Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування

7 травня 2020 р. за підтримки компанії «Санофі» відбулося засідання експертної ради з розсіяного склерозу (РС), до складу якої увійшли 13 провідних українських фахівців. Метою наради було визначити профіль пацієнтів для застосування сучасних підходів до лікування, зокрема призначення препаратів хворобомодифікуючої терапії (ХМТ), зареєстрованих в Україні, та визначити критерії початку й переключення ХМТ відповідно до міжнародних протоколів лікування РС. У межах заходу експертна рада прийняла резолюцію стосовно персоналізованої терапевтичної стратегії РС в Україні та дійшла значущих висновків із приводу проблем і незадоволених медичних потреб щодо діагностики й терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу (РРРС) у нашій країні. Адже дуже важливо знизити прогресування інвалідизації та забезпечити належну якість життя пацієнтів із РС.

Т.І. Негрич

Н.П. Волошина

Т.М. Муратова

О.А. Мяловицька

В.М. Пашковський

В.В. Василовський

О.Д. Шульга

О.І. Кальбус

В.І. Пашковський

О.В. Єгоркіна

Г.С. Московко

М.Є. Черненко

І.В. Хубетова

Модератор: ***Т.І. Негрич****, д. мед. н., професор, завідувач кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.*

Учасники експертної ради: ***Н.П. Волошина,*** *д. мед. н., професор, керівник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»;* ***О.А. Мяловицька****, д. мед. н., професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;* ***В.М. Пашковський****, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології Буковинського державного медичного університету;* ***В.В. Василовський****, д. мед. н., завідувач відділення аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»;* ***Т.М. Муратова****, д. мед. н., доцент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету;* ***О.В. Єгоркіна****, к. мед. н., лікар-невропатолог відділення аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України;* ***Г.С. Московко****, к. мед. н., завідувач кафедри неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;* ***О.І. Кальбус****, к. мед. н., доцент, завідувач кафедри неврології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;* ***І.В. Хубетова****, к. мед. н., завідувач відділення неврології Одеської обласної клінічної лікарні, доцент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету;* ***О.Д. Шульга****, к. мед. н., експерт Волинської ОДА за фахом «неврологія», завідувач відділення неврології Волинської обласної клінічної лікарні;* ***В.І. Пашковський****, експерт Дніпропетровської ОДА за фахом «неврологія», завідувач відділення неврології № 1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР;* ***М.Є. Черненко****, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».*

РС в Україні: актуальність проблеми

РС становить медичну й соціально-економічну проблему в Україні та світі. Це пов'язано із хронічним прогресуючим перебігом захворювання, що призводить до неминучої інвалідизації та уражає переважно людей молодого працездатного, соціально активного віку. Україна увійшла в зону високого ризику захворюваності на РС: станом на 2017 р. у нашій країні нараховувалося 20 934 пацієнтів із РС (60,2 на 100 тис.). Проте насамперед через відсутність єдиного всеукраїнського реєстру хворих, достовірної статистичної інформації щодо захворюваності на РС, а також, у низці випадків, несвоєчасну діагностику РС реальна кількість хворих на даний час може бути набагато більшою.

Вчасне й раннє встановлення діагнозу «розсіяний склероз» і визначення активності захворювання створює передумови для призначення своєчасного, доцільного та ефективного лікування РРРС, що дозволить значно знизити рівень інвалідизації та смертності серед пацієнтів із РС. Проте в Україні список препаратів, які закуповуються МОЗ для терапії РС, дуже обмежений. У ньому немає всіх доступних на території України лікарських засобів для ХМТ, зокрема високоефективних, а також не відбувається контроль за ефективністю лікування – у пацієнтів не фіксуються рецидиви та побічні явища.

Незважаючи на дані щорічних статистичних медичних звітів щодо зростання поширеності й захворюваності на РС, в Україні існують лише фрагментарні епідеміологічні дослідження РС. Створення загальнонаціонального реєстру дасть змогу проводити довгострокові проспективні й ретроспективні дослідження щодо закономірностей перебігу хвороби, екзо- та ендогенних факторів ризику РС, клінічних і медико-соціальних особливостей популяції хворих на РС в Україні, а також ефективності лікування.

Невирішеними залишаються також наступні актуальні питання: в Україні немає чітких критеріїв призначення ХМТ, не визначені критерії переключення між препаратами та припинення терапії. Також не прописані чіткі профілі пацієнтів для існуючих у нашій країні лікарських засобів для застосування в межах ХМТ.

Мета експертної ради

1. Звернутися із пропозицією до МОЗ України щодо створення реєстру – бази даних хворих на РС з метою організації єдиного обліку пацієнтів, які потребують ХМТ, що дозволить підвищити ефективність та своєчасну медичну допомогу хворим на РС.

2. Запропонувати внести зміни до процедури закупівлі лікарських засобів для терапії хворих на РС.

3. Визначити критерії початку та переключення ХМТ відповідно до міжнародних протоколів лікування РС.

4. Визначити профіль пацієнтів, які потребують лікування сучасними препаратами ХМТ, що зареєстровані в Україні.

