

## Сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов глатирамера ацетата 20 мг у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения

А.Н. БОЙКО<sup>1\*</sup>, Н.Ю. ЛАШ<sup>2</sup>, С.Н. ШАРАНОВА<sup>3</sup>, М.Н. ЗАХАРОВА<sup>4</sup>, О.В. ТРИФОНОВА<sup>4</sup>, Т.О. СИМАНИВ<sup>4</sup>, Е.В. ЛЫСОГОРСКАЯ<sup>4</sup>, О.Е. ГУРЬЯНОВА<sup>4</sup>, С.В. КОТОВ<sup>5</sup>, Т.И. ЯКУШИНА<sup>5</sup>, В.Ю. ЛИЖДВОЙ<sup>5</sup>, Ю.А. БЕЛОВА<sup>5</sup>, Ф.А. ХАБИРОВ<sup>6</sup>, Н.Н. БАБИЧЕВА<sup>6</sup>, Т.И. ХАЙБУЛЛИН<sup>6</sup>, Е.В. ГРАНАТОВ<sup>6</sup>, Л.А. АВЕРЬЯНОВА<sup>6</sup>, Д.В. САЗОНОВ<sup>7</sup>, М.М. ОДИНАК<sup>8</sup>, Ю.В. ТРИНИТАТСКИЙ<sup>9</sup>, Л.А. ЦУКУРОВА<sup>10</sup>, А.И. СЕРГЕЕВА<sup>10</sup>, Р.А. ИВАНОВ<sup>11</sup>, М. С. ШУСТОВА<sup>11</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; Центр демиелизирующих заболеваний ООО «Нейроклиника», Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ГБУЗ Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; <sup>4</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии» РАН, Москва, Россия; <sup>5</sup>ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; <sup>6</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия; <sup>7</sup>ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства», Новосибирск, Россия; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; <sup>9</sup>ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия; <sup>10</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия; <sup>11</sup>ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования.** Доказательство сходной эффективности препарата тимексон (BCD-063, глатирамера ацетат производства ЗАО «БИОКАД», Россия) и копаксон-тева («Тева» фармацевтическое предприятие ЛТД, Израиль) у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. **Материал и методы.** В многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное исследование III фазы были включены 158 пациентов с достоверным диагнозом ремиттирующего рассеянного склероза. Рандомизация в группы BCD-063, копаксон-тева и плацебо производилась в соотношении 2:2:1 соответственно. **Результаты и заключение.** При анализе эффективности после 48 недель терапии было установлено отсутствие различий между группами BCD-063 и копаксон-тева как на основании показателей МРТ, так и по частоте обострений заболевания. По результатам оценки первичной конечной точки (количества МРТ-подтвержденных обострений на пациента в год) среднее количество обострений в группе BCD-063 составило 0,098361 (0,351422), в группе копаксон-тева — 0,098361 (0,351422), в группе плацебо — 0,178571 (0,390021). Результаты оценки по шкалам EDSS, MSFC также показали отсутствие различий между группой BCD-063 и группой препарата копаксон-тева. Был установлен благоприятный профиль безопасности как препарата BCD-063, так и копаксон-тева. Полученные данные свидетельствуют о терапевтической эквивалентности препарата BCD-063 (ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата копаксон-тева, что является важным аспектом для дальнейшего внедрения воспроизведенного препарата глатирамера ацетата в практику лечения рассеянного склероза.

