

Профилактическая терапия
рассеянного склероза.
Моноклональные антитела.
Трансплантация стволовых
клеток.

Методы Off-label

Курапов Михаил Александрович

Специалист Самарского областного лечебно-
консультативного центра для больных с рассеянным
склерозом

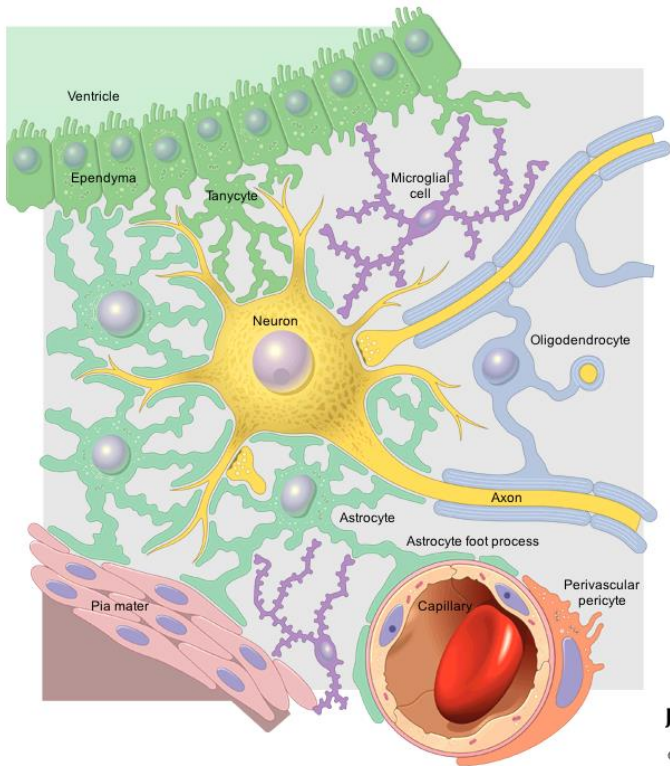
20.06.2023

Определение

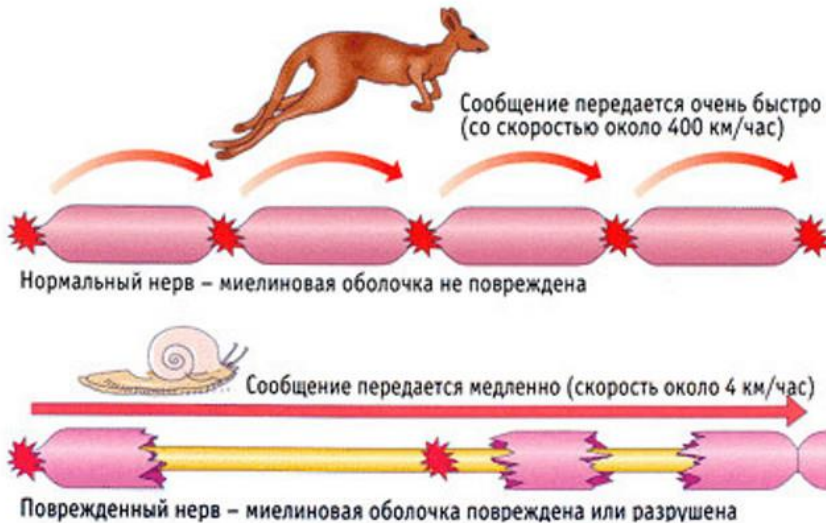
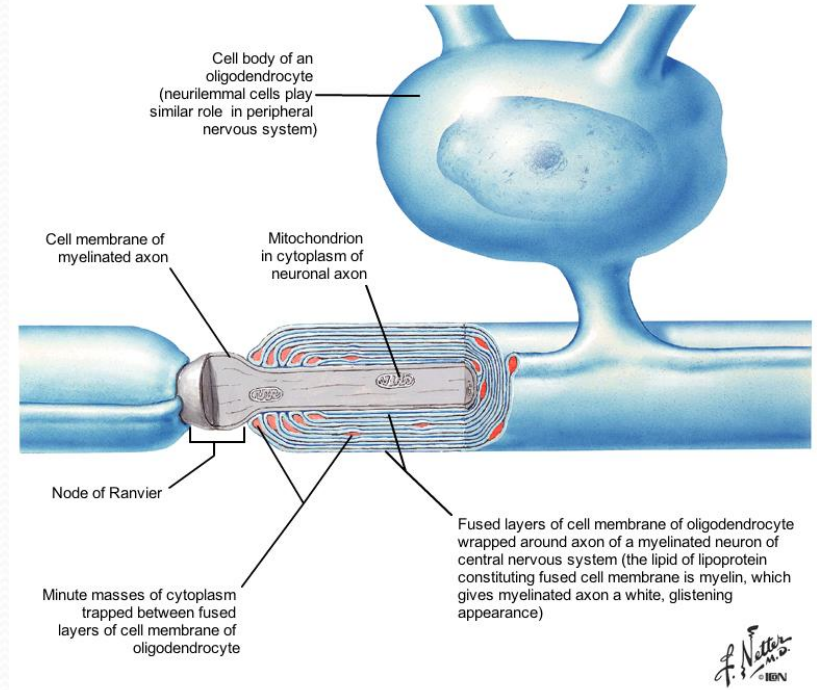
- **Рассеянный склероз** – прогрессирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы с нейродегенеративным компонентом, которое чаще поражает лиц молодого возраста и без лечения в большинстве случаев приводит к инвалидизации.



Патогенез РС



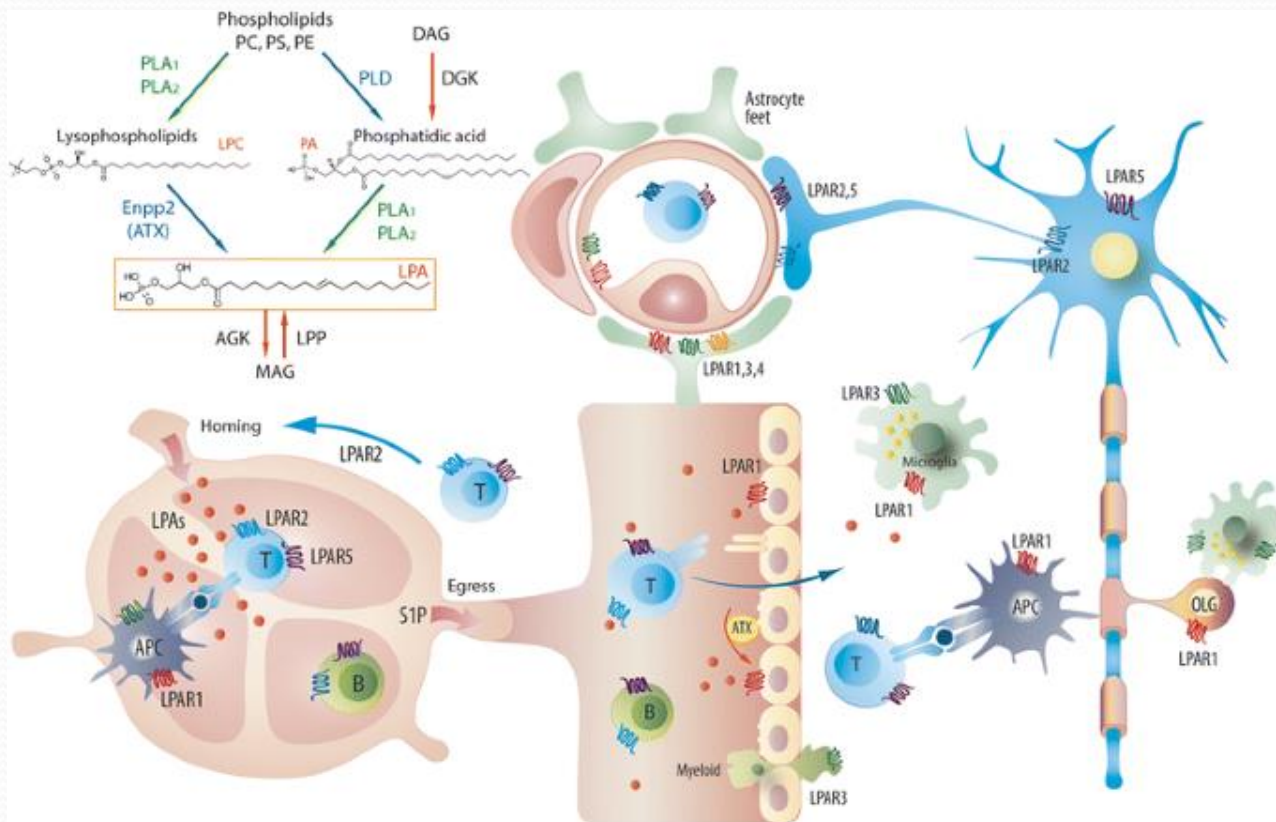
J. Perkins
MS, MFA
© IBN





Патогенез

Что мы знаем о том, как протекает заболевание внутри организма?



Патогенез

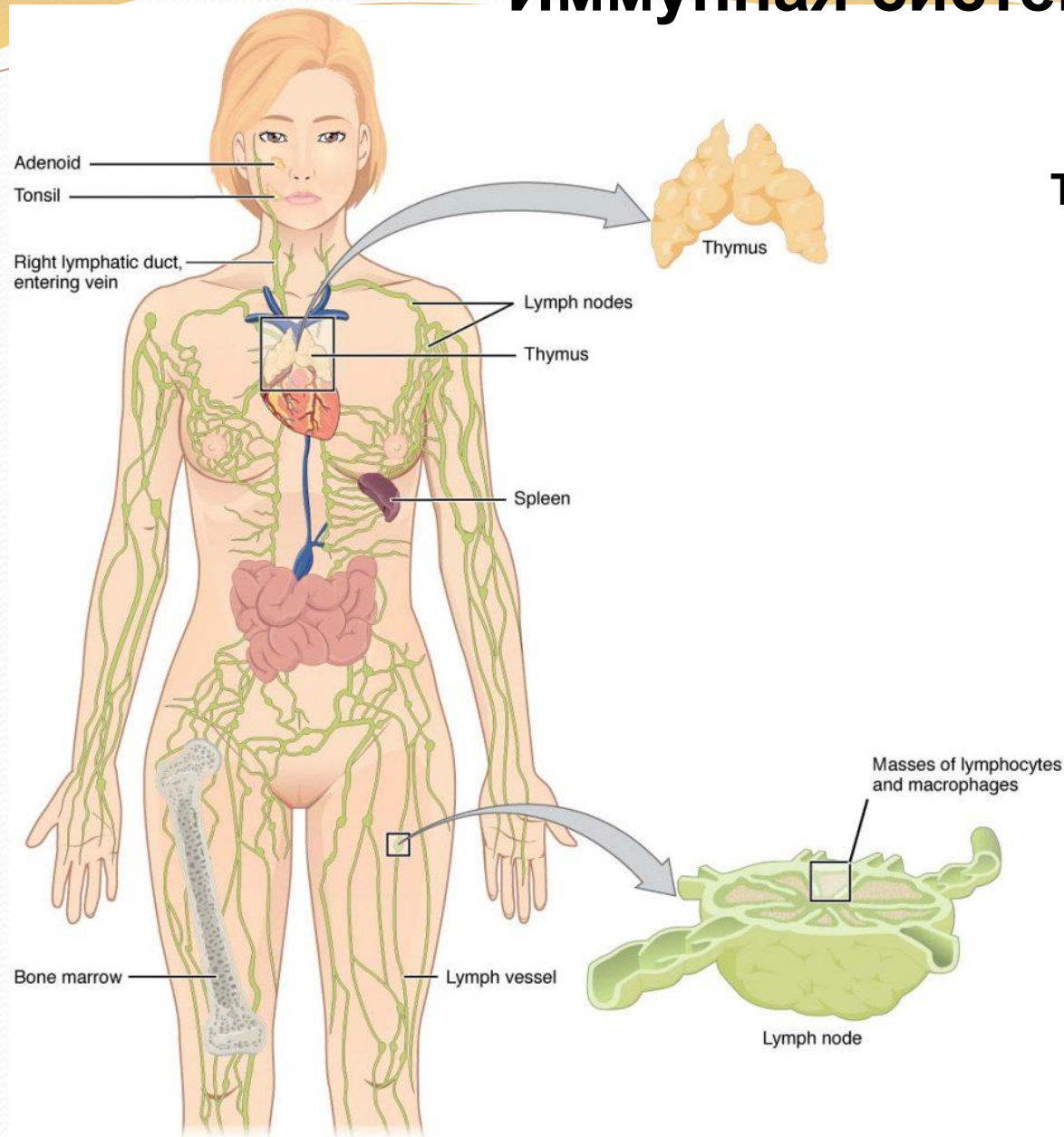
- Аутоиммунное воспаление
 - Демелинизация
 - Ремиелинизация
- Нейродегенерация
- Нейропластичность и репарация.



Воспаление

польза и вред

Иммунная система



Тимус (вилочковая железа)

