

# Долгосрочные результаты терапии рассеянного склероза окрелизумабом: КЛИНИЧЕСКАЯ И МРТ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Д.Л. КЛАБУКОВА<sup>1</sup>, М.В. ДАВЫДОВСКАЯ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»: 121096, Россия, г. Москва, ул. Минская, д. 12, корп. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Информация об авторах:

**Клабукова Дарья Леонидовна** – к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(916)

916-54-34; e-mail: [daria.klabukova@gmail.com](mailto:daria.klabukova@gmail.com)

**Давыдовская Мария Вафаевна** – заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»; д.м.н., профессор кафедры

неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(915) 362-78-33; e-mail: [mdavydovskaya@gmail.com](mailto:mdavydovskaya@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

Окрелизумаб (Окревус®) представляет собой гуманизованное моноклональное антитело против CD20, одобренное для лечения взрослых с рецидивирующим рассеянным склерозом (РРС) и первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС). В статье представлены данные о клинической и МРТ-эффективности и профиле безопасности препарата окрелизумаб при долгосрочном применении у пациентов с РС различных форм течения. Проведен поиск, систематизация и анализ накопленных данных клинических исследований и реальной клинической практики. По результатам пятилетнего наблюдения при терапии окрелизумабом продемонстрировано значительное и клинически значимое преимущество в снижении прогрессирования заболевания у пациентов с ППРС. У пациентов с РРС после 5 лет лечения окрелизумабом отмечено снижение доли больных с прогрессированием заболевания и степени атрофии головного мозга, а также более частое достижение статуса отсутствия активности заболевания (NEDA) по сравнению с пациентами с отсроченным на 2 года началом лечения окрелизумабом. Профиль безопасности препарата соответствует результатам, полученным в контролируемых периодах клинических исследований.

**Ключевые слова:** окрелизумаб, рассеянный склероз, эффективность, безопасность, долгосрочные результаты

**Для цитирования:** Клабукова Д.Л., Давыдовская М.В. Долгосрочные результаты терапии рассеянного склероза окрелизумабом: клиническая и МРТ-эффективность и профиль безопасности. *Медицинский совет*. 2019; 9: 64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-64-71>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Ocrelizumab therapy and long-term outcomes in multiple sclerosis:

## CLINICAL AND MRI-EFFICACY AND SAFETY PROFILE

Daria L. KLABUKOVA<sup>1</sup>, Maria B. DAVYDOVSKAYA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Institution of the city of Moscow «Scientific and Practical Center for Clinical Research and Medical Technology Assessment of Moscow Healthcare Department»: 121096, Russia, Moscow, Minskaya St., 12, Bldg. 2

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

## Author credentials:

**Klabukova Daria Leonidovna** – Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, State Budgetary Institution of the city of Moscow «Scientific and Practical Center for Clinical Research and Medical

Technology Assessment of Moscow Healthcare Department»; tel.: +7(916) 916-54-34; e-mail: [daria.klabukova@gmail.com](mailto:daria.klabukova@gmail.com)

**Davydovskaya Maria Vafaevna** – Deputy Director for Research, State Budgetary Institution of the city of Moscow

«Scientific and Practical Center for Clinical Research and Medical Technology Assessment of Moscow Healthcare Department»; Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Chair for Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary

ABSTRACT

Ocrelizumab (Ocrevus®) is a humanized anti-CD20 monoclonal antibody approved for the treatment of adults with relapsing multiple sclerosis (RMS) and primary progressive multiple sclerosis (PPMS). The article presents data on the clinical and MRI efficacy and safety profile of ocrelizumab for the long-term use in patients with MS of various forms of the course. The authors performed the search, systematization and analysis of the pooled data of clinical studies and real clinical practice. Five-year follow-up of ocrelizumab therapy showed a compelling and clinically significant advantage in reducing the disease progression in patients with PPMS. After five-year ocrelizumab therapy in patients with PPMS, the study showed a reduction of the proportion of patients with disease progression and degree of brain atrophy, and more frequent achievement of the disease inactivity status (NEDA) as compared to patients with two-year delayed initiation of ocrelizumab therapy. The safety profile of the drug corresponds to the results obtained in the controlled periods of clinical trials.

**Keywords:** ocrelizumab, multiple sclerosis, efficacy, safety, long-term outcomes

**For citing:** Klabukova D.L., Davydovskaya M.B. Ocrelizumab therapy and long-term outcomes in multiple sclerosis: clinical and MRI-efficacy and safety profile. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 9: 64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-64-71>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является иммуноопосредованным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), которое характеризуется воспалением, демиелинизацией и повреждением аксонов [1]. Данное заболевание может дебютировать с фазы с чередующимися обострениями и ремиссиями, называемой «ремитирующий РС», которая у более 50% пациентов спустя 10–15 лет переходит в фазу с непрерывным прогрессированием инвалидности (отражает прогрессирование заболевания – ПЗ), называемую вторично-прогрессирующей (ВПРС). Их принято объединять единым понятием «рецидивирующий РС» (РРС), или РС с обострениями. В 10–15% случаев заболевание может начинаться и непосредственно с фазы без рецидивов, с постоянным и, как правило, стремительным нарастанием инвалидности, называемой «первичный прогрессирующий РС» (ППРС) [2].

