

## **Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом**

Бойко А.Н. (Москва), Давыдовская М.В. (Москва), Хачанова Н.В. (Москва), Захарова М.Н. (Москва), Спирин Н.Н. (Ярославль), Попова Е.В. (Москва), Алифирова В.М. (Томск), Власов Я.В. (Самара), Сиверцева С.А. (Тюмень), Хабиров Ф.А. (Казань), Шумилиа М.В. (Санкт-Петербург), Евдошенко Е.П. (Санкт-Петербург).

### **Резюме**

В статье представлены подробный алгоритм лечения и наблюдения пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза и первично-прогрессирующим рассеянным склерозом на фоне применения препарата окрелизумаб.

Ключевые слова: окрелизумаб, рассеянный склероз, рецидивирующие формы рассеянного склероза, первично-прогрессирующий рассеянный склероз, моноклональное антитело.

## Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание центральной нервной системы, характеризующееся очаговым и диффузным аутоиммунно-воспалительным и нейродегенеративным поражением с полиморфными клиническими проявлениями. Заболевание чаще всего развивается у молодых, активных пациентов работоспособного возраста и, при отсутствии адекватной патогенетической терапии, ведет к их ранней инвалидизации, что значительно снижает качество жизни [Спирин Н.Н. и соавторы, 2015]. РС является одной из важнейших медико-социальных проблем и требует значительных прямых и непрямых материальных затрат.

В течение длительного времени основная роль в развитии иммунопатологических реакций при РС отводилась Т-клеточному звену иммунитета [Lehmann P.V. et al, 2015, Yadav S.K. et al., 2015]. Однако в последние годы получены убедительные доказательства важной роли В-клеток на разных этапах развития данного заболевания, включая начальные стадии нарушения иммунорегуляции [H.-C.von Budingен et al., 2015]. Результаты этих фундаментальных исследований способствовали открытию новых мишеней для проведения патогенетической терапии РС [Claes N et al., 2015].

У большинства пациентов в первые 10-15 лет болезнь протекает с обострениями и ремиссиями. При этом любое обострение может привести к формированию остаточного неврологического дефицита, а каждое последующее обострение – утяжелить имеющуюся инвалидизацию пациента. Важно отметить, что не всегда возможен регресс симптомов до прежнего уровня. Такой вариант течения болезни принято называть ремиттирующим РС (РРС). Однако с течением времени, как правило, у большинства пациентов происходит смена типа течения с ремиттирующего на вторично-прогрессирующий вариант (ВПРС), при котором наблюдается неуклонное нарастание инвалидизации, оцениваемое по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale, Расширенная шкала оценки состояния инвалидности). У многих пациентов при данном типе течения сохраняются обострения или радиологическая активность по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и/или спинного мозга (вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями), что свидетельствует о сохраняющейся иммуно-опосредованной воспалительной демиелинизации параллельно с нарастающими нейродегенеративными процессами. В последние годы РРС и ВПРС с обострениями предложено объединить единым понятием РС с обострениями («рецидивирующий» РС или РСО) или «активный» рассеянный склероз, то есть с сохраняющейся клинической и/или радиологической активностью заболевания.

В настоящее время в Российской Федерации для лечения РС зарегистрировано более 10 препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) [Бойко А.Н. и соавт. 2014, Бойко А.Н. и Гусев Е.И. 2017]. Некоторые из этих препаратов вводятся внутривенно (натализумаб, алемтузумаб), что требует обязательного контроля со стороны опытных неврологов, специализирующихся на диагностике и лечении аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний ЦНС, только в специализированных центрах. Несмотря на широкие возможности терапии РС, остается актуальной проблема выбора высокоэффективного и безопасного препарата при РС с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Кроме того, по данным различных эпидемиологических исследований примерно у 10-15% пациентов с РС заболевание характеризуется постепенным неуклонным прогрессированием инвалидизации с самого начала заболевания, что обозначается как первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС). У данной категории пациентов, как правило, нарастание инвалидизации происходит наиболее быстро [Попова Е.В. и соавт. 2016, Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., 2017]. Несмотря на большое количество клинических и экспериментальных исследований, посвященных поиску препаратов для лечения ППРС, ещё до недавнего времени не существовало ни одного эффективного патогенетического средства, которое было бы способно замедлить прогрессирование инвалидизации. В последние годы произошел существенный прорыв в подходах к лечению как РС, так и ППРС благодаря появлению анти-В-клеточного препарата окрелизумаб [Hauser S.L. et al. 2017; Montalban X. et al., 2017].

Предлагаемые рекомендации разработаны с участием членов Секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов, российского комитета по изучению рассеянного склероза (РОКИРС), экспертов Минздрава РФ, руководителей и сотрудников неврологических кафедр различных медицинских университетов страны.

**Окрелизумаб (ОКРЕВУС®)** – это гуманизированное моноклональное антитело к поверхностному антигену CD20, который экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти. В то же время, стволовые лимфоидные клетки и плазматические клетки не несут на себе белок CD20 [Hauser SL et al., 2017a, Montalban X. et al., 2017, Инструкция, 2017]. Точный механизм, посредством которого достигается клинический эффект анти-В-клеточной терапии, полностью не установлен. Предполагается, что после связывания с антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов, окрелизумаб селективно уменьшает их количество посредством антитело-зависимого клеточного фагоцитоза, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности и апоптоза. Так как истощение популяции касается определенного пула В-клеток, то сохраняется способность к восстановлению В-клеточного роста при стабильном гуморальном иммунитете. Кроме того, окрелизумаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-лимфоцитов [Bittner S et al., 2017; Инструкция, 2017].

В марте 2017 года окрелизумаб был одобрен FDA для применения у пациентов с РСО и ПППС. Это первый препарат, показавший эффективность в отношении замедления прогрессирования как при РСО, так и при ПППС. В октябре 2017 года окрелизумаб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с РСО и ПППС. Его регистрация проводилась на основании данных комплекса исследований ORCHESTRA, в состав которого входили три исследования III фазы – OPERA I, OPERA II (PPC) и ORATORIO (ПППС).

### **Клиническая эффективность**

#### *OPERA I и II: исследования препарата окрелизумаб при рецидивирующем РС*

Для оценки эффективности и безопасности окрелизумаба у пациентов с рецидивирующим РС были проведены два рандомизированных, двойных слепых многоцентровых международных клинических исследования OPERA I и OPERA II с идентичным дизайном, с двойной имитацией и с использованием активного препарата сравнения (интерферон бета-1а в дозе 44 мг подкожно 3 раза в неделю) длительностью 96 недель.

Ключевыми критериями включения были возраст от 18 до 55 лет; диагноз РС (в соответствии с пересмотренными критериями МакДональда 2010); оценка по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) от 0 до 5,5 баллов на этапе скрининга; как минимум, два документально подтвержденных клинических обострения в

течение предшествующих 2 лет или одно клиническое обострение в течение года до скрининга. Ключевыми критериями исключения были диагноз ППРС, при продолжительности заболевания более 10 лет уровень EDSS, не превышающий 2,0 баллов во время скринингового осмотра. Таким образом, в исследование были включены пациенты с РРС и ВПРС с обострениями (PCO). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в две группы: основную, где пациенты получали окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 24 недели и плацебо подкожно 3 раза в неделю (N=827), и группу сравнения – интерферон бета-1а в дозе 44 мкг подкожно 3 раза в неделю и плацебо в виде внутривенных инфузий каждые 24 недели (N=829). Было выявлено, что в группе окрелизумаба среднегодовая частота обострений (СЧО) была ниже, чем в группе сравнения (0,155 и 0,156 в сравнении с 0,290 и 0,292,  $p < 0,0001$ ), то есть относительное снижение СЧО составило 46 и 47% в течение двухлетнего периода [Hauser SL et al., 2017a].

