

Інновації в терапії розсіяного склерозу

За матеріалами інтерв'ю в межах Конгресу Європейського комітету з лікування та досліджень розсіяного склерозу (ECTRIMS 2019, 11-13 вересня 2019 року, м. Стокгольм, Швеція)

У липні 2019 р. компанія ТОВ «Сона-фарм» повідомила про реєстрацію в Україні інноваційного препарату Мавенклад® (кладрибін у таблетках) для терапії пацієнтів з рецидивними формами розсіяного склерозу (РС) із високою активністю захворювання. Виробником лікарського засобу є компанія Merck KGaA («Мерк», Німеччина). ТОВ «Сона-фарм» – ексклюзивний офіційний дистриб'ютор біотехнологічного портфеля компанії «Мерк» в Україні. Вже понад 20 років компанія «Мерк» залишається відданою пошуку рішень для терапії пацієнтів із РС, потреби яких покладено в основу її діяльності: від сприяння доступу до якісного лікування до кампаній з інформування про хворобу. В межах щорічного представлення компанією останніх наукових даних на Конгресі ECTRIMS 2019 своїми думками щодо інноваційності препарату Мавенклад® та перспектив його застосування поділилися Гевін Джованноні, професор кафедри неврології Інституту Біларда (Велика Британія) та керівництво компанії «Мерк» (Німеччина).



На запитання відповідає
Ендрю Патерсон,
віцепрезидент,
керівник бізнесфраншизи
неврології та імунології
компанії «Мерк»

? Пане Патерсон, яким є досвід компанії «Мерк» у розробці та дослідженні препаратів для терапії РС?

Компанія «Мерк» є одним із перших винахідників препаратів для пацієнтів із рецидивуючим РС. Сьогодні Ребіф®, розроблений більш ніж 20 років тому, все ще залишається препаратом вибору на початкових етапах захворювання. Весь цей час «Мерк» продовжує пошук нових рішень у лікуванні РС, колись успішно, а іноді не зовсім, але ми набуємо досвіду при розв'язанні складних питань та завжди рухаємося вперед.

Наприклад, нещодавно у країнах ЄС, Канаді, США, Україні та Казахстані затверджено інноваційний лікарський засіб Мавенклад®, який представляє абсолютно новий підхід до терапії захворювання. Пацієнту необхідно приймати препарат щонайбільше 20 днів упродовж двох років, при цьому він може мати 4-річну ремісію та весь час жити повноцінно. На цьогорічному конгресі ECTRIMS представлено багато цікавих даних щодо продукту, зокрема ефективності кладрибіну до 5 років і більше, а також результати довгострокових спостережень безпеки його застосування, що підкріплюють впевненість неврологічної спільноти у препараті.

Компанія продовжує активно досліджувати нові шляхи лікування РС. Так, на минулорічному ECTRIMS було представлено дослідження нової молекули – інгібітора тирозинкінази Брутона евобрутинібу (evobrutinib). Отримано цікаві результати з ефективності та безпеки засобу, тому компанія прийняла рішення про проведення III фази клінічних досліджень, яка розпочалася за кілька днів до ECTRIMS 2019. Заплановане масштабне випробування із залученням 1900 пацієнтів, і ми сподіваємося, що це дозволить розширити вибір препаратів, що модифікують перебіг РС. Якщо будуть отримані позитивні результати, то «Мерк» має намір дослідити вплив евобрутинібу на перебіг первинно-прогресуючого РС. Протягом 20 років ми залишаємося відданими меті розширення можливостей лікування цього складного захворювання.

? Які можливості планування сім'ї відкриваються перед пацієнтами, які приймали Мавенклад®?