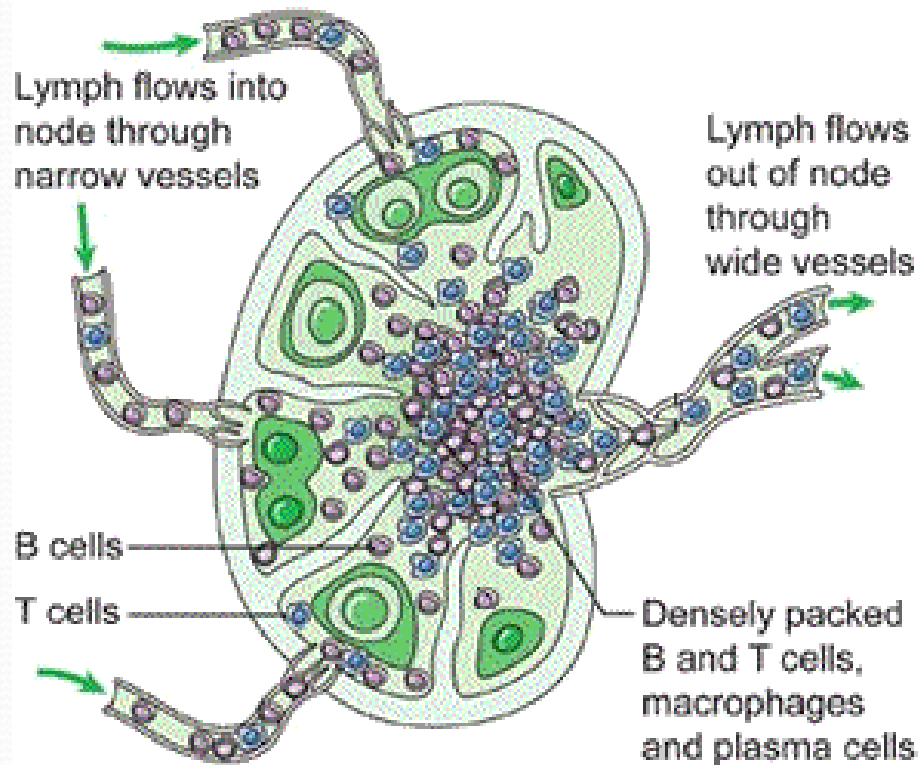
Селезёнка

Кишечник

КОСТНЫЙ МОЗГ

Лимфатические узлы

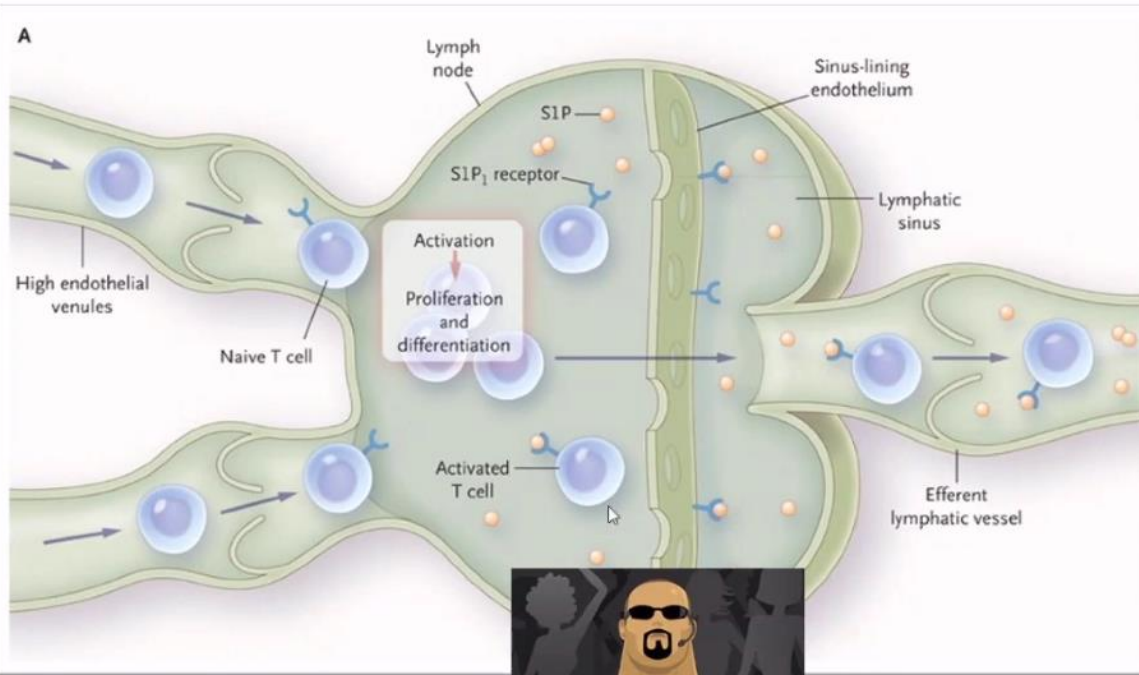
Лимфатический узел



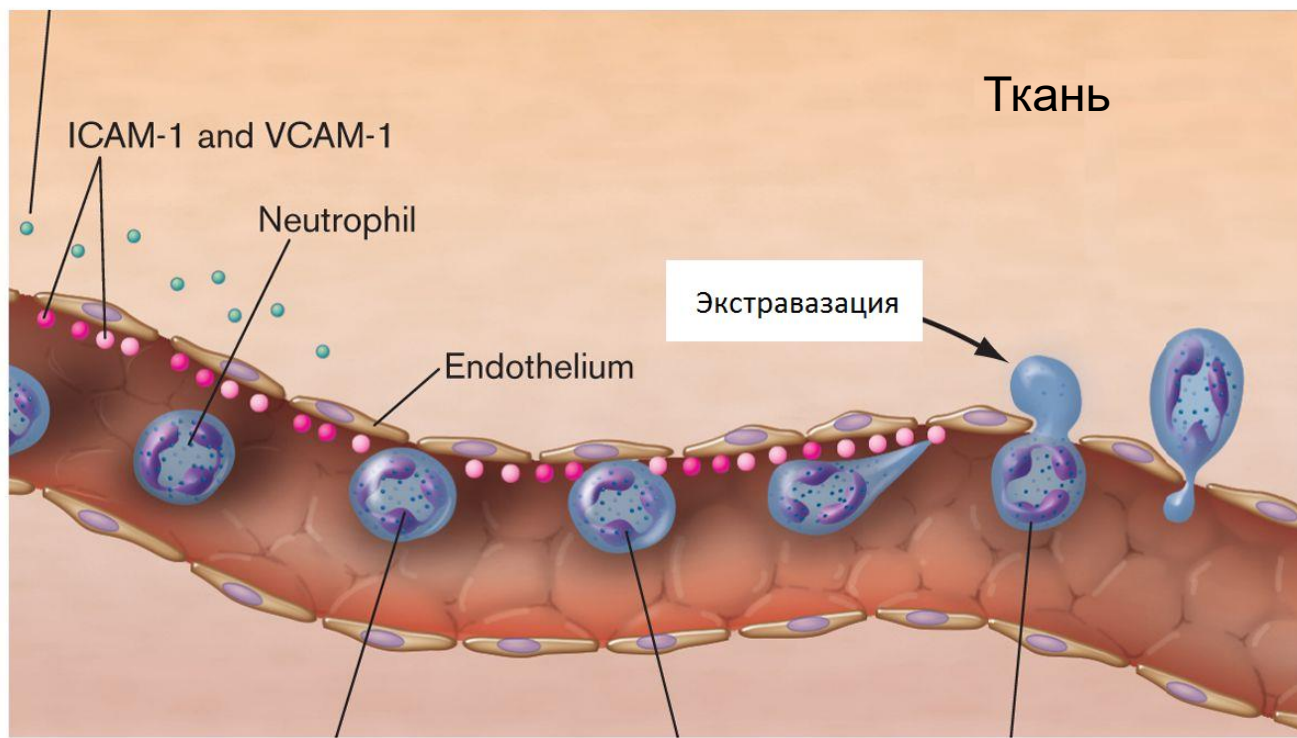
Место созревания,
тренировки и отсева
иммунных клеток
(лимфоцитов)

Патогенез: воспалительная фаза

- Выход их лимфоузла
- Нарушение работы системы контроля выхода клеток (сфингозиновые рецепторы) приводит к попаданию патологических клеток в кровотоки¹



1 Schmitz K, et al. *Acta Neuropathol Commun.* 2017;5(1):42. doi:10.1186/s40478-017-0446-4



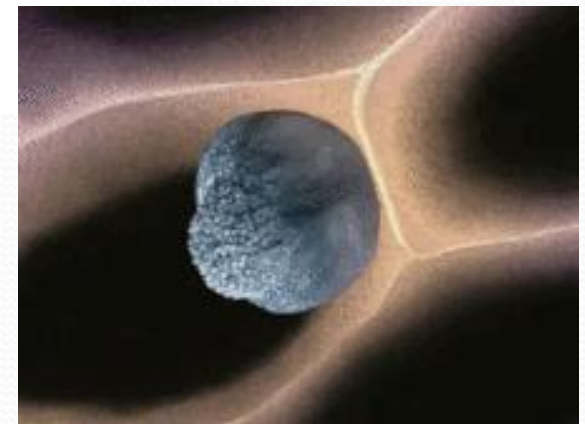
Циркуляция

"Зацеп"

"Качение"

Проникновение

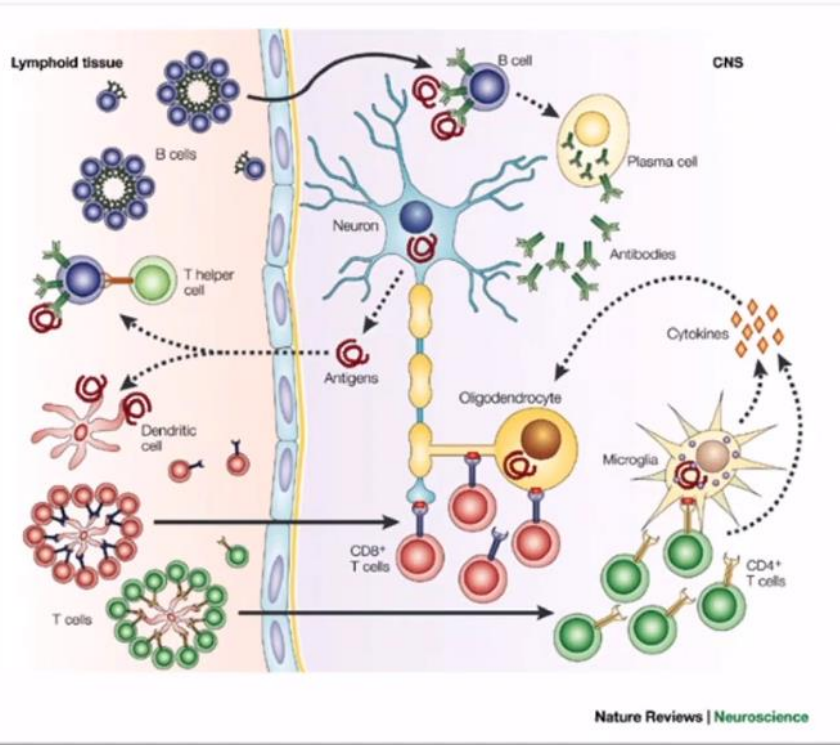
Натализумаб



<https://gifer.com/en/1k0u>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092544391500318X>

Патогенез: воспалительная фаза



- **Воспалительная демиелинизация**
 - Прямое повреждающее действие Т-лимфоцитов на миелин¹
 - Выделение провоспалительных веществ (IL-6, IL-17, TNFα и др.)^{2,3}
 - Образование аутоантител в веществе мозга и в ликворе⁴

1 Kaskow BJ et al. Harb Perspect Med. 2018 Apr 2;8(4). doi: 10.1101/cshperspect.a029025

2 Korn T et al. Annu Rev Immunol. 2009;27:485-517. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132710

3 von Büdingen HC et al. Eur Neurol. 2015;73(3-4):238-246. doi:10.1159/000377675

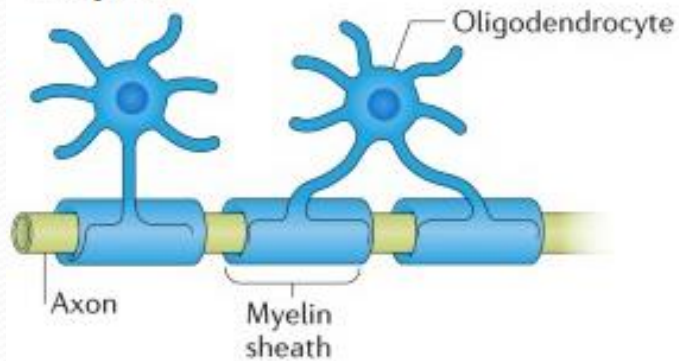
4 Dendrou CA et al. Nat Rev Immunol. 2015;15(9):545-558. doi:10.1038/nri3871

Интерфероны
Глатирамера ацетат
Терифлуномид
Диметилфумарат

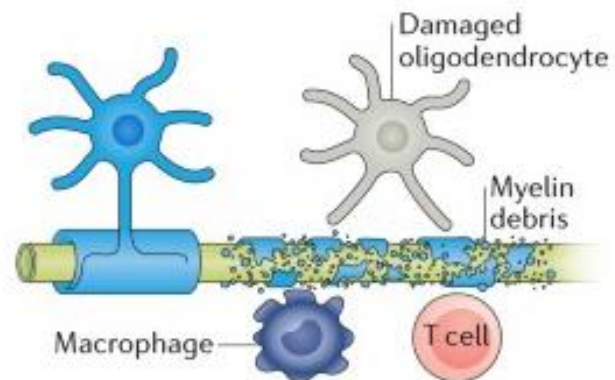
<https://mosors.ru/video-arhiv-obshhestva/>
Касаткин Дмитрий Сергеевич

Демиелинизация

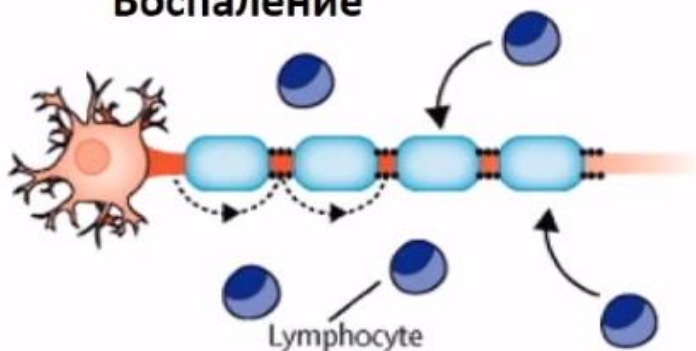
Норма



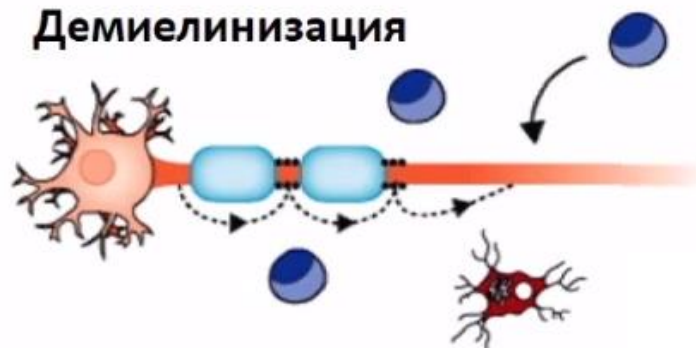
Демиелинизация



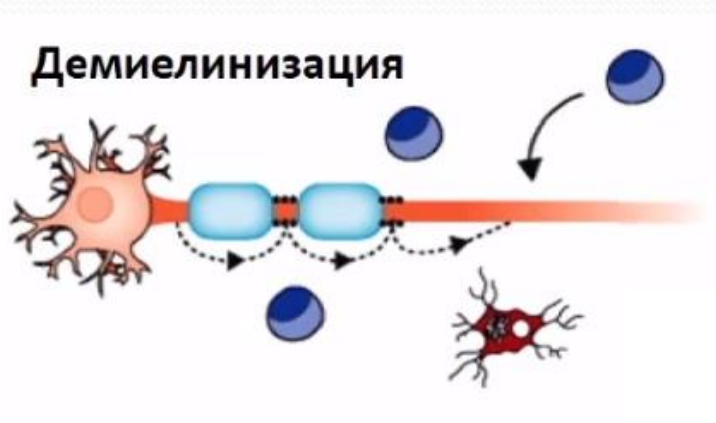
Воспаление



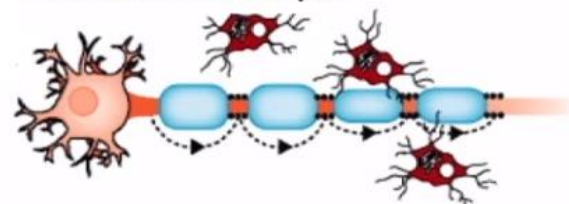
Демиелинизация



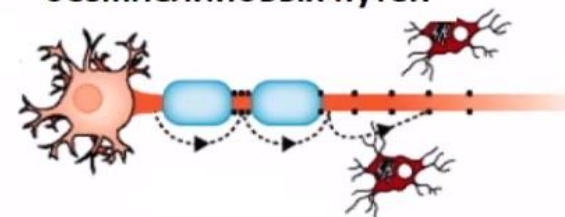
Ремиелинизация



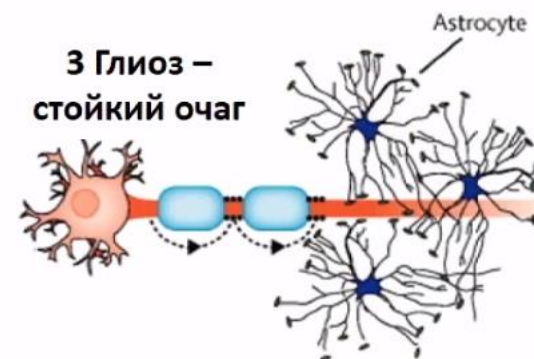
1 Ремиелинизация



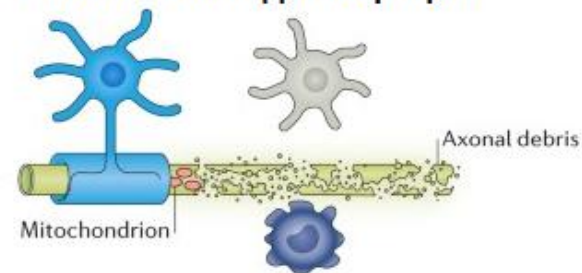
2 Формирование безмиелиновых путей



3 Глиоз – стойкий очаг



4 Аксональная дегенерация

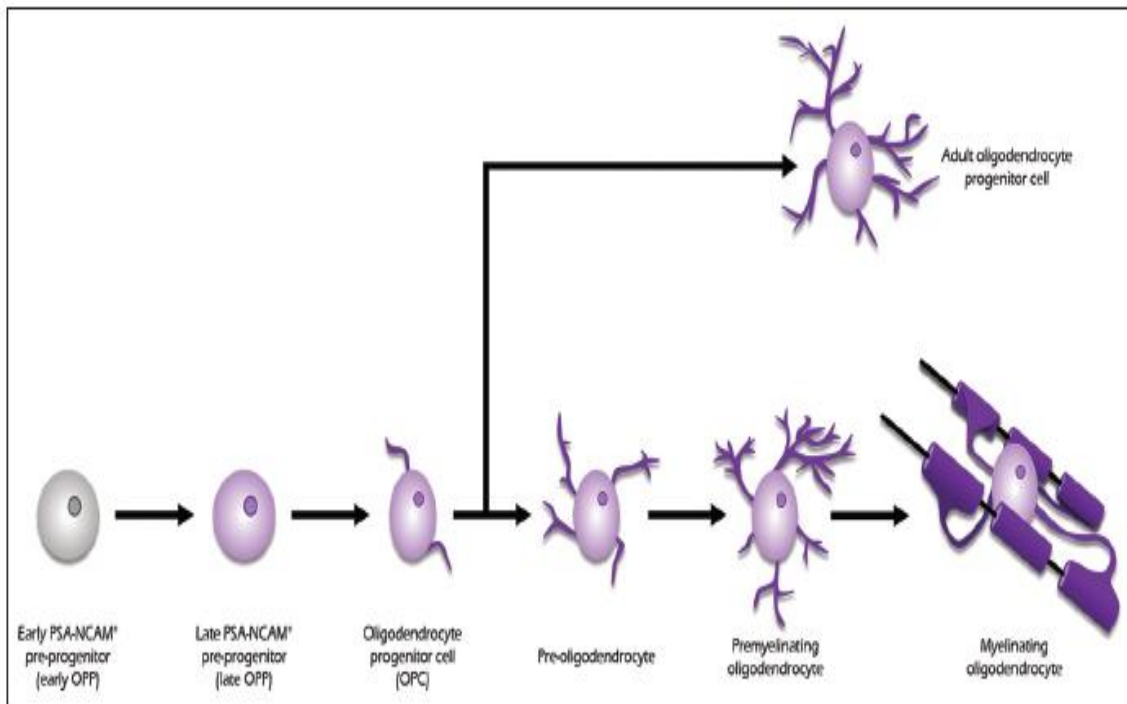


<https://www.nature.com/articles/nrn.2017.136>

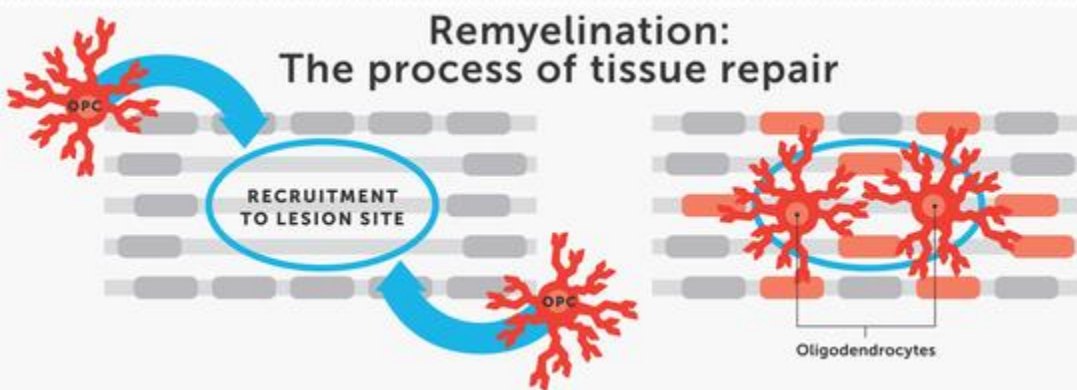
<https://mosors.ru/video-arhiv-obshhestva/>

Ciccarelli O, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):807-822. doi:10.1016/S1474-4422(14)70101-2

Ремиелинизация



- **Восстановление миелиновой оболочки путем стимуляции синтеза миелина или восстановления олигодендроцитов**
- **Клетки-предшественники олигодендроцитов (OPCs) – не синтезируют миелин, высокоподвижные, могут делиться**



<https://mssociety.ca/resources/news/article/remyelination-the-next-frontier-in-progressive-ms-research>

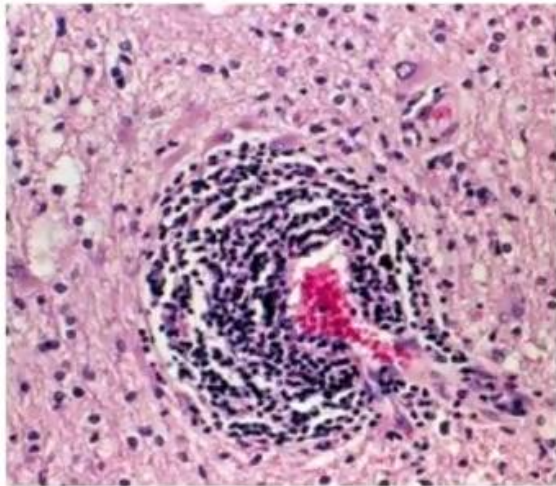
Armada-Moreira A et al. Neuroim. Neuroinfl. 2015;2: 263 - 273. doi: 10.4103/2347-8659.167311

Что происходит в нервной системе?

