

Эффективность и безопасность Вилтепсо® при миодистрофии Дюшенна: обзор клинических исследований

В.М. Суслов, Д.И. Руденко

*Кафедра реабилитологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2*

Контакты: Василий Михайлович Суслов vms.92@mail.ru

Авторы представляют обзор литературы, посвященной безопасности и эффективности антисмысловых олигонуклеотидов в лечении мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) методом пропуска экзона (экзон-скиппинг) на примере единственного зарегистрированного в России препарата этого класса – Вилтепсо® (вилтолартсен). Анализ международных публикаций по проведенным клиническим исследованиям показал высокий уровень эффективности и безопасности Вилтепсо®. В данной статье в том числе описано 4-летнее клиническое исследование вилтолартсена. В настоящее время это самое продолжительное клиническое исследование препаратов данной группы для терапии МДД. Вместе с тем не стоит забывать, что любая патогенетическая терапия МДД не излечивает заболевание, а лишь замедляет его прогрессирование, переводя МДД в клиническую форму, схожую с мышечной дистрофией Беккера, при условии раннего начала терапии. В связи с этим ни одну доступную на сегодняшний день патогенетическую терапию нельзя рассматривать в качестве монотерапии заболевания. Проведение патогенетической терапии будет максимально эффективно и даст желаемые результаты только при своевременном начале лечения и в комбинации с терапией глюкокортикостероидами, симптоматической терапией и медицинской реабилитацией.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, экзон-скиппинг, антисмысловые олигонуклеотиды, Вилтепсо®, вилтолартсен

Для цитирования: Суслов В.М., Руденко Д.И. Эффективность и безопасность Вилтепсо® при миодистрофии Дюшенна: обзор клинических исследований. Русский журнал детской неврологии 2024;19(3):38–50.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-38-50>

Efficacy and safety of Viltepso® in Duchenne muscular dystrophy: review of clinical studies

V.M. Suslov, D.I. Rudenko

Department of Rehabilitation, Faculty of Postgraduate and Further Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Contacts: Vasily Mikhaylovich Suslov vms.92@mail.ru

The author presents a literature review on the safety and efficacy of antisense oligonucleotides in the treatment of Duchenne muscular dystrophy using the exon skipping method using Viltepso® (viltolarsen), the only drug of this class registered in Russia, as an example. The analysis of international publications on clinical trials showed a high level of efficacy and safety of Viltepso®. This article, among other things, describes a 4-year clinical trial of viltolarsen. To date, this is the longest clinical trial of drugs of this group for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. At the same time, it should not be forgotten that any pathogenetic therapy for Duchenne muscular dystrophy does not cure, but only slows down the progression of the disease, transferring it to a clinical form similar to Becker muscular dystrophy, provided that therapy is started early. In this regard, none of the currently available pathogenetic therapy can be considered as a monotherapy for the disease. Pathogenetic therapy will be most effective and will bring the desired results only with timely initiation of treatment and in combination with glucocorticosteroid therapy, symptomatic therapy and medical rehabilitation.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, exon skipping, antisense oligonucleotides, Viltepso®, viltolarsen

For citation: Suslov V.M., Rudenko D.I. Efficacy and safety of Viltepso® in Duchenne muscular dystrophy: review of clinical studies. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(3):38–50. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-38-50>

Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин. Мутация приводит либо к прекращению синтеза дистрофина, либо к снижению его функциональной активности. Распространенность не зависит от континента или национальности и составляет 1 случай на 3–5 тыс. мальчиков или 1 случай на 50 млн девочек [1].

Дистрофин — важный белок цитоскелета мышечных клеток, располагается внутриклеточно, соединяя актиновые нити с матриксом, благодаря чему защищает сарколемму от повреждающей силы, возникающей при растяжении и сокращении мышечной ткани, выполняя «амортизирующую» функцию. Нестабильность сарколеммы вследствие недостатка дистрофина приводит к ее разрывам или к дельта-повреждениям [11]. В связи с этим чем выше мышечная нагрузка, тем больше в работающей области накапливаются повреждения (особенно это заметно в скелетных мышцах и сердце). Скелетные мышцы наиболее подвержены повреждению при быстрых и эксцентрических силовых нагрузках, поэтому такие упражнения, как прыжки на батуте, приседания, подтягивания и отжимания, противопоказаны пациентам с дистрофинопатией [4]. Нарушение целостности сарколеммы приводит также к повышению уровня внутриклеточного кальция, который препятствует восстановлению повреждений и влечет за собой митохондриальную дисфункцию, а это связано и с уменьшением выработки АТФ и накоплением активных форм кислорода, что провоцирует окислительно-восстановительный дисбаланс в клетках, приводящий к их дисфункции и гибели [9]. Еще одним отягощающим фактором является неспецифическое воспаление в поврежденных участках. Из-за разрушения клеток цитоплазматическое содержимое постоянно выделяется во внеклеточное пространство, в том числе лиганды Toll-подобных и других рецепторов, распознающих стандартные молекулярные паттерны патогенов, вызывая активацию каскадных путей врожденного иммунитета. Хроническое воспаление приводит к постепенному формированию фиброзно-жировой дегенерации мышц, которая уменьшает сократительный объем мышц, снижая функциональные возможности. Данные изменения характеризуются необрати-

мостью, невзирая на назначение патогенетической терапии. Выделение из поврежденных клеток миоастатина, TGFβ активирует миофибробласты, которые, в свою очередь, усиливают выработку внеклеточного матрикса с преобладанием коллагена I и III типа, образуя рубцовую соединительную ткань [3].

Именно поэтому недостаток дистрофина у пациентов с МДД приводит к повреждениям мышечной ткани, ее замещению фиброзной и жировой тканью и постепенной утрате пациентом возможности самостоятельного передвижения [1]. При МДД уровень дистрофина не достигает и 3 % от нормы, чего не хватает для полноценного функционирования мышц [7]. Помимо скелетной мускулатуры у пациентов с МДД страдают все группы мышц: сердечно-сосудистой системы, диафрагмы, желудочно-кишечного тракта.

