

# Применение препарата окрелизумаб для терапии первично-прогрессирующего рассеянного склероза: систематический обзор

Клабукова Д.Л.<sup>1</sup>, Холонья-Волоскова М.Э.<sup>1</sup>, Давыдовская М.В.<sup>1,2</sup>, Ермолаева Т.Н.<sup>1</sup>,  
Олюшина Е.М.<sup>2</sup>, Полякова К.И.<sup>1</sup>, Фисун А.Г.<sup>1</sup>, Гринин М.Г.<sup>1</sup>, Кокушкин К.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

<sup>2</sup> – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

**Резюме.** Цель. Проведение анализа эффективности, безопасности и клинико-экономических показателей окрелизумаба у взрослых пациентов с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС). Методы. Проведён информационный поиск в базах данных Embase, PubMed, Cochrane и eLibrary.ru. Определены уровни убедительности и доказательности отобранных исследований. Результаты. Терапия окрелизумабом по сравнению с плацебо характеризовалась снижением показателя прогрессирования заболевания. Лечение окрелизумабом ассоциировалось со значительным замедлением прогрессирования по сравнению с другими препаратами: ритуксимаб, финголимод, пептид основного белка миелина 82–98, внутривенным иммуноглобулином; плазмаферезом / плазменным обменом, глюкокортикостероидами, общим облучением лимфоидной ткани и др. Наиболее частые нежелательные явления: инфузионные реакции, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головные боли и инфекции мочевых путей. Годы жизни и годы жизни с поправкой на качество для пациентов, получавших окрелизумаб, составляли 16,11 и 3,33, по сравнению с 15,61 и 2,75 у пациентов, получавших лучшую поддерживающую терапию, соответственно. Ежегодное среднее потенциальное влияние на бюджет на 1 пациента с ППРС при лечении окрелизумабом в течение 5 лет варьировалось от 18 300 долл. США до 44 200. Выводы. Окрелизумаб является единственным препаратом, доказавшим свою клиническую эффективность при ранее некурабельном типе течения рассеянного склероза, ППРС, с профилем риска, приемлемым относительно клинической выгоды.

**Ключевые слова:** окрелизумаб, эффективность, безопасность, систематический обзор, первично-прогрессирующий рассеянный склероз, анти-В-клеточная терапия, моноклональные антитела

## Для цитирования:

Клабукова Д.Л., Холонья-Волоскова М.Э., Давыдовская М.В., Ермолаева Т.Н., Олюшина Е.М., Полякова К.И., Фисун А.Г., Гринин М.Г., Кокушкин К.А. Применение препарата окрелизумаб для терапии первично-прогрессирующего рассеянного склероза: систематический обзор // *Качественная клиническая практика*. 2018; 2: 29–41.  
DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10042.

## Ocrelizumab in treatment of primary-progressive multiple sclerosis: systematic review

Klabukova D.L.<sup>1</sup>, Holownia-Voloskova M.E.<sup>1</sup>, Davydovskaya M.V.<sup>1,2</sup>, Ermolaeva T.N.<sup>1</sup>, Olyushina E.M.<sup>2</sup>,  
Polyakova K.I.<sup>1</sup>, Fisun A.G.<sup>1</sup>, Grinin M.G.<sup>1</sup>, Kokushkin K.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> – FGBU VO "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow

**Abstract.** Purpose. To analyze the efficacy, safety and pharmacoeconomic indicators of ocrelizumab in adult patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS). Methods. An information search was conducted in the databases Embase, PubMed, Cochrane and eLibrary.ru. The levels of evidence were determined in the studies. Results. Therapy with ocrelizumab compared with placebo characterized by a decrease in the rate of progression of the disease. Treatment with ocrelizumab was associated with a significant slowdown in progression compared to other drugs: rituximab, fingolimod, myelin basic protein peptide 82–98, intravenous immunoglobulin; plasmapheresis / plasma metabolism, corticosteroids, general irradiation of lymphoid tissue, and other most common adverse events: infusion reactions, nasopharyngitis, upper tract respiratory and urinary tract infections, headaches. Life years and quality-adjusted life years for patients receiving ocrelizumab were 16.11 and 3.33, compared with 15.61 and 2.75 for patients receiving better supportive care, respectively. The annual average potential impact on the budget for 1 patient with PPMS in the treatment of ocrelizumab for 5 years ranged from \$ 18,300 to 44 200. Conclusions. Ocrelizumab is the only drug that has proven its clinical efficacy in the previously non-curable type of multiple sclerosis, PPC, with risk profile acceptable with respect to clinical benefits.

**Keywords:** ocrelizumab, systematic review, efficacy, safety, primary progressive multiple sclerosis, anti-B-cell therapy, monoclonal antibodies

## For citations:

Klabukova DL, Holownia-Voloskova ME, Davydovskaya MV, Ermolaeva TN, Olyushina EM, Polyakova KI, Fisun AG, Grinin MG, Kokushkin KA. Ocrelizumab in treatment of primary-progressive multiple sclerosis: systematic review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018; 2: 29–41. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10042.

## Введение

Одной из главных причин инвалидизации и снижения качества жизни людей молодого и среднего возраста среди неврологических заболеваний является рассеянный склероз (РС).

РС является хроническим неврологическим состоянием с высокой клинической и патологической гетерогенностью, характеризующимся очаговым и диффузным аутоиммунно-воспалительным процессом, демиелинизацией и нейродегенерацией в центральной нервной системе (ЦНС). По мнению многих экспертов, в Российской Федерации (РФ) общее число пациентов с РС может достигать 150 тыс. человек, при этом до 75 % из них являются инвалидами [1]. Это определяет медико-социальную значимость данного заболевания, а также высокий уровень связанных с заболеванием медицинских и немедицинских расходов [2].

С учётом современных представлений о патогенезе РС основу терапии составляют иммуномодулирующие препараты (ПИТРС, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза), использование которых во многом позволяет подавить клиническую и неврологическую активность заболевания, замедлить прогрессирование инвалидизации, тем самым сохраняя трудовую активность и качество жизни [3].

Основная роль в патогенезе РС ранее отводилась нарушению функционирования иммунных CD4<sup>+</sup> [4, 5] и CD8<sup>+</sup> [6, 7] Т-клеток, однако недавние исследования продемонстрировали роль В-клеток в этом процессе [8]. В-клетки могут способствовать как воспалению, так и регуляции аутоиммунитета, более того, функции, выполняемые В-клетками в зависимости от иммунной патологии РС, не ограничиваются производством олигоклональных антител. Также показано, что они проявляют эффекторные функции, такие как презентация антигена, секреция цитокинов, совместная стимуляция Т-клеток и образование эктопических лимфоидных фолликулоподобных структур в оболочках мозга [9, 10]. Результаты этих фундаментальных исследований послужили основой для изучения новых мишеней для проведения патогенетической терапии РС — создания анти-В-клеточной терапии РС [11].