В группе окрелизумаба риск прогрессирования инвалидизации, подтвержденного как на 12 неделе (CDP-12, confirmed disability progression), так и на 24 неделе (CDP-24) был ниже по сравнению с группой сравнения. По данным анализа объединенных данных OPERA I и OPERA II, к 96 неделе в группе окрелизумаба доля пациентов, достигших CDP-12, составила 9,1%, тогда как аналогичный показатель в группе сравнения был равен 13,6%. Таким образом, относительный риск достижения CDP-12 в группе окрелизумаба был ниже на 40%, чем в группе интерферона бета-1а (ОШ (95% ДИ): 0,60 (0,45;0,81),  $p = 0,0006$ ). Доля пациентов, достигших CDP-24, была равна 6,9% пациентов в группе окрелизумаба и 10,5% пациентов в группе интерферона бета-1а, относительный риск также снижался на 40% (ОШ (95% ДИ): 0,60 (0,43;0,84),  $p = 0,0025$ ) [Hauser SL et al., 2017a].

Эффективность окрелизумаба также была продемонстрирована по данным МРТ. Так, было выявлено практически полное подавление МР-активности при PCO: общее количество Gd+очагов на T1-изображениях оказалось на 94% и 95% ниже в группе окрелизумаба в сравнении с группой интерферона бета-1а ( $p < 0,0001$ ). Общее количество новых и/или увеличившихся очагов на T2-взвешенных изображениях снизилось на 77 % и 83% в группе окрелизумаба в сравнении с группой интерферона бета-1а ( $p < 0,0001$ ) [Hauser SL et al., 2017a].

Далее был проведен подгрупповой анализ обобщенных данных исследований OPERA I и II, в котором оценивали выраженность эффекта окрелизумаба в сравнении с эффектом интерферона бета-1а в зависимости от выделения нескольких подгрупп –

пациенты <40 лет и ≥40 лет, мужчины и женщины, наличие или отсутствие приема ПИТРС в анамнезе, предшествующие обострения, исходный уровень EDSS <4 баллов или ≥4 баллов, а также <2,5 баллов или ≥2,5 баллов, наличие или отсутствие очагов, накапливающих контрастное вещество, на исходных МР-изображениях. Оказалось, что превосходство эффективности окрелизумаба в отношении СЧО сохраняется во всех выделенных подгруппах. Выраженность превалирования эффективности по СЧО была выше среди пациентов <40 лет в сравнении с теми, кто находился в возрасте ≥40 лет, и среди пациентов с наличием контрастируемых очагов в головном мозге на исходной томограмме. Однако следует учитывать, что исследования OPERA I и OPERA II не планировались с учетом необходимой мощности для подгруппового анализа, поэтому данные результаты следует интерпретировать с осторожностью [Pareix C et al, 2017].

В проведенном анализе у пациентов оценивали достижение статуса NEDA (No Evidence of Disease Activity), что фактически означает отсутствие клинических и МРТ признаков активности или прогрессирования заболевания. В данном анализе пациент считался находящимся в статусе NEDA в определенный промежуток времени, если у него не наблюдалось обострений, нет Gd+-T1-очагов, нет CDP-12 и нет новых/увеличившихся очагов в режиме T2. Оказалось, что в течение двухлетних исследований статус NEDA чаще отмечался у пациентов в группе окрелизумаба, чем у пациентов в группе интерферона бета-1а. Так, в исследовании OPERA I 48% пациентов в группе окрелизумаба имели статус NEDA (в сравнении с 29% пациентов в группе интерферона бета-1а) и в исследовании OPERA II – 48% пациентов (в сравнении с 25% пациентов в группе интерферона бета-1а). Относительное увеличение числа пациентов в статусе NEDA в группе окрелизумаба составило 64% и 89% в сравнении с активным препаратом сравнения (p<0,001) [Kappos L. et al., 2016].

При оценке достижения статуса NEDA в различных подгруппах удалось установить, что у пациентов с так называемыми ранними формами РС (развитие симптомов заболевания не более чем за 2 года до скрининга и отсутствие ранее проводимого лечения ПИТРС) окрелизумаб позволяет достигать статуса NEDA на 76% чаще, чем интерферон бета-1а (доля пациентов в статусе NEDA в группе окрелизумаба 47,6%, в группе интерферона бета-1а – 28%, p<0,001) [Havrdová E et al., 2017].

При РСО прогрессирование инвалидизации может происходить не только в результате обострений и неполного регресса неврологического дефицита, но и между обострениями, независимо от них (Progression Independent of Relapse Activity, PIRA). Фактически это составляющая прогрессирования заболевания, того постоянного процесса

нейродегенерации, который сопровождает любое течение РС. Оценка этого типа прогрессирования достаточно затруднена, поскольку требует повторного определения «исходного» уровня в сроки не менее 30 дней после каждого обострения и далее уже определения подтвержденного прогрессирования инвалидизации, в течение 30 дней до которого также не определяется обострений. По результатам исследований OPERA I и II было рассчитано снижение риска комплексного показателя PIRA (рассчитанное аналогично CDP ухудшение по EDSS, или -20% по тесту ходьбы 25 шагов, или -20% по 9-луночному тесту), подтвержденного в течение 12 недель и в течение 24 недель. Оказалось, что группы статистически значимо различаются, и относительное снижение риска наступления комплексного RIPA составляет 25% (PIRA-12) и 23% (PIRA-24) в группе окрелизумаба. При выделении подгруппы пациентов высокого риска в отношении развития ВППС (уровень EDSS не менее 4,0 баллов, не менее 2 баллов поражение пирамидной системы по шкале функциональных систем Куртцке) в группе окрелизумаба снижение риска даже более значимо – на 40% (PIRA-12) и на 36% (PIRA-24) [Kappos L. et al, 2017b].

*ORATORIO: клиническое исследование при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе (ППРС)*

Эффективность и безопасность окрелизумаба при ППРС изучали в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования ORATORIO. Основными критериями включения служили возраст от 18 до 55 лет, установленный диагноз первично-прогрессирующий рассеянный склероз (согласно критериям МакДональда 2005), оценка по EDSS от 3,0 до 6,5 баллов при скрининге, оценка функции пирамидной системы по шкале функциональных систем минимум 2 балла, выявление при скрининге или документально подтвержденное повышение уровня IgG или обнаружение, по меньшей мере, одной олигоклональной полосы в ликворе. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 по получению препарата окрелизумаб 600 мг в/в капельно каждые 24 недели или плацебо (введения осуществляли раз в шесть месяцев в виде двух инфузий по 300 мг в/в с разницей в 2 недели), исследование длилось 120 недель, и каждый участник получили минимум 5 вливаний [Montalban X et al., 2017].

Было показано, что окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 месяцев значительно замедляет прогрессирование заболевания. Так, доля пациентов с CDP-12 в группе окрелизумаба оказалась равной 32,9%, тогда как в группе плацебо этот показатель был равен 39,3% (отношение шансов 0,76, 95% ДИ 0,59-0,98, p=0,03). Доли пациентов с CDP-

24 в группе окрелизумаба и в группе плацебо были равны 29,6% и 35,7%, соответственно (отношение шансов 0,75, 95% ДИ 0,58-0,98,  $p=0,04$ ). В группе окрелизумаба медленнее ухудшалась скорость ходьбы в сравнении с группой плацебо: доля пациентов с ухудшением ходьбы в группе окрелизумаба составила 38,9%, а в группе плацебо – 55,1% к 120 неделе исследования ( $p=0,04$ ) [Montalban X et al., 2017]. Общий объем Т2-очагов увеличился на 7,4% в группе плацебо, и уменьшился на 3,4% в группе окрелизумаба ( $p<0,001$ ). Кроме того, в группе окрелизумаба менее выраженной была атрофия головного и спинного мозга (0,90% в сравнении с 1,09% в группе плацебо,  $p=0,02$ ) [Montalban X et al., 2017].

Был проведен анализ эффективности окрелизумаба при различном МР-паттерне у пациентов – в зависимости от наличия или отсутствия очагов, накапливающих контраст, на исходном уровне. Оказалось, что наличие Gd+-очагов на исходном уровне у пациентов с ППРС в группе окрелизумаба отмечалось в 133/487 случаев, и такое событие, как СDP-12, произошло у 43 из них. В группе плацебо у 60/244 пациентов имелись Gd+-очаги на исходном уровне, из них прогрессирование инвалидизации было отмечено у 27 пациентов. Отношение шансов прогрессирования в случае наличия Gd+-очагов составило 0,65 (95% ДИ 0,40; 1,06). Для тех пациентов, у которых не было контрастируемых очагов на исходных сканах, отношение шансов прогрессирования составило 0,84 (0,62;1,13). Таким образом, анализ эффективности окрелизумаба в отношении замедления прогрессирования в зависимости от наличия/отсутствия контрастируемых очагов дает схожие результаты с тем, что было получено при анализе результатов клинического исследования, однако оно не было спланировано для того, чтобы определить различия между этими двумя группами [Wolinsky J et al., 2016].