Основным биохимическим маркером повреждения мышечной стенки является креатинфосфокиназа. У детей с МДД с рождения отмечается высокий уровень (в 100 и более раз выше нормы) креатинфосфокиназы, который имеет внепеченочное происхождение и свидетельствует о необратимом повреждении мышц [15]. Кроме того, могут отмечаться высокие уровни печеночных трансаминаз: аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, которые также имеют внепеченочное происхождение.

Мышечная дистрофия Дюшенна — сложное заболевание, требующее мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов. В настоящее время разработаны патогенетические препараты, повышающие как качество жизни за счет пролонгирования амбулаторного периода, так и продолжительность жизни пациентов с МДД. Часть из них действуют по принципу пропуска экзона, восстанавливая рамку считывания путем пропуска экзона, соседнего с делецией. Таким образом они позволяют синтезировать дистрофин, который короче на продолжительность делеции и один экзон, но полностью функциональный. При достижении терапевтического эффекта патогенетическая терапия позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов, повысить возможности получения ими образования и создания семьи, а их родители могут работать полный рабочий день, принося пользу обществу, и делать выбор в сторону рождения еще одного ребенка, предварительно пройдя генетическое консультирование.

Безопасность и эффективность терапии методом пропуска экзона

Терапия методом пропуска экзона подразумевает использование антисмысловых олигонуклеотидов для восстановления рамки считывания преМРК путем пропуска делеций в определенном экзоне гена *DMD*. Согласно российской статистике, мутация в 53-м экзоне обнаруживается примерно у 6–8 % пациентов [2].

В настоящее время в России зарегистрирован единственный препарат для подобного вида терапии – Вилтепсо® (вилтоларсен), антисмысловый олигонуклеотид, обеспечивающий пропуск 53-го экзона, в результате чего синтезируется укороченный, но функционально активный дистрофин. Вилтепсо® был разработан в Японии компанией Nippon Shinyaku (Киото) совместно с Национальным центром неврологии и психиатрии (Токио). Активная фармацевтическая субстанция вилтоларсена производится в Японии компанией Fuji Yakuhin. Производство готовой лекарственной формы Вилтепсо® и выпускающий контроль качества осуществляются на заводе компании «Р-Фарм» в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики (GMP). Вилтоларсен уже получил одобрение в Японии, США и Республике Казахстан на основании высокой эффективности и безопасности: в ходе клинических исследований (КИ) было

продемонстрировано значительное увеличение экспрессии мышечного дистрофина после приема препарата, при этом серьезных нежелательных явлений (НЯ) зарегистрировано не было [5].

Вилтоларсен хорошо переносится пациентами, что подтверждает I фаза КИ, проведенная в Японии с июня 2013 г. по сентябрь 2014 г. [13]. Это было открытое КИ с повышением дозы для определения безопасности, фармакокинетики и эффективности NS-065/NCNP-01 у пациентов с МДД с мутациями в гене дистрофина, рамки считывания которых могут быть восстановлены путем пропуска 53-го экзона. Исследование было зарегистрировано в международной системе КИ NCT02081625 [16]. Всего в исследование было включено 10 детей от 6 до 16 лет (средний возраст – 11 ± 3 года), 7 из которых на момент включения в исследование были неамбулаторными в течение периода от 2 до 6 лет. Несмотря на то что во всем мире «золотым стандартом» лечения МДД считается терапия глюкокортикоидными препаратами, не все дети, включенные в это исследование, получали глюкокортикоиды. Более подробно включенные в исследование пациенты описаны в табл. 1.

Основной целью исследования I фазы была оценка безопасности препарата. За время наблюдения всего

Таблица 1. Характеристика участников клинического исследования I фазы
Table 1. Characteristics of participants in the phase I clinical trial

Когорта Cohort	Делеция Deletion	Возраст участия в клиническом исследовании, лет Age of participation in the clinical trial, years	Масса тела, кг Body weight, kg	Суммарная доза, мг Total dose, mg	Возраст потери возможности ходить, лет Age of loss ambulation, years	Глюкокортикоиды Glucocorticosteroids	Другие виды терапии Other therapy
1,25 мг/кг 1.25 mg/kg							
NS-06	48–52	12	37,8	550	10	Нет No	Нет No
NS-05	45–52	16	36,3	520	10	14 мг/сут 14 mg/day	Циметидин Cimetidine
NS-02	48–52	14	48,1	720	8	Нет No	Нет No
5 мг/кг 5 mg/kg							
NS-04	45–52	8	23,8	1420	Амбулаторный Ambulant	15 мг/интермет 15 mg/intermet	Фамотидин Famotidine
NS-01	48–52	10	48,8	2940	Неизвестен Unknown	20 мг/интермет 20 mg/intermet	Нет No
NS-03	45–52	11	44,3	2630	9	10 мг/сут 10 mg/day	Нет No

Окончание табл. 1
End of table 1

Когорта Cohort	Делеция Deletion	Возраст участия в клиническом исследовании, лет Age of participation in the clinical trial, years	Масса тела, кг Body weight, kg	Суммарная доза, мг Total dose, mg	Возраст потери возможности ходить, лет Age of loss ambulation, years	Глюко-кортико-стероиды Glucocorticosteroids	Другие виды терапии Other therapy
20 мг/кг 20 mg/kg							
NS-07	48–52	14	83,4	19 790	12	8 мг/интермет 8 mg/intermet	Нет No
NS-09	45–52	13	26,9	9100	10	Нет No	Нет No
NS-08	49–52	8	39,8	6490	Амбулаторный Ambulant	Нет No	Нет No
NS-10	45–52	6	23,4	5750	Амбулаторный Ambulant	15 мг/сут 15 mg/day	Са-L-аспарат Ca-L-aspartate

Примечание. мг/интермет — доза преднизолона в миллиграммах/прием по интермиттирующей схеме (не ежедневно).
Note. mg/intermet — prednisolone dose in milligrams/dose according to intermittent regimen (not daily).

было зарегистрировано 72 НЯ (табл. 2), из них 68 были отнесены в группу слабых и 4 — в группу умеренных. Тяжесть НЯ оценивалась в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений версии 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0). При этом ни один из участников не выбыл из КИ из-за НЯ, что подтверждает безопасный профиль препарата [15]. Протеинурия, по-видимому, была случайным явлением, не связанным с приемом препарата, однако в отчете о КИ она упоминается как побочная лекарственная реакция, поскольку в ходе исследования не удалось выявить лежащий в ее основе механизм. В ходе исследования не было выявлено ни одного серьезного НЯ. Не зарегистрировано ни одного случая отмены препарата, и ни один из участников не выбыл из КИ. Антитела против дистрофина человека или исследуемого препарата не были обнаружены в сыворотке ни у одного из 10 пациентов. Таким образом, были продемонстрированы хорошая переносимость, низкая иммуногенность и безопасность препарата.

