© Симанив Т.О., Захарова М.Н., Сапожников К.В., Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Мироненко

Эффективность и безопасность пегилированных форм интерферона в лечении ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых пациентов: результаты скорректированного непрямого сравнения

Т.О. Симанив[1], М.Н. Захарова[1], К.В. Сапожников[2], Д.Г. Толкачева[3], В.Д. Соколова[4], Н.А. Саблева[3], О.Н. Мироненко[3], Т.В. Химич[3]

[1]Научный центр неврологии, Москва, Россия;
[2]Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
[3]Северо-Западный институт управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;
[4]Университет Монаша, Мельбурн, Австралия

Аннотация

Введение. *Препараты интерферона-β зарекомендовали себя как эффективные и безопасные препараты в лечении ремиттирующего рассеянного склероза (РРС). С целью повышения приверженности пациентов разработаны пегилированные формы интерферона. Прямого сравнения эффективности и безопасности пегилированных интерферонов между собой не проводилось.*

Цель: *оценка эффективности и безопасности применения сампэгинтерферона-β1a (СПИ) по сравнению с пэгинтерфероном-β1a (ПИ) у взрослых пациентов с РРС.*

Материал и методы. *Проведён систематический поиск рандомизированных клинических исследований в электронных базах данных PubMed, Embase и eLIBRARY.RU. Эффективность оценивали по доле пациентов с обострениями и среднегодовой частоте обострений на 1-м и 2-м годах терапии; безопасность – по числу пациентов с нежелательными явлениями (НЯ), серьёзными НЯ, любыми НЯ, приведшими к отмене терапии. Сравнительная оценка клинической эффективности пегилированных форм ИФН проводилась попарно методом скорректированного непрямого сравнения. Для оценки эффективности были выдвинуты гипотезы неменьшей эффективности и превосходства СПИ по сравнению с ПИ.*

Результаты. *По результатам систематического обзора были отобраны 4 статьи, описывающие результаты исследования III фазы для ПИ и исследования II–III фазы для СПИ. Общее количество участников в группе ПИ с режимом применения 1 раз в 2 нед – 512 человек, в группе СПИ в дозе 240 мкг – 114 человек. По результатам проведённого анализа подтверждена гипотеза неменьшей эффективности, но не гипотеза превосходства по эффективности препарата СПИ по сравнению с ПИ. Также подтверждена гипотеза превосходства СПИ над ПИ по безопасности, выражающаяся в значимо меньшей частоте серьёзных и любых НЯ, приведших к отмене терапии.*

Выводы. *По доле пациентов с обострениями и среднегодовой частоте обострений за 1 и 2 года терапии СПИ не менее эффективен, чем ПИ. Применение СПИ является более безопасным, чем ПИ, поскольку характеризуется существенно меньшими шансами развития серьёзных НЯ и любых НЯ, приводящих к отмене терапии.*

Ключевые слова*: рассеянный склероз; иммуномодулирующая терапия; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, пегилированные интерфероны; пэгинтерферон-бета 1a; сампэгинтерферон-бета 1a; непрямое сравнение; эффективность; безопасность*

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Сапожников К.В., Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Мироненко О.Н., Химич Т.В. являлись сотрудниками АО «Биокад» на момент проведения исследования.

Адрес для корреспонденции: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: simaniv@neurology.ru. Симанив Т.О.

Для цитирования: Симанив Т.О., Захарова М.Н., Сапожников К.В., Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Мироненко О.Н., Химич Т.В. Эффективность и безопасность пегилированных форм интерферона в лечении ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых пациентов: результаты скорректированного непрямого сравнения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(1):44–54.

DOI: https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.5

Поступила 19.12.2023 / Принята в печать 12.02.2024 / Опубликована 25.03.2024

Efficacy and Safety of PEGylated Interferons for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adult Patients: Results of Matching-Adjusted Indirect Comparison

Taras O. Simaniv[1], Maria N. Zakharova[1], Kirill V. Sapozhnikov[2], Daria G. Tolkacheva[3], Valeria D. Sokolova[4], Natalia A. Sableva[3], Olga N. Mironenko[3], Taras V. Khimich[3]

[1]Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
[2]Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[3]North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia;
[4]Monash University, Melbourne, Australia

Abstract

Introduction. *Beta interferons are effective and safe agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). PEGylated interferons have been developed in order to increase patient adherence. Direct comparisons of the efficacy and safety of PEGylated interferons have not yet been conducted.*

Our ***objective*** *was to evaluate the efficacy and safety of SamPEG-IFN-β1a versus PEG-IFN-β1a in adult patients with RRMS.*

Materials and methods. *We conducted a systematic search of randomized clinical trials (RCTs) using the PubMed, Embase and eLIBRARY.RU databases. Efficacy was assessed based on the proportion of patients with disease relapses and the annualized relapse rate (ARR) during the 1st and the 2nd years of treatment. Safety was assessed by the number of patients with adverse events (AEs), serious AEs (SAEs), and any AEs that led to the treatment discontinuation. We conducted pairwise matching-adjusted indirect comparison (MAIC) to assess comparative efficacy of PEGylated IFNs. To evaluate the efficacy, hypotheses of non-inferiority of SamPEG-IFN-β1a to PEG-IFN-β1a and superiority of SamPEG-IFN-β1a over PEG-IFN-β1a were tested.*

Results. *Based on results of the systematic review, four articles were selected wherein the results of phase 3 clinical trial of PEG-IFN-β1a and phase 2–3 clinical trial of SamPEG-IFN-β1a were described. In PEG-IFN-β1a group (n = 512) the agent was administered once every 2 weeks, in SamPEGIFN-β1a group (n = 114) the agent was administered at a dose of 240 μg. The analysis results confirmed the hypothesis of SamPEG-IFN-β1a non-inferiority to PEG-IFN-β1a in efficacy, while SamPEG-IFN-β1a superiority over PEG-IFN-β1a in efficacy was not confirmed. The hypothesis of SamPEG-IFN-β1a superiority over PEG-IFN-β1a in safety was also confirmed based on a significantly lower incidence of SAEs and any AEs that led to treatment discontinuation.*

Conclusions. *The proportion of patients with relapses and the ARR in 1 year and in 2 years of therapy indicates that SamPEG-IFN-β1a is non-inferior to PEG-IFN-β1a in efficacy. SamPEG-IFN-B1a demonstrated a more favourable safety profile than PEG-IFN-B1a as showing less odds of SAEs and AEs leading to treatment discontinuation.*

Keywords*: multiple sclerosis; immunomodulatory therapy; DMDs; PEGylated interferons; PEG-IFN-β1a; SamPEG-IFN-β1a; indirect comparison; efficacy; safety*

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. Sapozhnikov K.V., Tolkacheva D.G., Sokolova V.D., Sableva N.A., Mironenko O.N., Khimich T.V. were employees of JSC Biocad at the time of the study.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology.
E-mail: simaniv@neurology.ru. Simaniv T.O.