По современным оценкам, в мире около 2,3 млн человек страдают от РС, из них около 200 тыс. – в России [3, 4]. При этом РС является наиболее распространенным воспалительным заболеванием ЦНС, поражающим молодых трудоспособных людей, а его хроническое прогрессирование связано со значительными экономическими нагрузками на пациента, семью, систему здравоохранения и общество. Учитывая затраты, связанные с возникновением обострений и увеличением тяжести заболевания, вмешательства (фармакологические или немедикаментозные), направленные на задержку ПЗ, могут помочь уменьшить бремя болезни [5].

Первым лекарственным препаратом, доказавшим свою эффективность в отношении замедления прогрессирования разных форм течения РС, стал Окревус® (МНН окрелизумаб, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария). Окрелизумаб представляет собой рекомбинант-

ное гуманизованное моноклональное антитело – гликозилированный иммуноглобулин (Ig) G1, которое селективно воздействует на CD20-положительные В-клетки посредством механизмов комплемент-зависимой цитотоксичности и антитело-зависимой цитотоксичности, не оказывая влияния на плазматические и стволовые лимфоидные клетки, в которых CD20 не экспрессируется [6, 7]. На основании результатов клинических исследований III фазы препарат был одобрен Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) в марте 2017 г. для применения у пациентов с рецидивирующими формами РС и ППРС [8–10]. В январе 2018 г. окрелизумаб был одобрен Европейским медицинским агентством (EMA) для лечения РС у взрослых пациентов [11]. В РФ препарат был зарегистрирован в октябре 2017 г. для лечения взрослых пациентов с теми же показаниями (дата регистрации – 20.10.2017, номер регистрационного удостоверения – ЛП-004503) [6]. Согласно распоряжению Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2019 г. [12].

За последние несколько лет после выхода окрелизумаба на рынки стран Северной Америки, ЕС, России накоплены новые данные открытых расширенных фаз клинических исследований и реальной клинической практики применения препарата у пациентов с РС. По состоянию на декабрь 2018 г. по всему миру уже более 80 тыс. человек прошли курс лечения окрелизумабом, из которых более 78 тыс. – в постмаркетинговом периоде [13]. Рассмотрение и систематизация этих долгосрочных результатов по эффективности и безопасности препарата окрелизумаб (Окревус®) при терапии различных типов течения РС являлись основной целью данной статьи.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РС

Эффективность и безопасность окрелизумаба при ППРС изучали в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования ORATORIO. Данное РКИ, в котором участвовало 732 пациента с ППРС, на сегодняшний момент является единственным исследованием III фазы, доказавшим возможность замедлить прогрессирование этой формы течения РС. Исследование состояло из периода скрининга, слепого периода лечения (ДСП, минимум 120 недель лечения и 253 случая ППЗ-12), за которым следовал расширенный контролируемый период (РКП, ~3 дополнительных месяца слепых контролируемых данных и 3 месяца контролируемого наблюдения) и открытый расширенный период (ОРП, ~2 года наблюдения) [8, 14–16]. Пациенты, не вошедшие в ОРП, вступали в 48-недельную фазу наблюдения за безопасностью (которая начиналась с последнего посещения пациента). Критериями включения являлись возраст 18–55 лет, диагноз «ППРС», оценка по расширенной шкале инвалидности (EDSS) 3,0–6,5 балла, оценка функции пирамидной системы по шкале функциональных систем минимум 2 балла; продолжительность симптомов РС < 15 лет у пациентов с EDSS > 5,0 балла или < 10 лет у пациентов с EDSS ≤ 5,0 балла; повышение уровня IgG или обнаружение по меньшей мере одной олигоклональной полосы в спинномозговой жидкости.

В ДСП было показано, что в группе пациентов, получавших окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 24 недели ( $n = 488$ ), ПЗ значительно замедлилось по сравнению с группой плацебо ( $n = 244$ ) [8]. Так, доля пациентов с ПЗ, подтвержденным в течение 12 недель (ППЗ-12, первичная конечная точка), 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 ПЗ, подтвержденным в течение 24 недель (ППЗ-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,  $p = 0,04$ ). К 120-й неделе время прохождения теста ходьбы на 25 фт (T25FW) ухудшилось на 38,9% в группе окрелизумаба и на 55,1% в группе плацебо ( $p = 0,04$ ); общий объем очагов поражения головного мозга на T2-взвешенных МРТ-изображениях уменьшился на 3,4% в группе окрелизумаба и увеличился на 7,4% в группе плацебо ( $p < 0,001$ ); процент потери объема головного мозга составил 0,90% в группе окрелизумаба и 1,09% в группе плацебо ( $p = 0,02$ ). При оценке изменения показателей физического здоровья с помощью сокращенного опросника SF-36 значимых различий между группами не было выявлено.

В РКП по сравнению с ДСП отмечено снижение относительных рисков в группе окрелизумаба в сравнении с плацебо для ППЗ-12 и ППЗ-24 и показателя составного ППЗ-12/24 (определяется как время первого появления либо ППЗ, либо ≥ 20%-ного увеличения в тесте T25FW или в 9-луночном тесте (9НРТ)), в то время как показатели снижения относительного риска для ≥ 20%-ного ухудше-

ния в тесте T25FW с 12- или 24-недельным подтверждением оставались в целом неизменными и в ДСП, и в РКП [14].