**Ключевые слова:** ремиттирующий рассеянный склероз, глатирамера ацетат, BCD-063, тимексон.

## Comparative, placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the first year of the study

A.N. BOYKO, N.YU. LASHCH, S.N. SHARANOVA, M.N. ZAKHAROVA, O.V. TRIFONOVA, T.O. SIMANIV, E.V. LYSOGORSKAYA, O.E. GURYANOVA, S.V. KOTOV, T.I. IAKUSHINA, V.YU. LIZHDVOY, YU.A. BELOVA, F.A. KHABIROV, N.N. BABICHEVA, T.I. KHAIBULLIN, E.V. GRANATOV, L.A. AVERYANOVA, D.V. SAZONOV, M.M. ODINAK, YU.V. TRINITATSKY, L.A. TSUKUROVA, A.I. SERGEEVA, R.A. IVANOV, M.S. SHUSTOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Center of Demyelisation Diseases «Neuroclinic», Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia; City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia; Neurology Research Center, Moscow, Russia; Vladimirsky Moscow Regional Research Institute, Moscow, Russia; Republican Clinical and Diagnostic Center of Demyelisation Diseases, Kazan, Russia; Unit of Clinical Researches of Multiple Sclerosis of «Siberian Regional Center», Novosibirsk, Russia; Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Rostov Regional Hospital, Rostov-on-Don, Russia; Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia; JSC BIOCAD, St. Petersburg, Russia

The article presents the results of international multicenter randomized double-blind, active and placebo-controlled, comparative phase 3 trial. The goal of the study was to demonstrate non-inferiority of BCD-063 (glatiramer acetate, manufactured by JSC «BIOCAD», Russia) to copaxone-Teva (Teva Pharmaceutical Enterprise Co., Ltd., Israel) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Methods.** 158 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis were randomly assigned into 3 groups: BCD-063, copaxone-Teva and placebo, at a ratio of 2:2:1, respectively. **Results and conclusion.** Efficacy analysis after 48 weeks of therapy demonstrated no differences between BCD-063 group and copaxone-Teva group in both MRI parameters and frequency of relapses. The mean (SD) of number of MRI-confirmed relapses per patient per year (the primary endpoint) in BCD-063 group was 0.098361 (0.351422), in copaxone-Teva group — 0.098361 (0, 351 422) and in placebo group — 0.178571 (0.390021). There were also no differences between the groups for all other efficacy parameters (EDSS and MSFC). Both investigational BCD-063 and copaxone-Teva demonstrated a favorable safety profile. The data obtained from the present study confirm the therapeutic equivalence of BCD-063 (CJSC BIOCAD, Russia) and copaxone-Teva, that is important for further implementation of glatiramer acetate generic in the clinical practice of multiple sclerosis therapy.

**Keywords:** relapsing-remitting multiple sclerosis, glatiramer acetate, BCD-063.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое является одной из наиболее частых неврологических причин нетрудоспособности у пациентов молодого возраста. Прирост заболеваемости РС в последнее время увеличился до 5,5% в год, а это значит, что каждый год более 5 000 молодых людей становятся неизлечимо больными [1, 4]. Больные РС в начале течения заболевания частично утрачивают работоспособность, а на более поздних стадиях развивается ограничение самообслуживания, что с учетом ранней манифестации заболевания обуславливает большую социальную значимость РС. Уже через 10 лет после дебюта РС до 50% больных имеют ограничения в осуществлении профессиональной деятельности, через 15 лет более 50% имеют инвалидизацию II степени, а при длительности РС более 20 лет — инвалидизацию I степени [2].

На сегодняшний день считается доказанной высокая эффективность глатирамера ацетата (ГА) для лечения пациентов с РС. ГА (оригинальный препарат копаксон-тева) был одобрен FDA в качестве препарата для амбулаторного лечения пациентов с активной формой ремиттирующего РС в 1996 г. [3, 4]. После этого ГА был разрешен для применения во многих странах мира.

Отечественный препарат глатирамера ацетата тимексон (BCD-063) производства ЗАО «БИОКАД», Россия (РУ №ЛП-003875) по своему составу и дозировкам идентичен оригинальному препарату копаксон-тева. Эквивалентность его физико-химических и биологических свойств оригинальному препарату была показана в сравнительных доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

С целью доказательства сходной эффективности препарата тимексон (BCD-063, ЗАО «БИОКАД», Россия) и копаксон-тева («Тева фармацевтическое предприятие ЛТД», Израиль) было проведено международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизиро-

ванное исследование III фазы с использованием активного препарата сравнения и плацебо у пациентов с РРС<sup>1</sup>.