For citation: Simaniv T.O., Zakharova M.N., Sapozhnikov K.V., Tolkacheva D.G., Sokolova V.D., Sableva N.A., Mironenko O.N., Khimich T.V. Efficacy and safety of pegylated interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis in adult patients: results of matching-adjusted indirect comparison. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2024;18(1):44–54. (In Russ.)

DOI: https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.5

Received 19.12.2023 / Accepted 12.02.2024 / Published 25.03.2024

Введение

Препараты интерферона-β (ИФН-β) зарекомендовали себя как эффективные и безопасные лекарственные средства в лечении ремиттирующего рассеянного склероза (РРС). Тем не менее необходимость частого введения, а также известные нежелательные реакции (НР), в том числе в месте инъекции, приводят к снижению приверженности пациентов терапии, что в свою очередь повышает риск развития обострения. С целью повышения приверженности пациентов разработаны пегилированные формы ИФН: пэгинтерферон-β1a (ПИ) и сампэгинтерферон-β1a (СПИ). Обе опции терапии по механизму действия аналогичны ИФН-β, относятся к препаратам, изменяющим течение рассеянного склероза (ПИТРС), и могут быть назначены в качестве терапии 1-й линии пациентам с РРС старше 18 лет [1–3].

Пегилирование ИФН существенно увеличивает гидродинамический радиус молекулы, что приводит к улучшению фармакокинетики, снижению колебаний концентрации ИФН в крови, снижению рецептор- и антитело-опосредованного клиренса и протеолиза, повышению периода полужизни молекулы в организме и общему увеличению активности *in vivo* (при снижении активности *in vitro*). Особенностью пегилированных ИФН-β является конъюгация с молекулой ПЭГ с молекулярной массой, увеличенной до 30 кДа, за счёт чего они могут применяться 1 раз в 14 дней. СПИ отличается внутримышечным путём введения [1, 2]. Кроме того, пегилирование ИФН может потенциально снизить антигенность белка, поскольку ПЭГ способен блокировать распознавание антигенных эпитопов в молекуле ИФН со стороны иммунной системы. К тому же пегилирование способствует увеличению растворимости и стабильности белков и особенно полезно в процессе изготовления готовой лекарственной формы терапевтического белка и при её хранении [1].

ПИ является первым в группе пегилированным ИФН, применяемым в терапии пациентов с РРС. Его внедрение в лечебный процесс позволило не только снизить частоту регистрируемых НР, но и повысить комплаенс пациентов [3]. В России на момент проведения систематического поиска и синтеза была зарегистрирована подкожная форма данного препарата (Плегриди, «Biogen IDEC, Ltd.»). Внутримышечная форма была зарегистрирована в 2023 г. и, согласно общей характеристике лекарственного препарата, биоэквивалентна подкожной форме[1].

СПИ – следующий в ряду пегилированных ИФН [1], зарегистрирован в 2023 г. (Тенексиа, АО «Биокад»). Препарат показал преимущество по показателям эффективности в сравнении с низкодозным ИФН-β [2], однако прямого его сравнения с ПИ не проводилось, что и обусловило актуальность настоящего исследования.

Цель данного исследования заключалась в оценке клинической эффективности и безопасности применения СПИ по сравнению с ПИ у взрослых пациентов с РРС с помощью синтеза доказательств на основе скорректированного непрямого сравнения.

Материал и методы

Систематический обзор литературы

Три независимых исследователя проводили систематический поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) в электронных базах PubMed, Embase, eLIBRARY.RU для формирования доказательной базы по клинической эффективности и безопасности СПИ и ПИ. Дата поиска: 04.02.2022. Стратегия поиска представлена в Приложении 1 на сайте журнала. Отбор публикаций проводился двумя независимыми исследова-телями с помощью программ «EndNote X9.2» и «MS Excel».

В систематический обзор и дальнейший синтез доказательств включали публикации, описывающие результаты РКИ II и III фаз для СПИ и ПИ. Эффективность оценивали с помощью доли пациентов с обострениями и среднегодовой частоты обострений (СЧО) на 1-м и 2-м годах терапии, безопасность – по числу пациентов с нежелательными явлениями (НЯ), серьёзными НЯ (СНЯ), любыми НЯ, приведшими к отмене терапии в том же периоде. Дополнительно был проведён анализ по результатам оценки этих показателей за 2 года лечения.

Целевая популяция определялась взрослыми пациентами с РРС с признаками активности заболевания по данным клинического обследования или данным визуализирующих методов диагностики, не имевшими опыта предшествующей терапии ИФН (ИФН-β1a, ИФН-β1b) либо прекратившими терапию ИФН не менее чем за 6 мес до включения в РКИ.

После отбора публикаций была проведена оценка клинической и методологической гетерогенности, оценка риска систематической ошибки выполнена при помощи инструмента Кокрановского сообщества Risk of bias tool (RoB2) [4].

При отсутствии данных об общем числе обострений в группе компаратора проведена аппроксимация данного показателя из доверительного интервала (ДИ) СЧО через формулу её стандартной ошибки.

