



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

**СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ**  
**«КЛАДРИБИН В ТАБЛЕТКАХ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»**  
**При поддержке компании МЕРК**  
01 июня 2022 г, Санкт-Петербург

**РЕЗЮМЕ**

**Участники:**

Аброськина М.В., Бахтиярова К.З., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П., Захарова М.Н., Коробко Д.С., Сиверцева С.А., Тринитатский Ю.В., Тотолян Н.А., Хабиров Ф.А., Хачанова Н.В., Шумилина М.В.

**Вопросы для обсуждения**

1. Текущие показания препарата кладрибин в таблетках
2. Профиль пациентов, которым показан кладрибин в таблетках
3. Текущие рекомендации по смене ПИТРС на кладрибин, периоды отмывки
4. Алгоритм действий в случае возобновления активности заболевания у пациентов, получающих кладрибин в таблетках
5. Данные исследования реальной клинической практики GLIMPSE

**Введение**

В 2017 Препарат МАВЕНКЛАД® (кладрибин в таблетках) был зарегистрирован в странах Европейского Союза (ЕС) в качестве первого препарата пероральной терапии иммунной реконституции (ТИР). При ТИР происходит истощение иммунной системы с последующим восстановлением. Иммунная система после восстановления способна нормально функционировать (Giovannoni G et al. Mult Scler 2018;24:1594–604). Согласно современной концепции, предложенной Baker с соавт. 2019, (Baker et al. 2019) ТИР кладрибином в таблетках вызывает устойчивую деплецию В-клеток памяти, которая, как считается, играет ключевую роль в достижении клинической эффективности. Одновременно происходит менее выраженная, но более длительная деплеция CD4+ Т-клеток. Напротив, Т-клетки регуляторные, CD8+ Т-клетки супрессоры, плазматические клетки и

регуляторные В-клетки в меньшей степени подвергаются деплеции и быстрее репопулируют. Через 96 недель терапии доля наивных В-клеток была значительно выше у пациентов, получавших кладрибин, чем у пациентов из группы плацебо (Kalatskaya et al. 2020).

В основном клиническом исследовании CLARITY, кладрибин в таблетках показал способность эффективно снижать активность заболевания по таким критериям как среднегодовая частота обострений и динамика количества очагов на МРТ. Препарат также уменьшает риск прогрессирования инвалидизации, измеренный по прогрессированию по шкале EDSS, подтвержденному через 3 мес. (отношение риска: 0.67;  $p = 0.02$ ). (Giovannoni et al. 2010). Более того, 44.2% пациентов имели статус NEDA-3 через 96 недель (Giovannoni et al. 2011). Риск перехода в ВПРС уменьшался на 52% у пациентов в подгруппе EDSS  $\geq 3.5$  ( $p = 0.0212$ ). Через 2 года 60.0% пациентов в группе кладрибина не имели активности по данным МРТ в сравнении с группой плацебо (25.0%,  $p < 0.0001$ ). Анализ данных исследования CLARITY EXT показал, что эффективность препарата сохраняется как минимум 2 года после окончания приема (Giovannoni et al. 2019).

Как и в случае с любым новым препаратом остаются вопросы, как лучше и эффективнее использовать препарат в условиях реальной клинической практики. Через 3 года после запуска препарата в ЕС препарат получили более 17,500 пациентов, опыт применения составил около 15,000 пациенто-лет (M. Stangel et al., 2021). После регистрации кладрибина в России в марте 2020 многие врачи имели возможность получить собственный опыт применения препарата в реальной клинической практике.

Целью настоящего Совета Экспертов было уточнение некоторых практических вопросов применения кладрибина в условиях реальной клинической практики, основываясь как на международных данных, так и на собственном опыте экспертов.

## **Обсуждаемые вопросы**

### **1. Текущие показания препарата кладрибин в таблетках**

#### **Показания к применению**

Препарат МАВЕНКЛАД® показан для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований. Рецидивирующий рассеянный склероз или «активный» рассеянный склероз — это рассеянный склероз с сохраняющейся клинической и/или радиологической активностью заболевания. Рецидивирующий рассеянный склероз объединяет ремитирующий рассеянный склероз и вторично прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями (Wiendl H et al, 2021, Клинические рекомендации 2022). В инструкции по медицинскому применению препарата МАВЕНКЛАД® в разделе «Фармакодинамика» уточнены критерии эффективности кладрибина в таблетках у пациентов с высокой активностью заболевания и у пациентов со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом с обострениями

## **Эффективность у пациентов с высокой активностью заболевания**

Был проведен апостериорный анализ эффективности в подгруппах пациентов с высокой активностью заболевания, получавших кладрибин перорально в рекомендуемой дозе 3,5 мг/кг.

Подгруппа пациентов включала:

- пациенты с 1 обострением в течение предшествующего года и по крайней мере 1 TIGd+ очаг или 9 или более T2 очагов на фоне проводимой терапии другими ПИТРС;
- пациенты с 2 или более обострениями в течение предшествующего года, независимо от того, проводилась терапия ПИТРС или нет.