## Материал и методы

В основе исследования лежала гипотеза о том, что препарат тимексон (далее — BCD-063, глатирамера ацетат, производства ЗАО «БИОКАД», Россия) является не менее эффективным, чем препарат копаксон-тева («non-inferiority»).

В исследование были включены пациенты в возрасте 18—55 лет обоего пола с достоверным диагнозом РС по критериям МакДональда (2005) с ремиттирующим течением. Длительность течения РРС составляла более 1 года на момент скрининга, при этом за 12 мес до рандомизации (визит «день 1») у пациента было минимум 1 обострение или минимум 1 выявленный очаг, накапливающий гадолиний в T1-режиме на МРТ. Общий балл по шкале EDSS составлял 0—5,5. Пациенты были неврологически стабильными (без обострений) в течение 4 недель до рандомизации (визит «день 1»). Пациенты обоего пола и их половые партнеры с сохраненной репродуктивной функцией использовали надежные методы контрацепции, начиная со дня скрининга и до 4 недель после получения последней дозы препарата.

В исследование не включали пациентов со вторично-прогрессирующей, первично-прогрессирующей формами РС и другими заболеваниями, которые могли повлиять на оценку выраженности симптомов основного заболевания (маскировать его, усилить, изменять симптомы основного заболевания или вызывать клинические проявления и изменения данных лабораторно-инструментальных методов исследования, сходные с РС).

В рамках данного исследования применяли оригинальный препарат ГА, его воспроизведенный ана-

<sup>1</sup>Номер регистрационного клинического исследования — РКИ №346 (10.06.13).

лог или плацебо. Используемая в настоящем исследовании доза исследуемого препарата, способ применения и режим дозирования выбраны в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению препарата копаксон-тева<sup>2</sup>: ежедневно, подкожно в дозе 20 мг (1 заполненный шприц для инъекций) 1 раз в сутки, предпочтительно в одно и то же время на протяжении первых 48 недель исследования.

Рандомизацию в группы BCD-063, копаксона-тева или плацебо проводили в соотношении 2:2:1. В течение 48 недель исследования пациенты этих групп использовали соответствующие препараты (BCD-063, копаксон-тева или плацебо) по аналогичной схеме.

В ходе исследования при подтвержденном обострении РС рекомендовалось назначать препарат метилпреднизолон внутривенно капельно в дозе 1000 мг в сутки в течение 5 дней.

Первый этап исследования продолжался 48 недель (12 мес), в течение которых изучали эффективность и безопасность используемой терапии. Оценивались конечные точки, связанные с обострениями, и конечные точки показателей МРТ.

Проведенный анализ включал в себя оценку эффективности в рамках слепого периода исследования, когда сравнение между тремя группами (BCD-063, копаксон-тева и плацебо) проводили после их применения сроком до 48 недель.

С целью объективизации показателей эффективности специалисты, проводившие оценку данных МРТ, не были осведомлены о том, какой препарат получал пациент.

Включение в анализ эффективности и безопасности пациентов, рандомизированных в исследование, но выбывших до первого введения препарата (популяция ИТТ, *англ.*: intention-to treat), не дает информации об эффективности и безопасности исследуемой терапии. В настоящем исследовании оптимальной популяцией для изучения показателей эффективности и безопасности является популяция мИТТ (modified ИТТ), так как она включает данные всех пациентов, получивших хотя бы одно введение исследуемого препарата, препарата сравнения и плацебо, и не способствует искусственному уменьшению количества нежелательных явлений, а также обострений, которые могли иметь место у пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании (как происходит в случае выбора популяции «per protocol»). Выбор популяции мИТТ обеспечивает максимально полную оценку параметров эффективности и безопасности исследуемой терапии.