Синтез доказательств

Сравнительная оценка клинической эффективности пегилированных форм ИФН проводилась попарно методом скорректированного непрямого сравнения без якоря ввиду отсутствия общего компаратора. Для оценки эффективности были выдвинуты гипотезы неменьшей эффективности и превосходства СПИ по сравнению с ПИ. В качестве границ неменьшей эффективности и превосходства для горизонтов оценки в 1-й и 2-й годы терапии были взяты границы ДИ относительной эффективности ПИ по сравнению с плацебо и отсроченным лечением соответственно, полученные в исследовании ADVANCE [5, 6] (табл. 1). Для каждого показателя безопасности

[1] Плегриди, 125 мкг, раствор для внутримышечного введения. Общая характеристика лекарственного препарата ЛП-№(003419)-(РГ-RU).
URL: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

Таблица 1. Границы неменьшей эффективности и превосходства для сравнения СПИ и ПИ на горизонтах 1 и 2 лет лечения

Table 1. Margins for non-inferiority of SamPEG-IFN-β1a to PEG-IFN-β1a and for superiority of SamPEG-IFN-β1a over PEG-IFN-β1a at year 1 and year 2 of the treatment

Показатель Parameter	Период оценки Assessment time point	Граница неменьшей эффективности Non-inferiority margin	Граница превосходства Superiority margin
Отношение СЧО ARR ratio	1 год I 1 year	≤ 2,0	≤ 0,5
	2 года I 2 years	≤ 2,0	≤ 0,5
ОШ обострений Relapse Odds Ratio	1 год I 1 year	≤ 2,5	≤ 0,4
	2 года I 2 years	≤ 2,5	≤ 0,4

тестировалась гипотеза превосходства без использования порогового значения.

Анализ данных проведён в среде R-Studio 2022.07.2 (язык R 4.2.1, пакет «maic»). Для оценки эффективности и безопасности СПИ использовали набор индивидуальных данных пациентов, получавших СПИ в рамках исследования BCD-054-2 (реестровый номер 237 от 28.04.2017). Модификаторы эффекта включали в себя все возможные предикторы СЧО у пациентов с РРС; их список был подготовлен до начала анализа. Проведено взвешивание популяции из исследования СПИ по выбранным модификаторам эффекта по методу Ньютона–Рафсона, после чего выполнен расчёт скорректированного и нескорректированного отношения шансов (ОШ) долей пациентов с обострениями или НЯ на 1-м и 2-м годах терапии при помощи логистической регрессии с оценкой робастных ДИ. Адекватность коррекции по модификаторам эффекта оценивали с помощью расчёта эффективного размера выборки и сравнения его с исходным размером выборки СПИ.

Результаты

Результаты систематического поиска

По результатам систематического обзора были отобраны 5 статей (3 – на английском языке, 2 – на русском), описывающие результаты исследования III фазы для ПИ (ADVANCE) [5–7] и исследования II–III фазы для СПИ (NCT02744222) [1, 2]. Результаты отбора публикаций представлены на сайте журнала в Приложении 2 в виде диаграммы PRISMA.

Характеристика отобранных исследований и целевой популяции

В РКИ ADVANCE проводилось двойное слепое контролируемое сравнение эффекта двух дозировок ПИ с группой плацебо, общее количество участников с режимом применения 1 раз в 2 нед составило 512 человек. В РКИ NCT02744222 эффект двух дозировок СПИ также сравни-

Таблица 2. Популяционные характеристики пациентов, получавших СПИ и ПИ

Table 2. Population parameters in SamPEG-IFN-β1a and PEG-IFN-β1a trials

Показатель Parameter	Пациенты, получавшие СПИ Patients receiving SamPEG-IFN-β1a	Пациенты, получавшие ПИ Patients receiving PEG-IFN-β1a
Число пациентов I Number of participants	114	512
Возраст, лет; *M* ± σ I Age, years; *M* ± σ	33,8 ± 9,0	36,9 ± 9,8
Женщины, *n* (%) I Females, *n* (%)	75 (65,8%)	361 (70,5%)
Шкала EDSS на скрининге, баллы; *M* ± σ Screening EDSS score; *M* ± σ	2,43 ± 1,00	2,47 ± 1,26
Длительность РС с момента установки диагноза, лет; *M* ± σ Confirmed MS diagnosis, years ago; *M* ± σ	1,5 ± 2,2	4,0 ± 5,1
Длительность РС с момента первых симптомов, лет; *M* ± σ MS symptom onset, years ago; *M* ± σ	5,5 ± 5,5	6,9 ± 6,6
Пациенты с предшествующей терапией ПИТРС, *n* (%) DMD-experienced patients, *n* (%)	29 (24,6%)	95 (18,6%)
Число обострений за последний год; *M* ± σ Relapse rate in the last year; *M* ± σ	1,3 ± 0,6	2,6 ± 1,0
Число очагов в Т2-режиме МРТ; *M* ± σ T2-weighted MRI lesions; *M* ± σ	50,7 ± 41,5	48,1 ± 36,8
Число очагов, накапливающих контраст, в Т1-режиме МРТ; *M* ± σ Contrast-enhancing lesions in T1-weighted MRI; *M* ± σ	1,3 ± 3,4	1,2 ± 3,4
Пациенты без Gd^+-очагов на МРТ при скрининге, *n* (%) Patients without GD^+ MRI lesions at screening, *n* (%)	73 (64,0%)	334 (65,2%)

Примечание. *M* — среднее, σ — среднеквадратичное отклонение.

Note. *M* — mean value, σ — standard deviation.

Таблица 3. Основные точки эффективности пегилированных форм ИФН
Table 3. Primary efficacy endpoints for PEGylated IFNs

Показатель Parameter	Период оценки Assessment time point	Пациенты, получавшие СПИ Patients receiving SamPEG-IFN-β1a	Пациенты, получавшие ПИ Patients receiving PEG-IFN-β1a
СЧО, обострений/лет, среднее (95% ДИ) ARR, relapses/year (95% CI)	1 год I 1 year	0,13 (0,08–0,23)	0,26 (0,21–0,32)
	2 года I 2 years	0,11 (0,07–0,17)	0,22 (0,18–0,27)
Доля пациентов с обострениями, *n/N* (%) Proportion of patients with relapses, *n/N* (%)	1 год I 1 year	13/114 (11,4%)	90/512 (17,6%)
	2 года I 2 years	19/114 (16,7%)	124/512 (24,2%)
Доля пациентов с любым НЯ, *n/N* (%) Proportion of patients with any AE, *n/N* (%)	1 год I 1 year	108/114 (94,7%)	481/512 (93,9%)
	2 года I 2 years	109/114 (95,6%)	699/740 (94,5%)
Доля пациентов с любым СНЯ, *n/N* (%) Proportion of patients with any SAE, *n/N* (%)	1 год I 1 year	1/114 (0,9%)	55/512 (10,7%)
	2 года I 2 years	4/114 (3,5%)	120/740 (16,2%)
Доля пациентов с НЯ/СНЯ, приведшим к отмене терапии, *n/N* (%) Proportion of patients with AEs/SAEs led to treatment discontinuation, *n/N* (%)	1 год I 1 year	2/114 (1,8%)	25/512 (4,9%)
	2 года I 2 years	2/114 (1,8%)	41/740 (5,5%)

Примечание. *n* — количество пациентов с зарегистрированным событием; *N* — общее количество наблюдений; % – доля пациентов с зарегистрированным событием от общего числа пациентов.