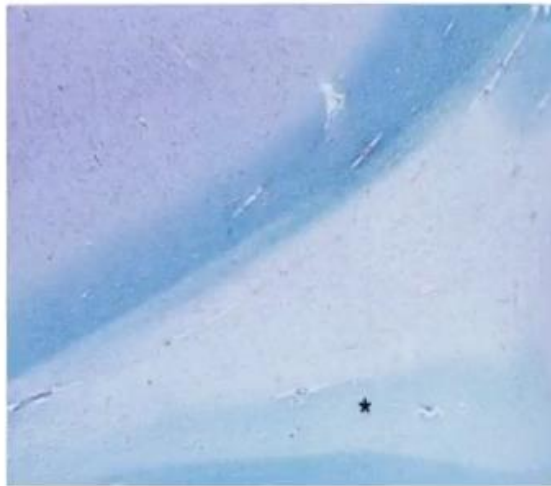
1. Аутоиммунное воспаление, поражающее проводящие пути в ЦНС - демиелинизация
2. Повреждение нейронов и уменьшение их количества – дегенерация
- 3.
- 4.
- 5.
-

Основные патогенетические механизмы развития РС

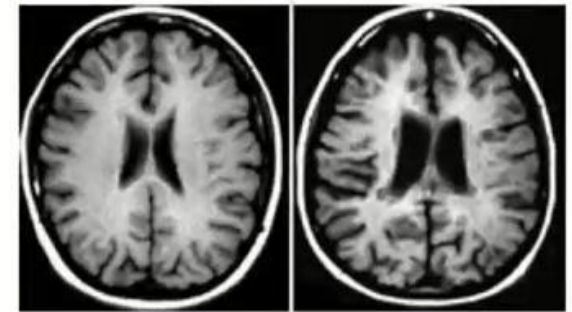
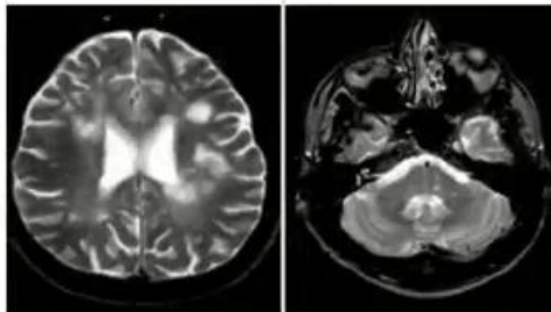
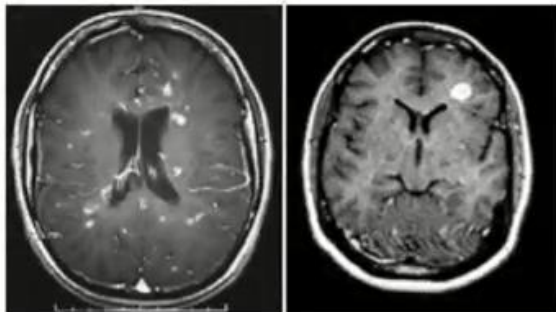
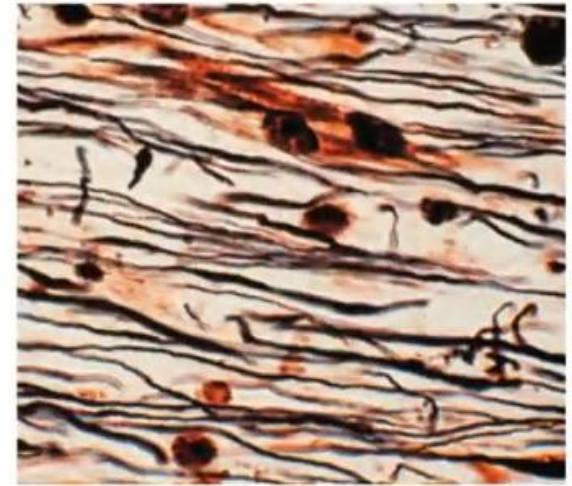
Воспаление



Демиелинизация



Нейродегенерация



Что происходит в нервной системе?

1. Аутоиммунное воспаление, поражающее проводящие пути в ЦНС - **демиелинизация**
 2. Повреждение нейронов и уменьшение их количества – **дегенерация**
 3. Восстановление миелина - **ремиелинизация**
 4. Перестройка иммунной системы – переход части иммунных клеток на ПМЖ в ЦНС – **формирование третичных лимфоидных фолликулов**
 5. Изменение химических взаимодействий - **дисбаланс нейромедиаторов**
 6. **Накопление железа**
-

Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС)

Профилактическая терапия, направленная на изменение функций иммунной системы, целью которой является снижение частоты обострений заболевания, скорости нарастания неврологического дефицита и нетрудоспособности (инвалидизации).

- **ПИТРС первой линии** – ПИТРС, назначаемые в качестве препаратов первого выбора при РС.

- **ПИТРС второй линии**– ПИТРС, назначаемые в качестве препаратов последующего выбора в случае неэффективности или непереносимости препаратов первой линии, либо в случае наличия агрессивного течения РС в качестве препаратов первого выбора.

ПИТРС первой линии:

интерферон бета-1а (для п/к и в/м введения),
интерферон бета-1b,
глатирамера ацетат,
диметилфумарат,
терифлуномид.

ПИТРС второй линии: натализумаб, финголимод,
алемтузумаб, митоксантрон, окрелизумаб.

Новые ПИТРС (не включены в рекомендации): кладрибин,
сипонимод, диволизимаб.

Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) – в

Ремиттирующий РС– препараты β -интерферона (+ пегИФН), глатирамера ацетат 20 мг и 40 мг, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, натализумаб, алемтузумаб, окрелизумаб, кладрибин

Высокоактивный РС - натализумаб, алемтузумаб, окрелизумаб, кладрибин

+ ?? аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток костного мозга, экспериментальные методы

Вторично прогрессирующий РС с обострениями - препараты β -интерферона, окрелизумаб, митоксантрон, кладрибин, сипонимод*

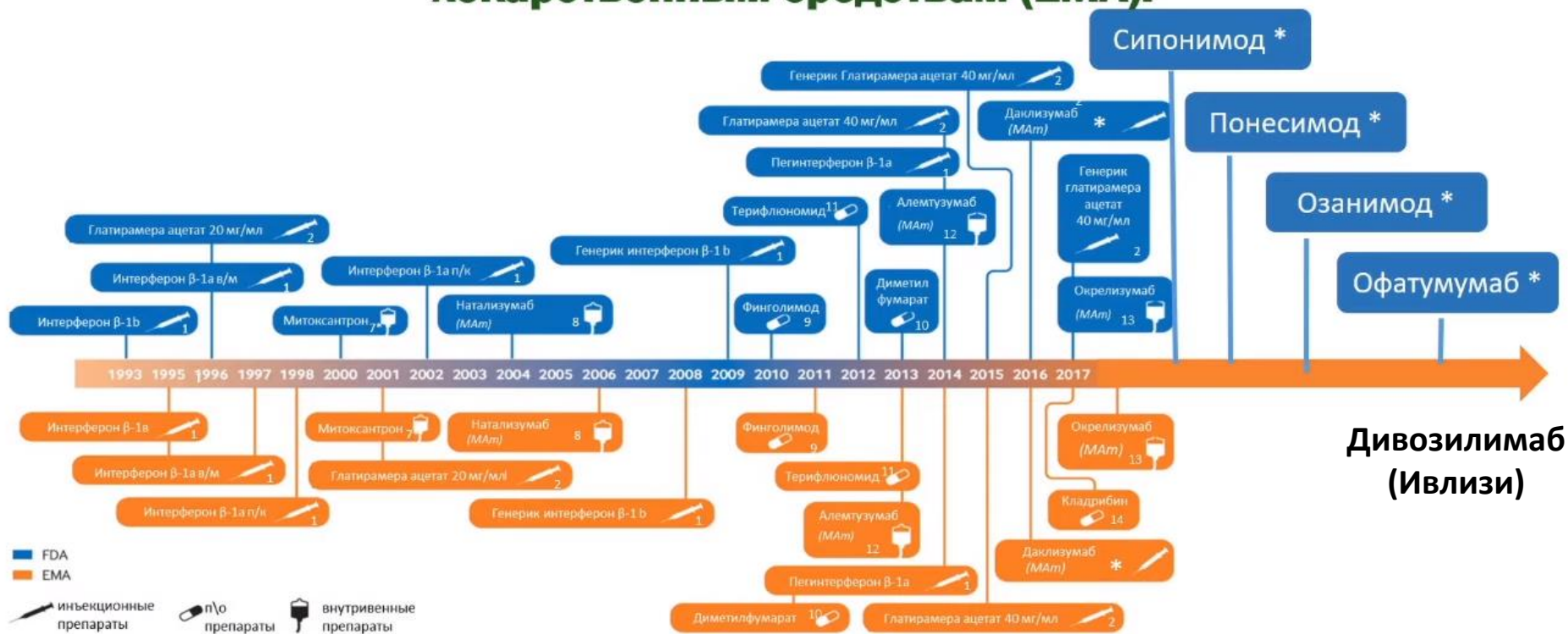
Вторично прогрессирующий РС без обострений – митоксантрон, сипонимод*

Первично прогрессирующий РС - окрелизумаб

Сейчас в группе ПИТРС:

15 препаратов для лечения РРС, 5 – для ВПРС и 1 для – ППРС.

Сроки одобрения ПИТРС для лечения РС Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).



РС – рассеянный склероз, ПИТРС – препараты изменяющие течение РС, EMA - European Medicines Agency - Европейское агентство по лекарственным средствам, FDA - US Food and Drug Administration - Управление по контролю за продуктами и лекарствами, п/о – пероральные De Angelis F et al. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. BMJ. 2018 Nov 27;363:k4674.
 * - Не зарегистрирован в РФ по показанию рассеянный склероз

	Месяц лечения												Курсовая доза за один год
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
ИФН бета ¹													144
Глатирамера ацетат ²													144
Терифлуноид ³													365
Диметилфумарат ⁴													730
Натализумаб ⁵													12
Финголимод ⁶													365
Алемтузумаб ⁷													1
Кладрибин ⁸													8–20 [†]
Окрелизумаб ⁹													2
Сипонимод ¹⁰													365
Озанимод* ¹¹													365
Офатумумаб* ¹¹													14

Диаграмма первого года лечения; второй год терапии алемтузумабом включает три инфузии; второй год терапии окрелизумабом включает две инфузии по 600 мг. Начало приема сипонимода включает постепенное титрование дозы в течение 4–5 дней. Начало приема озанимода включает схему повышения дозы с 0,23 мг в Дни 1–4, затем 0,46 мг в Дни 5–7, далее — 0,92 мг в День 8 и продолжение терапии в дальнейшем. † Также одобрен в виде препарата с концентрацией 20 мг/мл для приема один раз в сутки. † Пациенты могут проходить курс лечения четыре дня в неделю, если их вес составляет 40–50 кг. ПИТРС — препарат, изменяющий течение рассеянного склероза; ИФН — интерферон; п/к — подкожно. - не зарегистрированы в РФ

1. Общие характеристики лекарственного препаратов «Ребиф» (ИФН бета-1а п/к). Январь 2020 г.и Инфибета (ИФН бета-1б) февраль 2020; 2. ОХЛП «Копаксон» 40 мг/мл (глатирамера ацетат). Октябрь 2019 г.; 3. ОХЛП «Абаджио» (терифлуноид). Декабрь 2019 г.; 4. ОХЛП «Текфидера» (диметилфумарат). Январь 2020 г.; 5. ОХЛП «Тизабри» (натализумаб). Ноябрь 2019 г.; 6. ОХЛП «Гилениа» (финголимод). Декабрь 2019 г.; 7. ОХЛП «Лемтрада» (алемтузумаб). Январь 2020 г.; 8. ОХЛП «Мавенклад» (кладрибин). Октябрь 2018 г.; 9. ОХЛП «Окревус» (окрелизумаб). Июнь 2020 г.; 10. ОХЛП «Майзент» (сипонимод). Январь 2020 г.; 11. ОХЛП «Зелесоа» (озанимод). Май 2020 г.; 12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Кесимпта» (офатумумаб). Август 2020 г.

Назначение препаратов Off-label (не по инструкции)

Применение лекарственных препаратов вне инструкции (off-label, англ.) является актуальным вопросом клинической практики врачей различных специальностей, при это особенно востребовано в педиатрической практике.

Утверждённый перечень заболеваний, при которых допускается применение препаратов по показаниям, не указанным в инструкции (off-label), был издан во исполнение нормы законодательства, которая расширяет и упрощает возможность применения препаратов off-label для детей, и включает препараты off-label в стандарты лечения.

В то же время, применение препаратов off-label, не предусмотренных стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями, допускаются по решению врачебной комиссии.

Моноклональные антитела (МАТ), применяемые при рассеянном клерозе

- Ритуксимаб*
- Натализумаб (Тизабри)
- Алемтузумаб (Лемтрада)
- Окрелизумаб (Окревус)
- Офатумумаб (Бонспри)
- Дивозилимаб (Ивлизи)

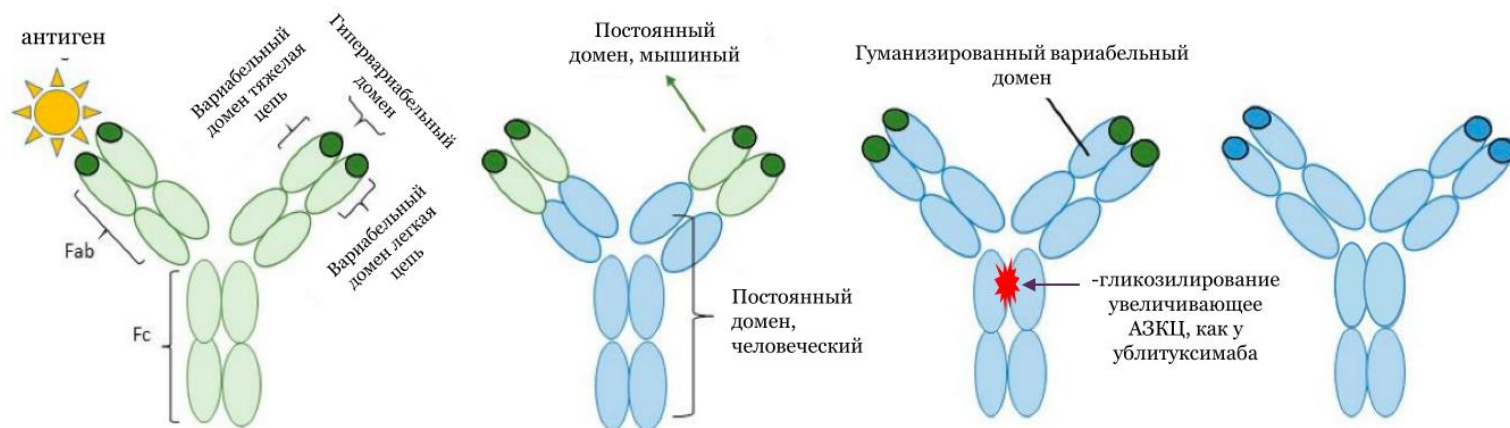
Клинические рекомендации рассеянный склероз

Рубрификатор Минздрава

<https://cr.minzdrav.gov.ru/> (доступ 18.06.2023)

Ритуксимаб* - в инструкции не имеет показания рассеянный склероз

Моноклональные антитела (МАТ)



СНИЖЕНИЕ ИММУНОГЕННОСТИ

Мышиный
(-омаб)
нет человеческого
компонента

Химерный
(-ксимаб)
Гуманизирован на 65%

Ритуксимаб*
Ублитуксимаб*

Гуманизированный
(-зумаб)
Гуманизирован на
>90%

Окрелизумаб
Алемтузумаб
Натализумаб
Диолизумаб

Полностью
человеческий
(-умаб)
100% человеческий

Офатумумаб

Fc и Fab – соответствующие фрагменты антител,

АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность


*Ритуксимаб, ублитуксимаб не зарегистрированы для терапии РС в РФ.