В ОРП вошли 72% (527/732) пациентов, последний – к 240-й неделе [16]. Во время ОРП все участники исследования получали окрелизумаб в дозе 600 мг внутривенно каждые 6 месяцев. Вплоть до 264-й недели было проанализировано время до наступления ППЗ-12 (первичной конечной точки) и ППЗ-24 (увеличение по сравнению с базовым показателем EDSS ≥ 1 балла, если базовый показатель ≤ 5,5, или ≥ 0,5 балла, если он > 5,5) и время до ППЗ-24 в 9НРТ (увеличение ≥ 20% от базового показателя 9НРТ). После 5,5 лет наблюдения показано, что пациенты, начавшие терапию окрелизумабом 3–5 годами ранее, накапливали значительное и устойчивое снижение ПЗ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. На 168-й неделе (через 12 недель после того, как первые пациенты вошли в ОРП) доля пациентов с ППЗ-24 по EDSS в группах, ранее получавших плацебо или окрелизумаб, составила 44,7% против 33,3% ( $\Delta = 11,4\%$ ;  $p = 0,005$ ) соответственно. В недели 192 и 264 соответствующие доли составляли 49,3% против 37,8% ( $\Delta = 11,5\%$ ;  $p = 0,006$ ) и 57,7% против 48,1% ( $\Delta = 9,6\%$ ;  $p = 0,023$ ). На 168-й неделе доля пациентов с ППЗ-24 по 9НРТ в группах, ранее получавших плацебо или окрелизумаб, составила 29,7% против 17,9% соответственно ( $\Delta = 11,8\%$ ;  $p = 0,001$ ). В недели 192 и 264 соответствующие доли составляли 32,5% против 21,6% ( $\Delta = 10,9$ ;  $p = 0,005$ ) и 39,5% против 26,1% ( $\Delta = 13,4\%$ ;  $p = 0,001$ ).

В подгрупповом анализе ORATORIO было продемонстрировано отсутствие различий в эффективности между подгруппами в зависимости от наличия или отсутствия очагов, усиленных гадолинием на изображениях МРТ (Gd+), в начале исследования: по сравнению с плацебо окрелизумаб снижал активность заболевания по различным показателям независимо от исходного Gd+-МРТ-паттерна [17].

Кроме того, из недавно проведенной оценки изменений гипоинтенсивных T1-взвешенных МРТ-изображений медленно прогрессирующих поражений (SEL) следует, что окрелизумаб по сравнению с плацебо ассоциировался с уменьшением повреждения тканей в хронически активных очагах [18]. У пациентов в ORATORIO, получавших окрелизумаб, наблюдались меньшие медианные показатели относительного увеличения T1-гипоинтенсивного объема и снижения интенсивности T1-сигнала в SEL по сравнению с группой, получавшей плацебо. Это свидетельствует о том, что у пациентов с ППРС лечение окрелизумабом может изменить течение имеющегося повреждения тканей мозга, связанного с хроническим воспалением и/или вторичной нейродегенерацией в очагах поражения.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ РС

С участием 1 656 пациентов с РС (пациенты с рецидивирующим течением РС и пациенты с ВПРС с обострениями)

было проведено два крупных исследования III фазы с идентичным дизайном – OPERA I и OPERA II – многоцентровые рандомизированные двойные слепые, контролируемые с помощью двойного плацебо и активного препарата сравнения [9]. Всего 821 (OPERA I) и 835 (OPERA II) пациентов были рандомизированы для получения окрелизумаба (внутривенно) в дозе 600 мг каждые 24 недели или интерферона  $\beta$ -1а (подкожно) в дозе 44 мкг три раза в неделю в течение 96 недель. Критериями включения являлись возраст 18–55 лет; оценка по EDSS от 0 до 5,5 балла при скрининге; результаты МРТ головного мозга, указывающие на РС; минимум два задокументированных клинических обострения в течение предыдущих 2 лет или одно клиническое обострение в течение года перед скринингом. Пациенты с диагнозом «ППРС»; предшествующей анти-В-клеточной или иммуносупрессивной терапией; продолжительностью заболевания более 10 лет и показателем EDSS  $\leq$  2,0 балла исключались.

В объединенном анализе, который включал 827 пациентов, получавших окрелизумаб, и 829 пациентов, получавших ИФН  $\beta$ -1а, по всем первичным и вторичным конечным точкам отмечено значительное превосходство группы окрелизумаба над группой ИФН  $\beta$ -1а (данные дополнительных приложений и подгруппового анализа; табл. 1) [9, 19]. Так, по первичной конечной точке – средней частоте обострений (СЧО) через 96 недель терапии – наблюдалось значительное снижение (47%;  $p < 0,001$ ) при терапии окрелизумабом в сравнении с терапией ИФН  $\beta$ -1а, которое сохранялось в большинстве подгрупп, включая исследование, регион, возраст, пол, исходный индекс массы тела (ИМТ), предшествующую терапию другими ПИТРС и предшествующее обострение, базовый уровень EDSS, нормализованный объем мозга и наличие Gd<sup>+</sup>-T1-очагов; численная тенденция в пользу окрелизумаба наблюдалась и для отдельных подгрупп пациентов в возрасте более 40 лет [19].

По окончании 96-недельного ДСП пациенты проходили скрининг в ОРП до 4 недель [15]. Пациенты, не вошедшие в ОРП, могли перейти в период последующего наблюдения за безопасностью в течение 48 недель с последнего визита пациента. Пациенты из группы ИФН  $\beta$ -1а ( $n = 623$ ) и группы окрелизумаба ( $n = 702$ ) в ОРП получали окрелизумаб 600 мг в/в каждые 24 недели. В целом 88,6% пациентов, которые вошли в ОРП, завершили в нем третий год [20].