Note. *n* — number of patients with a registered event; *N* — total number of observations; % – proportion of patients with a registered event in the total number of patients.

вали с плацебо и дополнительно с внутримышечным введением ИФН-β1a, общее количество участников в группе СПИ 240 мкг составило 114 человек.

Данные об исходных характеристиках участников по каждому исследованию представлены в табл. 2.

Оценка выбранных точек эффективности

Оценка исходных данных эффективности и безопасности пегилированных форм ИФН представлена в табл. 3. Для группы СПИ СЧО рассчитана на базе данных популяции пациентов, получивших хотя бы 1 дозу препарата на момент внесения данных последнего пациента, как отношение общего числа обострений за период к общему числу пациенто-лет наблюдения. Для 1-го года терапии число обострений составило 14, суммарное время наблюдения – 104,26 пациенто-лет; для 2-го года – 22 и 194,49 соответственно.

Оценка систематической ошибки

Оба РКИ – NCT00906399[2] и NCT02744222[3] – имели низкий риск систематической ошибки [7, 8], см. Приложение 3 на сайте журнала.

Модификаторы эффекта

Для достижения сопоставимости сравниваемых популяций в качестве модификаторов эффекта были выбраны следующие показатели, оценённые на момент скрининга: возраст пациента, баллы по EDSS и число обострений за последний год. Выбор данных критериев основывался на клинических рекомендациях по рассеянному склерозу.

ПИТРС 1-й линии для каждого пациента регламентируется в соответствии с типом течения рассеянного склероза, возрастом пациента и уровнем инвалидизации по шкале EDSS. В связи с тем, что в РРС выделяют особую быстро прогрессирующую форму, которая определяется в том числе по числу обострений в течение 1 года наблюдений и при которой не рекомендовано назначение ПИТРС 1-й линии, критерий «число обострений за последний год»ыл отнесён к уравновешивающим. Описательные статистические показатели для всех модификаторов эффекта были также приведены в исследовании ADVANCE [5, 7].

Результаты скорректированного непрямого сравнения

Целевые значения описательных статистических показателей для модификаторов эффекта, а также их значения для группы СПИ до и после проведения коррекции приведены в табл. 4. Эффективный размер выборки составил 77 пациентов, что может расцениваться как незначительное отклонение от размера выборки СПИ (n = 114).

Результаты скорректированного непрямого сравнения точек эффективности представлены на рис. 1 и 2. Результаты скорректированного непрямого сравнения точек безопасности представлены на рис. 3.

Таким образом, по результатам проведённого анализа нами подтверждена гипотеза неменьшей эффективности, но не подтверждена гипотеза превосходства по эффективности препарата СПИ по сравнению с ПИ. Также нами подтверждена гипотеза превосходства СПИ над ПИ по безопасности, выражающаяся в значимо меньшей

[2] Efficacy and Safety Study of Peginterferon Beta-1a in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis (ADVANCE). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00906399
[3] Comparative Clinical Trial to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerance of BCD-054 and Avonex® for Treatment of Patients with Remitting-relapsing Multiple Sclerosis. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02744222

Таблица 4. Целевые и средние значения для модификаторов эффекта в популяции пациентов, получающих СПИ, до и после коррекции

Table 4. Target and mean values of effect modifiers in SamPEG-IFN-β1a group prior to and after adjustment

Модификатор эффекта Effect modifier	Целевое значение Target value	Нескорректированное значение Unadjusted value	Скорректированное значение Adjusted value
Значение по шкале EDSS на скрининге, баллы EDSS score	2,47	2,4	2,4699
Возраст, лет Age, years	36,9	33,8	36,8997
Число обострений за последний год Relapse rate in the last year	1,6	1,3	1,6000

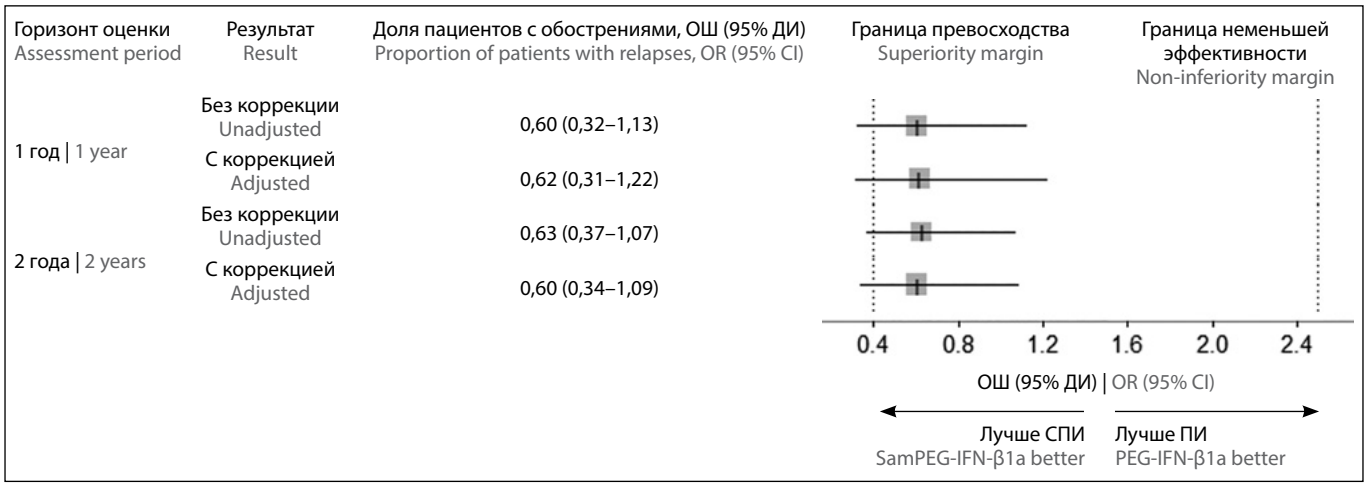

Рис. 1. Результаты непрямого сравнения пегилированных интерферонов по шансам наступления обострений РС.