Исследователями ORATORIO была предложена новая комплексная конечная точка NEP (No Evidence of Progression) для оценки прогрессирования заболевания у пациентов с ППРС, по аналогии с комплексной конечной точкой NEDA, которую применяют для оценки течения заболевания у пациентов с РС. Под NEP исследователи понимали отсутствие СDP-12, отсутствие ухудшений ходьбы у пациента (по тесту ходьбы на 25 шагов) и отсутствие ухудшений движений в руках (по 9-луночному тесту). Оказалось, что в группе окрелизумаба к 120 неделе исследования 42,7% пациентов были в статусе NEP, тогда как в группе плацебо – только 29,1% (относительный риск 1,47 (95%ДИ 1,17-1,84),  $p=0,0006$ ) [Wolinsky J et al., 2017].



## **Безопасность**

В группе окрелизумаба и в группе интерферона бета-1а были сопоставимы частоты серьёзных нежелательных явлений (6,9% и 8,7%, соответственно), серьезных инфекционных нежелательных явлений (1,3% и 2,9%, соответственно) и малигнизаций (0,5% и 0,2%) [Hauser SL et al., 2017a]. В группе окрелизумаба несколько чаще наблюдались инфекции верхних дыхательных путей, преимущественно легкой и умеренной степени тяжести (15,2% в сравнении с 10,2%). У пациентов в группе препарата окрелизумаб по сравнению с группой интерферона бета-1а несколько чаще наблюдалась герпетическая инфекция: опоясывающий лишай (Herpes Zoster) 2,1% и 1,0%, простой герпес 0,7% и 0,1%, герпес ротовой полости 3,0% и 2,2%, соответственно. Герпетические инфекции были преимущественно легкой и умеренной степенью тяжести и проходили после стандартного лечения [Hauser SL et al., 2017a].

Самыми частыми нежелательными явлениями на фоне терапии препаратом окрелизумаб были инфузионные реакции, то есть реакции на внутривенное введение препарата. Наблюдались следующие симптомы, связанные с инфузионными реакциями: зуд, сыпь, крапивница, эритема, приливы, понижение артериального давления, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, тошнота, тахикардия. В контролируемых клинических исследованиях случаев фатальных инфузионных реакций не было. В клинических исследованиях OPERA I и OPERA II частота инфузионных реакций составила 34,3% в группе окрелизумаба в сравнении с 9,9% в группе интерферона бета-1а (в которой внутривенно вводилось плацебо). Частота инфузионных реакций была максимальной во время инфузии 1-ой дозы препарата окрелизумаб (27,5%) и снижалась со временем до <10% во время введения 4-ой дозы. Большинство инфузионных реакций в обеих группах лечения были легкой или умеренной степени тяжести. Случаев фатальных инфузионных реакций не было [Hauser SL et al., 2017a].

В исследовании ORATORIO самыми частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции (39,9% в группе окрелизумаба и 25,5% в группе плацебо). Частота инфузионных реакций была максимальной во время 1-ой инфузии 1-ой дозы препарата окрелизумаб (27,4%) и снижалась при введении последующих доз до <10% во время введения 4-ой дозы. Большинство инфузионных реакций были легкой или умеренной степени тяжести.

Также в исследовании ORATORIO в группе окрелизумаба несколько чаще встречались инфекции верхних дыхательных путей (10,9% в сравнении с 5,9% в группе плацебо), однако частота серьёзных инфекционных нежелательных явлений была сопоставимой (6,2% и 5,9%, соответственно). Герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта возникала с частотой 2,7% и 0,8% на фоне лечения препаратом окрелизумаб и в группе плацебо, соответственно [Montalban X et al., 2017].

В ходе контролируемых клинических исследований препарата окрелизумаб случаи малигнизации наблюдались чаще у пациентов, получавших окрелизумаб, чем у пациентов, получавших интерферон бета-1а или плацебо. Так, в рамках исследований OPERA I и OPERA II было отмечено 6 случаев малигнизаций – 4 случая в группе окрелизумаба и 2 случая в группе интерферона бета-1а, в рамках исследования ORATORIO в сумме было доложено о 13 случаях малигнизации – 2 случая в группе плацебо (0,8%) и 11 случаев в группе окрелизумаба (2,3%). При объединении данных трех исследований оказалось, что рак молочной железы диагностирован у 6/781 пациенток в группе окрелизумаба и 0/668 пациенток в группе плацебо. Для того, чтобы оценить риск развития малигнизаций у пациентов, принимающих окрелизумаб, сравнивали заболеваемость пациентов во всех исследованиях окрелизумаба при РС (в расчете на количество пациенто-лет) с имеющимися данными Датского, Шведского и Канадского регистров пациентов с РС [Nielsen NM et al., 2006; Kingwell E et al., 2012; Hajiebrahimi M et al., 2016]. Было выявлено, что частота развития малигнизаций у пациентов с РС, принимавших окрелизумаб, находится в пределах эпидемиологических показателей, в том числе, и частота случаев рака молочной железы [Karpos L et al., 2017a]. Исследователи продолжают анализ частоты случаев малигнизации при применении окрелизумаба и в расширенной фазе OPERA I, II и ORATORIO, и в клинической практике: к февралю 2017 года уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе, заболеваемость раком молочной железы также оставались в пределах эпидемиологических значений [Hauser SL et al., 2017b]. Таким образом, пациентам рекомендовано следовать стандартным скрининговым процедурам для рака молочной железы [Karpos L et al., 2017a].

## Рекомендации к применению препарата окрелизумаб

Окрелизумаб зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом или с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом.

I. Окрелизумаб рекомендован для монотерапии при лечении пациентов с рецидивирующим РС в возрасте от 18 до 55 лет и уровнем EDSS  $\leq 6,5$  баллов с целью замедления прогрессирования инвалидизации и уменьшения активности заболевания. Наиболее целесообразно его применение у следующих групп пациентов с РРС:

1. Пациенты с высокой активностью заболевания (см. **Табл 1**), не получавшие ранее терапии ПИТРС, у которых предполагаемый риск терапии другими высокоэффективными ПИТРС (натализумаб, алемтузумаб) превышает предполагаемую пользу:
  - a. Пациенты с индексом антител к вирусу JC  $>1,5$ , что позволяет относить их к группе высокого риска развития оппортунистической инфекции - прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), в случае проведения терапии натализумабом [Давыдовская М.В. и соавт. 2016, Но P.-R. et al., 2017].
  - b. Пациенты с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (наличие антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и/или антител к тиреоглобулину, и/или эхографические признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы, аутоиммунные заболевания щитовидной железы в анамнезе) в случае проведения терапии алемтузумабом [Алифинова В.М. и соавт, 2017; Трошина Е.А. и соавторы, 2014; Rotondi M et al., 2017];
2. Пациенты, у которых наблюдается отсутствие ответа или субоптимальный ответ (см. **Табл 2**) на терапию одним и более препаратами ПИТРС (препараты ИФН $\beta$ , глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, натализумаб, алемтузумаб) в течение года наблюдения;
3. Пациенты, завершившие два полных года терапии натализумабом в связи с высоким риском развития ПМЛ (индекс антител к JCV $>1,5$ ) при условии обязательного соблюдения критериев и сроков переключения (см. **Алгоритмы перевода пациента с другого ПИТРС на окрелизумаб**, стр 20);
4. Пациенты с сохраняющейся активностью заболевания, ранее получавшие иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид и др.) при условии обязательного соблюдения критериев и сроков переключения (см. **Алгоритмы перевода пациента с другого ПИТРС на окрелизумаб**, стр 20).