Моноклональные антитела (МАТ)

Анти-CD20 терапия¹

- Часто называемая терапией истощения В-клеток.
- Анти-CD20 МАТ, быстро и глубоко истощают циркулирующие CD20+ В-клетки.
- После внутривенного введения они обычно остаются истощенными в периферическом русле в течение определенного времени.
- От лизиса анти-CD20 избавлены стволовые клетки (про-В-клетки), многие плазмабласты и терминально дифференцированные антителопродуцирующие плазматические клетки-В-клетки, которые не экспрессируют CD20.

Существуют важные различия в различных молекулах анти-CD20 МАТ, основанные на их структуре, преимущественном механизме действия уничтожения В-клеток и скорости включения/выключения связывания с клеточной поверхностью CD20.



Три МАТ: ритуксимаб*, окрелизумаб* и офатумумаб², в настоящее время находятся в клиническом применении для лечения РС

1. Адаптировано из Arielle L. Greenfield., et al. B Cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an Era. Ann Neurol. 2018 January ; 83(1):13-26;
2. Инструкция по медицинскому применению Окревуса ЛП-004503 от 16.12.2019

Моноклональные антитела (МАТ)

Ритуксимаб* (мабтера, ритуксара, редиттукс и т.д)

Мабтера®, 1600 мг, раствор для подкожного введения

Действующее вещество: ритуксимаб

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Мабтера®, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Мабтера®.
3. Применение препарата Мабтера®.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Мабтера®.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

МИНЗДРАВ РОССИИ

31.10.2022

СОГЛАСОВАНО

Показания к применению

Хронический лимфолейкоз

- Хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию.
- Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.

Натализумаб (Тизабри®)

Типы воздействия на иммунную систему при РС: блокирование проникновения через ГЭБ



Непрерывное применение препарата блокирует попадание иммунокомпетентных клеток в ЦНС

- **Натализумаб** – гуманизированное моноклональное антитело к CD49 (VLA-4)
- **Блокирующий эффект** на проникновение активных лимфоцитов через ГЭБ
- **Требует обязательной программы наблюдения**
- **Высокая эффективность**¹
- Умеренный риск развития инфекций²
- **Относительно высокий риск оппортунистических инфекций**, в том числе ПМЛ²
- **Феномен восстановления активности** (возобновление обострений после отмены)²

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ПМЛ – прогрессирующая фокальная лейкоэнцефалопатия; NEDA=No Evidence of Disease Activity=нет данных об активности заболевания

1. Stüve O et al. Ann Neurol. 2006;59(5):743-7. doi: 10.1002/ana.20858

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Тизабри (ЛСР-008582/10), 02 июля 2019 г.

Натализумаб (Тизабри®)

Особенности ведения пациента на натализумабе

Наблюдение¹



Осмотр (EDSS),
фиксация
обострений **x4/год**²



MPT (T1
Gd+, T2,
FLAIR) через 6
месяцев,
далее каждые
12 месяцев²



Оценка
безопасности



Выявление нежелательных
реакций и приверженности



Обучение пациента

Инфузионная реакция³

- ✓ потливость
- ✓ общая слабость
- ✓ ощущение перебоев в сердце
- ✓ бледность кожи
- ✓ тошнота
- ✓ головокружение

Реакция гиперчувствительности³

- ✓ покраснение лица
- ✓ общий зуд тела
- ✓ появление красных зудящих пятен на коже
- ✓ затруднение дыхания
- ✓ озноб

EDSS - Расширенная шкала уровня инвалидизации
MPT – магнитно-резонансная томография
FLAIR - режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости

Инструкция по медицинскому применению препарата: 1. Тизабри
2. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1542н
3. Namey M et al. J Infus Nurs. 2010 Mar-Apr;33(2):98-111. doi: 10.1097/NAN.0b013e3181cfd36d
4. Major EO et al. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):467-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30040-1

Натализумаб (Тизабри®)

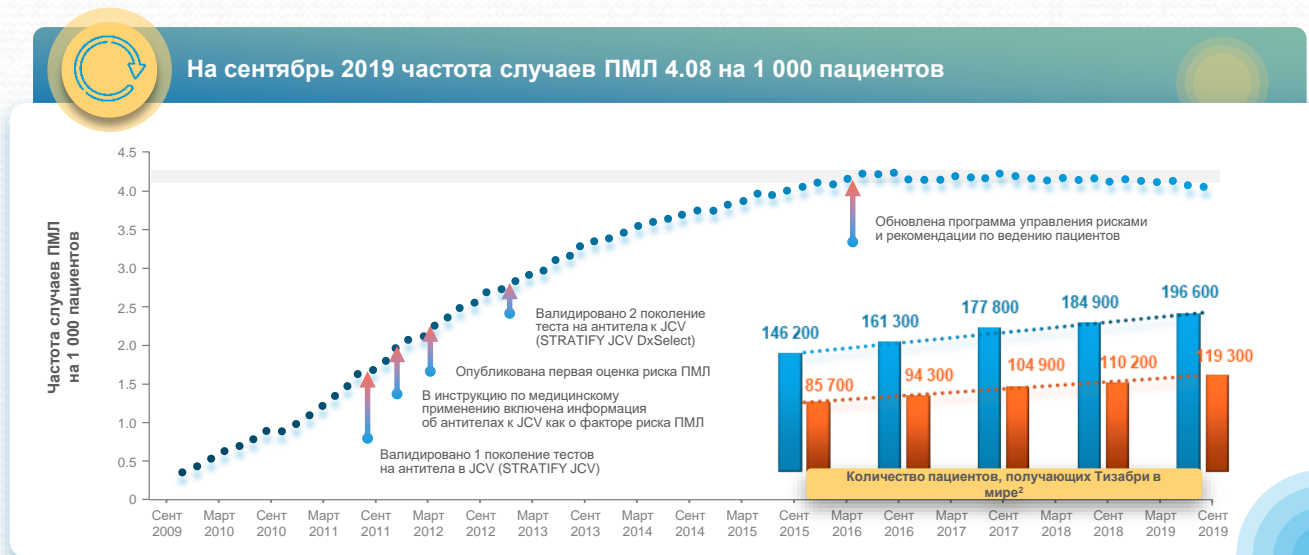
Прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) —

быстро прогрессирующее инфекционное заболевание центральной нервной системы с асимметричным поражением мозга с формированием крупных очагов демиелинизации.

Вызывается активацией JC-вируса, носителем которого является около 60-80 % населения.

Заболевание начинается постепенно, несёт угрозу жизни.

С момента введения обновленной программы управления рисками частота ПМЛ остаётся стабильной¹

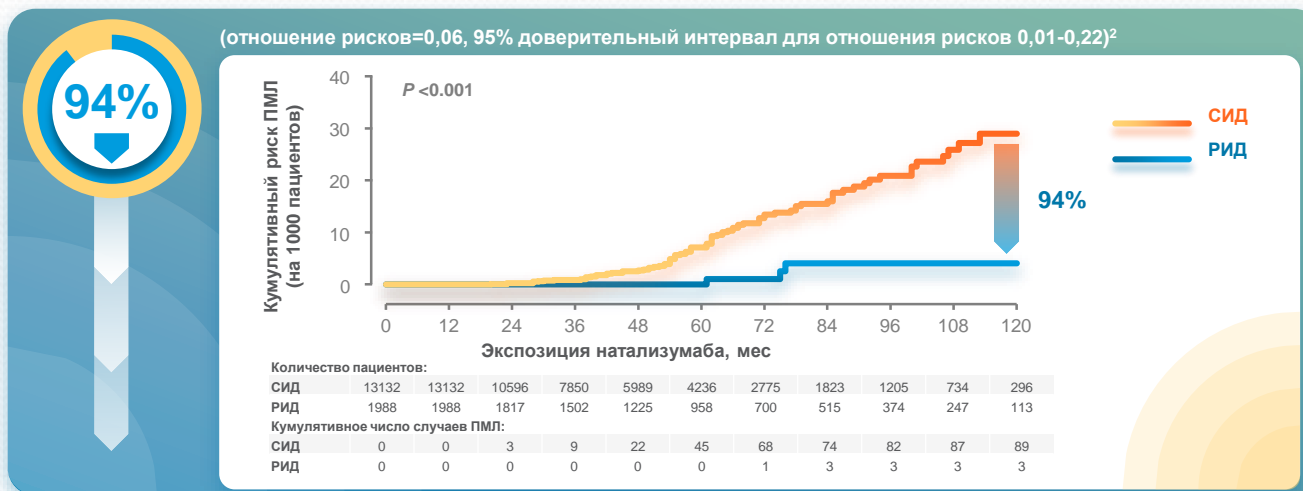


ПМЛ = прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; JCV = John Cunningham virus - вирус Джона Каннингема (JC)

1. Giovannoni G., et al. Updated Incidence of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Its Relationship with the Pattern of Natalizumab Exposure over Time. P84, presented at European Charcot Foundation - 2019 Annual Symposium, November 21, 2019, Baveno, Italy

2. Внутренние данные Biogen от: 31.10.2015, 30.09.2016, 30.11.2017, 31.05.2018, 31.08.2019

РАСШИРЕННЫЙ ИНТЕРВАЛ ДОЗИРОВАНИЯ¹ снижает риск ПМЛ у JCV+ пациентов на 94% по сравнению со стандартным интервалом дозирования²



Эффективность препарата Тизабри при применении с РИД в настоящее время не доказана, таким образом, отношение польза/риск для РИД не известно²

РИД=расширенный интервал дозирования - 1 раз в 6 недель, СИД=стандартный интервал дозирования – 1 раз в 4 недели, АТ=антитело, JCV=вирус Джона Каннингема; ПМЛ = прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

1 Zhovtis Ryerson, L, et al. "Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing." Neurology (2019): 10-1212.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизабри ЛСР-008582/10 от 04.06.2020

Алемтузумаб (Лемтрада®)

Алемтузумаб

10 мг/мл



5 дней,

через 12 мес – 3 дня

Предполагаемый механизм действия алемтузумаба при РС
воздействие на Т и В клетки¹⁻²



Алемтузумаб – гуманизированное моноклональное антитело к гликопротеину CD52

Достижение NEDA на терапии алемтузумабом = 32-39%, снижает риск обострений на 49-55%

Алемтузумаб (Лемтрада®)

Типы воздействия на иммунную систему при РС: неселективная иммунореконституция



Краткосрочный курс
приводит к
реконституции
(«перезагрузке»)
иммунной системы

- **Алемтузумаб** – гуманизированное моноклональное антитело к CD52¹
- Значительная деплеция иммунных клеток (Т- и В-лимфоциты, моноциты, другие)¹
- **Высокая** эффективность^{1,2}
- **Умеренный** риск развития инфекций¹
- **Относительно низкий** риск оппортунистических инфекций (герпес, листериоз), в том числе ПМЛ¹
- **Высокий** риск аутоиммунных осложнений¹
- **Повышение** риска развития онкопатологии¹

ПМЛ – прогрессирующая
фокальная лейкоэнцефалопатия;
NEDA=No Evidence of Disease
Activity=нет данных об активности
заболевания

1 Cohen JA et al. Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28

2 Sorensen PS, et al. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419836913. doi:10.1177/1756286419836913

Достижение NEDA на терапии алемтузумабом = 32-39%, снижает риск обострений на 49-55%

Алемтузумаб (Лемтрада®)

Особенности ведения пациента на алемтузумабе

Наблюдение¹



Осмотр (EDSS),
фиксация
обострений **x4/год**²



MPT (T1
Gd+, T2,
FLAIR) через 6
месяцев,
далее каждые
12 месяцев²



Оценка
безопасности



Выявление нежелательных
реакций и приверженности



Обучение пациента

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура³:

- ✓ легко возникающие кожные и подкожные кровоизлияния
- ✓ спонтанные носовые кровотечения
- ✓ обильные и нерегулярные менструальные кровотечения

Нефропатии⁴:

- ✓ острая лихорадка
- ✓ повышение артериального давления
- ✓ отеки

Аутоиммунный тиреоидит (гипотиреоз)⁵:

- ✓ вялость, заторможенность
- ✓ отечность
- ✓ истончение и выпадение волос

Мигренозные головные боли при введении⁶

Листерийная инфекция⁷:

- ✓ лихорадка
- ✓ боли в животе
- ✓ снижение уровня сознания

EDSS - Расширенная шкала уровня инвалидизации
MPT – магнитно-резонансная томография
FLAIR - режим инверсии-восстановления с редукцией
сигнала от свободной жидкости

Инструкция по медицинскому применению препарата: 1. Лемтрада 2. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1542н 3. Lambert C et al. Acta Neurol Belg. 2018;118(1):7–11. doi:10.1007/s13760-018-0882-3 4. Bekkering GE et al. BMJ. 2019 May 14;365:l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006. 5. Phelps R et al. Mult Scler. 2019;25(9):1273–1288. doi:10.1177/1352458519841829 6. Havrdova E et al. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:1423–1437. doi:10.2147/TCRM.S143509 7. Hernandez-Milian A et al. Biomed Res Int. 2014;2014:358051. doi:10.1155/2014/358051

После курса инфузий каждый месяц в течение 4х лет – сдавать анализы!

Алемтузумаб (Лемтрада®)

Особенности ведения пациента на алемтузумабе

Наблюдение¹



Осмотр (EDSS),
фиксация
обострений **x4/год**²



MPT (T1 через 6
Gd+, T2, месяцев,
FLAIR) далее каждые
12 месяцев²



Оценка
безопасности



Выявление нежелательных
реакций и приверженности



Обучение пациента

Соблюдение специфической диеты в течение двух недель до,

на фоне и в течение месяца после терапии, в том числе **полное ограничение**³:

- ✓ любых молочных продуктов, мягких сыров
- ✓ свежей рыбы и пресервов,
- ✓ мясных полуфабрикатов (сосиски, пельмени и проч.)
- ✓ любой, не требующей термической обработки продукции

Тактика проведения инфузии¹:

- ✓ перед инфузией необходимо поесть и выпить достаточное количество жидкости
- ✓ необходимо также посетить туалет
- ✓ инфузия будет продолжаться до 6 часов (иногда дольше)
- ✓ о всех возникающих неприятных ощущениях необходимо сообщать медсестре / врачу (тошнота, головокружения, затруднение дыхания, потливость, зуд, озноб)

EDSS - Расширенная шкала уровня инвалидизации

MPT – магнитно-резонансная томография

FLAIR - режим инверсии-восстановления с
редукцией сигнала от свободной жидкости

Инструкция по медицинскому применению препарата: 1. Лемтрада

2. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1542н4.

3.FAO/WHO. Microbiological Risk Assessment Series. 2014:4;1–78

После курса инфузии каждый месяц в течение 4х лет – сдавать анализы!

