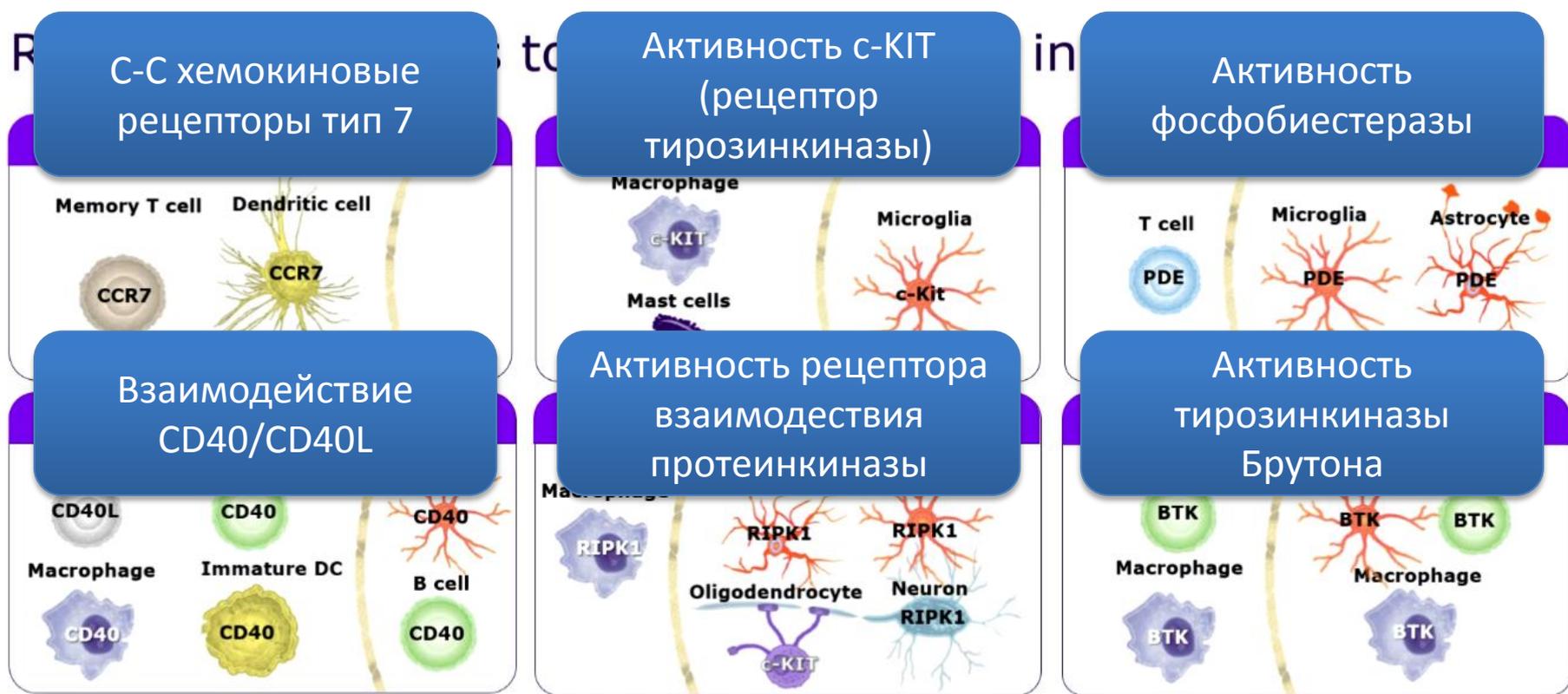
Role of the CNS Immune Microenvironment in Chronic Neuroinflammation and Neurodegeneration

MSMilan
2023



APC=antigen presenting cell; CNS=central nervous system; CXCL13=CXC-motif ligand 13; Tfh=follicular helper T cell; Th=helper T cell.
1. Matejuk A, Ransohoff RM. *Front Immunol.* 2020;11:1416. 2. Blank N, et al. *Adv Immunol.* 2021;151:1-47. 3. Charabati M, et al. *Cell.* 2023;186:1309-27. 4. Touil H, et al. *J Neuroinflamm.* 2018;15:114. 5. Pilz G, et al. 2020 *Fluids Barriers CNS.* 2020;17:7. 6. Zhan J, et al. *Immunol.* 2021;164:450-66. 7. Krämer J, et al. *Nat Rev Neurol.* 2023;19:289-304. 8. Margoni M, et al. *J Neurol.* 2022;169:1316-34.

Новые подходы к воздействию на иммунитет в ЦНС при РС



Targeting immune networks may provide opportunities to broadly impact neuroinflammation

The clinical significance of these targets is under investigation.
 BBB=blood-brain barrier; BTK=Bruton's tyrosine kinase; CCR7=C-C chemokine receptor type 7; CD40=cluster of differentiation 40; CD40L=CD40 ligand; CNS=central nervous system; DC=dendritic cell; MOA=mechanism of action; PDE=phosphodiesterase; RIPK1=receptor interacting protein kinase 1. 1. Brandum EP, et al. *Int J Mol Sci.* 2021;22:8340. 2. Fan X, et al. *PLoS ONE.* 2015;10:e0134523. 3. Vermersch P, et al. *Neurol Neuroimmun Neuroinflamm.* 2022;9:3. 4. Angelopoulou E, et al. *Molecules.* 2022;27:8448. 5. Mathur RK, et al. *Trends Parasitol.* 2006;22:117-22. 6. Aarts SABM, et al. *J Neuroinflammation.* 2017;14:105. 7. Zelic M, et al. *Cell Rep.* 2021;35:109112. 8. Krämer J, et al. *Nat Rev Neurol.* 2023;19:289-304.
 Proprietary Information - Do not photograph or otherwise copy or distribute

Исследования ПИТРС из группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона

BTK Inhibitors in Clinical Development for MS

MSMilan
2023

	EOBRUTINIB	TOLEBRUTINIB	REMIBRUTINIB	ORELABRUTINIB	FENEBRUTINIB
Molecular weight	429.5 Da ¹	455.5 Da ¹	507.5 Da ¹	427.5 Da ¹	664.8 Da ¹
Binding	Irreversible covalent ¹	Irreversible covalent ¹	Irreversible covalent ^{1,a}	Irreversible covalent ¹	Reversible non-covalent ¹
BTK inhibition (IC₅₀)	IC ₅₀ 8.9 nM ^{1,2,b}	IC ₅₀ 0.4 nM ^{3,c}	IC ₅₀ 1.3 nM ^{1,5}	IC ₅₀ 1.6 nM ^{1,6}	IC ₅₀ 2.3 nM ^{1,4}
Activity versus microglia (IC₅₀)	No published data	IC ₅₀ 0.7 nM ^{3,c}	IC ₅₀ 2.5 nM ⁵	No published data	No published data
Human CSF exposure^{7,8,d} exceeds IC₅₀	Less than IC ₅₀ at 75 BID after 1 year of therapy	Exceeds the IC ₅₀ with 60 mg single dose and sustained for 3 hours	Not reported	Not reported	Not reported

Investigational compounds mentioned here have not been approved by any regulatory agency worldwide for the uses under investigation. The clinical significance of BTK inhibition is under investigation. These compounds have not been studied in head-to-head trials, and present information does not imply superiority of any agent nor suggests cross-trial comparison.

