

Современные требования к исследованиям лекарственных средств для патогенетического лечения рассеянного склероза

Бойко А.Н.^{1,2}, Спирин Н.Н.³, Власов Я.В.⁴, Захарова М.Н.⁵

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия; ³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁴кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; ⁵ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Москва, Россия

¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁴443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁵125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В настоящее время широко используются более 10 препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). Изучение новых ПИТРС должно проводиться в строгом соответствии с принципами доказательной медицины, регламентирующими проведение клинических исследований (как оригинальных препаратов, так и их аналогов), доказывающих высокую эффективность, безопасность и переносимость новых лекарственных средств (ЛС) по сравнению с уже имеющимися. В России накоплен большой опыт проведения таких исследований с использованием хорошо известных препаратов в качестве группы сравнения. Эффективность и безопасность новой терапии должны оцениваться по международным критериям, на основе достаточного количества пациентов при длительном наблюдении. При комбинировании препаратов могут изменяться их эффективность и риск нежелательных эффектов. Опубликованные результаты небольшого исследования комбинированного препарата Лейковир (Беларусь) не соответствуют этим требованиям, и возможность применения данного ЛС для лечения РС может обсуждаться только после проведения адекватных клинических исследований II и III фаз.

Ключевые слова: рассеянный склероз; лечение; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; клинические исследования.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Спирин НН, Власов ЯВ, Захарова МН. Современные требования к исследованиям лекарственных средств для патогенетического лечения рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):166–171.

Current requirements for studies of drugs for the pathogenetic treatment of multiple sclerosis

Boyko A.N.^{1,2}, Spirin N.N.³, Vlasov Ya.V.⁴, Zakharova M.N.⁵

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ⁴Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia; ⁵Research Center of Neurology, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

¹1, Ostrovityanov St, Moscow 117997; ²1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997; ³5, Revoliutsionnaya St., Yaroslavl 150000; ⁴89, Chapayevskaya St., Samara 443099; ⁵80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

More than 10 multiple sclerosis-modifying drugs (MSMDs) are widely used now. Novel MSMDs should be investigated in strict accordance with the evidence-based medicine principles governing clinical trials (of both original drugs and their analogues) that prove the high efficiency, safety, and tolerability of new drugs versus the already existing ones. Russia has gained extensive experience in conducting such studies using the well-known drugs as a comparison group. The efficiency and safety of new therapy should be evaluated according to the international criteria on the basis of a sufficient number of patients during a long-term follow-up. When combining the drugs, their efficiency and the risk of adverse effects can vary. The published results of a small study of the combined drug Leucovir (Belarus) do not meet these requirements, and the possibility of using this drug to treat multiple sclerosis can be discussed only after adequate phases II and III clinical trials.

Keywords: multiple sclerosis; treatment; multiple sclerosis-modifying drugs; clinical trials.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Spirin NN, Vlasov YaV, Zakharova MN. Current requirements for studies of drugs for the pathogenetic treatment of multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):166–171.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-166-171

Разработка действенных методов терапии рассеянного склероза (РС) — важнейшая задача современной медицины. В повседневную практику неврологов уже внедрено несколько лекарственных средств (ЛС), сформировавших особую группу, — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС).

ПИТРС

В начале века в распоряжении неврологов было всего два ПИТРС — интерферон бета и глатирамера ацетат; сегодня опыт их использования превышает 15 лет [1–3]. В настоящее время это безопасное патогенетическое лечение остается методом первого выбора при ремиттирующем рас-

сеянном склерозе (РРС) с невысокой активностью, его обязательно назначают сразу после установления диагноза РС [4, 5]. Такая терапия хорошо переносится и сейчас дополняется несколькими таблетированными препаратами первой линии ПИТРС, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [6]. При более активном течении РС и недостаточной эффективности этих препаратов используются более сильные ЛС, однако они имеют и более широкий спектр побочных эффектов. Опыт применения этих препаратов также достаточно большой — более 10 лет [7].

