

Нові можливості терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу

Нещодавно увагу лікарів-неврологів, що займаються проблемою розсіяного склерозу (РС), було прикуто до появи в Україні препарату Лемтрада (алемтузумаб). Із цього приводу компанія «Санофі» – глобальний лідер у розробці та впровадженні оригінальних лікарських засобів – провела в Києві спеціальний науково-освітній захід «Новий вимір терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу в Україні» (31 жовтня 2019 р.) за участю експертів із лікування цього важкого аутоімунного захворювання.

Зі вступною доповіддю виступив Халед Есмаїл, керівник глобального підрозділу з медичних питань розсіяного склерозу Китаю та країн, що розвиваються, компанії «Санофі». Він ознайомив аудиторію з досягненнями та планами компанії в розробці та впровадженні новітніх засобів для боротьби з РС – хронічного захворювання центральної нервової системи, що вражає переважно молодих людей, впродовж кількох років призводить до інвалідизації, руйнує життєві плани. За даними епідеміологічних досліджень, у світі нараховується близько 2,5 млн хворих, із них біля 500 тис. – у країнах, що розвиваються.

Спільними проблемами для таких країн є недостатній рівень діагностики та охоплення хворобо-модифікуючою терапією (ХМТ), що здатна змінювати перебіг РС шляхом відтермінування тяжкої інвалідизації. Саме у сегменті ХМТ компанія «Санофі»

успішно реалізовує глобальні ініціативи, які докорінно змінюють підходи до лікування пацієнтів із ремітуючо-рецидивуючим РС (РРРС).

Димітріус Каруссіс, професор, директор Центру розсіяного склерозу та відділення нейроімунології університетської клініки Хадасса (Єрусалим, Ізраїль) розповів, як результати тривалих досліджень алемтузумабу допомогли сформувати новітню концепцію лікування РС. На зміну традиційній двофазній концепції патогенезу РС («запалення – атрофія») сформувалося нове уявлення про континуум патологічного процесу в ЦНС. Як запалення, так і атрофія наявні на всіх стадіях захворювання і є драйверами переходу від рецидивуючого до вторинно-прогресуючого перебігу.

Субстрат аутоімунного запалення – Т- і В-лімфоцити – виявляються у ЦНС хворих на РС на всіх стадіях і розглядаються як основна мішень імунотерапії. За механізмами дії сучасні засоби імунотерапії РС мають суттєві відмінності. Одні викликають тимчасову депопуляцію імунокомпетентних лімфоцитів за рахунок таргетного лізису (окреліумаб), інші пригнічують їхню проліферацію (азатіоприн, терифлуномід) або знижують здатність до міграції (фінголіомод, наталіумаб). Проте майже всі препарати, що дотепер застосовували для імунотерапії РС, чинять транзиторні, а не постійні ефекти в системі імунної відповіді. Ці тимчасові зміни, як демонструють клінічні дослідження та практика, призводять до зниження активності захворювання та відтермінування інвалідизації.

Чи можна лікувати РС радикальніше, ніж просто стримуючи процес? Результати основних і розширених клінічних досліджень алемтузумабу дали можливість



уперше заговорити про принципово новий підхід в лікуванні цього захворювання. Алемтузумаб – це моноклональне антитіло проти антигена CD52, який експресується у великій кількості на мембранах Т- і В-лімфоцитів. Тривала клінічна ефективність алемтузумабу пов'язана з унікальними якісними змінами у складі й функціях клітин імунної системи.

Так, за даними аналізу дворічних результатів дослідження CARE-MS Core, у процесі репопуляції лімфоцитів відбувався зсув від прозапального до протизапального фенотипу. Після відновлення внаслідок лейкопенії у пацієнтів, лікованих алемтузумабом, спостерігали збільшення субпопуляцій регуляторних Т-клітин, які здатні «перезавантажити» імунну систему в бік переважання регуляторних, а не патологічних імунних відповідей. Також після терапії алемтузумабом змінювався склад В-клітин на користь зрілих наївних В-лімфоцитів, натомість реєстрували стійке пригнічення популяцій клітин пам'яті, які залучені до патогенезу РС.