В итоговый анализ эффективности были включены 150 пациентов (61 пациент — в группу BCD-063, 61 в группу копаксон-тева и 28 пациентов в

группу плацебо). Из 158 пациентов, включенных в исследование, 3 пациента не вошли в основной анализ эффективности, так как не получили ни одного введения исследуемого препарата/препарата сравнения/плацебо. Из 155 пациентов, которые получили терапию в рамках исследования, из анализа эффективности были исключены 5 пациентов (2 из группы копаксон-тева и 3 из группы плацебо) в связи с выявлением нарушений критериев включения/исключения.

В анализ эффективности на основании динамики МРТ-показателей был включен 121 пациент, из популяции мИТТ-150 пациентов (из них 136 пациентов завершили исследование), вошедших в анализ эффективности по частоте обострений. Часть пациентов выбыли из исследования до повторной МРТ, в связи с чем оценку динамики МРТ-показателей провести было невозможно. Все три группы были сопоставимы по возрасту и весоростовым показателям.

Характеристика включенных в анализ эффективности групп пациентов представлена в **табл. 1**.

Среднее значение продолжительности основного заболевания (от момента возникновения первых симптомов и подписания информированного согласия) в группах пациентов, включенных в оценку эффективности, составило: в 1-й группе — 5,62 года, во 2-й группе — 5,0 года, в 3-й группе — 5,64 года (различия недостоверны,  $p=0,53$ ).

## Результаты и обсуждение

За время данного исследования частота обострений на протяжении 1 года наблюдения была низкой, среднее значение (на пациента в год) в группах глатирамера ацетата составило 0,18 (при анализе общего количества обострений). Данное значение в 3 раза меньше, чем значение этого показателя по данным регистрационного исследования ГА (0,59) [4], что свидетельствует о включении в исследование достаточно сохранных пациентов с медленным прогрессированием заболевания.

Эффективность терапии РРС, как известно, отражается не только в частоте обострений, но и в динамике изменений на МРТ. Оценка МРТ по CUA (совокупное количество новых накапливающих контраст очагов на МРТ в T1-режиме и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме без двойного сложения) и оценка отдельных ключевых показателей МРТ (количество очагов, накапливающих контраст, в T1-режиме; количество новых или увеличившихся очагов в T2-режиме; изменение объема очагов в T2-режиме; изменение объема гипоинтенсивных очагов в T1-режиме) продемонстрировали отсутствие различий эффективности препаратов BCD-063 и копаксон-тева (**рис. 1**).

<sup>2</sup>Регистрационное удостоверение №ЛС-000384.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, включенных в анализ эффективности (n=150)

Показатель	Группа 1: BCD-063 (n=61)		Группа 2: копаксон-тева (n=61)		Группа 3: плацебо (n=28)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Продолжительность заболевания (от момента появления первых симптомов до включения в клиническое исследование), годы							
медиана	5,0		3,0		4,0		0,530 <sup>1</sup>
минимум	0,0		1,0		2,0		
максимум	37,0		21,0		18,0		
н. квартиль	2,0		2,0		2,0		
в. квартиль	7,0		8,0		7,5		
Среднее отклонение	5,53		4,45		4,44		
КВ%	98,33		89,07		78,7		
Количество рецидивов за 12 мес до рандомизации							
среднее значение	1,28		1,28		1,21		0,883 <sup>1</sup>
95% ДИ, нижняя граница	1,15		1,12		1,05		
95% ДИ, верхняя граница	1,40		1,44		1,38		
Среднее отклонение	0,49		0,64		0,42		
КВ%	38,13		49,73		34,41		
Общее количество рецидивов							
медиана	3,0		3,0		3,0		0,090 <sup>1</sup>
минимум	2,0		1,0		2,0		
максимум	12,0		10,0		10,0		
н. квартиль	2,0		2,0		3,0		
в. квартиль	4,0		4,0		4,5		
Среднее отклонение	1,94		1,75		1,91		
КВ%	56,26		52,75		48,29		
Гормональная терапия в анамнезе							
Число пациентов, получавших гормональную терапию	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
	48	78,69	50	81,97	23	82,14	0,878 <sup>2</sup>

Примечание. <sup>1</sup>Критерий Краскела—Уоллиса; <sup>2</sup>критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса для нескольких групп; н — нижний, в — верхний.