В ходе этого исследования также оценивалась фармакокинетика препарата. Концентрация вилтоларсена в плазме крови определялась в течение 10 ч после введения препарата. Максимальная концентрация лекарственного средства в плазме (C_{max}) и площадь под кривой зависимости концентрации от времени

с момента 0 до момента t для лекарственного средства в плазме (AUC_{0-t}) были дозозависимыми. Фармакокинетические характеристики Вилтепсо® приведены в табл. 3 [13].

Эффективность проводимой терапии в данном исследовании оценивали по количеству пропущенного 53-го экзона. Оценку проводили с использованием праймерспецифической полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Пропуск экзонов увеличился у всех участников исследования. Статистически значимое дозозависимое увеличение пропуска экзонов было выявлено с помощью тренд-теста Джонкхир Терпстры ($p = 0,0166$). Наблюдалась выраженная корреляция между пропуском экзонов и C_{max} конечной дозы. Наиболее заметное увеличение количества дистрофина наблюдалось у пациента NS-07: до лечения уровень дистрофина был близок к 0, тогда как после 12 нед терапии он составил 17,6 % от нормы (от 100 %). У 7 (70 %) из 10 пациентов уровень дистрофина на фоне терапии вилтоларсеном был значительно выше, чем до лечения ($p < 0,05$) (рис. 1).

Проведенное исследование продемонстрировало благоприятный профиль безопасности и многообещающую фармакокинетику. Отмечалось дозозависимое увеличение пропуска экзона в мышцах. Проводимая терапия переносилась удовлетворительно; не было зарегистрировано ни одного случая серьезного НЯ, все

Таблица 2. Наблюдаемые нежелательные явления, n

Table 2. Observed adverse events, n

Нежелательное явление Adverse event	Доза, мг/кг Dose, mg/kg		
	1,25	5	20
Повышение концентрации N-ацетилглюкозамина Increased concentration of N-acetylglucosamine	3	3	3
Протеинурия Proteinuria	1	3	4
Альбуминурия Albuminuria	2	2	3
Анемия Anemia	1	3	3
Повышение концентрации интерлейкина Increased concentration of interleukin	2	1	2
Повышение концентрации натрийуретического гормона Increased concentration of natriuretic hormone	1	1	0
Повышенное диастолическое давление High diastolic pressure	0	2	0
Повышенная концентрация C3 компонента комплемента Increased concentration of complement component C3	2	0	0
Повышенное содержание β-2-микроглобулина Elevated levels of β-2 microglobulin	0	0	2

Таблица 3. Фармакокинетика препарата

Table 3. Pharmacokinetics of the drug

Введение Infusion	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/ml	T_{max} , ч T_{max} , h	AUC, нг×ч/мл AUC, ng×h/ml	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h
Первое First	1,25 (n = 3)	6040 ± 300	1,0 ± 0,0	8410 ± 1310	1,66 ± 0,17
	5 (n = 3)	21 800 ± 4400	0,833 ± 0,289	28 700 ± 3900	1,65 ± 0,2
	20 (n = 4)	70 200 ± 44900	0,750 ± 0,289	98 900 ± 54100	1,84 ± 0,76
Последнее Last	1,25 (n = 3)	56 400 ± 2440	0,833 ± 0,289	8410 ± 3520	1,78 ± 0,05
	5 (n = 3)	19 500 ± 1400	0,667 ± 0,289	27 700 ± 8800	1,52 ± 0,06
	20 (n = 4)	72 800 ± 26 400	0,875 ± 0,25	115 000 ± 56 000	1,73 ± 0,76

НЯ носили легкий или умеренный характер и не потребовали отмены препарата или пропуска введения.

В ходе международного многоцентрового КИ II фазы, проведенного на Североамериканском континенте, изучались 2 дозы вилтоларсена: 40 мг/кг (низкая доза) и 80 мг/кг (высокая доза). Исследование зарегистрировано американским регулятором NCT02740972 [14]. Данное исследование проходило в 5 центрах США и 1 центре Канады с декабря 2016 г. по февраль 2018 г., в нем принимало участие 16 амбулаторных пациентов в возрасте от 4 до 9 лет; средний возраст участников

составил $7,4 \pm 1,8$ года (4-недельное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование безопасности, за которым следует 20-недельное open-label-исследование) [7]. В результате исследования доза 80 мг/кг показала сопоставимую безопасность, но большую эффективность по сравнению с 40 мг/кг (табл. 4). Среднее увеличение количества дистрофина составило $\approx 6\%$ от нормы на фоне приема вилтоларсена в дозе 80 мг/кг/нед (рис. 2); у 7 (88 %) из 8 пациентов было отмечено повышение уровня дистрофина $\approx 3\%$ и более к 25-й неделе лечения (рис. 3).

