

Клиническая эффективность и безопасность алемтузумаба в постмаркетинговой практике

Н.В. ХАЧАНОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторе:

Хачанова Наталья Валерьевна – к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-94-52; e-mail: voroba.nat@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Клинические исследования подтверждают эффективность алемтузумаба в терапии рассеянного склероза не только по традиционным показателям, но и по комбинированным параметрам, таким как NEDA (no evidence of disease activity – отсутствие признаков активности болезни). Однако доказанная эффективность препарата и удобная схема лечения уравниваются возможностью развития серьезных нежелательных явлений. В связи с этим необходимо повышать осведомленность врачей как о потенциальных преимуществах терапии алемтузумабом, так и об особенностях его профиля безопасности.

Настоящий обзор представляет собой анализ исследований реальной клинической практики применения препарата в Европе, США и других регионах. Полученная информация поможет врачам правильно назначать и проводить лечение алемтузумабом, а также обеспечивать эффективный мониторинг безопасности с целью своевременного выявления нежелательных явлений и сохранения максимальной пользы терапии для пациента.

Ключевые слова: алемтузумаб, данные реальной клинической практики, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, рассеянный склероз

Для цитирования: Хачанова Н.В. Клиническая эффективность и безопасность алемтузумаба в постмаркетинговой практике. Медицинский совет. 2019; 9: 56-62. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-56-62>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy and safety of alemtuzumab in postmarketing practice

Natalia V. KHACHANOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

Author credentials:

Khachanova Natalya Valeryevna – Cand. of Sci. (Med.). Professor of Chair for Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-94-52; e-mail: voroba.nat@mail.ru

ABSTRACT

Clinical trials confirm alemtuzumab efficacy for multiple sclerosis treatment in terms of both conventional measures and combined criteria such as NEDA (no evidence of disease activity). However, established drug efficacy and convenient dosing schedule are balanced by the risk of serious adverse events. Therefore, it is necessary to inform physicians about the benefits of alemtuzumab therapy along with the pattern of its safety profile.

The present review provides the analysis of alemtuzumab real-world studies in Europe, USA and other parts of the world. The information obtained can help physicians to prescribe and administer the drug properly and to perform effective safety monitoring for early detection of adverse events and saving the maximum treatment benefit for the patient.

Keywords: alemtuzumab, real-world data, disease-modifying therapy, multiple sclerosis

For citing: Khachanova N.V. Clinical efficacy and safety of alemtuzumab in postmarketing practice. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 9: 56-62. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-56-62>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Разработка нового лекарственного средства включает доклинические и клинические исследования (КИ), позволяющие изучить эффективность и безопасность исследуемого и планируемого к регистрации лекарственного препарата. На этапе КИ изучение эффективности и безопасности происходит на ограниченном числе участников исследования, которые предварительно были отобраны в соответствии с жесткими критериями включения/исключения, однако, как правило, в рутинной практике зарегистрированное лекарственное средство применяется на более широкой популяции пациентов, отличимой от испытываемой по длительности и активности заболевания, сопутствующей патологии, предшествующему анамнезу как лекарственной терапии, так и соматической патологии. Современная терапия рассеянного склероза (РС) включает различные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), обладающие разной эффективностью и безопасностью. Препарат алемтузумаб в настоящее время зарегистрирован более чем в 60 странах мира, включая Российскую Федерацию.

Алемтузумаб – гуманизированное моноклональное антитело, специфичное для поверхностного белка CD52, экспрессируемого на Т- и В-лимфоцитах, естественных киллерах, моноцитах и дендритных клетках [1]. Введение препарата приводит к быстрому и глубокому истощению циркулирующих клеток, экспрессирующих CD52, за счет комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и апоптоза [2]. После истощения происходит постепенное восстановление этих клеток с увеличением Th2-CD4+-Т-клеток и снижением провоспалительных Th1-и Th17-клеток и цитокинов [3–5]. В отличие от медленного восстановления Т-клеток более чем у 85% пациентов В-клетки достигают нижней границы нормы к 6-му месяцу после каждого курса терапии алемтузумабом, что может объяснить развитие вторичных гуморальных аутоиммунных нарушений [2].

Эффективность и безопасность двух ежегодных курсов алемтузумаба в дозе 12 мг были оценены в трех рандомизированных прямых сравнительных исследованиях с заслеплением метода оценки у пациентов с активным РС. Сравнение проводилось с интерфероном бета-1а в дозе 44 мкг (ИНФβ-1а), вводимым подкожно 3 раза в неделю. В двух исследованиях принимали участие пациенты, ранее не получавшие ПИТРС (исследование II фазы CAMMS223 и исследование III фазы CARE-MS I), тогда как в исследовании III фазы CARE-MS II участвовали пациенты с субоптимальным ответом на предшествующую терапию ПИТРС [6–8]. Все три прямых сравнительных исследования продемонстрировали преимущество алемтузумаба при сравнении с ИНФβ-1а как в снижении частоты обострений, увеличении доли пациентов без обострений, так и в снижении активности заболевания по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8–10]. Долгосрочная эффективность и безопасность алемтузумаба продолжает изучаться в открытом расширенном исследовании TOPAZ [12, 13].

