

Медицинская ассоциация врачей и  
центров рассеянного склероза  
и других нейроиммунологических  
заболеваний

+7 (812) 332-08-83  
www.mapcms.ru

190000, Россия,  
г Санкт-Петербург,  
улица Галерная, дом 20-  
22 лит. А

**Резолюция Экспертного совета МАВРС  
«Новые возможности терапии пациентов с рассеянным склерозом:  
препарат сальпинтерферон бета-1а»  
17 марта 2023  
Москва**

17 марта 2023 г. в городе Москве состоялся Экспертный совет МАВРС по теме «Новые возможности терапии пациентов с рассеянным склерозом: препарат сальпинтерферон бета-1а».

В работе совещания приняли участие:

1. д.м.н., проф., главный внештатный специалист невролог МЗ РФ Н.А. Шамалов,
2. д.м.н., проф., член-корреспондент РАН А.Б. Гехт,
3. д.м.н., проф., заместитель главного внештатного специалиста невролога ДЗ г. Москвы, Президент МАВРС М.В. Давыдовская,
4. д.м.н., профессор, Президент Общероссийской общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом, Вице-президент МАВРС Я.В. Власов,
5. к.м.н., руководитель Санкт-Петербургского Городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний в СПб ГБУЗ "Городская клиническая больница № 31", Вице-президент МАВРС, Е.П. Евдошенко,
6. к.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Пирогова Н.В. Хачанова,
7. главный внештатный специалист невролог МЗ Московской области М.В. Сутормин,
8. к.м.н., руководитель поликлинического отделения Санкт-Петербургского Городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний в СПб ГБУЗ "Городская клиническая больница № 31" М.В. Шумилина,
9. к.м.н., заведующий отделением медицинской реабилитации СПб ГБУЗ "Городская клиническая больница № 31" Г.С. Макшаков,
10. к.м.н., доц. кафедры неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова В.С. Краснов,
11. главный внештатный специалист невролог МЗ Тульской области М.Д. Матсон,
12. к.м.н., заведующий центром рассеянного склероза, Врач-невролог ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» Д.С. Коробко,
13. к.м.н., главный внештатный специалист-невролог г. Нижний Новгород, доцент кафедры медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Г.Е. Шейко,
14. к.м.н., ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера, заведующая центром рассеянного склероза Пермского края Т.Н. Трушников,
15. руководитель Самарского областного лечебно-консультативного центра для больных рассеянным склерозом, врач-невролог консультативной поликлиники главного корпуса "СОКБ им. В.Д. Середавина" А.И. Нилов,
16. врач городского кабинета РС, врач высшей категории неврологического центра краевой клинической больницы №2 Краснодар Е.М. Ломакина,
17. врач высшей категории, заведующий неврологическим отделением поликлиники в ГБУЗ Волгоградской областной клинической больницы № 3 С.Б. Блинова.

Все участники совещания подчеркнули, что несмотря на появление в последнее время большого количества новых лекарственных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), терапия больных рассеянным склерозом (РС) остается одной из наиболее актуальных задач современной неврологии. В терапии РС долгое время используются различные препараты интерферона  $\beta$  (ИФН- $\beta$ ), что продолжает сохранять свою актуальность и в настоящее время. Ввиду

многолетнего опыта применения препараты ИФН-β зарекомендовали себя как эффективные и безопасные препараты для терапии РРС типа течения. По своему механизму действия препараты ИФН бета относятся к постоянной иммуномодулирующей терапии РС, основным недостатком которых является инъекционная форма, что сопровождается у некоторой части пациентов развитием таких нежелательных явлений (НЯ), как гриппоподобный синдром и реакции в месте инъекции, что часто могут служить причиной низкой приверженности пациентов. Известно, что именно высокая комплаентность пациентов с РС к тому или иному виду инъекционной терапии приводит к улучшению результатов терапии, снижению частоты госпитализаций, повышению качества жизни пациентов и снижению затрат на систему здравоохранения в целом [1,2].