Fig. 1. SamPEG-IFN-β1a vs PEG-IFN-β1a: odds ratio for relapses of multiple sclerosis.

Note: CI – confidence interval; OR – odds ratio.

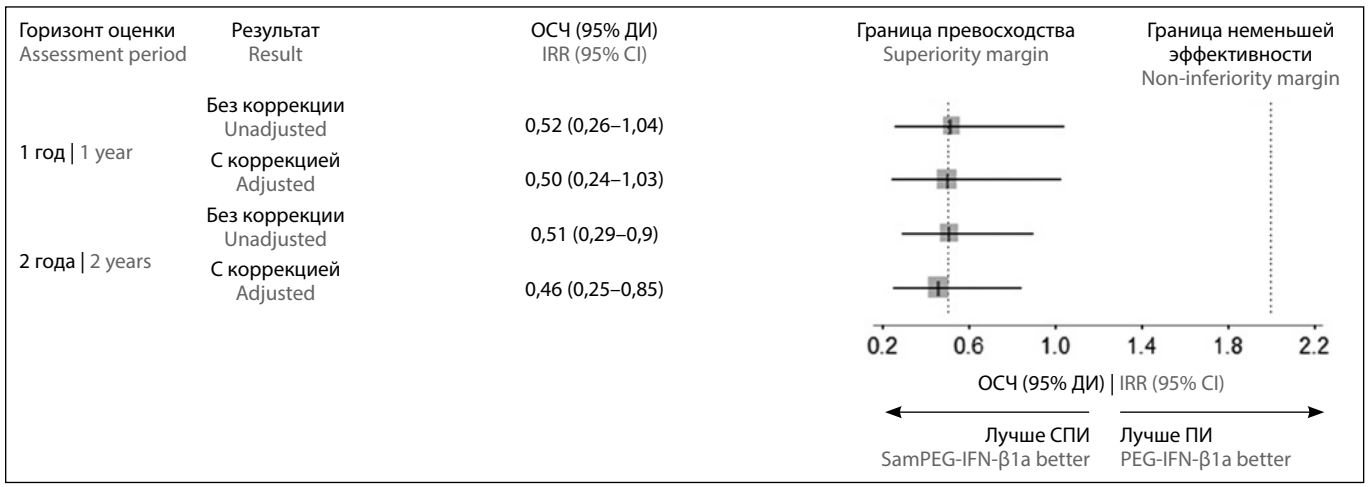

Рис. 2. Результаты непрямого сравнения пегилированных интерферонов по среднегодовой частоте обострений у пациентов с РС.
ОСЧ – отношение среднегодовых частот.

Fig. 2. SamPEG-IFN-β1a vs PEG-IFN-β1a: annualized relapse rate.

IRR – incidence rate ratio.

