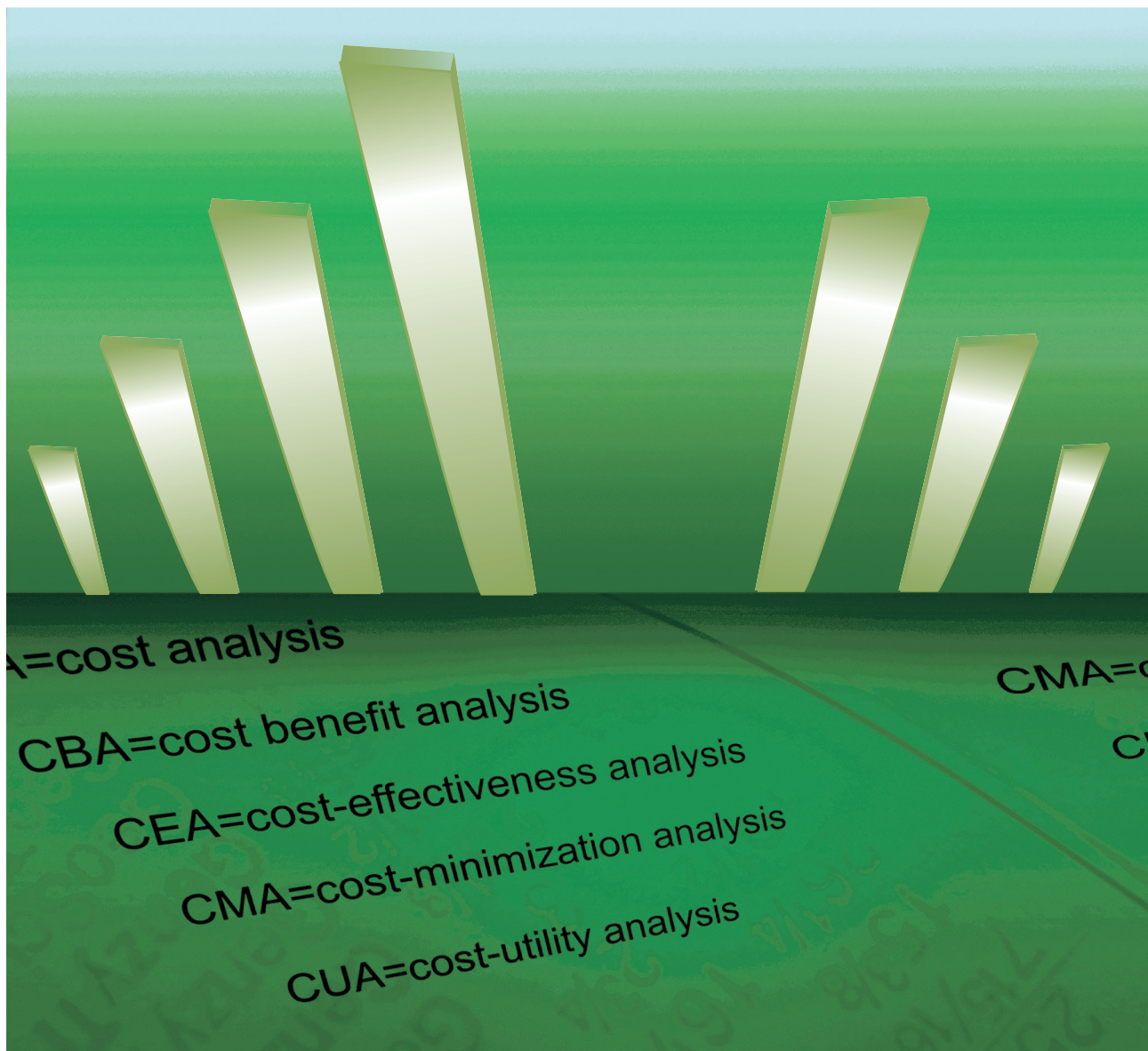


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2018 Vol. 11 No3

www.pharmacoeconomics.ru

- Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России
- Моноклональное антитело окрелизумаб для терапии рассеянного склероза у взрослых пациентов: систематический обзор

№3 Том 11
2018

Моноклональное антитело окрелизумаб для терапии рассеянного склероза у взрослых пациентов: систематический обзор

Клабукова Д. Л.¹, Холонья-Волоскова М. Э.¹, Давыдовская М. В.^{1,2}, Ермолаева Т. Н.¹, Полякова К. И.¹, Фисун А. Г.¹, Кокушкин К. А.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ») (ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва 121096, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

Резюме

Цель. Проведение сравнительного анализа эффективности, безопасности и клинико-экономических показателей препарата окрелизумаб (Окревус®) в терапии рецидивирующих форм рассеянного склероза (РС) у взрослых пациентов. **Материалы и методы.** Определены критерии PICO(S): популяция – больные с РС; интервенция – окрелизумаб; компараторы – все препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС); результаты – среднегодовая частота обострений, степень прогрессирования инвалидизации, результаты МРТ, годы жизни с поправкой на качество (QALYs), нежелательные явления (НЯ) и другие клинические результаты; вид исследований – все прямые и непрямые сравнения интервенции с одним или несколькими компараторами. Информационный поиск проведен в 2018 г. в базах данных Embase, PubMed, Cochrane, eLibrary.ru по ключевым словам «ocrelizumab» и «multiple sclerosis». Оценен уровень доказательности и убедительности результатов отобранных публикаций. **Результаты.** Терапия окрелизумабом характеризовалась более низкими показателями активности и прогрессирования заболевания, чем терапия интерфероном β-1а: годовая частота обострений на неделе 96 значительно ниже в группе окрелизумаба, чем в группе интерферона β-1а в РКИ (0,16 против 0,29, снижение на 47%; $p < 0,001$). Окрелизумаб эффективнее, чем интерферон β-1а по большинству вторичных конечных точек. Наиболее частые НЯ у пациентов, получавших окрелизумаб: инфузионные реакции, инфекции, в частности назофарингит, инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей, головная боль. Случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) не отмечено. Окрелизумаб превосходит по клинической эффективности ПИТРС первой линии терапии, в том числе в популяции взрослых пациентов с агрессивной (высокоактивной) формой течения РС. В сравнении с ПИТРС второй линии окрелизумаб имеет сходную эффективность, но более благоприятный профиль безопасности. Клинико-экономические показатели свидетельствуют о значительной пользе окрелизумаба и положительном влиянии на бюджет в долгосрочной перспективе. **Выводы.** Окрелизумаб может рассматриваться в качестве главной альтернативы для терапии пациентов с высокоактивным РС и имеющим высокий риск развития ПМЛ, однако требуется дополнительная оценка для изучения риска развития редких НЯ.

Ключевые слова

Окрелизумаб, эффективность, безопасность, ремиттирующий рассеянный склероз, рецидивирующий рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, анти-В-клеточная терапия, моноклональные антитела.

Статья поступила: 02.07.2018 г.; в доработанном виде: 16.08.2018 г.; принята к печати: 25.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Клабукова Д. Л., Холонья-Волоскова М. Э., Давыдовская М. В., Ермолаева Т. Н., Полякова К. И., Фисун А. Г., Кокушкин К. А. Моноклональное антитело окрелизумаб для терапии рассеянного склероза у взрослых пациентов: систематический обзор. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (3): 043-056. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-043-056.

Ocrelizumab – a monoclonal antibody – in the treatment of adult patients with multiple sclerosis: a systematic review

Klabukova D. L.¹, Holownia-Voloskova M. E.¹, Davydovskaya M. V.^{1,2}, Ermolaeva T. N.¹, Polyakova K. I.¹, Fisun A. G.¹, Kokushkin K. A.¹

¹ Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare (12-2 Minskaya Str., Moscow 121096, Russia)

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

Summary

Aim: To analyze the efficacy, safety and pharmacoeconomic aspects of using ocrelizumab in adult patients with relapsing/remitting multiple sclerosis (R/R MS). **Materials and Methods.** We used the commonly accepted PICO(S) questionnaire with the following specifics: the population – patients with R/R MS; the intervention – ocrelizumab; the comparators – all disease-modifying treatments for MS; the outcomes – the annualized relapse rate, confirmed disability progression, MRI results, quality-adjusted years of survival (QALYs), adverse events, and other clinical outcomes. The search for the relevant information was conducted in 2018 by using the Embase, PubMed, Cochrane and eLibrary.ru databases and the «ocrelizumab» AND «multiple sclerosis» keywords. The levels of evidence and conclusiveness of the cited studies were also assessed. **Results.** Treatments with ocrelizumab resulted in a lower rate of disease progression as compared with interferon β -1a. As evidenced by a randomized clinical trial, the annualized relapse rate estimated after 96 weeks was lower with ocrelizumab than that with interferon β -1a (0.16 vs. 0.29, 47% decrease, $p < 0.001$). For most secondary end points, patients on ocrelizumab showed better outcomes than those on interferon β -1a. In the ocrelizumab group, the most common adverse events were caused by reactions to the drug infusion, nasopharyngitis, upper respiratory and urinary tract infections, and headaches. No cases of progressive multifocal leukoencephalopathy have been reported so far. Ocrelizumab is more clinically effective than the first-line disease-modifying therapies; this conclusion also refers to patients with the aggressive (highly active) form of MS. Ocrelizumab showed the efficacy similar to the second-line disease-modifying therapies, but it had a more favorable safety profile. The pharmacoeconomic indices showed that using ocrelizumab had a positive impact on the budget in the long-term perspective. **Conclusions.** Ocrelizumab can be considered as the main treatment alternative for patients with highly active MS and patients with a high risk of progressive multifocal leukoencephalopathy. However, an additional assessment of the risk caused by rare adverse events is needed.

Key words

Ocrelizumab, efficacy, safety, relapsing-remitting multiple sclerosis, relapsing multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis, anti-B-cell therapy, monoclonal antibodies.

Received: 02.07.2018; **in the revised form:** 16.08.2018; **accepted:** 25.09.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Klabukova D. L., Holownia-Voloskova M. E., Davydovskaya M. V., Ermolaeva T. N., Polyakova K. I., Fisun A. G., Kokushkin K. A. Ocrelizumab – a monoclonal antibody – in the treatment of adult patients with multiple sclerosis: a systematic review. FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 11 (3): 043-056 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-043-056.

Corresponding author

Address: 12-2 Minskaya Str., Moscow 121096, Russia.

E-mail address: daria.klabukova@gmail.com (Klabukova D. L.).

Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим неврологическим состоянием, характеризующимся очаговым и диффузным аутоиммунно-воспалительным процессом, демиелинизацией и нейродегенерацией в центральной нервной системе с высокой клинической и патологической гетерогенностью. Данное заболевание является одной из важнейших медико-социальных проблем и требует значительных прямых и косвенных материальных затрат. Экономический ущерб от РС, связанный с высоким уровнем инвалидизации заболевших и существующими затратами на терапию, очень велик и, по данным популяционных исследований, РС является самым дорогостоящим неврологическим заболеванием [1].