Варто зауважити, що під час обох курсів терапії препаратом Мавенклад® та протягом шести місяців після приймання останньої дози важливо застосовувати ефективну контрацепцію. Після вказаного періоду, що триває загалом 18 місяців, пацієнтки мають чудове «вікно можливостей» для вагітності та лактації, адже, захворювання перебуватиме у стадії ремісії та не потребуватиме додаткового лікування. Це надважливо, адже РС виникає переважно у людей 20-40 років, 2/3 з яких – жінки. Я вважаю, що пацієнтки не мають йти на неприйнятний компроміс на кшталт: «Я продовжу лікувати свою хворобу і відмовлюсь від можливості мати дітей» або «Я матиму дітей, але перестану приймати ліки і готова до того, що моє захворювання стане тяжчим». Така постановка питання про вибір є неприпустимою.

? Чи вже є результати спостережень за перебігом вагітності та станом новонароджених у пацієнок, які завершили лікування Мавенкладом?

Мавенклад® не так давно зареєстрований у різних країнах світу, та оскільки період від початку приймання першої дози та до моменту, коли можна планувати вагітність, становить 18 місяців, поки що маємо замало даних щодо вагітностей та новонароджених. Чисельність пацієнок, які перейшли цей часовий рубіж, завагітніли й народили, є невеликою. Особисто мені відомо про декілька вагітностей, що спостерігали в одній із німецьких клінік. Дані цих спостережень представлені на конгресі ECTRIMS 2019. Згідно з ними, вагітності пройшли без ускладнень. Проте необхідно зібрати більше даних для подальшого представлення медичній спільноті.

Прикладом є Ребіф®, що існує на ринку майже 20 років. Відповідно, весь цей час тривав збір результатів, пов'язаних із вагітністю. Та лише зараз достатньо даних, щоб дійсно з упевненістю стверджувати, що Ребіф® можна продовжувати приймати у разі клінічної потреби при настанні вагітності. Наразі, після затвердження ЕМА, проходить робота з регуляторними органами по всьому світу, щоб внести зміни до інструкції для застосування лікарського засобу Ребіф®.

? Як успішно здійснювати інформування фахівців та пацієнтів про можливості планування сім'ї при РС?

У межах ECTRIMS 2019 відбулася зустріч представників інтересів пацієнтів за сприяння компанії «Мерк». Керівники та представники пацієнтських організацій з усього світу мали нагоду поділитися досвідом та обговорити проблеми планування сім'ї при РС. Часто жінкам незручно говорити з неврологом на делікатні теми, такі як планування вагітності. Це, своєю чергою, обмежує можливості отримання достовірної інформації щодо вагітності, пологів, здоров'я майбутньої дитини.

На мою думку, освітні заходи та інформаційні кампанії, які проводять організації захисту інтересів пацієнтів із РС, є найкращим інструментом навчання. Це чудова можливість отримати необхідну підтримку й почути від інших хворих про досвід планування сім'ї та приклади побудови діалогу зі своїм неврологом.

До розвитку пацієнтських організацій мають долучатися відповідні державні структури. Якщо хворі відчуватимуть дефіцит підтримки та інформації, їхній клінічний стан прогресивно погіршуватиметься на тлі зниження якості життя, відповідно, прямі та опосередковані витрати на рівні країни та відсоток інвалідизованих пацієнтів неухильно зростатимуть.

? Як компанія може покращити доступ пацієнтів до інноваційних препаратів?

«Мерк» активно працює над тим, щоб пацієнти мали доступ до інновацій якнайшвидше, співпрацюючи з різними органами ціноутворення та відшкодування. Прикладом є укладення угоди з Національною службою охорони здоров'я Великої Британії, що передбачає компенсацію лікування пацієнтам, які підпадають під показання до застосування Мавенкладу. Представлена тактика відкрила доступ до лікарського засобу значній частині пацієнтів Великої Британії, які його потребують.

Компанія завжди готова до діалогу з державними органами будь-якої країни, який дозволить більшій кількості пацієнтів отримати доступ до інноваційного лікування.



На запитання відповідає
Роджер Еліа,
генеральний директор
«Мерк Біофарма» у країнах СНД

? Як працює «Мерк» у країнах СНД та Україні? Які основні терапевтичні напрями входять до сфери діяльності компанії?