5. Оновити клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на РС.

Рада експертів постановила:

1. Створити загальноукраїнський електронний реєстр хворих на РС, куди лікарі-неврологи, які працюють із РС (районні, міські, обласні, спеціалізованих центрів), вноситимуть дані пацієнтів – заповнюватимуть реєстр при вперше виявленому захворюванні та кожному загостренні із зазначенням проведеного лікування для контролю його ефективності й можливої заміни використовуваного препарату.

2. Запропонувати внести зміни до процедури закупівлі лікарських засобів для терапії хворих на РС, а саме розширити групу експертів, які входять до групи МОЗ, переглядати перелік препаратів для лікування хворих на РС не менше ніж один раз на рік та внести до нього сучасні препарати – алемтузумаб, кладрибін, окрелізумаб, терифлуномід. Також необхідний постійний контроль за лікуванням хворих на РС – ефективністю та безпекою лікарських засобів, а саме фіксування кількості рецидивів та побічних явищ, оцінювання МРТ-активності для визначення подальшої тактики терапії.

Визначення критеріїв призначення ХМТ

Рання постановка діагнозу РС дозволяє відразу почати контролювати основні ланки аутоімунного процесу, застосовуючи препарати ХМТ вже на стадії першого клінічного епізоду. Комплаєнс між лікарем і хворим максимально скорочує процес прийняття рішення щодо необхідності початку використання ХМТ.

У разі призначення ХМТ слід:

- надавати хворим максимально доступну інформацію щодо варіантів ХМТ та їхніх особливостей;
- при виборі препарату оцінювати безпеку, спосіб введення, вартість, ефективність, загальні побічні реакції, переносимість та спосіб життя пацієнта;
- вести постійний діалог із хворими щодо прийняття рішень про лікування протягом всього захворювання;
- оцінювати бар'єри прихильності до ХМТ у хворих на РС.

Застосування ХМТ на стадії клінічно ізольованого синдрому (КІС) уповільнює прогресування захворювання і відстрочує перехід у клінічно достовірний розсіяний склероз (КДРС). За рекомендаціями Американської академії неврології (AAN), терифлуномід, кладрибін, глатирамеру ацетат та інтерферони знижують ризик конверсії КІС у КДРС. Відповідно до рекомендацій Європейського комітету з вивчення та лікування розсіяного склерозу (ECTRIMS), доцільно застосовувати інтерферони та глатирамеру ацетат у пацієнтів із КІС. Призначення окрелізумабу в осіб із КІС рекомендоване інструкцією для медичного застосування препарату.

У хворих на «активний» РС із швидким наростанням неврологічного дефіциту вже на початку захворювання призначають індукційну схему ХМТ (із застосуванням сучасних препаратів). Для «активного» РРРС вибір серед широкого спектра доступних ліків від помірно до високоефективного залежатиме від характеристик хворого і супутніх патологій, тяжкості захворювання, профілю безпеки та доступності лікарських засобів.

У хворих, які на ранніх стадіях патологічного процесу мають високоактивний РС, але почали без будь-яких відстрочень дотримуватися високоефективної імунотерапії, наявний менший ризик зіткнутися з серйозним прогресом захворювання і виразною інвалідизацією в довгостроковій перспективі, ніж тих, які відкладають початок лікування цією групою препаратів.

Необхідно стежити за репродуктивними планами жінок, а при плануванні вагітності повідомити, що у цей період не рекомендований прийом будь-яких препаратів ХМТ, окрім глатирамеру ацетату в дозі 20 мг/мл та інтерферону β-1a (Ребіф®). Для жінок, які планують вагітність, але мають високий ризик реактивації захворювання, необхідно розглянути можливість застосування глатимеру ацетату до підтвердження вагітності, а в деяких випадках – подовження лікування і на період вагітності. Жінкам із високоактивним РС рекомендовано відтермінувати вагітність. Для жінок, які, незважаючи на рекомендації, вирішили завагітніти, алемтузумаб може розглядатися як альтернативний терапевтичний варіант при плануванні вагітності за умови суворого дотримання 4-місячного інтервалу від останньої інфузії до зачаття.

Для лікування дітей віком від 12 років із РС рекомендовано застосовувати глатирамеру ацетат у дозі 20 мг/добу підшкірно, інтерферон β-1a (Ребіф®) у дозі 22 та 44 мкг тричі на тиждень та інтерферон β-1b (Бетаферон®) через день. Препарати інтерферону-β необхідно титрувати, медперсонал (медична сестра і лікар) повинен навчити батьків, якими мають бути зони введення препаратів. Також потрібне динамічне спостереження за лабораторними показниками пацієнтів. Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA) у 2018 р. схвалило фінголімод для лікування РРРС у дітей та підлітків віком ≥10 років. В цьому ж році препарат схвалений Європейським агентством лікарських засобів (ЕМА) для терапії високоактивного РРРС у дітей і підлітків віком ≥10 років. Слід зазначити, що дітям не можна призначати генерики та біосиміляри. Також необхідно, щоб пацієнти дотримувалися призначень лікаря та самовільно не змінювали схему лікування.