В настоящее время в мире около 2,3 млн человек имеют РС. По данным Международной федерации рассеянного склероза (MSIF), с 2008 по 2013 г. глобальная распространенность РС возросла на 10% за 5 лет с 30 до 33 случаев на 100 тыс. населения [2], что соответствует эпидемиологическим данным в РФ. При этом в недавно опубликованном эпидемиологическом исследовании отмечен рост показателей распространенности РС на территории России [3].

Наиболее распространенным фенотипом болезни является ремиттирующая форма, связанная с наличием обострений и перио-

дов отсутствия активности болезни. Данная форма заболевания у большинства пациентов впоследствии сменяется вторично-прогрессирующим течением (ВПРС), диагностируемым при сохранении демиелинизации и непрерывном нейродегенеративном процессе с острыми обострениями или без них [4].

В последние годы ремиттирующий РС и ВПРС с обострениями предложено объединить единым понятием РС с обострениями («рецидивирующий» РС или РРС) или «активный» РС, то есть с сохраняющейся клинической и/или радиологической активностью заболевания. Кроме этого, выделяют пациентов с «высокоактивным» или «агрессивным» РС. Для этих пациентов характерно стремительное нарастание ранней инвалидизации с развитием частых инвалидизирующих обострений, которые, как правило, заканчиваются неполной ремиссией, а также высокой активностью заболевания по МРТ-показателям. Некоторые исследователи описывают данное течение как подгруппу пациентов, достигших оценки EDSS 6,0 в течение 5 лет после начала заболевания [5]. От 4 до 14% всех пациентов с РС могут быть определены в данную группу [6].

В РФ в настоящее время зарегистрировано более 10 препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) [7]. Однако, несмотря на широкие возможности терапии РС, остается актуальной проблема выбора высокоэффективного и безопасно-

го препарата при РРС с учетом полиморфности клинических проявлений.

Для подавления воспаления при РС большую роль играет депляция пула В-клеток. В-лимфоциты участвуют в патогенезе РС, поскольку могут выделять цитокины, избирательно представлять антигены Т-клеткам и продуцировать антитела вместе с плазматическими клетками [8], а менингеальные лимфоидные фолликулы могут быть связаны с кортикальной демиелинизацией и потерей аксонов [9,10]. При этом В-клетки участвуют в клеточном росте, ремоделировании и восстановлении. Более того, регуляторные В-клетки играют важную роль в борьбе с чрезмерным воспалением [11].

Все большую роль в лечении РС играют терапевтические моноклональные антитела, являясь одной из наиболее эффективных из доступных терапий [12]. Одним из перспективных моноклональных антител является окрелизумаб, молекула которого получена из мышинового анти-CD20-антитела и гуманизирована методами рекомбинации. Хвост IgG1 окрелизумаба способен связываться с определенным эпитопом CD20 [13]. Молекула-мишень (CD20) представляет собой гликозилированный фосфопротеин, который экспрессируется в подавляющем большинстве линий В-лимфоцитов: пре-В-клетках, зрелых и незрелых В-клетках и клетках памяти [14]. В результате воздействия окрелизумаба происходит уменьшение популяции В-клеток тремя основными механизмами: антителозависимая клеточная цитотоксичность, комплементарно-зависимая цитотоксичность и апоптоз [11,15]. Кроме того, окрелизумаб действует также на подтип циркулирующих Т-клеток, которые экспрессируют CD20, что составляет ~6% от общего количества Т-клеток [16].

Данные обширных клинических исследований [17-19] явились основанием для одобрения препарата окрелизумаб (Окревус®) в марте 2017 г. американским Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) [20], в РФ – в октябре 2017 г. [21] и в феврале 2018 г. – Европейским медицинским агентством (EMA) [22] в качестве средства лечения рассеянного склероза у взрослых пациентов. Препарату присвоен код АТХ L04AA36: L – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, L04 – иммунодепрессанты, L04AA – селективные иммунодепрессанты.

Внутривенная инфузия лекарственного препарата окрелизумаба уменьшала количество CD19+ В-клеток (чувствительный, но неспецифический фармакодинамический маркер для оценки эффективности анти-CD20) в крови до незначительных уровней ко второй неделе лечения в двух основных исследованиях III фазы у пациентов с РРС [17]. Количество В-клеток повышалось выше нижнего предела нормы или выше исходного значения ≥ 1 на случай между инфузиями окрелизумаба у 0,3-4,1% пациентов в КИ. Среднее время восстановления пула В-клеток составляло 72 недели после последней инфузии окрелизумаба в исследовании II фазы у пациентов с РРС [21].

На основании данных КИ фармакокинетика окрелизумаба соответствует двухкамерной модели с зависимым от времени клиренсом. В основных исследованиях фазы III у пациентов с РРС [17] поддерживающие дозы окрелизумаба составляли 600 мг каждые 6 месяцев. Средняя максимальная концентрация окрелизумаба составляла 212 мкг/мл. Фармакокинетика окрелизумаба по существу линейна и пропорциональна дозе в диапазоне 400-2000 мг [21].

Окрелизумаб имеет центральный объем распределения в 2,78 л. Значения периферического объема и межкамерного клиренса – 2,68 л и 0,29 л/сут. соответственно. Постоянный клиренс оценивался в 0,17 л/сут., а начальный зависимый от времени клиренс – 0,05 л/сут., который уменьшался с периодом полувыведения 33 недели. Препарат имеет конечный период полувыведения – 26 дней [21].

Отдельных исследований взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводилось, поскольку взаимодей-

ствий, связанных с активностью изоферментов цитохрома P450 и других метаболизирующих ферментов или транспортеров, не ожидается [21].

В данном обзоре рассмотрены безопасность и эффективность, а также клинко-экономические исследования окрелизумаба для оценки терапевтической ценности препарата и дальнейшего использования результатов в научных исследованиях и клинической практике.

Материалы и методы

Для выполнения обзора определены следующие критерии в соответствии со схемой PICO(S):

- популяция (P): больные с РРС;
- интервенция (I): окрелизумаб;
- компаратор (C): все ПИТРС;
- результаты (O): среднегодовая частота обострений (СЧО), степень прогрессирования заболевания (ПЗ), подтвержденного в течение не менее 12 недель (ППЗ-12) и 24 недель (ППЗ-24), результаты MPT, годы жизни с поправкой на качество (QALYs), нежелательные явления и другие клинические результаты;
- вид исследований (S): все прямые и непрямые сравнения интервенции с одним или несколькими компараторами.

Литературный обзор проведен в 2018 г. по ключевым словам «ocrelizumab» AND «multiple sclerosis» в базах данных Embase, PubMed, Cochrane; «окрелизумаб» и «рассеянный склероз» в базе данных eLibrary.ru.

Применены следующие фильтры: клиническое исследование (КИ), рандомизированное клиническое исследование (РКИ), мета-анализ, систематический обзор (clinical trial, randomized clinical trial, meta-analysis, systematic review). Языки публикаций: английский и русский (для eLibrary.ru). Глубина поиска – 10 лет. Дата последнего поиска – 3 мая 2018 г.

Применялись следующие критерии исключения: 1) дублирующие публикации; 2) исследования без подходящих для использования данных; 3) письма, редакционные статьи, сообщения из историй болезни; 4) обзоры исследований низкого качества.

При анализе отобранных публикаций оценен уровень убедительности представленных в них доказательств в соответствии с интегральными шкалами клинической и клинко-экономической оценки лекарственного препарата при проведении экспертизы Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (в ред. от 12.06.2017 № 700) [23].

Результаты

В результате проведенного литературного обзора в базах данных Embase, PubMed, Cochrane и eLibrary.ru. найдено 764 публикации. С учетом примененных фильтров и исключения дублирующих сообщений отобрана 51 публикация, из которых 8 вошли в итоговый обзор литературы. В результате дополнительного поиска по спискам литературы найдена одна публикация. Результаты отбора публикаций отражает схема «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA)» (рис. 1).

Эффективность окрелизумаба рассмотрена во всех отобранных восьми публикациях, при этом одна публикация посвящена зависимости эффективности от возраста пациента [27]. В четырех публикациях оценивается профиль безопасности препарата [17,18,24,26], в двух – клинко-экономические показатели терапии окрелизумабом [24,29]. В результате анализа и оценки качества и уровня убедительности доказательств в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 [23] шести публикациям присвоен уровень А, двум – уровень В (табл. 1).

Анализ эффективности

В отобранных исследованиях представлены показатели эффективности окрелизумаба в показании РРС в сравнении с интерфе-