^aBinds the inactive conformation of BTK⁹; ^bSubstrate phosphorylation; ^cBTK occupancy; ^dBased on evobrutinib 75 mg BID (Phase 2b study) dose, the Phase 3 dose is 45 mg BID taken with food¹⁰. AE=adverse event; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; BID=twice-daily; BTK=Bruton's tyrosine kinase; CNS=central nervous system; CSF=cerebrospinal fluid; EDSS=Expanded Disability Status Scale; Gd+=gadolinium-enhancing; IC₅₀=concentration achieving 50% maximum drug inhibition; OLE=open-label extension; QD=once-daily; RMS=relapsing MS; RRMS=relapsing-remitting MS.

1. Krämer J, et al. *Nat Rev Neurol*. 2023;19:289-304. 2. Caldwell RD, et al. *J Med Chem*. 2019;62:7643-55. 3. Gruber RC, et al. *Neurology*. 2021;96(15 Supplement):1974. 4. Crawford JJ, et al. *J Med Chem*. 2018;61:2227-45. 5. Angst D, et al. *J Med Chem*. 2020;63:5102-18. 6. Zhang, B, et al. *Cancer Res*. 2020;80:(Suppl 16):CT132. 7. Piasecka-Stryczynska K, et al. *Mult Scler Rel Disord*. 2021;51:103001. 8. Owens TD, et al. *Clin Transl Sci*. 2022;15:442-50. 9. Maurer M et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150:1498-506. 10. Papasouliotis O, et al. *Clin Transl Sci*. 2022;15:2888-98.

Proprietary Information - Do not photograph or otherwise copy or distribute

Эвобрутиниб

Новые горизонты в терапии – ингибирование тирозинкиназы Брутона

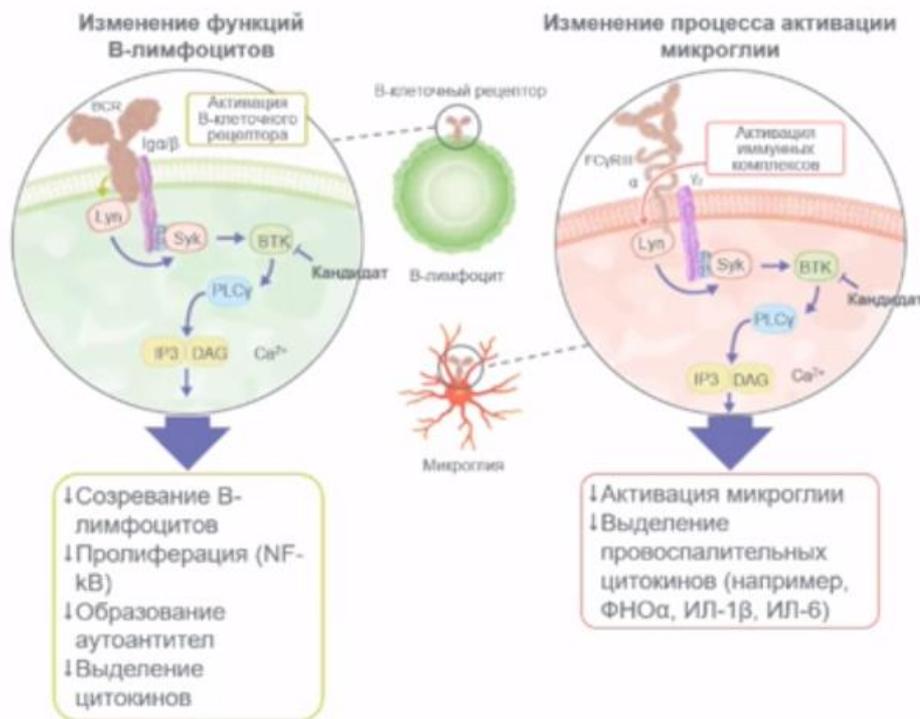


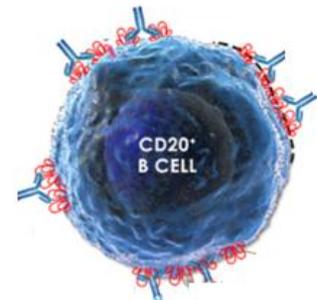
Рисунок приведен с изменениями по материалам Hendricks RW et al. *Nature Chem Biol* 2011; 7:4-5.

Тирозинкиназа Брутона (BTK) играет важную роль в развитии В-лимфоцитов и микроглии и может быть вовлечена в патогенез РС.

За счет снижения количества В-лимфоцитов и микроглии в ЦНС можно уменьшить повреждение миелина при РС

Программа включает в себя два исследования III фазы при РС (FENhance 1 и FENhance 2) и одно исследование при ППРС (FENTrepid)

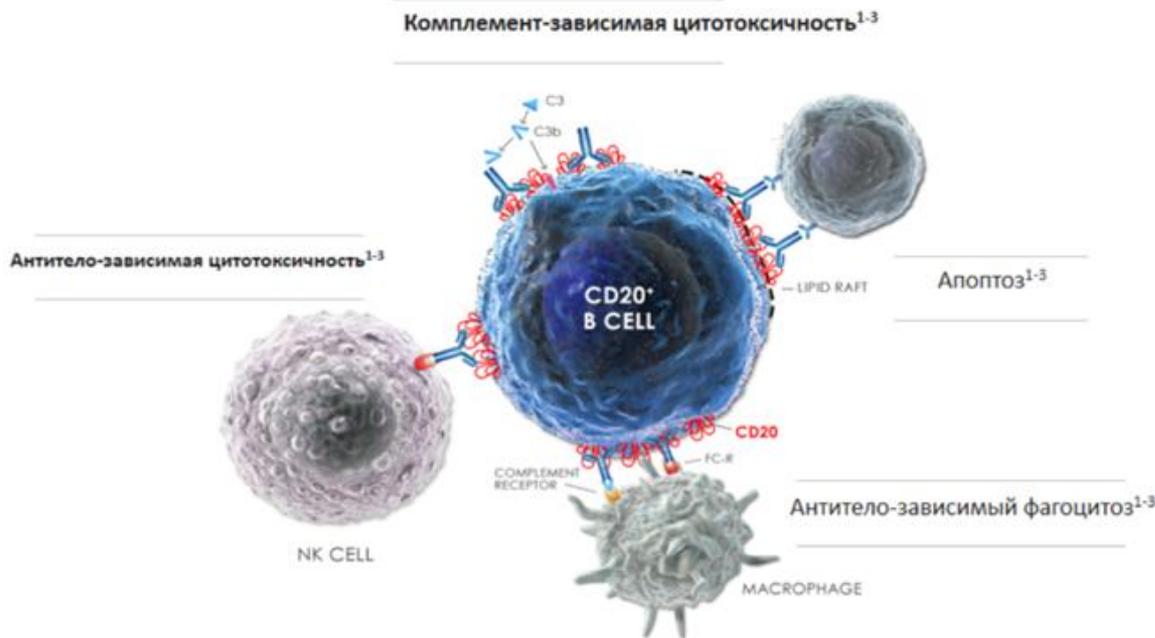
Эвобрутиниб



- Таблетированный препарат для РРС и ВПРС.
- Ингибиторы тирозинкиназы (ВТК) Брутона, одобренные в настоящее время для лечения некоторых видов В-клеточного рака, препятствуют пролиферации В-клеток, блокируя фермент, который способствует развитию В-клеток.