**Таблица 1. Критерии высокоактивного ремитирующего рассеянного склероза при наблюдении в течение 1 года [Давыдовская М.В. и соавт., 2016; Алифирова В.М. и соавт., 2017]**

Вариант	Обострения	Изменения на МРТ
1	Два и более тяжелых обострения заболевания, приведшие к нарастанию неврологического дефицита на 1 балл и более по шкале EDSS	Один и более Gd+ очагов на T1-ВИ
2	Два и более тяжелых обострения заболевания, приведшие к нарастанию неврологического дефицита на 1 балл и более по шкале EDSS	Два новых очага и более или увеличение размеров старых очагов на T2-ВИ

**Таблица 2. Критерии неэффективности терапии ПИТРС при наблюдении в течение 1 года [Бойко А.Н. и соавт., 2014].**

Классификация ответа	Частота обострений в течение 1 года наблюдения	Прогрессирование неврологического дефицита	Изменения на МРТ	Действие
Нет ответа	Одно средней тяжести или тяжелое обострение и более	Необратимое нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS на 1-2 балла за 12 мес.	Один и более новых Gd+ очагов на T1-ВИ и/или два и более новых или увеличенных в размерах очагов на T2-ВИ	Переход на ПИТРС 2-й линии
	2 средней тяжести или тяжелых обострения и более	Нет	Один и более новых Gd+ очагов на T1-ВИ и/или два и более новых или увеличенных в размерах очагов на T2-ВИ	
	2 средней тяжести или тяжелых обострения и более	Необратимое нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS на 1-2 балла	Без динамики	

		за 12 мес.		
Субоптимальный ответ	1 среднее или тяжелое обострение	Нет	Один и более новых Gd+ очагов на T1-ВИ и/или два и более новых или увеличенных в размерах очагов на T2-ВИ	Повторное обследование через 6 месяцев, при сохранении таких изменений через 6 месяцев – переход на ПИТРС 2-й линии. Также отмена ИНФβ при выявлении нейтрализующих антител к ИНФβ
	1 легкое обострение	Необратимое нарастание EDSS на 1 балл за 6 мес или на 2 балла за 12 мес	Нет негативных изменений или только нарастание атрофии мозга	
	2 средних обострения	Нет	Нет негативных изменений	

II. Окрелизумаб рекомендован для монотерапии при лечении пациентов с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (согласно критериям Макдональда) в возрасте от 18 до 55 лет (до начала терапии) и уровнем инвалидизации по шкале EDSS  $\leq 6,5$  баллов. Диагноз ППРС должен быть подтвержден клинически и по данным МРТ, а также наличием олигоклональных иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

На основании подгруппового анализа данных проведенного исследования ORATORIO препарат может обладать максимальной эффективностью у тех пациентов, которые имели признаки активности по данным МРТ, а также были моложе 45 лет [Montalban X. et al., 2017, Wolinsky et al., 2017].

Важно подчеркнуть, что по мере накопления данных клинических исследований, пострегистрационных исследований безопасности, данных реальной клинической практики, группы пациентов, которым рекомендован препарат окрелизумаб, могут и должны пересматриваться.

**Терапия окрелизумабом противопоказана в следующих случаях [Инструкция 2017]:**

- Гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе;
- Активный гепатит В;

- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения окрелизумаба у детей и подростков <18 лет не изучались);
- Жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении окрелизумаба в анамнезе;

**Терапия окрелизумабом не рекомендована в следующих случаях:**

- иммуносупрессивная терапия, осуществляемая в настоящее время;
- одновременная терапия ИФН-β или ГА;
- врожденный или приобретенный иммунодефицит (СПИД или ВИЧ – инфицирование, трансплантация органов, лучевая терапия);
- текущие злокачественные заболевания (при применении окрелизумаба может быть повышен риск малигнизации, включая риск развития рака молочной железы);
- хронические инфекции: сифилис, туберкулез, гепатит С;
- наличие противопоказаний к проведению МРТ.

**Применение окрелизумаба требует осторожности у следующих групп пациентов [Инструкция 2017]:**

- Пациенты с застойной сердечной недостаточностью (класс III и IV по классификации Нью-Йоркской Ассоциации по изучению заболеваний сердца);
- Иммунизация живыми и живыми ослабленными вирусными вакцинами;
- Возраст пациентов ≥65 лет;
- Нарушение функции почек средней и тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения окрелизумаба не изучались).
- У пациентов с активной инфекцией (или обострением хронической инфекции) применение окрелизумаба следует отложить до купирования инфекции.

**Обследование пациента перед началом терапии окрелизумабом**

- 1) выполнить клиническое обследование пациента, включающее сбор подробного анамнеза заболевания и предшествующей иммуномодулирующей терапии; особое внимание должно быть уделено сбору информации о предшествующей иммуносупрессивной терапии;

- 2) провести полный неврологический осмотр с определением степени неврологического дефицита по шкале EDSS;
- 3) информировать пациента о характере предстоящей терапии, возможных побочных реакциях, ознакомить с инструкцией по медицинскому применению препарата;
- 4) провести расширенное лабораторное обследование, включающее общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (включая определение активности печеночных ферментов, уровня билирубина, креатинина, мочевины), исследование Т-клеточного иммунитета для исключения иммунодефицита (CD4+;CD8+); тесты на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С, сифилис; рентгенографию грудной клетки и диаскин-тест для исключения туберкулеза. При необходимости лечащий врач назначает дополнительные исследования, позволяющие исключить наличие острых или хронических инфекций. Все исследования должны быть выполнены не позднее, чем за 30 дней до начала терапии;
- 5) выполнить тест на беременность и обсудить вопрос о контрацепции на время терапии с пациенткой детородного возраста;
- 6) выполнить МРТ головного мозга с обязательным контрастным усилением не более чем за 3 мес. до начала терапии (оно будет использовано в качестве референсного в случае возникновения подозрения на развитие ПМЛ);
- 7) следовать указаниям по стандартному онкологическому скринингу, в том числе, в отношении рака молочной железы; консультация онколога-маммолога при необходимости.

При проведении скринингового обследования особое внимание следует обратить на следующие показатели:

- уровень нейтрофилов не менее 1500 кл/мкл, или  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- уровень лимфоцитов не менее 1000 кл/мкл, или  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- уровень CD4+ не менее 400 клеток в 1 мкл, уровень CD8+ не менее 250 клеток в 1 мкл;

В случае выявления отклонений указанных показателей рекомендован их мониторинг каждые 2–4 недели до нормализации показателей.

- положительный результат определения поверхностного антигена (HBsAg) и антител к антигенам вируса гепатита В (HBcAb) - препарат противопоказан

пациентам с активным вирусом гепатита В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В (отрицательный результат анализа на HBsAg и положительный результат на HBcAb), а также носителям ВГВ (положительный результат на HBsAg), следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед назначением препарата;

### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза препарата окрелизумаб составляет 600 мг каждые 6 месяцев в виде внутривенных (в/в) инфузий. Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных в/в инфузий: с первой инфузией вводят 300 мг препарата (День 1), затем через 2 недели (День 15) вводят еще 300 мг препарата. Следующую дозу следует вводить через 6 месяцев после 1-го введения начальной дозы. В последующем препарат вводится в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 месяцев. Минимальный интервал между каждым введением препарата должен составлять 5 месяцев [Инструкция, 2017].

Введение препарата следует проводить под тщательным наблюдением опытного медицинского работника и при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи в случае возникновения тяжелых реакций, таких как серьезные инфузионные реакции. Необходимо наблюдать за пациентом в течение, по меньшей мере, одного часа после завершения инфузии на предмет развития инфузионных реакций. Перед каждым введением препарата окрелизумаб следует проводить премедикацию метилпреднизолоном (или эквивалентным лекарственным препаратом) в дозе 100 мг внутривенно приблизительно за 30 минут до инфузии для снижения частоты и тяжести инфузионных реакций. С целью дальнейшего снижения частоты и тяжести инфузионных реакций рекомендуется проводить дополнительную премедикацию антигистаминным препаратом (например, дифенгидраминам) приблизительно за 30-60 минут до каждой инфузии препарата окрелизумаб. В случае клинической необходимости рекомендуется включить премедикацию антипиретиком (например, ацетаминофеном/парацетамолом) примерно за 30-60 минут до начала каждой инфузии препарата окрелизумаб. Поскольку на фоне терапии окрелизумабом возможно снижение артериального давления, то пациента следует предупредить воздержаться от приема антигипертензивных препаратов утром в день инфузии. Если при премедикации будут использованы антигистаминные препараты с седативным эффектом, то пациента также следует предупредить о подобном эффекте [Инструкция, 2017].