СЧО среди пациентов, получавших ранее ИФН  $\beta$ -1а, снизилась с 0,203 в год до перехода на окрелизумаб до 0,098, 0,082 и 0,072 в годы 1, 2 и 3 после перехода ( $p < 0,001$ , сравнение года 1 ОРП и последнего года ДСП;  $p = 0,31$ , год 1 и год 2;  $p = 0,56$ , год 2 и год 3). У пациентов, сразу получавших окрелизумаб, сохранялась низкая СЧО до ОРП и в течение 3 лет ОРП (0,126, 0,105, 0,082 и 0,065).

По показателю ППЗ-24 доля пациентов с наступившим событием была меньше у пациентов, сразу получавших окрелизумаб, по сравнению с теми, кто перешел с ИФН  $\beta$ -1а, на неделе 96 (7,7% против 12,0%;  $p = 0,005$ ), в конце 1 года ОРП (10,1% против 15,6;  $p = 0,002$ ), в конце 2 года ОРП (13,8% против 18,1%;  $p = 0,03$ ) и в конце 3 года ОРП (16,1% против 21,3%;  $p = 0,014$ ) [20]. В течение 3 лет наблюдения в ОРП в сравнении с результатами ДСП вероятность наступления ППЗ-24 существенно не отличалась у пациентов, которые оставались на терапии окрелизумабом, по сравнению с теми, кто ранее получал ИФН  $\beta$ -1а (отношение рисков составило 1,06, 95% ДИ 0,8–1,41;  $p = 0,7$ ).

Пятилетнее наблюдение за пациентами также показало, что к 3-му году ОРП преимущества, наблюдаемые в отношении общей потери объема мозга, серого вещества и белого вещества, сохранялись у тех, кто начал терапию с окрелизумабом и продолжал в течение ОРП [21]. Среди пациентов, получавших ИФН  $\beta$ -1а в ДСП, скорректированное по исследованию количество

● **Таблица 1.** Объединенные результаты по клиническим конечным точкам и показателям МРТ в течение 96-недельных исследований OPERA I и OPERA II

● **Table 1.** Pooled results on clinical endpoints and MRI findings during 96-week studies OPERA I and OPERA II

Показатель клинической или МРТ-эффективности	Результат в группе ИФН $\beta$ -1а ( $n = 829$ )	Результат в группе окрелизумаба ( $n = 827$ )	Соотношение показателей (95% ДИ; $p$ -значение)
Скорректированная СЧО (число обострений)	0,29 (334)	0,16 (194)	0,54 (95% ДИ: 0,44–0,66; $p < 0,001$ ) в пользу окрелизумаба
ППЗ-12 (число событий)	13,6 (113)	9,1 (75)	0,60 (95% ДИ: 0,45–0,81; $p < 0,001$ ) в пользу окрелизумаба
Количество Gd <sup>+</sup> -очагов на T1-ВИ МРТ (число МРТ)	802 (2081)	42 (2235)	0,06 (95% ДИ: 0,04–0,08; $p < 0,001$ ) в пользу окрелизумаба
Количество новых или увеличившихся гиперинтенсивных очагов на T2-ВИ МРТ (число МРТ)	4019 (2091)	810 (2246)	0,20 (95% ДИ: 0,16–0,24; $p < 0,001$ ) в пользу окрелизумаба
Изменение от исходного объема мозга, % (число пациентов в группе)	-1,29 (707)	-0,99 (827)	0,31 (95% ДИ: 0,20–0,42; $p < 0,001$ ) в пользу ИФН $\beta$ -1а
Пациенты со статусом NEDA – отсутствием признаков активности заболевания, число и доля (число пациентов в группе)	206 (27,1%) (759)	363 (47,7%) (761)	1,75 (95% ДИ: 1,53–2,01; $p < 0,001$ ) в пользу ИФН $\beta$ -1а

T1-Gd+-очагов составило 0,476 очага / сканирование на неделе 96 и снизилось до нескорректированного уровня 0,007, 0,004 и 0,004 на неделе 144 (год 3 / 1-й год терапии Окревусом®), неделе 192 (год 4 / 2-й год терапии Окревусом®) и неделе 240 (год 5 / 3-й год терапии Окревусом®) соответственно. Аналогично количество новых или увеличение гиперинтенсивных очагов T2 уменьшилось со скорректированного показателя 2,159 поражений / сканирование на неделе 96 с предварительным переключением до 0,333 в год 3 (1-й год терапии Окревусом®) и далее уменьшилось до нескорректированных показателей 0,063 и 0,038 в годы 4 и 5 (2-й и 3-й годы терапии Окревусом®). У пациентов, ранее получавших окрелизумаб, сохранялось низкое количество T1-Gd+ и гиперинтенсивных T2-очагов в 3, 4 и 5-й годы терапии окрелизумабом.

Таким образом, пациенты с PPC, которые начали терапию окрелизумабом на 2 года раньше, накопили значительное и устойчивое снижение ПЗ, а также имели

● **Таблица 2.** Профиль безопасности окрелизумаба (по состоянию на февраль 2018 г.)