Німецька компанія «Мерк» успішно й тривало здійснює свою діяльність у країнах СНД та Україні, Грузії, Монголії через партнерів. Зокрема, в Україні такими партнерами є компанії «Сона-Фарм» та «Асіно». Якщо говорити про портфель «неврологія та імунологія», до якого відносяться лікарські засоби для терапії РС, то в Україні його представляє «Сона-Фарм». Загалом, компанія «Мерк» активно працює в Україні у сфері репродуктивної медицини, онкології, кардіології.

? Розкажіть, будь ласка, яких нововведень слід очікувати від компанії «Мерк», зокрема для лікування РС?

На сьогодні в Україні представлений препарат Ребіф® (інтерферон β-1a), що впродовж 20 років застосовується по всьому світу та входить до сучасних протоколів лікування пацієнтів із РС. У міжнародному масштабі компанія вдосконалює пристрої для полегшення введення Ребіфу. Постійно збираються дані з ефективності та безпеки препарату в різних популяціях пацієнтів, наприклад у дітей, з наступними відповідними оновленнями інструкції для медичного застосування.

У липні 2019 р. був зареєстрований інноваційний препарат Мавенклад® (кладрибін у таблетках), який характеризується можливостями впливу на клітинний імунітет із наступним збереженням ефекту протягом тривалого часу, що дозволяє відтермінувати прогресування захворювання та, відповідно, істотно покращити якість життя пацієнта. Окремою перевагою Мавенкладу є зручність застосування короткими курсами: максимум 10 днів приймання впродовж першого року і стільки ж – другого, після чого у застосуванні наступні два роки немає потреби.

Фахівці деяких центрів РС в Україні вже мають досвід застосування лікарського засобу Мавенклад® у пацієнтів, що отримували його в межах клінічних досліджень.

? Чи планується впровадження програми полегшення доступності препаратів для пацієнтів із РС?

В умовах відсутності системного відшкодування витрат на лікування дуже важливою є всебічна підтримка пацієнтів із боку компаній, пацієнтських організацій, держави та благодійних фондів.

На даний час ведеться робота над програмами полегшення доступності препаратів, адже політикою компанії передбачене сприяння забезпеченню доступу максимальної кількості пацієнтів до необхідних ефективних лікарських засобів. У низці країн програми підтримки пацієнтів також включають допомогу в дотриманні прихильності до терапії, що реалізується через кол-центри, мобільні додатки, медсестринську допомогу тощо.



На запитання відповідає
Гевін Джованноні, професор
кафедри неврології Інституту
Біларда (Велика Британія)

? Професоре, як було винайдено молекулу кладрибіну? Що визначає селективність її дії та сприяє тривалим якісним змінам імунної системи після приймання Мавенкладу?

Важливо зрозуміти і вміти пояснити пацієнтам із РС, що таке терапія імунної реконституції, та яким чином здійснюється лікувальний ефект. Адже на перший погляд здається, що кладрибін, який відноситься

до терапії імунної реконституції, працює дуже дивно: пацієнт може просто прийняти до 10 таблеток (залежно від маси тіла) за короткий проміжок часу впродовж першого року і повторити цей самий курс наступного, втім ефект препарату зберігається ще два роки, а в моїй практиці навіть довше — до восьми років. На мою думку, кладрибін діє «розумним чином», оскільки біохімічні процеси, що стоять за ним, фактично були розроблені для того, щоб спробувати відтворити механізми, які відбуваються у кістковому мозку.

Існує стан під назвою «синдром тяжкого комбінованого імунodefіциту» (SCID) — рідкісне генетичне захворювання, що характеризується порушенням розвитку Т- та В-лімфоцитів унаслідок генетичних мутацій. Такий розлад у роботі захисних механізмів адаптивної імунної системи призводить до появи летальних інфекцій. Сьогодні цих пацієнтів успішно лікують за допомогою трансплантації кісткового мозку та генної терапії. Одна з найпоширеніших форм SCID виникає через дефект ферменту аденозиндезамінази (ADA). Відсутність ADA спричиняє накопичення дезоксиаденозинтрифосфату (d'ATP). Це спричиняє порушення синтезу ДНК у лімфоцитах, що діляться, та відновлення ДНК у тих, які знаходяться у стані спокою. Вказані зміни виникають у чутливих до описаних процесів Т- і В-лімфоцитах.