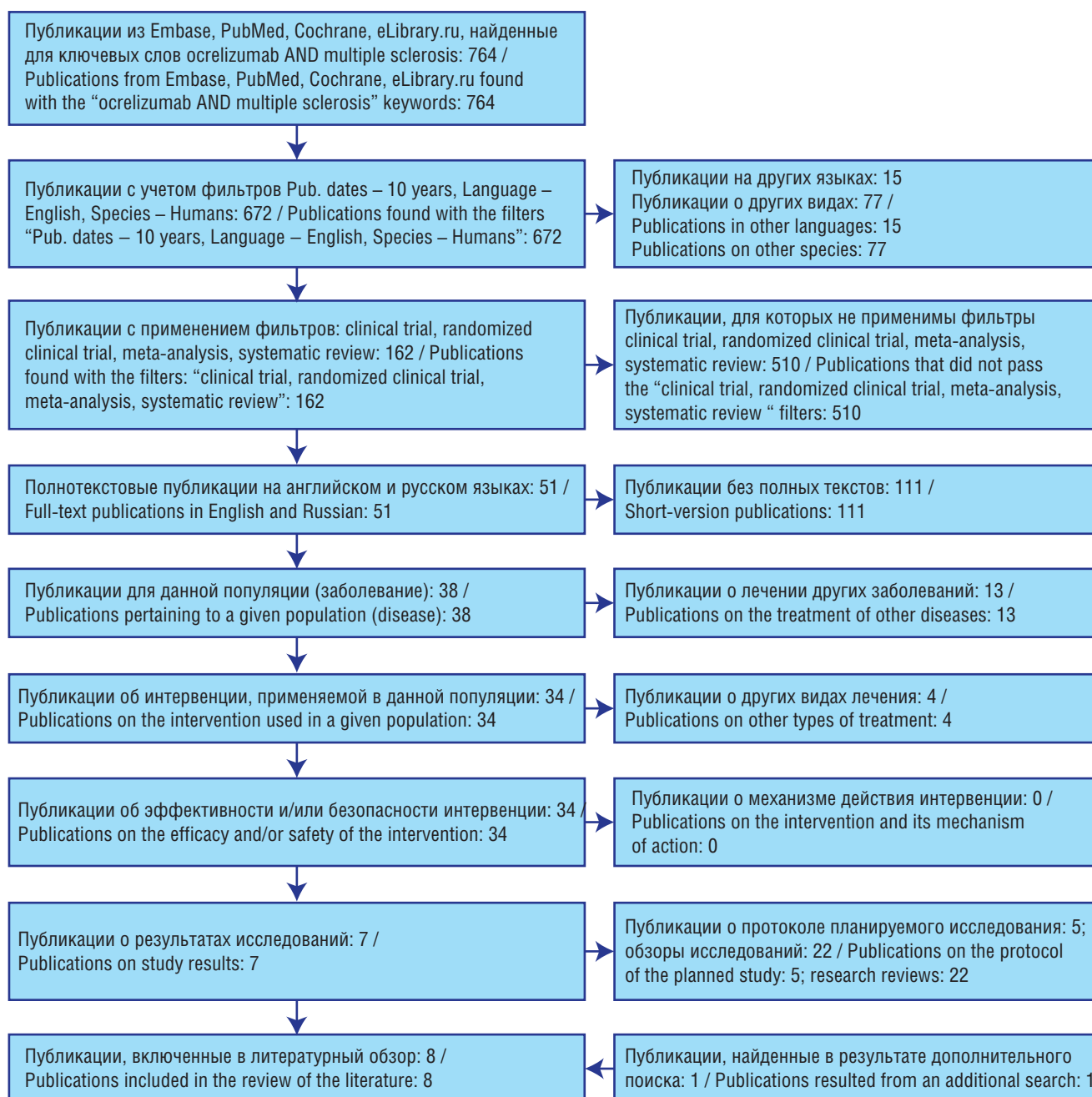


Рисунок 1. Схема PRISMA.

Figure 1. The PRISMA scheme.

роном (ИФН) бета-1а, имеющимся в настоящее время ПИТРС, а также плацебо.

Интересные данные относительно долгосрочных результатов лечения ремиттирующей формы РС с помощью окрелизумаба получены в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ II фазы (NCT00676715) [18]. В исследовании участвовали 220 пациентов, которые были рандомизированы на четыре вида терапии (1:1:1:1): пациенты в группе 600 мг окрелизумаба получали двойную инфузию 300 мг в первый цикл лечения (дни 1 и 15), а затем инфузии 600 мг в последующие циклы лечения (недели 24, 48 и 72); группа 2000 мг окрелизумаба получала двойную инфузию 1000 мг (дни 1 и 15) в первый цикл лечения, а затем инфузию 1000 мг в последующие циклы лечения; пациенты в группе плацебо получали плацебо в дни 1 и 15 первого цикла лечения; группа ИФН β-1а получала внутримышечно ИФН β-1а один раз в неделю в течение первых 24 недель. Группы плацебо и ИФН β-1а получали окрелизумаб в дозировке 600 мг во втором и последующих циклах лечения.

По первичной конечной точке, которой служило общее количество очагов, наблюдаемых на Gd+ T1-ВИ МРТ головного мозга в течение 12, 16, 20 и 24 недель по сравнению с плацебо, отмечены значительные различия ($P < 0,0001$) на всех неделях: относительные уменьшения количества очагов составили 89% (95% ДИ 68-97) для группы, получавшей 600 мг окрелизумаба, и 96% (89-99) для группы, получавшей 2000 мг окрелизумаба. По сравнению с ИФН β-1а результаты пациентов по первичной конечной точке были лучше в обеих группах окрелизумаба (600 мг окрелизумаба: 91% снижение, 95% ДИ 73-98, 2000 мг окрелизумаба: 97% снижение, 95% ДИ 90-99). Пациенты в группах плацебо и ИФН β-1а достигли такой же низкой активности заболевания после одного цикла лечения с окрелизумабом [18].

Низкий уровень прогрессирования инвалидизации, наблюдавшийся при лечении окрелизумабом на 96-й неделе, наблюдался и на 144-й неделе [30]. Среди пациентов, получавших окрелизумаб 600 мг постоянно, СЧО составляла 0,13 (95% ДИ: 0,53-0,29)

Таблица 1. Уровни доказательности и убедительности доказательств выявленных исследований.

Table 1. The levels of evidence and conclusiveness of studies selected for this review.

Публикация / Publication	Вид Исследования / Type of study	Уровень доказательности результатов / Level of evidence	Уровень убедительности доказательств / Conclusiveness	Общая оценка исследования (баллы) / Overall score
[17]	РКИ / RCS*	II	A	27
[18]	РКИ / RCS	II	A	27
[24]	Систематический обзор и мета-анализ РКИ / Systematic review and meta-analysis of RCS	I	A	30
[25]	Систематический обзор и мета-анализ РКИ / Systematic review and meta-analysis of RCS	I	A	30
[26]	Систематический обзор и сетевой мета-анализ / Systematic review and net meta-analysis of RCS	I	A	30
[27]	Мета-анализ РКИ / Meta-analysis of RCS	I	A	30
[28]	Сетевой анализ РКИ / Net analysis of RCS	III	B	14
[29]	Клинико-экономический анализ / Clinical and economic analysis	III	B	14

* RCS – Randomized Clinical Study.

на 24-й неделе по сравнению с 0,08 (95% ДИ: 0,03-0,12) на 144-й неделе. В этой группе 92% пациентов не имели обострений от старта КИ до контроля безопасности; около 96% не имели обострений после периода наблюдения за В-клетками. Не наблюдалось появления новых Gd+ очагов на T1-ВИ в группе 600 мг окрелизумаба ни на 96-й неделе, ни на 144-й неделе. Так же доля пациентов в группе 600 мг окрелизумаба, которая имела ППЗ в течение 12 или 24 недель, не изменилась с 96-й до 144-й недели [30].

В основных исследованиях окрелизумаба, РКИ III фазы OPERA I и OPERA II [17], пациенты с РС были рандомизированы для приема в течение 96 недель окрелизумаба 600 мг, вводимого внутривенно каждые 24 недели (n=410 и 417 соответственно), или ИФН β-1а 44 мкг, вводимого подкожно три раза в неделю (n=411 и 418 соответственно).

Критериями включения пациента в исследование являлись возраст 18-55 лет, диагноз РС, оценка по EDSS от 0 до 5,5 баллов на скрининге, по крайней мере два документально подтвержденных клинических обострения в течение предыдущих 2 лет или одно клиническое обострение в течение года перед скринингом, результаты МРТ головного мозга, указывающие на изменения, соответствующие РС, и ухудшение неврологического статуса по крайней мере за 30 дней до скрининга и исходного уровня. Из исследования были исключены пациенты с диагнозом первично-прогрессирующий (первично-прогрессирующий) рассеянный склероз (ППРС), прошедшие ранее анти-В-клеточную терапию или лечение другим иммунодепрессантом, имевшие продолжительность заболевания более 10 лет в сочетании с показателем EDSS 2,0 балла или менее во время скрининга.

В качестве первичной конечной точки выступала СЧО через 96 недель. Кроме того, оценивались следующие показатели: доля пациентов с ППЗ-12; общее среднее количество Gd+ очагов на T1-ВИ МРТ головного мозга на 24-й, 48-й и 96-й неделях; общее количество новых или увеличившихся гиперинтенсивных очагов на T2-ВИ МРТ головного мозга на 24-й, 48-й и 96-й неделях. Объединенный анализ: доли пациентов с регрессом ППЗ-12 до 96-й недели и времени до наступления события в отношении ППЗ-24 до 96-й недели; общее количество новых гипоинтенсивных очагов на T1-ВИ МРТ головного мозга на 24-й, 48-й и 96-й неделях; изменение оценки по комплексной функциональной шкале оценки РС (MSFC) от начала до 96-й недели; изменение объема головного мозга

с 24-й до 96-й недели; изменение общего балла физического состояния по SF-36; доля пациентов со статусом NEDA (no evidence of disease activity) при исходной оценке по EDSS не менее 2. Кроме того, для препарата оценивали фармакокинетику, фармакодинамику, иммуногенность и профиль НЯ.

В исследованиях OPERA I и OPERA II [17] 96-недельное лечение завершили 89,3% по сравнению с 82,7% и 86,3% по сравнению с 76,6% пациентов в группе окрелизумаба и в группе ИФН β-1а соответственно. Показатель СЧО был ниже при использовании окрелизумаба, чем ИФН β-1а, как в РКИ OPERA I (0,16 в сравнении с 0,29, снижение на 46% в группе окрелизумаба; P<0,001), так и в OPERA II (0,16 в сравнении с 0,29; снижение частоты на 47%; P<0,001). В предварительно заданных объединенных анализах процент пациентов с ППЗ-12 был значительно ниже в группе окрелизумаба, чем в группе ИФН β-1а (9,1% в сравнении с 13,6%, отношение рисков 0,60, 95% ДИ 0,45-0,81; P<0,001), как и процент пациентов с ППЗ-24 (6,9% в сравнении с 10,5%, отношение рисков 0,60, 95% ДИ 0,43-0,84; P=0,003). Среднее количество Gd+ очагов на T1-взвешенных МРТ-изображениях составляло 0,02 в группе окрелизумаба в сравнении с 0,29 в группе ИФН β-1а в исследовании OPERA I (на 94% меньшее количество очагов при использовании окрелизумаба; P<0,001) и 0,02 в сравнении с 0,42 в исследовании OPERA II (на 95% меньшее количество очагов; P<0,001). Изменение оценки по MSFC указывало на значительное превосходство окрелизумаба над ИФН β-1а в РКИ OPERA II (0,28 в сравнении с 0,17; P=0,004), но не в исследовании OPERA I (0,21 в сравнении с 0,17; P = 0,33).

В анализе результатов исследований OPERA I и OPERA II [31] было показано, что в течение двухлетнего периода статус NEDA чаще отмечался у пациентов, получавших окрелизумаб, чем у пациентов в группе ИФН β-1а: в исследовании OPERA I 48% пациентов в группе окрелизумаба имели статус NEDA (в сравнении с 29% пациентов в группе ИФН β-1а), в исследовании OPERA II – 48% пациентов (в сравнении с 25% пациентов в группе ИФН β-1а).

Канадское агентство по оценке медицинских технологий (CADTH) в 2017 г. провело систематический обзор и мета-анализ, в котором показан схожий профиль эффективности лекарственных препаратов ИФН β-1а, ИФН β-1b, глатирамера ацетата и терифлуномида [32]. Учитывая, что клиническая эффективность окрелизумаба превосходит таковую для ИФН β-1а, можно предпо-

Таблица 2. Показатели эффективности различных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) в терапии рецидивирующих форм рассеянного склероза (РС) по сравнению с плацебо.