Алемтузумаб (Лемтрада®)

Алемтузумаб

10 мг/мл

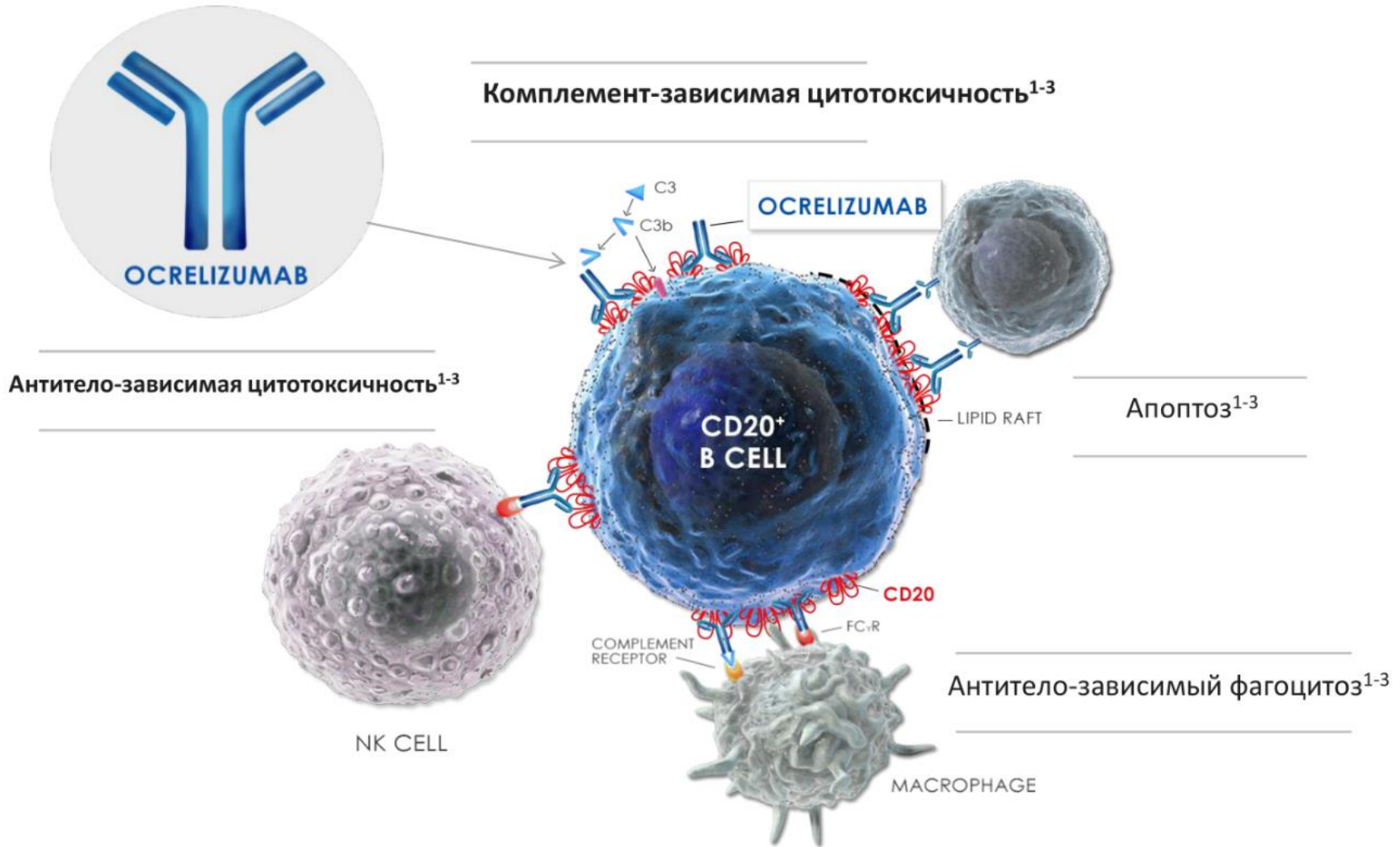


5 дней,
через 12 мес – 3 дня

Важные определённые риски терапии

Нежелательное явление	Частота наблюдения	Наиболее часто наблюдается
Инфузионные реакции	>90 %	Во время инфузии и в течение 24 часов после
Инфекции	66-77%	На первом году
Заболевания щитовидной железы	30-41 %	Первые 3 года Начало через 6-61 мес.
Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	1-3 %	Начало 1-34 мес.
Нефропатия	0,3 %	Начало 3-39 мес.

Окрелизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое вызывает селективное истощение популяции CD20⁺ В-клеток посредством ряда механизмов



Моноклональные антитела (МАТ) Окрелизумаб (окревус)

Место анти-В-клеточной терапии в клинической практике



Окерлизумаб (Окревус®)

Типы воздействия на иммунную систему при РС: селективная иммуносупрессия



Периодическое
применение
препарата подавляет
иммунный ответ

- Окрелизумаб - гуманизированное моноклональное антитело к CD20¹
- Селективная иммуносупрессия – подавление аутоиммунных клонов В-лимфоцитов¹
- Требуется обязательной программы наблюдения
- Высокая эффективность¹
- Умеренный риск развития инфекций¹
- Относительно низкий риск оппортунистических инфекций, в том числе ПМЛ¹
- Потенциальные онкологические риски²⁻³
- Потенциальная низкая эффективность вакцинаций⁴

ПМЛ – прогрессирующая
фокальная лейкоэнцефалопатия;
NEDA=No Evidence of Disease
Activity=нет данных об активности
заболевания

1 Hauser SL et al. N Engl J Med. 2017;376(3):221-34. doi: 10.1056/NEJMoa1601277
2 Gelfand JM et al. Neurotherapeutics. 2017 Oct;14(4):835-841. doi: 10.1007/s13311-017-0557-4
3 Lebrun C et al. CNS Drugs. 2018 Oct;32(10):939-949. doi: 10.1007/s40263-018-0564-y
4 Zheng C, et al. CNS Drugs. 2020 Sep;34(9):879-896. doi: 10.1007/s40263-020-00756-y

Окерлизумаб (Окревус®)

Особенности ведения пациента на окрелизумабе

Наблюдение¹



Осмотр (EDSS),
фиксация
обострений

x4/год²



MPT (T1
Gd+, T2,
FLAIR) через 6
месяцев,
далее каждые
12 месяцев²



Оценка
безопасности



Выявление нежелательных
реакций и приверженности



Обучение пациента

Инфузионная реакция³

- ✓ потливость
- ✓ общая слабость
- ✓ ощущение перебоев в сердце
- ✓ бледность кожи
- ✓ тошнота
- ✓ головокружение

Реакция гиперчувствительности³

- ✓ покраснение лица
- ✓ общий зуд тела
- ✓ появление красных зудящих пятен на коже
- ✓ затруднение дыхания
- ✓ озноб

Инструкция по медицинскому применению препарата: 1. Окревус

2. Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1542н

3. Namey M et al. J Infus Nurs. 2010 Mar-Apr;33(2):98-111. doi: 10.1097/NAN.0b013e3181cfd36d

4. Major EO et al. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):467-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30040-1

Недавно зарегистрирован

Дивозилимаб (Ивлизи)

500 мг



1 раз в 6 мес

Зарегистрирован 24.03.2023

Компания «Биокад»

Анти CD-20 моноклональное антитело

Особые указания согласно инструкции:

- Инфузионные реакции
- Аллергические реакции гиперчувствительности
- Инфекции
- Риск новообразований

Моноклональные антитела (МАТ)

Офатумумаб (Бонспри)

ЛП-№(001332)-(РГ-РУ) от 25.10.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.01.2023 № 955
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Листок-вкладыш - информация для пациента

Бонспри[®], 20 мг, раствор для подкожного введения
Активная фармацевтическая субстанция: офатумумаб

Подкожные инъекции 1 раз в месяц!

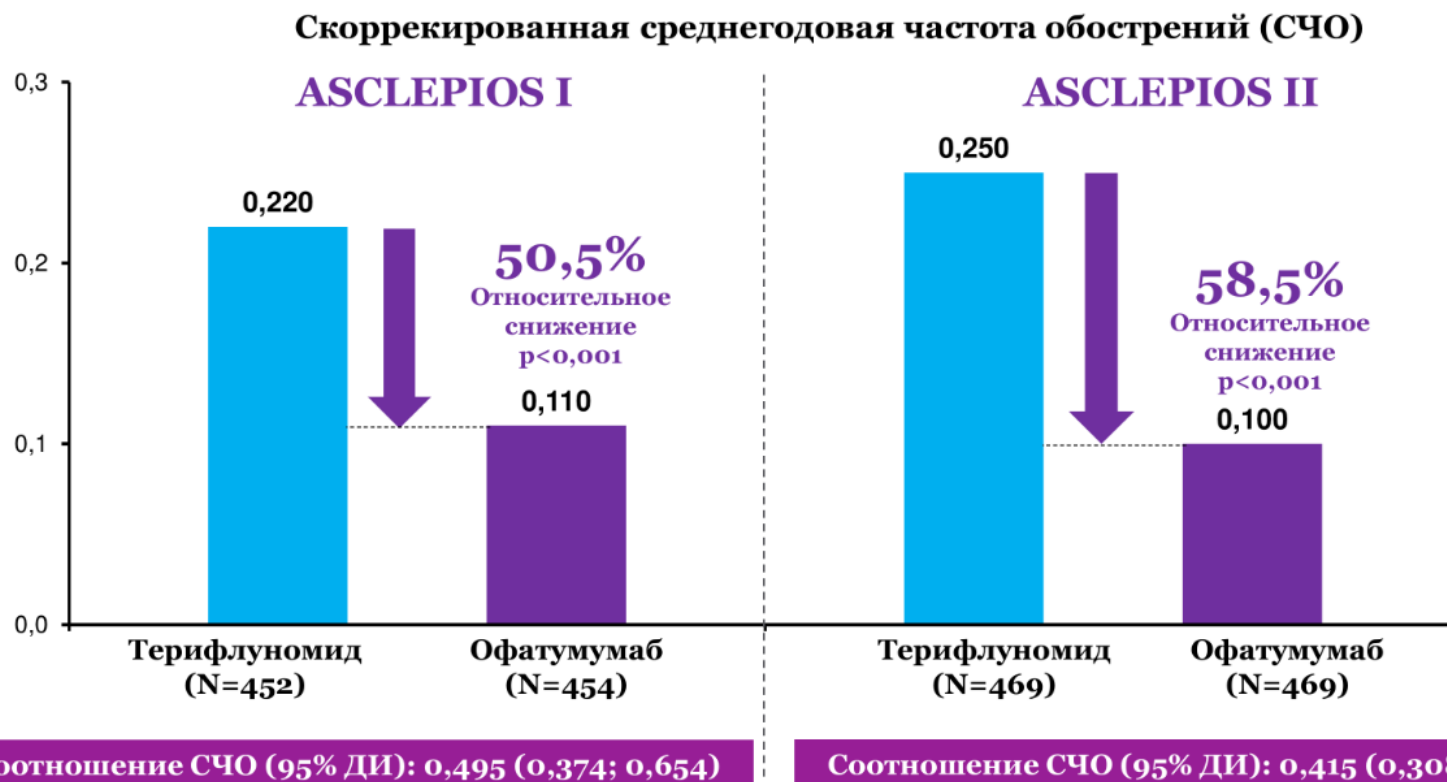
Режим дозирования препарата Бонспри[®] с подкожным введением

Время	Доза
Неделя 0 (начало лечения)	20 мг
Неделя 1	20 мг
Неделя 2	20 мг
Неделя 3	Препарат не вводят.
Неделя 4	20 мг
Каждый месяц (начиная с 4 недели)	20 мг

Моноклональные антитела (МАТ)

Офатумумаб (Бонспри)

Первичная конечная точка: офатумумаб продемонстрировал значительное снижение среднегодового количества обострений^{1,2}

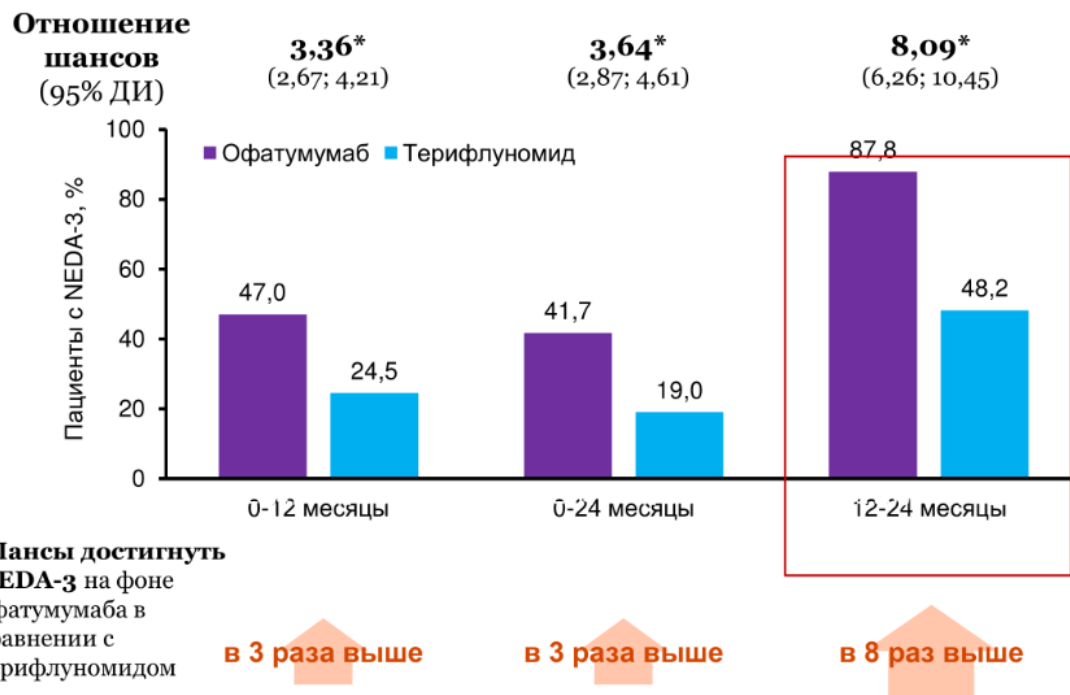


1. Kappos, et al. Ocrelizumab Versus Teriflunomide in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials. Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 2020; 2. Hauser, et al. Ocrelizumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2020; 383:546-557

Моноклональные антитела (МАТ)

Офатумумаб (Бонспри)

На 2-ом году исследования 87,8% пациентов находящихся на терапии офатумумабом, достигли NEDA-3



Пациенты, достигшие NEDA-3

На 2-ом году терапии доля пациентов, достигших NEDA-3, составила:



87,8% при приеме офатумумаба



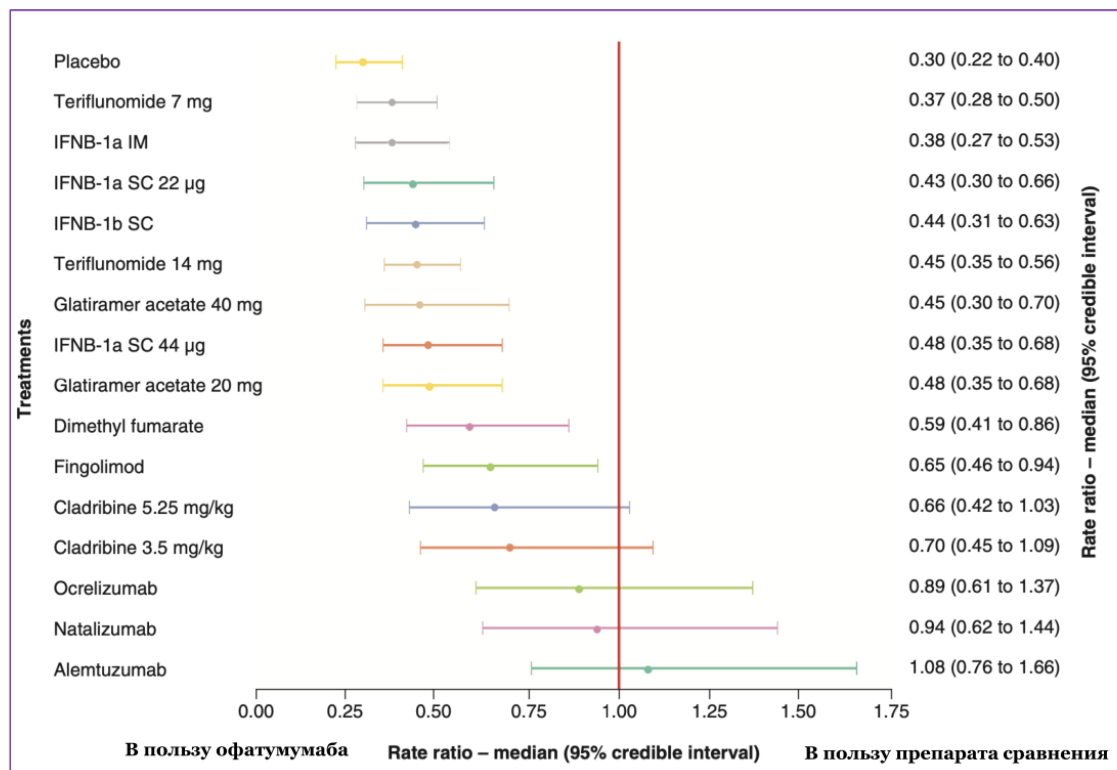
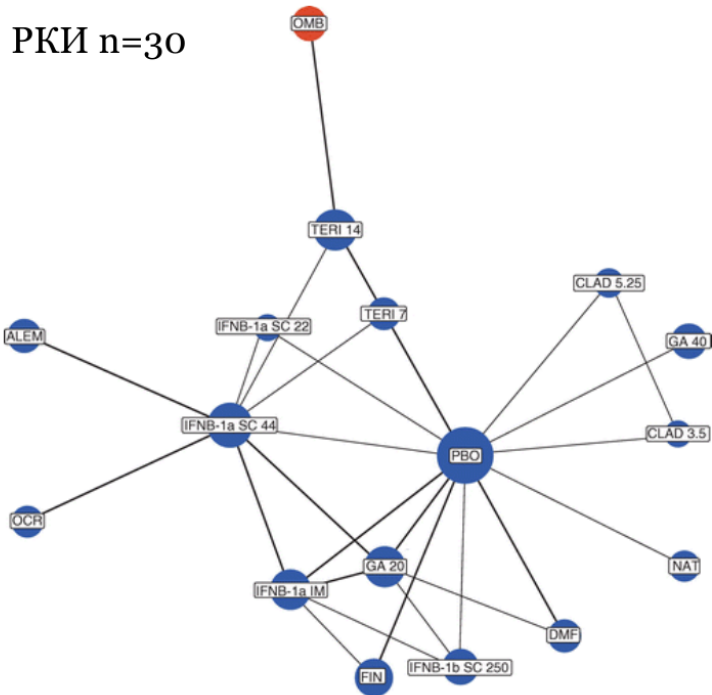
48,2% при приеме терифлуномида