**Таблица 3. Схема дозирования окрелизумаба.**

		Количество окрелизумаба, подлежащее введению	Инструкции по проведению инфузии
<b>Начальная доза (600 мг),</b> разделенная на 2 инфузии	1-ая инфузия	300 мг в 250 мл	- Начать инфузию со скоростью 30 мл/ч. - Затем скорость можно увеличивать с шагом 30 мл/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 180 мл/ч. - Каждую инфузию следует проводить в течение приблизительно 2.5 часов.
	2-ая инфузия (через 2 недели после первой)	300 мг в 250 мл	
<b>Последующие дозы (600 мг)</b> каждые 6 месяцев	Однократная инфузия	600 мг в 500 мл	- Начать инфузию со скоростью 40 мл/ч. - Затем скорость можно увеличивать с шагом 40 мл/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 200 мл/ч. - Каждую инфузию следует проводить в течение приблизительно 3.5 часов.

При пропуске в плановом введении окрелизумаба необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе, не дожидаясь следующего запланированного введения. График введений окрелизумаба должен быть скорректирован с целью поддержания 6-ти месячного интервала между введениями. Снижение дозы окрелизумаба не рекомендуется.

**Ведение пациента на фоне терапии препаратом окрелизумаб. Мониторинг безопасности терапии.**

Перед каждым последующим введением препарата (после введения начальной дозы) целесообразно повторять скрининговые исследование, такие как:

- развернутый клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- анализ крови на гепатиты В, С, ВИЧ, сифилис;
- рентгенография грудной клетки для исключения туберкулезной инфекции;
- тест на беременность.

Кроме того, МРТ головного мозга следует проводить как минимум 1 раз в 12 месяцев с целью оценки безопасности и эффективности терапии.

Мониторирование уровня CD19-лимфоцитов в рутинной клинической практике не является обязательным, так как не влияет на график введения препарата.

**Инфузионные реакции.** Во время проведения инфузии окрелизумаба возможно возникновение инфузионных реакций (ИР) различной степени тяжести, развитие которых может быть связано с высвобождением цитокинов и/или химических медиаторов. Симптомы ИР могут развиваться во время любой инфузии, но наиболее часто по данным клинических исследований они отмечались во время первого введения окрелизумаба [Hauser S.l. et al., 2017; Montalban X. et al., 2017]. ИР также могут развиваться в течение 24 часов после инфузии. Симптомами ИР могут быть зуд, сыпь, крапивница, эритема, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, приливы, понижение артериального давления, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, тошнота и тахикардия. За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения симптомов ИР, как минимум, в течение одного часа после завершения инфузии. Врач должен предупредить пациента о том, что развитие ИР возможно в течение 24 часов после инфузии.

При возникновении инфузионной реакции во время любой инфузии препарата необходимо следовать рекомендациям по коррекции инфузии, приведенным ниже:

- *Угрожающие жизни инфузионные реакции:* Если во время инфузии возникли симптомы жизнеугрожающих или инвалидизирующих инфузионных реакций, таких как острая гиперчувствительность или острый респираторный дистресс-синдром, следует немедленно прекратить введение окрелизумаба. Пациент должен получить соответствующее поддерживающее лечение. У таких пациентов применение окрелизумаба следует отменить и не возобновлять в дальнейшем.
- *Тяжелые инфузионные реакции:* При развитии тяжелой инфузионной реакции или при одновременном появлении покраснения лица, лихорадки и боли в горле, инфузию следует немедленно прервать. Пациенту необходимо провести симптоматическое лечение. Инфузию можно возобновить только после разрешения всех симптомов. Начальная скорость при возобновлении инфузии должна быть в два раза ниже, чем скорость инфузии на момент начала развития реакции.
- *Легкие и умеренные инфузионные реакции:* При развитии легкой или умеренной инфузионной реакции (например, головной боли) скорость инфузии следует снизить до половины скорости на момент начала явления. Следует продолжать введение с данной сниженной скоростью в течение минимум 30 минут. В случае

хорошей переносимости инфузии, скорость введения можно увеличить в соответствии с изначальным графиком.

После проведения симптоматического лечения пациент должен находиться под наблюдением до полного разрешения симптомов со стороны дыхательной системы, поскольку за первоначальным улучшением симптомов может последовать их ухудшение.

Во время инфузии окрелизумаба возможно понижение артериального давления, что может относиться к симптомам ИР. В связи с этим следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными препаратами в течение 12 часов до начала и на протяжении каждой инфузии окрелизумаба. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (класс III и IV по классификации Нью-Йоркской Ассоциации по изучению заболеваний сердца) в анамнезе применение окрелизумаба не изучалось.

**Реакции гиперчувствительности.** В ходе контролируемых клинических исследований о развитии реакций гиперчувствительности при применении окрелизумаба не сообщалось [Инструкция, 2017]. Тем не менее, надо учитывать, что на фоне терапии окрелизумабом возможно развитие реакции гиперчувствительности (острая аллергическая реакция на препарат). ИР могут быть клинически неотличимы от реакций острой гиперчувствительности 1-го типа (опосредованных IgE). В некоторых условиях дифференциальная диагностика реакции гиперчувствительности и ИР затруднительна. Реакции гиперчувствительности могут возникнуть во время любой инфузии, однако, как правило, они отсутствуют во время первой инфузии. Если в ходе последующих инфузий усугубляются ранее наблюдавшиеся симптомы или возникают новые тяжелые симптомы, необходимо немедленно рассмотреть вероятность развития реакции гиперчувствительности. При подозрении на развитие реакции гиперчувствительности во время инфузии необходимо немедленно прекратить введение препарата и не возобновлять в дальнейшем. Пациентам с установленной IgE-опосредованной гиперчувствительностью к окрелизумабу противопоказана терапия данным препаратом.

**Изменения лабораторных показателей. Иммуноглобулины.** Во время лечения окрелизумабом в клинических исследованиях отмечалось снижение общей концентрации иммуноглобулинов, в основном за счет снижения уровня иммуноглобулина М (IgM). При этом корреляции с развитием серьезных инфекций не отмечалось [Инструкция, 2017].

**Нейтрофилы.** У пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза, получавших окрелизумаб, уменьшение числа нейтрофилов наблюдалось реже (14.7%), по сравнению с пациентами, получавшими интерферон бета-1a (40.9%). У пациентов с ППРС, получавших лечение окрелизумабом, уменьшение числа нейтрофилов

наблюдалось несколько чаще (12.9%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (10.0%). В большинстве случаев уменьшение числа нейтрофилов на фоне терапии окрелизумабом было транзиторным, отмечалось однажды в ходе терапии, более не повторялось и имело 1-ую или 2-ую степень тяжести. Нейтропения 3-ой или 4-ой степени тяжести наблюдалась приблизительно у 1% пациентов, при этом корреляция с развитием инфекции отсутствовал [Инструкция, 2017].

**Передозировка.** Опыт превышения рекомендованной дозы окрелизумаба ограничен. Максимальная изученная доза составляла 2000 мг в виде двух в/в инфузий по 1000 мг с интервалом в 2 недели, при этом наблюдавшиеся нежелательные реакции соответствовали установленному профилю безопасности окрелизумаба [Karpos L. et al., 2012]. Специфического антидота не существует. При случайном превышении дозы окрелизумаба необходимо немедленно прекратить инфузию и наблюдать за пациентом на предмет развития инфузионных реакций.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** *Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия.* Назначать терапию окрелизумабом после иммуносупрессивной терапии или иммуносупрессивную терапию после проведенного лечения окрелизумабом следует с учетом того, что возможно перекрывание их фармакодинамических эффектов. При назначении окрелизумаба следует соблюдать осторожность, принимая во внимание фармакодинамику других иммуномодулирующих препаратов (ПИТРС) для лечения РС, так как нет данных исследований окрелизумаба в комбинации с другими ПИТРС для лечения РС. При одновременном применении окрелизумаба и иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии, включая глюкокортикостероиды в иммуносупрессирующих дозах, ожидается увеличение риска иммуносупрессии. Таким образом, необходимо учитывать риск развития аддитивного эффекта на иммунную систему. Тем не менее, в случае развития обострения РС на фоне терапии окрелизумабом, проведение пульс-терапии глюкокортикостероидами возможно.