Table 2. Efficacy of medications that change the course of multiple sclerosis (MS) in patients with recurrent forms of MS as compared with placebo.

Лекарственный препарат / Medication	СЧО (95% ДИ) / Annualized relapse rate (95% CI)		Прогрессирование заболевания (95% ДИ) / Disease progression (95% CI)	
	[24]	[25]	в течение 24 недель [24] / for 24 weeks	в течение двух лет [25] / for 2 years
Алемтузумаб / Alemtuzumab	0,28 (0,22-0,35)	0,26 (0,22-0,29) ⁴	0,43 (0,25-0,68)	0,44 (0,28-0,70) ⁴
Натализумаб / Natalizumab	0,31 (0,25-0,40)	0,41 (0,31-0,51)	0,56 (0,37-0,84)	0,64 (0,52-0,80)
Окрелизумаб / Ocrelizumab	0,35 (0,27-0,44)	0,13 (0,09-0,18)	0,47 (0,28-0,76)	0,67 (0,51-0,88)
Финголимод / Fingolimod	0,46 (0,39-0,55)	0,21 (0,16-0,26)	0,68 (0,51-0,90)	0,81 (0,68-0,96)
Даклизумаб ¹ / Daclizumab ¹	0,46 (0,38-0,58)	0,25 (0,13-0,37)	0,54 (0,36-0,78)	0,43 (0,22-0,84) ⁵
Ритуксимаб ² / Rituximab ²	0,51 (0,27-0,93)	0,30 (-0,07-0,67)	н/д	н/д
Диметилфумарат / Dimethyl fumarate	0,53 (0,43-0,63)	0,19 (0,13-0,25)	0,62 (0,46-0,82)	0,65 (0,53-0,81)
Глатирамера ацетат 20 мг / Glatiramer acetate 20 mg	0,63 (0,55-0,71)	0,18 (0,09-0,28)	0,74 (0,58-0,94)	0,76 (0,53-1,08)
Глатирамера ацетат 40 мг / Glatiramer acetate 40 mg	0,67 (0,52-0,86)		1,17 (0,69-1,92)	
Пегилированный ИФН β-1а / Pegylated INF β-1a	0,63 (0,47-0,86)	0,11 (0,01-0,21)	0,63 (0,37-1,02)	0,61 (0,40-0,93) ⁵
ИФН β-1а 44 мкг (Ребиф) / INF β-1a 44 mcg (Rebif)	0,64 (0,54-0,73)	н/д	0,73 (0,52-0,99)	0,77 (0,61-0,96)
ИФН β-1а 22 мкг (Ребиф) / INF β-1a 22 mcg (Rebif)	0,70 (0,55-0,85)		0,81 (0,52-1,23)	
ИФН β-1b 250 мкг / INF β-1a 250 mcg (Rebif)	0,65 (0,55-0,77)	0,43 (0,24-0,62)	0,66 (0,46-0,89)	0,73 (0,47-1,14) ⁶
Терифлуноמיד 14 мг / Teri-flunomide 14mg	0,67 (0,56-0,79)	0,18 (0,11-0,25)	0,72 (0,52-0,97)	0,76 (0,62-0,93)
Терифлуноמיד 7 мг / Teri-flunomide 7mg	0,77 (0,67-0,93)		0,86 (0,63-1,14)	
ИФН β-1а 30 мкг (Авонекс) / INF β-1a 30mcg (Avonex)	0,83 (0,74-0,94)	0,08 (0,01-0,15)	0,79 (0,63-0,10)	0,71 (0,52-0,97)
Азатиоприн / Azathioprine	н/д	0,49 (0,07-0,91)	н/д	0,58 (0,23-1,46)
Иммуноглобулин IV / Immuno globulin IV	н/д	0,37 (-0,21-0,94)	н/д	0,70 (0,39-1,24)
Кладрибин ³ / Cladribine ³	н/д	0,19 (0,14-0,24)	н/д	0,72 (0,56-0,91)
Импульсные Кортикостероиды / Pulse corticosteroids	н/д	0,00 (-0,24-0,24)	н/д	0,14 (0,04-0,49)

Примечание. 1 – препарат не зарегистрирован на территории РФ и отозван компанией-производителем по всему миру в показании рассеянный склероз; 2 – препарат не зарегистрирован в показании рассеянный склероз; 3 – препарат не зарегистрирован на территории РФ; 4 – по сравнению с интерфероном-β-1а 44 мкг 3 раза в неделю подкожно; 5 – результаты в течение 1 года; 6 – результаты в течение 3 лет; н/д – данные не представлены; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Note. 1 – the drug is not registered in the Russian Federation, also it has been recalled by the manufacturer worldwide and is no more indicated for multiple sclerosis; 2 – the drug is not registered for the use in multiple sclerosis; 3 – the drug is not registered in the Russian Federation; 4 – in comparison with INF-β-1a 44 mcg, 3 times a week, subcutaneously; 5 – results for 1 year; 6 – results for 3 years; н/д – data not presented; 95% CI – 95% confidence interval.

ложить, что окрелизумаб эффективнее данных препаратов первой линии терапии РС.

В систематическом обзоре и мета-анализе 2017 г. [26], проводившем сравнение эффективности и безопасности таблеток кладрибина относительно других ПИТРС, лучшими препаратами при ранжировании по показателю СЧО в популяции активного ремиттирующего РС признаны алемтузумаб, натализумаб и окрелизумаб. По показателю ППЗ-24 (в течение двух лет) алемтузумаб, окрелизумаб и натализумаб ранжированы после ИФН β-1b как 2, 3 и 4 соответственно. Таким образом, в популяции активного ремиттирующего РС инфузионная терапия, включая алемтузумаб и окрелизумаб, была связана с численными преимуществами по показателям СЧО и ППЗ в течение 6 месяцев с более высоким общим риском нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с таблетками кладрибина.

Сходные результаты по эффективности ПИТРС у пациентов с РРС получены в другом мета-анализе 2017 г. [24]. Наибольшее снижение СЧО отмечено при применении моноклональных анти-

тел алемтузумаба, натализумаба и окрелизумаба (примерно на 70% по сравнению с плацебо). Окрелизумаб и алемтузумаб показали наибольшее снижение прогрессирования заболевания (на 53 до 58% по сравнению с плацебо соответственно), несколько меньшее значение у даклизумаба (46%) и натализумаба (44%) (табл. 2).

Эффективность 23 ПИТРС, в т.ч. окрелизумаба, была рассмотрена в недавнем систематическом обзоре и мета-анализе 70 РКИ [25]. Результаты также подтвердили, что окрелизумаб с высокой степенью достоверности более эффективен, чем ИФН β-1а в снижении риска появления новых или увеличения очагов на Т2-ВИ, выявленных с помощью МРТ, в снижении СЧО и риска обострения в течение двухлетнего периода, в снижении потери объема мозга, а также наряду с алемтузумабом более эффективен, чем другие ПИТРС в снижении риска развития инвалидности, у людей с ремиттирующей формой РС (см. табл. 2).

Различия в величинах относительных рисков, показанных в публикациях [24] и [25], вероятно, обусловлены тем, что в исследо-

вании, проведенном Rae-Grant A. и соавт., пациенты с ВПРС не были включены в мета-анализ.

В сравнительном анализе 2017 г. [28] по результатам РКИ различных ПИТРС установлено, что и алемтузумаб, и окрелизумаб превосходят ИФН β -1а и, возможно, также глатирамера ацетат на основе прямых испытаний, однако нет четкой разницы в эффективности между этими двумя препаратами по показателям относительного риска и анализа абсолютного риска. Натализумаб превосходит все ПИТРС, не являющиеся моноклональными антителами, как по относительному риску, так и по анализу абсолютного риска, однако прямое сравнение натализумаба с алемтузумабом и окрелизумабом не проводилось, так как недостаточно плацебо-контролируемых данных для этих моноклональных антител.

В другом мета-анализе [27] изучалось влияние возраста пациента на эффективность терапии различными ПИТРС. В возрастной группе от 34 до 39 лет, сосредоточившей большее число пациентов, показатель снижения прогрессирования инвалидизации у окрелизумаба (около 60%) с учетом регрессии был выше, чем у натализумаба и алемтузумаба. Хотя авторы наблюдали существенную взаимосвязь между снижением прогрессирования заболевания и возрастом, результаты, полученные в сравнительном анализе эффективности препаратов, они признают неоднозначными.

Профиль безопасности

Никаких серьезных беспокойств относительно безопасности препарата не выявлено в двойном слепом РКИ фазы II [18] или его расширенном варианте [30].

В РКИ фазы II серьезные НЯ и инфекции были сопоставимы во всех группах лечения, но в группе, получавшей высокую дозу окрелизумаба, отмечена одна смерть из-за острой тромботической микроангиопатии, возможная связь которой с терапией не исключается. Связанные с инфузией побочные эффекты чаще наблюдали в группах окрелизумаба (35% с низкой дозой окрелизумаба, 44% с высокой дозой окрелизумаба и 9% с плацебо) [18]. В расширенном исследовании частота инфицирования составила 6,5% в группе с дозой окрелизумаба 600 мг и 11,1% в группе с дозой окрелизумаба 2000 мг, главным образом из-за инфекций дыхательных путей и мочевых путей [30]. Не отмечено оппортунистических инфекций и клинически значимых изменений лабораторных показателей.

В исследованиях фазы III OPERA I и OPERA II [17] 80,1 и 86,3% пациентов в группах окрелизумаба сообщили о НЯ по сравнению с 80,9 и 85,6% пациентов в группе ИФН β -1а соответственно. Серьезные НЯ отмечены у 6,9 и 7,0% пациентов, получавших окрелизумаб, и у 7,8 и 9,6% пациентов, получавших ИФН β -1а, в КИ OPERA I и OPERA II соответственно. Зарегистрировано три случая летального исхода, в т.ч. одна смерть в группе окрелизумаба (самоубийство в исследовании OPERA II) и две смерти в группе компаратора (одно самоубийство в OPERA I и одна смерть вследствие механической непроходимости кишечника в OPERA II). Инфекции зарегистрированы у 56,9 и 60,2% пациентов в группах окрелизумаба и у 54,3 и 52,5% в группах ИФН β -1а в OPERA I и OPERA II соответственно. Наиболее распространенными инфекциями (зарегистрированными у более 10% пациентов в обеих группах в обоих КИ) были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и инфекции мочевыводящих путей. Инфузионные реакции наблюдались у 34,3% пациентов, получавших окрелизумаб, и у 9,7% в группе ИФН β -1а, где пациенты получали инфузии плацебо. Серьезные инфекции отмечены у 1,3% пациентов во время терапии окрелизумабом, и у 2,9% пациентов, получавших ИФН β -1а. У четырех пациентов (0,5%) в группе окрелизумаба и двух пациентов (0,2%) в группе ИФН β -1а во время 96-недельных исследований отмечены злокачественные новообразования.