К настоящему времени большая часть эпидемиологических исследований посвящена РС в целом, без категоризации по типам течения. Но в некоторых исследованиях определены клинико-эпидемиологические характеристики отдельных типов течения РС. Так, около 10–15 % случаев РС проявляются стремительным ухудшением неврологических функций от начала заболевания, которое определяет первично-прогрессирующий тип течения заболевания (ППРС) [12, 13]. Данная форма болезни проявляется чаще у пациентов в возрастном интервале между 37,3 и 42,7 годами, имеет одинаковую встречаемость независимо от пола и практически не встречается в детском возрасте [14, 15]. ППРС имеет относительно стереотипное

клиническое проявление, обычно характеризующееся прогрессирующей миелопатией или синдромом поражения мозжечка или мозгового ствола, а кроме того, имеет худший прогноз в сравнении с другими формами течения с точки зрения прогрессирования инвалидности в течение заданного интервала времени: в 75 % случаев у больных уже через 7–8 лет заболевания наблюдается выраженный неврологический дефицит с развитием трудностей при передвижении и самообслуживании (6,0 и более баллов по расширенной шкале оценки инвалидизации EDSS) [16, 17].

До недавнего времени ни один из имеющихся методов лечения ПИТРС не показывал значимой и достоверной эффективности у пациентов с первично-прогрессирующей формой заболевания [13]. Так, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование OLYMPUS моноклонального антитела против В-лимфоцитарного антигена CD20, ритуксимаба, показало, что при внутривенном введении ритуксимаб оказывал существенного влияния на подтверждённое прогрессирование заболевания (ППЗ) у пациентов с ППРС по сравнению с контролем [18]. Однако исследование [19] другого анти-В-клеточного моноклонального антитела, окрелизумаба, продемонстрировало обнадеживающие результаты, в том числе в лечении пациентов с ППРС.

Окрелизумаб — рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, IgG1, селективно воздействующее на В-клетки. Процесс иммуномодуляции осуществляется путём уменьшения количества и подавления функции В-клеток, экспрессирующих поверхностный антиген CD20, посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) и комплементзависимой цитотоксичности (CDC), антителозависимого клеточного фагоцитоза и апоптоза, а также благодаря более высокой аффинности к рецепторам FcγRIII на Т-клетках-киллерах [20]. Это приводит к истощению пула CD20<sup>+</sup> пре-В-клеток, зрелых В-клеток и В-клеток памяти, при этом способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет сохраняются. При этом окрелизумаб не оказывает воздействия на врождённый иммунитет и общее количество Т-клеток [21].

Препарат был одобрен в США Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) в марте 2017 г. для применения у пациентов с рецидивирующими формами РС и ППРС [22], став первым препаратом, доказавшим свою эффективность в отношении подавления активности и замедления прогрессирования при разных формах течения болезни. К применению в показании ППРС препарат также одобрен в Канаде [23] и Австралии [24]. С февраля 2018 г. препарат получил одобрение Европейского медицинского агентства (EMA) [25]. В РФ окрелизумаб был зарегистрирован в октябре 2017 г. для лечения взрослых пациентов с теми же показаниями [21] (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика окрелизумаба

Показатель	Характеристика окрелизумаба
Класс	Моноклональные антитела
Код АТХ	L04AA36: L — противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, L04 — иммунодепрессанты, L04AA — селективные иммунодепрессанты.
Форма выпуска	Концентрат для приготовления раствора для инфузий.
Способ применения	Введение — внутривенно (в/в) капельно через отдельный катетер.
Дозировка при ППРС	600 мг (первая и все последующие дозы — в виде двух отдельных в/в инфузий: 300 мг препарата, затем через 2 недели ещё 300 мг препарата). Первую из последующих доз следует проводить через 6 месяцев после 1-ой инфузии начальной дозы. Минимальный интервал между введениями препарата — 5 месяцев.
Фармакодинамика	К 14 дню терапии происходит быстрое истощение пула CD19+ В-клеток в крови, которое сохраняется в течение всего периода лечения и является ожидаемым фармакологическим эффектом. Количество В-клеток повышалось выше нижней границы нормы или выше исходного значения на случай между инфузиями окрелизумаба у 0,3–4,1 % пациентов. Среднее время восстановления пула В-клеток составляло 72 недели после последней инфузии окрелизумаба. У 90 % пациентов пул В-клеток восстановился до значений нижней границы нормы или исходного значения приблизительно через 120 недель после последней инфузии препарата.
Фармакокинетика	Линейна и пропорциональна дозе в диапазоне 400–2000 мг, описывается двухкамерной моделью с зависимым от времени клиренсом. Центральный объём распределения — 2,78 л. Значения периферического объёма и межкамерного клиренса — 2,68 л и 0,29 л/сут соответственно. Постоянный клиренс — 0,17 л/сут, а начальный зависимый от времени клиренс — 0,05 л/сут. Средняя максимальная концентрация у пациентов с ППРС — 141 мкг/мл. Конечный период полувыведения — 26 дней.
Регистрация в РФ	от 20.10.2017 г., № рег.уд. ЛП-004503

**Цель данного обзора** — провести анализ эффективности, безопасности и клинико-экономических показателей лекарственного препарата окрелизумаб (Окревус®) при лечении ППРС у взрослых пациентов. Для этого были рассмотрены опубликованные исследования по применению окрелизумаба для терапии ППРС, описаны методики их проведения, освещены результаты и прокомментирована их актуальность для будущих исследований и клинической практики.

**Методы**

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

- популяция (P): больные ППРС;
- интервенция (I): окрелизумаб;
- компаратор (C): лучшая поддерживающая терапия (ЛПТ);
- результаты (O): прогрессирование заболевания (ПЗ), подтверждённое в течение не менее 12 недель (ППЗ-12) и в течение не менее 24 недель (ППЗ-24), результаты МРТ, нежелательные явления (НЯ) и другие клинические результаты, а также годы жизни с поправкой на качество (QALY`s);
- вид исследований (S): все прямые и непрямые сравнения интервенции с одним или несколькими компараторами.

Литературный обзор проведён в апреле 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), метаанализ, систематический обзор (clinical trial, randomized clinical trial, meta-analysis, systematic review). Также в обзор были включены фармакоэкономические исследования. Языки публикаций: английский (для eLibrary.ru — русский). Глубина поиска — 10 лет. Дата последнего поиска — 27 апреля 2018 г.

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

При анализе отобранных публикаций оценён уровень доказательности результатов и уровень убедительности представленных в них доказательств в соответствии с интегральными шкалами клинической и клинико-экономической оценки лекарственного препарата при проведении экспертизы Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (в ред. от 12.06.2017 № 700) [26].