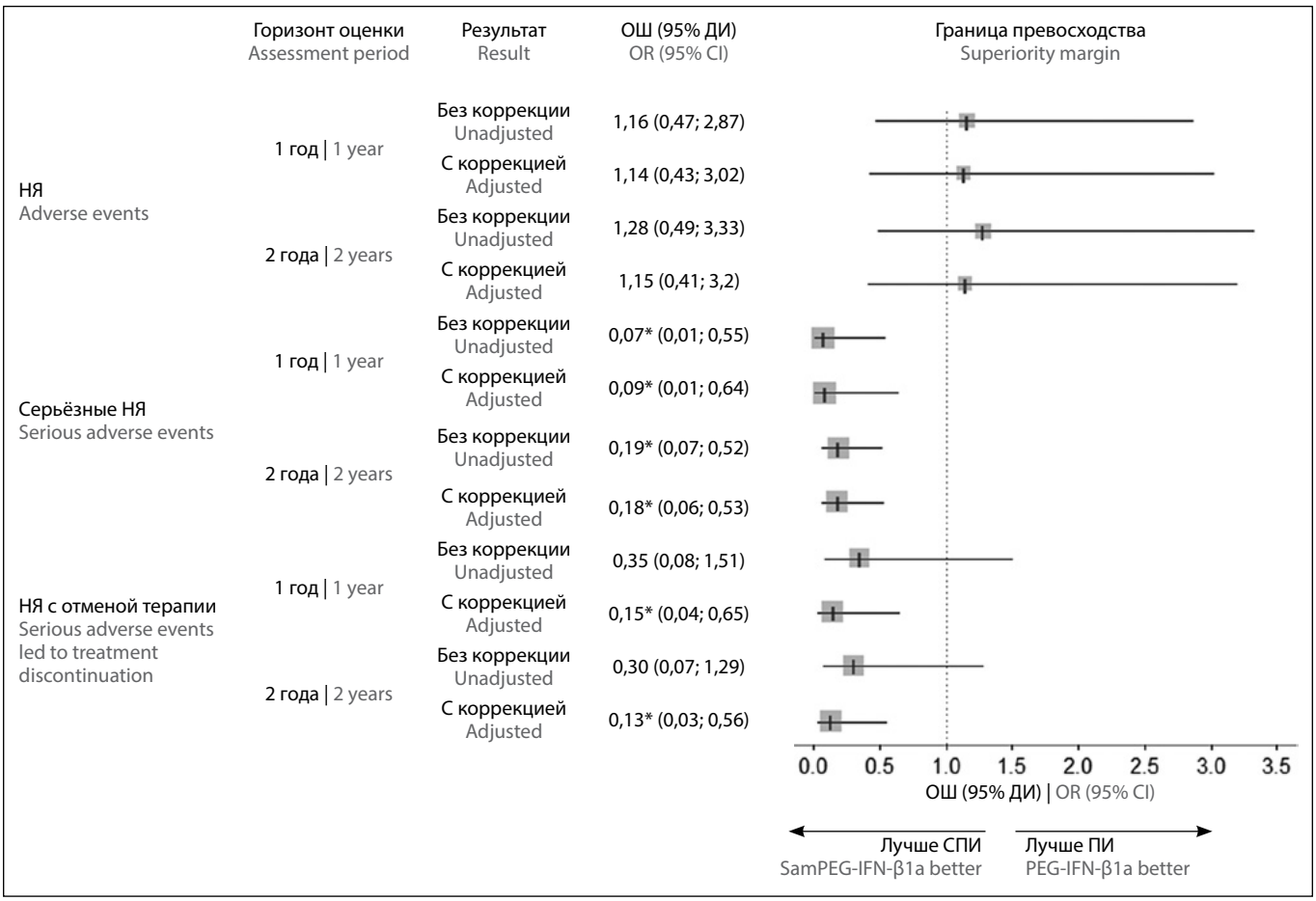

Рис. 3. Результаты непрямого сравнения пегилированных интерферонов по шансам наступления различных категорий НЯ.
*Статистически значимые различия.

Fig. 3. SamPEG-IFN-β1a vs PEG-IFN-β1a: odds ratio for various categories of adverse events.
*Statistically significant difference.

частоте СНЯ и любых НЯ, приведших в отмене терапии.

Обсуждение

Препараты ИФН-β зарекомендовали себя как эффективные и безопасные, сохраняющие важную роль в лечении РРС[4]. Механизм действия препаратов ИФН-β одинаковый, они различаются по режиму дозирования и способу введения: ИФН-β1b и ИФН-β1a подкожно используют в высоких дозах при частом введении (высокодозные ИФН-β), ИФН-β1a внутримышечно – в относительно небольшой дозировке (низкодозный ИФН-β), ПИ вводится как подкожно, так и внутримышечно 1 раз в 2 нед [3]. СПИ вводится 1 раз в 2 нед внутримышечно, что позволяет увеличить интервалы между инъекциями и повысить приверженность пациентов терапии из-за уменьшения частоты развития местных НЯ [1, 2].

Настоящее скорректированное непрямое сравнение оценивало клиническую эффективность и безопасность применения СПИ по сравнению с ПИ у взрослых пациентов с РРС с признаками активности заболевания по данным клинического обследования или данным визуализирующих методов диагностики, не имевших опыта предшествующей терапии ИФН (ИФН-β1a, ИФН-β1b) либо прекративших терапию ИФН не менее чем за 6 мес до включения в РКИ. Результаты проведённого анализа продемонстрировали неменьшую эффективность СПИ по сравнению ПИ у данной популяции пациентов. Оценка эффективности проводилась по доле пациентов с обострениями и СЧО за 1 и 2 года терапии, что соответствует одному из параметров оценки эффективности терапии ПИТРС по критериям НДАЗ (нет данных за активность заболевания), согласно которым оптимальным ответом на терапию ПИТРС является отсутствие обострений, отсутствие прогрессирования неврологического дефицита в течение периода наблюдения, отсутствие активности по данным МРТ. Оценка безопасности включала в себя пациентов с НЯ, СНЯ, а также НЯ, приведшими к отмене терапии. В исследовании СПИ степень тяжести любого зарегистрированного НЯ или лабораторного отклонения оценивалась в соответствии с классификацией CTCAE, рекомендованной Национальным институтом онкологии США и используемой в европейских РКИ [2].

[4] Клинические рекомендации МЗ РФ «Рассеянный склероз» 2022, дата размещения 13.07.2022.

В литературе отсутствуют сведения о прямом сравнении пегилированных форм ИФН-β для лечения РРС, что обусловливает актуальность дальнейших исследований с целью получения результатов прямых сравнений. Имеющиеся данные сравнительных метаанализов по применению непегилированных форм ИФН-β показывают, что их клиническая эффективность является сопоставимой. Так, в метаанализе T.R. Einarson и соавт. показано, что препараты Авонекс (низкодозный ИФН-β1a), Ребиф (высокодозный ИФН-β1a) и Бетаферон (высокодозный ИФН-β1b) имели схожие клинические профили [9]. При этом имеются данные, согласно которым применение высокодозных ИФН-β является более эффективной опцией в сравнении с низкодозными ИФН-β. В систематическом обзоре сравнительных исследований BJ. Oliver и соавт. показано, что лечение высокими дозами ИФН-β продемонстрировало более эффективный контроль рецидивов и стабильность показателей МРТ по сравнению с лечением низкими дозами ИФН-β [10]. Результаты прямого сравнительного исследования EVIDENCE показали, что лечение РРС высокодозным ИФН-β1a подкожно было ассоциировано со значительным снижением клинических и визуализационных показателей активности заболевания в течение 1–2 лет по сравнению с внутримышечным введением низкодозного ИФН-β1a [11]. Последние данные по эффективности СПИ в дозе 240 мкг доказали превосходство по эффективности по сравнению с низкодозным ИФН-β1a по времени до первого обострения [2].

Препараты непегилированных форм ИФН-β зарекомендовали себя как эффективные и безопасные препараты, которые сохраняют важную роль в лечении РРС [3]. Тем не менее необходимость их частого введения приводит к снижению приверженности пациентов терапии. СПИ и ПИ позволяют увеличить интервалы между инъекциями и вводятся реже: 1 раз в 2 нед [1,2]. Также известно, что препараты ИФН-β (ИФН-β1a и ИФН-β1b) проявляют иммуногенные свойства, и их применение ассоциировано с повышенным уровнем образования нейтрализующих антител (НАТ) к ИФН-β. Установлено, что образование нейтрализующих антител может уменьшить клиническую эффективность препаратов ИФН-β у пациентов с рассеянным склерозом. Частота выявления НАТ у пациентов, получающих непегилированные ИФН-β, варьирует от 5,6% до 44% [12]. Установлено, что к пегилированным ИФН образуется меньше НАТ. По данным исследования ADVANCE, к препарату ПИ образуется менее 1% НАТ [5], к препарату СПИ НАТ появляются у 4,63% пациентов[5].

Внутримышечный путь введения связан с меньшей частотой развития местных реакций [1, 2, 13]. Имеющиеся данные прямого сравнительного исследования внутримышечной и подкожной форм ПИ показали, что внутримышечное введение сопровождалось меньшей частотой развития местных НЯ, которые являются ключевым фактором низкой приверженности пациента или прекращения терапии среди пациентов, получающих инъекционные ПИТРС [13].