Близько 50 років тому двоє вчених Ернест Бойтлер та Денніс Карсон синтезували кладрибін (2-хлор-2'-дезоксиаденозин) — пуриновий аналог, захищений від руйнування ADA, щоб імітувати стан селективного імунodefіциту в дорослих із метою терапії злоякісних новоутворень. Стійкість до руйнування ферментом ADA сприяє його накопиченню в Т- і В-лімфоцитах. Це перша особливість «розумного» механізму дії.

Друга особливість — здатність кладрибіну до активації тільки всередині клітин Т- і В-лімфоцитів. Внутрішньоклітинне фосфорилування кладрибіну з утворенням його активної форми можливе лише за умов певного співвідношення ферментів: високого рівня дезоксицитидинкінази (DCK) та відносно низького рівня 5'-нуклеотидази (5'-НТази). Різні рівні експресії DCK та 5'-НТази у підтипах імунних клітин можуть пояснювати відмінності в чутливості до кладрибіну, тому клітини вродженої імунної системи піддаються меншій дії, аніж набутого імунітету. Це означає, що вплив на нейтрофіли та моноцити зведений до мінімуму, саме тому кладрибін є селективним, що пояснює низький ризик бактеріальних інфекцій при його застосуванні.

Ще одна важлива особливість полягає в тому, що активований кладрибін не викликає лізису клітин. Проникаючи в мітохондрії та ядро, він зупиняє реплікацію ДНК, що сприяє апоптозу клітин із наступною успішною макрофагальною активністю. Неактивований кладрибін швидко виводиться з усіх інших клітин.

Дія кладрибіну на Т- і В-лімфоцити є різною: кількість Т-лімфоцитів зменшується приблизно на 50% (цього недостатньо, щоб спричинити суттєву імуносупресію та призвести до виникнення опортуністичних інфекцій); кількість В-лімфоцитів стрімко падає на 90%, втім так само швидко відбувається їхнє відновлення. Проте ключовим моментом є те, що число В-клітин пам'яті утримується низьким близько чотирьох місяців, і згодом починають утворюватися нові наївні В-клітини пам'яті. Я вважаю, що це добре пояснює, чому ефект зберігається тривалий час.



Які потреби в діагностиці й лікуванні РС досі не задоволені та що може змінити поява Мавенкладу?

На мою думку, нерозв'язаним лишається питання ефективної профілактики захворювання. Незважаючи на те що сьогодні наявні високоефективні препарати, у багатьох пацієнтів відбувається поступове погіршення. Крім того, не всі терапевтичні опції прості у застосуванні, оскільки існує ризик серйозних побічних ефектів, поганої переносимості, проблем із дотриманням режиму приймання та тих, що пов'язані з системою охорони здоров'я загалом.

Кладрибін характеризується сприятливим профілем безпеки та переносимості. Застосування таблеток кладрибіну не потребує перебування в умовах стаціонара та щомісячного моніторингу.

У Великій Британії кладрибін насправді змінив систему лікування пацієнтів із РС на рівні Національної служби охорони здоров'я (NHS), оскільки він фактично вивільнив ресурси. Наприклад, медсестрам тепер не потрібно витрачати багато часу, телефонуючи

пацієнтам щодо чергового аналізу крові або інфузії, та безпосередньо на проведення процедур. Таке зменшення непрямих витрат підвищує ефективність системи охорони здоров'я.



Яким пацієнтам показаний Мавенклад®? Як у разі потреби правильно здійснювати перехід з іншої терапії?

Аналіз дослідження CLARITY свідчить про те, що найкращий результат продемонстровано у підгрупі осіб із високоактивним РС, що відображено в інструкції, затвердженій Європейським агентством із лікарських засобів (ЕМА) (та в Україні зокрема — прим. ред). Звісно, показання можуть різнитися залежно від країни. Якщо мова йде про раніше нелікованого пацієнта, то він повинен мати два рецидиви за попередній рік та ознаки захворювання на магнітно-резонансній томографії (МРТ); хворих, які мають ≥ 1 рецидиву за рік, ≥ 1 вогнище, що накопичує контраст, і ≥ 9 активних вогнищ на Т2-зваженому зображенні, незважаючи на прийом хворобо-модифікуючої терапії, теж слід віднести до підгрупи з високою активністю захворювання.