Переключення між зареєстрованими препаратами ХМТ в Україні. Загальні критерії припинення терапії

На сьогодні для осіб із типовим перебігом РРРС розроблені декілька алгоритмів лікування. Один із них – ескалаційна схема терапії, яка передбачає початок лікування із препаратів 1-ї лінії (інтерферон-β, глатирамеру ацетат). Це лікарські засоби, які змінюють перебіг РС, але мають меншу ефективність. У разі їхньої неефективності застосовують альтернативні препарати ХМТ 2-ї та 3-ї ліній (терифлуномід, фінголімод, алемтузумаб, окрелізумаб, кладрибін), які є більш дієвими, тобто відбувається переключення (*switch on*). Деякі з них (фінголімод, алемтузумаб, окрелізумаб, кладрибін) мають складний спектр побічних дій. Препарат терифлуномід відзначається хорошою переносимістю та високою прихильністю пацієнтів.

Переключення може здійснюватися із причин непереносимості (що включає обтяжливі способи введення) або персистуючої активності захворювання на тлі лікування. В останньому випадку переключення розглядають за умов, якщо попередню терапію застосовували повною мірою, та були дотримані всі рекомендації з лікування (час оцінки ефективності попередньої терапії для кожного препарату різний, проте повинен бути не менш ніж шість місяців). Доказом активності хвороби, яка є причиною переключення на іншу молекулу ХМТ, є клінічні рецидиви та дані МРТ-дослідження (>1 нового Gd+ вогнища на Т1-зображенні та/або 2 нових або збільшених у розмірах вогнища на Т2-зображеннях впродовж одного року).

Лікування одним високоефективним препаратом може буди припинене у разі його недієвості або небезпеки. У такому разі лікар приймає рішення про початок терапії іншим високоефективним лікарським засобом. При переведенні з одного препарату на інший необхідно враховувати механізм дії лікарського засобу, від якого залежатиме швидкість призначення наступного препарату. Насамперед при введенні нового препарату у схему лікування потрібно враховувати активність демієлінізуючого процесу за клінічними та МРТ-ознаками, а також період напіввиведення і біологічну активність попереднього лікарського засобу. Чим вища активність процесу, тим доцільніше починати лікування новим препаратом ХМТ.

Загальні критерії припинення ХМТ

1. Одним із критеріїв припинення є відсутність позитивної динаміки на зниження частоти та тяжкості рецидивів РС порівняно з періодом, який передував лікуванню коректним препаратом ХМТ. Цей критерій може різнитися в кожному індивідуальному випадку, але застосування препарату ХМТ має тривати не менше ніж шість місяців.

2. У разі непереносимості лікарського засобу необхідно негайно припинити ХМТ.

Пункти 1 і 2 можуть спонукати до переходу на альтернативні препарати ХМТ.

Визначення профілю пацієнта для зареєстрованих препаратів ХМТ в Україні

Терапія алемтузумабом

Алемтузумаб (Лемтрада) – гуманізоване моноклональне антитіло, отримане за технологією рекомбінантної ДНК і націлене на глікопротеїн CD52. Основним механізмом дії препарату є зменшення числа лімфоцитів Т (CD3+) і В (CD19+) у периферичній крові. Надалі відбувається утворення нової популяції лімфоцитів із клітин-попередників у кістковому мозку, що приводить до зниження аутоагресії при РС. Лемтрада належить до імунної реконституційної терапії (ІРТ).

Принцип, який лежить в основі ІРТ, – виснаження імунної системи, що дозволяє згодом перебудувати себе. ІРТ здійснюють короткими фіксованими курсами. Показано, що методи ІРТ викликають тривалу ремісію РС, яка у деяких випадках близька до визначення «виліковування». Проведені дослідження препарату Лемтрада вказують на те, що за допомогою короткострокової імуносупресії вдається досягти довгострокової імуномодуляції. При розширеному спостереженні за пацієнтами з основних досліджень CARE-MS 63% учасників внаслідок терапії алемтузумабом за дев'ять років досягли показника NEDA, що означає відсутність ознак активності захворювання, а у 88% не було рецидивів РС. Більш ніж 80% хворих у дослідженнях CARE-MS I та CARE-MS II не потребували повторного лікування протягом третього року, а для 58% було достатньо лише двох курсів інфузій для довготривалої відсутності активності РС. ІРТ надає нову концепцію терапії РС, вона має вищий рівень ефективності при РС порівняно із хронічною імуносупресією. Перевагою ІРТ є значно більша прихильність до лікування та менші ризики накопичувальних побічних явищ, що переважно пов'язані з хронічною імуносупресією.