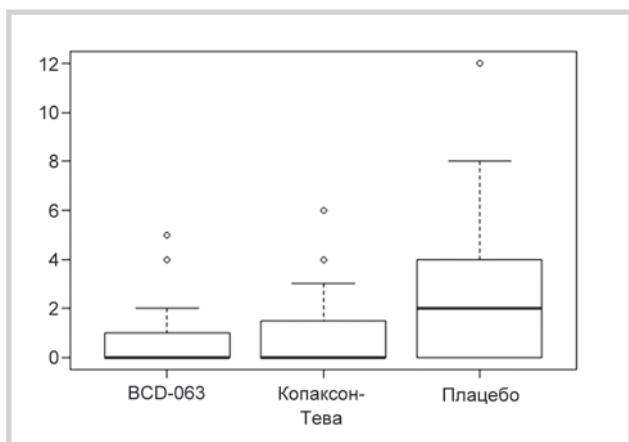
Таблица 2. Динамика основных показателей МРТ

Показатель МРТ	BCD-063	Копаксон-Тева	Плацебо
CUA			
с периода скрининга по 24-ю неделю	3,81 (4,95)	2,59 (3,55)	2,23 (2,84)
с 24-й по 48-ю неделю	0,89 (1,43)	1,06 (1,69)	2,71 (3,3)
Число очагов в T1 Gd+			
период скрининга	2,0 (2,49)	1,45 (2,45)	1,91 (3,31)
48-я неделя	0,49 (1,12)	0,26 (0,57)	1,24 (2,53)
Число новых очагов T2			
24-я неделя	2,31 (3,19)	1,49 (2,66)	1,45 (2,18)
48-я неделя	0,40 (0,69)	0,66 (1,29)	2,0 (2,43)
Объем очагов T2			
период скрининга	6,18 (6,82)	4,06 (4,67)	4,0 (4,08)
24-я неделя	6,73 (7,29)	4,21 (4,61)	4,39 (3,9)
48-я неделя	6,33 (6,97)	3,99 (3,95)	4,58 (4,44)

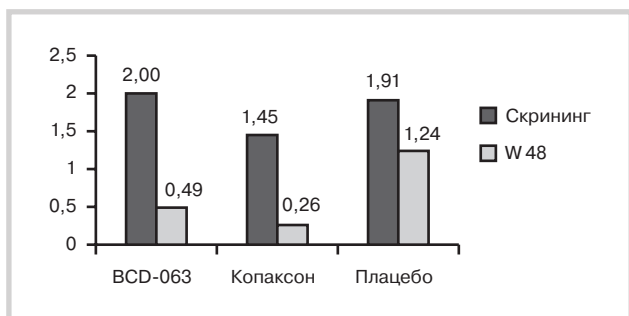
Показатель CUA на 48 неделе составил: 0 [0; 1,0] в группе BCD-063, 0 [0; 1,5] в группе копаксон-тева и в группе плацебо — 2 [0; 4,0] ( $p=0,0449$ ). При попарном сравнении групп BCD-063 и копаксон-тева на 48 неделе значение  $p$  составило 1,0, что свидетельствует об отсутствии различий в эффективности по данному показателю между исследуемым препаратом и препаратом сравнения.

Изменение показателя CUA в динамике (табл. 2) имело статистическую значимость как в группе

BCD-063, так и в группе препарата копаксон-тева,  $p=0,000034$  и  $p=0,002547$  (парный критерий Вилкоксона) соответственно. В группе плацебо не наблюдали статистически значимого изменения данного показателя в динамике,  $p=0,1528$  (парный критерий Вилкоксона). Полученные результаты свидетельствуют о достоверном снижении МРТ-активности по показателю CUA визита на 48 неделе в группах ГА и отсутствие эффекта в группе плацебо.



**Рис. 1.** Оценка совокупного количества новых накапливающих контраст очагов на МРТ в Т1-режиме и новых очагов в Т2-режиме или случаев увеличения очагов в Т2-режиме без двойного сложения на 48 неделе в разных терапевтических группах.