**Алгоритмы перевода пациента с другого ПИТРС на окрелизумаб.** В клинических исследованиях при рассеянном склерозе окрелизумаб изучали в режиме монотерапии. При переводе пациента с терапии препаратами, обладающими пролонгированным действием на иммунную систему (даклизумаб, финголимод, натализумаб, терифлуноид или митоксантрон) на терапию окрелизумабом необходимо учитывать длительность и механизм действия данных препаратов из-за возможности аддитивного эффекта на иммунную систему. В настоящее время в литературе очень мало данных клинических исследований о переводе пациентов с других ПИТРС или другой иммуномодулирующей

терапии на окрелизумаб. Исходя из имеющихся данных, можно выделить следующие группы пациентов и руководствоваться следующими алгоритмами:

1) **Пациенты, получавшие ранее препарат интерферона бета, глатирамера ацетат, глюкокортикостероиды:** «отмывания» не требуется. При проведении скрининговых обследований необходимо убедиться в отсутствии противопоказаний и отклонений лабораторных показателей. В случае выявления лимфопении (менее 1000 кл/мкл ( $1,0 \cdot 10^9$ /л)) целесообразно воздержаться от начала терапии до нормализации показателя. Согласно предварительным результатам открытой фазы исследований OPERA I и OPERA II, в которой пациентов переводили с активного препарата сравнения – интерферона бета-1a – на внутривенное введение окрелизумаба, период скрининга занимал не более 4 недель [Naismith RT et al, 2017].

2) **Для пациентов, ранее получавших диметилфумарат или терифлуноид:** время ожидания перед назначением окрелизумаба должно составлять не менее 4 недель. Важным фактором является отсутствие лимфопении (менее 1000 кл/мкл ( $1,0 \cdot 10^9$ /л)) перед началом терапии окрелизумабом. Пациенты, ранее получавшие терифлуноид, должны пройти процедуру ускоренной элиминации с применением холестирамина или активированного угля согласно инструкции производителя [Алифинова В.М. и соавт., 2015].

3) **Пациенты, ранее принимавшие натализумаб:** в этой группе наибольший риск развития ПМЛ у пациентов с индексом антител к вирусу JC > 1,5 согласно программе стратификации риска [Хачанова Н.В. и соавт., 2017]. Известно, что клиническая картина ПМЛ может манифестировать в пределах 6 месяцев после окончания терапии натализумабом, что ограничивает безопасность пациентов в случае быстрого перевода с натализумаба на окрелизумаб. Важно помнить, что препарат сохраняется в циркулирующей крови и продолжает оказывать фармакодинамическое действие приблизительно в течение 12 нед. после введения последней дозы. При назначении окрелизумаба в этот период возможно его взаимодействие с натализумабом, вследствие чего риск развития ПМЛ может возрасти. Поэтому, в случае низкого риска ПМЛ период ожидания после последней инфузии натализумаба может составлять до 3 месяцев, а в случае высокого риска - до 6 месяцев и более. С другой стороны, необходимо учитывать риск возобновления высокой активности РС после прекращения терапии натализумабом и развития тяжелого обострения [Giovannoni G et al., 2016]. С учетом изложенного, после отмены натализумаба минимальный период «отмывки» должен составлять не менее 4 недель. В **Приложении 1** представлены три возможные схемы перевода пациента с

натализумаба на окрелизумаб [предложено на основании Giovannoni G et al., 2016]. Рассматривая возможность перевода пациента с натализумаба на окрелизумаб, необходимо, в первую очередь, исключить ПМЛ.

4) **Пациенты, ранее принимавшие финголимод:** основной риск при переводе пациента с финголимода на другие ПИТРС может быть связан с развитием инфекционных заболеваний на фоне лимфопении, обусловленной механизмом действия финголимода, а также с возобновлением высокой активности заболевания в период ожидания восстановления нормальных показателей лимфоцитов. Несмотря на период полувыведения финголимода, составляющий 6-9 дней, уровень лимфоцитов чаще всего восстанавливается в пределах 6-8 недель после отмены препарата, хотя возможна и более пролонгированная лимфопения. Риск нарастания активности РС после отмены финголимода возрастает примерно ко 2-4 месяцу. Таким образом, полагают, что назначение другого ПИТРС после финголимода может происходить через 4-6 недель при условии восстановления уровня лимфоцитов (более 1000 кл/мкл ( $1,0 \cdot 10^9$ /л)) [Willis M et al., 2017]. В **Приложении 2** приведены три возможные схемы перевода с финголимода на окрелизумаб. На усмотрение лечащего врача возможно использование одной из предложенных схем после тщательного анализа соотношения риск/польза перехода на окрелизумаб [предложено на основании Giovannoni G et al., 2016].

5) **Пациенты, ранее принимавшие митоксантрон:** на данный момент не существует исследований при РС, в которых оценивались бы приемлемые сроки перевода с митоксантрона на окрелизумаб. Риск аддитивного иммуносупрессивного эффекта должен быть оценен в каждом конкретном случае. В исследованиях OPERA I, OPERA II и ORATORIO не включали пациентов, которые в какой-либо период времени получали терапию митоксантроном. В настоящее время максимальная кумулятивная доза митоксантрона, который применяют при различных вариантах течения РС, ограничена 80 мг/м<sup>2</sup>. Индукционное воздействие митоксантрона продолжается длительное время после инфузии. Применение данного препарата ограничивают серьезные нежелательные явления – кардиотоксичность (12% случаев) и острая миелоидная лейкемия (0,8% случаев, риск повышен при кумулятивной дозе более 70 мг/м<sup>2</sup>). По мнению ученых, в течение 5 лет после завершения терапии митоксантроном следует мониторировать состояние пациента в отношении развития проявлений кардиотоксичности и острой миелоидной лейкемии [Lugaresi A et al., 2013]. Таким образом, целесообразно не рассматривать терапию окрелизумабом у пациента, ранее принимавшего митоксантрон в кумулятивной дозе более 80 мг/м<sup>2</sup>; у пациентов, которые ранее принимали митоксантрон и кумулятивная доза

составляет менее 80 мг/м<sup>2</sup>, установить период ожидания для перевода на окрелизумаб не менее 12 месяцев.

**б) Пациенты, ранее принимавшие другую цитостатическую терапию с более мягким иммуносупрессивным эффектом (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат):** на данный момент не существует исследований при РС, в которых оценивались бы приемлемые сроки перевода с азатиоприна, циклофосфамида или метотрексата на окрелизумаб. Риск аддитивного иммуносупрессивного эффекта должен быть оценен в каждом конкретном случае. В исследованиях OPERA I и OPERA II критериями исключения служили применение циклофосфамида, азатиоприна, микофенолята мофетила, циклоспорина, метотрексата в сроки менее 24 месяцев до скрининга. Вероятно, целесообразно установить период ожидания для назначения окрелизумаба не менее 12 месяцев после циклофосфамида, азатиоприна, микофенолята мофетила, циклоспорина, метотрексата.

Отдельных исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось, поскольку взаимодействий, связанных с активностью изоферментов цитохрома P450 и других метаболизирующих ферментов или транспортеров, не ожидается.

