

Профилактическая терапия  
рассеянного склероза:  
Существующие препараты  
ПИТРС. Что зарегистрировано  
в России.

**Курапов Михаил Александрович**

Специалист Самарского областного лечебно-  
консультативного центра для больных с рассеянным  
склерозом

26.05.2023

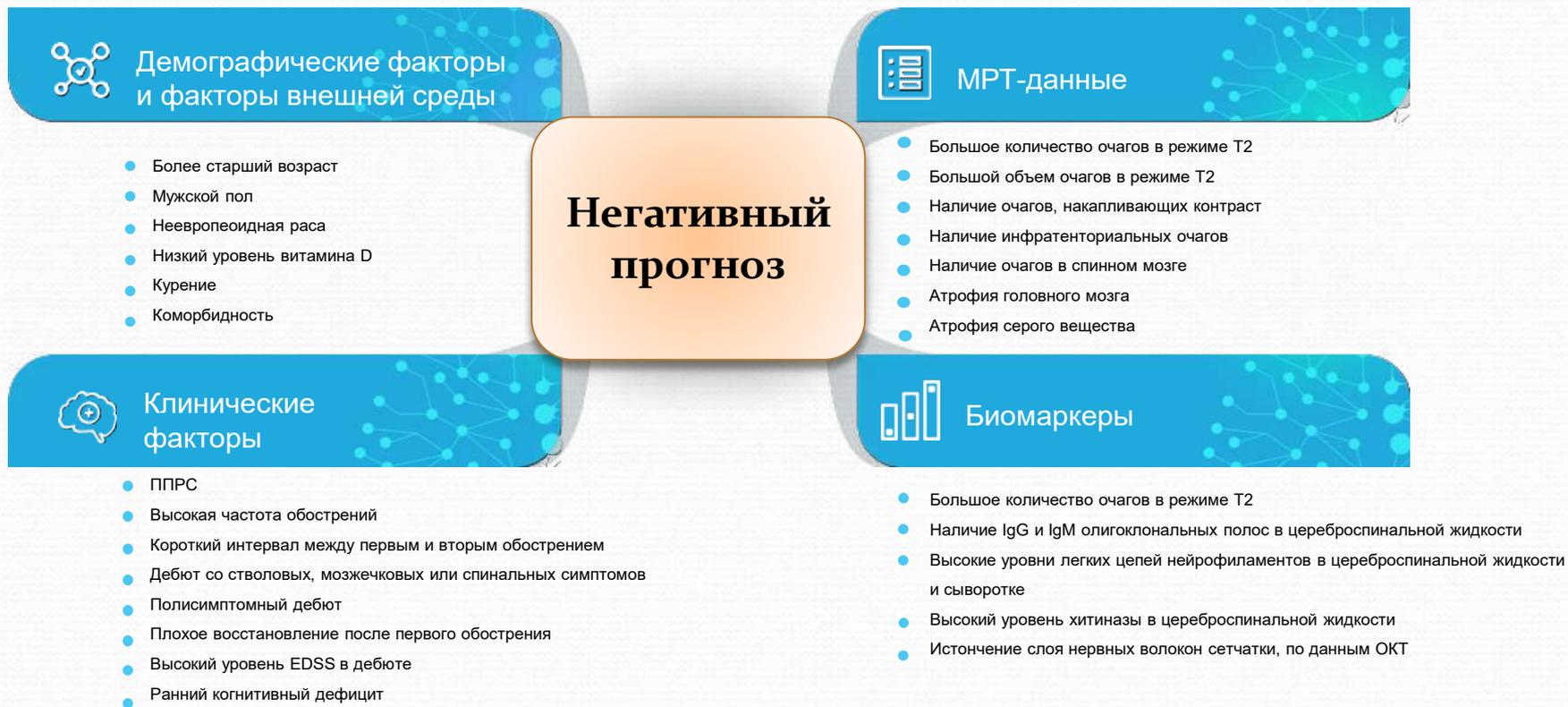
# Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС)

Профилактическая терапия, направленная на изменение функций иммунной системы, целью которой является снижение частоты обострений заболевания, скорости нарастания неврологического дефицита и нетрудоспособности (инвалидизации).

- **ПИТРС первой линии** – ПИТРС, назначаемые в качестве препаратов первого выбора при РС.

- **ПИТРС второй линии**– ПИТРС, назначаемые в качестве препаратов последующего выбора в случае неэффективности или непереносимости препаратов первой линии, либо в случае наличия агрессивного течения РС в качестве препаратов первого выбора.

# Неблагоприятные прогностические факторы при РС<sup>1</sup>



РС — рассеянный склероз; ППРС — первично прогрессирующий рассеянный склероз; EDSS (Expanded Disability Status Scale) — расширенная шкала оценки степени инвалидизации; ОКТ — оптическая когерентная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, IgG и IgM — иммуноглобулины класса G и M.

1. Rotstein D., Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol, 2019 May; 15 (5): 287-300.

## **ПИТРС первой линии:**

интерферон бета-1а (для п/к и в/м введения),  
интерферон бета-1b,  
глатирамера ацетат,  
диметилфумарат,  
терифлуномид.

**ПИТРС второй линии:** натализумаб, финголимод,  
алемтузумаб, митоксантрон, окрелизумаб.

Новые ПИТРС (не включены в рекомендации): кладрибин,  
сипонимод.

# Цели терапии РС эволюционировали по мере расширения терапевтических возможностей



\*не зарегистрирован для терапии РС в РФ

MSFC - шкала комплексной оценки функциональных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом; В/м - внутримышечно; П/к - подкожно; ИФН - интерферон; ГА - глатирамера ацетат; ДМФ - диметилфумарат; МРТ - магниторезонансная томография; РС - ремиттирующий рассеянный склероз; NEDA - No Evidence of Disease Activity - отсутствие признаков активности заболевания; EDSS - Расширенная шкала оценки степени инвалидизации

1. Адаптировано по Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452
2. Адаптировано по Giovannoni G. et al. A brief history of NEDA. *Multiple sclerosis and related disorders* 20 (2018): 228-230.
3. Адаптировано по Tintore M. . "Treatment of multiple sclerosis—success from bench to bedside. *Nature Reviews Neurology*. 2019 Jan;15(1):53-58.
4. Pardo G., Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017
5. Электронный источник: <https://grs.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Дата доступа 12.04.2023

Клинические рекомендации

## Рассеянный склероз

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

G35.0

Возрастная группа:

Взрослые и дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Всероссийское общество неврологов
- Национальное общество нейрорадиологов
- Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейрориммунологических заболеваний
- Российский комитет исследователей рассеянного склероза



# Клинические рекомендации Утверждены Министерством Здравоохранения

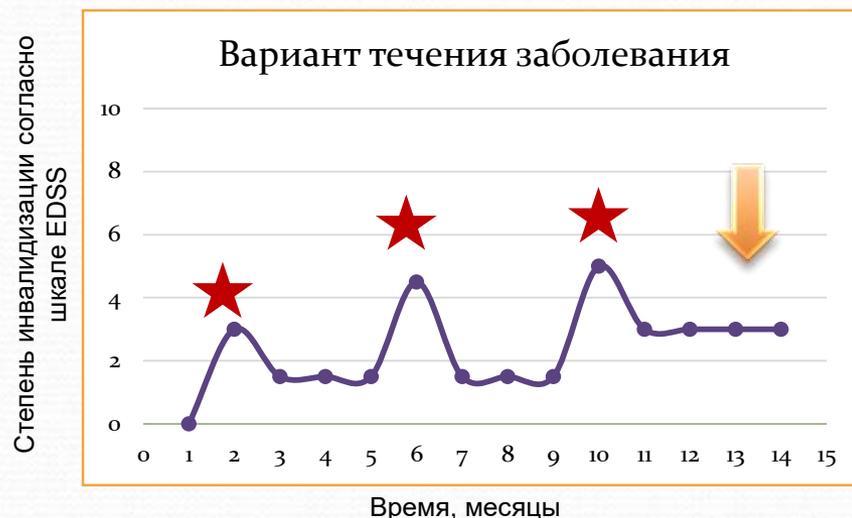
Электронный ресурс

[https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1)

# Быстропрогрессирующий рассеянный склероз

– тип течения РС на фоне отсутствия терапии ПИТРС (наивные пациенты). При данном типе в течение одного года наблюдения имеют место два или более обострения с подтвержденным усилением инвалидизации и выявлением 1 или более контрастируемого очага на T1-ВИ или увеличением количества очагов на T2-ВИ по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием.

 - Обострение рассеянного склероза



EDSS (Expanded Disability Status Scale) - расширенная шкала оценки степени инвалидизации  
РС - ремиттирующий рассеянный склероз  
ПИТРС - препараты, изменяющие течение рассеянного склероза,  
МРТ - магнитно-резонансная томография

Рассеянный склероз. Клинические рекомендации 2022. Электронный ресурс. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1) (дата входа 28.11.2022)  
Изображение авторства лектора, Курапова М.А., ноябрь 2022 г.

**Высокоактивный рассеянный склероз (ВАРС)** – это клиничко-радиологические характеристики течения РС, возникающие на фоне проводимой терапии ПИТРС, на основании которых необходимо принятие решения об эскалации терапии.

Субоптимальный  
ответ

Резистентность  
к терапии

Классификация ответа на терапию линии	Наличие признаков через 12 месяцев терапии				Действие
	Обострения	Увеличение балла EDSS	Данные активности по МРТ	Данные лабораторных тестов	
Резистентность к терапии (с учетом наступления полного терапевтического действия ПИТРС)	1 и более обострений (объективно подтвержденное врачом-неврологом, наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением)	Подтвержденное усиление инвалидизации (24 недели)	Более 2 характеристик	Не имеет значение	Смена терапии на вторую линию
	1 и более обострений (объективно подтвержденное врачом-неврологом, наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением)	Нет	Более 2 характеристик	Не имеет значение	Рассмотреть возможность смены терапии на вторую линию*
	1 и более обострений (объективно подтвержденное врачом-неврологом, наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением)	Подтвержденное усиление инвалидизации (24 недели)	Не имеет значения	Не имеет значение	Смена терапии на вторую линию
	нет	Подтвержденное прогрессирование инвалидизации (24 недели)	Не имеет значения	Не имеет значение	Смена типа течения и терапии в соответствии с типом течения
Субоптимальный ответ на терапию (с учетом наступления полного терапевтического действия ПИТРС)	1 обострение (объективно подтвержденное врачом-неврологом, наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением)	Нет	Нет		Смена на ПИТРС с другим механизмом действия в рамках 1-ой линии
	Нет	Нет (после обострения)	Более 2 характеристик		
	Нет	Нет (после обострения)	Нет	Высокий титр НАТ к ПИФ бета	

# Высокоактивный РС характеризуется ранним и быстрым прогрессированием и приводит к значительной инвалидизации<sup>1</sup>



---

**Пациенты с высокоактивным РС требуют быстрого выявления и назначения агрессивной (высокоэффективной) терапии, т.к. у них высок риск прогрессирования и они как правило рефрактерны к традиционным ПИТРС**

---

1. Freedman MS, Rush CA. Continuum (Minneap Minn) 2016;22:761–84

## Более 90% пациентов РРС - с умеренной активностью заболевания

Тип течения РС	Количество проанализированных пациентов, n (%)	Пациенты с высокой активностью заболевания, n (%)
РРС	3578 (66.7%)	195 (5.7%)
ВПРС	723 (13.5%)	17 (2.4%)

Высокая активность РС определялась как наличие не менее 2-х обострений, или 1 обострения на фоне ПИТРС за год

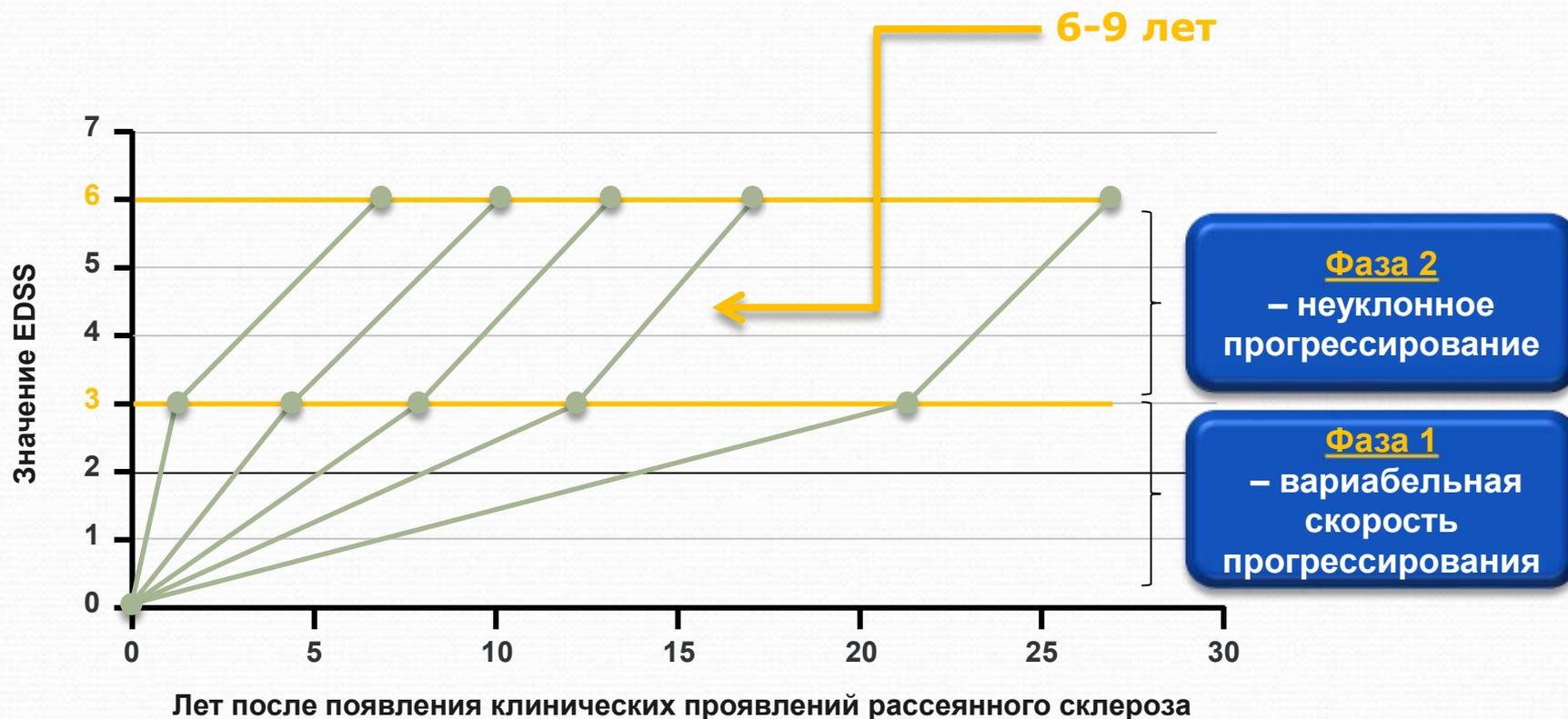
### **ПИТРС первой линии - препараты выбора для пациентов с умеренной активностью РРС**



Адаптировано из Laakso SM, Viitala M, Kuusisto H, et al. Acta Neurol Scand. 2019;140(5):303-311.