Моноклональные антитела

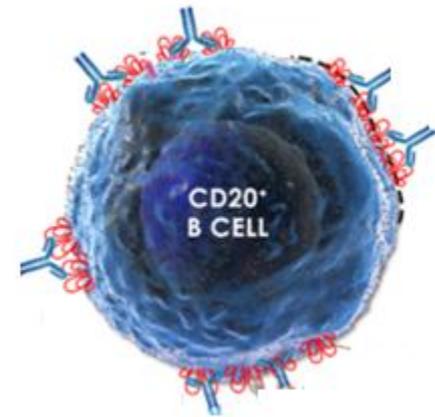
- Воздействие на В-лимфоциты



Новые моноклональные антитела

- Ритуксимаб (Rituxan[®])
- Офатумумаб (Arzerra[®])
- Опцинимумаб
- Ублитуксимаб (ранее TG-1101)
- Темелимаб (ранее GNbAC1)

Ритуксимаб

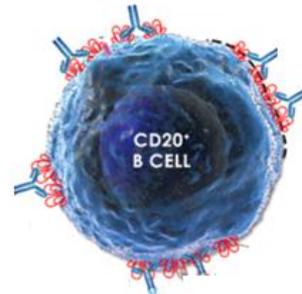
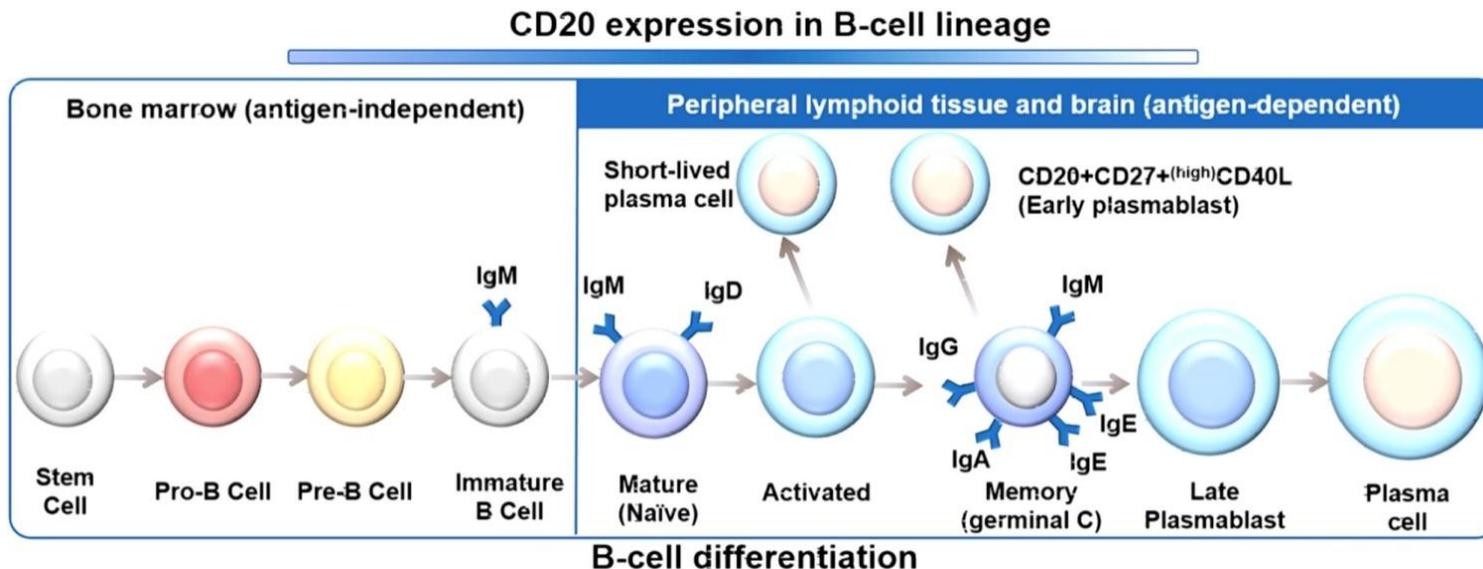


- Моноклональное антитело – анти-В-клеточная терапия (анти-CD20)
- Описаны случаи смерти от препарата.
- Возможный риск онкологии.
- Умеренный риск развития ПМЛ.
- 1000 и 500 мг за инфузию – в среднем 4 инфузии.

Офатумумаб

- CD20 – конкурент окрелизумаба/ритуксимаба
- 1 раз в месяц 20 мг подкожно (можно дома)

Anti-CD20 therapy may preserve pre-existing humoral immunity and B-cell reconstitution



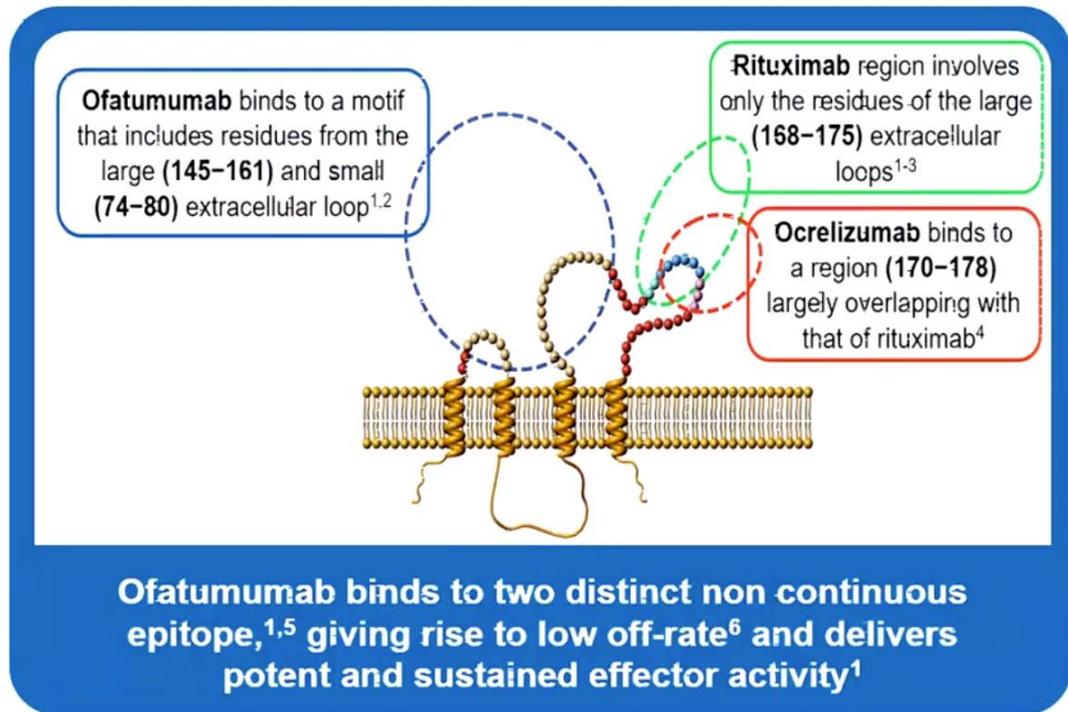
Ofatumumab binds to CD20, resulting in B-cell depletion and reduced B- and T-cell interactions, which may reduce inflammation in the CNS