В настоящее время доступны данные по эффективности и безопасности алемтузумаба на протяжении более 10 лет. В дополнение к привычным конечным точкам (частота обострений, МРТ-критерии) терапия алемтузумабом способствует уменьшению выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS и снижению потенциального риска перехода заболевания во вторично-прогрессирующую фазу болезни [14, 15], что может оказать положительное влияние на долгосрочный прогноз, а также замедлению скорости потери объема головного мозга (ПОГМ) [16], коррелирующей с когнитивной дисфункцией и инвалидизацией [17, 18]. Безусловно, важными преимуществами терапии алемтузумабом является возможность достичь подобных результатов после двух лечебных циклов при отсутствии повторного введения препарата. Эта относительная «свобода от терапии» вместе с длительным клиническим улучшением или стабильностью, а также строгий контроль безопасности могут представлять собой сдвиг в стандарте, по которому оценивается терапевтическая эффективность.

Все ПИТРС обладают побочными эффектами. Соображения о потенциальных преимуществах терапии алемтузумабом должны быть сбалансированы потенциальными рисками. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, связанными с лечением алемтузумабом, являются инфузионные реакции, инфекции и вторичные аутоиммунные состояния [12, 13, 16, 19, 20]. Подобные риски достаточно изучены и управляемы при раннем выявлении и соблюдении мониторинга безопасности. Наблюдение на протяжении 10 лет за участниками трех исследований алемтузумаба подтвердило, что риск аутоиммунных нежелательных реакций существенно снижается на 4-м году наблюдения после последней инфузии препарата. Данное наблюдение подтверждает обоснованность временных рамок программы мониторинга безопасности (4 года после последней дозы алемтузумаба, т. е. минимум 5 лет у пациентов, которым требуется только два курса алемтузумаба). Тем не менее в пост-регистрационной клинической практике появляется дополнительная информация о безопасности алемтузумаба, которая требует настороженности и подготовленности врача, проводящего лечение и наблюдение за пациентом после проведенных лечебных циклов.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЕМТУЗУМАБА В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Несмотря на то что более 1400 пациентов прошли лечение алемтузумабом в контролируемых КИ, данные об использовании алемтузумаба и результатах лечения в условиях рутинной клинической практики предоставляют ценную дополнительную информацию об эффективности и безопасности этого средства в реальном мире. Данные «реальной практики» на сегодняшний день ограничены, поскольку постмаркетинговое применение препарата начато только 5 лет назад в Европе и 4 года назад в США.

В ретроспективном анализе эффективности и безопасности терапии алемтузумабом у 19 пациентов с ремитирующим РС (PPC) в Корее были продемонстрированы следующие результаты: у 16 (84,2%) пациентов не наблюдалось прогрессирования инвалидизации, у 11 (57,9%) пациентов отсутствовали новые/увеличенные Т2-гиперинтенсивные очаги и у 13 (68,4%) – контрастируемые очаги на МРТ [21]. Критериям NEDA соответствовали 10 (52,6%) пациентов при среднем времени наблюдения $1,5 \pm 0,4$ года. У 89,5% пациентов наблюдались инфузионные реакции. У одного пациента с гипотиреозом в анамнезе развился рак щитовидной железы. Авторы данной работы продемонстрировали среднее изменение уровня EDSS (-0,08), показатель отсутствия 6-месячного подтвержденного прогрессирования (84,2%) и частоту подтвержденного 6-месячного прогрессирования (15,8%), которые были сопоставимы с соответствующими результатами в исследовании CARE-MS II (-0,17, 92 и 22% соответственно) [22].

Два центра в Австралии провели анализ эффективности и безопасности алемтузумаба у 104 пациентов с PPC [23]. Средний возраст пациентов перед первым лечебным циклом составлял 38 (17–55) лет, что несколько превышает возраст участников рандомизированных исследований алемтузумаба. Средняя продолжительность заболевания составила 8,4 ($\pm 7,0$) года, что больше, чем в CARE-MS I и CARE-MS II исследованиях (2,1 и 4,5 года соответственно) [7, 8]. Медиана числа предшествующих обострений была равна 3 (1–12) с одним обострением (0–3) в последние 2 года до начала терапии алемтузумабом. Медианное число предшествующих ПИТРС составило 1,5, а средняя длительность наблюдения – 20 (1–35) месяцев. Средний уровень инвалидизации по шкале EDSS на момент начала лечения алемтузумабом был равен 2,0 балла (0–7), а на последнем осмотре – 1,5 балла (0–7). В итоге у 24/104 (23%) состояние улучшилось, у 61/104 (58%) оставалось стабильным и у 9/104 (9%) ухудшилось. Аутоиммунные побочные явления наблюдались у 18/104 (17%), при этом наиболее распространенными были аутоиммунные заболевания щитовидной железы (у 13/104 (13%)) [23].

Поскольку в 2 исследованиях алемтузумаба принимали участие пациенты, ранее не получавшие ПИТРС, то наибольший интерес представляет анализ наблюдательных исследований, в которых пациенты получали ПИТРС, особенно такие препараты, как натализумаб, финголимод или митоксантрон, и были переведены на алемтузумаб.