РС – рассеянный склероз  
РРС – ремиттирующий РС  
ВПРС – вторично-прогрессирующий РС

## Прогностические факторы определяют продолжительность только фазы 1



EDSS = шкала функциональных нарушений (Expanded Disability Status Scale).  
Leray E et al. *Brain*. 2010;133:1900-1913

# Естественное течение ремитирующего рассеянного склероза

20–30 лет\*

14–20 лет\*

8–11 лет\*

EDSS 3.0

EDSS 6.0

EDSS 7.0



Легкая/умеренная степень инвалидизации; пациенты сохраняют способность ходить

Нуждаются в односторонней поддержке

Нуждаются в инвалидном кресле

\*Среднее количество лет с момента дебюта. EDSS= Расширенная шкала оценки инвалидизации; PPC – ремитирующий рассеянный склероз

Compston A, et al, eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London, England: Churchill Livingstone; 2005; Confavreux C, et al. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430-1438; Ebers GC, et al. *J Neurol*. 2006;253(suppl 6):VI/3-VI/8; Weinshenker BG, et al. *Brain*. 1989;112(Pt 1):133-146.

# Когда начинать терапию?

## Цели терапии:

- Предотвращение обострений / уменьшение числа обострений
- Замедление прогрессирования инвалидизации
- Остановка субклинической / радиологической активности заболевания
- Сохранение качества жизни QoL

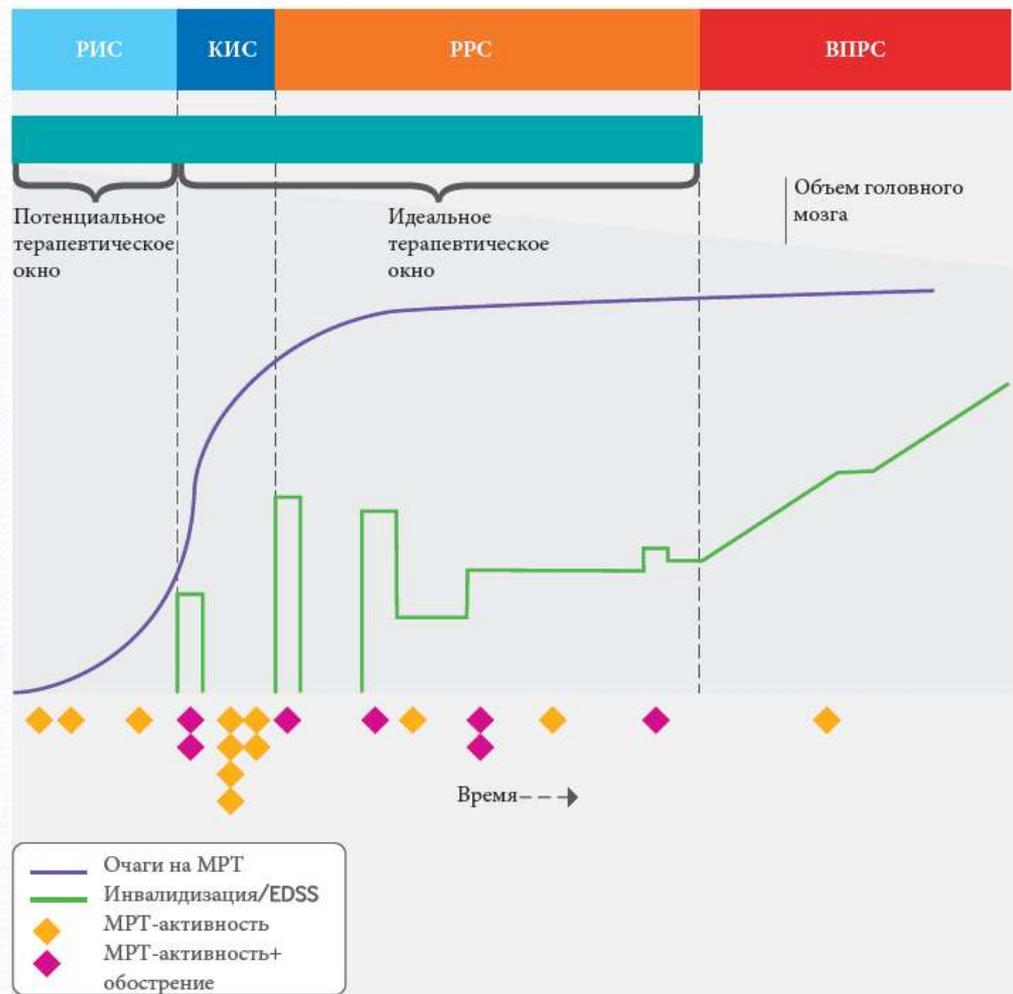


РИС – радиологически изолированный синдром, КИС – клинически изолированный синдром, РРС – ремитирующий рассеянный склероз, ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, МРТ – магнитно-резонансная томография, EDSS – расширенная шкала инвалидизации

Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. BMJ. 2016 Aug 22;354:i3518.

# Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) – в зависимости от типа течения РС

Ремиттирующий РС – препараты  $\beta$ -интерферона (+ пегИФН), глатирамера ацетат 20 мг и 40 мг, диметилфумарат, терифлуноמיד, финголимод, натализумаб, алемтузумаб, окрелизумаб, кладрибин

Высокоактивный РС - натализумаб, алемтузумаб, окрелизумаб, кладрибин

+ ?? аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток костного мозга, экспериментальные методы

Вторично прогрессирующий РС с обострениями - препараты  $\beta$ -интерферона, окрелизумаб, митоксантрон, кладрибин, сипонимод

Вторично прогрессирующий РС без обострений – митоксантрон, сипонимод

Первично прогрессирующий РС - окрелизумаб

**Сейчас в группе ПИТРС:**

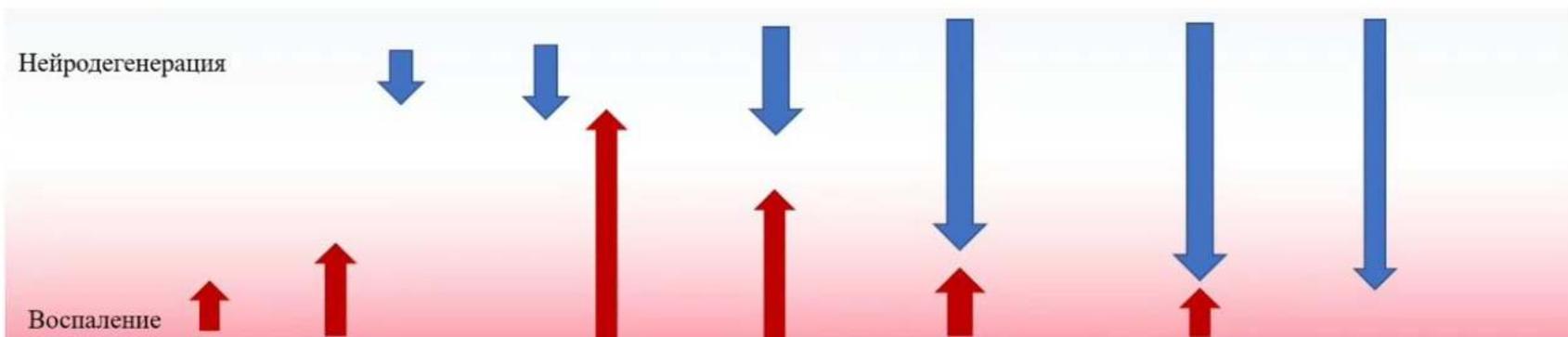
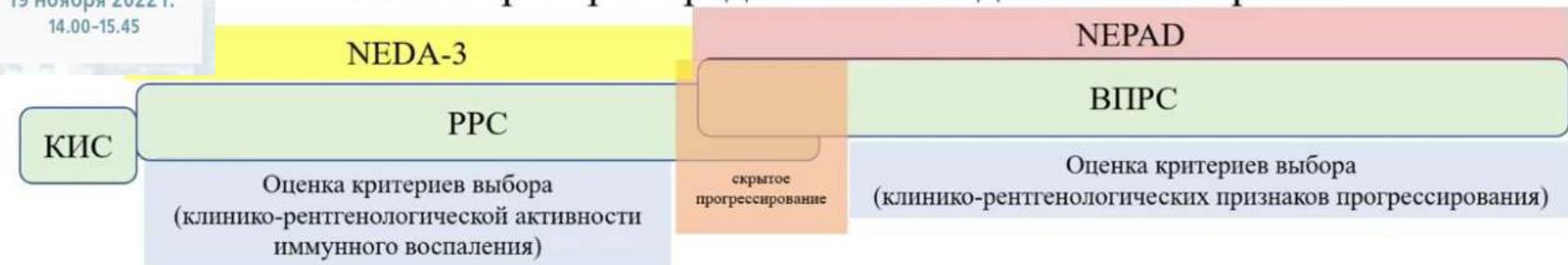
**15 препаратов для лечения РРС, 5 – для ВПРС и 1 для – ППРС.**



**Скулябин  
Дмитрий  
Игоревич**

19 ноября 2022 г.  
14.00–15.45

## Какой препарат предпочтителен для начала терапии?



- |                        |             |             |                 |                    |
|------------------------|-------------|-------------|-----------------|--------------------|
| Интерферон бета 1a, 1b | Алемтузумаб | Финголимод  | Окрелизумаб     | Интерферон бета 1b |
| Терифлуномид           | Натализумаб | Окрелизумаб | <b>СИПНИМОД</b> |                    |
| Диметилфумарат         | Офатумумаб  | Озанимод*   |                 |                    |
|                        | Кладрибин   | Понисимод*  | Митоксантрон*   |                    |

1. Инструкция по применению препарата Каледжа ЛП-006662 от 21.12.2020; 2. Инструкция по медицинскому применению Интерферона бета-1b ЛСР-007166-09 от 29.04.2014; 3. Инструкция по медицинскому применению Коваксона®40 ЛП-003194 от 02.10.2019; 4. Инструкция по медицинскому применению Терафлюномида ЛП-005229 от 03.12.2018; 5. Инструкция по медицинскому применению Финголимода ЛП-004852 от 20.02.2019; 7. Инструкция по медицинскому применению Тизабри ЛСР-004582/10 от 28.09.2018; 8. Инструкция по медицинскому применению Окрелизума ЛП-004503 от 15.10.2020; 9. Не зарегистрирован в РФ для лечения РС; 10. Инструкция по медицинскому применению Мавенлама ЛП-006137 от 10.03.2020; 11. Инструкция по медицинскому применению Лезерала ЛП-003714 от 28.01.2020; ИМП препарата Офатумумаб ЛП-№(001332)-(PT-RU) от 25.10.2022. Доступно по ссылке сайт ГРЭС, <https://grs.roslinpharm.ru/grs>, доступ от 03.11.2022 и на сайте Новартис в России ([novartis.ru](http://novartis.ru), Зеления ЛП-008283-230622



# Препараты первой линии

Интерферон бета-1a

30 мкг в/м

22/44 мкг п/к



1 раз в неделю



3 раза в  
неделю

Интерферон бета-1b

250 мкг п/к



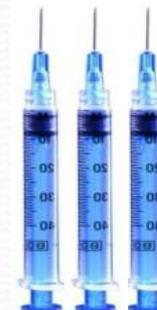
через день

Глатирамера Ацетат

20 мг п/к ежедневно



Или 40 мг п/к 3 раза в нед



# Препараты первой линии

Пегилированный  
интерферон бета-1а

125 мкг п/к



1 инъекция  
в 2 недели

Диметилфумарат

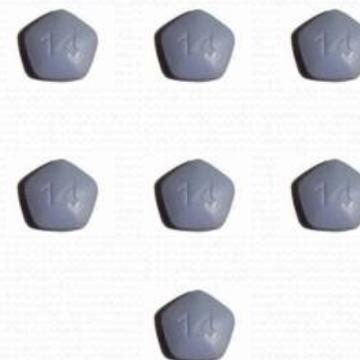
240 мг табл



2 раза в сутки

Терифлуноид

14 мг табл



ежедневно

## Глатирамера ацетат (Копаксон<sup>®</sup>, Аксоглатиран<sup>®</sup> и др.)

20 мг п/к ежедневно 40 мг подкожно 3 раза в неделю



Реализация механизма действия 9-12 мес

Показания Ремиттирующий рассеянный склероз



*Более предпочтителен для РС с невысокой активностью заболевания, женщинам репродуктивного возраста в связи с возможностью применения препарата во время беременности*

## Низкодозн. Интерферон бета-1а (Авонекс<sup>®</sup>, СинноВекс<sup>®</sup> и др.)

30 мкг в/м 1 инъекция 1 раз в неделю

Реализация механизма действия 3-6 мес

Показания Ремиттирующий рассеянный склероз с низкой частотой обострений

*Недостаточно снижает частоту обострений на 18% по сравнению с плацебо, по влиянию на частоту обострений, достоверно слабее высокодозных интерферонов-бета.*



# Высокодозн. Интерферон бета-1а (Ребиф<sup>®</sup>, Генфаксон<sup>®</sup>)

44 мкг подкожно 3 раза в неделю

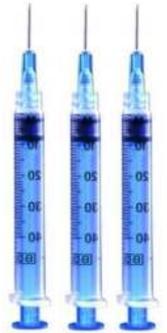
Реализация механизма действия 3-6 мес

Показания

Ремиттирующий рассеянный склероз

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями.

Эффективность не была продемонстрирована у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в отсутствии обострений.



# Интерферон бета-1b (Бетаферон<sup>®</sup>, Интерферон бета-1b<sup>®</sup> и др.)

Подкожно 250 мг через день

Реализация механизма действия 3-6 мес

Показания

- Клинически изолированный синдром
- Ремиттирующий рассеянный склероз
- Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с активным течением заболевания — для уменьшения частоты и степени тяжести клинических обострений болезни, а также для замедления темпов прогрессирования заболевания.