### Результаты

Результаты литературного обзора. В результате проведённого литературного обзора в базах данных Embase, PubMed, Cochrane и eLibrary.ru найдено 764 публикации. С учётом применённых фильтров и исключения дублирующих сообщений отображена 51 публикация, из которых 3 вошли в итоговый обзор литературы. Ещё одна публикация найдена при анализе списков литературы. Результаты отбора публикаций представлены на рис. 1, отражающем схему «Предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA)».

Среди четырёх публикаций обнаружены следующие типы: два мета-анализа [27, 28], одно открытое РКИ фазы III [19], один анализ результатов исследований [29]. Эффективность окрелизумаба рассмотрена во всех исследованиях, при этом эффективность в зависимости от возраста пациента — в одной публикации [28]. В двух публикациях оценивается профиль безопасности препарата [19, 27], в одном — клинико-экономические показатели терапии окрелизумабом [27]. По результатам анализа и оценки качества трем публикациям присвоен уровень А, одному — уровень В (табл. 2).



Рис. 1. Схема PRISMA для ключевых слов «ocrelizumab» и «multiple sclerosis», баз данных Embase, PubMed, Cochrane, eLibrary.ru и показания ППРС

Таблица 2

Уровни доказательности и убедительности доказательств выявленных исследований

Публикация	Вид исследования	Уровень доказательности результатов	Уровень убедительности доказательств	Общая оценка исследования (баллы)
[19]	РКИ	II	A	27
[28]	Мета-анализ	I	A	30
[27]	Систематический обзор и мета-анализ	I	A	30
[29]	Сетевой анализ	III	B	14

Таблица 3

Клинические исследования окрелизумаба в показании ППРС

Номер КИ	Компаратор	Фаза	Статус	Расположение центров
NCT01194570 (ORATORIO)	Плацебо	III	Продолжается: набор закончен, опубликованы результаты	Многонациональное
NCT02807285	Нет	III	Не доступно	США
NCT01765361	Нет	— Обсервационное	Завершено	Швейцария
NCT02688985 (OBOE)	Нет	III Исследование биомаркеров	Идёт набор пациентов	США, Канада, Швеция
NCT03344094	Нет	— Обсервационное	Идёт набор пациентов	США
NCT03396822	Нет	— Обсервационное	Набор пациентов ещё не начат	США

На сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) по состоянию на 20 апреля 2018 г. обнаружено 6 клинических исследований с участием пациентов с ППРС (табл. 3).

Следует подчеркнуть, что в проведённых КИ окрелизумаба в показании ППРС приняли участие российские центры: по данным сайта ГРЛС 8 центров по наблюдению за пациентами с РС (Новосибирск, Санкт-Петербург, Ярославль, Самара, Смоленск, Киров, Екатеринбург, Казань) участвовали в КИ III фазы ORATORIO [30].

**Анализ эффективности.** Эффективность и безопасность препарата окрелизумаб при показании ППРС изучали в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого КИ ORATORIO [19]. 732 пациента с ППРС были рандомизированы на группы в соотношении 2:1 и получали внутривенные инфузии окрелизумаба (600 мг) или плацебо каждые 24 недели в течение минимум 120 недель и до момента наблюдения событий, ППЗ. План исследования определялся наступлением события; пациенты получали минимум 5 доз препарата в двойном слепом режиме (120 недель) до момента, когда в исследуемой когорте число случаев ППЗ-12 составляло 253. Пациенты, рано включённые в исследование, получали более 5 доз в двойном слепом режиме.

**Критериями включения** являлись: возраст 18–55 лет; подтверждённый клинически и, по данным МРТ, диагноз ППРС; уровень инвалидизации по шкале

EDSS от 3,0 до 6,5 баллов; оценка функции пирамидной системы по шкале функциональных систем минимум 2 балла; продолжительность симптомов РС менее 15 лет у пациентов с EDSS более 5,0 баллов или менее 10 лет у пациентов с EDSS 5,0 или менее баллов; повышение уровня IgG или обнаружение, по меньшей мере, одной олигоклональной полосы в цереброспинальной жидкости.

**Критерии исключения** были следующие: другие формы течения РС в анамнезе; противопоказания к выполнению МРТ; противопоказания к применению пероральных или внутривенных глюкокортикостероидов или развитие на их фоне неприемлемых НЯ; предшествующая терапия, направленная на истощение популяции В-клеток, и применение других иммунодепрессантов.

**Первичной конечной точкой исследования** являлось ППЗ-12. Кроме того, оценивали следующие **вторичные конечные точки**: ППЗ-24; изменение времени прохождения теста ходьбы на 25 шагов к 120-й неделе; изменение общего объёма очагов поражения головного мозга на T2-взвешенных МРТ к 120-й неделе; изменение общей оценки показателей физического здоровья к 120-й неделе по опроснику из 36 вопросов; НЯ и безопасность; фармакокинетика; иммуногенность; фармакодинамика.

Данное КИ было первым РКИ в ППРС, которое соответствовало его первичной конечной точке —

доказало возможность замедлить ПЗ при ППРС. Было показано, что окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 месяцев значительно замедляет развитие болезни. Так, доля пациентов с ППЗ-12 в группе окрелизумаба оказалась равной 32,9 %, тогда как в группе плацебо этот показатель был равен 39,3 % (отношение шансов 0,76, 95 % ДИ 0,59–0,98,  $p = 0,03$ ). Доли пациентов с 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 шагов ухудшилось на 38,9 % у пациентов в группе окрелизумаба и на 55,1% в группе плацебо ( $p = 0,04$ ); общий объём очагов поражения головного мозга на T2-взвешенной МРТ уменьшился на 3,4 % в группе окрелизумаба и увеличился на 7,4 % в группе плацебо ( $p < 0,001$ ); процент потери объёма 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 сокращённого опросника SF-36 значимых различий между группами не было выявлено.

Поскольку КИ фазы III ORATORIO не было спланировано для определения различия между группами пациентов с различным исходным МР-паттерном, был проведён подгрупповой анализ эффективности окрелизумаба в зависимости от наличия или отсутствия на исходных сканах очагов, накапливающих контраст [31]. Исследователями показано, что очаги, усиленные контрастом гадолинием на изображениях МРТ (Gd+), присутствовали у 27,5 % пациентов, получавших окрелизумаб, и у 24,7 % пациентов, получавших плацебо. При этом по первичной контрольной точке исследования, ППЗ-12, у пациентов, имевших Gd+-очаги на T1-сканах, отношение рисков составило 0,65 (95 % ДИ 0,40–1,06,  $p = 0,0826$ ), а у пациентов без них –0,84 (95 % ДИ 0,62–1,13,  $p = 0,2441$ ). Таким образом, окрелизумаб снижает активность клинических и МРТ-заболеваний у пациентов как с наличием контрастируемых очагов на исходном уровне, так и без них.