Интересными представляются результаты ретроспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Италии [24]. В анализ были включены данные о 40 пациентах с PPC, которым было проведено два лечебных цикла алемтузумаба (первый цикл – 12 мг/сут 5 дней и второй цикл – 12 мг/сут 3 дня) в рамках программы «раннего доступа» до регистрации препарата регуляторным агентством Италии при условии отсутствия альтернативной терапии. Исследование проводилось 21 территориальным центром РС. Наблюдательный период составил 36 месяцев после первого введения алемтузу-

маба и включал осмотры невролога и оценку состояния по шкале EDSS каждые 3 месяца, МРТ головного и спинного мозга каждые 6 месяцев по стандартизованному протоколу. Медианное число предыдущих ПИТРС в анализируемой группе составило 4 (0–8), включая бета-интерфероны, натализумаб, финголимод, глатирамера ацетат, митоксантрон, циклофосфамид, диметилфумарат, ритуксимаб и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (АСКТ). Последними ПИТРС, полученными пациентами, были финголимод ($n = 15$), натализумаб ($n = 13$), циклофосфамид ($n = 4$), диметилфумарат ($n = 3$), АСКТ ($n = 1$), глатирамера ацетат ($n = 1$), ритуксимаб ($n = 1$), ИНФβ-16 подкожно ($n = 1$). Основной причиной прекращения предшествующей терапии ПИТРС и последующего введения алемтузумаба были: активность заболевания ($n = 26$), проблемы безопасности из-за потенциального риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, серопозитивных к вирусу Джона Каннингема (JCV) ($n = 9$), побочные явления на финголимоде ($n = 2$), развитие антител к натализумабу ($n = 1$), отсутствие возможности продолжать вливания ритуксимаба вне инструкции (off-label) ($n = 1$). Медиана времени от прекращения терапии последним ПИТРС до начала лечения алемтузумабом составила 3 (0–48) месяца. Только одна 30-летняя пациентка не получала ранее ПИТРС, но на протяжении 14 месяцев после начала РС у нее развилось 3 обострения с остаточным неврологическим дефицитом и уровнем инвалидизации по шкале EDSS, равным 2,5 балла. Еще одна 25-летняя пациентка была пролечена алемтузумабом через 10 месяцев после АСКТ, поскольку она перенесла тяжелое обострение с признаками активности на МРТ. Мониторинг безопасности проводился согласно инструкции к препарату ежемесячно. Конечными точками были приняты: доля пациентов, удовлетворяющая критериям NEDA-3 (по evidence of disease activity – отсутствие признаков активности болезни), а также стойкое снижение степени инвалидизации. Согласно результатам исследования к 36-му месяцу наблюдения 18 (45%) пациентов соответствовали критериям NEDA-3, у 30 (75%) пациентов не развилось обострений, у 33 (82,5%) пациентов отмечалась стабилизация неврологического статуса и у 25 (62,5%) пациентов не наблюдалось активности заболевания по данным МРТ. Авторы публикации отметили, что после терапии алемтузумабом наблюдалось резкое снижение средней частоты обострений (-96%) и среднего числа контрастируемых очагов (-99%) в течение 36-месячного наблюдения (значения $p < 0,0001$). Кроме того, к 36-му месяцу наблюдения было отмечено значительное снижение медианы EDSS от исходного уровня ($p < 0,0001$), более выраженное на 12-м месяце. У 11 (27,5%) пациентов наблюдалось устойчивое снижение степени инвалидизации на 36-м месяце. Через четыре месяца после первого курса алемтузумаба у пациентки с АСКТ в анамнезе произошло обострение и на МРТ, через 6 месяцев был выявлен один новый контрастируемый очаг, однако после этого события не было зарегистри-

стрировано ни дальнейших обострений, ни проявлений активности заболевания на МРТ, и уровень ее инвалидизации оставался стабильным на уровне EDSS = 6,0 в течение 36-месячного периода наблюдения. Перед каждым введением алемтузумаба обязательно проводилась премедикация стероидами, антигистаминными и жаропонижающими препаратами, однако почти у всех пациентов (38/40) развилась хотя бы одна инфузионная реакция в виде кожной сыпи, головной боли, лихорадки, тошноты, миалгии, астении, брадикардии или гипотензии. Все эти побочные эффекты оценивались как умеренные, с быстрым разрешением после замедления скорости введения алемтузумаба или приема дополнительных доз парацетамола, стероидов или антигистаминных препаратов.