● **Table 2.** Ocrelizumab Safety Profile (as of February 2018)

Нежелательные явления	Частота на 100 пациенто-лет и 95% ДИ
<b>Любые НЯ</b>	<b>242 (239–245)</b>
<b>НЯ, повлекшие прекращение лечения</b>	<b>1,06 (0,88–1,27)</b>
<b>Инфекции и инвазии, в т. ч.</b>	<b>74,5 (72,9–76,1)</b>
• инфекция мочевыводящих путей	12,6 (12–13,3)
• назофарингит	12,7 (12–13,4)
• инфекция верхних дыхательных путей	9,8 (9,2–10,4)
• бронхит	3,1 (2,8–3,5)
• грипп	3,4 (3–3,7)
<b>Травмы, отравления и процедурные осложнения, в т. ч.</b>	<b>37 (35,9–38,2)</b>
• инфузионные реакции	26,5 (25,6–27,5)
<b>Заболевания нервной системы, в т. ч.</b>	<b>24 (23,1–25)</b>
• головная боль	7 (6,5–7,6)
<b>Нарушения костно-мышечной и соединительной ткани, в т. ч.</b>	<b>20,4 (19,6–21,3)</b>
• боль в спине	3,6 (3,3–4)
• артралгия	2,9 (2,6–3,2)
• боль в конечности	2,5 (2,2–2,8)
<b>Общие расстройства и состояния в месте введения, в т. ч.</b>	<b>13 (12,3–13,7)</b>
• утомляемость	3,8 (3,5–4,2)
<b>Психиатрические расстройства, в т. ч.</b>	<b>8,5 (7,9–9)</b>
• депрессия	2,6 (2,3–3)
Новообразования	0,45 (0,33–0,6)
<b>Серьезные НЯ, в т. ч.</b>	<b>7,23 (6,73–7,75)</b>
• серьезные инфекции	2 (1,74–2,28)
• число подтвержденных оппортунистических инфекций (кожные инфекции вируса <i>Herpes zoster</i> не включены)	2
<b>Летальный исход</b>	<b>0,16 (0,09–0,25)</b>

устойчивое подавление активности болезни по MPT-показателям от исходного уровня общего объема мозга, белого вещества и серого вещества коры головного мозга со 2-й по 5-й год терапии по сравнению с пациентами, перешедшими с терапии ИФН β-1а.

Оценка взаимосвязи потери объема головного мозга и комплексного показателя NEDA, который характеризует отсутствие как клинической активности, так и активности MPT, была проведена и описана Traboulsee A. с соавт. по результатам 96-недельного ДСП исследований OPERA I и II [22]. В анализ были включены 1520 пациентов (окрелизумаб, n = 761; ИФН β-1а, n = 759), из которых 569 (37%) пациентов имели статус NEDA. По сравнению с пациентами с признаками активности заболевания (EDA), у них отмечена значительно меньшая общая потеря объема мозга по сравнению с исходным уровнем (снижение на 30%; p<0,001). В группе NEDA у пациентов, получавших окрелизумаб, наблюдалась значительно меньшая общая потеря объема мозга (снижение на 32%; p<0,001), потеря объема белого (снижение на 34%; p = 0,044) и серого вещества (снижение на 30%; p<0,001) от базовых значений, чем у пациентов, получавших ИФН β-1а. В группе EDA у пациентов, получавших окрелизумаб, наблюдалась значительно меньшая потеря общего объема мозга (снижение на 11%; p = 0,047) и потеря объема серого вещества мозга (снижение на 21%; p<0,001), но не белого вещества (увеличение на 1,03%; p = 0,90) от базовой линии, чем у пациентов, получавших ИФН β-1а. Эти результаты подчеркивают, что применение окрелизумаба может дать дополнительные преимущества пациентам в достижении статуса NEDA как цели лечения с точки зрения сохранения ткани мозга.

## ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

К февралю 2018 г. терапию окрелизумабом прошли 3811 пациентов с РС, получивших ≥1 дозы этого препарата в течение контролируемых или открытых периодов II фазы (пациенты с PPC) и III фазы (OPERA I и OPERA II и ORATORIO), а также исследований VELOCE, CHORDS, CASTING и ОВОЕ, что составило 10919 пациенто-лет воздействия. Среднее число полученных доз составило 6,5 (стандартное отклонение 4,2), а медианное – 5. Общая кумулятивная доза составила, мг: 3822 (стандартное отклонение 2470), а медианная – 2400 при общем диапазоне 9–11800. Результаты объединенного анализа безопасности для этой расширенной популяции пациентов по состоянию на февраль 2018 г. были представлены Hauser S. и соавт. (табл. 2) [23].

Наиболее распространенными НЯ были инфузионные реакции (ИР), инфекции мочевыводящих путей и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные НЯ произошли с частотой 7,23 (95% ДИ: 6,73–7,75) на 100 пациенто-лет. Частота отмены терапии из-за НЯ составила 1,06 на 100 пациенто-лет (ДИ 95%: 0,88–1,27).

Общая частота возникновения инфекций и частота серьезных инфекций соответствует показателям первичных анализов отдельных исследований (II фаза – январь


2015 г.; OPERA I – апрель 2015 г.; OPERA II – май 2015 г.; ORATORIO – июль 2015 г.). Не отмечено изменений в типе или характере серьезных инфекций с течением времени: наиболее распространенными серьезными инфекциями были инфекции мочеполовых путей и пневмония. В объединенной популяции пациентов с РРС частота серьезных инфекций на 100 пациенто-лет увеличивалась до 3-го года без дальнейшего устойчивого увеличения, а среди пациентов с ППРС – увеличивалась с 3-го до 5-го года.