Переваги ІРТ препаратом Лемтрада:

- терапія не потребує пожиттєвого призначення, кількість курсів обмежена (від 2 до 4 курсів);
- один курс для першого року включає 5 інфузій, другого і наступних років – 3 інфузії;

Важливим моментом є те, що ІРТ препаратом Лемтрада дозволяє жінкам із РС вагітніти через чотири місяці після останньої інфузії та створювати повноцінну сім'ю, з огляду на те, що у більшості пацієнтів (88%) за дев'ять років не було рецидивів захворювання. Також інфузії цим лікарським засобом добре переносяться. Найчастішими небажаними реакціями при застосуванні препарату Лемтрада (у ≥20% пацієнтів) були висипання, головний біль, пірексія та інфекції дихальних шляхів. Несприятливі явища у клінічних дослідженнях – аутоімунні реакції (імунна тромбоцитопенічна пурпура, порушення з боку щитоподібної залози, нефропатії, цитопенії), асоційовані з інфузіями реакції та інфекції. Частота виникнення серйозних побічних ефектів виявилася незначною – від 0,02 до 0,1%.

Згідно із протоколами та результатами клінічних досліджень (CAMMS223, CARE MS I, CARE MS II), алемтузумаб рекомендований для монотерапії у пацієнтів віком від 18 до 55 років (до початку лікування) з високоактивним РРРС, рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS від 0 до 5,0 балів (не в період загострення) та кількістю рецидивів ≥2 за попередній рік.

Отже, на основі даних літератури, 11-річного клінічного досвіду постмаркетингових досліджень та даних клінічних випробувань (CARE-MS I, CARE-MS II, CAMMS223, TOPAZ) експертна рада встановила наступне:

1. Препарат Лемтрада показаний як ХМТ у режимі монотерапії у дорослих хворих на високоактивний РРРС для таких груп:

- пацієнти із високоактивною хворобою незважаючи на повний та адекватний курс хоча б одним препаратом ХМТ;
- «наївні» пацієнти із тяжким РРРС, який швидко розвивається, що визначається наявністю двох або більше інвалідизуючих рецидивів протягом одного року (перша лінія терапії);

2. Високоактивний РС:

- клінічно високоактивний РС – наявність ≥2 тяжких загострень захворювання, що призвели до наростання неврологічного дефіциту на 1 бал і більше за шкалою EDSS протягом останнього року;
- радіологічно високоактивний РС – наявні вогнища ураження білої речовини, зумовлені РС:
- 1 чи більше Gd+ вогнищ на Т1-зважених зображеннях порівняно з даними попередньої, нещодавно виконаної МРТ;
- 2 чи більше нових вогнищ уражень або зростання розмірів старих вогнищ на Т2-зважених зображеннях порівняно з даними попередньої, нещодавно виконаної МРТ.

3. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату Лемтрада:

- соціально активні чоловіки та жінки, які прагнуть підтримувати звичний ритм життя;
- активні молоді чоловіки й жінки, які бажають уникнути інвалідності в майбутньому;
- жінки, які планують вагітність (можна вагітніти через чотири місяці після останньої інфузії).

Терапія терифлуномідом

Терифлуномід (Обаджіо®) – імуномодулюючий засіб із протизапальними властивостями. Терапевтичний ефект препарату реалізується за рахунок пригнічення дегідрооротатдегідрогенази (ДГОДГ), яка є ключовим мітохондріальним ферментом синтезу піримідину *de novo* в активованих Т- і В-лімфоцитах, що швидко діляться. Це приводить до уповільнення їхнього клонального зростання і зменшення виразності аутоімунної запальної реакції. Цитостатичні ефекти терифлуноміду поширюються тільки на клітини, що активно діляться та використовують ДГОДГ для синтезу піримідину. Число лімфоцитів «у спокої» не знижується, завдяки чому зберігається імунологічний контроль над інфекціями і новоутвореннями.

У багатоцентрових міжнародних клінічних дослідженнях терифлуноміду взяли участь близько 5 тис. пацієнтів із РС. У TEMSO, TOWER, TENERE, TOPIC було показано хорошу переносимість, ефективність і безпеку препарату Обаджіо®. Із метою вивчення довгострокової ефективності та безпеки терифлуноміду провели продовжене дослідження II фази тривалістю вісім років. До закінчення періоду спостереження (408 тижнів) було відмічене достовірне зниження частоти загострень. В учасників, які продовжили терапію терифлуномідом, частота загострень зберігалася на низькому рівні протягом усього дослідження. Результати довгострокового спостереження показали, що ефективність препарату в дозуванні 14 мг зберігається при проведенні тривалої терапії, що має велике значення у реальній клінічній практиці.

На підставі проведених клінічних випробувань дослідники дійшли висновку, що препарат має задовільний профіль безпеки. Найчастішими побічними реакціями були: головний біль, діарея, підвищення рівня аланінтрансамінази (АЛТ), нудота та алопеція. Головний біль, діарея, нудота та алопеція переважно мали легку або помірну тяжкість, були транзиторними і нечасто призводили до відміни препарату. Іншим небажаним явищем було підвищення рівня печінкових ферментів. При цьому найчастіше відзначалося безсимптомне зростання рівня АЛТ. Важливо відзначити, що частота злоякісних новоутворень і серйозних інфекцій у групах терифлуноміду та плацебо не відрізнялася.

Утримання пацієнтів на тривалій терапії – один із найважливіших чинників ефективності терапії (зменшення кількості й тяжкості загострень, уповільнення прогресування неврологічного захворювання). Обаджіо® може бути варіантом вибору для пацієнтів із РС, які страждають від побічних ефектів, викликаних ін'єкційним введенням ліків, не дотримуються запропонованого режиму терапії, зазнають страх перед ін'єкціями, а також для хворих, які завершили індукційний курс препаратами ХМТ 2-ї лінії та потребують продовження терапії.