Еще в одном открытом наблюдательном исследовании, проведенном в региональном центре РС на Сардинии, приняли участие 90 пациентов либо с агрессивным течением заболевания, либо с высоким риском ПМЛ в случае терапии натализумабом согласно программе стратификации риска, рекомендованной Европейским медицинским агентством (ЕМА) [25–26]. Только 7 из пролеченных алемтузумабом пациентов не получали ранее ПИТРС, тогда как другие получали терифлуноид ($n = 4$), глатирамера ацетат ($n = 5$), финголимод ($n = 20$), ИНФβ ($n = 10$), митоксантрон ($n = 1$), диметилфумарат ($n = 14$), натализумаб ($n = 29$). Большинство пациентов получили только 2 лечебных цикла алемтузумаба, в то время как 6 пациентам был проведен один дополнительный цикл из трех инфузий и одному пациенту было проведено в общей сложности 4 лечебных цикла в период с 2009 по 2018 г. [26]. За время наблюдения примерно у 75% пациентов не было зафиксировано обострений заболевания, что сопоставимо с результатами клинических исследований CARE-MS I и CARE-MS II (78 и 65% соответственно) [7, 8], а также описанного выше исследования Prosperini L. с соавт. [24]. Большая часть обострений развивалась между первым и вторым курсами алемтузумаба, что не было расценено как неэффективность терапии, поскольку полным считается проведение двух лечебных циклов инфузий. Лишь в двух случаях клиническая реактивация после второго цикла была особенно серьезной, сопровождалась признаками МРТ-активности, что послужило основанием считать терапию неэффективной. К сожалению, только у половины пациентов удалось проанализировать клинические и радиологические данные на протяжении не менее 2 лет наблюдения. В этой подгруппе пациентов авторы исследования не обнаружили признаков активности заболевания (NEDA-3) примерно у 44% пациентов, что было несколько выше, чем в исследованиях CARE-MS I и II (39 и 32% соответственно) [7, 8].

Недавно Wiendl H. с соавт. предложили классификацию пациентов по ответу на терапию алемтузумабом [27]. Тип 1 был определен как наилучший сценарий с длительным и полным ответом после первого цикла алемтузумаба; тип 2 – как полный, но преходящий ответ, без реактивации после первого курса, но с активностью заболева-

ния после первого курса и возможной необходимостью повторного введения алемтузумаба; тип 3 – как неполный ранний ответ с реактивацией РС между двумя циклами и стабилизацией после завершения лечения; тип 4 – как наихудший сценарий, состоящий из первичного отсутствия ответа как после первого курса, так и после второго курса. В проанализированной когорте пациентов, наблюдавшихся на Сардинии, авторы работы классифицировали 51 пациента (56,7%) как тип 1; 9 пациентов (10%) – как тип 2; 24 (26,7%) пациента – как тип 3 и 6 (6,6%) пациентов как тип 4. Два пациента, выбывшие из исследования, не могли быть классифицированы в соответствии с одним из типов ответа [26].

Подобно исследованиям CARE-MS I и II, в которых 90–97% пациентов испытывали инфузионные реакции, у пациентов в исследуемой когорте также часто появлялась сыпь, отмечались лихорадка, головная боль или озноб во время инфузий. Интересно, что у 10 пациентов был диагностирован пневмонит во время инфузий алемтузумаба, которые пришлось прервать из-за нежелательной реакции. У одной пациентки, ранее не получавшей ПИТРС, пневмонит развился после двух инфузий препарата во время первого цикла, и она завершила лечение после разрешения пневмонита. В остальных девяти случаях пневмонит развился после по крайней мере трех инфузий первого лечебного цикла или после двух инфузий второго цикла. В подобных ситуациях инфузии не были возобновлены по решению лечащего невролога. Пациенты с пневмонитами на первом курсе прошли второй курс в соответствии с протоколом, и только у одной пациентки был второй эпизод. К сожалению, отсутствие специальных диагностических инструментов затрудняет выяснение причин подобной нежелательной реакции, однако высказывается предположение о цитокин-опосредованной этиологии [28]. Подобное наблюдение с развитием пневмонита, возникшего через один месяц после первого лечебного цикла алемтузумаба, недавно описано у 51-летней пациентки из Великобритании [29].

В другом проспективном исследовании приняли участие 100 пациентов с РРС, наблюдение за которыми проводилось с 2000 по 2016 г. в трех центрах РС Великобритании [30]. Показанием для проведения терапии было агрессивное течение заболевания, характеризующееся высокой частотой обострений, радиологическими признаками активности, быстронарастающей инвалидизацией, ранней моторной, мозжечковой или когнитивной дисфункцией или сочетанием этих факторов. Большинство пациентов (79%) наблюдались в течение 2–10 лет, при этом небольшая доля – на протяжении менее двух (9%) и более десяти (12%) лет соответственно. По крайней мере 27% пациентов получали один ПИТРС до назначения алемтузумаба: Авонекс ($n = 4$), Азатиоприн ($n = 2$), Бетаферон ($n = 5$), Копаксон ($n = 5$), Экставию ($n = 1$), Метотрексат ($n = 1$), Мофетила микофенолат ($n = 2$), Натализумаб ($n = 3$) и Ребиф ($n = 18$). Среднее время наблюдения за пациентами составило 6,1 года (1–13 лет). 28% пациентов получили три лечебных цикла, 11% – четыре цикла и один пациент – пять циклов. 7 пациентов

получили только один лечебный цикл в связи с наиболее распространенными опасениями, связанными с соблюдением мониторинга безопасности ($n = 2$), развитием предраковой коморбидности ($n = 1$) или тяжелыми инфузионными реакциями ($n = 3$). Результаты исследования показали, что среднегодовая частота обострений после лечебных циклов снизилась с 2,1 до 0,2 ($p < 0,0001$) и сохранялась на протяжении восьми лет наблюдения. Среднее изменение балла по шкале EDSS составило +0,14. У 47 пациентов развились вторичные аутоиммунные состояния, наибольшую долю которых составила аутоиммунная патология щитовидной железы (35%) [31].