Ofatumumab

Ofatumumab

Anti-CD20 therapy in MS

- Ofatumumab is the first fully human anti-CD20 monoclonal antibody, administered with a monthly 20 mg s.c. dosing regimen¹
- Phase 2b MIRROR study: ≥90% reduction in Gd+ T1 lesions vs placebo at Week 12 for all cumulative ofatumumab doses ≥30 mg over 12 weeks⁷



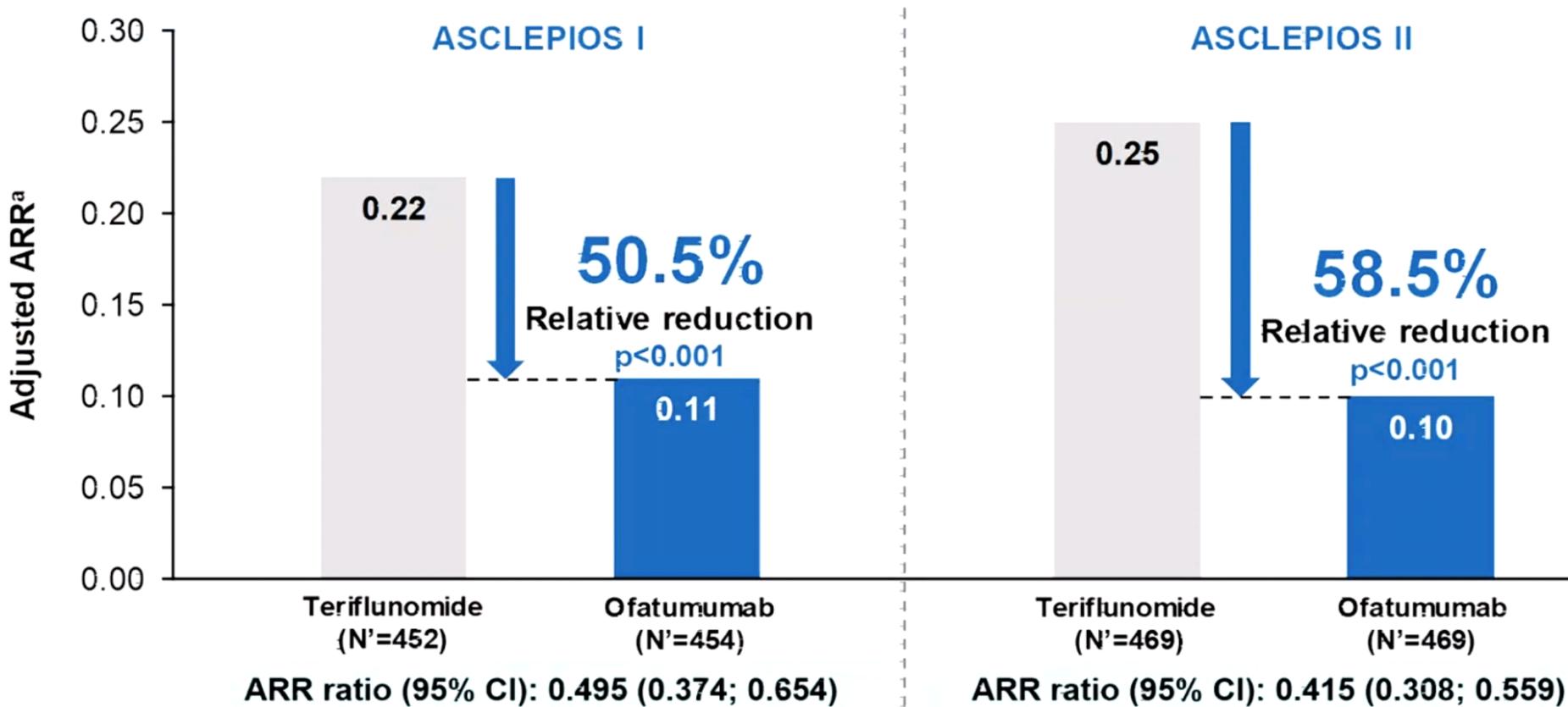
Gd+, gadolinium-enhancing; MS, multiple sclerosis; RMS, relapsing MS, s.c., subcutaneous

¹Smith P, et al. Presented at *ECTRIMS* 2016;P1143. ²Teeling JL, et al. *J Immunol.* 2006;177:362–371. ³Ruuls SR, et al. *Biotechnol J.* 2008;3:1157–1171.

⁴Genovese MC, et al. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2652–2661. ⁵Klein C, et al. *MAbs.* 2013;5:22–33. ⁶Pacheco-Fernandez T, et al. *AAN* 2018;S52.003.

⁷Bar-Or A, et al. *Neurology.* 2018;90:e1805–e1814.