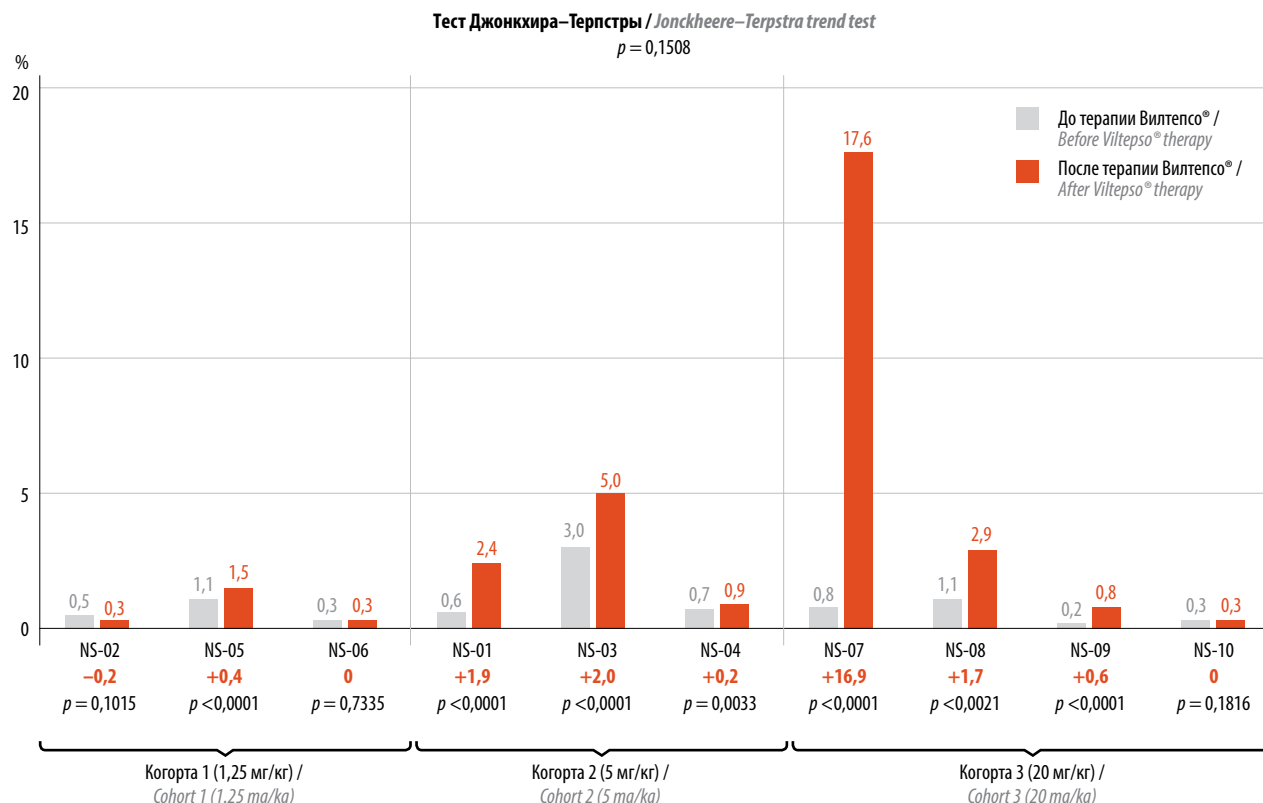


Рис. 1. Динамика уровня дистрофина до и на фоне терапии Вилтепсо®

Fig. 1. Dynamics of dystrophin before and during Viltepso® therapy

Таблица 4. Выбор терапевтической дозы

Table 4. Selection of therapeutic dose

Показатель Parameter	40 мг/кг 40 mg/kg	80 мг/кг 80 mg/kg
Повышение уровня дистрофина (вестерн-блоттинг), % Increased dystrophin level (western blot), %	5,7	5,9
Доля пропущенной мРНК дистрофина, % Proportion of missing dystrophin mRNA, %	17,4	43,9
Доля дистрофин-положительных волокон (иммуноферментный анализ), % Proportion of dystrophin-positive fibers (ELISA), %	14,3	34,8
Повышение уровня дистрофина (иммунофлуоресценция), % Increased dystrophin level (immunofluorescence), %	12,8	33,0

Следует отдельно отметить, что существующая в настоящее время патогенетическая терапия МДД не приводит к полному выздоровлению. Цель терапии — снизить скорость прогрессирования заболевания и, как следствие, сохранить двигательные и функциональные возможности, повысить качество жизни пациентов. Согласно источникам литературы, при МДД уровень экспрессии дистрофина остается $< 3\%$ [10, 12, 18]. Исход-

ные данные биопсии мышц у участников исследования показали неопределяемый или низкий уровень дистрофина. Средний процент дистрофина у участников в финале этого исследования составил $5,7\%$ в группе, получавшей 40 мг/кг вилтоларсена, и $5,9\%$ в группе, получавшей 80 мг/кг. Биопсия мышц продемонстрировала правильную локализацию препарат-индуцированного дистрофина в мышечных клетках. Определение

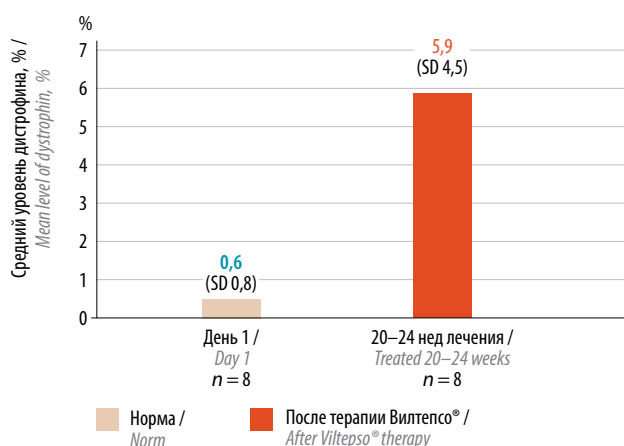


Рис. 2. Среднее увеличение экспрессии дистрофина
Fig. 2. Average increase in dystrophin expression

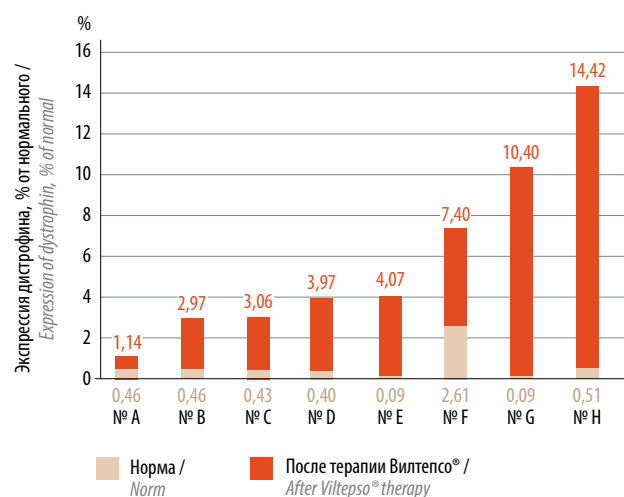


Рис. 3. Уровень дистрофина к 25-й неделе
Fig. 3. Dystrophin level at week 25

дистрофина на уровне $>3\%$, что продемонстрировало данное КИ, говорит о том, что клинически, на фоне лечения вилтоларсеном, отмечается положительная динамика в виде снижения скорости прогрессирования заболевания [7].