По открытым опубликованным данным, разработанный АО «БИОКАД» новый препарат сампэгинтерферон β1a (самПЭГ-ИФН-β1a) обладает пролонгированным действием, что позволяет увеличить интервалы между инъекциями и тем самым уйти от частых инъекций и повысить приверженность пациентов к терапии. При этом препарат сохраняет профиль безопасности и переносимости, аналогичный другим препаратам ИФН-β. Препарат самПЭГ-ИФН-β1a по структуре представляет собой молекулу ИФН-β1a, конъюгированную с молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) [3]. Пегилирование ИФН существенно увеличивает гидродинамический радиус молекулы, что приводит к улучшению фармакокинетики, снижению колебаний концентрации интерферона в крови, снижению рецептор- и антитело-опосредованного клиренса и протеолиза, повышению периода полужизни молекулы в организме и общему увеличению активности *in vivo* (при снижении активности *in vitro*). Кроме того, пегилирование интерферонов может потенциально снизить антигенность белка, поскольку молекула ПЭГ способен блокировать распознавание антигенных эпитопов в молекуле ИФН со стороны иммунной системы. К тому же пегилирование способствует увеличению растворимости и стабильности белков и является особенно полезным в процессе изготовления готовой лекарственной формы терапевтического белка и при ее хранении [4,5]. Основным отличием препарата самПЭГ-ИФН-β1a является конъюгация с молекулой ПЭГ молекулярной массой 30 кДа. Увеличение молекулярной массы молекулы ПЭГ в структуре пегилированного ИФН-β1a снижает почечный клиренс и увеличивает его период полувыведения, а следовательно, и продолжительность действия пегилированного белка на организм [5]. Данные фармакокинетические характеристики препарата, обусловленные особенностями строения молекулы, позволяют его вводить внутримышечно с редкими интервалами — с частотой 1 раз в 2 недели [3].

Эффективности и безопасность препарата самПЭГ-ИФН-β1a у пациентов с ремиттирующим РС (РРС) было изучено в рамках клинического исследования (КИ) II—III фазы №BCD-054-2 (NCT02744222). В это КИ включались пациенты с РРС в возрасте 18—60 лет с уровнем EDSS ≤ 5,5. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:2:1 в следующие группы: самПЭГ-ИФН-β1a 180 мкг (113), самПЭГ-ИФН-β1a 240 мкг (114), низкодозный интерферон бета (НИБ) (113), плацебо (57). В соответствии с протоколом КИ через 20 недель терапии пациенты в группе плацебо завершили участие в исследовании, результаты данной части исследования опубликованы в статье [5]. Пациенты из группы НИБ участвовали в исследовании до 52 недели терапии, пациенты из обеих групп самПЭГ-ИФН-β1a продолжили терапию самПЭГ-ИФН-β1a в дозе 240 мкг до 100 недель включительно [3,5,7]. Данный дизайн и общая продолжительность периода применения препаратов были выбраны с учетом рекомендаций «Руководства по исследованию лекарственных препаратов для терапии рассеянного склероза» EMA. В исследование было включено всего 399 пациентов с РРС, которые были рандомизированы в четыре терапевтические группы в рамках дизайна исследования: по 114 пациентов в группы сампэгинтерферона β-1a в дозах 180 и 240 мкг, 114 в группу НИБ и 57 — в группу плацебо. Сравнение с группой плацебо проводилось в течение 20 недель терапии, основным показателем (первичная конечная точка) был выбран MPT показатель -CUA отражающий совокупную оценку новых и увеличившихся очагов на MPT (combined unique active lesions — CUA). Комплексный показатель CUA представляет собой совокупное количество новых накапливающих контраст очагов на MPT в T1 режиме и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме, без двойного сложения.

Согласно опубликованным данным, показано, что средние значения показателя CUA per scan были достоверно ниже в группах пациентов, получающих терапию сампэгинтерферон бета-1a 180 и 240 мкг по сравнению с группой плацебо: 0,619±1,055, 0,665±1,165, 1,673±2,376 сампэгинтерферон бета-1a 180 мкг и 240 мкг и плацебо соответственно). Доля пациентов без очагов, накапливающих контраст на T1-ВИ, была статистически значимо ниже в группе сампэгинтерферон бета-1a 180 мкг по сравнению с

группой плацебо. Доля пациентов без очагов, накапливающих контраст на Т1 – ВИ в группе сампэгинтерферон бета-1а 240 мкг была также достоверно ниже по сравнению как с группой НИБ, а также с группой плацебо.[5]. При проверке основной статистической гипотезы КИ доказана неменьшая эффективность обеих доз самПЭГ-ИФН-β1а по отношению к препарату сравнения НИБ по первичной конечной точке – Время до развития первого обострения (ТТФ). [3] Так отношение рисков для групп самПЭГ ИФН 1а 180 мкг и НИБ составило 0,539, для групп самПЭГИФН 1а 240 мкг и НИБ – 0,39.