Офатумумаб значительно снижает среднегодовую частоту обострений при РРС

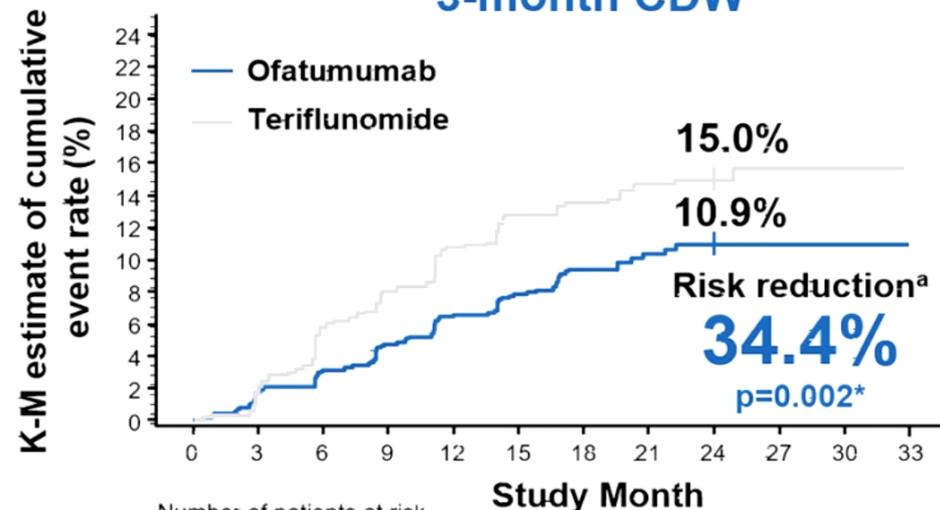


Full analysis set. Primary endpoint. ^aNegative binomial regression model. N', Total number of patients included in the analysis.
ARR, annualised relapse rate; CI, confidence interval

Офатумумаб значительно снижает 3-х и 6-ти месячную подтверждённую прогрессию заболевания

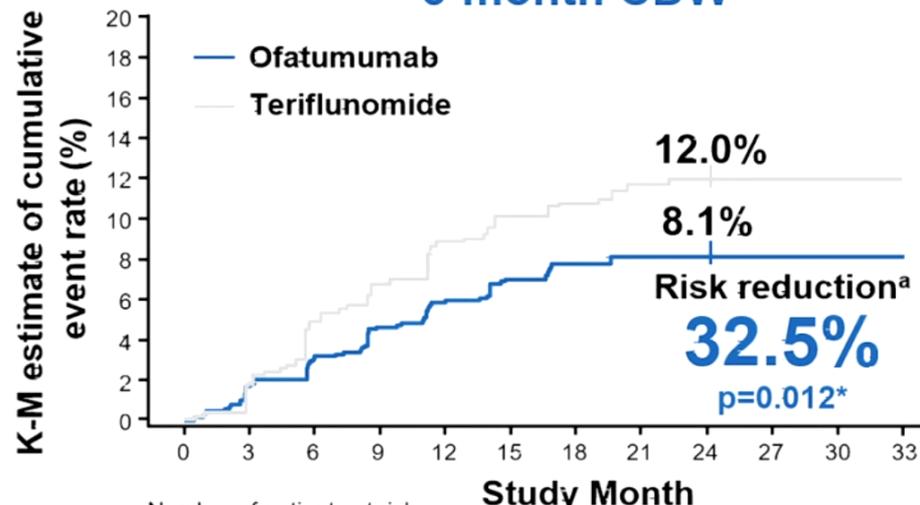
Pre-specified pooled analysis

3-month CDW



Hazard ratio (95% CI): 0.656 (0.499; 0.862)

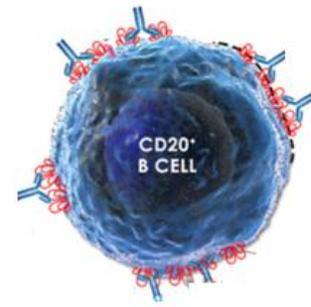
6-month CDW



Hazard ratio (95% CI): 0.675 (0.498; 0.916)

Full analysis set. Secondary endpoints. *Indicates statistical significance (2-sided) at the 0.04875 level. ^aCox regression model.
CDW, confirmed disability worsening; CI, confidence interval

Ублитуксимаб



- Ублитуксимаб – это новый перспективный лекарственный препарат, направленный против молекулы CD20, расположенной на В-лимфоцитах. Многочисленные исследования показывают, что В-лимфоциты являются одной из важнейших популяций лимфоцитов, участвующих в воспалении при рассеянном склерозе. Снижение В-клеток в крови и головном мозге приводит к значительному уменьшению активности рассеянного склероза. Препарат предназначен для внутривенного введения.
- Особый профиль молекулы Ублитуксимаба снижает риск инфузионных реакций во время введения препарата, повышая безопасность введения.
- Препарат проходит II-III фазы исследования при рассеянном склерозе. По данным предварительного анализа у 40 пациентов, препарат снижает концентрацию В-лимфоцитов в крови на 99%, а также на 100% снижает контрастных очагов. 97.5% пациентов не испытывали обострений через 6 месяцев приема препарата.

Темелимаб (ранее GNeuro1)



- **GeNeuro SA, Швейцария**
- Моноклональное антитело, разработанное для взаимодействия с человеческим эндогенным ретровирусом (HERV), который, как считается, играет роль в развитии рассеянного склероза.
- Генетические элементы оболочек HERV являются наследственными и воспроизводятся после рождения.
- Белок вирусной оболочки, кодируемый одним HERV, был обнаружен в активных очагах рассеянного склероза – особенно в микрогии.
- Темелимаб разработан для нейтрализации этого белка и, таким образом, есть надежда, что он блокирует патологическое воспаление и облегчает восстановление миелиновой оболочки, покрывающей нервные волокна и поврежденной при РС.
- Агент также изучается при диабете 1 типа и других аутоиммунных заболеваниях.

Темелимаб (ранее GНbАС1)

- **Исследование IIb стадии CHANGE-MS и ANGEL-MS (2018-2019)**
- **270 пациентов**
- **Завершено досрочно в связи с выходом одной из компаний из партнёрства**
- **Последние данные – планировалось одноцентровое исследование начало планировалось на конец I квартала 2020 г в Швеции (в сотр. с Францией) – 12 мес.**

Блокаторы сфингозиновых рецепторов

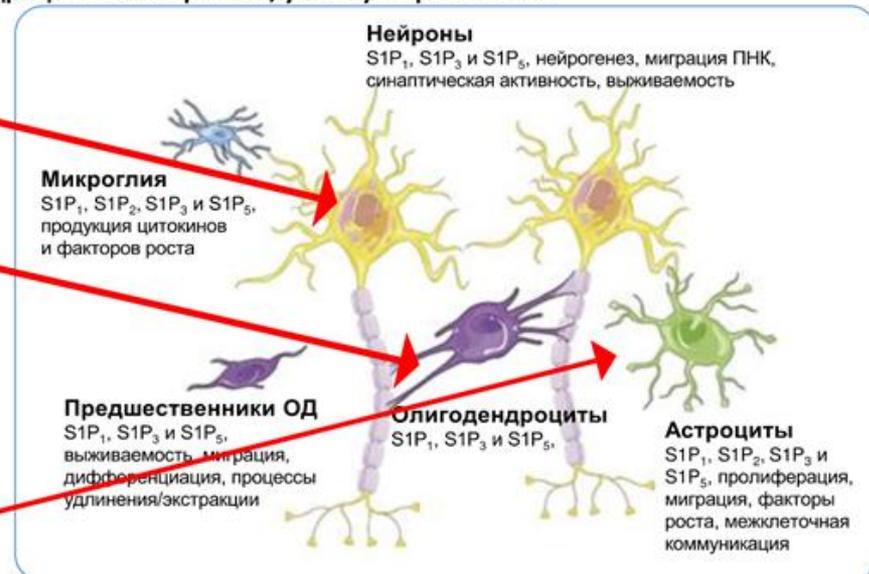
- **Озанимод (ранее RPC1063)**
- **Понесимод**