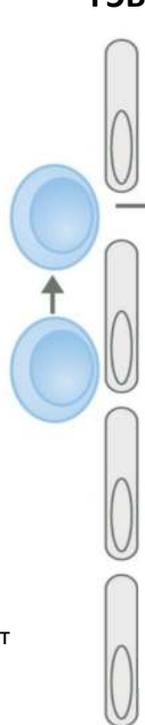


# Интерферон бета: механизмы действия при рассеянном склерозе

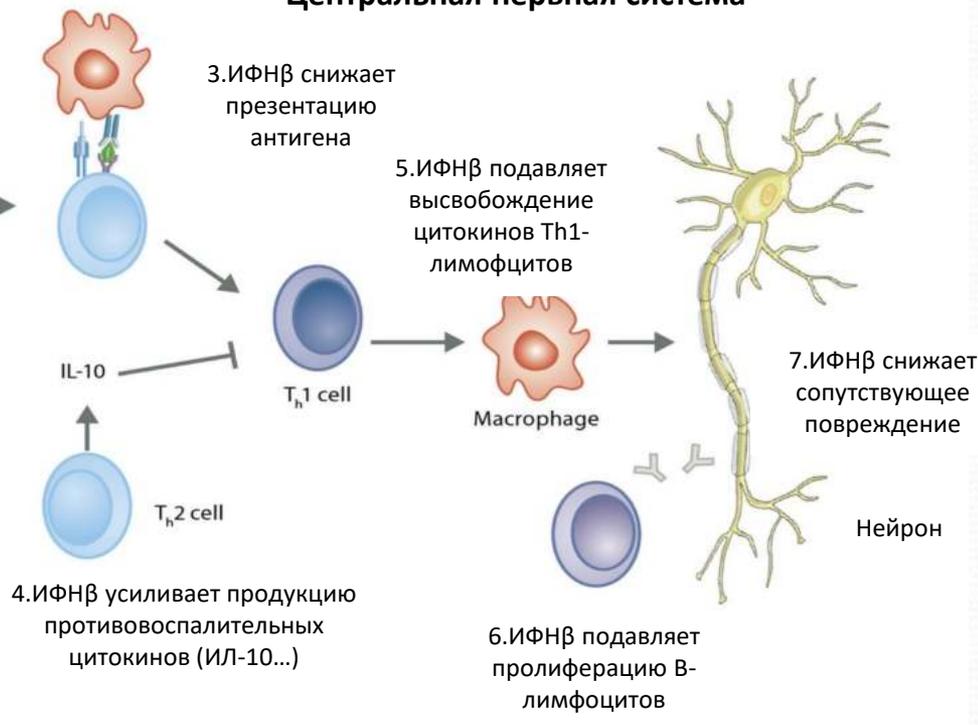
## Периферия / кровь



## ГЭБ



## Центральная нервная система



ГЭБ – гемато-энцефалический барьер

# Интерферон бета-1b (Бетаферон<sup>®</sup>, Интерферон бета-1b<sup>®</sup> и др.)

Подкожно 250 мг через день

*Препараты оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, достоверно уменьшают частоту обострений на **30-31%** по сравнению с плацебо, длительные наблюдения показали, что имеется и замедление скорости прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS.*

Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1993 Apr;43(4):655-61.

# Интерферон бета-1b (Бетаферон<sup>®</sup>, Интерферон бета-1b<sup>®</sup> и др.)

Подкожно 250 мг через день

Одобен в 1993 году

Исследования Head-to-head показали сопоставимую или более высокую эффективность основных показателей по сравнению:

с низкодозными интерферонами (INCOMIN)<sup>1</sup>,

с высокодозными интерферонами INF beta1a<sup>2</sup>

с глатирамера ацетатом<sup>3</sup>

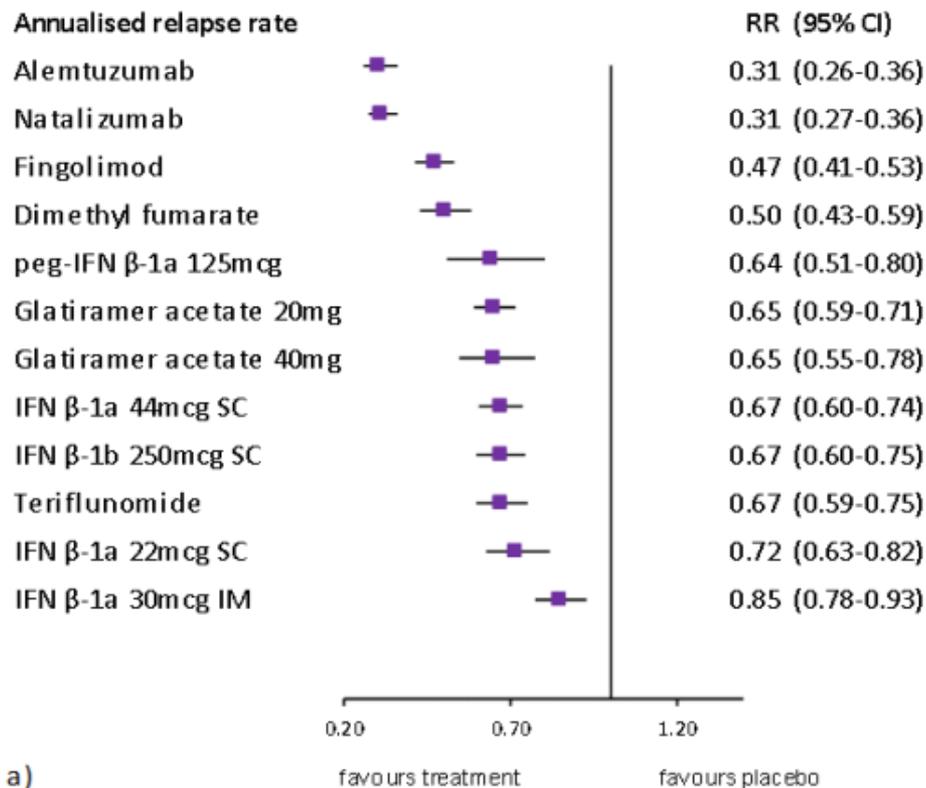
1. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Durelli L et al, Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Lancet. 2002 Apr 27; 359(9316):1453-60.
2. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Etemadifar M et al. Acta Neurol Scand. 2006 May; 113(5):283-7.
3. 50 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. O'Connor P et al. Lancet Neurol. 2009 Oct; 8(10):889-97.

# Сравнительная эффективность ПИТРС для пациентов с рецидивирующим ремиттирующим РС: мета-анализ

Средне-годовая частота обострений при применении ПИТРС

28 рандомизированных, плацебо-контролируемых и прямых сравнительных исследований

17 040 пациентов



# Интерферон бета-1b (Бетаферон<sup>®</sup>, Интерферон бета-1b<sup>®</sup> и др.)

Подкожно 250 мг через день

Одобен в 1993 году

К 2013 году опыт применения **1,3 миллиона пациенто-лет**<sup>1</sup>.  
Очень хорошо изучен профиль безопасности.

*НПР: Гриппоподобный синдром, постинъекционные реакции, изменения лабораторных показателей (повышение уровня ферментов печени, лимфопения, тромбоцитопения, лейкопения), усиление астено-депрессивной симптоматики.*<sup>2</sup>

1. Perspectives on Interferon Beta-1b for the Treatment of Multiple Sclerosis  
Marziniak M., Meuth S.

2. Рассеянный склероз. Клинические рекомендации 2022. Электронный ресурс.  
[https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1) г.

# Пэгинтерферон (пегиллированный интерферон) бета-1а

125 мг подкожно 1 раз в 14 дней

Реализация механизма действия 3-6 мес

Показания

Ремиттирующий рассеянный склероз

В том числе в случае невозможности частого выполнения инъекций, при недостаточном контроле заболевания при использовании других высокодозных интерферонов



# Терифлуноמיד

14 мг табл ежедневно



Реализация механизма действия 3-6 мес

Показания Ремиттирующий рассеянный склероз

Предпочтительно назначение при субоптимальном ответе на терапию инъекционными препаратами ПИТРС первой линии или при их плохой переносимости

*Не рекомендуется начинать курс терифлуномида женщинам детородного возраста, планирующим беременность*

*Достоверно уменьшает частоту обострений на 36% по сравнению с плацебо, замедляет прогрессирование EDSS на 32%.*

# Рекомендации по мониторингу безопасности терапии Терифлуноmidом

## В пределах 4-х недель

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Скрининг на латентный туберкулез
- Измерение АД
- МРТ
- Отрицательный тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом

## Предупредить пациента:

- Сообщать о симптомах инфекции
- Сообщать о нежелательных реакциях
- Соблюдать контрацепцию/избегать беременности



До начала  
терапии

Начало  
терапии

Во время  
терапии

Прекращение  
терапии

- Предупредить о возможных нежелательных реакциях
- Предупредить о тератогенном действии
- Предупредить о соблюдении контрацепции/отказе от беременности

- Осмотр невролога каждые 3-6 мес
- Мониторинг лабораторных показателей функции печени каждые 2 нед в течение 6 мес, далее каждые 8 недель
- Клинический анализ крови – в первые 2 мес терапии, далее каждые 3 мес и при появлении симптомов инфекции
- В случае появления симптомов полинейропатии – ЭНМГ
- При планировании беременности – проведение процедуры «ускоренной отмывки» для достижения плазменной концентрации терифлуномида  $<0,02$  мг/л
- При возникновении тяжелых нежелательных реакций – смена терапии
- МРТ через 6 мес после начала терапии, далее ежегодно
- При субоптимальном ответе или резистентности к терапии – смена терапии на другой ПИТРС «первой линии» или эскалация на ПИТРС «второй линии» терапии

## Смена терапии

- Возможно непосредственное переключение на другие иммуномодуляторы после проведения «ускоренной отмывки»

## Диметилфумарат

240 мг 2 раза в день



Реализация механизма действия 3-6 мес

*НПР: симпатические реакции (ощущение «горения», жжения, приливов, потоотделение и др.), боли в животе, диарея (особенно в первый месяц приема препарата), изменение уровня печеночных ферментов, протеинурия, кетонурия, возможна лимфопения.*

*Достоверно снижает частоту обострений (51-53%) и замедляет прогрессирование (на 21-38%) при сравнении с плацебо.*

# Рекомендации по мониторингу безопасности терапии Диметилфумаратом

## В пределах 4-х недель

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Общий анализ мочи и микроскопия осадка
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Рентгенография грудной клетки
- МРТ
- Отрицательный тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом

## Предупредить пациента:

- Сообщать о симптомах инфекции
- Сообщать об любом ухудшении симптомов основного заболевания
- Сообщать о нежелательных реакциях
- Соблюдать контрацепцию/избегать беременности



### До начала терапии

- Предупредить о возможных нежелательных реакциях (включая редкие случаи ПМЛ)
- Предупредить о соблюдении контрацепции

### Начало терапии

- Осмотр невролога каждые 3-6 мес
- Мониторинг лабораторных показателей функции печени через 1 мес, далее каждые 3 мес
- Мониторинг числа лимфоцитов через 1 мес и далее каждые 3 мес
- При лимфопении  $<0,810^9/л$  в течение 6 мес и однократно  $<0,5 \times 10^9/л$  - прекращение терапии
- Общий анализ мочи каждые 3 мес
- Назначение ацетилсалициловой кислоты при «приливах»
- При явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта – симптоматическая терапия
- При возникновении тяжелых нежелательных явлений – смена терапии
- МРТ ежегодно
- При недостаточном ответе – эскалация на ПИТРС «2 линии» терапии

### Во время терапии

### Прекращение терапии

#### Смена терапии

- В возможно непосредственное переключение на другие иммуномодуляторы при отсутствии лабораторных отклонений

# Оценка эффективности терапии

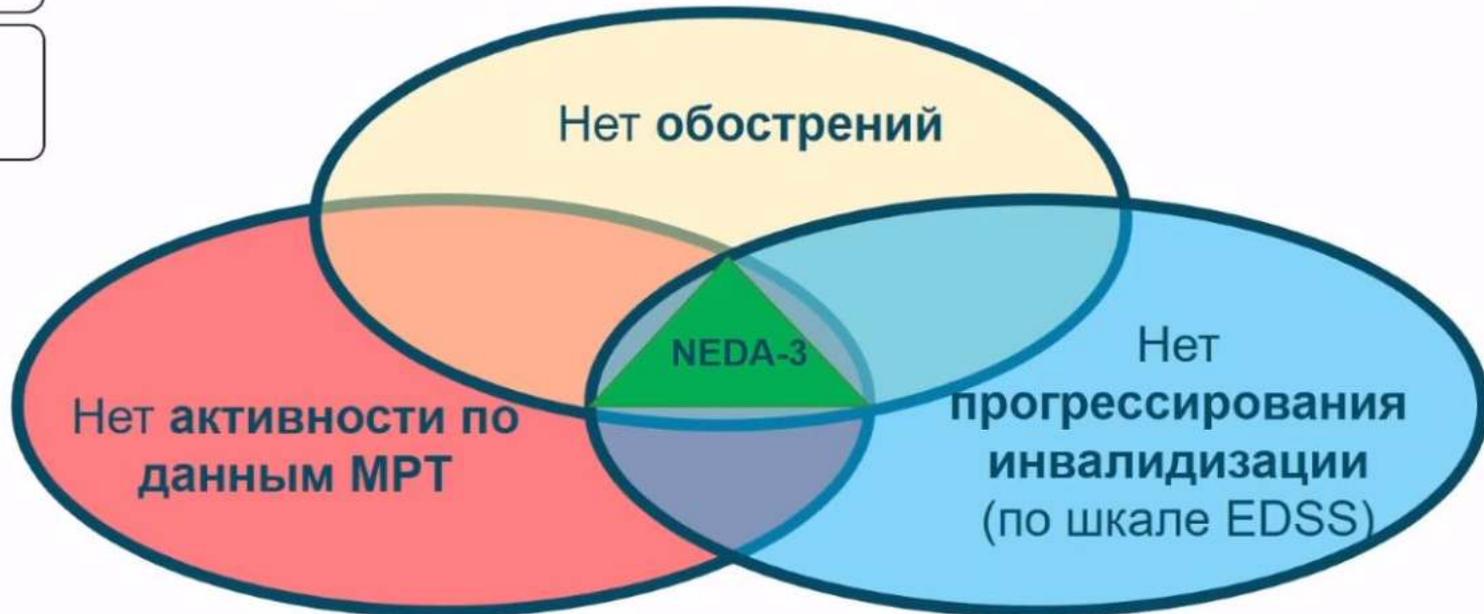


Осмотр (EDSS),  
фиксация  
обострений



MPT (T1 Gd+,  
T2, FLAIR)

- «Нет данных за активность заболевания» - No Evidence of Disease Activity – (NEDA-3)



EDSS - Расширенная шкала уровня инвалидизации  
MPT – магнитно-резонансная томография  
FLAIR - режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости

# Препараты второй линии

**Натализумаб**

300 мг



1 раз в 4-6 недель

**Алемтузумаб**

10 мг/мл



5 дней,  
через 12 мес – 3 дня

**Окерлизумаб**

600 мг



1 раз в 6 мес

**Финголимод**

500 мг капсулы



ежедневно

**Сипонимод**

0,25 мг - 2 мг



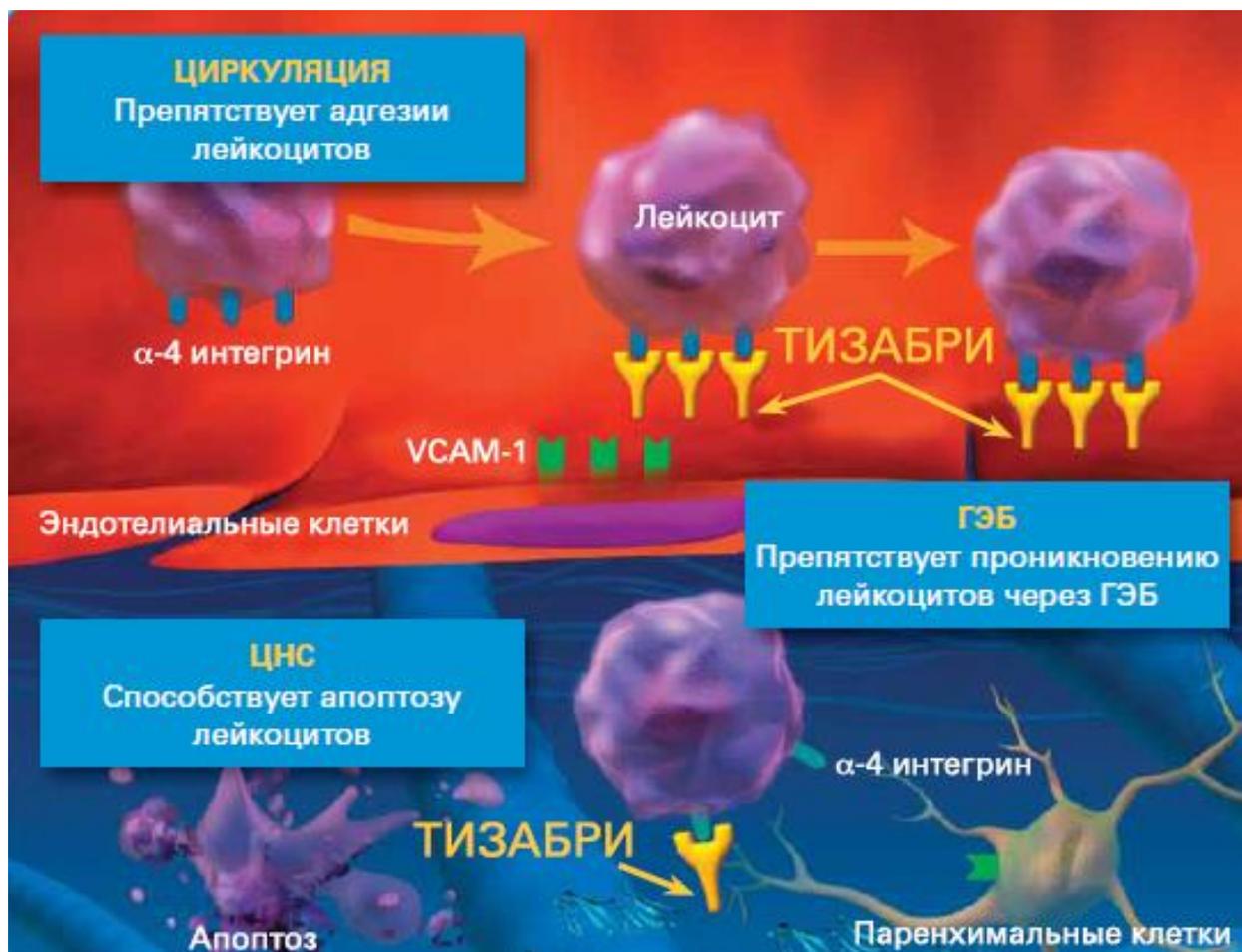
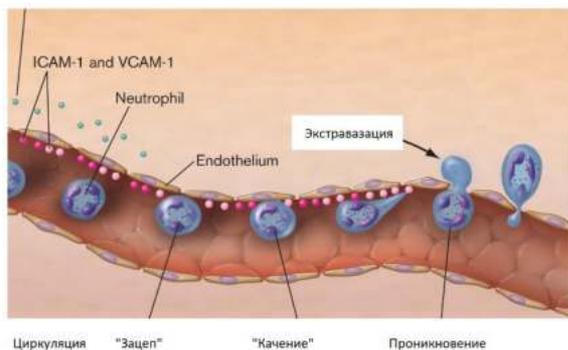
ежедневно

# Натализумаб (Тизабри®)

300 мг



1 раз в 4-6 недель



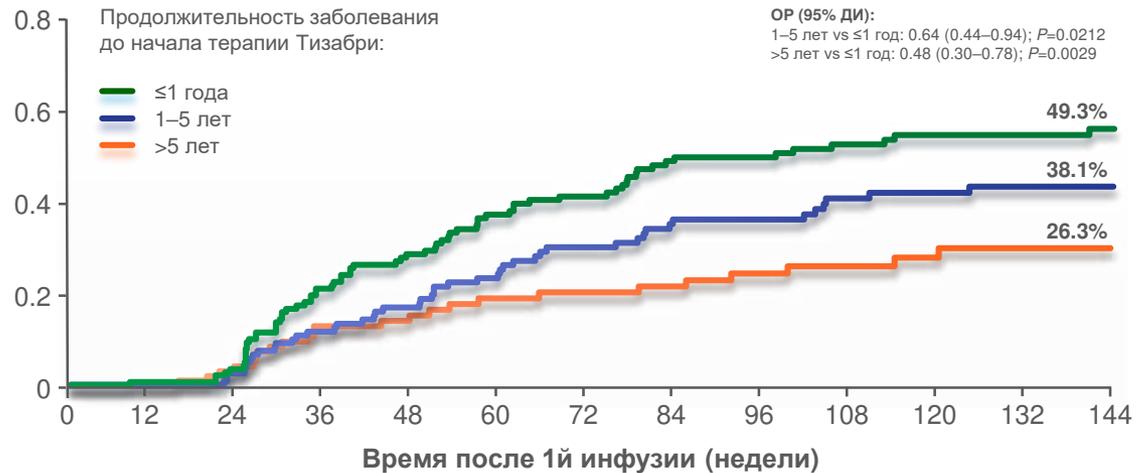
Достижение NEDA на терапии натализумабом = 37%, снижает риск обострений на 68%

# При раннем назначении Тизабри регресс инвалидизации более вероятен (данные наблюдательного регистра TOP 2017 год)

Кумулятивная вероятность уменьшения балла по EDSS, подтвержденного в течение 24 недель в течение 3-х лет терапии Тизабри



Кумулятивная вероятность уменьшения балла по EDSS



## Количество пациентов с наличием риска:

Продолжительность РС ≤ 1 года	174	151	110	87	71	54	43
Продолжительность РС 1 - 5 лет	149	135	106	84	70	56	44
Продолжительность РС > 5 лет	122	103	81	74	57	41	34

EDSS (Expanded Disability Status Scale) - расширенная шкала оценки степени инвалидизации; TOP - Tysabri Observational Program – Наблюдательное исследование Тизабри; ДИ - доверительный интервал; РС = рассеянный склероз

Spelman T et al. In Treatment-Naive Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Initiating Natalizumab Earlier Is Associated with Greater Disability Improvement Than Delaying Treatment: Real-World Results from the TYSABRI® Observational Program (TOP) Presented at AAN; April 22–28, 2017; Boston, MA. P350.

# Тизабри при планировании семьи



Тизабри не противопоказан при беременности, и при оценке соотношения риска и пользы применения препарата Тизабри во время беременности необходимо учитывать клиническое состояние пациентки, а также возможность реактивации заболевания после отмены терапии<sup>1,3</sup>

## ДО БЕРЕМЕННОСТИ



- \* Тизабри **позволяет эффективно контролировать заболевание** до зачатия<sup>1,2</sup>
- \* Пациенты, получающие Тизабри, обычно имеют **более высокую активность РС** до терапии, следует **учитывать значительный риск реактивации** болезни после прекращения терапии<sup>3</sup>

## ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ



- \* Следует проводить оценку пользы и риска с **учетом клинического состояния пациентки и возможного возобновления активности заболевания** после прекращения терапии<sup>1</sup>
- \* Данные регистра беременностей, по Тизабри **не предполагают влияния препарата на исходы беременностей у пациенток с РС**<sup>4</sup>

## ПОСЛЕ БЕРЕМЕННОСТИ



- \* **Терапию Тизабри можно возобновить после родов.** Благодаря **быстрому началу действия**<sup>5</sup> он может снизить бремя послеродового РС
- \* Тизабри выделяется с грудным молоком, и его влияние на новорожденных неизвестно. Во время терапии препаратом Тизабри кормление грудью необходимо прекратить<sup>1</sup>

РС – рассеянный склероз.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизабри ЛСР-008582/10 от 30.11.2022.
2. Butzkueven H. et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014; 85(11):1190-1197.
3. Dobson R., Giovannoni G. et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. Pract Neurol 2019;0:1-9.
4. Friend S. et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. BMC Neurology. 2016;16(1):150.
5. Kappos L. et al. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. J Neurol. 2013;260(5):1388-1395.

# Натализумаб (Тизабри®)

## Типы воздействия на иммунную систему при РС: блокирование проникновения через ГЭБ



Непрерывное применение препарата блокирует попадание иммунокомпетентных клеток в ЦНС

- **Натализумаб** – гуманизированное моноклональное антитело к CD49 (VLA-4)
- **Блокирующий эффект** на проникновение активных лимфоцитов через ГЭБ
- **Требует обязательной программы наблюдения**
- **Высокая эффективность**<sup>1</sup>
- Умеренный риск развития инфекций<sup>2</sup>
- **Относительно высокий риск оппортунистических инфекций**, в том числе ПМЛ<sup>2</sup>
- **Феномен восстановления активности** (возобновление обострений после отмены)<sup>2</sup>

**ГЭБ** – гематоэнцефалический барьер; **ПМЛ** – прогрессирующая фокальная лейкоэнцефалопатия; **NEDA**=No Evidence of Disease Activity=нет данных об активности заболевания

1. Stüve O et al. Ann Neurol. 2006;59(5):743-7. doi: 10.1002/ana.20858

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Тизабри (ЛСР-008582/10), 02 июля 2019 г.

# Натализумаб (Тизабри®)

## Особенности ведения пациента на натализумабе

### Наблюдение<sup>1</sup>



Осмотр (EDSS),  
фиксация  
обострений **x4/год**<sup>2</sup>



MPT (T1  
Gd+, T2,  
FLAIR) через 6  
месяцев,  
далее каждые  
12 месяцев<sup>2</sup>



Оценка  
безопасности



Выявление нежелательных  
реакций и приверженности



Обучение пациента

### Инфузионная реакция<sup>3</sup>

- ✓ потливость
- ✓ общая слабость
- ✓ ощущение перебоев в сердце
- ✓ бледность кожи
- ✓ тошнота
- ✓ головокружение

### Реакция гиперчувствительности<sup>3</sup>

- ✓ покраснение лица
- ✓ общий зуд тела
- ✓ появление красных зудящих пятен на коже
- ✓ затруднение дыхания
- ✓ озноб

**EDSS** - Расширенная шкала уровня инвалидизации  
**MPT** - магнитно-резонансная томография  
**FLAIR** - режим инверсии-восстановления с редукцией  
сигнала от свободной жидкости

Инструкция по медицинскому применению препарата: 1. Тизабри  
2. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1542н  
3. Namey M et al. J Infus Nurs. 2010 Mar-Apr;33(2):98-111. doi:  
10.1097/NAN.0b013e3181cfd36d  
4. Major EO et al. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):467-480. doi: 10.1016/S1474-  
4422(18)30040-1

# Натализумаб (Тизабри®)

**Прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) —**

быстро прогрессирующее инфекционное заболевание центральной нервной системы с асимметричным поражением мозга с формированием крупных очагов демиелинизации.

Вызывается активацией JC-вируса, носителем которого является около 60-80 % населения.

Заболевание начинается постепенно, несёт угрозу жизни.

## С момента введения обновленной программы управления рисками частота ПМЛ остаётся стабильной<sup>1</sup>

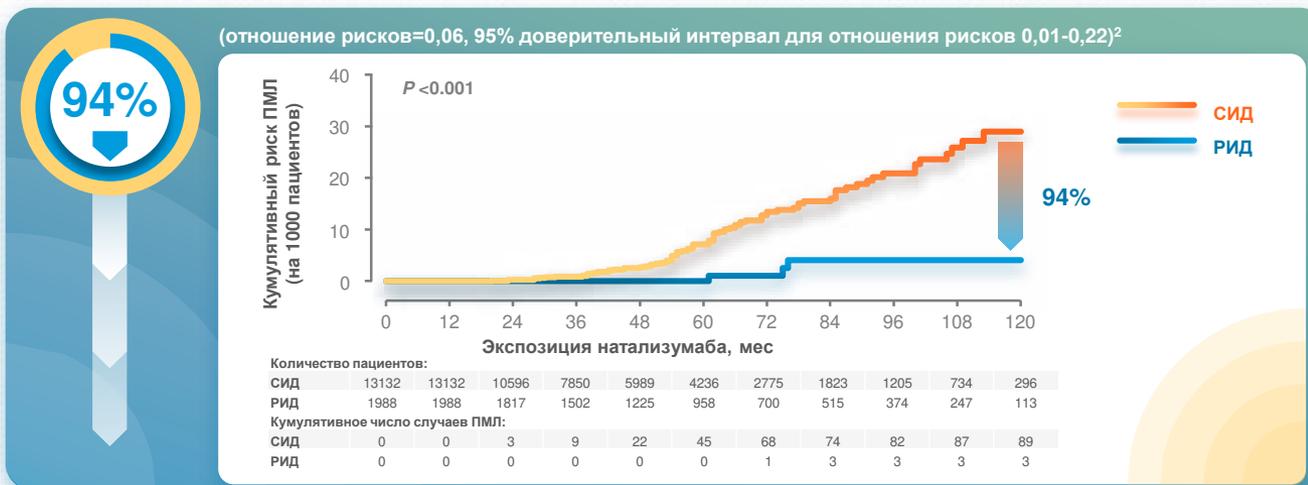


ПМЛ = прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; JCV = John Cunningham virus - вирус Джона Каннингема (JC)