**Рис. 2.** Количество очагов Gd+ в Т1-режиме на скрининге и через 48 недель терапии.

С учетом того, что МРТ является одним из наиболее чувствительных методов определения изменения течения заболевания, а показатель СУА отражает совокупную оценку новых и увеличившихся очагов и является комплексным показателем, характеризующим динамику патологических изменений в ЦНС, на основании полученных результатов можно сделать заключение об отсутствии различий между эффективностью препарата BCD-063 и эффективностью препарата копаксон-тева, а также о наличии достоверных отличий эффективности препаратов BCD-063 и копаксон-тева от плацебо.

Количество очагов, накапливающих контраст, в Т1-режиме за 48 недель (рис. 2) терапии статистически достоверно снижалось как в группе BCD-063, так и в группе препарата сравнения ( $p=0,00114$  и  $p=0,00036$  соответственно, критерий Фридмана), при этом в группе плацебо статистически значимой динамики не наблюдали ( $p=0,21157$ ). Полученные данные демонстрируют эквивалентность эффективности ГА производства ЗАО «БИОКАД» и препарата копаксон-тева.

Количество новых очагов в Т2-режиме на 24 неделе во всех трех группах не имело статистически значимой разницы ( $p=0,3874$ , критерий Краскела—Уоллиса). Количество новых очагов в Т2-режиме на 48 неделе не имело значимых различий в группе исследуемого препарата и препарата сравнения ( $p=1,0$ , критерий Вилкоксона), при этом обнаружены статистически значимые различия между группами ГА и плацебо. Изменение данного показателя в динамике было статистически значимым в группах ГА (критерий Вилкоксона  $p=0,00002$  в группе BCD-063 и  $p=0,024$  в группе копаксон-тева).

По количеству увеличившихся очагов в Т2-режиме как на 24, так и на 48 неделе не выявлено статистически значимой разницы между группами BCD-063 и копаксон-тева.

При оценке изменения объема очагов в Т2-режиме отмечено некоторое увеличение показателя на 24 неделе во всех группах без статистически значимой разницы как между группами, так и между визитами в одной группе. При оценке на 48 неделе терапии наблюдали положительную динамику в виде уменьшения среднего значения данного показателя в группах ГА, статистически значимую динамику в группе BCD-063 ( $p=0,04741$ , критерий Фридмана) и отсутствие статистической значимости в группе копаксон-тева ( $p=0,12308$ , критерий Фридмана). В группе плацебо наблюдали статистически значимое увеличение данного показателя в динамике ( $p=0,00079$ , критерий Фридмана), отражающее отрицательную динамику течения заболевания.

Таким образом, по совокупности полученных результатов оценки МРТ на протяжении 48 недель терапии можно сделать заключение об отсутствии различий между эффективностью препарата BCD-063 и эффективностью препарата копаксон-тева.

По результатам оценки количества МРТ-подтвержденных обострений на пациента в год среднее количество обострений в группе препарата BCD-063 (ЗАО «БИОКАД», Россия) составило (представлены среднее и СО) 0,098361 (0,351422), в группе препарата копаксон-тева — 0,098361 (0,351422), в группе плацебо значение данного показателя отличалось почти в 2 раза и составило 0,178571 (0,390021).

Из 150 пациентов, включенных в анализ эффективности, за год наблюдения МРТ-подтвержденные обострения были выявлены у 15 пациентов (по 5 пациентов в каждой группе терапии). С учетом, что у некоторых пациентов за время наблюдения случилось более одного обострения, общее количество обострений за год составило 17 случаев, из них: 6 случаев в группе BCD-063, 6 случаев в группе копаксон-тева и 5 случаев в группе плацебо. Не подтвержденные МРТ обострения были зарегистрированы еще у 5 пациентов из группы BCD-063, у 4 пациентов из группы копаксон-тева и у 2 пациентов из

Таблица 3. Пациенты с обострениями и количество обострений за год наблюдения у данных пациентов по группам терапии (популяция mITT)