S1P рецепторы широко представлены в ЦНС, обеспечивая как про-, так и противовоспалительные эффекты

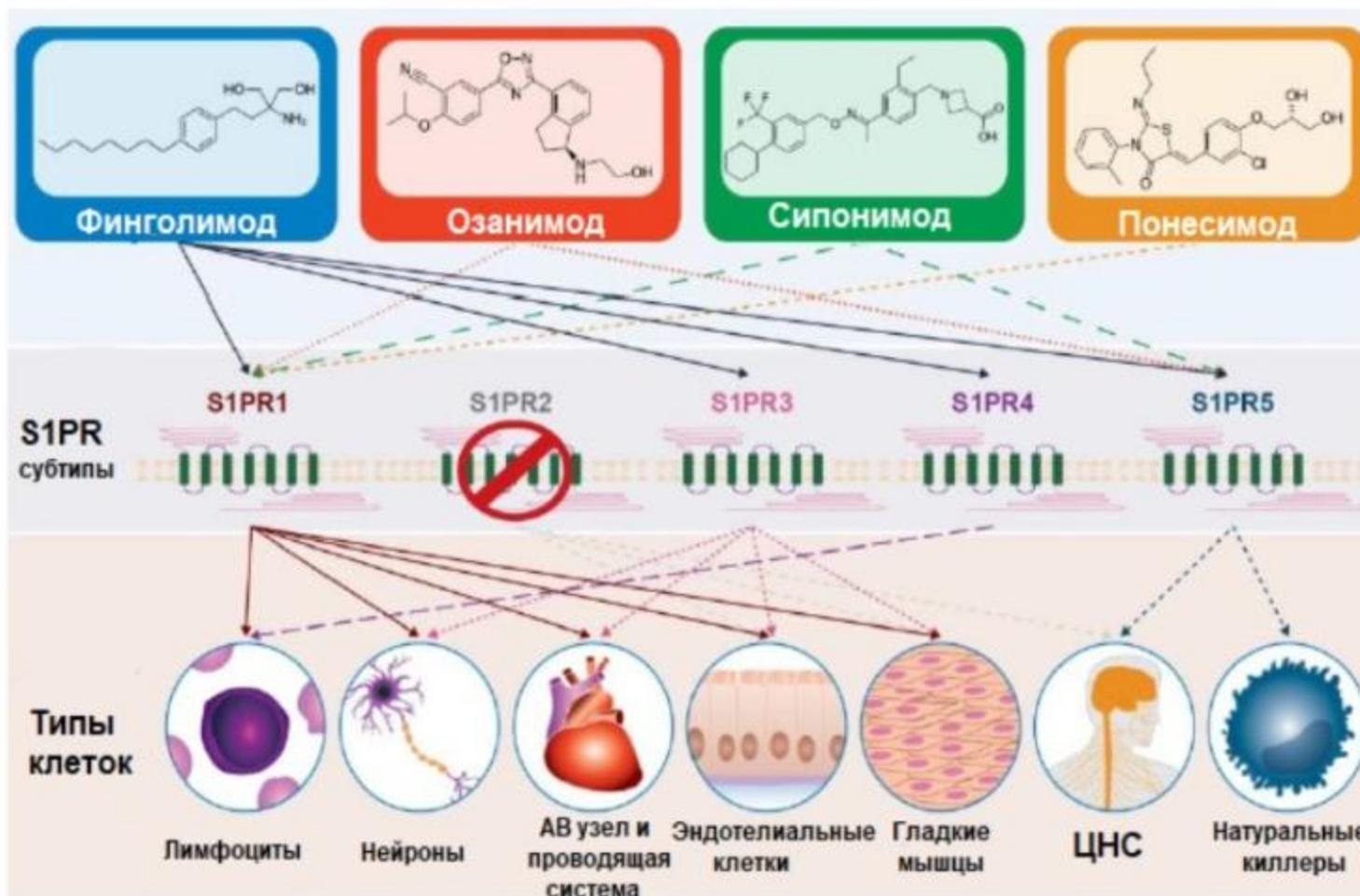
Четыре из 5 типов рецепторов обнаружены в ЦНС (S1P₁, S1P₂, S1P₃ и S1P₅).

Они экспрессируются на нейронах, астроцитах, олигодендроцитах и микроглии, участвуя в различных звеньях патогенеза РС.

- S1P₁ стимулирует **удлинение аксонов и дендритов**, S1P₂ и S1P₃ **ингибируют данный процесс**
- S1P₅ повышают **выживаемость зрелых олигодендроцитов** и **стимулируют процесс миелинизации**
- S1P₁ и S1P₃ участвуют в процессе **миграции астроцитов**, а также, вероятно, в **пролиферации астроцитов и астроглиозе**



Селективность одобренных и исследуемых модуляторов S1PR



РС – рассеянный склероз, S1PR – рецептор сфингозин-1-фосфата
Chaudhry BZ et al. Neurotherapeutics. 2017;14:859-873.

Озанимод

- Иммуномодулятор, селективный агонист сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1 и 5 подтипов (S1P1, S1P5), блокирующий выход активированных лимфоцитов (в основном субпопуляции Т-лимфоцитов) из лимфоузлов, снижая их концентрацию в крови. Препарат предназначен для перорального приема. Таким образом, снижается риск их проникновения в головной мозг в очаги демиелинизации и хронического воспаления.
- В настоящий момент препарат проходит клинические испытания у пациентов с рассеянным склерозом, язвенным колитом. В исследовании II/III фазы RADIANCE (RPC01-301) озанимод значительно снижал количество контрастных очагов на МРТ головного мозга, а также количество обострений у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующей формой течения рассеянного склероза.
- В исследованиях показано, что препарат снижает концентрации циркулирующих лимфоцитов примерно на 60-70%, что говорит о его высокой эффективности. Нежелательные явления на фоне приема озанимода отмечены в основном в виде назофарингита, головной боли, мочеполовых инфекций. Серьезных сердечно-сосудистых или инфекционных патологий зафиксировано не было. В отличие от своего предшественника, финголимода, для активации озанимода не требуется его фосфорилирование, что снижает риск значимого снижения сердечного ритма и печеночной токсичности.