Крім того, Обаджіо® може бути запропонований як препарат першої лінії особам із РРРС, які не отримували ХМТ («наївним» пацієнтам), враховуючи його доведену ефективність та безпеку.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 14

Ґрунтуючись на наявних даних, експертна рада встановила наступне:

1. Препарат терифлуномід показаний як ХМТ у режимі монотерапії у дорослих пацієнтів із РРРС для таких груп:

- чоловіки та жінки, які раніше не отримували ХМТ («наївні» пацієнти), з помірною активністю захворювання (не більше ніж два загострення впродовж року), бал за шкалою EDSS ≤5,5;
- чоловіки та жінки, що раніше отримували ХМТ 1-ї лінії, яку було скасовано через непереносимість або неефективність препаратів, із помірною активністю захворювання (не більше ніж два загострення впродовж року), бал за шкалою EDSS ≤5,5.

2. Схема застосування препарату не потребує підбору доз, не залежить від статі, віку, ваги, етнічної належності пацієнта.

3. Жінкам, які отримують терифлуномід та бажають завагітніти, необхідно відмінити препарат. При цьому рекомендовано застосовувати процедуру прискореного виведення активованим вугіллям або холестираміном з метою швидшого досягнення концентрацій нижче за 0,02 мл/л. Дана процедура є унікальною, адже можливість прискореної елімінації є лише у терифлуноміду на відміну від інших препаратів ХМТ.

4. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату Обаджіо®:

- активні люди – пацієнт може працювати і жити повноцінним життям;
- пацієнти, які подорожують: зручна пероральна форма приймання препарату – один раз на добу; хворі не залежать від температурних умов зберігання лікарського засобу;
- чоловіки, які мають повноцінну сім'ю або планують дітей; не очікується впливу препарату на фертильність;
- жінки, які мають дітей та не планують вагітніти;
- жінки фертильного віку, які, з одного боку, хочуть знизити активність захворювання, а з іншого, у разі настання незапланованої вагітності або її планування найближчим часом, – мають змогу застосувати процедуру прискореної елімінації препарату (11 днів).

Терапія кладрибіном

Кладрибін – це синтетичний хіміотерапевтичний агент, аналог пурину, який впливає на Т- і В-лімфоцити та вибірково пригнічує імунну систему. У ключовій фазі III клінічного дослідження CLARITY, яке тривало два роки, пероральний кладрибін вибірково виснажував 80% периферичних В-клітин, зокрема В-клітини пам'яті, порівняно з лише 40-50% від загальної кількості Т-клітин. Наївні В-клітини швидко переміщаються з лімфоїдних органів, тоді як пул В-клітин пам'яті заповнюється дуже повільно з кісткового мозку.

В осіб із РРРС, які приймали кладрибін у дозі 3,5 мг/кг, спостерігалося статистично значуще покращення порівняно із групою плацебо щодо перерахованої на рік частоти рецидивів (відносне зниження – на 57,6%) та частки пацієнтів без рецидивів протягом 96 тижнів (79,7% проти 60,9% групи плацебо). Ретроспективний аналіз часу до 6-місячного підтвердженого прогресування EDSS виявив зменшення на 47% ризику прогресування інвалідизації у групі, що отримувала кладрибін по 3,5 мг/кг, порівняно із такою плацебо. Ефективність дії препарату щодо зниження частоти рецидивів та уповільнення прогресування інвалідизації у хворих, які приймали дозу 3,5 мг/кг протягом двох років, підтримувалася впродовж 3-го та 4-го років. Повторний початок лікування через чотири роки не вивчали.

Більшість клінічно значущих побічних реакцій, про які повідомлялось в осіб із РС, що приймали кладрибін у рекомендованій кумулятивній дозі 3,5 мг/кг протягом двох років у клінічних дослідженнях, були представлені лімфопенією та оперізуючим герпесом. Тимчасова лімфопенія 3-го або 4-го ступеня розвинулася у 20-25% пацієнтів, які отримували кумулятивну дозу кладрибіну 3,5 мг/кг упродовж двох років як монотерапію. Лімфопенія 4-го ступеня спостерігалася менш ніж в 1% випадків. У клінічних дослідженнях та протягом тривалого періоду подальшого спостереження за хворими, що приймали кумулятивну дозу кладрибіну 3,5 мг/кг перорально, явища злоякісних новоутворень були частішими порівняно з такими групи плацебо (0,29 та 0,15 випадків на 100 пацієнто-років відповідно).

NICE (2017) та FDA (2019) рекомендують використовувати кладрибін для лікування високоактивного РРРС (та активного вторинно прогресуючого РС [ВПРС] – FDA) у дорослих, якщо у пацієнта:

- тяжкий РРРС, що швидко розвивається, тобто виявлено щонайменше два рецидиви в попередньому році та принаймні одне вогнище, підсилене гадолінієм Т1 при базовій МРТ *або*
- перебіг РРРС, який неадекватно реагує на ХМТ, що визначається як один рецидив у попередньому році та МРТ-ознаки активності захворювання.