При розширеному спостереженні за пацієнтами з основних досліджень CARE-MS 60% учасників внаслідок терапії алемтузумабом за сім років досягли показника NEDA, що означає відсутність ознак активності захворювання. У 69% хворих, які отримували алемтузумаб, мала місце стабілізація статусу

інвалідизації. Але найважливішим результатом виявилось зниження ступеня інвалідизації у 44% випадків. Отже, уперше стала можливою терапія, яка не лише сповільнює прогресування РС, але й здатна відновлювати функціональний статус пацієнтів, які вже мали інвалідизувальний неврологічний дефіцит.

У другій частині лекції професор Каруссіс розкрив практичні аспекти застосування інноваційної терапії. Експерт сформулював критерії відбору кандидатів для отримання терапії препаратом Лемтрада:

- особи з високоактивним РС, незважаючи на повний і адекватний курс лікування принаймні однією терапією, що модифікує захворювання *чи*
- пацієнти з тяжким захворюванням, яке швидко розвивається та має ≥ 2 інвалідизуючих рецидивів протягом одного року, і з ≥ 1 ураженнями, що підсилені гадолінієм на МРТ головного мозку, чи значним збільшенням навантаження на ураження T2 порівняно з нещодавнім МРТ.

На підставі даних клінічних досліджень та власного досвіду лікування перших пацієнтів у клініці Хадасса професор Каруссіс додатково відмітив наступні категорії пацієнтів:

- переважно хворі з показниками за розширеною шкалою оцінки виразності інвалідизації (EDSS) $< 6,0$;
- переважно молоді люди з короткою або середньою тривалістю захворювання, в яких ще не настали незворотні зміни у ЦНС.

Лемтрада – наукоємний специфічний лікарський засіб, що потребує чіткого дотримання протоколу терапії. Він містить такі обов'язкові заходи, як інформування та навчання пацієнтів, моніторингу відповіді на лікування та побічних ефектів за визначеними критеріями, премедикація перед введенням кожної дози та інші критерії безпеки.

У більшості випадків для досягнення результатів, які спостерігалися у клінічних дослідженнях, достатньо двох курсів терапії алемтузумабом з інтервалом 12 місяців. Препарат призначають шляхом внутрішньовенних інфузій у дозі 12 мг протягом п'яти послідовних днів у перший курс і трьох днів – у другий. За потреби, орієнтуючись на клінічну відповідь, можна застосовувати третій та четвертий курси терапії. Профіль побічних ефектів є передбачуваним та керованим, що професор продемонстрував на клінічних випадках.





Тетяна Іванівна Негрич, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, поділилася з присутніми безцінним досвідом вивчення довготривалої ефективності та безпеки препарату Лемтрада в міжнародних клінічних дослідженнях та окреслила важливі перспективи для українських пацієнтів.

Львівський обласний центр розсіяного склерозу більш ніж дев'ять років бере участь у міжнародних клінічних випробуваннях алетузумабу. Українські фахівці стали свідками віддалених ефектів терапії, які продовжують вражати після закінчення курсу лікування. Короткочасне терапевтичне втручання на роки стабілізує імунну відповідь і припиняє континуум прогресування уражень у ЦНС, що створює умови для репарації та поліпшення віддаленого прогнозу.

Із позицій сучасної концепції імунопатогенезу РС та даних доказової медицини алетузумаб відкриває нову категорію у веденні осіб із РРРС. Це лікування, що має вищу ефективність у зменшенні кількості загострень порівняно із медикаментами базисної терапії (препарати інтерферону та глатирамеру ацетат). У дослідженнях III фази CARE-MS I та CARE-MS II, а також їхній продовженій до дев'яти років фази спостереження (TORAZ) вивчали наслідки раннього призначення терапії алетузумабом хворим із високоактивним (агресивним) перебігом РРРС.

Основним критерієм високої активності захворювання є два або більше загострень за останній рік та одне чи більше активних уражень на МРТ. Коментуючи цей важливий показник, професор Негрич зазначила, що в західних регіонах України середня частота загострень у пацієнтів із РРРС становить 4-5 на рік. Це означає, що 80-90% хворих мають високоактивний перебіг і можуть бути кандидатами на терапію алетузумабом.