В другом подгрупповом анализе данных исследования ORATORIO у пациентов с ППРС оценивали показатель NEP (No Evidence of Progression), по аналогии с комплексной конечной точкой NEDA (No Evidence of Disease Activity), которая характеризует отсутствие активности заболевания у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом (PPC). NEP, по определению авторов, включает отсутствие у пациентов ППЗ-12, отсутствие ухудшений по тесту ходьбы на 25 шагов и отсутствие ухудшений движений в руках по 9-луночному тесту. Анализ показал, что на 120-й неделе исследования в группе, получавшей окрелизумаб, доля пациентов с NEP составляла 47 % по сравнению с 29,1 % в группе плацебо (относительный риск 1,47 (95 % ДИ 1,17–1,84),  $p = 0,0006$ ) [32].

В июне 2016 г. *Gajofatto A., et al.* провели анализ РКИ для оценки текущей ситуации и перспектив в

терапии ППРС [29]. Был проведён поиск в базах данных PubMed и Web of Science по ключевым словам: «primary progressive multiple sclerosis», «treatment» и «therapy». Отобраны исследования на английском языке, в которых изложены исходные данные РКИ фазы II и III, включая пациентов с ППРС, и использованы конечные точки ПЗ или результаты МРТ в качестве результата эффективности любого типа ПИТРС. Из первоначальных 383 публикаций 40 исследований включены в обзор.

Авторы распределили ПИТРС на четыре группы в соответствии с механизмом действия и / или типом терапии:

1) иммунодепрессанты широкого спектра действия: азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, митоксантрон, кладрибин;

2) иммуномодуляторы РС первого поколения: глатирамера ацетат, интерфероны;

3) моноклональные антитела и другие иммунотерапии: ритуксимаб, окрелизумаб, финголимод, пептид основного белка миелина 82–98 (МВР8298), внутривенный иммуноглобулин; плазмаферез / плазменный обмен, кортикостероиды, общее облучение лимфоидной ткани и др.;

4) прочие виды терапии: эритропоэтин, дронабинол, биотин.

Варианты терапий больных ППРС из группы «моноклональные антитела и другие иммунотерапии» показали следующие результаты в плацебо-контролируемых РКИ. Финголимод (0,5 мг п/о один раз в день), ритуксимаб (2000 мг, курс каждые 24 недели), МВР8298 (500 мг в/в каждые 6 месяцев) и общее облучение лимфоидной ткани (1980 сГу) продемонстрировали отсутствие существенного влияния на первичную контрольную точку (ПЗ или ППЗ). Иммуноглобулин (0,4 г/кг внутривенно каждые 4 недели) показал прогрессию EDSS 48 % против 63 % плацебо. Улучшение EDSS с препаратом против плацебо ( $p < 0,001$ ) показано для метилпреднизолона (в дозе 1 г/день в/в в течение 5 дней плюс п/о преднизолон в течение 4 циклов).

Авторы подтверждают, что исследование ORATORIO было первым РКИ для ППРС с обнадеживающими данными по первичной конечной точке: снижение риска ППЗ по EDSS в течение 3 месяцев по сравнению с плацебо. Лечение окрелизумабом ассоциировалось со значительным преимуществом в отношении риска ППЗ по EDSS в течение 6 месяцев, скорости ходьбы и ряда параметров МРТ головного мозга.

В 2017 г. был выполнен мета-анализ всех ослеплённых РКИ иммуномодулирующих ПИТРС, в которых сообщалось о снижении инвалидизации пациентов для проверки гипотезы о том, что эффективность препарата не зависит от возраста и разработки скорректированной в зависимости от возраста объективной модели (моделей) для сравнения эффективности препаратов РС [28].

Авторы использовали поисковый фильтр PubMed «clinical trial» и следующие ключевые слова: «multiple sclerosis» в сочетании с «interferon» ( $n = 842$ ), «glatiramer acetate» ( $n = 192$ ), «fingolimod» ( $n = 67$ ), «dimethyl fumarate» ( $n = 18$ ), «teriflunomide» ( $n = 15$ ), «mitoxantrone» ( $n = 52$ ), «daclizumab» ( $n = 29$ ), «natalizumab» ( $n = 86$ ), «alemtuzumab» ( $n = 23$ ), «rituximab» ( $n = 15$ ), «ocrelizumab» ( $n = 3$ ), «laquinimod» ( $n = 10$ ) и «siponimod» ( $n = 1$ ). В итоге исследование включало 31 КИ 10 видов лекарств с участием 20 466 пациентов.

Для дифференциации влияния возраста пациентов между низко- и высокоэффективными препаратами использовали  $t$ -тест. Для определения точки, в которой нет разницы между лечением препаратами с низкой и высокой эффективностью, оценивали разницу между средней низкой и высокой эффективностью снижения ПЗ, процент в зависимости от возраста и определяли 95 % ДИ, чтобы определить возраст, при котором эта разница приближалась к нулю.

В результате мета-анализа препараты финголимод, диметилфумарат, все препараты интерферона  $\beta$ , терафлуномид и глатирамер ацетат признаны низкоэффективными, а препараты окрелизумаб, митоксантрон, алемтузумаб, даклизумаб и натализумаб авторы отнесли в группу высокоэффективных.

В работе наблюдали существенную взаимосвязь между снижением ПЗ, % и возрастом, что объясняло 74 % дисперсию в подгруппе с высокой эффективностью ( $R^2 = 0,7423$ ,  $p = 3,17e-04$ ). Полученный 95 % ДИ предполагает, что эта разница более выражена у более молодых пациентов в возрасте до 40,5 лет. При этом в возрастной группе от 34 до 39 лет, сосредоточившей большее число пациентов, показатель снижения ПЗ, % у окрелизумаба (около 60 %) с учётом регрессии был выше, чем соответствующие показатели у натализумаба и алемтузумаба.

**Безопасность.** В РКИ III фазы ORATORIO [19] приведён профиль безопасности и возникающие НЯ при применении препарата окрелизумаб.

Доля пациентов, у которых зарегистрировано минимум одно НЯ, составила 95,1 % в группе окрелизумаба и 90,0 % в группе плацебо. Серьёзные нежелательные явления (СНЯ) зарегистрированы у 20,4 % пациентов, получавших окрелизумаб, и у 22,2 % пациентов в группе плацебо. По частоте возникновения НЯ на 100 пациенто-лет значимых различий между группами не выявлено (260,5 [95 % ДИ 252,2–269,1] и 267,0 [95 % ДИ 254,7–279,8], соответственно); со временем или при введении последующих доз увеличения частоты возникновения НЯ также не было. НЯ, ставшие причиной отмены препарата, возникали у 4,1 % пациентов, получавших окрелизумаб, и у 3,3 % пациентов в группе плацебо.