Моноклональные антитела (МАТ)

Офатумумаб (Бонспри)

По данным сетевого мета-анализа высокоэффективные ПИТРС (офатумумаб, окрелизумаб, натализумаб и алемтузумаб) продемонстрировали сопоставимое соотношение профиля эффективности в отношении СЧО

РКИ n=30



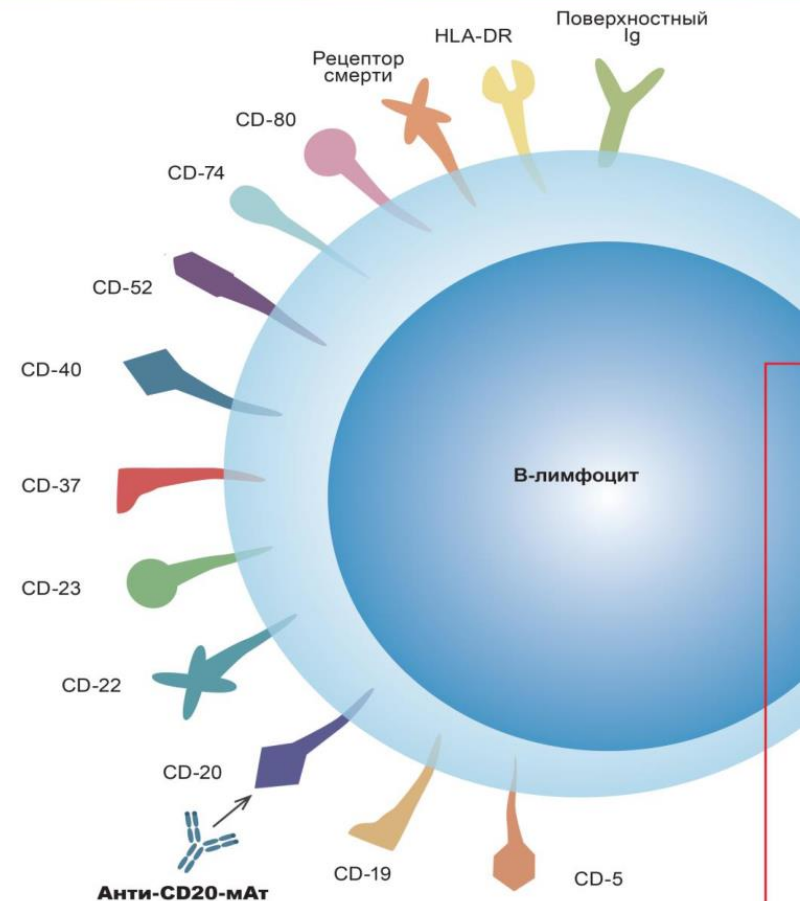
ПИТРС=препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, СЧО=среднегодовая частота обострений

Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, Stoneman D, Klotz L, Adlard N. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. J Comp Eff Res. 2020 Dec;9(18):1255-1274. doi: 10.2217/cer-2020-0122. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33090003.

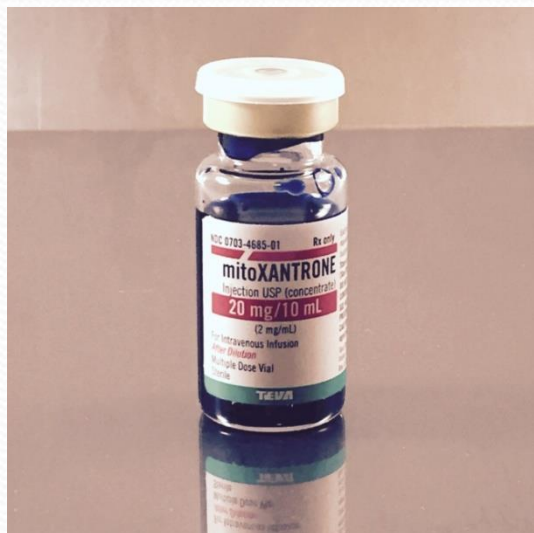
Моноклональные антитела (МАТ)

Выводы

- В-клетки на современном этапе рассматриваются как центральное звено в сложном патогенезе РС
- Высокоэффективная терапия и стратегия раннего назначения позволяет достичь долгосрочного эффекта и отсрочить прогрессирование заболевания и инвалидизацию пациента
- Анти-CD20 терапия относится к высокоэффективной терапии с благоприятным и управляемым профилем безопасности
- Самостоятельное подкожное введение ПИТРС может улучшить клинические исходы

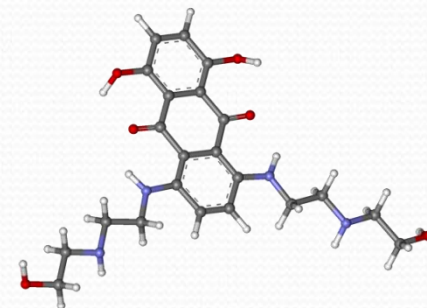
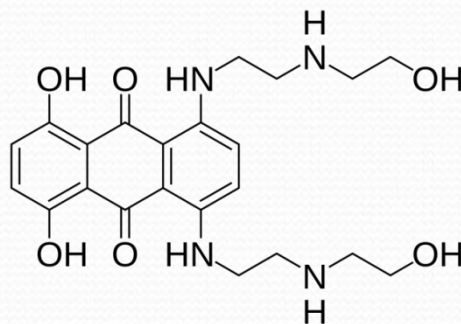


Митоксантрон





Митоксантрон

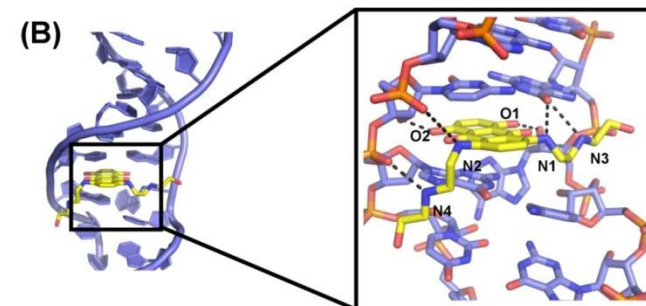
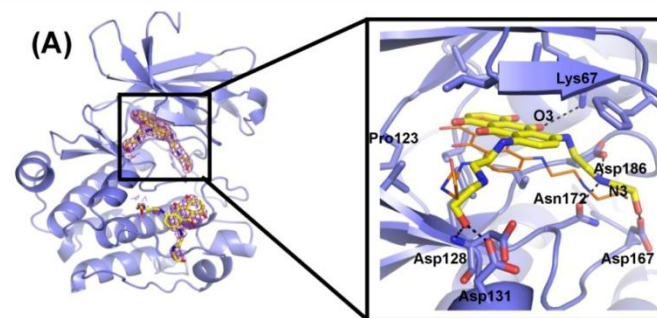


Механизм до конца не ясен

Мишени терапии:

• Ингибирует фермент топоизомеразу II.

• Митоксантрон нарушает матричную активность ДНК, образуя с ней комплекс (внедряется между слоями пар оснований ДНК).





Митоксантрон

Ранее назначался по следующим показаниям:

- Для лечения прогрессирующих форм РС, в том числе при вторично-прогрессирующем без обострений (чаще всего рекомендуется пациентам с активностью на МРТ).
- Для лечения злокачественного РС при неэффективности других ПИТРС.



Митоксантрон

МИНЗДРАВ РОССИИ

05 07 22

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Онкотрон

**Показания
согласно
инструкции:**

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Онкотрон

Международное непатентованное или группировочное наименование: митоксантрон

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Показания к применению

- метастатический рак молочной железы
- неходжкинские лимфомы
- острый миелоидный лейкоз
- в составе ремиссионно-индукционной терапии бластного криза при хроническом миелоидном лейкозе
- в комбинации с глюкокортикостероидами для временного облегчения боли при распространенном кастрационно-резистентном раке предстательной железы



Митоксантрон

Эффективность метода при РС

- **Снижение прогрессирования**
 - *На 30% по отношению к плацебо*
- **Снижение количества обострений**
 - *В ближайшие 2 года снижает риск до 3х раз*
- **Снижение прогрессирования по EDSS**
 - *Отдельные случаи - до улучшения на 1 балл по EDSS (Edan et al.)*
- **Снижение количества новых очагов на МРТ**
 - *В 2,5 раз по отдельным исследованиям. Снижение числа активных очагов на 24%*



Митоксантрон

Побочные эффекты

Тошнота и рвота (тяжелая в 3,5% случаев)

Стоматит (тяжёлый в 0,3%)

Алопеция (облысение) – всего в 15% случаев, 0,9%
тяжёлая

Диарея в первые дни – 9-13%

Слабость в течение 2-3 дней после инфузии.

Желтуха и гепатит до 8 %

Увеличение риска инфекций

Кардиотоксичность – при анализе Европейского регистра не значительна на дозировках, используемых при РС (требует контроля ЭКГ, ЭхоКГ).



Митоксантрон

Отдалённые результаты

Наблюдение более 10 лет после курса митоксантрона:
676 пациентов

Общее число новообразований - 5,5% (относительно
1,5% общепопуляционно)

По отношению к популяции повышается риск лейкоза
(до 0,6%)
и колоректального рака (до 1%)

Риск для потомства у женщин в будущем

Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis, [Neurology](#). 2016 Jun 7; 86(23): 2203–2207.

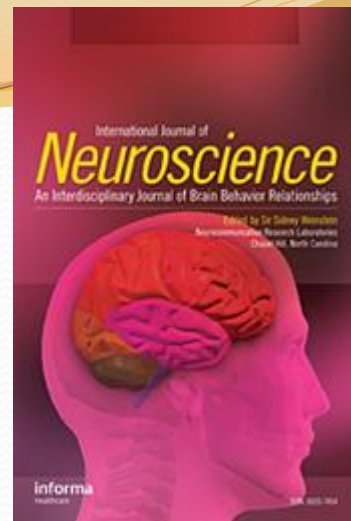
[Mathias Buttmann](#), MD, [Linda Seuffert](#), MD, [Uwe Mäder](#), PhD, and [Klaus V. Toyka](#), MD

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4898319/>



Эффективность и безопасность применения митоксантрона при первично- и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе.

23 декабря 2016

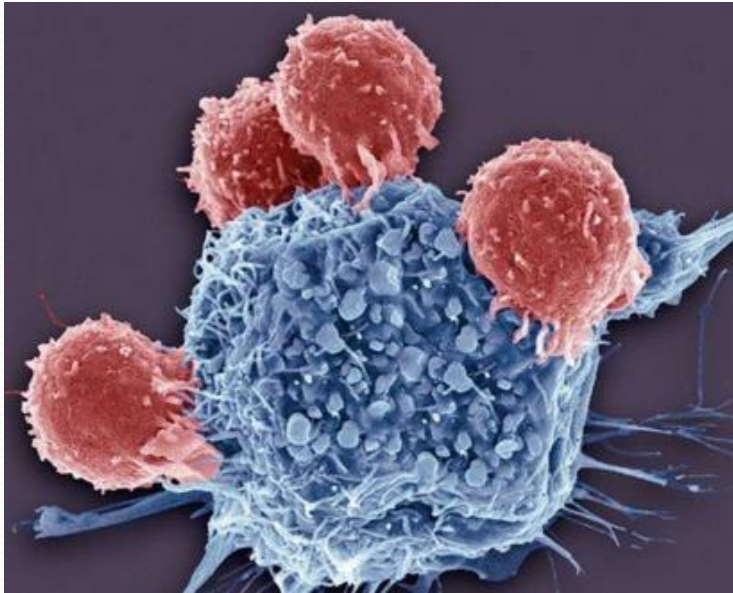


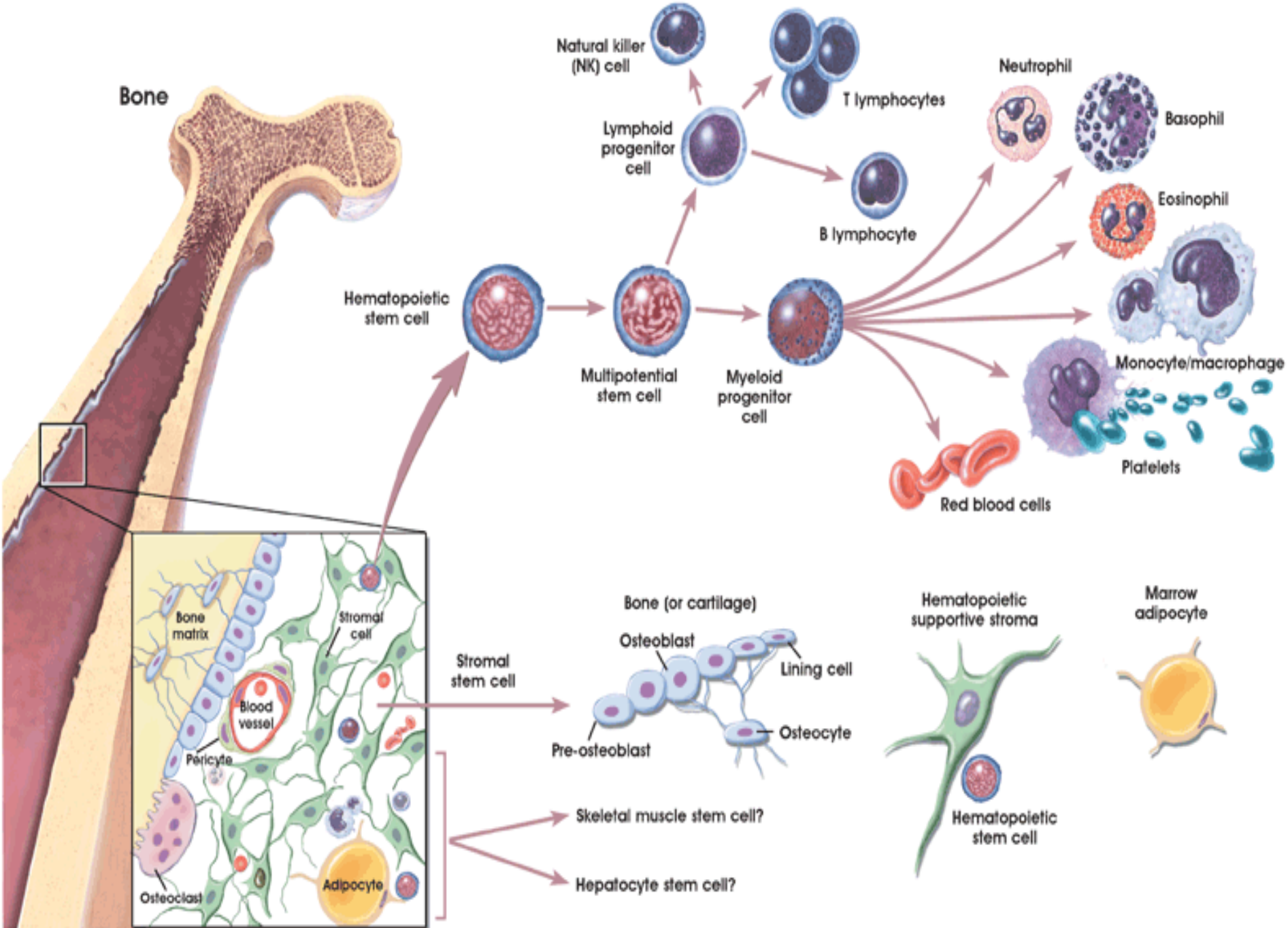
- Терапия митоксантроном позволяет стабилизировать заболевание не вызывая значимых побочных эффектов у большинства пациентов с первично- и вторично-прогрессирующим течением заболевания с сопоставимым профилем безопасности. Большой эффект отмечается у пациентов со вторично-прогрессирующим типом течения.

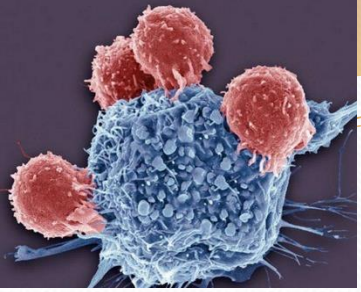
Efficacy and safety of mitoxantrone use in primary and secondary progressive multiple sclerosis - study site experience based on the therapy of 104 patients.

[Lasek-Bal A, Bartoszek K, Steposz A, Puz P, Bal W, Kazibutowska Z.](#)

Внутривенная иммуносупрессивная терапия (ВИСТ) с пересадкой стволовых клеток

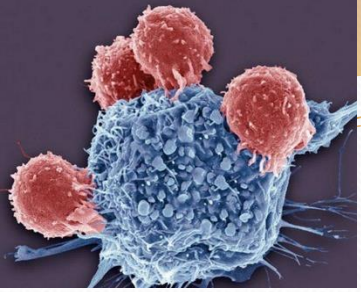






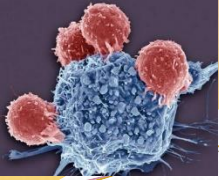
Пересадка стволовых клеток

- Первая операция по пересадке при рассеянном склерозе стволовых кроветворных клеток периферической крови в России по протоколу Европейской группы трансплантации костного мозга (ЕВМТ) была проведена в 1999 году.