1. Giovannoni G., et al. Updated Incidence of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Its Relationship with the Pattern of Natalizumab Exposure over Time. P84, presented at European Charcot Foundation - 2019 Annual Symposium, November 21, 2019, Baveno, Italy

2. Внутренние данные Biogen от: 31.10.2015, 30.09.2016, 30.11.2017, 31.05.2018, 31.08.2019

# РАСШИРЕННЫЙ ИНТЕРВАЛ ДОЗИРОВАНИЯ<sup>1</sup> снижает риск ПМЛ у JCV+ пациентов на 94% по сравнению со стандартным интервалом дозирования<sup>2</sup>



Эффективность препарата Тизабри при применении с РИД в настоящее время не доказана, таким образом, отношение польза/риск для РИД не известно<sup>2</sup>

РИД=расширенный интервал дозирования - 1 раз в 6 недель, СИД=стандартный интервал дозирования – 1 раз в 4 недели, АТ=антитело, JCV=вирус Джона Каннингема; ПМЛ = прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

1 Zhovtis Ryerson, L, et al. "Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing." Neurology (2019): 10-1212.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизабри ЛСР-008582/10 от 04.06.2020

# Алемтузумаб (Лемтрада®)

Алемтузумаб

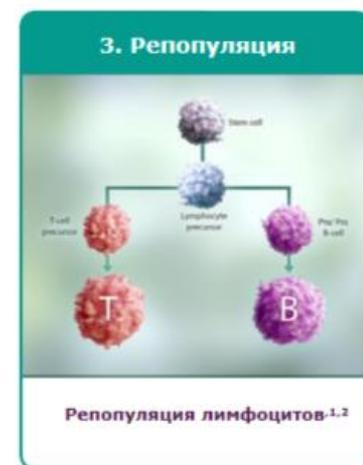
10 мг/мл



5 дней,

через 12 мес – 3 дня

Предполагаемый механизм действия алемтузумаба при РС  
воздействие на Т и В клетки<sup>1-2</sup>



Алемтузумаб – гуманизированное моноклональное антитело к гликопротеину CD52

Достижение NEDA на терапии алемтузумабом = 32-39%, снижает риск обострений на 49-55%

# Алемтузумаб (Лемтрада®)

## Типы воздействия на иммунную систему при РС: неселективная иммунорекогституция



Краткосрочный курс  
приводит к  
рекогституции  
(«перезагрузке»)  
иммунной системы

- Алемтузумаб – гуманизированное моноклональное антитело к CD52<sup>1</sup>
- Значительная деплеция иммунных клеток (Т- и В-лимфоциты, моноциты, другие)<sup>1</sup>
- **Высокая эффективность**<sup>1,2</sup>
- **Умеренный риск развития инфекций**<sup>1</sup>
- **Относительно низкий риск оппортунистических инфекций** (герпес, листериоз), в том числе ПМЛ<sup>1</sup>
- **Высокий риск аутоиммунных осложнений**<sup>1</sup>
- **Повышение риска развития онкопатологии**<sup>1</sup>

ПМЛ – прогрессирующая  
фокальная лейкоэнцефалопатия;  
NEDA=No Evidence of Disease  
Activity=нет данных об активности  
заболевания

1 Cohen JA et al. Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28

2 Sorensen PS, et al. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419836913. doi:10.1177/1756286419836913

Достижение NEDA на терапии алемтузумабом = 32-39%, снижает риск обострений на 49-55%

# Алемтузумаб (Лемтрада®)

## Особенности ведения пациента на алемтузумабе

### Наблюдение<sup>1</sup>



Осмотр (EDSS),  
фиксация  
обострений **x4/год**<sup>2</sup>



MPT (T1 через 6  
Gd+, T2, месяцев,  
FLAIR) далее каждые  
12 месяцев<sup>2</sup>



Оценка  
безопасности



Выявление нежелательных  
реакций и приверженности



Обучение пациента

### Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура<sup>3</sup>:

- ✓ легко возникающие кожные и подкожные кровоизлияния
- ✓ спонтанные носовые кровотечения
- ✓ обильные и нерегулярные менструальные кровотечения

### Нефропатии<sup>4</sup>:

- ✓ острая лихорадка
- ✓ повышение артериального давления
- ✓ отеки

### Аутоиммунный тиреоидит (гипотиреоз)<sup>5</sup>:

- ✓ вялость, заторможенность
- ✓ отечность
- ✓ истончение и выпадение волос

### Мигренозные головные боли при введении<sup>6</sup>

### Листерийная инфекция<sup>7</sup>:

- ✓ лихорадка
- ✓ боли в животе
- ✓ снижение уровня сознания

Инструкция по медицинскому применению препарата: 1. Лемтрада 2. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1542н 3. Lambert C et al. Acta Neurol Belg. 2018;118(1):7–11. doi:10.1007/s13760-018-0882-3 4. Bekkering GE et al. BMJ. 2019 May 14;365:l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006. 5. Phelps R et al. Mult Scler. 2019;25(9):1273–1288. doi:10.1177/1352458519841829 6. Havrdova E et al. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:1423–1437. doi:10.2147/TCRM.S143509 7. Hernandez-Milian A et al. Biomed Res Int. 2014;2014:358051. doi:10.1155/2014/358051

После курса инфузий каждый месяц в течение 4х лет – сдавать анализы!

# Алемтузумаб (Лемтрада®)

## Особенности ведения пациента на алемтузумабе

### Наблюдение<sup>1</sup>



Осмотр (EDSS),  
фиксация  
обострений **x4/год**<sup>2</sup>



MPT (T1 через 6  
Gd+, T2, месяцев,  
FLAIR) далее каждые  
12 месяцев<sup>2</sup>



Оценка  
безопасности



Выявление нежелательных  
реакций и приверженности



Обучение пациента

**Соблюдение специфической диеты** в течение двух недель до, на фоне и в течение месяца после терапии, в том числе **полное ограничение**<sup>3</sup>:

- ✓ любых молочных продуктов, мягких сыров
- ✓ свежей рыбы и пресервов,
- ✓ мясных полуфабрикатов (сосиски, пельмени и проч.)
- ✓ любой, не требующей термической обработки продукции

**Тактика проведения инфузии**<sup>1</sup>:

- ✓ перед инфузией необходимо поесть и выпить достаточное количество жидкости
- ✓ необходимо также посетить туалет
- ✓ инфузия будет продолжаться до 6 часов (иногда дольше)
- ✓ о всех возникающих неприятных ощущениях необходимо сообщать медсестре / врачу (тошнота, головокружения, затруднение дыхания, потливость, зуд, озноб)

EDSS - Расширенная шкала уровня инвалидизации

MPT – магнитно-резонансная томография

FLAIR - режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости

Инструкция по медицинскому применению препарата: 1. Лемтрада

2. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1542н4.

3.FAO/WHO. Microbiological Risk Assessment Series. 2014:4;1–78

После курса инфузии каждый месяц в течение 4х лет – сдавать анализы!

# Алемтузумаб (Лемтрада®)

## Алемтузумаб

10 мг/мл



5 дней,  
через 12 мес – 3 дня

## Важные определённые риски терапии

Нежелательное явление	Частота наблюдения	Наиболее часто наблюдается
Инфузионные реакции	>90 %	Во время инфузии и в течение 24 часов после
Инфекции	66-77%	На первом году
Заболевания щитовидной железы	30-41 %	Первые 3 года Начало через 6-61 мес.
Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	1-3 %	Начало 1-34 мес.
Нефропатия	0,3 %	Начало 3-39 мес.

# Окерлизумаб (Окревус®)

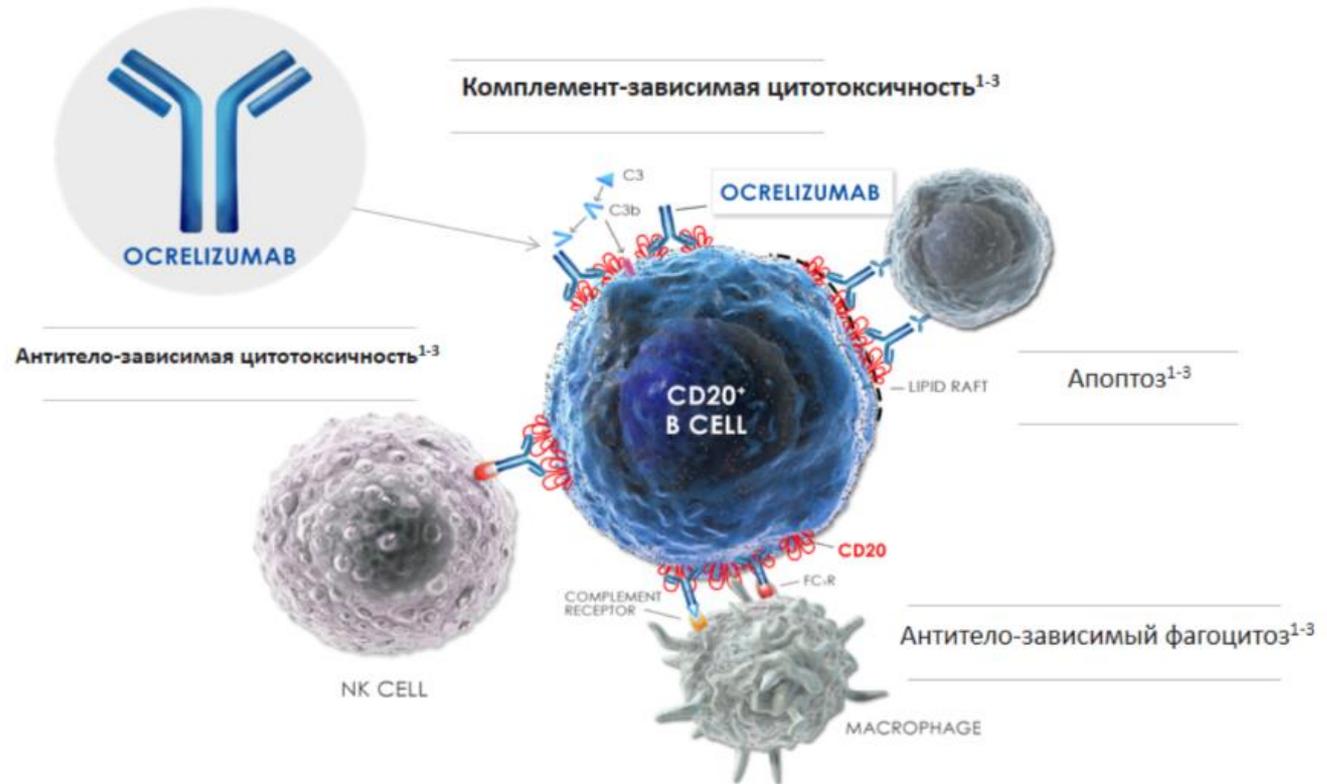
Оккерлизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое вызывает селективное истощение популяции CD20<sup>+</sup> В-клеток посредством ряда механизмов

## Оккерлизумаб

600 мг



1 раз в 6 мес



1. Jaglowski SM, et al. *Blood* 2010;116:3705–14. 2. Winiarska M, et al. *Front Biosci* 2011;16:277–306. 3. Klein C, et al. *MAbs* 2013;5:22–33.

Достижение NEDA на терапии оккерлизумабом = 48%, снижает риск обострений до 70%

# Окерлизумаб (Окревус®)

## Типы воздействия на иммунную систему при РС: селективная иммуносупрессия



Периодическое  
применение  
препарата подавляет  
иммунный ответ

- Окрелизумаб - гуманизированное моноклональное антитело к CD20<sup>1</sup>
- Селективная иммуносупрессия – подавление аутоиммунных клонов В-лимфоцитов<sup>1</sup>
- Требуется обязательной программы наблюдения
- Высокая эффективность<sup>1</sup>
- Умеренный риск развития инфекций<sup>1</sup>
- Относительно низкий риск оппортунистических инфекций, в том числе ПМЛ<sup>1</sup>
- Потенциальные онкологические риски<sup>2-3</sup>
- Потенциальная низкая эффективность вакцинаций<sup>4</sup>

ПМЛ – прогрессирующая  
фокальная лейкоэнцефалопатия;  
NEDA=No Evidence of Disease  
Activity=нет данных об активности  
заболевания

1 Hauser SL et al. N Engl J Med. 2017;376(3):221-34. doi: 10.1056/NEJMoa1601277  
2 Gelfand JM et al. Neurotherapeutics. 2017 Oct;14(4):835-841. doi: 10.1007/s13311-017-0557-4  
3 Lebrun C et al. CNS Drugs. 2018 Oct;32(10):939-949. doi: 10.1007/s40263-018-0564-y  
4 Zheng C, et al. CNS Drugs. 2020 Sep;34(9):879-896. doi: 10.1007/s40263-020-00756-y

# Окерлизумаб (Окревус®)

## Особенности ведения пациента на окрелизумабе

### Наблюдение<sup>1</sup>



Осмотр (EDSS),  
фиксация  
обострений

**x4/год**<sup>2</sup>



MPT (T1  
Gd+, T2,  
FLAIR) через 6  
месяцев,  
далее каждые  
12 месяцев<sup>2</sup>



Оценка  
безопасности



Выявление нежелательных  
реакций и приверженности



Обучение пациента

### Инфузионная реакция<sup>3</sup>

- ✓ потливость
- ✓ общая слабость
- ✓ ощущение перебоев в сердце
- ✓ бледность кожи
- ✓ тошнота
- ✓ головокружение

### Реакция гиперчувствительности<sup>3</sup>

- ✓ покраснение лица
- ✓ общий зуд тела
- ✓ появление красных зудящих пятен на коже
- ✓ затруднение дыхания
- ✓ озноб

Инструкция по медицинскому применению препарата: 1. Окревус

2. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1542н

3. Namey M et al. J Infus Nurs. 2010 Mar-Apr;33(2):98-111. doi: 10.1097/NAN.0b013e3181cfd36d

4. Major EO et al. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):467-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30040-1