Поскольку при одновременном истощении В- и Т-клеток существует вероятность увеличения риска серьезной инфекции, дополнительно по результатам контрольных периодов исследований окрелизумаба III фазы была проведена оценка корреляции изменений уровней Т-клеток, экспрессирующих CD3, CD4 и CD8, и возникновения серьезных инфекций [24]. Окрелизумаб оказывал меньшее влияние на популяции Т-клеток как в целом, так и в отношении падения ниже нижнего уровня нормы (<НУН) по сравнению с ИФН β-1а у пациентов с РРС в исследованиях OPERA, но несколько сильнее, чем плацебо, у больных ППРС в ORATORIO. В течение периодов подтвержденного снижения CD8+ <НУН показатели частоты серьезных инфекций (95% ДИ) для групп окрелизумаба и ИФН β-1а составили 3,44 (1,12–8,02) против 1,29 (0,27–3,76), а для окрелизумаба и плацебо – 5,08 (2,84–8,37) против 3,66 (0,75–10,69). Частота событий во время периодов CD3+ и CD4+ <НУН была слишком низкой, чтобы сделать значимый вывод. Поэтому предполагается, что периоды снижения популяций Т-клеток <НУН не считаются отдельным фактором риска для безопасности терапии окрелизумабом, однако анализ данных за 5 лет применения препарата на данный момент не представлен.

После периодов контролируемого наблюдения (в открытых и постмаркетинговых фазах) было зарегистрировано несколько случаев серьезных оппортунистических инфекций, связанных с вирусом герпеса, а также не имевших паттерна по типу инфекции. Сообщается, что пациенты выздоравливали с помощью стандартной терапии, однако не все случаи постмаркетингового периода достоверно документированы.

По состоянию на февраль 2019 г. не было зарегистрировано ни одного смертельного случая в результате серьезных оппортунистических инфекций и ни одного случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), связанной с терапией окрелизумабом. Всего сообщается о семи подтвержденных случаях перенесенной ПМЛ, обошедшихся без смертельных исходов и связанных с предыдущим лечением другими ПИТРС: натализумабом (шесть случаев) или финголимодом (один случай) [25].

Для снижения риска возникновения реакций на введение препарата во всех периодах исследований окрелизумаба всем пациентам предварительно вводили метилпреднизолон, а также рекомендовали применение



ТОЛЬКО

Какой препарат доказал эффективность в терапии ППРС?\*

ДИН

ТОЛЬКО ОКРЕВУС®

ОКРЕВУС®

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ДОКАЗАВШИЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ППРС

В плацебо-контролируемом исследовании ORATORIO ОКРЕВУС® при ППРС продемонстрировал:1,2



**42,7%**  
ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ NEP\*\*



**24%** СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗАЦИИ



**29%** ЗАМЕДЛЕНИЕ УХУЖДЕНИЯ СПОСОБНОСТИ К ХОДЬБЕ



**17,5%** ЗАМЕДЛЕНИЕ ПОТЕРИ ОБЪЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА



**БЛАГОПРИЯТНЫЙ** ПРОФИЛЬ ПЕРЕНОСИМОСТИ




**УДОБНЫЙ** РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ\*\*\*

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОКРЕВУС®. Окрелвус® (окрелизумаб). Регистрационный номер: ЛП-004503. Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг/мл. **Фармакологическое действие:** Окрелвус® – рекомбинантный гуманизированный моноклональный антитело, селективно воздействующее на В-клетки, экспрессирующие CD20. **Показания:** для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза или с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе, а также пелитат В, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет; жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении препарата Окрелвус® в анамнезе. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Окрелвус® составляет 600 мг каждые 6 месяцев в виде в/в инфузии. Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных в/в инфузий: с первой инфузий вводят 300 мг препарата, затем через 2 недели вводят еще 300 мг препарата. Все последующие дозы препарата Окрелвус® вводятся в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 месяцев. Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы. Минимальный интервал между каждым введением препарата Окрелвус® должен составлять 5 месяцев. Препарат вводят только внутривенно (в/в) каталеном через отдельный катетер. Вводить препарат струйно или болюсно нельзя. Перед каждым введением препарата следует проводить премедикацию. **Побочное действие:** онемение конечностей (с ЛТ0) – инфекции верхних дыхательных путей, газофарингит, грипп, инфузионные реакции, частота (≥1/100 и <1/10) – синусит, бронхит, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекции дыхательных путей, вирусная инфекция, опоясывающий лишай (Herpes zoster), конъюнктивит, кашель, катаральные явления, восстановление плазматический клетками. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в картонной упаковке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®.**

\* ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз  
 \*\* NEP – no evidence of progression (отсутствие прогрессирования заболевания); отсутствие прогрессирования инвалидизации по EDSS, отсутствие прогрессирования дисфункции верхних конечностей; отсутствие ухудшения способности к ходьбе  
 \*\*\* Нет необходимости рутинного мониторинга уровня лимфоцитов, наличия антител к вирусу JC и сердечно-сосудистых заболеваний  
 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОКРЕВУС®, ЛП-004503. 2. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.