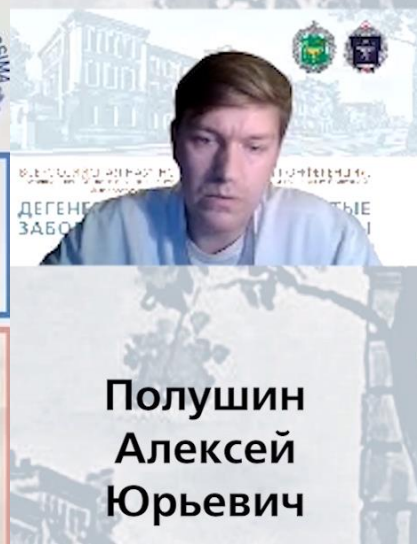
Пересадка стволовых клеток

- К 2013 году в Европе было проведено более **700** операций пересадки стволовых клеток по различным протоколам (Atkins and Freedman).



Пересадка стволовых клеток

Autoimmune Diseases Working Party (ADWP), EBMT
октябрь 2019



Полушин
Алексей
Юрьевич

Общее количество ТСК: 3150

Рассеянный склероз 1525

Другие неврологические заб. 122

Заболевания соединительной ткани 800

Артрит 190

Воспалительные заболевания кишечника 240

Гематологические заболевания 127

Васкулит 61

Инсулинзависимый диабет 20

Другие заболевания 65

Оптическое миелит 26
Миастения 9
Другие 31
ХВДП 56

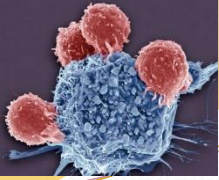
АФС 6
СКВ 118
Другие 30
Синдром Шегрена 4
Поли-/дерматомиозит 19
Системная склеродермия 623

Ювенильный хронический 95
Ревматоидный 98
Псориатический 3
Другие 7

Язв колит 4 Другие 41
Болезнь Крона 195

Анемия Фанкони 36
Эванс 26 Другие 65

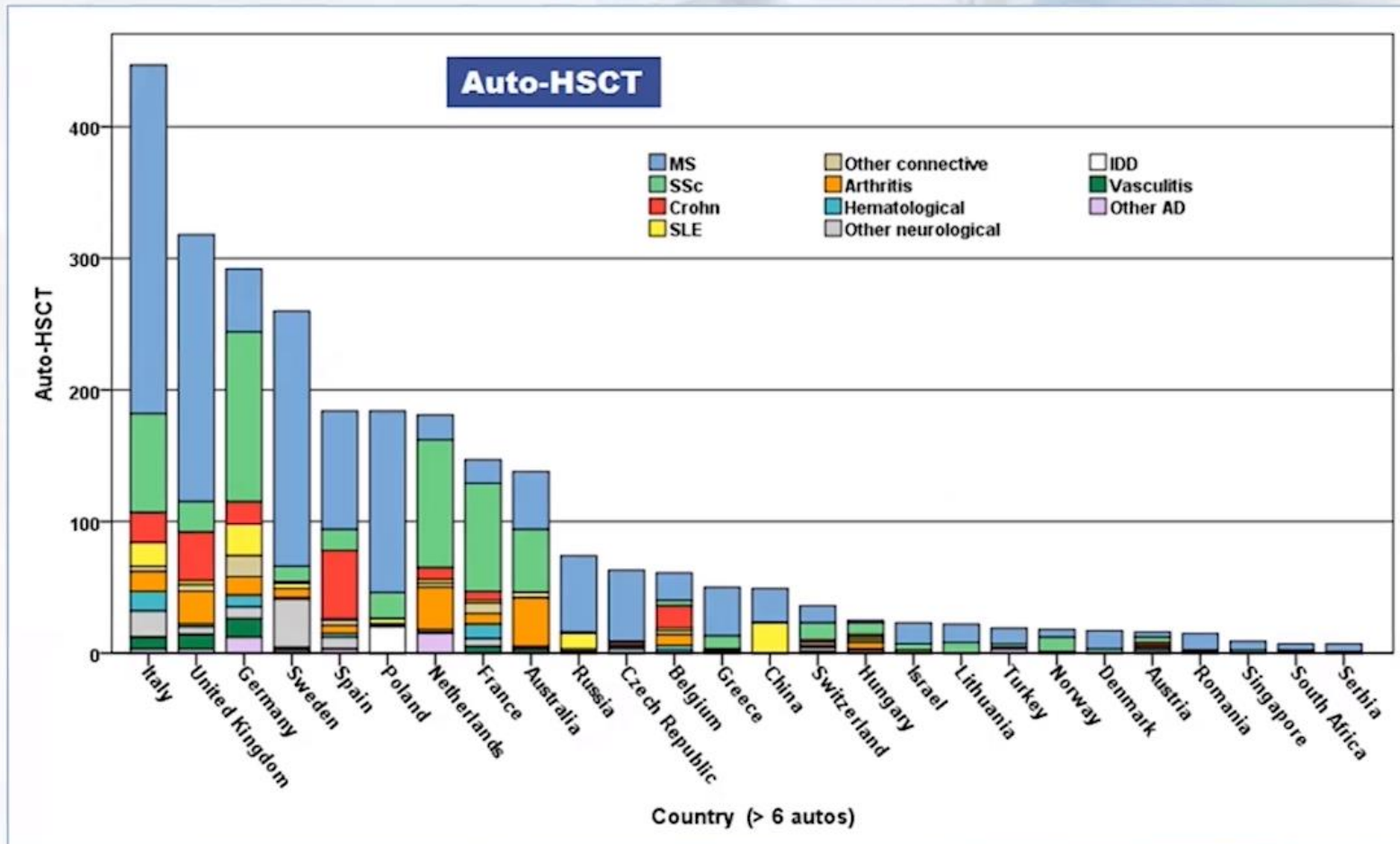
Такаясу 3
Другие 26
Бехчета 12
Вегенера 14
Височный артериит 4

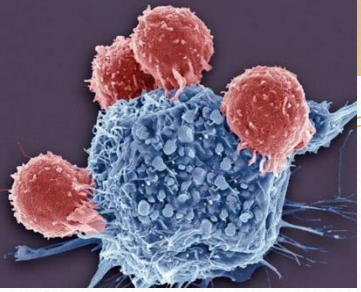


Пересадка стволовых клеток



EBMT 2019



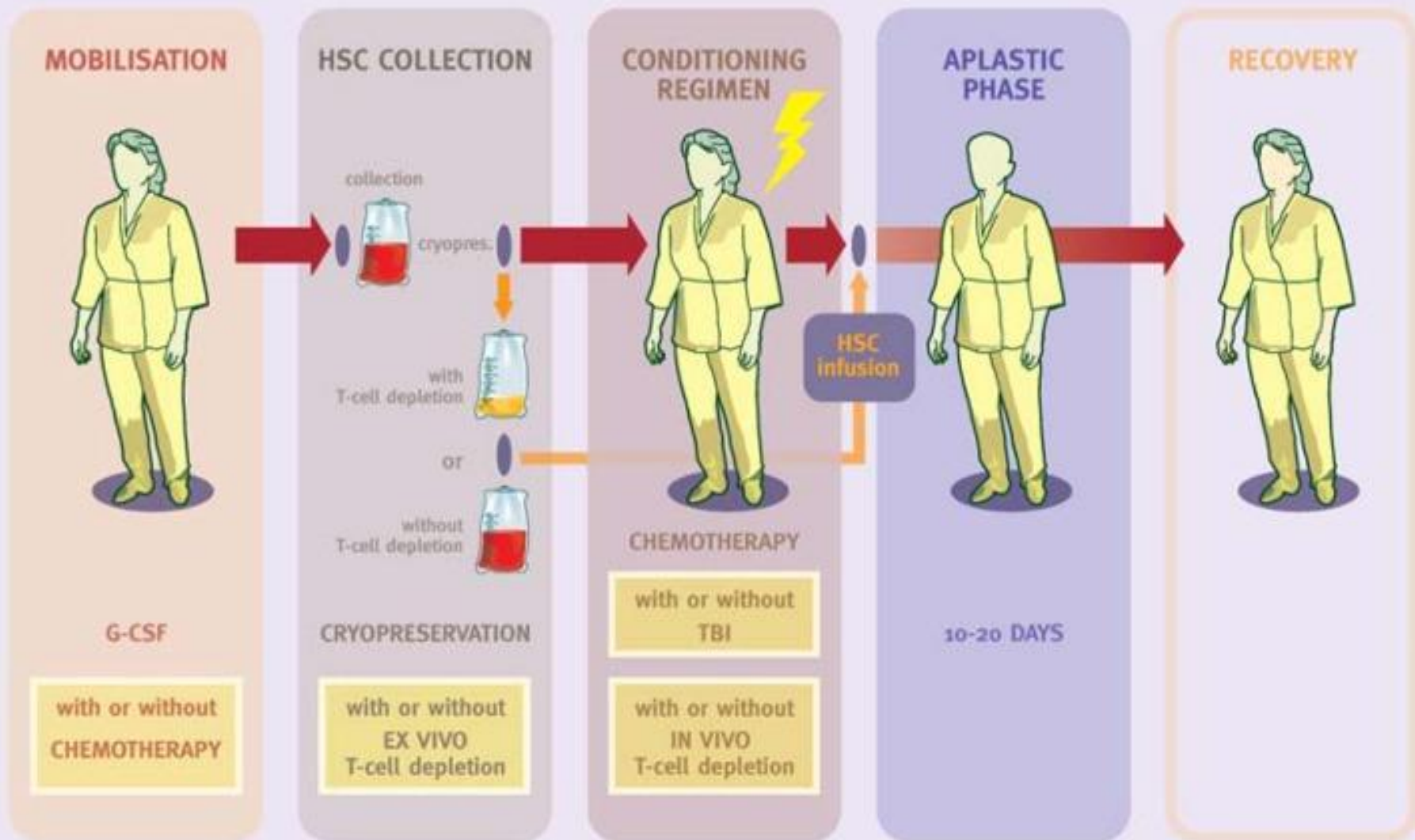


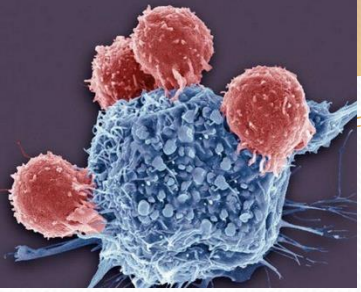
Пересадка стволовых клеток

- **Используется только в сочетании с иммуносупрессивной химиотерапией**
- **Угнетает иммунную систему**
- **Является терапией «III линии» (ранее – «терапия отчаяния»)**

Методика

AUTOLOGOUS HSCT FOR MULTIPLE SCLEROSIS





Пересадка стволовых клеток Европейские рекомендации

Показания:

- Возраст 18-55 лет
- Длительность достоверного РС более 1 года
- EDSS от 3 до 6,5 баллов
- Подтверждённая клиническая и МР-активность за прошедший год
- Нарастание EDSS более 1 балла за 6 мес

Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis:
a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow
Transplantation and the European Charcot Foundation

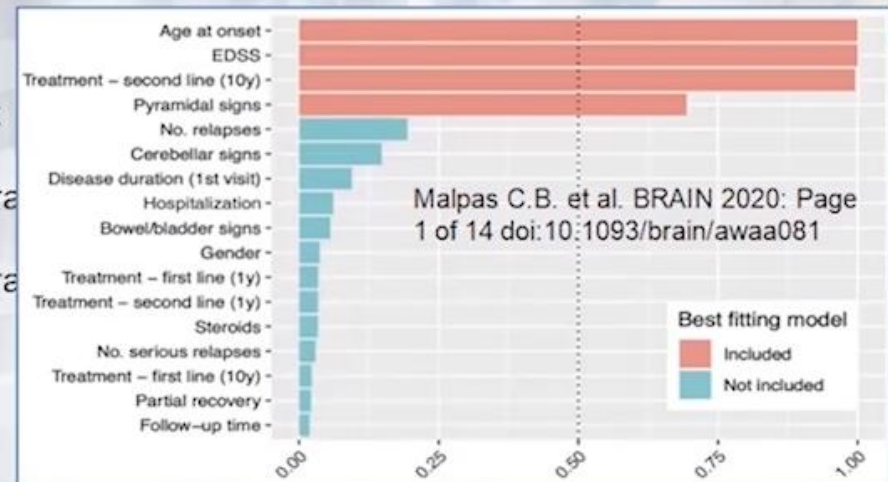
19 Jan 2000

Уровень CO/II

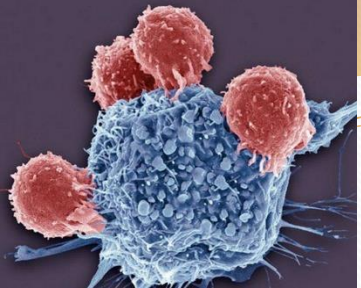
1. Пациенты с "агрессивным" РС, с инвалидизацией в течение последних 12 месяцев, являются подходящими кандидатами. Учитывая потенциальную необратимую инвалидизацию, таких пациентов можно рассматривать для ВИСТ-АТГСК до окончания полноценного курса ПИТРС

Прогрессия заболевания в течение последних месяцев:

- ухудшение на 1,0 балл и более у пациента дефицитом от 3,0 до 6,0 баллов по EDSS,
- ухудшение на 0,5 балла и более у пациента дефицитом от 6,0 до 6,5 баллов по EDSS



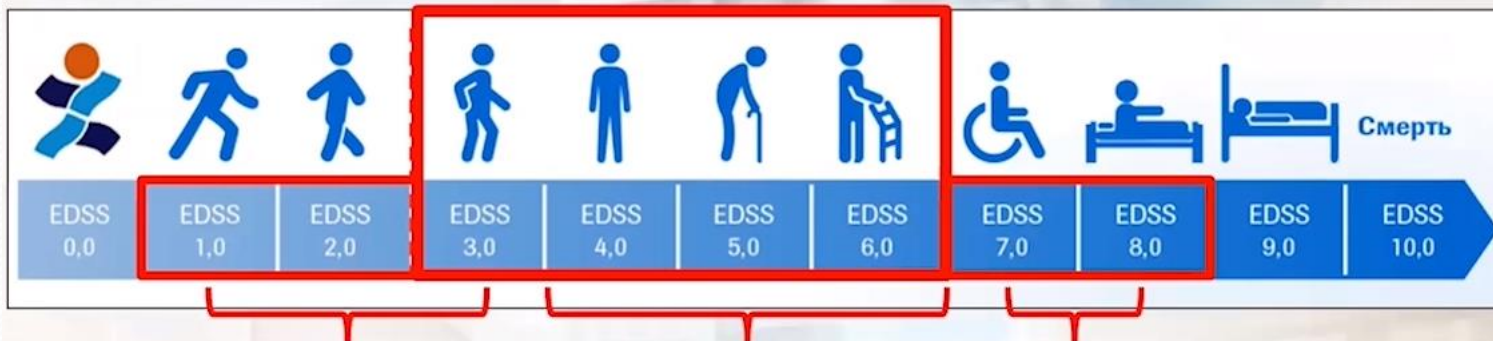
2. Пациенты с ВПРС должны рассматриваться для проведения ВИСТ-АТГСК преимущественно на фоне воспалительной активности (клинические рецидивы и Gd+/новые очаги на T2) с документированным прогрессированием в течение предыдущих 12 месяцев
3. Пациенты с ППРС должны рассматриваться для ВИСТ-АТГСК только на фоне воспалительной активности (Gd+ и новые очаги на T2) с документированным очевидным прогрессированием инвалидности в течение последних 12 месяцев
4. Пациенты с РС младше 18 лет могут рассматриваться для проведения ВИСТ-АТГСК только при агрессивном течении с подбором менее токсичных протоколов РК