Основная цель современной терапии РС — подобрать наиболее эффективный и безопасный для каждого конкретного случая ПИТРС с учетом клинической картины и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), особенностей пациента, включая коморбидные заболевания, потенциальные риски серьезных нежелательных явлений (СНЯ) [8]. В Российской Федерации для лечения РС разрешены и используются 13 препаратов — оригинальных или их аналогов (биоаналоги и дженерики), если закончился срок патентной защиты (табл. 1). Широкий выбор имеющихся ЛС позволя-

Основным критерием положительного действия нового ЛС является **доказанная высокая эффективность** как по клиническим показателям, так и по данным МРТ. Требуются включение большого числа пациентов и длительное наблюдение для получения значимого различия с группой сравнения и для исключения случайных событий или влияния параллельных событий (кофаундеров), особенностей выборки пациентов и группы сравнения (ошибки селекции и классификации и т. д.). Для разного типа течения РС используют разные первичные конечные точки исследований. При РРС оценивается среднегодовая частота обострений (СЧО) за 2–3 года или время до наступления первого обострения при ВАРС, чтобы сразу перевести пациента на эффективную терапию, если изучаемый препарат недостаточно действенен. Требования к длительности исследования являются критическими, так как в результате более точной и ранней диагностики РС СЧО в группах лечения снизилась с 0,5–0,87 (в исследованиях 1993–2002 гг.) до 0,16–0,37 (в исследованиях, проведенных после 2010 г.) [11].

Таблица 1. Основные ПИТРС в зависимости от типа течения РС, разрешенные к использованию в Российской Федерации

Тип течения РС	Основные ПИТРС
РРС	Препараты интерферона бета (включая пегилированный интерферон бета), глатирамера ацетат 20 и 40 мг, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, натализумаб, алемтузумаб, окрелизумаб
ВАРС (вариант РРС)	Натализумаб, алемтузумаб, окрелизумаб, кладрибин *
ВПРС***: с обострениями без обострений	Препараты интерферона бета, окрелизумаб, митоксантрон** Митоксантрон**
ППРС	Окрелизумаб

Примечание. ВАРС — высокоактивный рассеянный склероз; ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз; * — ожидается разрешение использования в Российской Федерации кладрибина в таблетках для лечения ВАРС, препарат уже разрешен и активно используется в странах Европейского союза, США и многих других странах; ** — в настоящее время применяется редко из-за высокого риска СНЯ (острый лейкоз и др.); *** — возможность использования сипонимода при ВПРС находится на рассмотрении, закончились успешные клинические испытания III фазы.

ет ставить вопросы о целесообразности и особенностях организации исследований новых ПИТРС, в том числе об этичности применения плацебо, если уже есть препараты, обязательно назначаемые в повседневной практике [9, 10].

Клинические исследования эффективности ЛС при РС

Стандартом в доказательной медицине являются рандомизированные контролируемые клинические исследования, которые проходят три фазы. Предварительные результаты небольших испытаний II фазы обязательно должны подтверждаться тщательными мультицентровыми исследованиями III фазы. В литературе активно обсуждаются два основных дизайна таких клинических исследований при РС (табл. 2), каждый из которых имеет свои сильные и слабые стороны.

Общепризнано, что перед внедрением новых препаратов для патогенетического лечения РС обязательно проводятся их тщательные клинические исследования в соответствии с принципами доказательной медицины, в которых анализируются эффективность, безопасность и переносимость этих ЛС по сравнению с уже имеющимися.