Вместе с тем следует помнить, что положительная динамика на фоне терапии — это не только уровень препарат-индуцированного дистрофина в мышечных клетках и его правильная локализация, но и физическое состояние ребенка на фоне лечения. Уровень двигательной активности как один из признаков эффективности терапии можно оценить по динамике функциональных тестов в сравнении с динамикой пациентов, не получающих патогенетическую терапию (исторический контроль) [7]. В данном исследовании после 20 (группа плацебо) или 24 нед отмечались раз-

личия функциональных тестов. По сравнению с 65 участниками контрольной группы (исторический контроль), сопоставимыми по возрасту и лечению, все 16 участников, получавших вилтоларсен, показали значительное улучшение показателей функциональных тестов по сравнению с исходным уровнем, включая скорость ходьбы на 10 м (вилтоларсен: $+0,23$ м/с; контроль: $-0,04$ м/с), тест 6-минутной ходьбы (вилтоларсен: 28,9 м; контроль: $-65,3$ м) и время подъема из положения лежа (вилтоларсен: $-0,19$ с; контроль: $+0,66$ с). Более наглядно изменение скоростных и временных показателей проиллюстрировано на рис. 4–6.

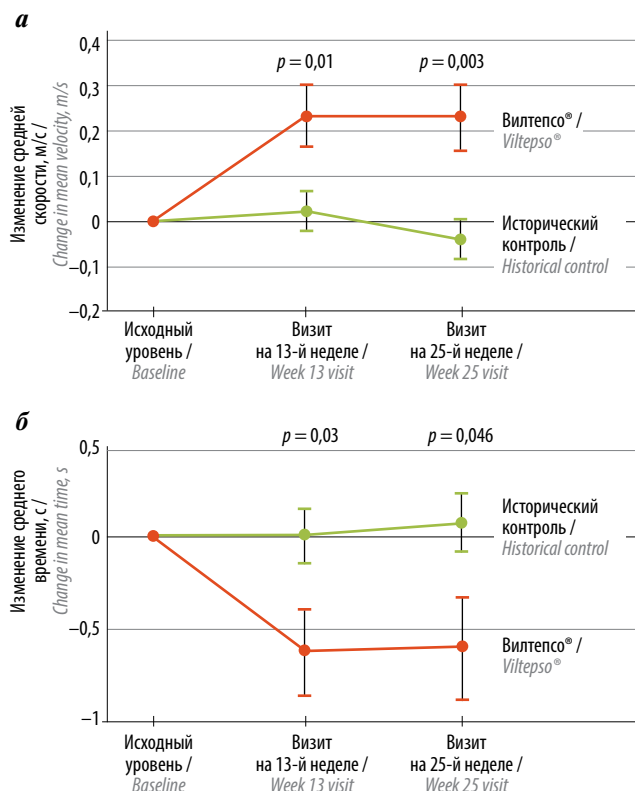


Рис. 4. Динамика скорости (а) и времени (б) ходьбы на 10 м
Fig. 4. Dynamics of speed (a) and time (б) of walking 10 meters

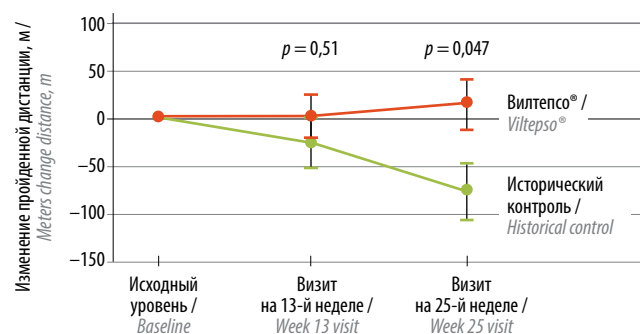


Рис. 5. Динамика теста 6-минутной ходьбы
Fig. 5. Dynamics of the 6-minute walk test

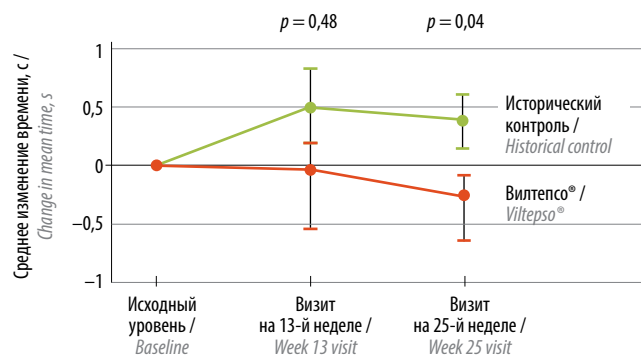


Рис. 6. Динамика времени подъема с пола
Fig. 6. Dynamics of time to rise from the floor

У 15 (94 %) из 16 участников было зарегистрировано хотя бы 1 НЯ (табл. 5), при этом не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ, а также НЯ, связанных, по мнению исследователей, с приемом исследуемого препарата. Все НЯ не потребовали назначения дополнительной терапии. Наиболее частыми НЯ были кашель (у 4 участников) и назофарингит (у 4 участников). Диарея и рвота были зарегистрированы у 2 участников во 2-м, открытом, периоде исследования. Клинически значимых изменений лабораторных показателей крови и мочи по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось. Показатели концентрации креатинфосфокиназы в сыворотке крови были повышены и значительно варьировали. Не зарегистрирова-

Таблица 5. Сводная таблица по безопасности клинического исследования NCT02740972
Table 5. Safety summary table for NCT02740972