У зазначених дослідженнях чітко продемонстровано стабільні ефекти терапії алетузумабом у вигляді достовірного зниження частоти загострень та індексу інвалідації. Крім того, у більшості хворих спостерігалася досягнення відсутності ознак прогресування відповідно до даних нейровізуалізації. Стабілізацію або зниження оцінок за шкалою EDSS через дев'ять років реєстрували у 68-77% пацієнтів, що проходили лікування алетузумабом. При цьому близько половини хворих протягом періоду спостереження не потребували додаткової ХМТ.

У завершальній доповіді доктор **Халед Есмад** нагадав про ще один лікарський засіб ХМТ в активі компанії «Санофі» та уточнив профілі пацієнтів для індивідуалізованого вибору терапії РС.

Обаджіо (терифлуномід) діє як селективний імунomodulatory, пригнічуючи проліферацію лімфоцитів. Контроль автоімунного запалення у ЦНС та асоційовані клінічні ефекти реалізуються при тривалому пероральному прийманні препарату. Основу доказової бази ефективності та безпеки терифлуноміду в лікуванні РРРС складають плацебо-контрольовані дослідження III фази TEMSO і TOWER, в яких показано стабільний ефект щодо зниження частоти рецидивів на 32 і 36% відповідно. Імовірність погіршення рівня інвалідації зменшувалася на 47% у хворих, яких переводили на Обаджіо після однієї попередньої терапії, та на 79% серед тих, хто попередньо отримував ≥ 2 курсів ХМТ.

Результати розширеного до 10 років спостереження за учасниками досліджень TEMSO і TOWER підтвердили стабільність ефектів лікування Обаджіо за основними критеріями оцінювання — динамікою EDSS, частотою рецидивів та активністю захворювання. Також наявні результати ретроспективного реєстру Teri-RADAR, які дозволили зробити позитивні висновки щодо ефективності та безпеки застосування Обаджіо в умовах реальної практики.

За сучасною класифікацією терифлуномід відноситься до пероральних засобів ХМТ помірної ефективності. Хворих, які можуть отримати найбільшу користь від лікування, можна розділити на дві категорії. До першої відносяться молоді пацієнти з нещодавно встановленим діагнозом РРРС (у межах 2-3 років), яким уперше призначають ХМТ, зазвичай після 1-2 загострень, лікованих внутрішньовенними кортикостероїдами. Другу категорію становлять особи із тривалишим перебігом РРРС (3-4 роки), які вже отримували ХМТ (наприклад, інтерфероном), але не задоволені результатами через персистуючий неврологічний дефіцит. Важливою умовою для призначення Обаджіо є готовність пацієнтів до тривалого перорального приймання препарату.

Повертаючись до препарату Лемтрада, доповідач ще раз підкреслив особливий статус цього засобу високоефективної короткочасної терапії та його місце в арсеналі лікування РС. Пріоритетною цільовою групою є молоді пацієнти з високою активністю РРРС, що визначається як два або більше загострень за останній рік або поява принаймні одного нового вогнища у ЦНС, що накопичує гадоліній.

Насамкінець Халед Есмад підкреслив важливість раннього терапевтичного втручання при РС, адже ураження ЦНС відбувається швидко. Оптимізація ХМТ потребує ретельного індивідуалізованого оцінювання ознак хвороби



з огляду на очікування пацієнта та його прихильність до лікування. Безперервне моніторування терапевтичної відповіді необхідне для своєчасного визначення потреби у зміні лікування. Обидва препарати ХМТ, які пропонує компанія «Санофі» для терапії РРРС, спрямовані на швидке досягнення контролю над перебігом захворювання, незалежно від попередніх спроб лікування, та тривалого утримання клінічних результатів, що важливі для кожного хворого.

Підготував **Сергій Романюк**

3



ЦЕ ЇЇ ДВА КРОКИ ДО МЕТИ

Дія препарату Лемтрада —
у кожній значущій миті її життя



Показання

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

ЛЕМТРАДА
алемтузумаб^{12мг}
В/В