Безусловно, сложным бывает решение о проведении терапии алемтузумабом у пациентов, ранее получавших митоксантрон с известным профилем токсичности. Во Франции было проведено наблюдательное проспективное исследование эффективности и безопасности алемтузумаба у 16 пациентов с агрессивным течением РС, ранее получавших митоксантрон [31]. В период с июня 2004 г. по октябрь 2013 г. 13 пациентов получали алемтузумаб в дозе 20 мг/сут и трое пациентов в дозе 12 мг/сут в течение 5 дней (препарат применялся вне инструкции (off-label)). Средний период наблюдения составил 6,2 года (1–10). В исследование было включено 8 пациентов с РРС и 8 пациентов с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС). За 12 месяцев до алемтузумаба среднегодовая частота обострений составила 0,75 у пациентов с ВПРС и 3,14 – у пациентов с РРС. Четверо пациентов с субоптимальным ответом получали алемтузумаб во время курсовой терапии митоксантроном и 12 пациентов – через 17,8 года после курса митоксантрона. Из 8 пациентов с ВПРС у двоих не наблюдалось активности заболевания до последнего посещения (4,7 и 8 лет), у 5 пациентов неврологический статус улучшился или стабилизировался, но только временно, а у одного пациента ухудшился. Из 8 пациентов с РРС состояние одного пациента оставалось стабильным до последнего визита (8,7 года), несмотря на 1 обострение и активность на МРТ на 18-м месяце наблюдения, у 7 пациентов состояние улучшилось (отмечалось снижение степени инвалидизации на 1–4 балла по шкале EDSS) [31]. Новых сигналов по безопасности алемтузумаба в ходе наблюдения за пациентами получено не было.

В другой наблюдаемой когорте из 250 пациентов, получавших алемтузумаб в центре РС в США, промежуточный анализ данных показал, что в течение 4–12-месячного наблюдения было отмечено значимое отсутствие клинического ухудшения состояния пациентов [32]. Большинство пациентов этой когорты ($n = 200$) до начала

лечения алемтузумабом получали натализумаб. В течение 6 месяцев после прекращения терапии натализумабом и начала лечебного цикла алемтузумабом ни у одного из пациентов не развилось обострение, уровень инвалидизации по шкале EDSS снизился у 69/162 (43%) пациентов и увеличился у 2/162 (1%). Ни одного случая ПМЛ зарегистрировано не было. Инфузионные реакции носили общий системный характер и, как правило, протекали мягко. По мнению авторов публикации, вероятно, алемтузумаб помог избежать активации заболевания [32].

Интересными также представляются результаты ретроспективного анализа клинических и радиологических данных 50 пациентов с РРС, получавших алемтузумаб после терапии финголимодом [33]. Данные были получены из девяти крупных немецких центров РС с 2013 по 2016 г. и проанализированы с использованием описательной статистики. Пациенты с длительностью заболевания 12,9 года и медианой балла EDSS, равной 3,0, исходно перешли на алемтузумаб после 68 недель лечения финголимодом. Основанием для смены терапии послужила сохраняющаяся активность заболевания. Ранее, до терапии финголимодом, 54% пациентов получали натализумаб, терапия которым была завершена в связи с высоким риском ПМЛ. Таким образом, в данном исследовании принимали участие пациенты с высокоактивным РС. После проведения терапии алемтузумабом пациенты наблюдались в среднем в течение 64 недель. Среднегодовая частота обострений снизилась с 2,2 в год до 0,34 в следующем году после перехода на алемтузумаб, а балл по шкале EDSS стабилизировался. В подгруппе пациентов ($n = 23$) динамическое МРТ-обследование продемонстрировало уменьшение числа Т1-контрастируемых очагов (4,47 против 0,26) и новых/увеличивающихся Т2-очагов (5,8 против 0,27) после коррекции лечения. Как и ожидалось, по опубликованным данным по безопасности алемтузумаба, вторичные аутоиммунные состояния развились у 2 из 50 пациентов. У одного пациента развились летальная некротизирующая лейкоэнцефалопатия и гемолитическая анемия [33].

Таким образом, терапия алемтузумабом является эффективным инструментом контроля над активностью и прогрессированием заболевания, особенно при раннем назначении терапии. Тем не менее для большей осведомленности неврологов о возможных осложнениях проводимой терапии и причинах их развития необходимы публикации результатов когортных исследований, в которых осуществляются сбор и анализ данных рутинной клинической практики.