В группе пациентов, получавших окрелизумаб, среди НЯ наиболее часто наблюдались инфузионные реакции: минимум одна инфузионная реакция была зарегистрирована у 39,9 % пациентов, получавших окрелизумаб, и у 25,5 % пациентов в группе плацебо.

В группе окрелизумаба чаще, чем в группе плацебо, возникали НЯ, приводящие к изменению скорости инфузии или её прерыванию (9,7 и 5,0 %). Двое пациентов (0,4 %) прекратили терапию окрелизумабом в связи с развитием инфузионных реакций. При этом до начала инфузии пациентам назначали метилпреднизолон (100 мг) внутривенно и рекомендовали применение анальгетиков или жаропонижающих и антигистаминных средств, а для уменьшения инфузионных реакций допускалось изменение скорости инфузии и назначение симптоматической терапии.

В группе окрелизумаба у большей доли пациентов были зарегистрированы инфекции верхних дыхательных путей, чем в группе плацебо (10,9 и 5,9 %). В рамках исследования было доложено о 13 случаях малигнизации: 11 случаев в группе окрелизумаба (2,3 %) и 2 случая в группе плацебо (0,8 %). Зарегистрировано 5 летальных исходов: в группе окрелизумаба произошло 4 летальных исхода (0,8 %) по причине тромбоза легочной артерии, пневмонии, рака поджелудочной железы и аспирационной пневмонии, в группе плацебо зарегистрирован 1 (0,4 %) в связи с ДТП [19].

У пациентов с РС, участвовавших в исследованиях окрелизумаба, проводили тестирование на наличие антитерапевтических антител (АТТ) в нескольких временных точках (перед первым введением препарата и каждые 6 месяцев в течение всего исследования). Из 1311 пациентов, получавших лечение окрелизумабом, положительный результат анализа на АТТ отмечался у 12 пациентов (~1 %), из которых у 2 пациентов положительный результат анализа отмечался на нейтрализующие антитела. Оценить влияние возникших во время лечения АТТ на профиль безопасности и эффективности терапии оказалось невозможным из-за низкой частоты встречаемости АТТ к препарату [21].

Поскольку окрелизумаб относится к иммуноглобулинам подтипа G1, он предположительно проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Поэтому не рекомендуется применять препарат во время беременности и грудного вскармливания.

Безопасность иммунизации после приёма окрелизумаба на данный момент не известна, поэтому вакцинация живыми или живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется во время лечения и до восстановления пула В-клеток.

Поскольку в сочетании с другими методами лечения РС препарат не изучался, при назначении окрелизумаба после иммуносупрессивной терапии или одновременном использовании его с другой иммуномодулирующей терапией следует учитывать потенциал усиления иммуносупрессивных эффектов.

В апреле 2018 г. на ежегодной встрече Американской академии неврологии были представлены объединённые данные (табл. 4) относительно безопасности окрелизумаба для пациентов как с ПППС, так и с РС ( $n = 3778$ ) в рамках РКИ фазы II (NCT00676715) [33], фазы III OPERA I (NCT01247324), OPERA II

Таблица 4

**Профиль безопасности окрелизумаба  
(частота на 100 пациенто-лет и 95 % ДИ  
по состоянию на сентябрь 2017 г.) [35]**

Нежелательные явления	Объединённые результаты
Любые НЯ	243 (240–246)
НЯ, повлекшие прекращение лечения	1,09 (0,89–1,32)
Инфекции и инвазии, в т. ч.	73,1 (71,4–74,8)
– назофарингит	12,8 (12,1–13,5)
– инфекция верхних дыхательных путей	1,2 (1,0–1,4)
– инфекция мочевыводящих путей	9,6 (9,0–10,2)
– бронхит	3,1 (2,8–3,5)
– грипп	3,1 (2,7–3,5)
Травмы, отравления и процедурные осложнения, в т. ч.	38,8 (37,6–40,1)
– инфузионные реакции	28,4 (27,3–29,5)
Заболевания нервной системы, в т. ч.	24,2 (23,2–25,2)
– головная боль	7,0 (6,5–7,6)
Нарушения костно-мышечной и соединительной ткани, в т. ч.	20,9 (20,0–21,9)
– боль в спине	3,7 (3,3–4,1)
– артралгия	3,0 (2,7–3,4)
– боль в конечности	2,7 (2,4–3,1)
Общие расстройства, в т. ч.	12,8 (12,1–13,5)
– утомляемость	3,7 (3,3–4,1)
Психиатрические расстройства, в т. ч.	8,6 (8,0–9,2)
– депрессия	2,8 (2,4–3,1)
Новообразования	0,48 (0,35–0,64)
СНЯ, в т. ч.	7,29 (6,76–7,86)
– серьёзные инфекции	1,96 (1,69–2,27)
– подтверждённые оппортунистические инфекции	1
Летальный исход	0,17 (0,10–0,27)

(NCT01412333) [34] и ORATORIO (NCT01194570) [19], а также исследованиях VELOCE (NCT02545868), CHORDS (NCT02637856), CASTING (NCT02861014), OBOE (NCT02688985). О НЯ сообщали в виде частоты на 100 пациенто-лет по состоянию на сентябрь 2017 г.

По состоянию на сентябрь 2017 г. у пациентов, участвовавших в КИ окрелизумаба, был отмечен 1 подтверждённый случай серьёзной оппортунистической инфекции — системное заражение бактериями *Pasteurella* [35].

Стоит отметить, что в РКИ на фоне терапии окрелизумабом не было зарегистрировано ни одного случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) [35].

У пациентов, получавших окрелизумаб, чаще регистрировали злокачественные новообразования, чем у пациентов в группах плацебо или интерферона β-1а. Поэтому авторы представили обновлённую информацию о показателях малигнизации в рамках программы КИ окрелизумаба и сравнили с эпидемиологическими данными (регистрами РС Швеции, Дании и Канады) и

заболеваемостью в популяции в целом (базой данных Национального Онкологического Института наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов). Это позволило сделать вывод о том, что показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями и, в частности раком молочной железы, наблюдаемые при лечении РС окрелизумабом, находятся в пределах средних эпидемиологических значений [35].

**Анализ клинико-экономических показателей.**

Фармакоэкономические исследования препарата окрелизумаб были проведены Американским Институтом клинико-экономического анализа (Institute for Clinical and Economic Review) в 2017 г. [27]. В данном анализе сравнивались все доступные ПИТРС, затраты на их применение, а также их эффективность, полезность, ценность. Первичным компаратором в показании ППРС являлась лучшая поддерживающая терапия (ЛПТ). Эффективность лечения окрелизумабом оценивали по показателю ППЗ-12 до более высоких состояний EDSS из исследования ORATORIO.