Показатель Parameter	4-недельный двойной слепой плацебоконтролируемый период 4-week double-blind placebo-controlled period			20-недельный открытый период 20 week open period		Всего Total (n = 16)
	Плацебо Placebo (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 6)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)	
1	2	3	4	5	6	7
НЯ AEs						
Число НЯ, n Number of AEs, n	5	6	6	13	28	61
Число НЯ, возникших во время лечения, n Number of treatment-emergent AEs, n	5	6	6	13	28	58
Число пациентов, у которых возникали НЯ во время лечения, n (%) Number of patients who experienced AEs during treatment, n (%)	3 (60)	4 (67)	4 (80)	5 (63)	7 (88)	15 (94)
Любые НЯ, связанные с лечением, n Any treatment-related AEs, n	0	0	0	0	0	0
Число пациентов, прекративших терапию из-за НЯ, возникших во время лечения, n Number of patients who discontinued therapy due to AEs that emerged during treatment, n	0	0	0	0	0	0
Любые серьезные НЯ, возникшие во время лечения, n Any serious AEs during treatment period, n	0	0	0	0	0	0
Случаи летального исхода во время исследования, n Died patients, n	0	0	0	0	0	0

Окончание табл. 5
End of table 5

1	2	3	4	5	6	7
НЯ, возникшие во время лечения у более чем 1 пациента, n (%) Treatment-emergent AEs occurring in more than one patient, n (%)						
Инфекции и инвазии Infections and infestations	1 (20)	0	1 (20)	1 (13)	5 (63)	6 (38)
Назофарингит Nasopharyngitis	1 (20)	0	1 (20)	0	4 (50)	4 (25)
Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения Diseases of the respiratory system, chest and mediastinum	0	1 (17)	2 (40)	2 (25)	2 (25)	7 (44)
Кашель Cough	0	0	1 (20)	2 (25)	2 (25)	5 (31)
Заложенность носа Nasal congestion	0	1 (17)	0	1 (13)	0	2 (13)
Травмы, отравления и осложнения после процедур Injuries, poisoning and complications after procedures	1 (20)	0	1 (20)	2 (25)	1 (13)	4 (25)
Ушиб Injury	0	0	1 (20)	0	1 (13)	2 (13)
Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	1 (20)	0	1 (20)	2 (25)	1 (13)	4 (25)
Артралгия Arthralgia	1 (20)	0	1 (20)	0	0	2 (13)
Расстройства желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal disorders	0	0	0	1 (13)	2 (25)	3 (19)
Диарея Diarrhea	0	0	0	1 (13)	1 (13)	2 (13)
Тошнота Nausea	0	0	0	0	2 (25)	2 (13)

Примечание. НЯ — нежелательные явления.
Note. AEs — adverse events.

но случаев снижения дозы, прекращения лечения из-за НЯ или смерти пациента. Более подробно зафиксированные НЯ описаны в табл. 5 [7].

Терапия Вилтепсо®, направленная на пропуск 53-го экзона, вызывала значительную выработку дистрофина *de novo* и продемонстрировала клиническое улучшение временных показателей функциональных тестов по сравнению с аналогичными показателями

в группе исторического контроля. При биопсии мышц было отмечено значительное повышение экспрессии дистрофина по сравнению с исходным уровнем. При этом средний уровень дистрофина составил 5,7 % в группе с дозой вилтоларсена 40 мг/кг и 5,9 % в группе с дозой 80 мг/кг. Хотя невозможно провести прямые сравнения между исследованиями, уровень дистрофина, индуцированный вилтоларсеном, является самым высоким

на сегодняшний день в клинических исследованиях терапии с пропуском экзона. Кроме того, значительное повышение уровня дистрофина, индуцированного вилтотарсеном, также наблюдалось при количественном измерении с помощью масс-спектрометрии и иммунофлуоресцентном окрашивании. С учетом сопоставимой безопасности обеих доз Вилтепсо® и большей эффективности дозы 80 мг/кг как по оценке функциональных тестов, так и по количеству дистрофина в мышцах, терапевтически эффективной была выбрана доза 80 мг/кг, вводимая внутривенно примерно в течение 1 ч 1 раз в неделю.

Полученные в ходе этого исследования результаты легли в основу пакета документов, поданного на регистрацию препарата в США и Японии, и летом 2020 г. было получено одобрение американского регулятора по ускоренной процедуре [8].

В то время, когда американский регулятор рассматривал документы, компанией-производителем было принято решение продолжить наблюдение за детьми, участвующими в описанном выше исследовании. Был разработан новый протокол КИ, целью которого была оценка долгосрочной эффективности и безопасности Вилтепсо®. В новое исследование включались только участники предыдущего, если они или их законные представители изъявляют желание продолжить участие в КИ. Единственным условием было продолжение терапии в ранее получаемой дозе. Т.е. несмотря на уже выбранную терапевтическую дозу 80 мг/кг, до момента получения одобрения регулятора все согласившиеся продолжить участие в исследовании пациенты сохраняли свою принадлежность к той же дозе, что и в первом исследовании.

В декабре 2022 г. завершилась II фаза КИ препарата, которая проходила в США и в Канаде (много-

центровое открытое расширенное исследование продолжительностью 192 нед) [5]. Исследование было зарегистрировано в международной базе КИ NCT03167255 [17]. По завершении исследования фазы II участникам была предоставлена возможность принять участие в долгосрочном расширенном исследовании (NCT03167255), основной целью которого была оценка клинической эффективности и безопасности Вилтепсо® в течение более длительного периода времени (дополнительно 192 нед). Это многоцентровое открытое расширенное исследование II фазы Вилтепсо®, вводимого в дозах 40 и 80 мг/кг еженедельно в течение дополнительных 192 нед. В нем оценивали безопасность, переносимость и клиническую эффективность Вилтепсо® при еженедельном внутривенном введении в течение дополнительного периода лечения продолжительностью 192 нед или до включения в отдельную долгосрочную программу наблюдения, в зависимости от того, что произойдет раньше [5].

Все 16 участников 24-недельного исследования приняли решение продолжить участие в новом протоколе, чтобы продолжить оценку двигательной активности и безопасности приема препарата. Все пациенты сохранили принадлежность к группам, получавшим дозы 40 и 80 мг/кг при введении препарата 1 раз в неделю (рис. 7). Стоит отметить, что новый протокол был рассчитан на 192 нед. Учитывая, что дети перешли из предыдущего КИ продолжительностью 24 нед, не прерывая прием препарата, в общей сложности пациенты получали препарат 216 нед, т.е. 4 года. В настоящее время это самое продолжительное исследование препаратов группы антисмысловых олигонуклеотидов для терапии МДД.

Дизайн обоих исследований (24- и 192-недельного) представлен на рис. 7.