В связи с обнаружением статистически значимых различий по первичной конечной точке между исследуемым препаратом и препаратом сравнения, свидетельствующих о большей эффективности исследуемого препарата, была проведена дополнительная оценка и доказана гипотеза превосходства самПЭГ-ИФН-β1а в дозе 240 мкг над препаратом сравнения НИБ по первичной конечной точке исследования [3].

Среднегодовая частота обострений, в том числе с подтвержденной активностью по данным МРТ головного мозга, в группах самПЭГ-ИФН-β1а была достоверно ниже по сравнению с соответствующими показателями в группе НИБ. [3] Дополнительное исследование динамики изменения ключевых параметров МРТ головного мозга продемонстрировало достоверный положительный эффект терапии самПЭГ-ИФН-β1а: средние значения ( $\pm$ СО [стандартное отклонение]) показателя CUA в каждой из групп самПЭГ-ИФН-β1а были ниже, чем в группе НИБ, и составили  $0,320 \pm 0,984$ ,  $0,260 \pm 0,849$  и  $0,907 \pm 1,714$  соответственно ( $p=0,0078$  и  $p=0,0336$ ). Доля пациентов без новых очагов при МРТ в T2-режиме после 52 недель составила 87,6 и 90,4% в группах препарата самПЭГ-ИФН-β1а 180 и 240 мкг против 72,6% в группе НИБ ( $p=0,0199$  и  $p=0,0033$ ).

Во всех терапевтических группах на протяжении 52 нед исследования показатели EDSS оставались стабильными, статистически значимой отрицательной динамики не наблюдалось,

В ходе исследования наиболее частыми нежелательными реакциями были гриппоподобный синдром и местные реакции в месте введения. В группах самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг, самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг и НИБ доли пациентов с зарегистрированным гриппоподобным синдромом были сопоставимы: в группе самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг — 70,80% пациентов (80/113), в группе самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг — 82,46% (94/114) и в группе НИБ — 75,22% (85/113) ( $p=0,1144$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона). В большинстве случаев гриппоподобный синдром соответствовал 2-й степени тяжести. В абсолютном большинстве случаев продолжительность гриппоподобного синдрома составляла <7 дней. Для уменьшения клинических проявлений гриппоподобного синдрома было достаточно назначения пациентам пероральных нестероидных противовоспалительных средств

На основании анализа опубликованных результатов КИ можно сделать вывод о том, что самПЭГ-ИФН-β1а имеет профиль безопасности, аналогичный другим препаратам ИФН. При непрямом сравнении с зарегистрированным пэг-ИФН 1а для подкожного введения внутримышечный путь введения самПЭГ-ИФН-β1а возможно сопровождается меньшей частотой формирования реакций в месте инъекции. По данным исследования КИ № BCD-054-2 – международного многоцентрового рандомизированного слепого сравнительного исследования сам ПЭГ ИФН бета 1а по сравнению с ТФМ, частота развития местных реакций отмечалась у 10,5 % пациентов [3]. В то время как по данным исследования III фазы ADVANCE, развитие реакций в месте инъекций при подкожном введении ПЭГ-ИФН-β1а наблюдалось в 62% случаев [6]. Таким образом, внутримышечный путь введения самПЭГ-ИФН-β1а может рассматриваться как наиболее предпочтительный вариант лечения пэгилированным ИФН у пациентов с РС. Так же в рамках КИ, пациенты продолжили терапию терапевтической дозой 240 мкг 1 раз в 2 недели в\м в рамках открытой фазы исследования, которая продолжалась до 104 недели [7]. Среднегодовая частота обострений в течение 2-го года оставалась низкой и составила 0,16 в группе самПЭГ-ИФН-β1а 180 мкг и 0,09 — самПЭГ-ИФН-β1а 240 мкг. На 104-й неделе доля пациентов без обострений составила 77,0% (87/113) и 83,3% (95/114) в группах самПЭГ-ИФН-β1а 180 и 240 мкг соответственно. Отрицательной динамики показателей МРТ, оценки неврологического дефицита и когнитивных функций не было.