# Окерлизумаб (Окревус®)

## Окерлизумаб

600 мг



1 раз в 6 мес

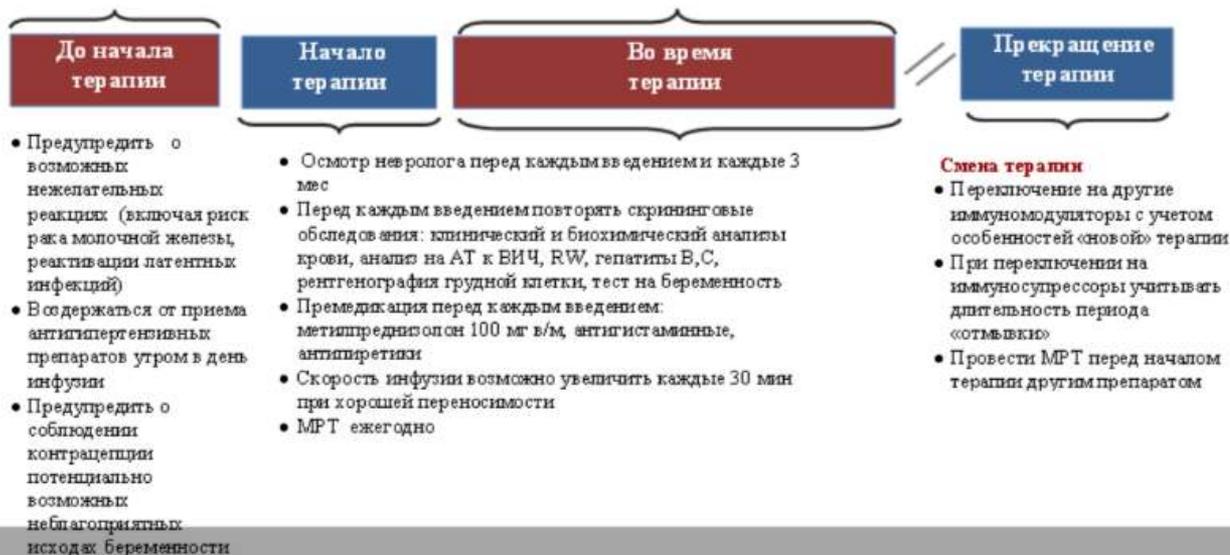
## Рекомендации по мониторингу безопасности терапии Окерлизумаб

### В пределах 4-х недель

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Общий анализ мочи
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Рентгенография грудной клетки
- Исследование Т-клеточного иммунитета для исключения иммунодефицита (CD4+, CD8+ клетки)
- МРТ
- Отрицательный тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом
- Провести стандартный маммологический скрининг, при необходимости консультация онкогинеколога

### Предупредить пациента:

- Сообщать о симптомах инфекции
- Избегать вакцинации живыми вакцинами
- Сообщать о нежелательных реакциях
- Следить за контрацепцией/избегать беременности по крайней мере 6 мес после введения препарата



# Недавно зарегистрирован

## Дивозилимаб (Ивлизи)

500 мг



1 раз в 6 мес

Зарегистрирован 24.03.2023

Компания «Биокад»

Анти CD-20 моноклональное антитело

Особые указания согласно инструкции:

- Инфузионные реакции
- Аллергические реакции гиперчувствительности
- Инфекции
- Риск новообразований

# Препараты второй линии в таблетках

## Финголимод

---

500 мг капсулы



ежедневно

## Сипонимод

---

0,25 мг - 2 мг



ежедневно

## Кладрибин

---

10 мг в табл



Курсовый приём

# Финголимод (Гилениа®)

## Типы воздействия на иммунную систему при РС: блокирование выхода лимфоцитов из узла



Непрерывное  
применение  
препарата блокирует  
выход лимфоцитов  
из лимфоузла

- Финголимод – агонист сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1, 3, 4 и 5 типов
- **Блокирующий эффект** на выход активированных Т-лимфоцитов из лимфатического узла
- **Требует обязательной программы наблюдения**
- Хорошая **эффективность**<sup>1</sup>
- Умеренный риск развития инфекций<sup>2</sup>
- **Умеренный риск оппортунистических инфекций**, в том числе ПМЛ<sup>2</sup>
- **Ребаунд-эффект** (резкое увеличение числа обострений после отмены терапии)<sup>2</sup>

ПМЛ – прогрессирующая  
фокальная лейкоэнцефалопатия;  
NEDA=No Evidence of Disease  
Activity=нет данных об активности  
заболевания

1. Francis G et al. Mult Scler 2014;20:471–80. doi: 10.1177/1352458513500551.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Гилениа (ЛСР-008272/10), 12.04.2017

Достижение NEDA на терапии финголимодом = 33%, снижает риск обострений 54-60%

# Финголимод (Гилениа®)

## Особенности ведения пациента на финголимоде

### Наблюдение<sup>1</sup>



Осмотр (EDSS),  
фиксация  
обострений **x4/год**<sup>2</sup>



MPT (T1  
Gd+, T2,  
FLAIR) через 6  
месяцев,  
далее каждые  
12 месяцев<sup>2</sup>



Оценка  
безопасности



Выявление нежелательных  
реакций и  
приверженности<sup>3,4</sup>



Обучение пациента

### Нарушения ритма сердца (чаще при приеме 1 дозы):

- ✓ головокружения
- ✓ тошнота
- ✓ чувство тяжести в грудной клетке
- ✓ бледность кожи

### Базально-клеточный рак кожи:

- ✓ гладкий полушаровидный узел, в центре - углубление
- ✓ восковидно-блестящая бляшка с приподнятыми краями

### Задняя обратимая энцефалопатия:

- ✓ угнетение сознания
- ✓ головная боль
- ✓ выпадение полей зрения (эффект «шор»)

### Отек диска зрительного нерва:

- ✓ прогрессирующее снижение зрения

**EDSS** - Расширенная шкала уровня инвалидизации

**MPT** - магнитно-резонансная томография

**FLAIR** - режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости

Инструкция по медицинскому применению препарата: 1. Гилениа

2. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1542н

3. Yoshii F et al. Clin Exp Neuroimmunol. 2017;8(3):233–243. doi:10.1111/cen3.12397

4. Druart C et al. Patient Relat Outcome Meas. 2017;9:1–10. doi:10.2147/PROM.S122401

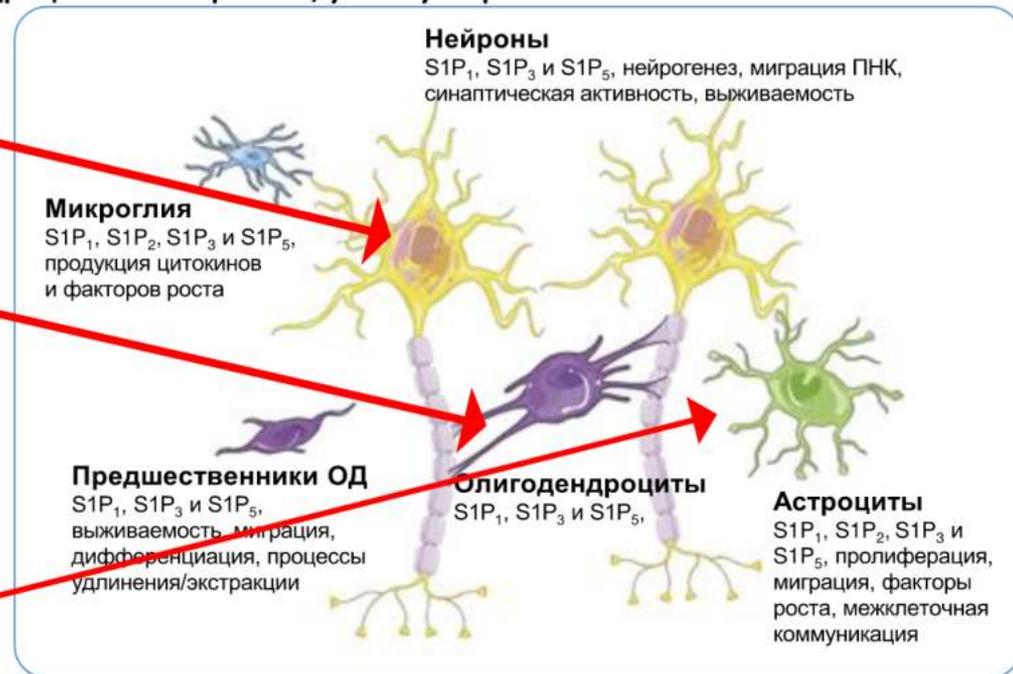
# Сипонимод (Кайендра®)

S1P рецепторы широко представлены в ЦНС, обеспечивая как про-, так и противовоспалительные эффекты

Четыре из 5 типов рецепторов обнаружены в ЦНС (S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub> и S1P<sub>5</sub>).

Они экспрессируются на нейронах, астроцитах, олигодендроцитах и микроглии, участвуя в различных звеньях патогенеза РС.

- S1P<sub>1</sub> стимулирует **удлинение аксонов и дендритов**, S1P<sub>2</sub> и S1P<sub>3</sub> **ингибируют данный процесс**
- S1P<sub>5</sub> повышают **выживаемость зрелых олигодендроцитов и стимулируют процесс миелинизации**
- S1P<sub>1</sub> и S1P<sub>3</sub> участвуют в процессе **миграции астроцитов**, а также, вероятно, в **пролиферации астроцитов и астроглиозе**



ЦНС — центральная нервная система; ПНК — предшественник нервной клетки; ПО — предшественник олигодендроцита;

S1PR — рецепторы сфингозин-1-фосфата

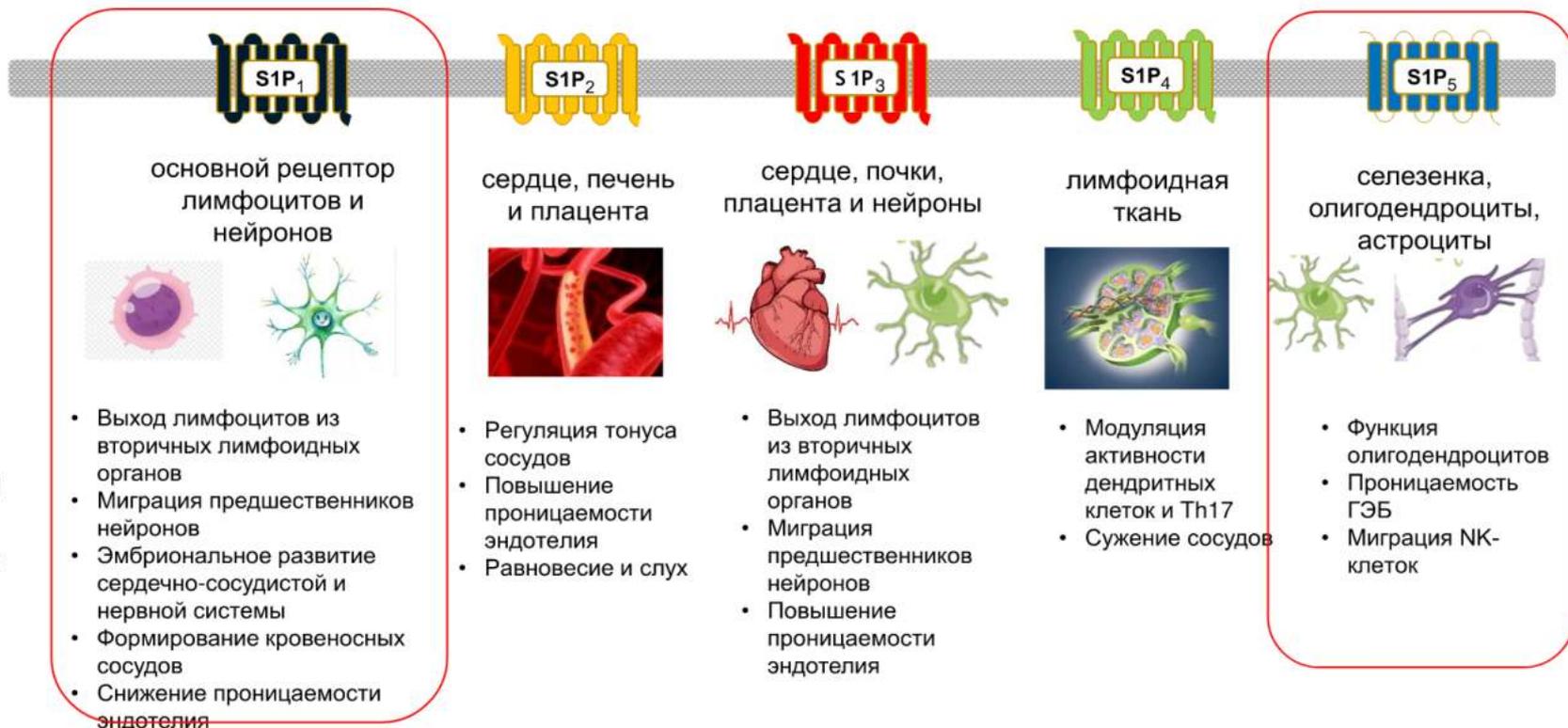
O'Sullivan S, et al. *Neuropharmacology*. 2017;113(Pt B):597-607.

Рисунки адаптированы из публикации O'Sullivan S, et al. 2017



# Сипонимод (Кайендра®)

## Роль и распределение S1P рецепторов в организме



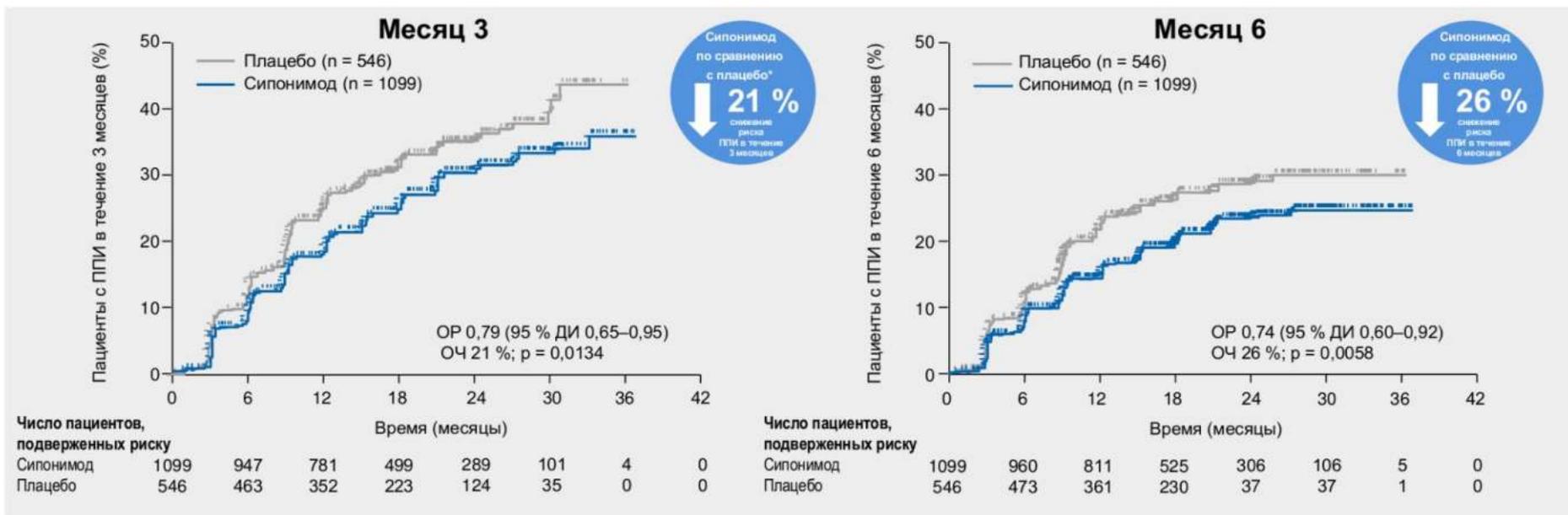
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер  
ЦНС - центральная нервная система  
NK-клетки - естественные киллеры  
S1P - сфингозин-1-фосфат

1. Chun J, et al. *Pharmacol Rev.* 2002;54:265–9
2. Strub GM, et al. *Adv Exp Med Biol.* 2010;688:141-55
3. Camm J, et al. *Am Heart J.* 2014;168(5):632–44



# Сипонимод (Кайендра®)

Влияние сипонимода на замедление прогрессирования инвалидизации в популяции пациентов с ВПРС (исследование EXPAND)



**У пациентов с ВПРС применение сипонимода достоверно уменьшило риск ППИ† в течение 3 месяцев на 21% и в течение 6 месяцев на 26% по сравнению с плацебо**

\*Время до ППИ в течение трех месяцев, рассчитанное по шкале EDSS, являлось основной конечной точкой в исследовании EXPAND. †ППИ определяется как увеличение на 1 балл показателя по шкале EDSS при исходном значении 3,0–5,0, или на 0,5 балла при исходном значении 5,5–6,5, подтвержденное во время запланированного визита не ранее, чем через 3 месяца.