У пациентов с РС, получавших окрелизумаб, уменьшение числа нейтрофилов наблюдалось реже (14,7%), по сравнению с пациентами в группе ИФН β -1а (40,9%). В большинстве случаев снижение числа нейтрофилов было транзитным, регистрировалось однажды в ходе терапии, имело 1-ю или 2-ю степень тяжести и в дальнейшем не повторялось. Нейтропения 3-й или 4-й степени тяжести отмечалась приблизительно у 1% пациентов, при этом корреляция с развитием инфекции отсутствовала. Также на фоне терапии происходило уменьшение общей концентрации иммуноглобулинов, в основном за счет снижения уровня иммуноглобулина М (IgM). При этом также не отмечалось корреляции с развитием серьезных инфекций [21].

Обновленные данные [33] по профилю безопасности окрелизумаба, наблюдаемые в расширенных исследованиях РС и ППРС VELOCE (NCT02545868), CHORDS (NCT02637856), CASTING (NCT02861014), OBOE (NCT02688985), в целом соответствуют профилю, показанному в течение контролируемого периода в рамках КИ фазы II (NCT00676715), фазы III ORATORIO (NCT01194570), OPERA I (NCT01247324) и OPERA II (NCT01412333).

По состоянию на сентябрь 2017 г. НЯ любой степени на фоне терапии окрелизумабом наблюдались с частотой 243 (95% ДИ: 240-246), а НЯ, приведшие к прерыванию терапии – 1,09 (95% ДИ: 0,89-1,32) на 100 пациенто-лет. Наиболее частыми НЯ остаются инфекции, включая инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей, с суммарной частотой 73,1 (95% ДИ: 71,4-74,8) и инфузионные реакции с частотой 28,4 (95% ДИ: 27,3-29,5) на 100 пациенто-лет среди всех пациентов, получивших окрелизумаб до сентября 2017 г. Один случай серьезной оппортунистической инфекции, системная инфекция *Pasteurella*, был подтвержден у пациентов, участвовавших в КИ окрелизумаба.

Частота злокачественных новообразований составила 0,48 (95% ДИ: 0,35-0,64) на 100 пациенто-лет, не превышая эпидемиологических значений 0,67 (95% ДИ: 0,63-0,71) для пациентов с РС из датского регистра [34]. То же касается отдельно рака молочной железы, поэтому пациентам достаточно следовать стандартным скрининговым процедурам для данной нозологии.

В КИ окрелизумаба у пациентов с РС не сообщалось о каких-либо оппортунистических инфекциях, в т.ч. не было отмечено случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). В постмаркетинговых исследованиях зарегистрировано три случая ПМЛ у пациентов, принимавших окрелизумаб после других ПИТРС [35].

Первый случай (май 2017 г.) был отмечен у пациента, имевшего антитела к JCV, который был переведен на окрелизумаб после 36 инфузий натализумаба. Случай был доведен до сведения регуляторов как относящийся к натализумабу, а не окрелизумабу.

Второй случай (апрель 2018 г.) имел место у пациента с прогрессирующим ухудшением неврологических симптомов и МРТ-результатов вплоть до прекращения лечения финголимодом в декабре 2017 г. Терапия окрелизумабом была начата в апреле 2018 г. В том же месяце у пациента отмечено ухудшение клинической и МРТ-картины, и подтвержден диагноз ПМЛ по обнаружению ДНК JC-вируса в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Случай зарегистрирован как ПМЛ вследствие терапии финголимодом.

Третий случай (апрель 2018 г.) произошел у пациента, положительного по JCV, который получал терапию натализумабом в течение 7 лет вплоть до февраля 2018 г. Между концом 2017 г. и февралем 2018 г. у пациента появился новый очаг и нарастание неврологического дефицита. В апреле 2018 г. пациенту однократно проведена инфузия окрелизумаба, однако усугубление состояния продолжилось. На МРТ было отмечено увеличение нового очага, которое было расценено как возможное проявление ПМЛ. Анализ ЦСЖ подтвердил диагноз ПМЛ. Случай был сообщен врачом как *sarгу-over* ПМЛ после натализумаба.

Таблица 3. Причины и количество летальных исходов.

Table 3. The number and causes of deaths.

В рамках КИ / During the clinical study	В рамках постмаркетинговой фазы / During the post-marketing period
<ul style="list-style-type: none"> • Остановка сердца / Cardiac arrest (2) • Острая коронарная недостаточность / Acute coronary syndrome (1) • Аденокарцинома пищевода / Esophageal adenocarcinoma (1) • Аспирационная пневмония / Aspiration pneumonia (1) • Рак мочевого пузыря / Bladder cancer (1) • Эпилептический припадок / Epileptic seizure (1) • Травма / Trauma (1) • Метастатический рак поджелудочной железы / Metastatic cancer of the pancreas (1) • Прогрессирование заболевания рассеянного склероза / MS progression (1) • Пневмония / Pneumonia (1) • Эмболия легочной артерии / Pulmonary embolism (1) • Самоубийство / Suicide (1) • Синдром системного воспалительного ответа неопределенного генеза / Systemic inflammatory response syndrome of unknown nature (1) • Инфекция мочевыводящих путей, уросепсис / UTI, urosepsis (1) • Н известная причина / Cause unknown (1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Неизвестная причина / Cause unknown (21) • Аспирационная пневмония / Aspiration pneumonia (2) • Инфаркт миокарда / Myocardial infarction (2) • Сепсис / Sepsis (2) • Уросепсис / Urosepsis (2) • Сердечное расстройство / Heart disorder (1) • Грыжа головного мозга / Cerebral herniation (1) • Легочная эмболия / Pulmonary embolism (1) • Передозировка опиоидов / Opioid overdose (1) • Внезапная смерть / Sudden death (1) • Острая почечная недостаточность / Acute renal failure (1) • Кардиогенный шок с циркуляционным коллапсом и инфекцией мочевыводящих путей / Cardiogenic shock with a circulatory collapse and UTI (1) • Эпилептический припадок / Epileptic seizure (1) • Воспаление соединительной ткани с пневмонией, сепсисом и инфекцией мочевыводящих путей / Connective tissue inflammation with pneumonia, sepsis and UTI (1) • Астения с болью в груди, пирексией и снижением аппетита / Asthenic syndrome with chest pain, fever and appetite loss (1) • Церебральное кровоизлияние / Cerebral hemorrhage (1) • Грипп / Influenza (1) • Рак легкого с метастазами в кости и метастазами в ЦНС / Lung cancer with metastases into the bones and the CNS (1) • Острая респираторная недостаточность и уросепсис / Acute respiratory failure and urosepsis (1) • Дыхательная недостаточность / Respiratory failure (1)

Не было увеличения летальных исходов у пациентов, получавших окрелизумаб, по сравнению с контролем в РКИ III фазы. По состоянию на сентябрь 2017 г. в РКИ и исследованиях расширения среди 3778 пациентов в группах окрелизумаба смертность составляла 0,169 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,097; 0,274) [17,19].

В рамках постмаркетинговой фазы за период с апреля 2017 г. до марта 2018 г. окрелизумаб получили более 37 000 пациентов. Смертность в данной группе составила 0,28 (0,21-0,40) на 100 пациенто-лет [33] при средних показателях смертности в популяции РС от 0,37 на 100 пациенто-лет, по данным обсервационного исследования во Франции (27 603 пациента с РС) [36], до 0,9 на 100 пациенто-лет по результатам ретроспективного исследования в США (30 402 пациента с РС из базы данных OptumInsight Research) [37].

Сообщено о различных причинах и количестве смертельных исходов у пациентов, принимавших окрелизумаб, в рамках КИ и постмаркетингового периода (табл. 3).

В двух исследованиях [24,26] проведен сравнительный анализ показателей безопасности различных ПИТРС. В систематическом обзоре и мета-анализе Siddiqui M. K. с соавт. [26] показан общий риск НЯ для различных ПИТРС в сравнении с таблетками кладрибина. Отмечен численный, но несущественно повышенный общий риск возникновения НЯ у алемтузумаба (отношение шансов 0,27, 95%; ДИ 0,05-1,47), пегИФН β-1а (0,51, 95%; ДИ 0,17-1,51) и окрелизумаба (0,67, 95%; ДИ 0,12-3,31) по сравнению с таблетками кладрибина. У натализумаба общий риск НЯ был ниже (2,70, 95%; ДИ 0,96-7,93), чем у таблеток кладрибина. ПИТРС, наиболее эффективные по показателю СЧО, проранжированы по наименьшему общему риску НЯ следующим образом: натализумаб 1-й, окрелизумаб 13-й, алемтузумаб 16-й.

В мета-анализе Института клиничко-экономического анализа США [24] доли прекращения из-за НЯ и количество серьезных НЯ для различных ПИТРС составляли соответственно: ИФН β-1а 30 мкг

(Avonex) – 4 и 14%; ИФН β-1b 250 мкг (Betaseron, Extavia) – 6 и 11%; глатирамера ацетат (Copaxone, Glatopa) – 3 и 13%; ИФН β-1а 22/44 мкг (Rebif) – 5 и 16%; пегИФН β-1а – 5 и 11%; даклизумаб – 15 и 22%; финголимод – 12 и 10%; терифлуноמיד – 13 и 13%; диметилфумарат – 14 и 18%; натализумаб – 6 и 19%; алемтузумаб – 2 и 13%; окрелизумаб – 4 и 7%; ритуксимаб – 4 и 13%.

Окрелизумаб не изучался в сочетании с другими методами лечения РС, однако при одновременном применении иммунотерапии, включая иммуномодулирующие дозы глюкокортикостероидов, ожидается увеличение риска подавления иммунного ответа. При переводе пациента с терапии ПИТРС с пролонгированным иммунным эффектом, таких как даклизумаб, финголимод, натализумаб, терафлуноמיד или митоксантрон, необходимо учитывать продолжительность и механизм действия этих препаратов из-за аддитивных иммуносупрессивных эффектов при инициации окрелизумаба.

По результатам доклинических исследований окрелизумаб не оказывает влияния на репродуктивную функцию. Препарат относится к иммуноглобулинам подтипа G1, поэтому предположительно проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Данные контролируемых исследований окрелизумаба с участием беременных и кормящих женщин отсутствуют и изменение числа В-клеток у новорожденных, матери которых получали окрелизумаб, не изучалось. Однако у некоторых новорожденных, матери которых получали другие антитела к CD20 во время беременности, наблюдалось временное истощение пула периферических В-клеток и лимфоцитопения [21]. Поэтому из-за отсутствия данных у людей, а также и тератогенности, наблюдаемой в исследованиях на животных, необходимы эффективные методы контрацепции в период лечения окрелизумабом и в течение 6 месяцев после последней инфузии препарата, а при беременности и грудном вскармливании препарат применять не следует.