В течение исследования не было зарегистрировано ни одного случая смерти или связанных с терапией серьезных НЯ. Доли пациентов, у которых зарегистрированные НЯ были расценены исследователями как связанные с применением самПЭГ-ИФН-β1а, составили 86,7% (98/113) и 92,1% (105/114) соответственно. Подавляющее большинство зарегистрированных НЯ было легкой или

средней степени тяжести (1—2 ст). Наиболее частым НЯ был зарегистрирован гриппоподобный синдром, который наблюдался в 78% и местные инъекционные реакции – 9,3%.

Таким образом, данные оценки 2х летней эффективности и безопасности применения самПЭГ-ИФН-β1а у пациентов с РРС подтверждают выводы, сделанные по результатам промежуточного анализа, выполненного после 52 нед: у пациентов с РРС терапия препаратом самПЭГ-ИФН-β1а в дозе 240 мкг снижает количество обострений и МРТ активность заболевания. Предлагаемый режим дозирования препарата возможно позволит повысить приверженность пациента к терапии за счет редких инъекций препарата [7].

В тоже время с учетом небольшой выборке пациентов и длительности КИ экспертами высказано однозначное мнение о том, что необходимо запланировать дальнейшие КИ длительной безопасности.

**Эксперты, проанализировав предоставленные материалы проведенных КИ, единогласно определили профиль пациента для препарата сан ПЭГ ИФН бета 1а в общем спектре зарегистрированных ПИТРС:**

Основными профилями для данного препарата являются наивные пациенты с ремитирующим РС, за исключением быстропрогрессирующего РС. При сохранении текущего подхода, указанного в клинических рекомендациях по рассеянному склерозу, возможно горизонтальное переключение внутри ПИТРС 1-й линии при субоптимальном ответе на терапию ПИТРС, не входящими в группу ИНФ терапии.

После регистрации в РФ препарат самПЭГ-ИФН- β1а может быть рекомендован следующим группам пациентов:

1. Пациентам с РРС с умеренной активностью заболевания в возрасте с 18 лет и уровнем РШСИ ≤ 5,5 , не соответствующие критериям быстропрогрессирующего РС, с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного мозга, в качестве препарата первого выбора при отсутствии противопоказаний к терапии ИФН бета.
2. Пациентам с РРС с уровнем РШСИ ≤ 6,5 баллов при развитии субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии с другим механизмом действия при условии высокой комплаентности пациента и достаточного времени для развития эффекта от предыдущей терапии ПИТРС

В рамках совета экспертами были обсуждены вопросы возможного положения самПЭГ ИФН бета-1а в будущих версиях клинических рекомендациях. Предлагаемый вариант представлен ниже.

1. **Сампэгинтерферон бета-1 а (пегелированный интерферон) 240 мкг внутримышечно** 1 раз в 14 дней рекомендуется пациентам с РРС (с 18 лет) с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного мозга

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

2. При развитии субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии у пациента с РРС с уровнем EDSS ≤ 6,5 баллов, при условии высокой комплаентности пациента и достаточного времени для развития эффекта терапии ПИТРС рекомендуется смена терапии ПИТРС в рамках первой линии ПИТРС

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

3. Пациентам с РС (с 18 лет), получающим ПИТРС (интерферон бета-1а\*\* или интерферон бета-1b\*\*), с целью профилактики появления и контроля гриппоподобного синдрома **рекомендуется:**

- в начале терапии - титровать дозу препарата согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата;
- выполнять инъекцию в вечернее время или на ночь, за исключением лекарственного препарата пэгинтерферон бета-1а\*\*, сампэгинтерферон бета-1а\*\* инъекции которых желательно проводить в утренние или дневные часы;

## Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

4. У пациентов с РС, получающих терапию ПИТРС, с целью контроля функции печени рекомендуется определение уровня печеночных ферментов (определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, при необходимости – определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови и определение активности щелочной фосфатазы в крови), исследование уровня общего билирубина в крови и исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови по окончании первого месяца терапии, затем с частотой не менее 1 раза в 3 месяца получающих терапию интерферонами бета-1а\*\*, пэгинтерфероном бета-1а\*\*, смпэгинтерфероном бета-1а\*\* и интерфероном бета-1b\*\*, глатирамера ацетатом\*\*, диметилфумаратом\*\*, кладрибином\*\*, натализумабом\*\* (для натализумаба\*\* – перед каждым введением препарата), финголимодом\*\*, терифлуномидом\*\* (для терифлуномида\*\* - первые 6 месяцев 1 раз в месяц).