## **Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями**

Дополнительное клиническое исследование у пациентов, получавших кладрибин в качестве дополнительной терапии к интерферону бета, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + интерферон бета (ONWARD), также включало в себя ограниченное число пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (26 пациентов). У этих пациентов лечение кладрибином с дозировкой 3,5 мг/кг приводило к снижению среднегодовой частоты обострений по сравнению с плацебо (0,03 против 0,30, отношение рисков: 0,11,  $p < 0,05$ ). Не было отмечено различий по показателю среднегодовой частоты обострений между пациентами с ремиттирующим рассеянным склерозом и пациентами с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом с обострениями. Апостериорный анализ смешанной когорты, включающей пациентов из исследований CLARITY и ONWARD, у которых в качестве приближенного показателя вторично-прогрессирующего рассеянного склероза был определен исходный уровень по шкале EDSS  $\geq 3,5$ , показал аналогичное снижение среднегодовой частоты обострений по сравнению с пациентами с оценкой по шкале EDSS ниже 3,0.

Кладрибин при ВПРС с обострениями одобрен к применению в ЕС, США, Канаде, Австралии и др. странах. В России это показание было уточнено в инструкции по медицинскому применению в разделе «Фармакодинамика» в июне 2021.

В текущей версии Клинических Рекомендаций (КР) «Рассеянный склероз» (2022) нет указаний на возможность использования кладрибина у пациентов с ВПРС с сохраняющимися обострениями. Эксперты рекомендовали рассмотреть вопрос о включении этого показания при подготовке ближайшего обновления КР.

## **2. Профиль пациентов, которым показан кладрибин в таблетках**

По причине эффективности:

- У пациентов 18 лет и старше с высокоактивным рассеянным склерозом (резистентные к первой линии), **EDSS  $\leq 6,5$  баллов**
- При стойком субоптимальном ответе на терапию ПИТРС первой линии у пациентов с РРС 18 лет и старше – если оптимальный ответ не достигается после применения **2 и более ПИТРС первой линии** рекомендуется **эскалация терапии на ПИТРС второй линии – в частности кладрибин**

- У пациентов с РС 18 лет и старше с уровнем EDSS  $\leq 6,5$  баллов при использовании терапии ПИТРС второй линии, при условии высокой комплаентности пациента, достаточного времени для развития эффекта терапии ПИТРС, при отсутствии оптимального ответа на терапию ПИТРС **рекомендуется** смена терапии на другой ПИТРС второй линии с соблюдением рекомендованных периодов переходов и планов управления рисками при смене – в частности на кладрибин.
- У пациентов с **быстро прогрессирующим РС** 18 лет и старше с уровнем EDSS  $\leq 6,5$  баллов **рекомендуются** ПИТРС второй линии с соблюдением рекомендованных планов управления рисками - в частности на кладрибин.

По причине безопасности:

**У пациентов с РС 18 лет и старше с уровнем EDSS  $\leq 6,5$  баллов при использовании терапии ПИТРС второй линии и оптимальном ответе на терапию, в случае наличия высоких рисков развития нежелательных побочных реакций (НПР), угрожающих жизни пациента, или при наличии риска развития тяжелой инвалидизации в условиях продолжения данной терапии ПИТРС рекомендуется** смена терапии на другой ПИТРС второй линии с соблюдением рекомендованных периодов переходов и планов управления рисками при смене – в частности на кладрибин.

### 3. Рекомендации по смене ПИТРС на кладрибин, периоды отмывки

В 2020 были разработаны «Рекомендации по переключению пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на кладрибин в таблетках (Тотолян Н.А. и соавт., 2020).

В последнее время появляется всё больше данных о риске ребаунд-эффекта при длительном периоде отмывки, что особенно актуально при переключении с препаратов финголимод или натализумаб. В частности, французские эксперты (Bigaut et al., 2021) рекомендуют уменьшить период отмывки после финголимода и натализумаба до 1 мес., с окрелизумаба – до 3 мес. Промежуточный анализ исследования CLADRINA показал, что начало лечения кладрибином через 14 дней после последней инфузии натализумаба не приводило к новой активности РС или НЯ, в течение 6 мес. наблюдения (Sguigna P et al., 2021). Шансы реактивации заболевания у пациентов, начинающих анти-В/Т- клеточную терапию через 12-17 нед. после отмены финголимода, выше в сравнении с теми, у которых период отмывки составляет <6 нед. Решение о времени начала последующей терапии ПИТРС должно приниматься на индивидуальной основе и не должно опираться только на длительность отмывки (Ferraro, D., et al, 2021). После обсуждения эксперты пришли к следующему заключению:

- При переводе с натализумаба на кладрибин сохранить период отмывки 12 нед.
- При переводе с финголимода на кладрибин рекомендовать период отмывки 4-8 нед. Начинать прием препарата при уровне лимфоцитов не меньше  $1 \times 10^9/\text{л}$

- При переводе с окрелизумаба на кладрибин рекомендовать период отмывки 6 мес., в случае активности процесса период может быть сокращён до 3 мес. с обязательным проведением фенотипирования лимфоцитов.