У пациентов с легкой почечной или печеночной недостаточностью, включенных в КИ, никаких существенных изменений при

Таблица 4. Результаты анализа «затраты-эффективность» препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) при рассеянном склерозе (РС) [24].

Table 4. The “cost-effectiveness” of medications that change the course of multiple sclerosis in patients with MS [24].

Лекарственный препарат / Medication	Обострения / Relapses	Годы жизни / Years of survival	QALYs	Годовая вероятность прекращения терапии / Probability of treatment termination (annualized)
Лучшая поддерживающая терапия / The best maintenance therapy	16,72	21,82	5,67	Нет данных / No data
Терифлуноמיד 7 мг / Teri-flunomide 7mg	15,21	22,25	7,77	12,3%
ИФН β-1а 22 мкг (Ребиф) / INF β-1a 22 mcg (Rebif)	14,94	22,28	7,88	5,6%
ИФН β-1а 30 мкг (Авонекс) / INF β-1a 30mcg (Avonex)	15,94	22,32	7,92	5,3%
Терифлуноמיד 14 мг / Teri-flunomide 14 mg	15,11	22,39	8,41	12,7%
ИФН β-1а 44 мкг (Ребиф) / INF β-1a 44 mcg (Rebif)	14,88	22,40	8,43	8,6%
Глатирамер ацетат 20 мг / Glatiramer acetate 20 mg	14,68	22,41	8,43	5,2%
Финголимод 0,5 мг / Fingolimod 0.5 mg	13,96	22,49	8,94	8,4%
Диметилфумарат 240 мг / Dimethyl fumarate 240 mg	14,63	22,50	8,97	13,3%
ИФН β-1b 250 мкг / INF β-1b 250 mcg	15,16	22,58	9,07	4,4%
ПегИФН β-1а 125 мг / Pegylated INF β-1a 125 mg	15,12	22,63	9,30	4,9%
Даклизумаб 150 мг / Daclizumab 150 mg	14,32	22,66	9,64	9,1%
Натализумаб 20 мг / Natalizumab 20 mg	12,62	22,78	10,17	4,9%
Окрелизумаб 600 мг / Ocrelizumab 600 mg	13,19	22,98	10,94	5,0%
Алемтузумаб 12 мг / Alemtuzumab 12 mg	11,40	23,38	12	2,3%

лечения окрелизумабом не наблюдалось, однако при средней или тяжелой степени недостаточности терапии следует проводить с осторожностью [21].

Вакцинация живыми или живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется во время лечения и до восстановления пула В-клеток, поскольку безопасность иммунизации после приема окрелизумаба не изучалась. В настоящее время исследуется безопасность иммунизации субъединичными вакцинами после терапии окрелизумабом пациентов с РС в РКИ III фазы NCT02545868 [38].

Терапия противопоказана пациентам с активным гепатитом В, поскольку хотя у пациентов с РС, получавших терапию окрелизумабом, не сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В, подобные случаи были зарегистрированы у пациентов, получавших лечение другими антителами к CD20 [21]. Согласно инструкции и рекомендациям по применению препарата профилактика вируса гепатита В должна быть завершена до начала лечения окрелизумабом.

Анализ клинко-экономических показателей

Анализ клинко-экономических показателей терапии окрелизумабом проведен в двух публикациях [24,29].

Для сравнения клинко-экономических показателей окрелизумаба с ИФН β-1а в статье Yang H. с соавт. [29] разработана модель Маркова с 20-летним горизонтом, которая оценивала общие затраты на пациента, прирост стоимости за год жизни и прирост затрат за QALY. С предположением, что пациенты придерживаются графиков дозирования, годовая стоимость для одного пациента ИФН β-1а рассчитана как 86 179 долл. США, а годовая стоимость окрелизумаба составила 65 000 долл. США. Для оценки достоверности результатов модели авторами проведены анализы чувствительности.

Окрелизумаб доминировал над ИФН β-1а в расчетах затрат на один год жизни и затрат на QALY. Годы жизни пациентов (14,557 против 14,511) и QALY (6,826 против 6,270) с учетом 3% дисконтирования при терапии окрелизумабом выше по сравнению с ИФН β-1а. Кроме того, окрелизумаб имел более низкие общие затраты

на пациента по сравнению с ИФН β-1а, экономия составила 63 822 долл. США за 20-летний период. По сравнению с ИФН β-1а окрелизумаб связан с более низкими суммарными расходами на лекарственную терапию, затратами на мониторинг, расходами, связанными с НЯ, расходами на состояние болезни по EDSS и расходами при обострениях заболевания, однако более высокими расходами на введение препарата.

В анализах чувствительности окрелизумаб оставался доминирующим над ИФН β-1а при изменении временных горизонтов на 5 лет или на всю жизнь пациента. В других сценариях окрелизумаб также оставался доминирующим, за исключением случаев, когда стоимость окрелизумаба была увеличена на 25% или когда стоимость ИФН β-1а снижена на 15 или 25%. Кроме того, при учете коэффициентов прекращения терапии по всем причинам вместо коэффициентов прекращения из-за НЯ, инкрементальный показатель затраты-эффективность составил 7 561 долл. США. При этом во всех сценариях, рассмотренных в модели, данный показатель составлял менее 150 000 долл. США за каждый полученный QALY. Вероятность эффективности использования окрелизумаба составила 96,9% при условии порога готовности платить в 100 000 долл. США за QALY и увеличилась до 98,9% при пороге готовности платить в размере 150 000 долл. США за QALY. По расчетам авторов статьи в 84,5% случаев окрелизумаб доминировал над ИФН β-1а [29].

В сетевом мета-анализе 2017 г. проведено сравнение ПИТРС напрямую друг с другом и с плацебо с использованием данных РКИ этих препаратов [24]. В данной публикации приведены инкрементальные показатели затраты-эффективность (ICERs) по сравнительной чистой выгоде для здоровья по сравнению с поддерживающей терапией для всех ПИТРС. Всем инъекционным препаратам, кроме даклизумаба (глатирамера ацетат, ИФН β-1а, пегИФН β-1а, ИФН β-1b) и терифлуномиду 7/14 мг, присвоена оценка В (инкрементальная чистая выгода для здоровья). Оценка В+ (инкрементальная или выше) присвоена даклизумабу, диметилфумарату, финголимоду и окрелизумабу, при этом оценка последнего связана с дополнительной неопределенностью в связи с ожиданием одобрения FDA и отсутствием реального практиче-

ского опыта по препарату. Чистая выгода для здоровья алемтузумаба и натализумаба оценена как А (высокая определенность в умеренной или выше), а ритуксимаба – Р/І (многообещающие, но неубедительные результаты). Оценки ICER по сравнительной чистой выгоде для здоровья для более новых ПИТРС по сравнению с ИФН и глатирамера ацетатом следующие: терифлуноמיד 7/14 мг – С (сопоставимая с ИФН и глатирамера ацетатом); даклизумаб, диметилфумарат, финголимод – С+ (сопоставимая или выше); алемтузумаб, натализумаб, окрелизумаб – В+ (инкрементальная или выше); ритуксимаб – также Р/І.

Для анализа «затраты-эффективность» разработана модель Маркова, состоявшая из 20 состояний здоровья, причем состояние ВПРС включено в модель. По результатам анализа «затраты-эффективность» получены данные по эффективности, полезности и ценности, а также среднему значению годовой вероятности прекращения терапии ПИТРС при лечении РРС (табл. 4).

В данной публикации для окрелизумаба приняты ориентировочные пороговые цены, основанные на ценности, для достижения 100 000 долл. США за QALY и 150 000 долл. США за QALY: 34 235 долл. США и 58 608 долл. США соответственно, чтобы препарат считался экономически выгодным [24]. При этом размер потенциальной популяции для лечения окрелизумабом в когорте РРС в США составил 410 900 пациентов в течение пятилетнего периода, а долю пациентов с данным заболеванием, которым может быть показан окрелизумаб, в равной степени распределили среди трех существующих конкурентов: натализумаба, финголимод и диметилфумарата.

Таким образом, ежегодное влияние на бюджет в пятилетней перспективе при лечении одного пациента, основанное на цене для достижения порога готовности платить в размере 150 000 долл. США за QALY, для окрелизумаба и ПИТРС, которые он вытеснит, составило: окрелизумаб – 66 985 долл. США; натализумаб + финголимод + диметилфумарат (в равном соотношении) – 81 600 долл. США. По этой цене применение окрелизумаба приведет к экономии средств на 14 615 долл. США; экономия средств увеличится по пороговым ценам для достижения 50 000 долл. США и 100 000 долл. США за каждый достигнутый QALY.

Обсуждение

Клинические исследования окрелизумаба, моноклонального антитела против В-лимфоцитарного антигена CD20 продемонстрировали хорошие результаты в лечении пациентов с рецидивирующими формами РС [17,18]. Было проведено два крупных исследования III фазы OPERA I и OPERA II, многоцентровые, рандомизированные, двойные слепые, контролируемые с помощью двойного плацебо и активного препарата сравнения, которым служил лекарственный препарат ИФН β-1а 44 мкг для подкожного введения [17]. В данных исследованиях с идентичным дизайном на популяции 1656 пациентов с РРС была отмечена достоверно более высокая эффективность терапии окрелизумабом по сравнению с терапией ИФН β-1а как в отношении активности заболевания, так и по влиянию на прогрессирование заболевания при сохранении схожего профиля безопасности.

Необходимо отметить, что в данных исследованиях приняла участие 24 российских центра по наблюдению за пациентами с РС в городах Самара, Кемерово, Екатеринбург, Санкт-Петербург, Новосибирск, Смоленск, Москва, Тюмень, Барнаул, Саранск, Нижний Новгород, Саратов, Пятигорск, Ярославль, Красноярск, Киров, Пермь, Казань [39].

У пациентов, участвовавших в исследованиях РС окрелизумаба, проводили тестирование на наличие антитерапевтических антител (АТТ) в нескольких временных точках (перед первым введением и каждые 6 месяцев в течение всего исследования). Из 1311 пациентов, получавших лечение окрелизумабом, положительный ре-

зультат анализа на АТТ отмечался у 12 пациентов (~1%), из которых у двух пациентов положительный результат анализа отмечался на нейтрализующие антитела [21]. Оценить влияние возникших во время лечения АТТ на профиль безопасности и эффективности терапии не представляется возможным из-за низкой частоты встречаемости АТТ к препарату. Таким образом, не сообщается о факторах, достоверно влияющих на эффективность лечения.