Если обсуждается динамика тяжести РС (инвалидизация по Expanded Disability Status Scale, EDSS), то обязательное подтверждение прогрессирования или его отсутствия при повторных обследованиях через 3, 6 или 12 мес, что также существенно увеличивает срок наблюдения в клиническом исследовании [12, 13]. Позитивная клиническая динамика во всех случаях должна подтверждаться данными МРТ. О необходимости тщательно и правильно организованных исследований III фазы свидетельствуют и данные нескольких клинических исследований, в которых установлено, что препараты, хорошо зарекомендовавшие себя в небольших исследованиях II фазы, оказывались неэффективными в крупных исследованиях III фазы [14–17] и даже ухудшали течение РС [14]. Совершенно ясно, что ПИТРС, высокоэффективные при РРС, могут не улучшать течения заболевания при прогрессирующих формах — ВПРС и ППРС [18]. Клинические и патогенетические варианты течения РС в разных популяциях пациентов, которые участвуют в клинических исследованиях, должны быть основаны на жестких стандартных критериях включения и исключения. Отрицательные или положительные результаты могут быть обусловлены динамикой только в конкретной подгруппе пациентов, что

Таблица 2. *Преимущества и недостатки основных дизайнов клинических исследований при изучении методов лечения РС*

Дизайн исследования	Преимущества	Недостатки
Плацебо-контролируемое	«Золотой стандарт» доказательной медицины, наиболее информативно при хронических заболеваниях с волнообразным течением, при активном течении РС возможно включение небольшого числа пациентов	В настоящее время практически невозможно при РС из-за наличия и доступности ЛС с доказанной эффективностью (этические проблемы) и безопасностью; допустимо только при особых формах течения, сложных для терапии (ВАРС, ППРС, ВПРС, РС в детской популяции и др.)
Исследование с активным сравнением (разрешенный при РС препарат в качестве препарата сравнения)	Альтернатива плацебо, позволяет оказывать помощь всем пациентам, не теряя времени, эффективно для демонстрации преимуществ одного ЛС перед другим	Малое число событий у пациентов, получающих лечение, требуется большое число участников и длительное наблюдение для выявления статистически значимого различия
Комбинирование препаратов по сравнению с общепринятым лечением (разрешенный при РС препарат в качестве препарата сравнения)	Возможное усиление эффективности	Увеличение риска развития СНЯ при суммировании эффектов препаратов (причем не только простое сложение, но и взаимное усиление — эпистатическое взаимодействие), возможный антагонизм препаратов; сложный дизайн исследования при сочетании компонентов

анализируется в рамках специального постанализа и позволяет исключить ложный и недостоверный эффект [19].

Второй аспект клинических исследований, который сейчас выходит на первый план при РС, — **безопасность терапии**. Вероятность развития СНЯ повышается при усилении воздействия, при таргетном влиянии на клетки и рецепторы, выполняющие различные функции. В истории изучения методов патогенетического лечения РС есть примеры, когда продвижение препарата из группы ПИТРС замораживалось на несколько лет (например, натализумаб или кладрибин в таблетках) и к активному его использованию возвращались лишь после комплексного анализа соотношения «польза — риск» при применении этого ЛС. Именно безопасность является основной причиной задержки внедрения одного из перспективных препаратов из группы ПИТРС — даклизумаба [20].

Третий важный аспект, который анализируется в клиническом исследовании методов лечения РС, — **переносимость терапии**. Новые лекарственные формы, например другая дозировка глатирамера ацетата [21, 22] или пегилированная форма интерферона бета [23, 24], обязательно оцениваются в дополнительных клинических исследованиях. Необходимы тщательные длительные клинические испытания биоаналогов известных препаратов, которые в Российской Федерации и других странах проводятся с включением большого числа пациентов с РС [25–28].

Предложены минимальные требования к организации клинических исследований при РС [10, 11, 29]. В руководстве по разработке и проведению клинических исследований в области лечения РС Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, ЕМА) указано, что рекомендованная длительность исследований препаратов для лечения РС составляет не менее 3 лет, при этом популяция пациентов должна быть достаточной для получения достоверных данных [30]. К моменту представления препарата на регистрацию должны быть собраны и проанализированы как минимум 2-летние данные о безопасности, полученные на репрезентативной группе пациентов [30]. Проведение кли-

нических исследований I, II и III фаз, а также одобрение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and drug administration, FDA) обязательны для всех ПИРТС, применение которых признается эффективным и безопасным [31].