Отже, на основі даних літератури, клінічного досвіду та результатів клінічних досліджень експертна рада погодила наступні групи пацієнтів, яким рекомендовано терапію кладрибіном:

1. Дорослі пацієнти віком від 18 до 65 років із високоактивним перебігом РРРС або активним ВПРС із рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS до 6,0 балів:

- пацієнти з одним рецидивом протягом попереднього року та щонайменше одним ураженням Т1 Gd+ чи ≥9 ураженнями Т2 під час терапії іншими препаратами ХМТ;
- пацієнти із ≥2 рецидивами за попередній рік незалежно від того, перебували вони на ХМТ чи ні.

2. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату кладрибін:

- соціально активні чоловіки та жінки, що бажають уникнути інвалідності;
- особи, які воліють зберегти звичайний ритм життя без постійного лікування.

Терапія фінголімодом

Фінголімод – модулятор сфінгозин-1-фосфатного рецептора. Фінголімоду фосфат діє як функціональний антагоніст S1P-рецепторів, завдяки чому блокує здатність лімфоцитів виходити з лімфатичних вузлів, спричиняючи перерозподіл, а не виснаження лімфоцитів. Препарат фінголімод був схвалений FDA для лікування дорослих пацієнтів із РРРС у 2010 р., дітей віком від 10 років – у 2018 р. У грудні 2019 р. схвалені генерики фінголімоду.

Ефективність фінголімоду при РРРС було продемонстровано в III фазі плацебо-контрольованих випробувань FREEDOMS і FREEDOMS II. Фінголімод також показав ефективність порівняно із внутрішньом'язовим інтерфероном β-1a (Авонекс) у дослідженні TRANSFORMS III фази. Згідно із протоколами та результатами клінічних досліджень (FREEDOMS і FREEDOMS II, TRANSFORMS), фінголімод рекомендований для монотерапії пацієнтів із високоактивним перебігом РРРС віком від 10 до 55 років (до початку лікування) та рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS від 0 до 5,5 балів.

У клінічних дослідженнях РС загальна частота виникнення інфекцій (65,1%) при застосуванні дози 0,5 мг була подібною до такої у групі плацебо. Однак інфекції нижніх відділів респіраторного тракту, головним чином бронхіт і меншою мірою – інфекції, спричинені вірусами герпесу, та пневмонія частіше спостерігались у пацієнтів, яких лікували фінголімодом. У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, зокрема вірусних (вірус вітряної віспи, вірус Джона Каннінгема, що спричиняє прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію, вірус простого герпесу тощо), грибкових (за участю дріжджоподібних грибів, включно із криптококовим менінгітом) чи бактеріальних (зокрема за участю атипових мікобактерій). Початок лікування фінголімодом (препаратом Гіленія) супроводжується тимчасовим зниженням частоти серцевих скорочень, а також може бути асоційований із затримкою атріовентрикулярної провідності. Повідомлялося про підвищення рівнів печінкових ферментів у хворих на РС, які отримували лікарський засіб Гіленія. У межах клінічних досліджень у 8,0 та 1,8% пацієнтів із РС, які застосовували препарат Гіленія в дозі 0,5 мг, виникало безсимптомне підвищення сироваткових рівнів АЛТ більш ніж утричі порівняно з верхньою межею норми (ВМН) і більш ніж у п'ять разів порівняно із ВМН відповідно.

Отже, на основі даних літератури, клінічного досвіду та результатів клінічних досліджень, експертна рада погодила наступні групи пацієнтів, яким рекомендовано терапію фінголімодом:

1. Дорослі пацієнти:

- з високою активністю РРРС, незважаючи на лікування хоча б одним препаратом ХМТ, які можуть бути визначені як такі, що не змогли відповісти на повний і адекватний курс (зазвичай ≥1 рік лікування) щонайменше одного препарату ХМТ; пацієнти повинні були мати принаймні один рецидив протягом попереднього року під час терапії та ≥9 Т2-гіперінтенсивних вогнищ на МРТ головного мозку або щонайменше одне гадолінієве посилення; пацієнт, що не відповідає на терапію, також може бути визначений як такий із незмінною або підвищеною частотою рецидивів або триваючими тяжкими рецидивами порівняно з попереднім роком;
- зі швидкопрогресуючим тяжким ремітуючим перебігом РС, що визначається наявністю ≥2 інвалідизуючих загострень протягом року або виявлення на МРТ головного мозку ≥1 підсилених гадолінієм вогнищ чи збільшення кількості Т2-гіперінтенсивних вогнищ порівняно із попередніми даними МРТ.

2. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату фінголімод:

- соціально активні чоловіки та жінки, які бажають уникнути загострень хвороби;
- особи, які воліють зберегти звичайний ритм життя без ін'єкцій.