Понесимод

- Лекарственный препарат – селективный агонист сфингозин-1-фосфатных рецепторов (S1P) для перорального приема. Эффект от препарата связан с блокадой выхода лимфоцитов из лимфоузлов и накоплением их в лимфоузлах. Это приводит к снижению концентрации активированных лимфоцитов в крови и в головном мозге. В отличие от своего предшественника – финголимода – понесимод показал более высокую избирательность в отношении S1P рецепторов, таким образом, снижая риск нежелательных явлений, связанных с активацией SP-рецепторов другого типа. Также, как было показано в экспериментальных исследованиях, препараты этой группы укрепляют стенки гематоэнцефалического барьера. В настоящий момент препарат проходит клинические испытания III фазы у пациентов с рассеянным склерозом и псориазом. В исследованиях II фазы в 2009-2011 годах показал уменьшение количества контрастных очагов по сравнению с плацебо у 464 пациентов с рассеянным склерозом.
- Нежелательные явления в клинических исследованиях были представлены в основном брадикардией (уменьшением сердечного ритма). Кроме того, отмечались такие явления как одышка и подъем печеночных ферментов. В целом, препарат имеет удовлетворительную переносимость.

19 марта 2021 года одобрен FDA

Другие таблетированные препараты

- Дироксимел фумарат (Vumerity™)
- Эвобрутиниб (M2951)
- Ибудиласт (MN-166)

Дироксимел фумарат

относится к тому же классу терапии РС, что и Tecfidera® от Biogen (диметилфумарат), но считается, что он вызывает меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как диарея, тошнота, рвота и боль в животе, чем Текфидера.

Текущее открытое исследование EVOLVE-MS-1 оценивает безопасность / переносимость и эффективность дироксимела фумарата в течение 96 недель у 503 человек с РРС. Все участники исследования фазы III получали дироксимел фумарат 462 мг два раза в день. Частота рецидивов снизилась примерно на 80% среди всей исследуемой группы по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, количество очагов, накапливающих контраст на МРТ, уменьшилось на 77% от исходного уровня для всей группы и на 96% от исходного уровня для лиц, которым был поставлен диагноз РС .

Ибудиласт

Ибудиласт (ibudilast, MN-166) — пероральный низкомолекулярный неселективный ингибитор фосфодиэстераз 3, 4, 10 и 11 (PDE3, PDE4, PDE10 и PDE11), функциональный антагонист толл-подобного рецептора 4 (TLR4), блокатор фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF). Лекарственное соединение, будучи первым в своем классе, **подавляет** и провоспалительные цитокины интерлейкин 1 бета (IL-1 β), фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин 6 (IL-6), стимулирует противовоспалительный цитокин интерлейкин 10 (IL-10), а также способствует активации нейтрофических факторов, необходимых для выживания и роста моторных нейронов. Ибудиласт, являясь глиальным аттенюатором, ослабляет активированные глиальные клетки, играющие важную роль при определенных неврологических патологиях.

Ибудиласт

«Официальная инструкция»

- улучшение цереброваскулярного расстройства,
- усиливающее действие на мозговой кровоток,
- снятие головокружения, вызванного последствием инфаркта головного мозга,
- ингибирование повреждений, вызванных глутаминовой кислотой на нервных клетках гиппокампа,
- подавление воспаления дыхательных путей,
- снятие гиперчувствительности дыхательных путей.

Ибудиласт*

Противовоспалительный препарат и ингибитор фосфодиэстеразы-4, используется в Японии и Корее для лечения бронхиальной астмы и постинсультных головокружений.

Тормозит миграцию макрофагов и проникает через ГЭБ.

Не показал в КИ 2 фазы SPRINT-MS эффективность при РРС в плане снижения числа активных очагов и частоты обострений.

Позитивный нейропротективный эффект на МРТ в виде снижения скорости атрофии мозга в целом на 48% (кортикальной атрофии на 80%) и трансформации T2 очагов в «черные дыры» в сравнении с плацебо-группой.

Частые побочные эффекты: диарея, сыпь, утомляемость, депрессия.

Fox R.J. et al. N Engl J Med. 2018; 379: 846-855;

Barkhof F. et al. Neurology. 2010; 74:1033-1040.

* Препарат на зарегистрирован на территории РФ

Исследования для прогрессирующих форм рассеянного склероза

- Мазатиниб (противоопухолевый) – показал в исследовании на 300 пациентах с ППРС и ВПРС замедление прогрессирования по сравнению с плацебо.
- Продолжается исследование III фазы

<https://cslide.ctimeetingtech.com/msdc2020/attendee/confcal/session/calendar/2020-09-13>

Исследования для пациентов с EDSS свыше 6,5 баллов

- Кладрибин
 - ChariotMS – 200 пациентов с EDSS от 6,5 до 8,5 баллов (оценка по 9 Peg Hole Test)
- Окрелизумаб
- Изменение электролитов и нейромедиаторов для того, чтобы улучшить функцию при ВПРС (доклиническая – I фаза)

Источники, где можно узнать о проводимых в мире и России клинических исследованиях:



- https://centrems.com/patients/clinical_researches/
- <https://neurology.ru/>
- <https://ihb.spb.ru/clinic/departments/sclerosis-center>
- <https://mstrust.org.uk/information-support/ms-drugs-treatments/drugs-in-development>
- <https://ectrims.eu/ms-clinical-trials-and-guidelines/>



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА
ИМ. Н. П. БЕХТЕРЕВОЙ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК



ECTRIMS
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS



<https://mstrust.org.uk/information-support/ms-drugs-treatments/drugs-in-development>

- Исследования ПИТРС при ремиттирующем рассеянном склерозе

Drug in development	Status
ATX-MS-1467	Phase II
Diroximel fumarate (ALKS 8700)	Appraisal
Evobrutinib	Phase III
Fenebrutinib	Phase III
Ixazomib	Phase I
Orelabrutinib	Phase II
Remibrutinib	Phase III
Tolebrutinib	Phase III
Ublituximab	Phase III
Vidofludimus calcium	Phase III



<https://mstrust.org.uk/information-support/ms-drugs-treatments/drugs-in-development>

- Исследования ПИТРС при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе

Drug in development	Status
Cladribine (Mavenclad)	Phase II
Ibudilast	Phase II
Ixazomib	Phase I
Masitinib	Phase III
Simvastatin	Phase III
Tolebrutinib	Phase III
Vidofludimus calcium	Phase II



<https://mstrust.org.uk/information-support/ms-drugs-treatments/drugs-in-development>

- Исследования ПИТРС при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе

Drug in development	Status
Cladribine (Mavenclad)	Phase II
Fenebrutinib	Phase III
Ibudilast	Phase II
Ixazomib	Phase I
Masitinib	Phase III
Ocrelizumab (Ocrevus)	Phase III
Tolebrutinib	Phase III
Vidofludimus calcium	Phase II



<https://mstrust.org.uk/information-support/ms-drugs-treatments/drugs-in-development>