**Данные о случаях серьезных инфекций в клинических исследованиях аутоиммунных заболеваний, не относящихся к РС.** Имеются данные клинических исследований окрелизумаба в комбинации с иммуносупрессивной терапией (длительным приемом глюкокортикостероидов, синтетических и биологических модифицирующих болезнь анти-ревматических препаратов, микофенолата мофетила, циклофосфамида, азатиоприна) при ревматоидном артрите и других аутоиммунных заболеваниях [Инструкция, 2017]. Согласно результатам исследований с участием пациентов с ревматоидным артритом (РА) наблюдался дисбаланс серьезных инфекций в группе терапии окрелизумабом и иммуносупрессантами, в частности, атипичной пневмонии и пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, пневмонии, вызванной вирусом ветряной оспы, туберкулеза и гистоплазмоза [Инструкция, 2017]. В редких случаях указанные выше инфекционные осложнения имели летальный исход. Серьезные инфекции наблюдались чаще при применении окрелизумаба в дозе 1000 мг вместе с иммуносупрессорами по сравнению с его аналогичным применением в дозе 400 мг или с применением иммуносупрессантов в комбинации с плацебо [Инструкция, 2017]. К факторам риска развития серьезных инфекций относились наличие сопутствующих заболеваний,

длительная терапия иммуносупрессантами и/или глюкокортикостероидами, а также принадлежность пациента к азиатскому региону.

*Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).* В ходе клинических исследований окрелизумаба при РС случаев ПМЛ выявлено не было, тем не менее, JC-ассоциированная ПМЛ наблюдалась у пациентов, получавших терапию другими антителами к CD20, а также другими препаратами для лечения РС [Clifford D.V. et al., 2011]. Таким образом, при подозрении на развитие ПМЛ следует приостановить терапию окрелизумабом и провести необходимую диагностическую оценку. При этом признаки ПМЛ могут выявляться по данным МРТ еще до манифестации клинических симптомов. При подтверждении диагноза ПМЛ необходимо полностью прекратить лечение окрелизумабом.

*Реактивация гепатита В.* У пациентов с РС, получавших терапию окрелизумабом, не сообщалось о случаях реактивации гепатита В [Инструкция, 2017]. У пациентов, получавших лечение другими антителами к CD20, сообщалось о реактивации вируса гепатита В (ВГВ), в некоторых случаях приводившей к развитию фульминантного гепатита, печеночной недостаточности, летальному исходу [Инструкция, 2017]. В отношении пациентов, относящих к группе риска, необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

**Риск развития злокачественных новообразований.** При применении окрелизумаба риск малигнизации может быть повышен. В ходе контролируемых клинических исследований малигнизация, включая развитие рака молочной железы, наблюдалась чаще у пациентов, получающих окрелизумаб, чем у пациентов, получающих интерферон бета-1а или плацебо (рак молочной железы диагностирован у 6/781 пациенток и 0/668 пациенток, соответственно) [Инструкция, 2017]. Согласно клиническим рекомендациям российского общества онкомаммологов рекомендуемая частота маммографического скрининга (клинический осмотр молочных желез и маммография в 2-х проекциях) составляет 1 раз в два года для женщин старше 40 лет, для женщин с повышенным риском развития рака молочной железы (генетическая предрасположенность, высокая рентгенологическая плотность молочных желез) важным является индивидуальный план скрининга, в том числе, снижение возраста первого раунда скрининга [Захарова Н.В. и соавторы, 2014].

**Вакцинация.** Безопасность иммунизации живыми или живыми ослабленными вирусными вакцинами после терапии окрелизумабом не изучалась. Во время терапии окрелизумабом, а также до восстановления пула В-клеток проводить вакцинацию живыми или живыми



ослабленными вакцинами не рекомендуется. Количество пациентов с положительными титрами антител к *S. pneumoniae*, возбудителям эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы после терапии окрелизумабом в течение 2 лет было в целом сходно с таковым на исходном уровне. Данные об эффектах вакцинации у пациентов, получающих терапию окрелизумабом, отсутствуют. Перед назначением окрелизумаба врач должен изучить статус иммунизации пациента. В случае проведения вакцинации ее необходимо завершить, по меньшей мере, за 6 недель до начала лечения окрелизумабом.

**Применение во время беременности и в период грудного вскармливания.** Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения окрелизумабом и в течение 6 месяцев после последней инфузии препарата. Не следует применять окрелизумаб во время беременности. Изменение числа В-клеток у новорожденных, матери которых получали окрелизумаб, не изучалось в клинических исследованиях. Выводится ли окрелизумаб с грудным молоком и оказывает ли влияние на его выработку неизвестно. Потенциальный вред для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не установлен. Известно, что окрелизумаб проникает в молоко животных. Грудное вскармливание во время терапии окрелизумабом не рекомендуется, поскольку человеческий IgG проникает в грудное молоко, а возможность всасывания окрелизумаба и последующего истощения пула В-клеток неизвестна.

## Список литературы

- 1) Bittner S, Ruck T, Wiendl H, et al. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Jan;10(1):51-66.
- 2) Claes N., Fraussen J., Stinissen P., et al. B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions. *Front Immunol*. 2015; 6: 642.
- 3) Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 2011 Sep;68(9):1156-64.
- 4) Giovannoni G, Marta M, Davis A, et al. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol* 2016;16:389–393.
- 5) Hajiebrahimi M, Montgomery S, Burkill S, et al. Risk of Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer among Multiple Sclerosis Patients. *PLoS One*. 2016 Oct 24;11(10):e0165027.
- 6) Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017a Jan 19;376(3):221-234.
- 7) Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Incidence rates of malignancies in patients with multiple sclerosis in clinical trials and epidemiological studies Presented at the 7th Joint European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Meeting; 25–28 October 2017b; Paris, France. Poster P686.
- 8) Havrdová E, Hauser SL, Honeycutt D, et al. No Evidence of Disease Activity on Ocrelizumab Treatment in Patients With Early Relapsing Multiple Sclerosis: Pooled Analysis of the Phase III OPERA Studies. Presented at the Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) 5th Nexus Conference; October 16-19, 2017; Dallas, TX, USA.
- 9) Ho P.-R., Koendgen H., Campbell N., et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple

sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925–33.

10) H.-C. von Büdingen A. Palanichamy K. Lehmann-Horn et al. Update on Autoimmune pathology of Multiple Sclerosis: B-cells as Disease-drivers and Therapeutic Targets. *Eur Neurol* 2015;73:238–246.

11) Kappos L, Hauser SL, Montalban X, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. Presented at the 69th Annual Meeting in Boston, MA; April 22–28, 2017a. AAN Poster #407.

12) Kappos L., Li D., Bar-Or A., et al. Long-term safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Week 144 results of a Phase II, randomised, multicentre trial. *European Committee for Treatment & Research in Multiple Sclerosis - 28th Congress. 2012. Poster 362.*

13) Kappos L., Wolinsky JS, Giovannoni G., et al. Ocrelizumab Reduces Disability Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Presented at the 7th Joint European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Meeting; 25–28 October 2017b; Paris, France

14) Kappos L., Traboulsee A., Arnold DL, on behalf of the OPERA I and OPERA II clinical investigators. Ocrelizumab No Evidence of Disease Activity (NEDA) Status at 96 Weeks in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of the Phase III Double-Blind, Double-Dummy, Interferon Beta-1a–Controlled OPERA I and OPERA II Studies. 3rd SFCNS Congress 2016. Poster 041.

15) Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain*. 2012 Oct;135(Pt 10):2973-9

16) Lehmann P.V., Rottlaender A., Kuerten S. The autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis. *Pharmazie*. 2015; 70(1): 5–11.

17) Lugesesi A, di Ioia M, Travaglini D, et al. Risk-benefit considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:893-914.

18) Montalban X, Hauser SL, Kappos L, ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220.

19) Naismith RT, Cascione M, Grimaldi LME, et al. Preliminary Results of the OPERA I and OPERA II Open-Label Extension Study. Presented at the Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) 5th Nexus Conference; October 16-19, 2017; Dallas, TX, USA.

20) Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *Int J Cancer*. 2006 Feb 15;118(4):979-84.

21) Papeix C, Cree B, Turner B, et al. Subgroup Analyses of Annualised Relapse Rates in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis who Received Ocrelizumab or Interferon Beta-1a in the Phase III OPERA I and OPERA II Studies Presented at the 7th Joint European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Meeting; 25–28 October 2017; Paris, France.