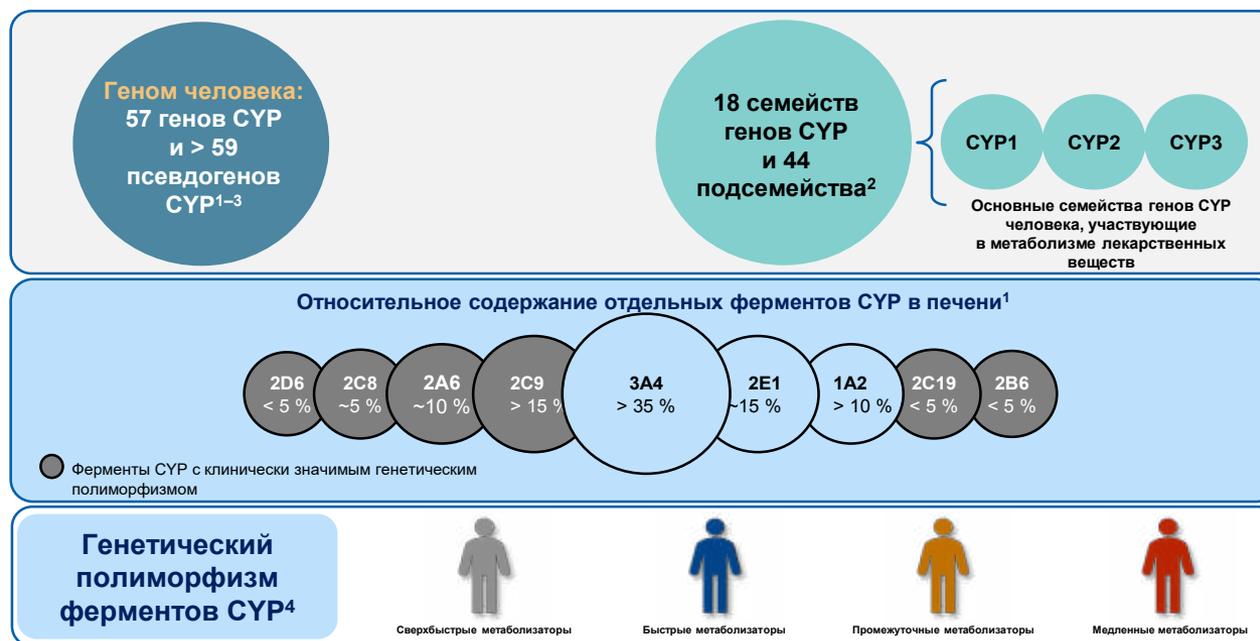
ППИ — подтвержденное прогрессирование инвалидизации; ДИ — доверительный интервал; EDSS — расширенная шкала оценки степени инвалидизации; ОР — отношение рисков; ОЧ — отношение частот; ВПРС — вторично-прогрессирующий РС.

**Сипонимод (Кайендра®)**

**Генотипирование**

# Сипонимод (Кайендра®)

Цитохром Р450 (СУР): основные ферменты, участвующие в метаболизме и биоактивации лекарственных веществ



Основные семейства генов СУР человека, участвующие в метаболизме лекарственных веществ, включают ряд полиморфных ферментов СУР, что обуславливает существование различных фенотипов (определяющих метаболический статус)

СУР — цитохром Р450

1. Pelkonen A, et al. *Arch Toxicol.* 2008;82:667–715; 2. Fanni D, et al. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27(1):5-13; 3. Wang JF and Chou KC. *Curr Drug Metab.* 2010;11(4):342-346. 4. Goh LL, et al. *PLoS One.* 2017;12:e0169233.

# Полиморфизм CYP2C9 обуславливает существование 6 различных генотипов (3 различных фенотипов)



CYP2C9 отвечает за метаболический клиренс 15 % всех лекарственных веществ, подвергающихся первой фазе метаболизма<sup>3</sup>

\* Результаты фармакогенетического исследования CYP2C9<sup>1</sup> показали, что носители генотипа CYP2C9\*1/\*2 являются быстрыми метаболизаторами применительно к метаболизму сипонимода; CYP — цитохром P450; ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы<sup>2</sup>  
1. Gardin A, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58:349–361; 2. Novartis Data on File (Huth F, et al. *Clin Pharm Ther.* 2019 (manuscript accepted); 3. Glaenzel U, et al. *Drug Metab. Disp.* 2018;46:1001–1013.

# Кладрибин (Мавенклад®)

## Типы воздействия на иммунную систему при РС: селективная иммунореконституция<sup>1</sup>



Краткосрочный курс  
приводит к  
реконституции  
(«перезагрузке»)  
иммунной системы

- Кладрибин в таблетках - аналог 2'-дезокси-аденозина<sup>1</sup>
- Частичная деплеция Т- и В-клеток, в том числе В-клеток памяти<sup>1</sup>
- **Высокая** эффективность<sup>1,3</sup>
- **Умеренный риск** развития инфекций<sup>1</sup>
- **Относительно низкий риск оппортунистических инфекций** (нет случаев ПМЛ)<sup>1-2</sup>
- Риски развития **онкопатологии не отличаются** от популяционных<sup>1-2</sup>

ПМЛ – прогрессирующая  
фокальная лейкоэнцефалопатия;  
NEDA=No Evidence of Disease  
Activity=нет данных об активности  
заболевания

1 Giovannoni G N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):416–426. doi: 10.1056/NEJMoa0902533

2 Giovannoni G Mult Scler. 2018 Oct;24(12):1594-1604. doi: 10.1177/1352458517727603

3 Sorensen PS, et al. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419836913. doi:10.1177/1756286419836913

Достижение NEDA на терапии кладрибином = 47%, снижает риск обострений до 70%

# Кладрибин (Мавенклад®)

МАВЕНКЛАД®

МОНИТОРИНГ

	до терапии	месяц 1	месяц 2	месяц 3	месяц 4	месяц 5	месяц 6	месяц 7	месяц 8	месяц 9	месяц 10	месяц 11	месяц 12
ГОД 1	МРТ/ТВ/НВУ/НВУ число лимфоцитов**	Лечение	Лечение	Число лимфоцитов <sup>†</sup>	НЕ ТРЕБУЕТСЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ <sup>††</sup>			Число лимфоцитов <sup>†</sup>	НЕ ТРЕБУЕТСЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ <sup>††</sup>				
ГОД 2	ТВ/НВУ/НВУ число лимфоцитов**	Лечение	Лечение	Число лимфоцитов <sup>†</sup>				Число лимфоцитов <sup>†</sup>					
ГОД 3	ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ 2 КУРСОВ, ДАЛЬНЕЙШИЙ ПРИЕМ МАВЕНКЛАД® в течение 3 и 4 года не требуется <sup>1</sup>												
ГОД 4													

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**  
в зависимости от массы тела пациента в течение каждого года лечения<sup>1</sup>

**РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА**  
МАВЕНКЛАД® (таблетки по 10 мг),  
ПО ДНЯМ НЕДЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ<sup>1</sup>

ЧИСЛО ТАБЛЕТОК (ПО 10 МГ КАЖДАЯ) В НЕДЕЛЮ

ДИАПАЗОН МАССЫ ТЕЛА, КГ	1 НЕДЕЛЯ ТЕРАПИИ	2 НЕДЕЛЯ ТЕРАПИИ
40 - <50	4	4
50 - <60	5	5
60 - <70	6	6
70 - <80	7	7
80 - <90	8	7
90 - <100	9	8
100 - <110	10	9
≥ 110	10	10

ОБЩЕЕ ЧИСЛО ТАБЛЕТОК В НЕДЕЛЮ	ДЕНЬ 1	ДЕНЬ 2	ДЕНЬ 3	ДЕНЬ 4	ДЕНЬ 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства МАВЕНКЛАД®

# Кладрибин (Мавенклад®)

## Особенности ведения пациента на кладрибине

### Наблюдение<sup>1</sup>



Осмотр (EDSS),  
фиксация  
обострений **x4/год**<sup>2</sup>



MPT (T1  
Gd+, T2,  
FLAIR) через 6  
месяцев,  
далее каждые  
12 месяцев<sup>2</sup>



Оценка  
безопасности



Выявление нежелательных  
реакций и приверженности



Обучение пациента

### Реакция гиперчувствительности<sup>1</sup>

- ✓ покраснение лица
- ✓ общий зуд тела
- ✓ появление красных зудящих пятен на коже
- ✓ затруднение дыхания

### Тяжелые инфекционные заболевания<sup>3</sup>:

- ✓ **herpes zoster** – везикулезные высыпания, сопровождающиеся выраженным зудом

Инструкция по медицинскому применению препарата: 1. Мавенклад

2. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1542н

3. Holmøy T et al. Expert Opin Pharmacother. 2017 Oct;18(15):1627-1635. doi: 10.1080/14656566.2017.1372747.

4. Major EO et al. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):467-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30040-1

Строгая контрацепция в течение терапии и 6 месяцев после

# И это ещё не всё

Ожидают регистрации\*

**Офатумумаб**

20 мг



1 раз в мес

**Понесимод** **Озанимод**



**Митоксантрон\*\***

**Стволовые клетки\*\***

**Иммуноглобулины\*\*\*\***

# Мониторинг безопасности ПИТРС при лечении РС (РФ, 2018)

Требования к мониторингу, доп. мониторинг	ИФН-бета	ГА	Терифлуномид	Диметилфумарат	Натализумаб	Финголимод	Алемтузумаб	Окрелизумаб
Кровь (общий анализ)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Функция печени	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Функция щитовидной железы	✓						✓	
Латентный ТБ			✓				✓	
АД			✓			✓	✓	
ЭКГ						✓	✓	
Инфекции			✓	✓	✓	✓	✓	✓
ЭНМГ (при полинейропатии)			✓					
Функция почек				✓	✓		✓	
Уровень лимфоцитов				✓	✓			✓
Функция ЖКТ				✓				
АТ к JCV					✓			
Зрение						✓		
Скрининг пациенток на вирус папилломы человека							✓	
Маммологический скрининг								✓
Способ введения	инъекция	инъекция	внутри	внутри	инфузия	внутри	инфузия	инфузия

- Мониторинг безопасности при использовании ПИТРС I-ой линии

Препараты	НЯ требующие мониторинга
Интерфероны	ГПС; реакции в месте инъекций; легкая лейко -, лимфо- и нейтропения; повышение уровней трансаминаз; депрессия; образование нейтрализующих АТ
Глатирамера Ацетат	Немедленные инъекционные реакции (одышка, ощущение сердцебиения, приливы), реакции в месте инъекций, легкая лейко-и тромбоцитопения, повышение уровней трансаминаз
ДМФ	Желудочно-кишечные симптомы, кожная гиперперфузия (приливы), лейко- и лимфопени, повышение уровней трансаминаз, ПМЛ
Терифлуномид	Желудочно-кишечные симптомы, лейко- и лимфопения, повышение уровней трансаминаз, оппортунистические инфекции
Финголимод	Брадикардия или брадиаритмия, макулярный отек, АГ, лейко- и лимфопения, повышение уровней трансаминаз, вирусные инфекции, ПМЛ, гемофагоцитарный синдром, новообразования кожи

- ГПС=гриппоподобный синдром, АТ=антитело, ПМЛ=прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, НЯ=нежелательные явления, АГ=артериальная гипертензия

- **Мониторинг безопасности при использовании высокоэффективных ПИТРС**

Препараты	НЯ требующие мониторинга
Кладрибин	Головная боль и миалгии, вирусные инфекции, лейко- и лимфопения, повышение уровней трансаминаз, потенциальный риск злокачественных новообразований
Натализумаб	ПМЛ, инфузионные реакции, ГВИ, инфекции мочевыводящих путей, повышение уровней трансаминаз, образование нейтрализующих АТ
Алемтузумаб	Инфузионные реакции, респираторные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, синдром высвобождения цитокинов, вирусные и оппортунистические инфекции (ЦМВ, ГВИ, листериоз, кандидоз), лейко-, лимфо- и нейтропения, аутоиммунные заболевания (тиреоидит, ИТП, гломерулонефрит, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения, гемофагоцитарный синдром)
Окрелизумаб	Инфузионные реакции, респираторные инфекции, вирусные инфекции и их реактивация (HBV, ГВИ), лейко- и лимфопения, гипогаммаглобулинемия, повышение уровней трансаминаз
Митоксантрон*	Кардиотоксичность и связанная с ней сердечная недостаточность, миелотоксичность, лейкоз, инфекции (бактериальные, вирусные и оппортунистические), желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота), повышение уровней трансаминаз, некроз тканей после экстравазации, репродуктивная токсичность

\*Не зарегистрированы в РФ для лечения РС

- ГВИ=герпес вирусные инфекции, ИТП=идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ЦМВ=цитомегало вирус, HBV=вирус гепатита В, ПМЛ=прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ГВИ=Герпес-вирусные инфекции

1. Клинические рекомендации Европейского общества неврологов по Рассеянному склерозу. Проект. 2018 год. Электронный ресурс: <https://www.euroimn.org/eds.html>. Дата доступа 01.05.19

2. Förster, Mewitz, et al. "Managing risks with immune therapies in multiple sclerosis." *Drug safety* (2010): 1-15.

## Наиболее значимые нежелательные явления терапии (данные клинических исследований и регистров)

	Окрелизумаб <sup>1,2</sup>	Кладрибин <sup>3</sup>	Алемтузумаб <sup>3</sup>	Натализумаб <sup>3</sup>	Финголимод <sup>3</sup>	Терифлуномид <sup>3</sup>
Инфекции	 54,0%	 51,8%	 70,9%	 73,7%	 65,1%	 61,7%
Тяжелые инфекции	 2,7%	 2,5%	 2,7%	 2,4%	 1,6%	 2,2%
Герпес	 5,5%	 7,9%	 15,7%	 8,0%	 9,0%	 0,5%
ПМЛ	 редко	 0%	 редко	 0,21%	 0,01%	 редко
Лимфопения	 2,6%	 0,7%	 52,1%	 0%	 18,0%	 0%

Данные разных клинических исследований не могут напрямую сравниваться между собой из-за отличий в дизайне исследования и/или популяций пациентов

1 Ng HS, et al Expert Opin Drug Saf. 2020 Sep;19(9):1069-1094. 2 Cook S et al. Mult Scler Relat Disord 2019;29:157-67

3 Vermersch P, et al. Clin Ther. 2019 Feb;41(2):249-260.e18. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.12.015.