Исследование эффективности Лейковира

Особого рассмотрения требует новый препарат Лейковир, который сейчас широко обсуждается в средствах массовой информации Российской Федерации. Пока опубликовано только одно небольшое клиническое исследование на портале neurodoc.ru [32], на основании которого этот препарат позиционируется как новый метод патогенетического лечения РС. Согласно инструкции к препарату, зарегистрированному для лечения РС в Республике Беларусь, он представляет собой фиксированную комбинацию кладрибина и рибавирина в виде кишечнорастворимых таблеток [33]. При анализе информации предрегистрационного клинического исследования возникает ряд вопросов относительно потенциальной эффективности и безопасности такой комбинации, а также качества проведенного клинического исследования и достоверности его результатов. Анализ исследования был осуществлен на основании публикации [32], тогда как протокол исследования в открытом доступе обнаружить не удалось. Также нет доступных данных о фармакодинамике и фармакокинетике этого препарата, что контрастирует с хорошо изученными свойствами кладрибина в таблетках, разрешенного к использованию при РС в странах Европейского союза и США [34].

По данным публикации [32], эффективность и безопасность Лейковира (кладрибин + рибавирин) у больных РС изучалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании I–II фазы, которое было проведено в двух медицинских центрах: Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии и 9-й городской клинической больнице Республики Беларусь. Целью исследования было изучение клинической эффективности, переносимости и

безопасности препарата Лейковир у 65 пациентов с РС, причем включались пациенты как с РРС, так и с ВПРС, которым назначали препарат или плацебо. Общая длительность исследования составила 76 нед (19 мес, или 1,6 года), из которых только в течение 20 нед пациенты получали лечение. При этом использовались две дозы: при РРС пациентам назначали препарат в дозе (мг/кг массы тела), 2 раза меньшей, чем при ВПРС.

Таким образом, в этом исследовании, включавшем небольшое число пациентов с разными типами течения РС, на основе 1,6 года наблюдения оценивали эффективность лечения РС по сравнению с плацебо. В представленном материале не указано, как проводилась рандомизация на активную группу и группу сравнения, как исходно характеризовались эти пациенты. В электронной презентации результатов этого исследования [35] отмечено, что активный препарат получал 31 больной, а плацебо — 34. Там же указано, что ВПРС имели 12 (38,7%) из 31 больного в активной группе и существенно больше — 19 (55,9%) из 34 пациентов — в группе плацебо. Молодых пациентов (в возрасте до 30 лет), у которых, как правило, выше частота обострений, в активной группе было 5 (16,1%), а в группе плацебо — 11 (32,4%), т. е. в 2 раза больше. Ни количество пациентов, ни длительность наблюдения, ни особенности рандомизации не позволяют выявить значимого различия между сравниваемыми группами. В качестве критериев оценки эффективности авторы приводят количество обострений в ходе исследования, данные МРТ (не упомянута методика, с помощью которой анализировали количество активных и новых очагов демиелинизации), степень инвалидизации по EDSS (не подтверждена повторными исследованиями), утомляемость по FIS (Fatigue Impact Scale) и качество жизни по вопроснику SF-36 (Short Form-36, краткая форма).

Опубликованный материал этого исследования [32, 35] не позволяет сделать однозначного заключения об эффективности и безопасности данного препарата, так как:

- не описаны критерии включения/исключения пациентов;
- не представлено описание метода рандомизации и распределения участников по группам;
- не указано, как рассчитывалась статистическая мощность исследования (требуемое число участников для получения достоверных результатов о наличии/отсутствии различий между сравниваемыми препаратами);
- не описаны методы статистической обработки полученных результатов;
- использован короткий период наблюдения (около 1 года);
- обследована небольшая выборка пациентов (65 пациентов — 31 и 34 в каждой группе);
- не представлены критерии подтверждения диагноза РС у пациентов;
- не проведена проверка отсутствия статистически значимых различий в исходных характеристиках групп;
- не упомянуто о наличии или отсутствии пациентов, выбывших из исследования досрочно;
- указано, что у части пациентов проводилась предшествующая терапия и/или продолжается сопутствующая терапия, однако не уточнено, какие именно препараты использовались (другие препараты для лечения РС, симптоматическая терапия и т. д.);

— не приведена частота обострений у пациентов до включения в исследование;

— не подтверждено прогрессирование инвалидизации.