22) Rotondi M, Molteni M, Leporati P, et al. Autoimmune Thyroid Diseases in Patients Treated with Alemtuzumab for Multiple Sclerosis: An Example of Selective Anti-TSH-Receptor Immune Response. *Front. Endocrinol*. 2017 8:254. doi: 10.3389/fendo.2017.00254

23) Willis M, Pearson O, Illes Z, et al. An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Jan 10;4(2):e320. doi: 10.1212/NXI.0000000000000320.

24) Wolinsky J, Giovannoni G., Hemmer B., et al. Ocrelizumab Efficacy in PPMS Patients in the Presence/Absence of T1 Gadolinium-Enhancing Lesions at Baseline in a Phase III Placebo-Controlled Trial. The 2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers. National Harbor, MD, USA, June 1-4, 2016. Oral Presentation DX06.

25) Wolinsky J, Montalban X, Arnold DL, et al. Evaluation of No Evidence of Progression (NEP) in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Trial. Presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2017; February 23-25; Orlando, FL, USA. Poster P015.

26) Yadav S.K., Mindur J.E, Ito K, et al. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015; 28(3): 20–19.

27) Алифирова В.М., Бахтиярова К.З., Белова А.Н., Бисага Г.Н., Бойко А.Н., Бойко О.В., Власов Я.В., Волкова Л.И., Гончарова З.А., Давыдовская М.В.,

Захарова М.Н., Котов С.В., Лаш Н.Ю., Малкова Н.А., Петров А.М., Попова Е.В., Сиверцева С.А., Соколова И.А., Спирин Н.Н., Столяров И.Д., Стрекнев А.Г., Тотолян Н.А., Хачанова Н.В., Шерман М.И., Шмидт Т.Е., Хабилов Ф.А., Ямпольская-Гостева И.А. Клинические рекомендации по применению препарата терифлуноид. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2016; 10 (2): 96-102

28) Алифирова В.М., Бисага Г.Н., Бойко А.Н., Брюхов В.В., Давыдовская М.В., Захарова М.Н., Захарова Е.В., Малкова Н.А., Попова Е.В., Салогуб Г.Н., Сиверцева С.А., Трошина Е.А., Хачанова Н.В., Шмидт Т.Е. Клинические рекомендации по применению препарата алетузумаб. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2017; 2(2): 115-126

29) Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2014; 10 (2): 77-91

30) Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2017; 2(2): 92-106

31) Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Евдошенко Е.П., Пронин И.Н., Бойко А.Н., Захарова М.Н., Алифирова М.В., Турова Е.Л., Малкова Н.А., Сиверцева С.А., Цукурова Л.А., Скоромец А.А., Солодун И.И. Рекомендации по алгоритму выбора препарата и плану управления рисками терапии Натализумабом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2016; 10 (2): 79-97

32) Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Манихас Г.М. Клинические рекомендации РООМ по скринингу РМЖ. Москва, 2014. Доступны онлайн <http://breastcancersociety.ru/rek/view/201>, доступ осуществлен 22.01.2018.

33) Инструкция по медицинскому применению окрелизумаба (OCREVUS®). Министерство здравоохранения Российской Федерации. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eced347c&t=c1311926-a0fe-4493-ba2b-e2874b4190f7](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eced347c&t=c1311926-a0fe-4493-ba2b-e2874b4190f7). Дата обращения – 22.01.2018.

34) Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н., Кротенкова М.В. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз как атипичный демиелинизирующий процесс. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2016; 10 (2): 42-46

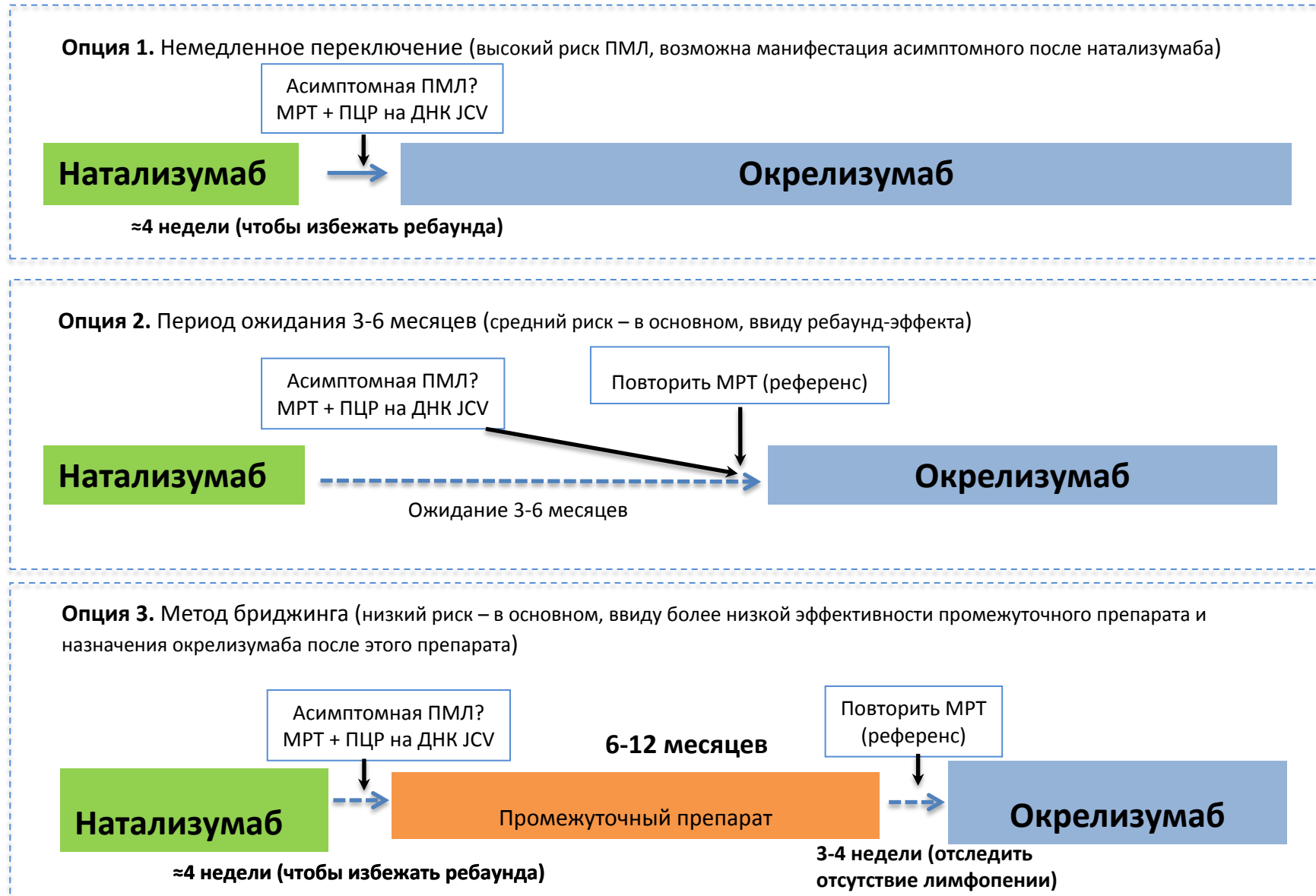
35) Спирин Н.Н., Бойко А.Н., Степанов И.О., Шмидт Т.Е. Ведение больных с рассеянным склерозом. Методические рекомендации. Под ред. Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Степанова И.О., Шмидт Т.Е. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 68 стр.

36) Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом. Утверждены на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (25-28 мая 2014г.) Москва, 2014 год.

37) Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И. Рассеянный склероз: современные принципы диагностики и лечения: монография. Казань: Медицина, 2017. – 90 с.

38) Хачанова Н.В., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П. Обновленная стратификация риска и план минимизации рисков развития натализумаб-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. РМЖ. 2017. No 13. С. 3–7.

**Приложение 1. Возможные схемы для переключения с натализумаба на окрелизумаб. При выборе Опции 3 промежуточным препаратом может быть финголимод, диметил фумарат или терифлуномид.**



**Приложение 2.** Возможные схемы для переключения с финголимода на окрелизумаб. При выборе Опции 3 промежуточным препаратом может быть ПИТРС 1-ой линии.