Ограничения. Наличие некоторых ограничений неизбежно при проведении любого непрямого сравнения. Хотя в проведённом непрямом сравнении использование индивидуальных данных пациентов было единственным способом корректировки различий между исследованиями, отсутствие общей группы сравнения является важным ограничением, поскольку валидация соответствия или оценка показателей относительного эффекта в таком случае невозможны. Вместе с тем данная методология анализа является общепризнанной как в России[6], так и в мире.

При проведении скорректированного непрямого сравнения не учитывались ненаблюдаемые модификаторы эффекта – только известные и измеренные. Тем не менее оценка влияния взвешивания с помощью эффективного размера выборки свидетельствовала о достаточной мощности проведённых сравнений.

Нами проведено сравнение эффективности и безопасности внутримышечной формы СПИ и подкожной формы ПИ ввиду недостаточности доказательной базы по внутримышечному пути введения препарата сравнения: в рамках систематического поиска было найдено только исследование первой фазы Y. Zhao и соавт. [13], посвящённое биоэквивалентности двух форм ПИ на здоровых добровольцах, которое не отвечало критериям включения в систематический поиск.

По сравнению с числом пациентов, включённых в РКИ ADVANCE, данные пациентов в группе СПИ в РКИ BCD-054-2 были получены на относительно меньшей выборке, что может накладывать дополнительные ограничения на мощность статистического вывода. Планируется обновление анализа после получения данных реальной клинической практики пострегистрационного периода СПИ в виде скорректированного непрямого сравнения на гибридных индивидуальных данных пациентов, как было сделано в аналогичном исследовании опций терапии пациентов с меланомой [14].

Для исследований, проводимых на территории России и стран Восточной Европы, отмечается меньшая склонность регистрировать НЯ [15], что также может отражаться на результатах РКИ BCD-054-2. Вместе с тем добавление в анализ СНЯ и НЯ, приведших к отмене терапии, в регистрации которых большую роль играет квалификация медицинского персонала, компенсирует данное ограничение.

Подход, использованный нами для установления границ неменьшей эффективности для отношения СЧО и ОШ обострений (обратное значение нижней границы 95% ДИ для соответствующих конечных точек в исследовании ПИ по сравнению с плацебо или отложенным лечением), не может считаться консервативным: в соответствии

[5] Общая характеристика лекарственного препарата ТЕНЕКСИА®, ЛП-N=(002167)-(РГ-RU) от 13.04.2023.
URL: https://tenexia.ru/v1_1.3.1%20Проект%20ОХЛП_SPC.054.1.EAEU-RU.01.07%20(1467910531)%20штамп%20М3.pdf

[6] Методические рекомендации по проведению непрямых сравнений лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29.12.2017 № 181-од.

с ним любое превосходство СПИ над плацебо или отложенным лечением было бы сочтено как свидетельство его неменьшей эффективности по сравнению с ПИ. С другой стороны, менее консервативная оценка может быть использована, если исследуемый препарат обладает лучшим профилем безопасности, что при планировании данного исследования ожидалось как результат уменьшения числа местных НЯ за счёт внутримышечного введения СПИ вместо подкожного введения, как у ПИ. Кроме того, полученные нами результаты исследования таковы, что вывод о неменьшей эффективности СПИ мог бы быть сделан и при более консервативной границе неменьшей эффективности, как если бы мы сравнивали его с некоторым положительным эффектом ПИ.

Дополнительным ограничением данного исследования может быть отсутствие сравнения изучаемых видов терапии по другим конечным точкам эффективности, в частности времени до наступления обострения, подтверждённого прогрессирования инвалидизации. В силу ограниченного числа пациентов не проводилось сравнение по отдельным подгруппам (например, ранее не получавших ПИТРС или ранее получавших ПИТРС и т.д.).

Несмотря на заявленные ограничения, благодаря высокому качеству данных и тому, что все оценки были скорректированы с учётом клинически значимых модификаторов эффекта, ожидается, что результаты проведённого непрямого сравнения надёжны и обоснованы.

Заключение

Данное исследование представляет собой скорректированное непрямое сравнение без якоря СПИ с ПИ в 1-й линии терапии РРС среди взрослых пациентов с признаками активности заболевания по данным 2-летнего периода наблюдения.

Результаты непрямого сравнения свидетельствуют о том, что по доле пациентов с обострениями и СЧО за 1 и 2 года терапии для указанной популяции пациентов 1-я линия терапии СПИ является не менее эффективной, чем ПИ, а по шансам наступления серьёзных НЯ и любых НЯ, приводящих к отмене терапии, выбор СПИ является более безопасным, чем ПИ.

Данное исследование может быть полезно клиническим специалистам при выборе 1-й линии терапии РРС у взрослых пациентов с признаками активности заболевания, обнаруженными по результатам клинического обследования или данным визуализирующих методов диагностики.

Список источников / References

1. Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Бойко О.В. и др. Долгосрочные данные по эффективности и безопасности препарата сампэгинтерферон-β1а у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты 104-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(2):52–59. Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Boyko O.V. et al. Long-term efficacy and safety of sampeginterferon-β1a in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized, double-blind clinical trial 104-week results. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(2):52–59. DOI: 10.17116/jnevro202312302152

2. Бойко А.Н., Бойко О.В., Бахтиярова К.З. и др. Эффективность и безопасность сампэгинтерферона β-1а для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(1):62–71. Boyko A.N., Boyko O.V., Bakhtiyarova K.Z. et al. Efficacy and safety of sampeginterferon β-1a in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: results of 52 weeks of therapy in a randomized, double-blind clinical trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(1):62–71.
DOI: 10.17116/jnevro202212201162

3. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: научно-практическое руководство в двух томах. М.; 2020. Т. 2. 572 с. Gusev E.I., Boyko A.N. Multiple sclerosis: a scientific and practical guide in two volumes. Moscow; 2020;2. 572 p.

4. Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J. et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br. Med. J.* 2019;366:l4898.
DOI: 10.1136/bmj.l4898

5. Calabresi P.A., Kieseier B.C., Arnold D.L. et al. Pegylated interferon β-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):657–665.
DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7

6. Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J. et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult. Scler.* 2015;21(8):1025–1035. DOI: 10.1177/1352458514557986

7. Arnold D.L., Calabresi P.A., Kieseier B.C. et al. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:240. DOI: 10.1186/s12883-014-0240-x

8. Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Дудин В.А. и др. Новый пегилированный интерферон бета-1а (сампэгинтерферон бета-1а, BCD-054) в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10, вып. 2):100–109. Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Dudin V.A. et al. The new pegylated interferon beta-1a (sampeginterferon beta-1a, BCD-054) in the treatment of remitting multiple sclerosis. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2019;119(10. Vyp. 2):100–109.
DOI: 10.17116/jnevro20191191010

9. Einarson T.R., Bereza B.G., Machado M. Comparative effectiveness of interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis of real-world studies. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017;33(3):579–593. DOI: 10.1080/03007995.2016.1276895

10. Oliver B.J., Kohli E., Kasper L.H. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *J. Neurol. Sci.* 2011;302(1-2):96–105. DOI: 10.1016/j.jns.2010.11.003

11. Schwid S.R., Panitch H.S. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon β-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin. Ther.* 2007;29(9):2031–2048.
DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.09.025

12. Лиждвой В.Ю., Оспельникова Т.П., Котов С.В. Влияние нейтрализующих антител к интерферону-бета на прогрессирование рассеянного склероза. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(3):318–323. Lizhdvoy V.Yu., Ospel'nikova T.P., Kotov S.V. The influence of neutralizing antibodies to interferon-beta on progression of multiple sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(3):318–323. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-318-323

13. Zhao Y., Chen K., Ramia N. et al. Bioequivalence of intramuscular and subcutaneous peginterferon beta-1a: results of a phase I, open-label crossover study in healthy volunteers. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2021; 14:1756286420975227. DOI: 10.1177/1756286420975227

14. Сапожников К.В., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Толкачева Д.Г. Эффективность иммунотерапии (пролголимаб) и таргетной терапии (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи: скорректированное непрямое сравнение. *Современная онкология.* 2022;24(4):426–439. Sapozhnikov K.V., Sokolova V.D., Sableva N.A., Tolkacheva D.G. Efficacy of immunotherapy (Prolgolimab) and targeted therapy (Trametinib and Dabrafenib, Cobimetinib and Vemurafenib) in adult patients with metastatic or unresectable skin melanoma: matching-adjusted indirect comparison. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(4):426–439.
DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202034

15. Keebler D., Teng E., Chia J. et al. Regional variations in adverse event reporting rates and ACR responses in placebo/standard-of-care arms of rheumatoid arthritis trials. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(10):3023–3031.
DOI: 10.1093/rheumatology/keaa043

Информация об авторах

Симанив Тарас Олегович – к.м.н., с.н.с. 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0001-7256-2668
Захарова Мария Николаевна – д.м.н., г.н.с., рук. 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научный центр неврологии, Москва, Россия,
https://orcid.org/0000-0002-1072-9968
Сапожников Кирилл Викторович – к.м.н., преподаватель кафедры АУМС (с ВМС) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2476-7666
Толкачева Дарья Георгиевна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0002-6314-4218
Соколова Валерия Дмитриевна – исследователь, Группа экономики здравоохранения, Школа общественного здравоохранения и профилактической медицины Университета Монаша, Мельбурн, Австралия, https://orcid.org/0000-0001-7335-4852
Саблева Наталья Александровна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0002-5809-9221
Мироненко Ольга Николаевна – к.э.н., независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0001-8952-8386
Химич Тарас Владимирович – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0003-2482-2108

Вклад авторов: *Симанив Т.О.* – концептуализация, методология, написание текста статьи, подготовка к печати; *Захарова М.Н.* – концептуализация, методология; *Сапожников К.В.* – непрямые сравнения, оценка ROB, написание текста статьи (материалы и методы, результаты, обсуждение, ограничения); *Толкачева Д.Г.* – планирование исследования, систематический поиск исследований, написание текста статьи (введение, обсуждение, заключение), правка текста; *Соколова В.Д.* – систематический поиск и отбор исследований, экстракция данных из отобранных исследований; *Саблева Н.А.* – систематический поиск и отбор исследований, оценка ROB, экстракция данных из отобранных исследований, написание текста статьи (материалы и методы); *Мироненко О.Н.* – аписание текста статьи (ограничения), графические иллюстрации, правка текста; *Химич Т.В.* – написание текста статьи (введение, обсуждение), третье мнение при разногласиях. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Taras O. Simaniv – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 6th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0001-7256-2668
Maria N. Zakharova – D. Sci. (Med.), principal researcher, Head, 6th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
https://orcid.org/0000-0002-1072-9968
Kirill V. Sapozhnikov – Cand. Sci. (Med.), lecturer, Department of automated medical systems, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2476-7666
Daria G. Tolkacheva – independent expert of research projects, Project office, North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0002-6314-4218
Valeria D. Sokolova – researcher, Health Economics Group School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia, https://orcid.org/0000-0001-7335-4852
Natalia A. Sableva – independent expert of research projects, Project office, North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia,
https://orcid.org/0000-0002-5809-9221
Olga N. Mironenko – Cand. Sci. (Econ.), independent expert of research projects, Project office, North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia,
https://orcid.org/0000-0001-8952-8386
Taras V. Khimich – independent expert of research projects, Project office, North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia,
https://orcid.org/0000-0003-2482-2108

Author contribution: *Simaniv T.O.* – conceptualization, methodology, article writing, preparation for publication; *Zakharova M.N.* – conceptualization, methodology; *Sapozhnikov K.V.* – indirect comparisons, ROB assessment, writing the text of the article (materials and methods, results, discussion, limitations; *Tolkacheva D.G.* – planning the study, systematic search for studies, writing the text of the article (introduction, discussion, conclusion), editing the text; *Sokolova V.D.* – systematic search and selection of studies, data extraction from selected studies; *Sableva N.A.* – systematic search and selection of studies, ROB assessment, data extraction from selected studies, writing the text of the article (materials and methods); *Mironenko O.N.* – writing article text (limitations), graphic illustrations, text editing; *Khimich T.V.* – writing the text of the article (introduction, discussion), third opinion in case of disagreement). All authors made a final approval of the version to be published.