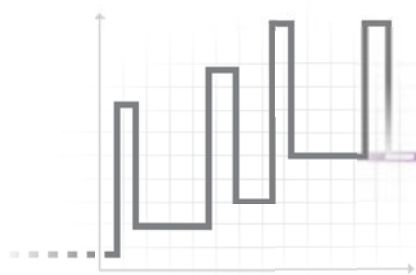


Поступила/Received 22.04.2019
GZEA.LEMT.19.05.0230

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bielekova B., Becker B.L. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action. *Neurology*. 2010;74(Suppl 1):S31-S40. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c97ed3.
2. Thompson S.A., Jones J.L., Cox A.L. et al. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. *J. Clin. Immunol.* 2010;30(1):99-105. doi: 10.1007/s10875-009-9327-3.
3. Cox A.L., Thompson S.A., Jones J.L. et al. Lymphocyte homeostasis following therapeutic lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Eur. J. Immunol.* 2005;35(11):3332-42. doi: 10.1002/eji.200535075.
4. Ruck T., Afzali A.M., Lukat K.F. et al. ALAIN01 – Alemtuzumab in autoimmune inflammatory neurodegeneration: mechanisms of action and neuroprotective potential. *BMC Neurology*. 2016;14:34. doi: 10.1186/s12883-016-0556-9.
5. Hu Y., Turner M.J., Shields J., et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab

АКТИВНЫЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ ИЛИ АКТИВНАЯ ЖИЗНЬ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ?¹



8 инфузий – 8 лет контроля над рассеянным склерозом^{2,3}

8 лет управляемого профиля безопасности^{2,3}

Снижение скорости атрофии головного мозга до нормальных значений в течение 8 лет терапии препаратом Лемтрада^{®2,3}

PPRC – рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз. 1. Резолюция Совета Экспертов секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов и Исполкома РОКИРС. URL: http://www.ructrims.org/files/ructrims_org_resolution.pdf. 2. Comi G. et al. ECTRIMS 2018, P1235. 3. Singer B. et al. ECTRIMS 2018, P913.

Торговое наименование препарата: Лемтрада[®]. **Международное непатентованное наименование:** алемтузумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа:** селективный иммунодепрессант. **Код АТХ:** L04AA34.