Модельная популяция имела диагноз ППРС, предполагаемый средний возраст при наступлении болезни 42 года (диапазон для анализа чувствительности — 33–50 лет) и 47 % составляли мужчины (диапазон для анализа чувствительности — 38–56 %).

Для анализа «затраты–эффективность» авторами разработана модель Маркова, состоявшая из 10 состояний здоровья: EDSS 1–9 и смерти. Пациенты распределялись среди 10 состояний здоровья, могли переходить между состояниями в течение каждого годового цикла в течение жизни, могли прогрессировать до смерти от любого состояния. Баллы EDSS могли увеличиваться или оставаться неизменными, но предполагалось, что они не уменьшаются. В начале терапии ПИТРС пациенты считались ранее не получавшими лечение; после прекращения ПИТРС пациент получал ЛПТ, учитывая отсутствие одобренного препарата для ППРС.

Результатами модели были затраты на лекарство, лечения НЯ, общие затраты, QALY's, годы жизни. Затраты были взяты в долларах США на 2016 г, с использованием индекса потребительских цен США для медицинского обслуживания. Результаты и затраты зависели от времени, затрачиваемого на каждое состояние здоровья, лекарственной терапии, количества случаев рецидивов и СНЯ. Для окрелизумаба использованы среднегодовые цены, поскольку цены на курс на момент проведения исследования были недоступны.

В табл. 5 указаны результаты анализа «затраты–эффективность» для сравниваемых терапий при ППРС [27].

У пациентов с EDSS более 7 при продолжении терапии окрелизумабом годы жизни и QALY's составили 17,16 и 3,45. При СНЯ, сокращении полезности и связанными с этими затратами годы жизни и QALY's при терапии окрелизумабом составляли 16,11 и 3,31, соответственно. Прогнозируемые дисконтированные затраты и непрямые затраты на окрелизумаб не проведены ввиду отсутствия стоимости препарата.

Таблица 5

Результаты анализа «затраты–эффективность» для окрелизумаба и лучшей поддерживающей терапией

Вид терапии	Годы жизни	QALY's
Лучшая поддерживающая терапия	15,61	2,75
Окрелизумаб	16,11	3,33

Оценка инкрементального (добавочного) показателя «затраты–эффективность» (ICER) окрелизумаба по сравнению с ЛПТ – В+ была связана с дополнительной неопределённостью в связи с ожиданием одобрения FDA и отсутствием реального практического опыта применения препарата.

Кроме того, проанализировано потенциальное влияние на бюджет использования окрелизумаба в качестве терапии 1-ой линии для ППРС по сравнению с ЛПТ. Поскольку цена на окрелизумаб не известна, в оценках использовали цены, необходимые для достижения пороговых значений готовности платить в размере 150 000 долл. США, 100 000 долл. США и 50 000 долл. США за QALY. Все затраты были учтены и оценены в течение одно- и 5-летних временных горизонтов. 5-летний период представлял первостепенный интерес, учитывая возможность смещения стоимости со временем. Для окрелизумаба были определены ориентировочные цены на препарат, основанные на расчёте «порога готовности платить» (willingness-to-pay, WTP). При WTP, равный 50 000 долл. США за 1 QALY, цена на препарат составила 4 208 долл. США; 100 000 долл. США за 1 QALY — 9 288 долл. США; 150 000 долл. США за 1 QALY — 14 367 долл. США.

При лечении окрелизумабом ежегодное среднее потенциальное влияние на бюджет на одного пациента в течение 5 лет варьировалось от ~18 300 долл. США (с использованием цены 4 208 долл. США) до ~44 200 долл. США (с использованием цены 14 367 долл. США). Тем не менее, среднегодовое влияние на бюджет при лечении всей группы больных ППРС по всем показателям WTP не превышает значения в 915 млн долл. США, достигая 29 % от WTP 50 000 долл. США за 1 QALY, 50 % от WTP 100 000 долл. США за 1 QALY и 70 % от WTP 150 000 долл. США за 1 QALY, что связано с небольшим предполагаемым размером популяции (14 500 пациентов ежегодно) [27].

В марте 2017 г.в США стала известна установленная производителем первоначальная оптовая цена окрелизумаба — в размере 65 000 долларов США в год, что, по мнению Hartung DM, ниже, чем у большинства других ПИТРС [36].

### Выводы

Проведён анализ литературных данных по эффективности и безопасности препарата окрелизумаб (Окревус®) у взрослых пациентов при ранее некурабельном типе течения РС — ППРС.

Лечение окрелизумабом было связано с меньшим риском прогрессирования инвалидности в течение 3 лет по сравнению с плацебо и с положительным эффектом на появление новых T2 и гадолиниевых поражений на МРТ мозга. Кроме того, анализ результатов исследований продемонстрировал высокую эффективность применения препарата окрелизумаб в лечении ППРС у взрослых пациентов по сравнению с другими ПИТРС и сделан вывод, что препарат в целом хорошо переносится пациентами.

Таким образом, окрелизумаб продемонстрировал улучшение по сравнению с имеющейся в настоящее время лучшей поддерживающей терапией с профилем риска, приемлемым относительно предлагаемой клинической выгоды. Так как в настоящий момент отсутствует препарат, эффективный для терапии ППРС, окрелизумаб является безальтернативным лекарственным препаратом при данном показании.

### Обсуждение

В КИ препарат окрелизумаб впервые продемонстрировал значимую клиническую эффективность у взрослых пациентов с ППРС [19], позволяя достоверно замедлять прогрессирование инвалидизации по сравнению с группой плацебо: пациенты, рандомизированные на окрелизумаб 600 мг внутривенно каждые 24 недели, в течение по меньшей мере 120 недель показали 24 % снижение риска 3-месячного ПЗ по шкале EDSS по сравнению с плацебо. Кроме того, лечение окрелизумабом ассоциировалось со значительным снижением 6-месячного ПЗ по шкале EDSS, скорости ходьбы и ряда параметров МРТ головного мозга.

Повышение уровня IgG или обнаружение по меньшей мере одной олигоклональной полосы в спинномозговой жидкости являлось критерием включения в РКИ окрелизумаба [19]. Однако исследование не обладало достаточной мощностью для демонстрации различий между указанными подгруппами и необходимо проводить дополнительные анализы и исследования, чтобы понять, является ли наличие признаков активного воспаления на исходном уровне фактором, влияющим на эффект терапии.