Пересчет результатов сравнения по основному критерию эффективности (частоте обострений) не позволил подтвердить вывод авторов о преимуществе Лейковира перед плацебо. При расчетах с использованием точного критерия Фишера, который применяется для оценки различий между группами по качественному признаку при небольшой выборке, оказалось, что при количестве обострений 4 у 31 пациента в активной группе и 10 у 34 пациентов в группе плацебо уровень статистической значимости различий составил $>0,05$, отношение рисков — 0,439 (95% доверительный интервал 0,122–1,253), а это свидетельствует об отсутствии достоверных различий между сравниваемыми группами.

Оценка динамики инвалидизации по EDSS не может приниматься во внимание, так как она была проведена без обязательного уточнения «шага показателя» в зависимости от базовых уровней EDSS и без подтверждения динамики при повторных обследованиях.

В опубликованном материале минимально представлена характеристика безопасности этого комбинированного препарата. Авторы исследования предполагают, что изучаемая комбинация действующих веществ имеет синергизм действия, что никак не обосновывается и не представляется однозначно фармакологически целесообразным.

Нерациональность комбинации двух лекарственных веществ (кладрибин + рибавирин), входящих в состав препарата Лейковир, обусловлена пересечением путей их метаболизма — для перехода этих веществ в активную форму необходимо внутриклеточное фосфорилирование [34]. При одновременном приеме кладрибина с другим веществом, также требующим внутриклеточного фосфорилирования, активация кладрибина может тормозиться, что приводит к снижению его эффективности [34]. В литературе описано клиническое наблюдение снижения эффективности кладрибина на фоне приема ламивудина, который для перехода в активную форму также должен подвергаться внутриклеточному фосфорилированию [36]. Поскольку фосфорилирование этих соединений осуществляется разными ферментами, то, вероятно, подавление фосфорилирования будет результатом истощения внутриклеточного пула остатков фосфорной кислоты [34].

Нежелательность комбинирования кладрибина с препаратами, требующими внутриклеточного фосфорилирования (в том числе с рибавирином, ламивудином, ставудином, зидовудином), рибавирина с зидовудином и ставудином, а также ламивудина с кладрибином закреплена в инструкциях по медицинскому применению кладрибина [37], рибавирина [38] и ламивудина [39]. В качестве косвенного признака того, что рибавирин негативно влияет на эффективность кладрибина, можно рассматривать и очень умеренную лейкопению на фоне приема Лейковира, наблюдавшуюся в ходе исследования этого препарата [32, 35]. Снижение числа активированных лимфоцитов является прямым фармакодинамическим эффектом кладрибина, и именно отсутствие снижения числа лимфоцитов на фоне приема кладрибина указывает на наличие нежелательного взаимодействия между кладрибином и ламивудином [36]. Взаимодействие препаратов также может существенно изменить профиль их безопасности.

Таким образом, обсуждаемый препарат, по опубликованным данным, пока не может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного ЛС для лечения РС ввиду отсутствия надлежаще проведенных клинических исследований и возможной нерациональности комбинации рибавирин + кладрибин. Для оценки эффективности, безопасности и переносимости данного лечения необходимо клиническое исследование III фазы. Конечно, такое исследование не должно включать плацебо, необходим дизайн сравнения с препаратом с доказанной эффективностью, например с высокодозным интерферо-

ном бета или тифлуноmidом. Только на основе результатов такого исследования можно обсуждать возможность регистрации и использования Лейковира в Российской Федерации.