Показания к применению. Препарат Лемтрада[®] показан для лечения взрослых пациентов с активным рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPRC), т.е. перенесших два или более обострения в течение последних двух лет. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к алемтузумабу или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата; ВИЧ-инфекция; пациенты с тяжелым активным инфекционным заболеванием до достижения полного контроля над течением заболевания; возраст до 18 лет. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Данные о применении препарата Лемтрада[®] для лечения беременных женщин с рассеянным склерозом ограничены. Препарат Лемтрада[®] можно применять во время беременности, только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода. В исследованиях на животных было выявлено токсическое действие на репродуктивную функцию. Неизвестно, способен ли алемтузумаб оказывать вредное воздействие на плод при его введении беременной женщине или негативно влиять на репродуктивную функцию. Женщины детородного потенциала должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Лемтрада[®] и в течение 4 месяцев после последней инфузии препарата Лемтрада[®]. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли алемтузумаб в грудное молоко у человека. Однако нельзя исключить наличие риска для ребенка, получающего грудное молоко. Таким образом, грудное вскармливание должно быть прекращено на протяжении всего курса лечения препаратом Лемтрада[®], а также в течение 4 месяцев после проведения последней инфузии в рамках любого курса лечения. При этом польза от передачи иммунитета через грудное молоко может превосходить риски от возможного попадания алемтузумаба в организм ребенка. **Способ применения и дозы.** Премедикация. Пациентам необходимо проводить премедикацию кортикостероидами непосредственно перед введением препарата Лемтрада[®] в каждые первые 3 дня каждого курса лечения. В ходе клинических исследований премедикацию пациентам проводили с помощью 1000 мг метилпреднизолона, который вводили в каждый из первых 3 дней каждого курса лечения препаратом Лемтрада[®]. Кроме того, дополнительно можно рассмотреть вопрос о проведении перед введением препарата Лемтрада[®] премедикации антигистаминными средствами или/и антипиретиками (жаропонижающими средствами). У всех пациентов необходимо принимать пероральные средства для профилактики герпеса, начиная их применения в первый день каждого курса лечения и продолжая в течение как минимум 1 месяца после лечения препаратом Лемтрада[®]. При проведении клинических исследований пациенты принимали ацикловир в дозе 200 мг 2 раза в сутки или эквивалент. Режим дозирования. Рекомендуемая дозировка препарата Лемтрада[®] – 12 мг в сутки в виде внутривенной инфузии 2-х или более курсов. Первый курс терапии: 12 мг в сутки в течение 5 последовательных дней (общая доза – 60 мг). Второй курс терапии: 12 мг в сутки в течение 3-х последовательных дней (общая доза – 36 мг). Проводится через 12 месяцев после первого курса терапии. Более длительный перерыв между курсами инфузий не изучался. Может быть рассмотрен вопрос назначения до 2-х дополнительных курсов лечения в случае необходимости у пациентов с рассеянным склерозом (РС) в период активного течения заболевания, которое определяется по клиническим или нейробиологическим признакам. Третий или четвертый курс терапии: по 12 мг/сут в течение 3 дней подряд (общая доза 36 мг), назначаются не ранее чем через 12 месяцев после предыдущего курса лечения. Пропущенные дозы не следует вводить в один и тот же день с введением запланированных доз. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями были: аутоиммунные заболевания (нарушения функции щитовидной железы, иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), нефропатия, цитопения), инфузионные реакции и инфекционные заболевания. У пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада[®], отмечались случаи развития листериоза/листериозного менингита. Продолжительность повышенного риска возникновения листериозного менингита неясна, хотя обычно такие случаи возникали в течение одного месяца после инфузии препарата Лемтрада[®]. Без надлежащего лечения листериозной инфекции, она может привести к тяжелым осложнениям или летальному исходу. Для снижения данного риска, пациенты, получающие препарат Лемтрада[®], должны избегать употребления в пищу сырого и недостаточно термически обработанного мяса, сырых мягких сортов и непастеризованной молочной продукции как минимум за 2 недели до, во время и в течение одного месяца после лечения препаратом Лемтрада[®]. Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 20 % пациентов) были сыпь, головная боль, лихорадка и инфекции дыхательных путей. Частота оценивалась согласно следующим условным обозначениям: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и ≤ 1/100); редко (≥ 1/10000 и ≤ 1/1000); очень редко (невозможно определить по имеющимся данным частоту встречаемости нежелательной реакции). Инфекции и инвазии. Очень часто: инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, инфекции герпес вируса¹. Часто: инфекция Herpes zoster², инфекции нижних дыхательных путей, гастроэнтерит, кандидоз ротовой полости, вульвовагинальный кандидоз, грипп, ушные инфекции, пневмония, вагинальные инфекции, инфекции зубов. Частота неизвестна: листериоз/листериозный менингит. Новообразования доброкачественные, злокачественные и неутвержденные (включая кисты и полипы). Часто: папиллома кожи. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Очень часто: лимфопения, лейкопения. Часто: лимфаденопатия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, снижение гематокрита, обусловленное анемией, лейкоцитоз. Нарушения со стороны иммунной системы. Часто: синдром высвобождения цитокинов, повышенная чувствительность, включая анафилактику. Нарушения со стороны эндокринной системы. Очень часто: базедова болезнь, гипотиреоз, гипотиреоз. Часто: аутоиммунный тиреоидит включая подострый тиреоидит, зоб, положительный тест на анти tiroидные антитела. Метаболизм и расстройства питания. Психические расстройства. Часто: бессонница, тревожность, депрессия. Нарушения со стороны нервной системы. Очень часто: головная боль. Часто: обострение РС, головокружение, гистезия, парестезия, тремор, дисгевзия, мигрень. Нарушения со стороны органа зрения. Часто: конъюнктивит, эдema роговой оболочки, иридоциклит, помутнение зрения. Нарушения со стороны органа слуха и равновесия. Часто: вертиго. Нарушения со стороны сердца. Очень часто: тахикардия. Часто: брадикардия, ощущение сердцебиения. Нарушения со стороны сосудов. Очень часто: гипотензия. Часто: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Часто: одышка, кашель, насморк, кровотечение, икота, орфорингальная боль, астма. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота. Часто: боль в животе, рвота, диарея, диспепсия, стоматит. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень часто: крапивница, сыпь, генерализованная сыпь. Часто: эритема, кровоотделение, алоpecia, повышенное потоотделение, акне, поражение кожи, дерматит. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Часто: миалгия, мышечная слабость, артралгия, боли в спине, боли в конечностях, мышечные спазмы, боль в шее, косто-мышечные боли. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто: протеинурия, гематурия. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы. Часто: меноррагия, нерегулярная менструация. Общие нарушения. Часто: повышение температуры тела, усталость, озноб. Часто: дискомфорт в грудной клетке, боль, периферический отек, астенция, гриппоподобное состояние, общий дискомфорт (чувство общего недомогания), боль в месте внутривенного введения препарата. Лабораторные и инструментальные данные. Часто: увеличение креатинина крови. Травмы, отравления и процедурные осложнения. Часто: контузия, связанные с инфузией реакции. Полный перечень возможных побочных реакций приведен в инструкции по медицинскому применению. **Фирма-производитель** (выпускающая контроль качества). 1) Джентлам Лтд, Великобритания. Gentium Ltd., United Kingdom. 37 Hollands Road, Havering, Suffolk CB9 8PU, United Kingdom. 2) Джентлам Ирландия Лимитед, Ирландия. Gentium Ireland Limited, Ireland. IDA Industrial Park, Old Kilmad Road, Waterford, Ireland. 3) ЗАО «Санofi-Авентис Восток», Россия 302516, Орловская область, Орловский район, с/п. Болшеукиновское, ул. Ливенская, д.1. 4) ООО «Нанолек», Россия 612079, Кировская обл., Орловский район, пгт Левинцы. Биомедицинский комплекс «НАНОЛЕК». Производитель готовой лекарственной формы. Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany Birkendorfer Str. 65, 88397 Biberach a.d.R., Germany. Потребители потребителей направлять по адресу в России: АО «Санofi-Авентис груп». 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. Полная инструкция по препарату Лемтрада[®] приведена в инструкции по медицинскому применению, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Представительство АО «Санofi-авентис груп», Россия. 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00, факс: +7 (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
GZEA.LEMT.19.04.0165

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения. За более подробной информацией обратитесь к полной версии инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