Окрелизумаб хорошо переносится, наиболее распространенным побочным эффектом является мягкая или умеренная инфузионная реакция во время первой инфузии, которая является реакцией гиперчувствительности 2-го типа в результате высвобождения цитокинов. Выраженность подобных реакций уменьшалась при введении последующих доз, а для лечения использовали премедикацию и коррекцию скорости инфузии. Перед каждой инфузией все пациенты в КИ получали одну дозу метилпреднизолона 100 мг внутривенно.

Поскольку окрелизумаб является гуманизированной молекулой, считается, что при повторных инфузиях он менее иммуногенен, чем ритуксимаб, за счет меньшей индукции человеческих антител против иммуноглобулина человека по сравнению с образованием человеческих антихимерных антител при терапии ритуксимабом и, таким образом, окрелизумаб может иметь более благоприятный профиль риска [40].

Поскольку новообразования, особенно рак молочной железы, чаще встречались у пациентов, получавших окрелизумаб, чем в группе сравнения, необходимо проводить соответствующий анализ факторов риска.

В целом для мониторинга профиля безопасности окрелизумаба достаточно осуществления рутинных мер фармаконадзора, активностей, направленных на минимизацию риска согласно плану управления рисками, разработанному при участии 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, опубликованное на сайте РОКИРС в марте 2018 г. [4].

Долгосрочную эффективность при РС на фоне терапии окрелизумабом также связывают с достижением статуса NEDA (No Evidence of Disease Activity), что фактически означает отсутствие клинических и МРТ-признаков активности или признаков прогрессирования заболевания [41]. Относительное увеличение числа пациентов в статусе NEDA в группе окрелизумаба составило 64 и 89% в сравнении с активным компаратором ИФН β-1а ($p < 0,001$) [31]. Благоприятный профиль окрелизумаба также показан в открытом исследовании расширения по оценке долгосрочной безопасности и эффективности препарата у пациентов с ППРС и РРС, участвовавших в РКИ III фазы [42].

Альтернативными вариантами терапии ремиттирующего РС, используемыми в качестве препаратов второй линии, являются натализумаб и алемтузумаб, относящиеся к моноклональной терапии РС.

При терапии натализумабом уровень достижения статуса NEDA составляет 37% по сравнению с плацебо [43]. Несмотря на большой клинический опыт применения препарата и его высокую эффективность, при использовании натализумаба имеется повышенный риск развития тяжелых оппортунистических инфекций, в частности ПМЛ. ПМЛ остается потенциально летальным заболеванием в связи с отсутствием этиотропной терапии, риск развития которого на фоне терапии натализумабом составляет в среднем 3,83 случая на 1000 пациентов и увеличивается у больных, получающих терапию натализумабом более двух лет [44].

Для алемтузумаба, по данным КИ, уровень достижения статуса NEDA составляет 54 по сравнению с 49% при терапии ИФН β-1а 44 мкг [45]. Однако в связи с длительным иммуносупрессивным действием требуется тщательный мониторинг безопасности в течение

четырёх лет после последней инфузии препарата. Этим объясняются рекомендации FDA по использованию алемтузумаба в качестве 2-й или даже 3-й линии ПИТРС [46]. В РФ алемтузумаб показан для популяции взрослых пациентов с активным ремиттирующим течением РС, то есть перенесших два или более обострения в течение последних двух лет [47].

На фоне терапии окрелизумабом, учитывая его механизм действия, возможность возникновения ПМЛ и других НЯ обсуждается и будет далее изучаться.

Клинико-экономические исследования указывают на то, что окрелизумаб связан с более низкими суммарными затратами и лучшими результатами по сравнению с ИФН β-1а и некоторыми ПИТРС. Среднее значение годовой вероятности прекращения терапии для окрелизумаба не велико и составляет 5,0%. Годы жизни пациентов (Δ=0,046) и QALYs (Δ=0,556) для окрелизумаба были выше по сравнению с ИФН β-1а и в 84,5% случаев окрелизумаб доминировал над ИФН β-1а. QALYs пациентов при лечении окрелизумабом составили 10,94, уступая только алемтузумабу.

Данные сетевых мета-анализов в отсутствие прямых сравнительных исследований позволяют сделать предположение о том, что препарат окрелизумаб превосходит по клинической эффективности препараты первой линии терапии. В сравнении с препа-

ратами второй линии, в т.ч. для популяции взрослых пациентов с агрессивной (высокоактивной) формой течения рассеянного склероза, окрелизумаб имеет сходную эффективность, но более благоприятный профиль безопасности. Однако дополнительная оценка требуется для изучения риска развития редких нежелательных явлений на фоне терапии окрелизумабом.

Выводы

Проведен анализ литературных данных по эффективности, безопасности и клинико-экономическим показателям препарата окрелизумаб (Окревус®) при терапии рецидивирующих форм рассеянного склероза у взрослых пациентов.

Анализ результатов исследований продемонстрировал значительную эффективность препарата окрелизумаб при применении у взрослых пациентов с РС по сравнению с интерфероном бета-1а, плацебо, а также с другими ПИТРС, с профилем риска, приемлемым относительно предлагаемой клинической выгоды. Клинико-экономические показатели окрелизумаба свидетельствуют о значительной пользе препарата и положительном влиянии на бюджет в долгосрочной перспективе.

Препарат окрелизумаб может рассматриваться в качестве главной альтернативы для терапии пациентов с высокоактивным РС и имеющим высокий риск развития ПМЛ.

Литература:

1. Спиринов Н.Н., Бойко А.Н., Степанов И.О., Шмидт Т.Е. Ведение больных с рассеянным склерозом. Методические рекомендации. Под ред. Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко, И.О. Степанова, Т.Е. Шмидт. М. 2015; 68 с.

2. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. URL: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>. Дата обращения: 13.04.2018.

3. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М. 2011.

4. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом, 2018. Российский комитет исследователей рассеянного склероза (РОКИРС или RUCTRIMS): Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб (ОКРЕВУС®) у пациентов с рассеянным склерозом. URL: https://www.ructrims.org/files/ructrims_org_recomend_ocrelizumab.pdf. Дата обращения: 13.03.2018.

5. Menon S., Zhu F., Shirani A., Oger J., Freedman M.S., Tremlett H. Disability progression in aggressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017; 23 (3): 456-463. doi: 10.1177/1352458516653273.

6. Freedman M.S., Rush C.A. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2016; 22 (3): 761-784.

7. 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.

8. Li R., Rezk A., Miyazaki Y. et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med*. 2015; 7 (310): 310ra166.

9. Howell O.W., Reeves C.A., Nicholas R. et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011; 134 (9): 2755-2771.

10. Magliozzi R., Howell O.W., Reeves C. et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010; 68 (4): 477-493.

11. Greenfield A.L., Hauser S.L. B cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. *Ann Neurol*. 2017 Dec 15; Epub.

12. Blinkenberg M., Sorensen P.S. Monoclonal Antibodies for Relapsing Multiple Sclerosis: A Review of Recently Marketed and Late-Stage Agents. *CNS Drugs*. 2017 May; 31 (5): 357-371. doi: 10.1007/s40263-017-0414-3.

13. Klein C., Lammens A., Schafer W. et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013; 5 (1): 22-33.

14. Stashenko P., Nadler L.M., Hardy R. et al. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol*. 1980; 125 (4): 1678-1685.

15. Glennie M.J., French R.R., Cragg M.S., Taylor R.P. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol*. 2007 Sep; 44 (16): 3823-37.

16. Holley J.E., Bremer E., Kendall A.C. et al. CD20+ inflammatory T-cells are present in blood and brain of multiple sclerosis patients and can be selectively targeted for apoptotic elimination. *Mult Scler Relat Disord*. 2014; 3 (5): 650-658.

17. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B., Lublin F., Montalban X., Rammohan K.W., Selmaj K., Traboulsee A., Wolinsky J.S., Arnold D.L., Klingelschmitt G., Masterman D., Fontoura P., Belachew S., Chin P., Mairon N., Garren H., Kappos L. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19; 376 (3): 221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.

18. Kappos L., Li D., Calabresi P.A., O'Connor P., Bar-Or A., Barkhof F., Yin M., Leppert D., Glanzman R., Tinbergen J., Hauser S.L. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19; 378 (9805): 1779-87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31.

19. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi G., de Seze J., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B., Lublin F., Rammohan K.W., Selmaj K., Traboulsee A., Sauter A., Masterman D., Fontoura P., Belachew S., Garren H., Mairon N., Chin P., Wolinsky J.S. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017. 376 (3): 209-220.

20. Highlights of prescribing information OCREVUSTM (ocrelizumab). FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf. Дата обращения: 13.04.2018.

21. Инструкция по медицинскому применению окрелизумаба (ОКРЕВУС®). Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017.

22. Assessment report. Ocrevus. EMA, 2018. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf. Дата обращения: 13.04.2018.

23. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», Приложение № 6.
24. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value / ed. by Tice J.A., Chapman R., Kumar V., Loos A.M., Liu S., Seidner M., Ollendorf D.A., Rind D., Pearson S.D. Institute for Clinical and Economic Review; 2017.
25. Rae-Grant A., Day GS., Marrie RA., et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24; 90 (17): 789-800. doi: 10.1212/WNL.0000000000005345.
26. Siddiqui M.K., Khurana I.S., Budhia S., Hettle R., Harty G., Wong S.L. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2017 Nov 28: 1-11. doi: 10.1080/03007995.2017.1407303.
27. Weideman A.M., Tapia-Maltos M.A., Johnson K., Greenwood M., Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*. 2017 Nov 10; 8: 577. doi: 10.3389/fneur.2017.00577.
28. Mitsikostas D.D., Goodin D.S. Comparing the efficacy of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov; 18: 109-116. doi: 10.1016/j.msard.2017.08.003.
29. Yang H., Duchesneau E., Foster R., Guerin A., Ma E., Thomas N.P. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2017 Oct; 20 (10): 1056-1065. doi: 10.1080/13696998.2017.1355310.
30. Kappos L., Li D., Calabresi P.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, multicenter trial [abstract no. P362 and poster]. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Lyon; Oct 11 2012.
31. 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.
32. CADTH Therapeutic Review: Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, October 2013 Volume 1, Issue 2B. Updated March 2014.
33. Hauser S.L., Kappos L., Montalban X., Koendgen H., Chognot C., Li C., Marcellat C., Pradhan A., Wormser D., Wolinsky JS. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Presented at the 70th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; April 21-27, 2018; Los Angeles, CA, USA. Platform presentation number S36.001.
34. Nielsen N.M., 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.
35. Ocrelizumab Safety Resources. URL: <https://www.ocrelinzabinfo.com/content/dam/gene/ocrelinzabinfo/pdfs/progressive-multifocal-leukoencephalopathy.pdf>. Дата обращения: 03.05.2018.
36. Leray E., Vukusic S., Debouverie M. et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0132033.
37. Goodin D.S., Corwin M., Kaufman D. et al. Causes of Death among Commercially Insured Multiple Sclerosis Patients in the United States. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e105207.
38. Clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate the Effects of Ocrelizumab on Immune Responses in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02545868>. Дата обращения: 24.04.2018.
39. Государственный реестр лекарственных средств: Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [PKM]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>. Дата обращения: 13.04.2018.
40. Sorensen P. S., Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9 (1): 44-52. DOI: 10.1177/1756285615601933.
41. Rotstein D.L., Healy B.C., Malik M.T. et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015; 72: 152-158.
42. Kuhelj R., Deol-Bhullar G., Garas M., Chin P., Hauser S.L., Montalban X. Open-Label Phase III Extension Studies to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Ocrelizumab in Relapsing MS and Primary Progressive MS. Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC); National Harbor, MD, USA; June 1-4, 2016.
43. Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M. et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: A retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254-260.
44. McGuigan C., Craner M., Guadagno J., Kapoor R., Mazibrada G. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 117-125.
45. Ziemssen T., Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017; 10 (10): 343-359.
46. Prescribing information LEMTRADA™ (alemtuzumab). FDA, 2014. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s5139lbl.pdf. Дата обращения: 13.03.2018.
47. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата алектумзаб (Лемтрада®), 2017.