## Злокачественные новообразования и аутоиммунные заболевания (данные клинических исследований и регистров)

Окрелизумаб	Кладрибин	Алемтузумаб	Натализумаб	Финголимод	Терифлуномид
Количество случаев на 100 пациенто-лет			Количество случаев на 100 пациенто-лет		
 0,40 <sup>1</sup>	 0,29 <sup>1</sup>	 0,37 <sup>1</sup>	 0,32 <sup>1</sup>	 0,40 <sup>1</sup>	 0,20 <sup>1</sup>
<b>онкологическая патология</b>					
 ???	 2% <sup>3</sup>	 47% <sup>3</sup>	 0% <sup>3</sup>	 0% <sup>3</sup>	 0% <sup>3</sup>
<b>аутоиммунные заболевания</b>					

Данные разных клинических исследований не могут напрямую сравниваться между собой из-за отличий в дизайне исследования и/или популяций пациентов

<sup>1</sup> Cook S et al. Mult Scler Relat Disord 2019;29:157–67. <sup>2</sup> Ng HS, et al Expert Opin Drug Saf. 2020 Sep;19(9):1069-1094.

<sup>3</sup> Vermersch P, et al. Clin Ther. 2019 Feb;41(2):249-260.e18. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.12.015

# Доля пациентов с РС, достигших целевых показателей (NEDA-3) через 2 года<sup>a</sup>



**Данные разных клинических исследований не могут напрямую сравниваться между собой из-за отличий в дизайне исследования и/или популяций пациентов**

<sup>a</sup>NEDA is defined as no relapses, no 3-month confirmed CDP, no new T1 Gd+ lesions and no new enlarging or enlarged T2 lesions on cranial MRI (except CLARITY, CARE-MS I and CARE-MS II: based on no 6-month CDP) CDP, confirmed disability progression, DMD, disease-modifying drug, Gd+, gadolinium-enhancing, IFN, interferon, MRI, magnetic resonance imaging, NEDA, no evidence of disease activity, sc, subcutaneous 1. Hauser SL et al. N Engl J Med 2017;376:221-34; 2. Giovannoni G et al. Lancet Neurol 2011;10:329-37; 3. Cohen AJ et al. Lancet 2012;380:1819-28; 4. Havrdova E et al. Lancet Neurol 2009;8:254-60; 5. Bevan CJ, Cree BA. JAMA Neurol 2014;71:269-70; 6. Coles AJ et al. Lancet 2012;380:1829-39; 7. Giovannoni G et al. AAN 2012 [PD5.005]; 8. Freedman M et al. AAN 2012 [PD5.007]

## ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ И СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

### Зарегистрированная в России терапия РС (I-II линии)

- I линия:**
- IFN $\gamma$ -1b (бетаферон, экставия, ронбетал, инфибета)
  - Глатирамера ацетат (копаксон, аксоглатиран, глатиран, тимексон)
  - IFN $\gamma$ -1a (ребиф, генфаксон)
  - IFN $\gamma$ -1a (авонекс, синновекс)
  - Терифлуномид (абаджио, феморикс)
  - Диметилфумарат (текфидера, BG-12)

- II линия:**
- Натализумаб (тизабри)
  - Финголимод (гиления, несклер)
  - Алемтузумаб (лемтрада)
  - Окрелизумаб (окревус) + ВПоБ, ПП
  - Клидрибин (мавенклад)

- III линия:**
- Митоксантрон (новантрон, онкотрон) + ВП
  - Циклофосфан и др. иммуносупрессоры + ВПоБ
  - ВИСТ с АТСК + ВП, ВПоБ, ПП
  - ВВИГ (окагам, привиджен, игивена, интратект)

Планируется регистрация

- Сипонимод (II линия, ВПРС с об)

PPC

PP	вп, пп
36	
35	
36	
24	
40	
50	
70	
50	
75	
70	
70	
60	
70	
85	
35	

Эффективность (%)

PPC – ремиттирующий РС;  
 ВПоБ – вторично-прогрессирующий с обострениями РС;  
 ВП – вторично-прогрессирующий РС;  
 ПП – первично-прогрессирующий РС;  
 ВИСТ с АТСК – высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток;

<https://grts.rosminzdrav.ru/Default.aspx>, Рекомендации РОКИРС, 2015.  
<https://www.ructrims.org/>



Бисага  
 Геннадий  
 Николаевич

# Идеальный препарат для терапии РС

Долгосрочный эффект

Максимальное подавление активности заболевания

Повышение трудоспособности

Максимальная безопасность

Повышение независимости

Идеальная переносимость

Повышение качества жизни

Простота использования

Нет влияния на беременность и фертильность

Минимальное влияние на повседневную активность

# Ключевые факторы, влияющие на принятие клинических решений



- ✓ Образ жизни
- ✓ Удобство дозирования и способ введения препарата
- ✓ Планирование семьи
- ✓ Принятие информированного решения о выборе терапии

- ✓ Активность заболевания
- ✓ Прогностические факторы
- ✓ Возраст
- ✓ Предшествующая терапия
- ✓ Сопутствующие заболевания

- ✓ Эффективность
- ✓ Безопасность
- ✓ Программа наблюдения

# Раннее назначение препаратов с выраженным действием улучшает исход РС

Традиционно при РС использовали эскалационную терапию<sup>1</sup>

«Тише едешь — дальше будешь»



- ✓ Начало лечения с препаратов с умеренным эффектом и низким риском развития нежелательных явлений<sup>1</sup>
- ✓ Переход на препараты с высоким эффектом при недостаточном контроле заболевания<sup>1</sup>

Раннее назначение препаратов с выраженным действием может быть более эффективной тактикой<sup>1</sup>

«Раннее начало лечения препаратами с выраженным действием»



- ✓ Начало лечения с высокоэффективных препаратов<sup>1</sup>
- ✓ Раннее начало терапии высокоэффективными ПИТРС снижает частоту обострений по сравнению с ее поздним началом<sup>2</sup>

У пациентов, изначально получавших препараты с более высокой эффективностью, риск перехода в ВПРС был существенно ниже, чем у начавших лечение с препаратов с умеренной эффективностью<sup>3</sup>

При РС терапия высокоэффективными препаратами рекомендована с самых ранних этапов заболевания<sup>1-3</sup>

ПИТРС = препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; РС = рассеянный склероз; ВПРС = вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

1. Stankiewicz JM, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Nov 22;7(1):e636. doi: 10.1212/NXI.000000000000636
2. Chalmer, Thor Ameri, et al. *Journal of neurology* 266.2 (2019): 306-315.
3. Brown JW, et al. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):175-187. doi: 10.1001/jama.2018.20588.

# Сроки оценки эффективности ПИТРС

Для оценки эффективности терапии ПИТРС у пациентов с РС с целью предотвращения отмены терапии ПИТРС до начала развития эффекта терапии ПИТРС рекомендуется использовать следующие сроки начала ожидаемого эффекта от терапии [86,94–96]:

о для глатирамера ацетата – 9-12 месяцев;

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2),

о **интерферонов бета – 3-6 месяцев;**

о терифлуномида – 3-6 месяцев;

о диметилфумарата – 3-6 месяцев;

о натализумаба - 3-6 месяцев;

о финголимода – 3-6 месяцев;

о алемтузумаба – 24 месяца;

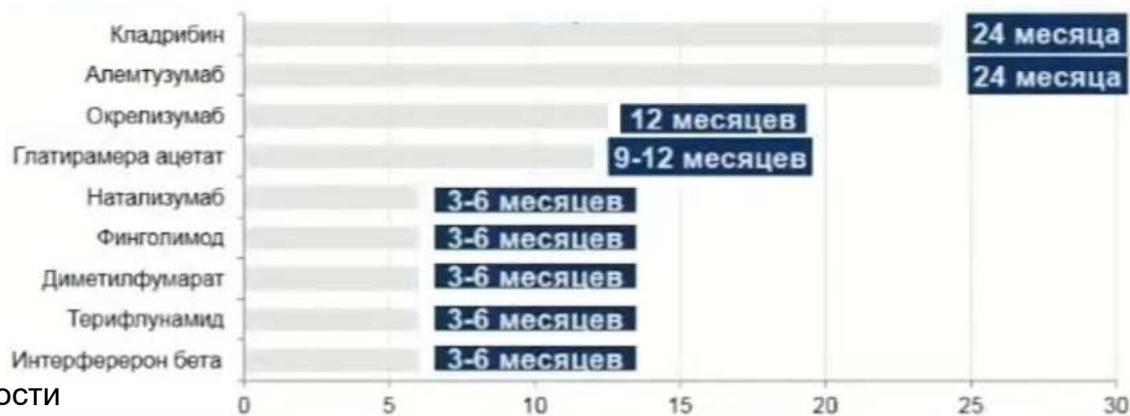
о окрелизумаба – 12 месяцев;

о кладрибин – 24 месяцев;

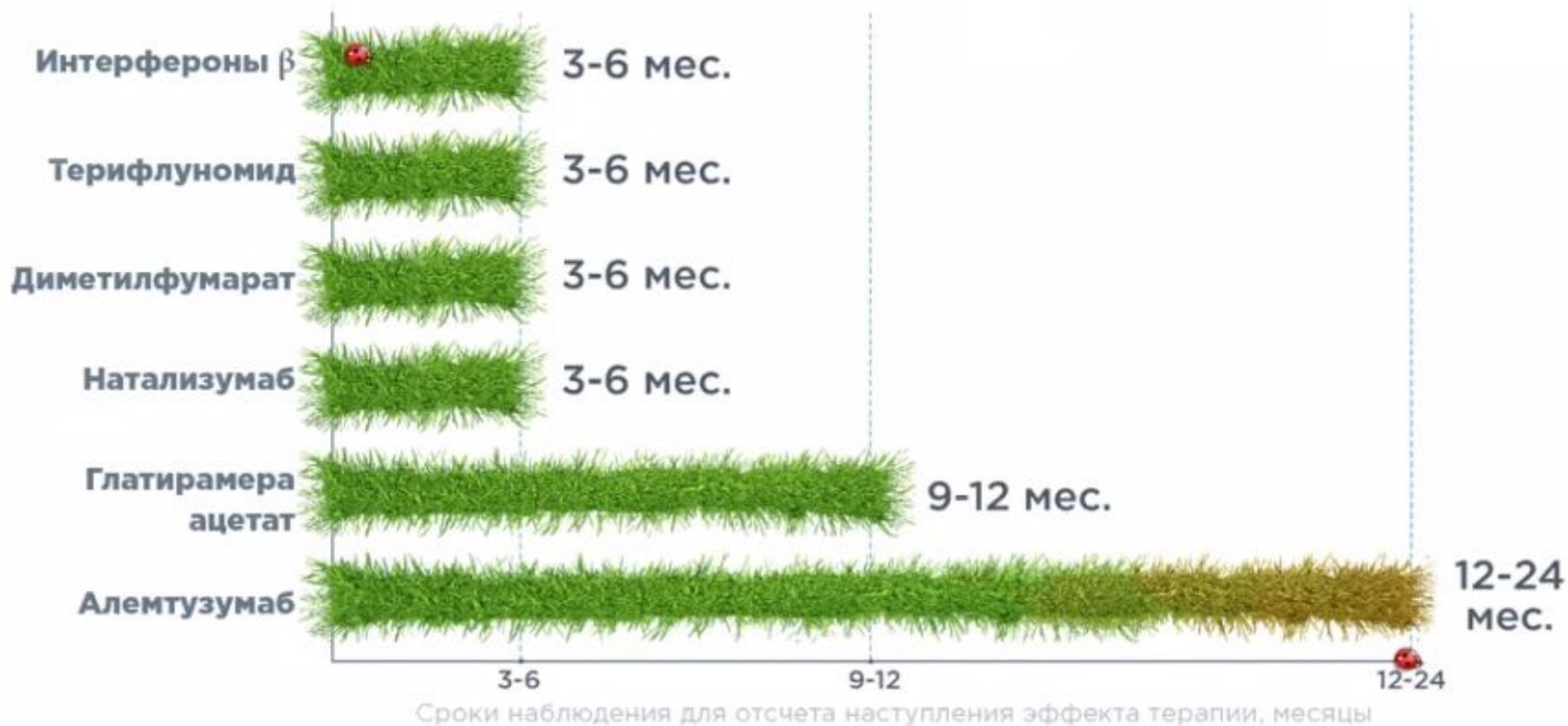
Уровень убедительности рекомендаций С

(уровень достоверности

доказательств – 5)



# БОЛЬШИНСТВО ПИТРС ПОКАЗЫВАЕТ ЗАМЕТНЫЙ ЭФФЕКТ СПУСТЯ НЕСКОЛЬКО НЕДЕЛЬ ИЛИ МЕСЯЦЕВ С НАЧАЛА ТЕРАПИИ<sup>1</sup>



Реализация механизмов действия имеющих ПИТРС существенно растянута во времени

# Заключение

- В профилактической терапии рассеянного склероза препараты первой линии продолжают сохранять важные позиции.
- Для различных групп пациентов более предпочтительны те или иные препараты первой линии терапии.
- Инъекционные формы сохраняют свою актуальность в связи с хорошо изученным профилем безопасности, а также с доказанной эффективностью у пациентов с вторично-прогрессирующим течением.
- Инъекционные формы зачастую более предпочтительны у женщин детородного возраста
- Новые препараты значительно расширяют возможности контроля заболевания при недостаточной эффективности «традиционных» ПИТРС.

**Спасибо за внимание**