#### **4. Алгоритм действий в случае возобновления активности заболевания у пациентов, получающих кладрибин в таблетках**

Рекомендуемая кумулятивная доза препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг на 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения: одна неделя в начале 1-го месяца и одна неделя в начале 2-го месяца соответствующего года лечения. По медицинским показаниям (например, для восстановления числа лимфоцитов) 2-й годовой курс лечения может быть отложен на срок до 6 месяцев. После завершения 2 годовых курсов лечения дальнейший прием препарата в течение 3-го и 4-го года не требуется.

Возобновление лечения после 4-х лет не изучалось (Инструкция по применению). И хотя эффективность и безопасность кладрибина была подтверждена в обширной программе клинических исследованиях с периодом последующего наблюдения до 14 лет (CLARITY, CLARITY EXT, PREMIERE), у части пациентов сохраняется активность во время или после завершения рекомендуемого курса терапии.

В связи с этим встает вопрос о возможности проведения дополнительного курса кладрибина. Исследование CLARITY EXT не выявило никаких новых сигналов со стороны безопасности при назначении дополнительного курса кладрибина, кроме повышения частоты лимфопении. Увеличение частоты случаев лимфопении, приведших к прекращению терапии, отмечалось только при несоблюдении условий начала курса кладрибина на 2-м году терапии (уровень лимфоцитов должен быть  $\geq 0,8 \times 10^9/\text{л}$  (Giovannoni G et al. 2018)). Основываясь на данных исследований CLARITY, CLARITY EXT, PREMIERE и зарубежных публикаций (Meuth S, et al., 2020 и PS Sørensen et al., 2020) эксперты сделали следующее заключение:

- Полная кумулятивная доза кладрибина в таблетках составляет 3,5 мг/кг в течение 2 лет терапии. В случае возникновения обострений на 1-м и 2-м году проводится пульс-терапия глюкокортикостероидами в дозе 1000 мг в/в № 3-5
- В случае резистентности к терапии возможно повторение одного курса кладрибина в таблетках на 3-м или 4-м году, но не ранее чем через 48 нед. после 2-го курса и при уровне лимфоцитов  $\geq 0,8 \times 10^9/\text{л}$ . Обострения купируются пульс-терапией глюкокортикостероидами в дозе 1000 мг в/в № 3-5
- В случае обострения заболевания при субоптимальном ответе на терапию кладрибином в таблетках обострения стандартно купируются пульс-терапией глюкокортикостероидами в дозе 1000 мг в/в № 3-5
- Возможно проведение повторного курса кладрибина в таблетках через 2 года и более после завершения основных двух курсов.

## Литература

1. Baker, D., Pryce, G., Herrod, S.S., Schmierer, K., 2019. Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 30, 176–186
2. Kalatskaya, I., Giovannoni, G., Leist, T.P., Soelberg-Sorensen, P., Boschert, U., DeMartino, J., Rolfe, A., 2020. Revealing the Immune Cell Subtype Reconstitution Profile in Cladribine Treated Patients at the 96 Week Timepoint (CLARITY) Using Deconvolution Algorithms. *Int J MS Care* 22-S2, 27–28.
3. Wiendl H, Gold R, Zipp F and for the MSTCG "Multiple sclerosis therapy consensus group (MSTCG): ." *Neurological Research and Practice* 2021: 3.11-17
4. Клинические рекомендации. Рассеянный склероз (2022) <https://mapcms.ru/projects/recommendations/>
5. M. Stangel et al. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 54 (2021) 103075
6. Тотолян Н.А., Алифирова В.М., Бахтиярова К.З., Бойко А.Н.6, Власов Я.В., Гончарова З.А., Захарова М.Н., Касаткин Д.С., Котов С.В., Нилов А.И., Сиверцева С.А., Соколова А.А., Спирын Н.Н., Хабиров Ф.А., Парадника Д. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):138–145
7. Kevin Bigaut and al./ How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP) // *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 53 (2021) 103076
8. Sguigna P et al. ECTRIMS 2021 [P987] (Ferraro, D., et al, 2021). "Risk of multiple sclerosis relapses when switching from fingolimod to cell-depleting agents: the role of washout duration." *Journal of Neurology* (2021): 1-7. Ferraro, D., et al. "Risk of multiple sclerosis relapses when switching from fingolimod to cell-depleting agents: the role of washout duration." *Journal of Neurology* (2021): 1-7. Giovannoni G et al. *Mult Scler* 2018;24:1594–604
9. Meuth S, et al. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:1965–9
10. PS Sørensen et al *Ther Adv Neurol Disord* 2020, Vol. 13: 1–1