References:

1. Spirin N.N., Bojko A.N., Stepanov I.O., Shmidt T.E. Management of patients with multiple sclerosis. Methodical recommendation. Ed. N. Spirin, A.N. Boyko, O.I. Stepanov, T.E. Schmidt [Vedenie bol'nyh s rasseyannym sklerozom. Metodicheskie rekomendacii. Pod red. N.N. Spirina, A.N. Bojko, I.O. Stepanova, T.E. Shmidt (in Russian)]. Moscow. 2015; 68 s.
2. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. URL: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>. Accessed: 13.04.2018.
3. Sclerosis. Clinical guideline. Ed. by E.I. Gusev, I.A. Zavalishin, A.N. Boyko [Rasseyannyj skleroz. Klinicheskoe rukovodstvo. Pod red. E.I. Guseva, I.A. Zavalishina, A.N. Bojko (in Russian)]. Moscow. 2011.
4. Clinical guidelines for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis, 2018. Russian Committee of researchers of multiple sclerosis (ROKIRS or RUCTRIMS): Clinical guidelines for the use of the drug ocrelizumab (ACRIVOS) in patients with multiple sclerosis (in Russian). URL: https://www.ructrims.org/files/ructrims_org_recomend_ocrelinzab.pdf. Accessed: 13.03.2018.

5. Menon S., Zhu F., Shirani A., Oger J., Freedman MS., Tremlett H. Disability progression in aggressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017; 23 (3): 456-463. DOI: 10.1177/1352458516653273.
6. Freedman M. S., Rush C. A. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2016; 22 (3): 761-784.
7. Bojko A. N., Gusev E. I. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russian). 2017; 2 (2): 92-106.
8. Li R., Rezk A., Miyazaki Y. et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med*. 2015; 7 (310): 310ra166.
9. Howell O. W., Reeves C. A., Nicholas R. et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011; 134 (9): 2755-2771.
10. Magliozzi R., Howell O. W., Reeves C. et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010; 68 (4): 477-493.
11. Greenfield A. L., Hauser S. L. B cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. *Ann Neurol*. 2017 Dec 15; Epub.
12. Blinkenberg M., Sorensen P. S. Monoclonal Antibodies for Relapsing Multiple Sclerosis: A Review of Recently Marketed and Late-Stage Agents. *CNS Drugs*. 2017 May; 31 (5): 357-371. DOI: 10.1007/s40263-017-0414-3.
13. Klein C., Lammens A., Schafer W. et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013; 5 (1): 22-33.
14. Stashenko P., Nadler L. M., Hardy R. et al. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol*. 1980; 125 (4): 1678-1685.
15. Glennie M. J., French R. R., Cragg M. S., Taylor R. P. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol*. 2007 Sep; 44 (16): 3823-37.
16. Holley J. E., Bremer E., Kendall A. C. et al. CD20+ inflammatory T-cells are present in blood and brain of multiple sclerosis patients and can be selectively targeted for apoptotic elimination. *Mult Scler Relat Disord*. 2014; 3 (5): 650-658.
17. Hauser S. L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H. P., Hemmer B., Lublin F., Montalban X., Rammohan K. W., Selmaj K., Traboulsee A., Wolinsky J. S., Arnold D. L., Klingelschmitt G., Masterman D., Fontoura P., Belachew S., Chin P., Mairon N., Garren H., Kappos L. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19; 376 (3): 221-234. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277.
18. Kappos L., Li D., Calabresi P. A., O'Connor P., Bar-Or A., Barkhof F., Yin M., Leppert D., Glanzman R., Tinbergen J., Hauser S. L. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19; 378 (9805): 1779-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31.
19. Montalban X., Hauser S. L., Kappos L., Arnold D. L., Bar-Or A., Comi G., de Seze J., Giovannoni G., Hartung H. P., Hemmer B., Lublin F., Rammohan K. W., Selmaj K., Traboulsee A., Sauter A., Masterman D., Fontoura P., Belachew S., Garren H., Mairon N., Chin P., Wolinsky J. S. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017. 376 (3): 209-220.
20. Highlights of prescribing information OCREVUSTM (ocrelizumab). FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf. Accessed: 13.04.2018.
21. Instruction for medical use of ocrelizumab (OCREVUS®). Ministry of health of the Russian Federation, 2017 [*Instrukciya po medicinskomu primeniyu okrelizumaba (OCREVUS®)*]. *Ministerstvo zdoravohraneniya Rossijskoj Federacii, 2017* (in Russian)].
22. Assessment report. Ocrevus. EMA, 2018. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf. Data obrashcheniya: 13.04.2018.
23. The decree of the RF Government dated 28.08.2014 No. 871 (as amended on 12.06.2017) "On approval of Rules of forming of lists of medicinal preparations for medical application and the minimum assortment of medicinal preparations necessary for rendering medical aid," attachment No. 6 [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 № 871 (red. ot 12.06.2017) «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi»*, Prilozhenie № 6 (in Russian)].
24. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value / ed. by Tice J. A., Chapman R., Kumar V., Loos A. M., Liu S., Seidner M., Ollendorf D. A., Rind D., Pearson S. D. Institute for Clinical and Economic Review; 2017.
25. Rae-Grant A., Day GS., Marrie RA., et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24; 90 (17): 789-800. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005345.
26. Siddiqui M. K., Khurana I. S., Budhia S., Hettle R., Harty G., Wong S. L. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2017 Nov 28: 1-11. DOI: 10.1080/03007995.2017.1407303.
27. Weideman A. M., Tapia-Maltos M. A., Johnson K., Greenwood M., Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*. 2017 Nov 10; 8: 577. DOI: 10.3389/fneur.2017.00577.
28. Mitsikostas D. D., Goodin D. S. Comparing the efficacy of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov; 18: 109-116. DOI: 10.1016/j.msard.2017.08.003.
29. Yang H., Duchesneau E., Foster R., Guerin A., Ma E., Thomas N. P. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2017 Oct; 20 (10): 1056-1065. DOI: 10.1080/13696998.2017.1355310.
30. Kappos L., Li D., Calabresi P. 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, multicenter trial [abstract no. P362 and poster]. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Lyon; Oct 11 2012.
31. 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.
32. CADTH Therapeutic Review: Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, October 2013 Volume 1, Issue 2B. Updated March 2014.
33. Hauser S. L., Kappos L., Montalban X., Koendgen H., Chognot C., Li C., Marcillat C., Pradhan A., Wormser D., Wolinsky JS. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Presented at the 70th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; April 21-27, 2018; Los Angeles, CA, USA. Platform presentation number S36.001.
34. Nielsen N. M., 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.

35. Ocrelizumab Safety Resources. URL: <https://www.ocrelizumabinform.com/content/dam/gene/ocrelizumabinform/pdfs/progressive-multifocal-leukoencephalopathy.pdf>. Accessed: 03.05.2018.
36. Leray E., Vukusic S., Debouverie M. et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0132033.
37. Goodin D.S., Corwin M., Kaufman D. et al. Causes of Death among Commercially Insured Multiple Sclerosis Patients in the United States. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e105207.
38. Clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate the Effects of Ocrelizumab on Immune Responses In Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02545868>. Accessed: 24.04.2018.
39. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv: Reestr vydannyh razreshenij na provedenie klinicheskij issledovanij lekarstvennyh preparatov [RKI]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>. Data obrashcheniya: 13.04.2018.
40. Sorensen P. S., Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9 (1): 44-52. DOI: 10.1177/1756285615601933.
41. Rotstein D.L., Healy B.C., Malik M.T. et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015; 72: 152-158.
42. Kuhelj R., Deol-Bhullar G., Garas M., Chin P., Hauser S.L., Montalban X. Open-Label Phase III Extension Studies to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Ocrelizumab in Relapsing MS and Primary Progressive MS. Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC); National Harbor, MD, USA; June 1-4, 2016.
43. Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M. et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: A retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 254-260.
44. McGuigan C., Craner M., Guadagno J., Kapoor R., Mazibrada G. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 117-125.
45. Ziemssen T., Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017; 10 (10): 343-359.
46. Prescribing information LEMTRADA™ (alemtuzumab). FDA, 2014. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s51391bl.pdf. Accessed: 13.03.2018.
47. Instructions for the medical use of alemtuzumab (Lemtrade®), 2017 [*Instrukciya po medicinskomu primeniyu lekarstvennogo preparata alemtuzumab (Lemtrada®), 2017 (in Russian)*].

Сведения об авторах:

Клабукова Дарья Леонидовна – к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Холовня-Волоскова Мальвина Эва – научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Давыдовская Мария Вафаевна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ермолаева Татьяна Николаевна – заведующий отделом лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Полякова Ксения Игоревна – младший научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Фисун Анна Геннадьевна – младший научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Коушкин Константин Александрович – директор ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

About the authors:

Klabukova Daria Leonidovna – PhD (Biology), Leading Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.

Holownia-Voloskova Malwina Eva – Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.

Davydovskaya Maria Vafaevna – MD, PhD, DSc, Deputy Director for Science, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow; Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Ermolaeva Tatiana Nikolaevna – Head of the Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.

Polyakova Kseniya Igorevna – Junior Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.

Fisun Anna Gennadyevna – Junior Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.

Kokushkin Konstantin Aleksandrovich – Director, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.