Перехід з іншого препарату на Мавенклад® не є проблемою, але слід звернути увагу на основні моменти: кількість лімфоцитів має повернутися до норми; це дещо проблематично, якщо планується перехід із диметилфумарату, терифлуноміду, фінголімоду, оскільки

ризик виникнення лімфопенії високий, тож необхідно чітко контролювати, коли кількість лімфоцитів буде достатньою для призначення кладрибіну. На додачу, слід бути обережними при переході з наталіумабу через ризик виникнення прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ).



Пане Джованноні, чи можливо призначити хворобо-модифікувальну терапію після закінчення 4-річного періоду від приймання першої дози Мавенкладу?

Відповідно до інструкції, впродовж двох років після прийому останньої дози, немає потреби у подальшому лікуванні. Але при РС як хронічному, невиліковному захворюванні ремісія не може тривати вічно, і виникнення рецидиву є закономірним та потребуватиме застосування препаратів, що модифікують перебіг РС.

Деякі хворі нашої клініки досі знаходяться у стані ремісії, незважаючи на те що отримували терапію близько 10 років тому (перший пацієнт у дослідженні CLARITY розпочав лікування у 2005 р.). Я думаю, таких пацієнтів можна зустріти і в інших країнах, де проходили клінічні дослідження. Тому найближчим часом планується зібрати дані про частку пацієнтів із довготривалою ремісією після приймання кладрибіну.

Підготувала **Маргарита Марчук**

3v

МАВЕНКЛАД®

(КЛАДРИБІН, ТАБЛЕТКИ)

ІННОВАЦІЙНО ПРОСТИЙ* ПІДХІД ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ** З ВИСОКОАКТИВНИМ РС

МАВЕНКЛАД®
кладрибін таблетки

ІННОВАЦІЙНО ПРОСТИЙ*

МАВЕНКЛАД® забезпечує стійкий 4-річний контроль рецидивів[†] при максимум 20-денному пероральному прийомі в перші 2 роки^{1-4††}