Терапія окрелізумабом

Окрелізумаб є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом, дія якого спрямована проти В-клітин, що експресують CD20. Точний механізм, шляхом якого окрелізумаб чинить терапевтичні ефекти при РС, невідомий. Однак передбачається, що він полягає у зв'язуванні з CD20 – рецептором, присутнім на поверхні пре-В- і зрілих В-лімфоцитів. Після зв'язування з ним на клітинній поверхні В-лімфоцитів окрелізумаб сприяє антитіло-залежному клітинному цитолізу і комплемент-опосередкованому лізису. Для підтримання лікувального ефекту необхідно виконувати повторні інфузії засобу кожні шість місяців пожиттєво.

Найчастішими побічними реакціями в дослідженнях РРРС (частота ≥10%) були інфекції верхніх дихальних шляхів та інфузійні реакції. У клінічних випробуваннях РС частота інфузійних реакцій у пацієнтів, які отримували окрелізумаб (метилпреднізолон або еквівалентний кортикостероїд та, можливо, інші препарати для премедикації з метою зниження ризику інфузійних реакцій перед кожною інфузією), становила від 34 до 40%, при цьому найвища – за першої інфузії. В контрольованих дослідженнях злоякісні новоутворення, включно з раком молочної залози, частіше спостерігалися у хворих, які застосовували лікування окрелізумабом, ніж у тих, які отримували Ребіф® або плацебо. Інфузійні реакції з летальним наслідком були відсутні, проте у 0,3% пацієнтів із РС, які використовували окрелізумаб, мали місце інфузійні реакції, що були серйозними та деякі потребували госпіталізації.

Згідно з рекомендаціями міжнародних неврологічних організацій – ECTRIMS та Європейської академії неврології (EAN) 2018 р., а також результатами клінічних досліджень (OPERA I та OPERA II, ORATORIO), окрелізумаб рекомендовано для монотерапії осіб віком від 18 до 55 років із високоактивним РРРС, рівнем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS від 0 до 5,5 балів, хворих на ППРС із рівнем неврологічного дефіциту за EDSS від 1 до 5,5 балів, а також пацієнтів з активним ВПРС та рівнем неврологічного дефіциту за EDSS від 1 до 5,5 балів.

Отже, на основі даних літератури, клінічного досвіду та результатів клінічних досліджень, експертна рада погодила наступні групи пацієнтів, яким рекомендовано терапію окрелізумабом:

1. Дорослі пацієнти із РРРС:

- що не отримували ХМТ;
- у яких спостерігалися рецидиви за попереднього лікування препаратами ХМТ (≥1 рецидиву).

2. Дорослі хворі на ППРС.

3. Дорослі пацієнти з активним ВПРС.

4. Соціальний профіль пацієнта для застосування препарату окрелізумаб:

- активні молоді чоловіки та жінки, які бажають уникнути інвалідності в майбутньому;
- соціально активні люди, які можуть дозволити собі пожиттєву ефективну терапію;
- жінки, які не планують вагітність.

Життя з РРРС схоже на постійну боротьбу з бурею

Розраховуйте на стабільну ефективність та безпеку препарату Обаджіо® для вгамування бурі[1-5]

Раз на добу
ОБАДЖІО
(терифлуномід) 14 мг таблетки

· ОБАДЖІО® – препарат у формі таблеток, що приймається раз на день для терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу.

· ОБАДЖІО® забезпечує значне і стабільне зменшення частоти рецидивів, сповільнює прогресування інвалідизації та поліпшує показники активності хвороби за даними МРТ. Загалом препарат переноситься добре, частота побічних явищ при його прийомі співставна з плацебо[1-3]

РРРС – рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ОБАДЖІО® (AUBAGIO®)*

Склад: *діюча* речовина: терифлуномід; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить терифлуноміду 14 мг; *допоміжні* речовини: ядро таблетки: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; оболонка таблетки: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк, макрогол, індигокармін (Е 132). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Селективні імуносупресанти. Код АТС L04A31. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинамика. Терифлуномід – імуномодулюючий засіб з протизапальними властивостями, що селективно та оборотно інгібує мітохондріальний фермент дигідрооротатдегідрогеназу (ДГО-ДГ). **Клінічні характеристики. Показання.** Препарат Обаджіо® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РС). **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелік яких наведено у розділі «Склад». Тяжке порушення функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда–П'ю). Вагітність. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійні методи контрацепції під час лікування терифлуномідом і після його закінчення, поки рівень препарату у плазмі крові залишається вище 0,02 мг/л. Необхідно виключити вагітність до початку лікування препаратом. Період годування груддю. Тяжкі імунодефіцитні стани, наприклад, синдром набутого імунодефіциту (СНІД). Значущі порушення функції червоного кісткового мозку або значуща анемія, лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія. Тяжка активна інфекція, до одужання. Тяжке порушення функції нирок, що потребує діалізу, оскільки досвід клінічного застосування препарату за таких обставин наразі недостатній. Тяжка гіпопротеїнемія, наприклад, при нефротичному синдромі. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Обаджіо® становить 14 мг перорально один раз на добу. Таблетки необхідно ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю води. Обаджіо® можна приймати незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (частота ≥1/10) у пацієнтів, які приймали препарат Обаджіо® в дозі 14 мг в рамках плацебо-контрольованих досліджень, були головний біль, діарея, підвищення рівня аланінамінотрансферази, нудота та алопеція. **Упаковка.** №28 (14×2): по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері з алюмінію; по 2 блістери вкладено в упаковку типу гаманця; кожна упаковка типу гаманця розміщена у захисному футлярі; по 1 упаковці типу гаманця у футлярі вкладено в картонну коробку. №84 (14×6): по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері з алюмінію; по 2 блістери вкладено в упаковку типу гаманця; кожна упаковка типу гаманця розміщена у захисному футлярі; по 3 упаковки типу гаманця у футлярі вкладено в картонну коробку. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санофі Вінтроп Індастріа, Франція / Sanofi Winthrop Industrie, France.