В настоящее время во всех странах активно обсуждаются вопросы повышенной ответственности регуляторных органов здравоохранения при оказании адекватной помощи молодым пациентам с РС на фоне экономии и рационального использования выделяемых средств для покрытия стоимости терапии [40], что актуально и для Российской Федерации, и для Республики Беларусь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyko A. Long-term results of the first line DMT depend on the presence of minimal MS activity during first years of therapy: data of 15 years observation. *Multiple Sclerosis & Demyelinating Diseases*. 2016; 1:14. doi: 10.1186/s40893-016-0015-x
2. Clerico M, Faggiano F, Palace J, et al. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005278. doi: 10.1002/14651858.CD005278.pub3.
3. Rio J, Rovira A, Tintore M, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon- β -treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018 Mar;24(3):322-330. doi: 10.1177/1352458517698052. Epub 2017 Mar 13.
4. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049. Epub 2018 Jan 20.
5. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practical guideline recommendations summary: disease modifying therapies for adults with multiple sclerosis – report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777-788. doi: 10.1212/WNL.0000000000005347.
6. Каппос Л, Бойко АН. Сравнительный анализ таблетированных препаратов для патогенетического лечения рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;(2):63-71. [Kappos L, Boyko AN. Oral disease modifying therapy of multiple sclerosis: the current view. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(2):63-71. (In Russ.)].
7. Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, et al. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Sep 25;12:1756286419878324. doi: 10.1177/1756286419878324. eCollection 2019.
8. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;(2):92-106. [Boyko AN, Gusev EI. Modern algorithms for diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on individual assessment of the patient's condition. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;(2):92-106. (In Russ.)].
9. Manouchehri N, Zhang Y, Salter A, et al. Clinical trials in multiple sclerosis: potential future trial designs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 May 13;12:1756286419847095. doi: 10.1177/1756286419847095. eCollection 2019.
10. Zhang Y, Salter A, Wallström E, et al. Evolution of clinical trials in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Feb 21;12:1756286419826547. doi: 10.1177/1756286419826547. eCollection 2019.
11. Montalban X. Review of methodological issues of clinical trials in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011 Dec;311 Suppl 1:S35-42.
12. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014 Jan;75(1):43-9. doi: 10.1002/ana.24018. Epub 2014 Jan 2.
13. Sormani MP, De Stefano N, Giovannoni G, et al. Learning ability correlates with brain atrophy and disability progression in RRMS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jan;90(1):38-43. doi: 10.1136/jnnp-2018-319129. Epub 2018 Oct 15.
14. Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, et al; ATAMS Study Group. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):353-63. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70028-6. Epub 2014 Mar 6.
15. Pihl-Jensen G, Tsakiri A, Frederiksen JL. Statin treatment in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2015 Apr;29(4):277-91. doi: 10.1007/s40263-015-0239-x.
16. Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, et al; SYNERGY study investigators. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2019 Sep;18(9):845-856. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30137-1. Epub 2019 Jul 5.
17. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al; BRAVO Study Group. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014 Apr;261(4):773-83. doi: 10.1007/s00415-014-7264-4. Epub 2014 Feb 18.
18. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):405-415. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30069-3. Epub 2018 Mar 12.
19. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):14-24.
20. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1418-28. doi: 10.1056/NEJMoA1501481.
21. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):705-13. doi: 10.1002/ana.23938. Epub 2013 Jun 28.
22. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. *Mult Scler*. 2017 May;23(6):818-829. doi: 10.1177/1352458516664033. Epub 2016 Aug 8.
23. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomized, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657-65. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7. Epub 2014 Apr 30.
24. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler*. 2015 Jul;21(8):1025-35. doi: 10.1177/1352458514557986. Epub 2014 Nov 28.
25. Cohen J, Belova A, Selmaj K, et al; Glatiramer Acetate Clinical Trial to Assess Equivalence With Copaxone (GATE) Study Group. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):170