РС — рецидивуючий розсіяний склероз.
†† — максимум 20 днів перорального прийому в перші 2 роки без потреби в прийомі протягом наступних 2 років.
† — 4-річний контроль рецидивів: 75,6% пацієнтів без рецидивів та подальшого лікування на 3 і 4 роки.
* Мавенклад® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами РС з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень.
** Мавенклад® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами РС з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень.
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МАВЕНКЛАД® Р/л, UA/17515/01/01 Наказ МОЗ України від 17 липня 2019 №1625. 2. Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010; 362:416–426.
3. Giovannoni G et al. EAN 2017; [P0542]. 4. Giovannoni G et al. Mult Scler J 2018; Vol. 24(12) 1594–1604; DOI: 10.1177/1352245818772603.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мавенклад® (MAVENCLAD®).
Р/л. № UA/17515/01/01 Наказ МОЗ України від 17 липня 2019 №1625. Важлива примітка: перед призначенням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Склад: діюча речовина: кладрибін; 1 таблетка містить 10 мг кладрибіну. Показання: лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу (РС) з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин препарату; інфекції з ВІЛ; активні хронічні інфекції (туберкульоз або гепатит); початок лікування кладрибіном пацієнтів з ослабленим імунітетом, включаючи пацієнтів, що приймають імуносупресорну або мієлосупресорну терапію; активні злоякісні новоутворення; помірно або тяжке ураження нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); період вагітності та годування груддю. Особливості застосування: кількість лімфоцитів необхідно визначати перед початком прийому у рік 1, перед початком прийому у рік 2, через 2 та 6 місяців після початку лікування у кожному році лікування; якщо кількість лімфоцитів нижче 500 клітин/мм³, цей параметр слід активно контролювати поки значення не збільшиться знову; ВІЛ, активний туберкульоз та активний гепатит мають бути виключені до початку лікування; перед початком терапії у рік 1 та рік 2 необхідно провести перевірку щодо наявності потенційних інфекцій, зокрема туберкульозу та гепатитів В і С; перед початком терапії кладрибіном рекомендується провести вакцинацію пацієнтів з кількістю лімфоцитів нижче 500 клітин/мм³ слід проводити активний моніторинг ознак та симптомів інфекції, зокрема оперізуючого герпесу; перед початком лікування (в межах 3 місяців) слід провести базове МРТ-сканування; у пацієнтів з попередніми злоякісними новоутвореннями перед початком лікування слід провести індивідуальну оцінку переваг та ризиків застосування Мавенкладу; жінки та пацієнтки-чоловіки повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування кладрибіном і щонайменше протягом 6 місяців після прийому останньої дози; для пацієнтів, які потребують переливання крові, рекомендується проводити променеву обробку клітинних компонентів крові перед введенням; при переході з іншого лікарського засобу для лікування РС необхідно провести базове МРТ-сканування; кладрибін не рекомендується пацієнтам з помірно або тяжким ураженням печінки (індекс Чайлда-Пью >6); пацієнтам зі складковими проблемами з переносимістю фруктози не слід приймати цей лікарський засіб. Застосування у період вагітності або годування груддю: перед початком лікування у роки 1 та 2 потрібно виключити вагітність; слід застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 6 місяців після прийому останньої дози. Жінки, які завагітніли під час лікування Мавенкладом, повинні припинити терапію. Годування груддю протипоказане під час лікування і протягом 1 тижня після прийому останньої дози. Спосіб застосування та дози: рекомендована кумулятивна доза Мавенкладу становить 3,5 мг/кг маси тіла протягом 2 років і призначається у вигляді 1 курсу лікування дозою 1,75 мг/кг щоранку. Кожен курс лікування складається з 2 тижнів лікування, один — на початку першого місяця, а інший — на початку другого місяця відповідного року лікування. Кожен лікувальний тиждень складається з 4 або 5 днів, в які пацієнт приймає 10 мг або 20 мг (1 або 2 таблетки) у вигляді разової добової дози, залежно від маси тіла. Після завершення 2 курсів лікування подальшого лікування кладрибіном у роки 3 та 4 не потрібно. Повторний початок лікування через 4 роки не вивчається. Для пацієнтів з легким ураженням нирок (кліренс креатиніну 60–89 мл/хв) корекція дози не потрібна. Не рекомендується пацієнтам з помірно або тяжким ураженням печінки (індекс Чайлда-Пью >6). Пацієнти літнього віку: застосовувати з обережністю, враховуючи потенційно більшу частоту випадків зниження печінкової або ниркової функції, супутні захворювання та інші види терапії, що проводиться. Побічні реакції: дуже поширені ($\geq 1/10$): лімфопенія; поширені (від $\geq 1/100$ до < 1/10): оральний герпес, дерматомийний оперізуючий герпес, зменшення кількості нейтрофілів, висипання, алопеція. Упаковка: по 1, 4 або 6 таблеток в алюмінієвому блистері, запечатаному у картонну обкладинку, яку вміщують у контурну чарункову упаковку та вкладають у картонну коробку із захистом від доступу дітей. Виробник: Нерфарма С.Р.Л./NerPharma S.R.L., Віале Пастер 10 (р-н Нервіано), 20014 Міла (MI), Італія. Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я: Ця інформація підлягає переданою особисто зареєстрованим/ідентифікованим фахівцям сфери охорони здоров'я. Поширення даної інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невідзначеному колу осіб, заборонено.

Ексклюзивний дистриб'ютор біотехнологічного портфелю Merck в Україні: ТОВ «СОНА-ФАРМ», м. Київ, вул. М. Грінченка, 4Б, тел.: (044) 495-10-14, office@sona-pharm.com, www.sonapharm.com.ua

RS-SC-MAY/0919/0007