Посилання. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Обаджіо®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 14 мг, Р.П. № UA/13689/01/01. Наказ МОЗ України №1942 від 13.09.2019. **2.** O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011;365(14):1293-1303. **3.** O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. Neurology. 2016;86(10):920-930. **4.** Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014;13(3):247-256. **5.** Kappos L, Freedman MS, Comi G, et al. Teriflunomide efficacy on annualized relapse rate and expanded disability status scores: 2.5-year follow-up in the TOWER extension study in patients with relapsing MS. Poster presented at the 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); October 7–10, 2015; Barcelona, Spain. Poster P1099.

* Інформацію подано скорочено. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату ОБАДЖІО®[1]

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, медичних та фармацевтичних працівників.

Дата першого використання – 12.06.2020
©2020 Всі права захищено та належать ТОВ "Санофі-Авентіс Україна"
Права на фотозображення належать компанії "Джензайм Корпорейшн" (Genzyme Corporation)

MAT-UA-2000064

ЦЕ ЇЇ ДВА КРОКИ ДО МЕТИ

Дія препарату Лемтрада — у кожній значущій миті її життя

SANOFI GENZYME

ПОКАЗАННЯ

Препарат ЛЕМТРАДА показаний для застосування у дорослих пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), у яких спостерігається активний перебіг захворювання за клінічними ознаками або даними візуалізуючих обстежень.[1]

ЛЕМТРАДА

алемтузумаб 12мг В/В

Інформація щодо медичного застосування препарату ЛЕМТРАДА (LEMTRADA®)*

Склад: діюча речовина: алемтузумаб; 1,2 мл концентрату містить алемтузумабу12 мг; 1 флакон містить 12 мг алемтузумабу; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат (Е 339); динатрію едетат дигідрат; калію хлорид (Е 508); калію дигідрофосфат (Е 340); полісорбат 80 (Е 433); натрію хлорид; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Імуносупресанти, селективні імуносупресанти. Алемтузумаб. Код АТХ L04A A34. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Алемтузумаб є гуманізованим моноклональним антитілом, отриманим за технологією рекомбінантної ДНК і націленим на глікопротеїн CD52. **Фармакодинамічні ефекти.** Препарат Лемтрада зменшує рівні циркулюючих Т- і В-лімфоцитів після кожного курсу лікування, при цьому найнижчі рівні цих клітин відмічаються через 1 місяць після курсу лікування. З часом відбувається репопуляція лімфоцитів, при цьому відновлення рівнів В-клітин, як правило, відбувається у межах 6 місяців. Нейтрофіли, моноцити, еозинофіли, базофіли та природні клітини-кілери зазнають лише транзиторних змін під дією препарату Лемтрада.

Показання. Препарат Лемтрада показаний для застосування дорослим пацієнтам з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС), у яких спостерігається активний перебіг захворювання за клінічними ознаками або даними візуалізуючих обстежень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату. Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). Тяжка активна інфекція (до одужання пацієнта). **Побічні реакції.** Найбільш важливими небажаними реакціями є аутоімунні реакції (імунна тромбоцитопенічна пурпура, порушення з боку щитоподібної залози, нефропатії, цитопенії), асоційовані з інфузіями реакції та інфекції. Найбільш частими небажаними реакціями при застосуванні препарату Лемтрада (які спостерігалися у ≥20% пацієнтів) були висипання, головний біль, пірексія та інфекції дихальних шляхів. **Дозування:** Рекомендована доза алемтузумабу становить 12 мг/добу і вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії у 2 курсах початкового лікування із застосуванням ще до 2 додаткових курсів лікування за необхідності. Максимальна добова доза відповідає одній інфузії. **Упаковка.** №1: по 1,2 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ДЖЕНЗАЙМ ЛІМІТЕД. Дженземайм Ірланд Лімітед.

Для отримання більш детальної інформації слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату Лемтрада [1].

[1] Інструкція для медичного застосування препарату Лемтрада, концентрат для розчину для інфузій по 12 мг/1,2 мл, Р.П. № UA/17376/01/01. Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

*Інформацію подано скорочено. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату

MAT-UA-2000065

Дата першого використання - 10.06.2020

©2020 Всі права захищено та належать ТОВ "Санофі-Авентіс Україна"
Права на фотозображення належать компанії "Дженземайм Корпорейшн" (Genzyme Corporation)

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, медичних та фармацевтичних працівників.