ОКРЕВУС®

окрелизумаб



ЗАО «Рош-Москва»  
 Официальный дистрибьютор  
 «Ф.Хюффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
 Россия, 107031 г. Москва, Трубиня площадь, дом 2  
 МФК «Галерея Неглинная»  
 Тел.: +7 (495) 229-29-99  
 Факс: +7 (495) 229-79-99  
 www.roche.ru



69

анальгетиков, жаропонижающих и антигистаминных препаратов. В анализе результатов исследований III фазы показано, что наиболее легкоуправляемыми (включая инфузионные корректировки) и менее частыми ИР были премедикации с метилпреднизолоном и антигистаминными препаратами перед каждой инфузией по сравнению с другими вариантами премедикации. Никакого эффекта подгруппы (например, по полу или возрасту) на частоту ИР не наблюдалось [26]. Однако в ретроспективном анализе данных 207 пациентов с РС из группы окрелизумаба исследований OPERA продемонстрировано, что общая частота ИР у пациентов, получавших стандартный протокол премедикации, составила 21,6%, а у получавших модифицированную схему премедикации – 10% [27]. Также у пациентов, получавших измененную схему, отмечено снижение вероятности ИР на 60% (отношение шансов 0,4 (95% ДИ: 0,18, 0,88);  $p = 0,024$ ). Стандартную схему премедикации (дифенгидрамин 50 мг в/в, метилпреднизолон 125 мг в/в и ацетаминофен 650 мг перорально) все пациенты получали непосредственно перед инфузией, а модифицированный протокол включал инструкции по приему 10 мг цетиризина, 75 мг ранидина и поддержанию адекватной гидратации ночью и утром до инфузии (стандартная премедикация:  $n = 97$ ; измененная схема:  $n = 110$ ). Кроме того, обнаружено, что возраст и мужской пол уменьшали шансы (0,94;  $p = 0,001$  и 0,34;  $p = 0,034$  соответственно), а ИМТ увеличивал шансы ИР (1,07;  $p = 0,029$ ). Раса и статус курения не имели статистической значимости.

Отдельный анализ случаев ИР у пациентов, которые перешли в ОРП исследований OPERA и получили до двух доз препарата, показал, что частота ИР в ОРП была самой высокой при первом введении окрелизумаба и снижалась при второй инфузии, что согласуется с контролируемые исследованиями [28]. 19,3 и 3,9% пациентов, ранее получавших ИФН  $\beta$ -1а, сообщили об ИР после первой и второй инфузии первого двойного цикла. Это значение меньше, чем доля пациентов, которые сообщили об ИР после первой дозы окрелизумаба в ДСП (27,5 и 4,7%). Среди пациентов, непрерывно получавших Окревус®, 9,4 и 2,3% сообщили об ИР после первого и второго введения в ОРП против 7,8% после последней дозы в ДСП. Большинство ИР при введении первой дозы в ОРП были от легкой до умеренной степени тяжести, наиболее рас-

пространенными симптомами значились зуд, сыпь, приливы, раздражение горла и головная боль. Не было пациентов, которые отказались от лечения из-за ИР после введения первой дозы окрелизумаба в ОРП.

В открытом лонгитюдном когортном исследовании с участием 281 пациента с РС, получивших  $\geq 1$  инфузии Окревуса®, отмечено 39 (6%) ИР, наблюдаемых после 651 инфузии, и один случай отказа от терапии из-за ИР [29]. Все реакции были легкой и средней степени тяжести, симптомы включали зуд в горле, ушах и коже головы. Отмечено также 3 слабые астматические реакции во время первого введения; все случаи отвечали на 0,3 мг адреналина внутривенно, и при последующих инфузиях астматических реакций не было.

Общие и стандартизированные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями и раком молочной железы у женщин в продолжение 5 лет исследований оставались стабильными или колебались в пределах диапазона эпидемиологических показателей для пациентов с РС [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлены долгосрочные результаты клинических исследований и реальной клинической практики, описывающие эффективность и безопасность применения окрелизумаба (Окревус®) у взрослых пациентов с РС.

Продemonстрирована долгосрочная эффективность препарата. Значительное и клинически значимое преимущество в снижении ПЗ при терапии окрелизумабом у пациентов с ППРС, показанное в исследовании ORATORIO, продолжает накапливаться и является устойчивым при продолжающемся лечении. У пациентов с РС после 5 лет наблюдения отмечено, что при более раннем начале лечения окрелизумабом доля больных с ПЗ и степень атрофии головного мозга значительно ниже по сравнению с пациентами с отсроченным началом лечения окрелизумабом.

Полученные за 5 лет данные свидетельствуют о том, что профиль безопасности препарата соответствует полученному в контролируемых периодах клинических исследований.



Поступила/Received 25.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dargahi N., Katsara M., Tselios T., Androutsou M.E., de Courten M., Matsoukas J., Apostolopoulos V. Multiple sclerosis: immunopathology and treatment update. *Brain Sci.* 2017;7(7):78.
- Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Sorensen P.S., Thompson A.J., et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;83:278–286.
- Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. London [Электронный ресурс]: Multiple Sclerosis International Federation; 2013. URL: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>. Дата доступа: 25.02.2019.
- Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Золотова С.Н., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза. *Consilium Medicum.* 2008;10(7):5–8. [Boyko A.N., Smirnova N.F., Zolotova S.N., Gusev E.I. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Consilium Medicum.* 2008;10(7):5–8.] (In Russ).
- Naci H., Fleurence R., Birt J., Duhig A. Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(5):363–79.
- Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата окрелизумаб (Окревус®). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eced347c&t](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eced347c&t). Дата доступа: 25.02.2019. [State Register of Drugs [Electronic resource]: Patient Information Leaflet for Ocrelizumab (Ocrevus®). URL: <https://grls-ros>

- minzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eed347c & t. Accessed date: 02/25/2019.] (In Russ).
7. Gasperi C., Stüve O., Hemmer B. B cell-directed therapies in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2016;6(1):37-47.
  8. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi G., et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209-220.
  9. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B., et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):221-234.
  10. FDA [Электронный ресурс]: Highlights of prescribing information OCREVUS™ (ocrelizumab), 2017. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761053lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf). Дата доступа: 25.02.2019.
  11. EMA [Электронный ресурс]: Assessment report. Ocrevus, 2018. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf). Дата доступа: 25.02.2019.
  12. Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 №2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Order of the Government of the Russian Federation No. 2738-р «On approval of list of vital and essential drugs, as well as lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs required for medical care in 2019» of December 10, 2018] (In Russ).
  13. Roche data on file (ph35s6nd5b2454r5lmkpvk-8gho).
  14. Wolinsky J., Montalban X., Hauser S., et al. Sustained and durable reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis receiving ocrelizumab: Findings from the phase III ORATORIO study extended control period. 7th Joint ECTRIMS and ACTRIMS Meeting, Paris, France; October 25–28, 2017. ECTRIMS/ACTRIMS Poster #P1234.
  15. Kuhelj R., Deol-Bhullar G., Garas M., et al. Open-label Phase III extension studies to evaluate the long-term safety and efficacy of ocrelizumab in Relapsing MS and Primary Progressive MS. 2nd Congress of the EAN, Copenhagen, Denmark; May 28–31, 2016. EAN Poster #P11192.
  16. Wolinsky J., Brochet B., Montalban X., et al. Sustained reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis treated with ocrelizumab in the open-label extension period of the Phase III ORATORIO trial. 34th Congress of the ECTRIMS, Berlin, Germany; October 10–12, 2018. ECTRIMS Poster.
  17. Wolinsky J., Arnold D.L., Bar-Or A. Efficacy of ocrelizumab in patients with PPMS with and without T1 gadolinium-enhancing lesions at baseline in a Phase III, placebo-controlled trial. ACTRIMS, New Orleans, Louisiana; February 18–20, 2016. ACTRIMS Poster #LB148.
  18. Elliott C., Wolinsky J., Hauser S., et al. Ocrelizumab may reduce tissue damage in chronic active lesions as measured by change in T1 hypointensity of slowly evolving lesions in patients with primary progressive multiple sclerosis. AAN Annual Meeting, Los Angeles, CA; April 21–27, 2018. AAN Poster #376.
  19. Turner B., Cree B.A.C., Kappos L., Montalban X., Papeix C., Wolinsky J.S., et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neural.* 2019 Feb 28. doi: 10.1007/s00415-019-09248-6. [Epub ahead of print].
  20. Hauser S., Brochet B., Montalban X., et al. Long-Term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. 34th Congress of the ECTRIMS, Berlin, Germany; October 10–12, 2018. ECTRIMS Poster.
  21. Arnold D., Kappos L., Hauser S., et al. Long-Term reduction in brain MRI disease activity and atrophy after 5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. 34th Congress of the ECTRIMS, Berlin, Germany; October 10–12, 2018. ECTRIMS Poster.
  22. Traboulsee A., Arnold D., Klawiter E., et al. Association of Brain Volume Loss and NEDA Outcomes in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the OPERA I and OPERA II Studies. 7th Joint ECTRIMS/ACTRIMS Meeting, Paris, France; October 25–28, 2017. ECTRIMS/ACTRIMS Poster #P774.
  23. Hauser S., Kappos L., Montalban X., et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. 34th Congress of the ECTRIMS, Berlin, Germany; October 10–12, 2018. ECTRIMS Poster.
  24. Vermersch P., Harp C., Herman A., et al. T-Cell Population Changes and Serious Infection Rates in the Controlled Periods of the Pivotal Phase III Trials of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis. 7th Joint ECTRIMS/ACTRIMS Meeting, Paris, France; October 25–28, 2017. Poster #P668.
  25. Roche data on file (a8u9eabn8dkk545jmeoqn-9bsek).
  26. de Seze J., Hauser S., Kappos L., et al. Infusion-Related Reactions With Ocrelizumab in the Phase III Studies. 7th Joint ECTRIMS/ACTRIMS Meeting, Paris, France; October 25–28, 2017. ECTRIMS/ACTRIMS Poster #EP1671.
  27. Conte W.L., Arndt N., Cipriani V.P., Dellaria A., Javed A. Reduction in ocrelizumab-induced infusion reactions by a modified premedication protocol. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:397-399.
  28. Mayer L., Kappos L., Racke M., et al. Infusion-related reactions with ocrelizumab: pooled analysis of the open-label extension of the Phase III, Interferon beta-1a-controlled OPERA studies. Annual Meeting CMSC, New Orleans, LA; May 24–27, 2017. CMSC Poster #DX44.
  29. Belcher S., Edwards K., Williams T., et al. Reduction of infusion related reactions during ocrelizumab infusions in a comprehensive multiple sclerosis Care Center. 34th Congress of the ECTRIMS, Berlin, Germany; October 10–12, 2018. ECTRIMS Abstract #P1257.