Обострения за год	Группа VCD-063 (n=61)		Группа копаксон-тева (n=61)		Группа плацебо (n=28)	
	число пациен- тов	число обостре- ний	число пациен- тов	число обостре- ний	число пациен- тов	число обо- стрений
Подтвержденные МРТ обо- стрения	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	2	1	1
	1	2	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1
Всего в группе	5 (8,2%)	6	5 (8,2%)	6	5 (17,9%)	5
Не подтвержденные МРТ обострения	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1		
	1	1	1	1		
Всего в группе	5	5	4*	5	2	2
Все обострения в группе	10 (16,4%)	11	9 (14,8%)	11	7 (25,0%)	7

Примечание. \* — у одного из пациентов данной группы за год наблюдения было зарегистрировано 2 обострения, одно из которых было подтверждено МРТ, другое — нет. Этот пациент был зарегистрирован в группе с подтвержденными МРТ обострениями.

Таблица 4. Общие данные о безопасности по результатам 48 недель терапии препаратами глатирамера ацетата

НЯ	Группа VCD-063 (n=61)		Группа копаксон-тева (n=63)		Группа плацебо (n=31)		p <sup>1</sup>
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Любые НЯ (в том числе СНЯ)	39	63,93	39	61,91	15	48,39	0,345
Связанные с лечением НЯ/СНЯ	20	32,79	23	36,51	4	12,90	0,044 <sup>2</sup>
							p <sub>1,2</sub> =0,708
							p <sub>1,3</sub> =0,047
							p <sub>2,3</sub> =0,028
НЯ 3—4-й степени	5	8,20	3	4,76	0	0,00	0,285
Связанные с лечением НЯ 3—4-й степени	2	3,28	0	0,00	0	0,00	0,192
Любые СНЯ	5	8,20	3	4,76	1	3,23	0,944
Связанные с лечением СНЯ	2	3,28	0	0,00	0	0,00	0,192
Все случаи досрочного прекращения исследования, связанные и не связанные с НЯ/СНЯ	7	11,48	8	12,70	4	12,90	0,896
Отмена лечения (общая частота)	3	4,92	1	1,59	0	0,00	0,427
Отмена лечения (связанная с препаратом)	1	1,64	1	1,59	0	0,00	1,00
Летальные исходы	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1,00

Примечание. <sup>1</sup>Точный критерий Фишера для нескольких групп; <sup>2</sup>в случае выявления статистически достоверных различий проводилось попарное сравнение групп и с использованием двустороннего точного критерия Фишера/критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса, p<sub>1,2</sub> — сравнение групп исследуемого препарата и препарата сравнения, p<sub>1,3</sub> — сравнение группы исследуемого препарата и плацебо, p<sub>2,3</sub> — сравнение препарата сравнения и плацебо.

группы плацебо. Все случаи обострений в группах, подтвержденные и не подтвержденные по МРТ, приведены в табл. 3.

В качестве дополнительного показателя, подтверждающего равноценную эффективность препаратов, было рассчитано отношение шансов развития обострения в группах VCD-063, копаксон-тева, которое составило 1,0, что указывает на отсутствие статистически значимых различий в эффективности между группами терапии. При этом отношение шансов в группах VCD-063 и плацебо составило 0,410. Это означает, что шанс развития обострения в группе плацебо на 41% выше, чем в группе исследуемого препарата.

Таким образом, эффективность терапии препаратом ГА VCD-063 является подтвержденной как на основании наиболее чувствительного показателя CUA, так и по частоте обострений.

Для доказательства превосходства эффективности исследуемого препарата и препарата сравнения над плацебо наиболее чувствительной конечной точкой является динамика МРТ-показателей, так как она отражает патологический субстрат течения РС и, следовательно, непосредственное воздействие препарата. Показатель CUA отражает совокупную оценку новых и увеличившихся очагов и является комплексным показателем, характеризующим динамику патологических изменений в ЦНС, в связи с

чем анализ данного показателя позволяет сделать достоверное заключение об отсутствии различий между эффективностью исследуемого препарата и эффективностью препарата копаксон-тева, а также о наличии различий по эффективности обоих препаратов ГА относительно плацебо. Так, различия в СУА между группами ГА и плацебо являлись статистически достоверными ( $p=0,0449$ ) уже по истечении года терапии в рамках исследования.