- 1433-41. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2154.
26. Бойко АН, Босенко ЛП, Василовский ВВ и др. Эффективность, переносимость и безопасность терапии препаратом Тебериф: результаты двухлетнего клинического исследования у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, ранее не получавших ПИТРС, и при переключении с другого интерферона β -1a. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;(2):73-85. [Boyko AN, Bosenko LP, Vasilovskii VV, et al. Efficacy, tolerability and safety of the treatment with teberif: the results of a 2-year randomized clinical trial of treatment naïve patients with relapsing multiple sclerosis, who have not received DMT, after switching from other interferon β -1a. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;(2):73-85. (In Russ.)].
27. Попова ЕВ, Бойко АН, Васильев АВ, и др. Результаты сравнительного клинического исследования российского биоаналога I-интерферона-1b (Инфибета). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(5):56-61. [Popova EV, Boyko AN, Vasil'ev AV, et al. Results of a comparative clinical trial of the Russian I-interferon-1b bioanalogue (infibeta). *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(5):56-61. (In Russ.)].
28. Бойко АН, Лащ НЮ, Шаранова СН, и др. Сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов глатирамер ацетата 20 мг у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(10-2):61-7. [Boyko AN, Lashch NY, Sharanova SN, et al. Comparative, placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the first year of the study. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(10-2):61-7. (In Russ.)].
29. Бойко АН, Захарова МН. Анализ регистрационных клинических исследований аналогов препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(10-2):53-6. [Boyko AN, Zakharova MN. Analysis of registration clinical trials of analogues of drugs that change the course of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10-2):53-6. (In Russ.)].
30. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015. 20 p.
31. Avsarala J. FDA-approved drugs for multiple sclerosis have no efficacy or disability data in non-Caucasian patients. *CNS Spectr*. 2019 Jun;24(3):279-280. doi: 10.1017/S1092852918001517. Epub 2019 Jan 3.
32. Калиниченко ЕН, Кузьмицкий ББ, Лихачев СА и др. Клинические исследования инновационного лекарственного средства Лейковир для лечения рассеянного склероза [Kalinichenko EN, Kuz'mitskii BB, Likhachev SA, et al. Clinical studies of the innovative drug Leucovir for the treatment of multiple sclerosis]. <http://neurodoc.ru/wp-content/uploads/2019/02/Kalinichenko.pdf>
33. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Лейковир. Инструкция по медицинскому применению. 2018. 14 с. [Ministry of health of the Republic of Belarus. Leykovir. Instructions for medical use. 2018. 14 p.]
34. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, et al. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Mar;58(3):283-297. doi: 10.1007/s40262-018-0695-9.
35. <https://sg5.ru/wp-content/uploads/2019/02/leykovir-ki.pdf>.
36. Chtioui H, Millius C, LKmmle B, Lauterburg BH. Concomitant treatment with lamivudine renders cladribine inactive by inhibition of its phosphorylation. *Br J Haematol*. 2009 Jan;144(1):136-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07432.x. Epub 2008 Oct 30.
37. Food and Drug Administration. Mavenclad. Prescribing information. 2019. 31 p.
38. ЗАО «Канонфарма продакшн». Рибавирин Канон. Инструкция по медицинскому применению. ЛС-002521 от 06.09.2018. 2018. 16 с. [CJSC «Kanonfarma production». Ribavirin Canon. Instructions for medical use. LS-002521 from 06.09.2018. 2018. 16 p.]
39. ООО «Велфарм». Ламивудин Велфарм. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-005815 от 24.09.2019. 2019. 17 с. [LLC «Velfarm». Lamivudine Velfarm. Instructions for medical use. LP-005815 from 24.09.2019. 2019. 17 p.]
40. Crommelin DJ, Broich K, Holloway C, et al. The regulator's perspective: How should new therapies and follow-on products for MS be clinically evaluated in the future? *Mult Scler*. 2016 Aug;22(2 Suppl):47-59. doi: 10.1177/1352458516650744.

Поступила 29.10.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.