Эффект окрелизумаба на ПЗ в ППРС связан со способностью препарата истощать В-клетки не только в периферической крови и лимфоидных органах, но также и в лимфоидных фолликулах, которые расположены в мягких мозговых оболочках и в областях кортикальной демиелинизации, которые были описаны с помощью функциональной МРТ и патоморфологических исследований пациентов с РС. Особенность механизма действия окрелизумаба позволила впервые достичь достоверного терапевтического эффекта у пациентов с ППРС, в патогенезе которого существенную роль отводят В-клеточным механизмам формирования воспаления и нейродегенерации [37].

Во всех завершённых до этого КИ не удавалось достичь удовлетворительного результата и замедлить ПЗ различными лекарственными препаратами с отличными механизмами действия [18, 38, 39]. Эффективность других моноклональных антител и иммунотерапий (ритуксимаб, финголимод, пептид основного белка миелина 82-98 (МВР8298), внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез / плазменный обмен, кортикостероиды, общее облучение лимфоидной ткани) значительно отстаёт от эффективности окрелизумаба, что показано в обзоре *Gajofatto A., et al.* [29].

На основании КИ и последующего мониторинга безопасности можно сделать вывод о том, что препарат в целом хорошо переносится пациентами. У пациентов, получавших окрелизумаб, чаще наблюдались инфузионные реакции, инфекции верхних дыхательных путей и герпетическая инфекция полости рта, чем в группе плацебо [19]. Наиболее часто развивающимся НЯ являлись инфузионные реакции (зуд, сыпь, раздражение горла и покраснение), которые могли возникать до 24 ч после введения. Эти реакции считаются реакцией гиперчувствительности 2-го типа в результате высвобождения цитокинов, обосновывая премедикацию и мониторинг во время введения.

К апрелю 2018 года во всём мире более 40 000 пациентов получили препарат окрелизумаб, из них более 37 000 — в пострегистрационных условиях. В настоящее время ни в одном из КИ окрелизумаба не было зарегистрировано случаев ПМЛ. Данные пострегистрационных исследований по состоянию на апрель 2018 г. свидетельствуют о трёх случаях развития ПМЛ в начале терапии окрелизумаба. Информация об инцидентах была доложена в регуляторные органы в рамках стандартных процессов фармаконадзора. Комитетом экспертов случаи были расценены как не связанные с терапией окрелизумабом, а развившиеся на фоне предыдущего лечения (carry-over ПМЛ) натализумабом (в мае 2017 г. и апреле 2018 г.) или финголимодом (в апреле 2018 г.). Поэтому рекомендации относительно ПМЛ в инструкции по медицинскому применению препарата окрелизумаб не претерпели изменений [40].

Расхождение по числу новообразований в группе окрелизумаба по сравнению с плацебо требует дальнейшей оценки с точки зрения эпидемиологии новообразований в популяции пациентов с РС и долгосрочного применения окрелизумаба и других анти-CD20 препаратов.

Клинико-экономические показатели терапии окрелизумабом оценивали в 2017 г. в отсутствие зарегистрированной цены на препарат [27]. Используя «порог готовности платить», равный 150 000 долл. США за 1 QALY, авторы сообщают, что годовая чистая цена окрелизумаба должна составлять 58 608 долл. США, чтобы считаться экономически эффективной. Для популяции больных ППРС, где окрелизумаб является единственным одобренным FDA ПИТРС, ежегодные затраты, необходимые для достижения порога 150 000 долл. США за 1 QALY, составили 14 367 долл. США.

Необходимо отметить, что на основании данных проводимых в настоящее время КИ, результатов реальной клинической практики и пострегистрационных исследований безопасности окрелизумаба, могут быть пересмотрены как популяции пациентов, которым показан данный препарат, так и продолжительность терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

**Участие авторов.** *Клабукова Д.Л.* — разработка методологии, анализ и интерпретация результатов, написание текста; *Холовня-Волоскова М.Э.* — разработка методологии, интерпретация материала; *Давыдовская М.В.* — разработка методологии, редактирование, финальное утверждение рукописи; *Ермолаева Т.Н.* — редактирование, утверждение рукописи; *Олюшина Е.М.* — анализ и интерпретация результатов; *Полякова К.И.* — анализ и интерпретация результатов; *Фисун А.Г.* — анализ и интерпретация результатов; *Гринин М.Г.* — редактирование рукописи; *Кокушкин К.А.* — разработка методологии, финальное утверждение рукописи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Клабукова Дарья Леонидовна**  
Автор, ответственный за переписку  
e-mail: daria.klabukova@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-5621-5700  
SPIN-код: 1567-0007

ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»  
Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

**Klabukova Daria**  
Corresponding author  
e-mail: daria.klabukova@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-5621-5700  
SPIN code: 1567-0007

GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow  
candidate of biological sciences, leading researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

**Холовня-Волоскова Мальвина Эва**

e-mail: malwina.holownia@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2437-298X

ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

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**

e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8294-0893

SPIN-код: 1083-8789

ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

**Ермолаева Татьяна Николаевна**

e-mail: ermolaeva\_mzmo@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3615-0292

ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

зав. отделом лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

**Олюшина Екатерина Максимовна**

e-mail: catya.olyshina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-7350-3552

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва  
Студент ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва**Полякова Ксения Игоревна**

e-mail: kseniia.poliakova93@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8462-2813

SPIN-код: 4706-8387

ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Младший научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

**Holownia-Voloskova Malwina**

e-mail: malwina.holownia@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2437-298X

GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

Mpharm, Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

**Davydovskaya Maria**

e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8294-0893

SPIN code: 1083-8789

GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

MD, PhD, DSc, Deputy Director for Science "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

**Ermolaeva Tatiana**

e-mail: ermolaeva\_mzmo@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-3615-0292

GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

Head of Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

**Olyushina Ekaterina**

e-mail: catya.olyshina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-7350-3552

FGBU VO "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow

Student of FGBU VO "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow

**Polyakova Kseniya**

e-mail: kseniia.poliakova93@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8462-2813

SPIN code: 4706-8387

GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

Junior researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation

**Фисун Анна Геннадьевна**

e-mail: PokatiloAnn@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-9840-3267  
SPIN-код: 3252-5290

ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Младший научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

**Гринин Максим Геннадьевич**

e-mail: mgrinin@nuclmed.org  
ORCID ID:0000-0002-9590-5093  
SPIN-код: 4468-4341

ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Старший научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

**Кокущкин Константин Александрович**

e-mail: kokushkinka@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-6758-2389

ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Директор ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

**Fisun Anna**

e-mail: PokatiloAnn@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-9840-3267  
SPIN code: 3252-5290

GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

Junior researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation

**Grinin Maxim**

e-mail: mgrinin@nuclmed.org  
ORCID ID:0000-0002-9590-5093  
SPIN code: 4468-4341

GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

Senior researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation

**Kokushkin Konstantin**

e-mail: kokushkinka@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-6758-2389

GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation, Moscow

Director GBU "Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare", Russian Federation

**Литература / References**

1. Власов Я.В., Курапов М.А., Чураков М.В. Роль пациентских общественных организаций в повышении качества оказания медицинской и социальной помощи населению (на примере общероссийской общественной организации инвалидов – больных рассеянным склерозом) // *Вестник Росздравнадзора*. – 2011. – №5. – С. 70–77. [Vlasov YV, Kurapov MA, Churakov MV. The role of patient public organizations in improvement of quality of administration of medical and social help to the population. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2011;5:70–77. (In Russ).]
2. Шварц Г.Я. Фармакоэкономическое обоснование применения лекарственных препаратов превентивного ряда в лечении больных рассеянным склерозом // *Неврологический журнал*. – 2001. – №1. – С. 43–47. [Shvarts GYa. Farmakoeconomicheskoe obosnovaniye primeneniya lekarstvennykh preparatov preventivnogo ryada v lechenii bol'nykh rasseyannym sklerozom. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;1:43–47. (In Russ).]
3. *Методические рекомендации. Ведение больных с рассеянным склерозом* / под ред. Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Степанова И.О., Шмидт Т.Е. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 68 с. [Metodicheskie rekomendatsii. *Vedenie bol'nykh s rasseyannym sklerozom*. Ed by Spirina N.N., Boiko A.N., Stepanova I.O., Shmidt T.E. – Moscow: ROOI «Zdorov'e cheloveka»; 2015.– 68 s. (In Russ).]
4. Markovic-Plese S, McFarland HF. Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001 May; 1(3):257–262.
5. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol*. 2004;61:1613–5.
6. Friese MA, Fugger L. Autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis: a new target for therapy? *Brain*. 2005 Aug;128(Pt 8): 1747–1763.
7. Goverman J, Perchellet A, Huseby ES. The role of CD8(+) T cells in multiple sclerosis and its animal models. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005; 4: 239–245.
8. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;78:823–832.

9. Krumbholz M, Meinl E. B cells in MS and NMO: Pathogenesis and therapy. *Semin Immunopathol*. 2014 May;36(3):339–350. DOI: 10.1007/s00281-014-0424-x
10. von Büdingen H-C, Palanichamy A, Lehmann-Horn K, Michel BA, Zamvil SS. Update on Autoimmune pathology of Multiple Sclerosis: B-cells as Disease-drivers and Therapeutic Targets. *Eur Neurol* 2015;73:238–246. DOI: 10.1159/000377675
11. Claes N, Fraussen J, Stinissen P, Hupperts R, Somers V (2015). B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions. *Front. Immunol*. 6:642. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00642
12. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):903–12. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70243-0
13. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; Jun 15;74(24):2004-15. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e3973f
14. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006; 129(Pt3):595–605. DOI: 10.1093/brain/awh721
15. Kremenchutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006 Mar; 129 (Pt 3):584–594. DOI: 10.1093/brain/awh721
16. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12): 1919–1923. DOI: 10.1212/01.wnl.0000188880.17038.1d
17. Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, Monaco S. Clinical, MRI, and CSF Markers of Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Disease Markers*. 2013;35(6):687–699. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/484959>
18. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;Oct;66(4):460–71. DOI: 10.1002/ana.21867

19. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):209–220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468
20. Boross P, Leusen JH. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res.* 2012;2(6):676–690.
21. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата окрелизумаб (Окревус®). [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv [Internet]: Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata okrelizumab (Okrevus®). (In Russ).] 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 обращения: 13.04.2018). – Загл. с экрана.
22. High lights of prescribing information OCREVUSTM (ocrelizumab) [Internet] // FDA, 2014. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761053lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf). (дата обращения 13.04.2018). – Загл. с экрана.
23. Health Canada [Internet]. Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/notice-compliance/conditions/ocrevus-qualifying-notice.html> (дата обращения 13.04.2018). – Загл. с экрана.
24. The Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. Available at: [https://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=275778&agid=\(PrintDetailsPublic\)&actionid=1](https://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=275778&agid=(PrintDetailsPublic)&actionid=1) (дата обращения 13.04.2018). – Загл. с экрана.
25. Assessment report. Ocrevus [Internet]. EMA, 2018. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004043/WC500241126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf) (дата обращения 13.04.2018). – Загл. с экрана.
26. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017 № 700) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», Приложение № 6. – 29 с. [Postanovlenie Pravitel'stva RF от 28.08.2014 № 871 (red. ot 12.06.2017 № 700) «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnei lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoi pomoshchi», Prilozhenie № 6: 29. (In Russ).]
27. Institute for Clinical and Economic Review. 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. 2017.
28. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, 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.
29. Gajofatto A, Turatti M, Benedetti MD. Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives. *Expert Rev Neurother.* 2017 Apr;17(4):393–406.
30. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]: Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [РКИ]. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv [Internet]: Reestr vydannyykh razresheniy na provedenie klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov [RKI] (In Russ).] Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=18f0b1c1-d2bc-4771-b66f-afd0c86cb9e0&CIPermGUID=BDD63290-76C0-4762-8330-04C2F3C600C1> (дата обращения: 13.04.2018). – Загл. с экрана.
31. Wolinsky J, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Ocrelizumab Efficacy in PPMS Patients in the Presence/Absence of T1 Gadolinium-Enhancing Lesions at Baseline in a Phase III Placebo-Controlled Trial. The 2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers. National Harbor, MD, USA, June 1-4, 2016. Oral Presentation DX06.
32. Wolinsky J, Montalban X, Arnold DL, et al. Evaluation of No Evidence of Progression (NEP) in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis in the ORATORIO Trial. Presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2017; February 23–25; Orlando, FL, USA. Poster P015.
33. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2011 Nov 19;378(9805):1779–1787. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8
34. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. 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
35. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. 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.
36. Hartung DM. Economics and Cost-Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies in the USA. *Neurotherapeutics.* 2017 Oct;14(4):1018–1026.
37. Palanichamy A, Apeltsin L, Kuo TC, et al. Immunoglobulin class-switched B cells form an active immune axis between CNS and periphery in multiple sclerosis. *Sci Transl Med.* 2014 Aug 6;6(248):248ra106. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008930
38. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol.* 2007 Jan;61(1):14–24. DOI: 10.1002/ana.21079
39. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 016 Mar 12;387(10023):1075–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8
40. Ocrelizumab Safety Resources [Internet]. Available at: <https://www.ocrelizumabinformo.com/content/dam/gene/ocrelizumabinformo/pdfs/progressive-multifocal-leukoencephalopathy.pdf> (дата обращения 03.05.2018). – Загл. с экрана.