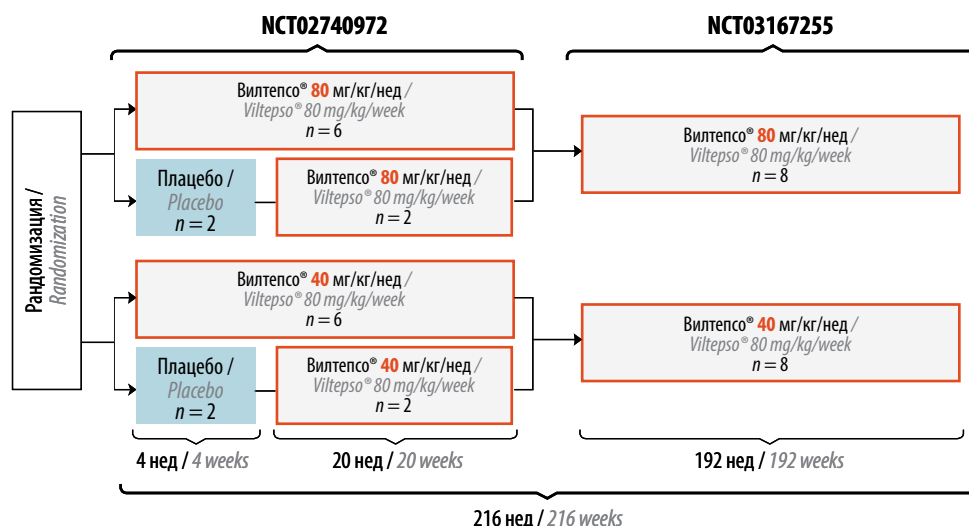


Рис. 7. Дизайн клинических исследований NCT02740972 и NCT03167255

Fig. 7. Design of clinical trials NCT02740972 and NCT03167255

Безопасность была аналогична той, которая наблюдалась в предыдущем, 24-недельном исследовании. Все пациенты отметили НЯ во время исследования, однако только одно, по мнению исследователей, было связано как с процедурой, так и с приемом препарата (внутривенная инфузия, доза 80 мг/кг/нед) – ему присвоили легкую степень. Наиболее частыми НЯ (табл. 6), которые возникали у $\geq 25\%$ пациентов, были кашель, назофарингит, укусы насекомых и сыпь. Во время исследования не было зарегистрировано случаев прекращения приема препарата из-за НЯ и случаев смертельного исхода. Серьезные НЯ, связанные с лечением, не были зафиксированы, также не регистрировались случаи отмены терапии или досрочного выхода из исследования из-за НЯ или плохой переносимости терапии. Смертельных исходов не было зафиксировано [6]. Все зарегистрированные НЯ представлены в табл. 6.

В этом исследовании препарат Вилтепсо® хорошо переносился, при этом зарегистрированные НЯ были легкими или среднетяжелыми. Все участники завершили участие в КИ, не было ни одного случая отказа или досрочного завершения в КИ из-за НЯ или по другим причинам. В этом исследовании не было выявлено НЯ,

связанных с лечением, и новых или неожиданных данных о безопасности применения Вилтепсо®. Большинство НЯ соответствовали ожидаемым в педиатрической популяции с МДД.

Для оценки эффективности терапии использовались функциональные тесты и оценка мышечной силы. По результатам тестов были зафиксированы сохранение двигательной функции в течение первых 2 лет и значительное замедление прогрессирования заболевания в течение следующих 2 лет у участников, получавших вилтоларсен. При этом результаты статистически значимо отличались у участников, получавших вилтоларсен, по сравнению с контрольной группой, с 73-й по 205-ю неделю. Первичной конечной точкой исследования была динамика времени подъема с пола. Улучшения по сравнению с исходным уровнем были статистически значимыми ($p < 0,05$) для времени подъема с пола (в секундах) и скорости подъема с пола, начиная с 37-й недели (рис. 8) [5].

Другие показатели функциональных тестов показывали аналогичную динамику. Так, динамика скорости при проведении теста ходьбы на 10 м продемонстрировала статистически значимую разницу в группе вилтоларсена по сравнению с историческим конт-

Таблица 6. Сводная таблица по безопасности клинического исследования NCT03167255, n (%)

Table 6. Safety summary table for NCT03167255, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Вилтепсо 40 мг/кг/нед (n = 8) Viltepso 40 mg/kg/week (n = 8)	Вилтепсо 80 мг/кг/нед (n = 8) Viltepso 80 mg/kg/week (n = 8)	Всего (n = 16) Total (n = 16)
Кашель Cough	5 (62,5)	4 (50,0)	9 (56,3)
Назофарингит Nasopharyngitis	4 (50,0)	4 (50,0)	8 (50,0)
Укус насекомого Insect bite	4 (50,0)	2 (25,0)	6 (37,5)
Сыпь Rash	2 (25,0)	4 (50,0)	6 (37,5)
Лихорадка Fever	2 (25,0)	3 (37,5)	5 (31,3)
Рвота Vomiting	3 (37,5)	2 (25,0)	5 (31,3)
Обмороки Fainting	4 (50,0)	0	4 (25,0)
Головная боль Headache	2 (25,0)	2 (25,0)	4 (25,0)
Грипп Flu	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (25,0)
Заложенность носа Nasal congestion	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (25,0)

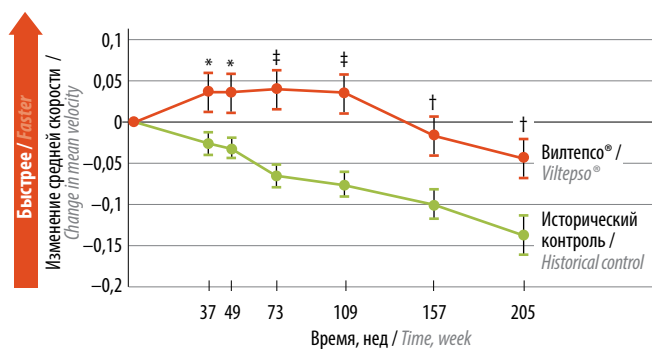


Рис. 8. Динамика скорости подъема с пола

Fig. 8. Dynamics of the speed of lifting from the floor

ролем, начиная с 37-й недели исследования, и оставалась статистически значимой до последнего измерения (рис. 9).