5. На фоне терапии интерферонами бета-1а\*\*, пэгинтерфероном бета-1а\*\* **смпэгинтерфероном бета-1а** и интерфероном бета-1b\*\*, глатирамера ацетатом\*\*, терифлуномидом\*\* в случае обнаружения 3 или 4 степени токсичности рекомендуется отменить препарат, повторить анализ крови в кратчайшие сроки и направить пациента в специализированный центр (кабинет) РС для решения вопроса о дальнейшей тактике;

6. Пациентам с ремиттирующим РС, имеющим контакт с пациентами с подтвержденным COVID-19, которым планируется назначение ПИТРС, с целью снижения риска тяжелого течения COVID-19 рекомендуется терапия высокодозным интерфероном бета-1b\*\* 250 мкг; высокодозным интерфероном бета-1а\*\* 44 мкг; интерфероном бета-1а\*\* 30 мкг; пэгинтерфероном бета-1а\*\* 125 мкг; **смпэгинтерферон бета-1а 240 мкг**; глатирамера ацетатом\*\* 20 мг и 40 мг при соблюдении соотношения польза/риск от рекомендованной терапии

7. Пациентам с РС с подтвержденным COVID-19, получающим ПИТРС, с целью снижения риска тяжелого течения COVID-19 рекомендуется приостановить до реконвалесценции по вирусному заболеванию все ПИТРС, кроме интерферона бета-1b\*\* 250 мкг; интерферона бета-1а\*\* 44 мкг; интерферона бета-1а\*\* 30 мкг; пэгинтерферона бета-1а\*\* 125 мкг; **смпэгинтерферона бета-1а 240 мкг**; глатирамера ацетата\*\* 20 мг и 40 мг, при соблюдении соотношения польза/риск от проводимой терапии.

## Список литературы:

1. Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol.* 2005;252(suppl 3):iii3-iii9. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-2010-62>.
2. Jongen PJ, Sindic C, Carton H, et al. Functional composite and quality of Life in Avonex-treated Relapsing multiple sclerosis patients study group. Improvement of health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients after 2 years of treatment with intramuscular interferon-beta-1a. *J Neurol.* 2010;257(4):584-589. <https://doi.org/10.2147/BTT.S29948>.
3. Бойко А.Н., Бойко О.В., Бахтиярова К.З., Гусев Е.И., Дудин В.А., Заславский Л.Г., Малкова Н.А., Паршина Е.В., Поверенова И.Е., Сиверцева С.А., Тотолян Н.А., Щур С.Г., Федулов А.С., Хабилов Ф.А., Болсун Д.Д., Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н., Черновская Т.Н. Эффективность и безопасность смпэгинтерферона  $\beta$ -1a для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(1):62–71. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122011624>.
4. Reuss R. PEGylated interferon beta-1a in the treatment of multiple sclerosis - an update. *Biologics: targets & therapy;* 2013;7:131-138. <https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctca>
5. Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Дудин В.А., Заславский Л.Г., Малкова Н.А., Паршина Е.В., Федулов А.С., Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н., Иванов Р.А., Черновская Т.В. Новый пегилированный интерферон бета-1a (смпэгинтерферон бета-1a, BCD-054) в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10, вып. 2):100-109. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119102100>.
6. Newsome SD, Scott TF, Arnold DL, et al. Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIN. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418791143. <https://doi.org/10.1177/1756286418791143>.
7. Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Бойко О.В., Дудин В.А., Заславский Л.Г., Малкова Н.А., Паршина Е.В., Повереннова И.Е., Сиверцева С.А., Тотолян Н.А., Щур С.Г., Хабилов Ф.А., Гончарова З.А., Захарова М.Н., Болсун Д.Д., Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н., Черновская Т.В., Порозова А.А. Долгосрочные данные по эффективности и безопасности препарата смпэгинтерферон- $\beta$ 1a у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты 104-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(2):52–59. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312302152>
8. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis-revision-2_en.pdf)
9. Andrew J. Solomon, A review of the ethics of the use of placebo in clinical trials for relapsing-remitting multiple sclerosis therapeutics, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, May 2016, Pages 109 – 112; Kennedy, 2013 P. Kennedy. Impact of delayed diagnosis and treatment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J. Neurosci. Nurs.: J. Am. Assoc. Neurosci. Nurses.* 2013;45:S3-S13
10. <https://www.nationalmssociety.org/Research/Participate-in-Research-Studies/Participate-in-Clinical-Trials/Placebo-Response>