- Исследования ПИТРС для восстановления миелина и нейропротекции

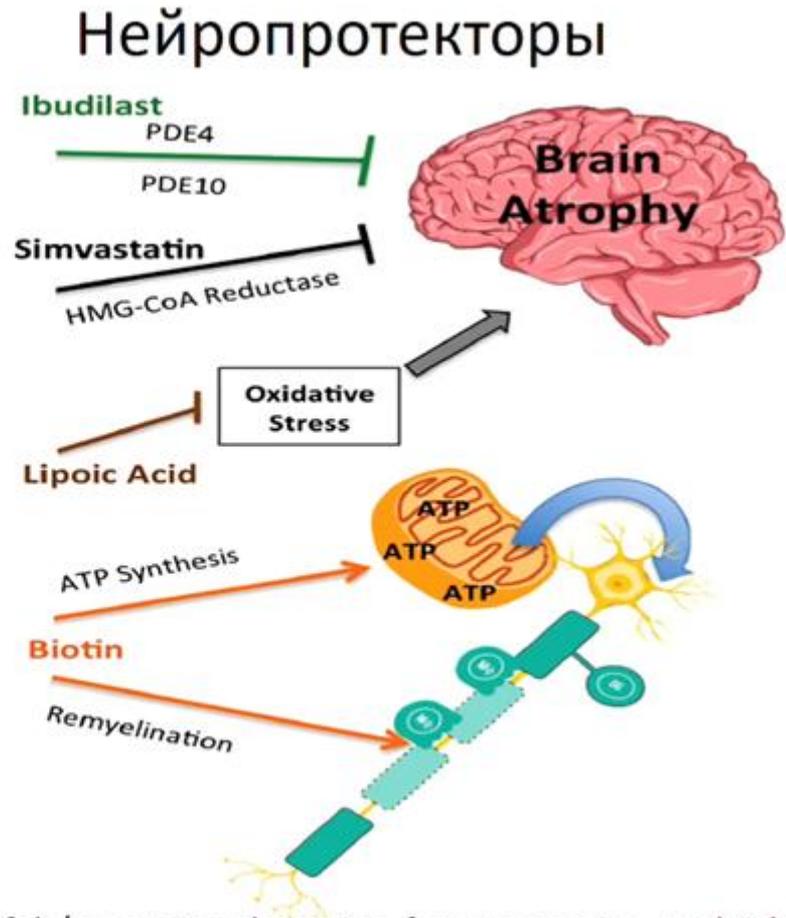
Myelin repair or neuroprotection

Drug in development	Status
Clemastine	Phase II
Ibutilast	Phase II
Lipoic acid	Phase II
Metformin	Phase II
Temelimab	Phase II

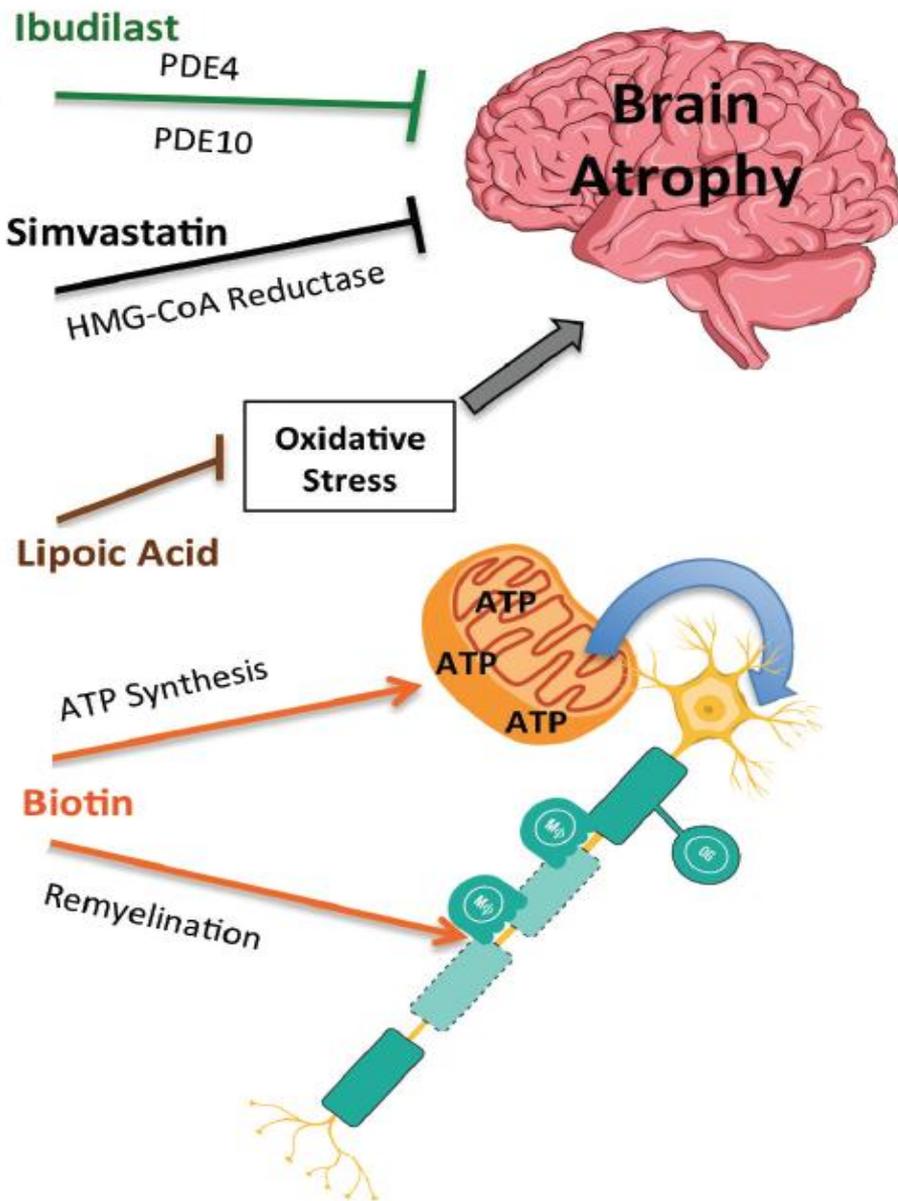
Помощь нейронам с помощью лекарственных средств

Продолжаются исследования

Пока доказательств недостаточно



Нейропротекция



Клеточная атрофия

Препараты в РФ, позиционирующие себя как препараты, препятствующие атрофии:

- Церебролизин
- Кортексин
- Актовегин

Энергетический дефицит АТФ

Препараты в РФ, позиционирующие себя как препараты, влияющие на содержание АТФ:

- Мексидол и его аналоги
- Элькар (L-карнитин)
- Милдронат (мельдоний)
- Цитофлавин
- Нанотропил/Актитропил/Фенотропил



**Самарский областной
лечебно-консультативный
центр для больных с
рассеянным склерозом**

8 917 039 56 46

- Нилов Алексей Иванович
- Курапов Михаил Александрович
- Баранова Ольга Михайловна

Спасибо за внимание!



Парам-парам-пам



ВСЁ!