В настоящее время проведенное исследование является самым продолжительным КИ для группы препаратов экзон-скиппинга, которое не только показало безопасность и хорошую переносимость, но и зафиксировало улучшение двигательной активности пациентов. Применение Вилтепсо® позволило сохранить способность ходить у всех 16 пациентов (100 %), независимо от получаемой дозы препарата, в течение всего периода исследования. Это позволяет с уверенностью говорить об эффективности и обоснованности применения Вилтепсо® в клинической практике [5, 6].

Выводы

Вилтепсо® — первый зарегистрированный в России препарат для терапии методом пропуска экзона, который применяется у пациентов с прогрессирующей МДД с подтвержденной мутацией гена *DMD*, поддающейся коррекции путем пропуска 53-го экзона. Препарат вводится 1 раз в неделю путем внутривенной инфузии.

В ходе КИ препарат позволил увеличить экспрессию дистрофина в клетках (среднее увеличение дистрофина

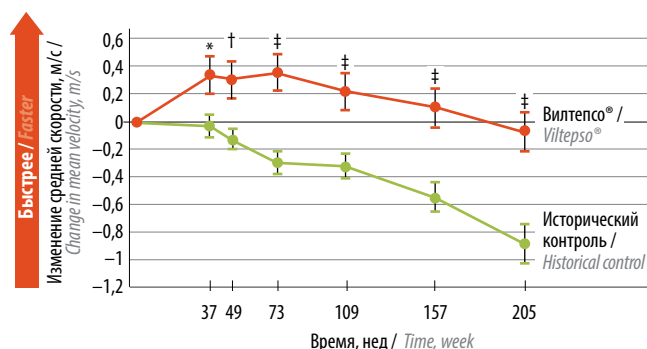


Рис. 9. Динамика скорости теста ходьбы на 10 м

Fig. 9. Dynamics of the 10-meter walking test speed

составило ≈ 6 % от нормы), улучшить показатели выполнения функциональных тестов двигательной активности и увеличить мышечную силу, а значит, не только продлить пациентам жизнь, но и обеспечить сохранность ее высокого качества. В свою очередь, при 4-летнем исследовании на пациентах с МДД, способных ходить, препарат позволил остановить прогрессирование заболевания в течение первых 2 лет терапии и значительно замедлить прогрессирование в течение последующих 2 лет исследования по сравнению с группой исторического контроля. Стоит отдельно отметить, что, несмотря на возраст участников исследования ($7,4 \pm 1,8$ года) на момент начала участия в исследовании, в течение всех 4 лет наблюдения в рамках проведенного КИ все участники сохранили способность самостоятельно ходить.

Таким образом, вилтоларсен — хорошо изученный препарат; все клинические исследования доказали его безопасность, продемонстрировали хорошую переносимость, отсутствие серьезных НЯ, улучшение или сохранение двигательных функций пациентов. Применение вилтоларсена в сочетании с традиционными методами лечения обеспечит несомненный прогресс в борьбе с таким тяжелым нервно-мышечным заболеванием, как МДД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мышечная дистрофия Дюшенна. Мышечная дистрофия Беккера. Клинические рекомендации. М.: Минздрав России, 2023. Duchenne muscular dystrophy. Becker muscular dystrophy. Clinical guidelines. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2023. (In Russ.).
2. Поляков А.В. Современные возможности диагностики мышечной дистрофии Дюшенна. VI Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием «Орфанные болезни», 2024. Polyakov A.V. Modern diagnostic capabilities of Duchenne muscular dystrophy. VI All-Russian scientific and practical congress with international participation "Orphan diseases", 2024. (In Russ.).
3. Angulski A.B.B., Hosny N., Cohe H. et al. Duchenne muscular dystrophy: Disease mechanism and therapeutic strategies. Front Physiol 2023;14:1183101. DOI: 10.3389/fphys.2023.1183101
4. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
5. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Efficacy and safety of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy: Results from the phase 2, open-label, 4-year extension study. J Neuromuscul Dis 2023;10(3):439–47. DOI: 10.3233/JND-221656

6. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Long-term functional efficacy and safety of viltolarsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscular Dis* 2022;9:493–501. DOI: 10.3233/JND-220811
7. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;77(8):982–91. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264
8. FDA Approves Targeted Treatment for Rare Duchenne Muscular Dystrophy Mutation. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>.
9. Gissel H. The role of Ca²⁺ in muscle cell damage. *Ann NY Acad Sci* 2005;1066:166–80. DOI: 10.1196/annals.1363.013
10. Hoffman E.P., Fischbeck K.H., Brown R.H. et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1988;318(21):1363–8. DOI: 10.1056/NEJM198805263182104
11. Iwata Y., Katanosaka Y., Shijun Z. et al. Protective effects of Ca²⁺ handling drugs against abnormal Ca²⁺ homeostasis and cell damage in myopathic skeletal muscle cells. *Biochem Pharmacol* 2005;70(5):740–51. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.05.034
12. Flanigan K.M. Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin* 2014;32:671–88. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.05.002
13. Komaki H., Nagata T., Saito T. et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2018;10(437):eaan0713. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan0713
14. Researcher View. Safety and Dose Finding Study of NS-065/NCNP-01 in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02740972?tab=table>.
15. Roshmi R.R., Yokota T. Viltolarsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today (Barc)* 2019;55(10):627–39. DOI: 10.1358/dot.2019.55.10.3045038
16. Study Details. Exploratory Study of NS-065/NCNP-01 in DMD. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02081625?intr=NS-065%2FNCNP-01&rank=2>.
17. Study Details. Extension Study of NS-065/NCNP-01 in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03167255?term=NCT03167255&rank=1>.
18. Van den Bergen J.C., Wokke B.H., Janson A.A. et al. Dystrophin levels and clinical severity in Becker muscular dystrophy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(7):747–53. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306350

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Суслов / V.M. Suslov: <https://orcid.org/0000-0002-5903-8789>

Д.И. Руденко / D.I. Rudenko: <https://orcid.org/0009-0008-2770-6755>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.09.2024. Принята к публикации: 29.09.2024. Опубликована онлайн: 13.11.2024.

Article submitted: 15.09.2024. Accepted for publication: 29.09.2024. Published online: 13.11.2024.