Как и для любого другого препарата, для ГА важна не только эффективность, но и его безопасность у пациентов с РС. Более того, в приверженности пациентов с РС играют важную роль не только нежелательные явления (НЯ) системного характера, но и развитие местных НЯ. Как исследуемый препарат VCD-063, так и препарат сравнения копаксон-тева, продемонстрировали благоприятный профиль безопасности.

Общие данные по результатам безопасности представлены в **табл. 4**.

Наиболее распространенными НЯ в данном исследовании стали местные реакции, которые были зарегистрированы у 19 (31,15%) пациентов в группе исследуемого препарата, у 16 (25,40%) пациентов в группе препарата сравнения и у 3 (9,86%) пациентов в группе плацебо ( $p>0,05$ ). Местные реакции были представлены покраснением, болью, зудом, жжением, раздражением, онемением, уплотнением в месте введения, локальной гипертермией (или различным сочетанием данным симптомов). В основном все зарегистрированные местные реакции имели 1-ю степень тяжести, несколько реже встречались местные реакции 2-й степени тяжести. Тяжелых местных реакций зарегистрировано не было. Сравнение частоты возникновения местных реакций 1-й и 2-й степени между группами ГА не выявило статистически достоверных различий ( $p>0,05$ ).

Из зафиксированных в настоящем исследовании СНЯ, некоторые были связаны с исследуемой терапией, по мнению исследователей, и были ожи-

даемыми при использовании ГА. Данная группа НЯ была представлена острым гастроэнтеритом и отеком Квинке. Учитывая их единичный характер, данные события не меняют представление о безопасности ГА производства ЗАО «БИОКАД».

При сравнении частоты регистрации отдельных НЯ в подавляющем большинстве случаев не выявлено достоверных различий. Зарегистрированные в данном исследовании НЯ, расцененные исследователями как связанные с ГА в рамках настоящего исследования, в основном являются ожидаемыми, поскольку наблюдались в проводившихся ранее клинических исследованиях с применением аналогичного режима дозирования препарата копаксон-тева. Значимые отличия в частоте развития НЯ были установлены между группами ГА и плацебо среди связанных с терапией НЯ, что было ожидаемо, однако тяжелые НЯ, связанные с препаратом, не имели статистических отличий между группами ГА и плацебо. Летальных исходов во время терапии в группах ГА зарегистрировано не было.

Полученные данные позволяют утверждать, что препарат VCD-063 имеет благоприятный профиль безопасности и по этому показателю сопоставим с препаратом копаксон-тева.

## Вывод

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о терапевтической эквивалентности и безопасности препарата тимексон (VCD-063, ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата сравнения копаксон-тева.

*Номер регистрации исследования ClinicalTrials.gov NCT02753088.*

**Информация о конфликте интересов:** Р.А. Иванов, М.С. Шустова являются сотрудниками компании ВIOCAD.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость всего населения России в 2014 г. Статистические материалы МЗ РФ. Ссылка активна на 15.06.16. Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014>
2. *Расеянный склероз. Клиническое руководство.* Под ред. Гусева Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н. М.: Реал Тайм; 2011.
3. Approval package for application number: NDA 20-622/S-015. Center for drug evaluation and research FDA. July 12, 2001. Accessed June 15, 2016. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2001/020622\\_S015\\_COPAXONE\\_INJECTION\\_AP.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/020622_S015_COPAXONE_INJECTION_AP.pdf)
4. Copaxone (glatiramer acetate for injection) new drug application for FDA NDA 20-622/S-015/S-015. 2001. Accessed June 15, 2016. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2001/20622s15lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2001/20622s15lbl.pdf)