- in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*. 2009;128(2):260-70. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03115.x.
6. Coles AJ., Compston D.A., Selmaj K.W., et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1786–1801. doi: 10.1056/NEJMoa0802670.
7. Coles AJ., Twyman C.L., Arnold D.L., et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829–1839. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
8. Cohen J.A., Coles AJ., Arnold D.L., et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1819–1828. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
9. Coles AJ., Fox E., Vladic A., et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012; 8(14):1069–1078. doi: 10.1212/WNL.00000000000004354.
10. Havrdova E., Arnold D.L., Cohen J.A., et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017;89(11):1107–1116. doi: 10.1212/WNL.00000000000004313.
11. Arnold D.L., Fisher E., Brinar V.V., et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon β -1a in MS. *Neurology*. 2016;87(14):1464–1472. doi: 10.1212/WNL.00000000000003169.
12. Coles AJ., Boyko A.N., Cohen J.A., et al. Alemtuzumab provides durable improvements in clinical outcomes in treatment-naïve patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis over 6 years in the absence of continuous treatment (CARE-MS I). *Mult. Scler.* 2016;22:P213.
13. Fox E.J., Alroughani R., Brassat D., et al. Efficacy of alemtuzumab is durable over 6 years in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis and an inadequate response to prior therapy in the absence of continuous treatment (CARE-MS II). *Mult. Scler.* 2016;22:P1150.
14. Giovannoni G., Cohen J.A., Coles AJ., et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology*. 2016;87(19):1985–1992. doi: 0.1212/WNL.00000000000003319.
15. Horakova D., Boster A., Ziemssen T., et al. Patients who received alemtuzumab in CARE-MS I or II show a low rate of conversion from relapsing-remitting MS to secondary progressive MS through 6 years. *Neurology*. 2017;88(Suppl.16):P4.407.
16. Ziemssen T., Thomas K. Alemtuzumab in long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on clinical trial evidence and data from the real world. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2017;10(10):343–359. doi: 10.1177/1756285617722706.
17. Zivadinov R., Bergsland N., Dolezal O. et al. Evolution of Cortical and Thalamus Atrophy and Disability Progression in Early Relapsing-Recurring MS during 5 Years. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013;34:1931–39. doi: 10.3174/ajnr.A3503.
18. Zivadinov R., Sepcic J., Nasuelli D. Et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2001;70(6):773-80. doi: 10.1136/jnnp.70.6.773.
19. Selmaj K., Habek M., Bass A., et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS is durable over 10 years: follow-up from the CAMMS223 study. *Mult. Scler.* 2016;22:P679.
20. Dayan C., Cuker A., LaGanke C., et al. Autoimmunity in patients treated with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: 6-year follow-up of the CARE-MS studies. *Mult. Scler.* 2016;22:168.
21. Kim H., Lee E.J., Kim S.K., et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in Korean multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;30: 247–251. doi: 10.1016/j.msard.2019.03.001.
22. Coles AJ., Cohen J.A., Fox E.J., et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89(11):1117–1126. doi: 10.1212/WNL.00000000000004354.
23. Khalili E., Venning B., Boggild M., et al. 082 Real world experience of treating multiple sclerosis with alemtuzumab. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2018;89:A33. doi: 10.1136/jnnp-2018-ANZAN.81.
24. Prosperini L., Annovazzi P., Boffa L. et al. No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study. *J. Neurol.* 2018;265:2851. doi: 10.1007/s00415-018-9070-x.
25. EMA. (European Medicines Agency). EMA confirms recommendations to minimize risk of brain infection PML with Tysabri. 2016.
26. Frau J., Coghe G., Lorefine L. et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in a real-life cohort of patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2019. doi: 10.1007/s00415-019-09272-6.
27. Wiendl H., Calabresi P.A., Meuth S.G. Defining response profiles after alemtuzumab: rare paradoxical disease exacerbation. *Neurology*. 2018;90(7):309–311. doi: 10.1212/WNL.00000000000004969.
28. Blasco M.R., Ramos A., Malo C.G., et al. Acute pneumonitis and pericarditis related to alemtuzumab therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2017;264(1):168–169. doi: 10.1007/s00415-016-8306-x.
29. Whiteside D., Barth S., Datta A., et al. Pneumonitis secondary to alemtuzumab in a patient with multiple sclerosis – A non-infectious cause of breathlessness. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;22:139–140. doi: 10.1016/j.msard.2018.04.002.
30. Willis M.D., Harding K.E., Pickersgill T.P., et al. Alemtuzumab for multiple sclerosis: Long term follow-up in a multi-centre cohort. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(9):1215–1223. doi: 10.1177/1352458515614092.
31. Le Page E., Deburghgraeve V., Lester M.A. et al. Alemtuzumab as rescue therapy in a cohort of 16 aggressive multiple sclerosis patients previously treated by Mitoxantrone: an observational study. *J. Neurol.* 2015;262(4):1024-34. doi: 10.1007/s00415-015-7653-3.
32. La Ganke C., Adcock A. Clinical outcomes of 200 multiple sclerosis patients switching from natalizumab to alemtuzumab in a single United States MS center. *Neurology*. 2016;86:P3.117.
33. Huhn K., Bayas A., Doerck S., et al. Alemtuzumab as rescue therapy in a cohort of 50 relapsing-remitting MS patients with breakthrough disease on fingolimod: a multi-center observational study. *J. Neurol.* 2018;265(7):1521-1527.