Пересадка стволовых клеток в Российской Федерации



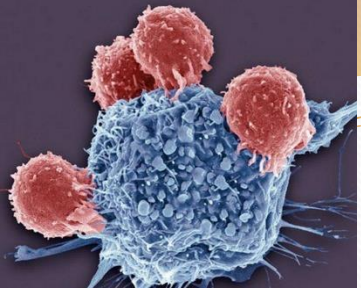
Виды ВИСТ-АГСК при РС



Ранняя
EDSS
1,0-3,0

Этапная
EDSS
3,5-6,5

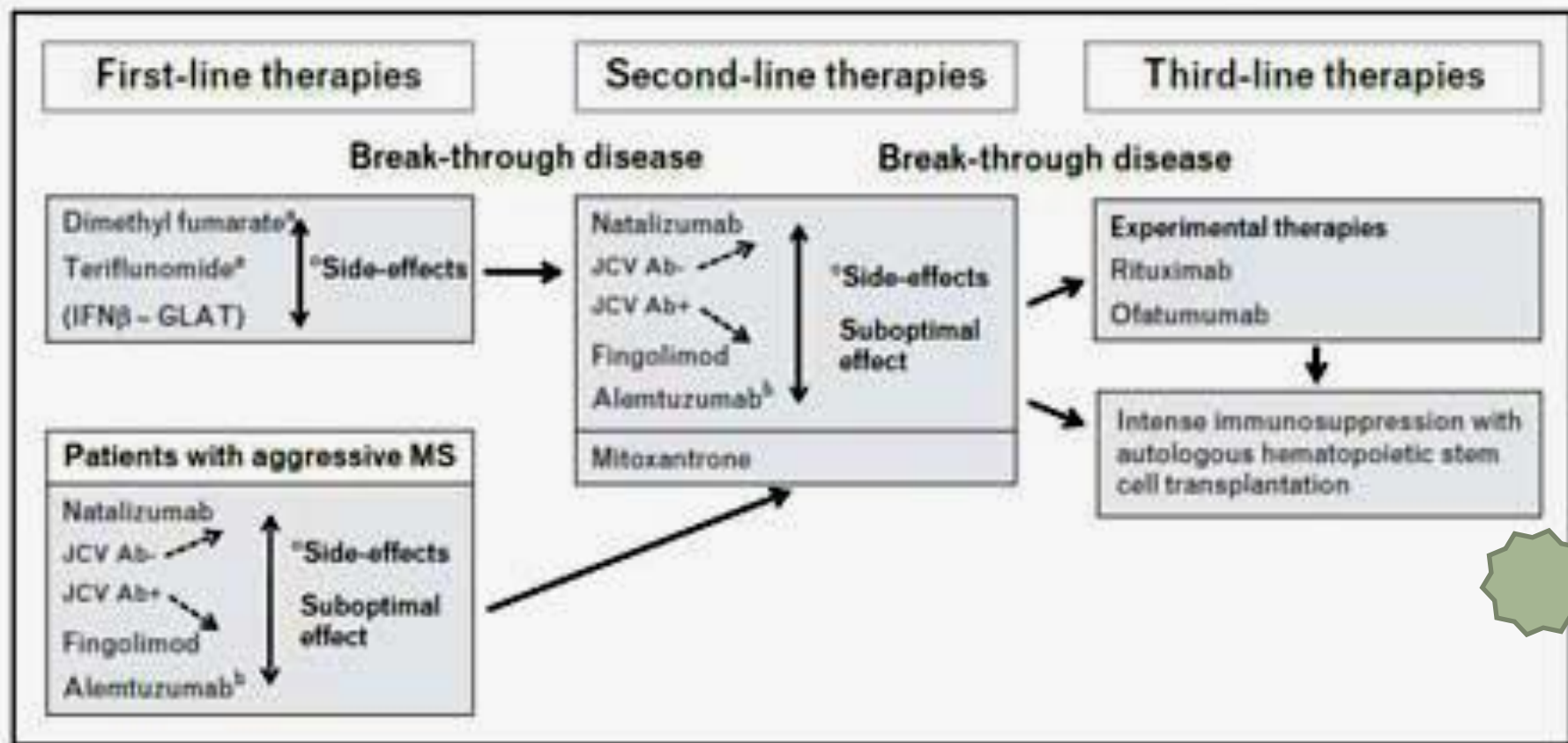
“Salvage”- терапия
EDSS
7,0-8,0

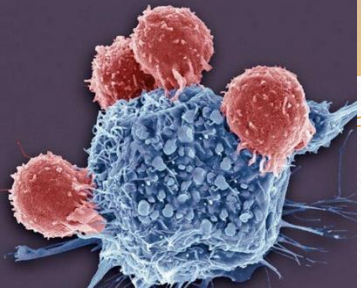


Алгоритм лечения рассеянного склероза 2016 год

New management algorithms in multiple sclerosis

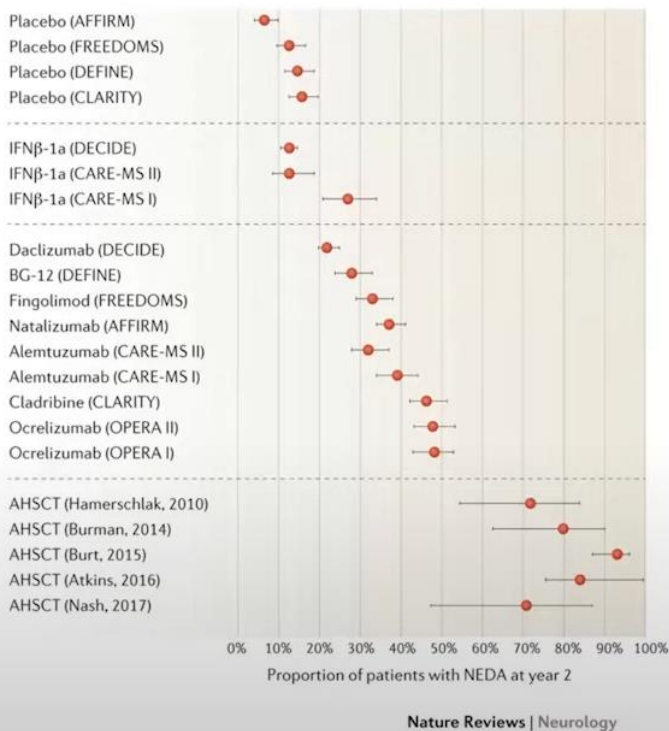
Per Sørensen, Sørensen





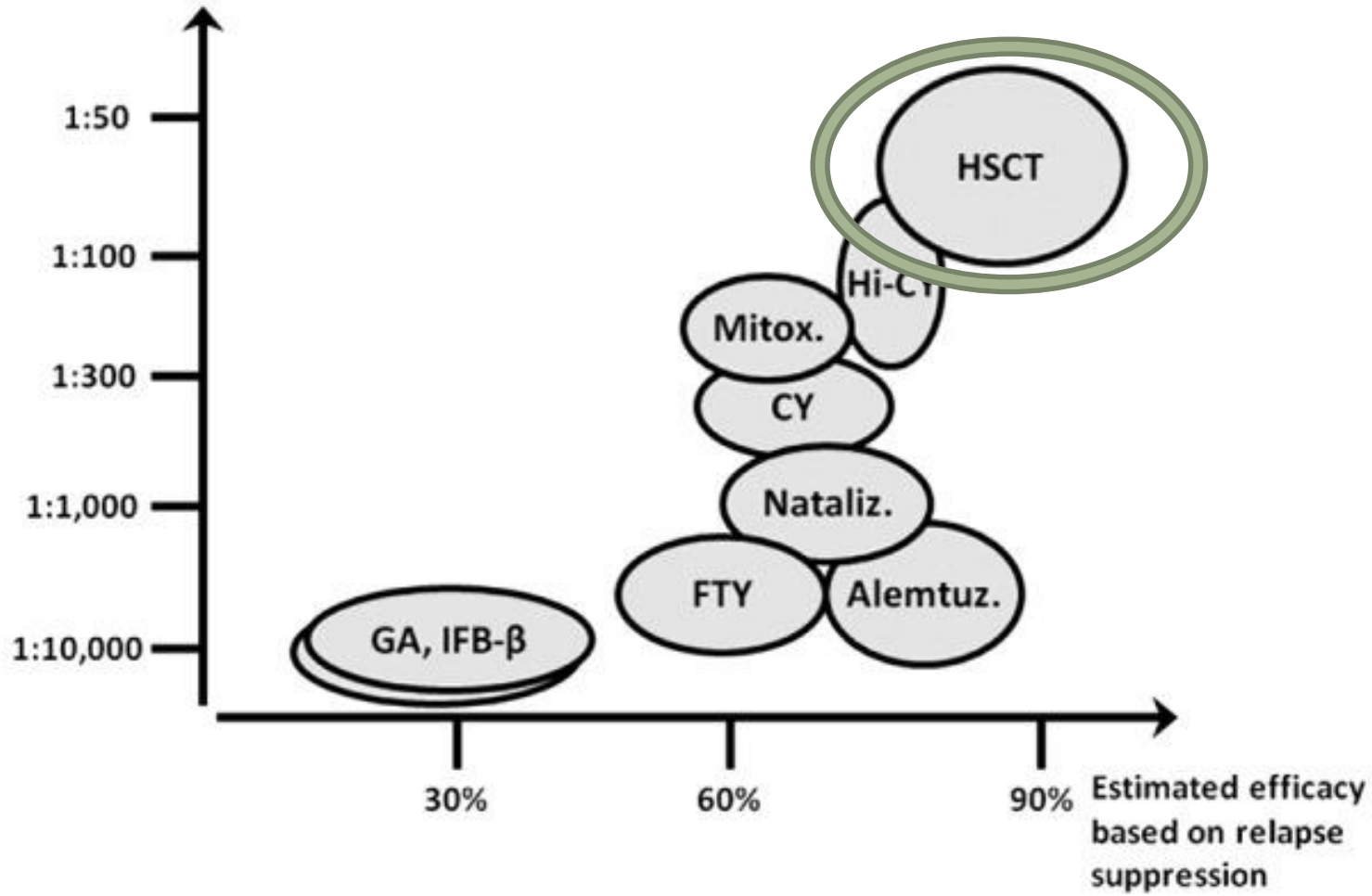
UK Stem cell transplantation in MS (Star MS trial) | MS Academy webinar

Clinical efficacy



PK	n	Авторы	5 y relapse-free, %	Ср. EDSS	Срок (мес) Набл, %	NEDA	Срок заб	Ср возр	Ухудшение, %	Летальнос
BEAM+ATG (41)	48	Burman et al.	87	pppc 2,5 (0,6,5)	47,4	80%	6,3	31	23	0
Cy+ATG (7)				впрс 6,5 (5-7,5)						
BEAM+ATG	21	Nash et al.	86,9 (69,5-94,7)	4,5 (3-5,5)	62 (12-72)	71%	5	37	14	2
Bu+Cy+ATG	24	Atkins A. et al.	69,6	4,3 (3-6,0)	80,4	84%	6,5	34	30	1
Cy+ATG	121	Burt R. et al.	64	2,0 (3-5,5)	24,0	93%	5,1	37	13	0
BEAM+hATG	41	Hamerschlak N.	47	3,0-6,0	30	72%				3
Cy+rATG			70							

Estimated risk for life-threatening adverse events



A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. Saccardi et al and the European Blood and Marrow Transplantation Group; Center for International Blood and Marrow Research; HSCT in MS International Study Group. Mult Scler. 2012;18(6):825-34.

Снижение EDSS после ВИСТ+ТСК

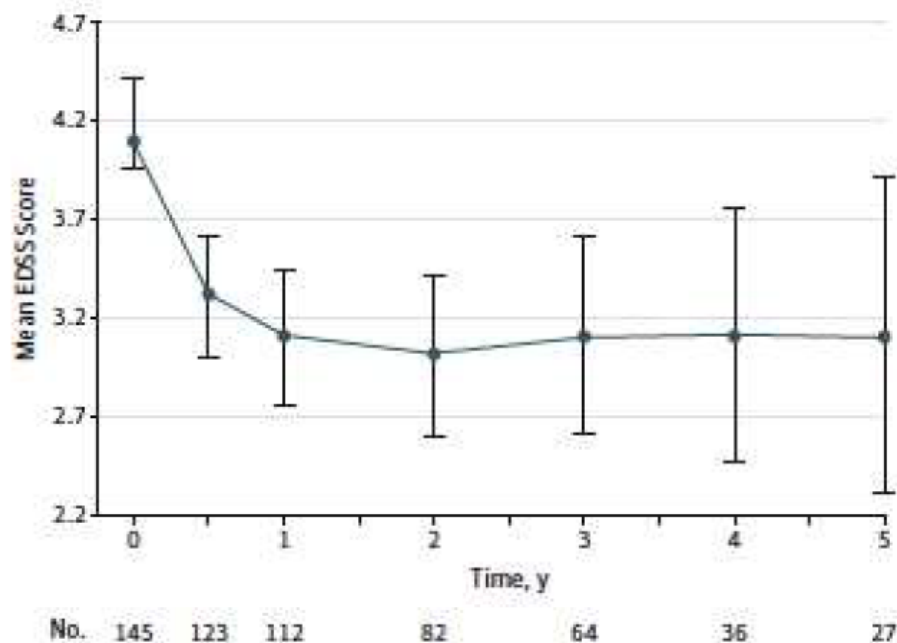
Neurological Disability Before and After HSCT Measured by the EDSS
Bart et al 2015

decrease in EDSS score of ≥ 1.0 in:

41 patients (50%; 95% CI, 39% to 61%) at 2 years

23 patients (64%; 95% CI, 46% to 79%) at 4 years.

Средняя EDSS



Годы

Time zero is prior to transplant. Error bars represent 95% confidence intervals.

Ранние (стационарный этап)

Вид осложнения	%
Лимфопения, лейкопения, нейтропения	100
Тромбоцитопения	100
Алопеция	80-100
Общая слабость	83-100
Тошнота, рвота	90
Анемия	80
Нейтропеническая лихорадка	32-51
Токсический гепатит (Grade I-II)	42-48
Бактеремия	46
- др стрептококк	27
- альфа-гемолитический стрептококк	23
- стафилококк	18
- клостридиальная инфекция	4
- кандидоз (<i>Candida albicans</i>)	2
Транзиторные неврологические проявления (тремор, потери сознания, парестезии и т.п.)	17-30
Энтеропатия	18-27
Мукозит	8
Кожная аллергия	8
Сывороточная болезнь (реак на АТГ)	4
Сепсис	3
Пневмония	2
Реактивация герпес Zoster	1

Отдаленные (амбулаторный этап)

Вид осложнения	%
Реактивация вирусных инфекций	2,6-26
- реактивация <i>V. Zoster inf.</i>	2-4
Эндокринопатии	4-17
Вторичные АИЗ	5-10
- заболевания щитовидной железы	4-8
- аутоиммунная цитопения*	6
Аменорея	10
Онкологические заболевания	3
Пиелонефрит	2
Тромбоз глубоких вен	2

Аллогенная
ТГСК



† 15-35%

Пересадка гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе. Ретроспективное мультицентровое исследование.

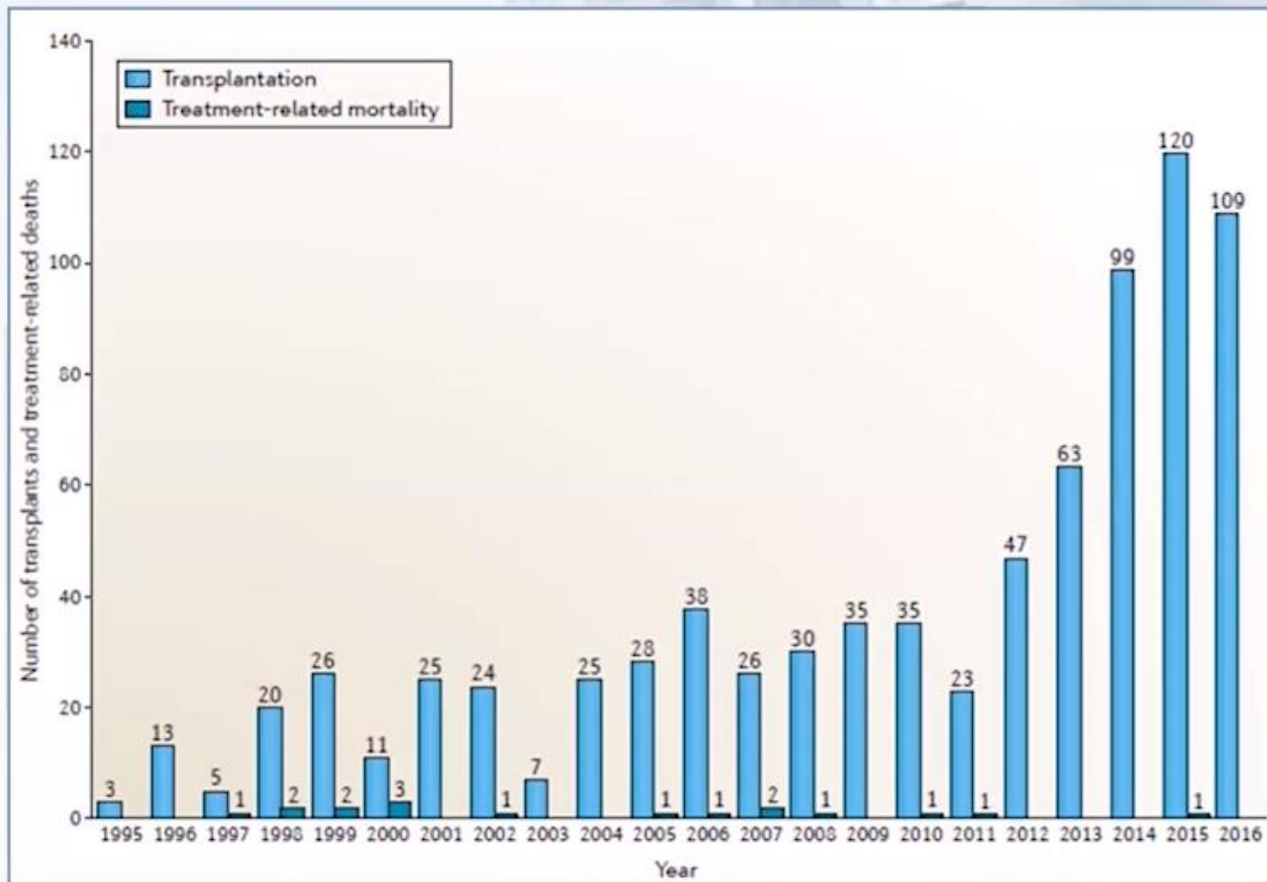
Fassas et al 2002

- **Пересадка аутологичных СК предполагает ранние позитивные результаты в лечении прогрессирующего РС и выполнима.**
- Мультицентровые данные предполагают ассоциацию со значительным риском смерти (порядка 1,3-3,3%).

Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. Fassas et al 2002

A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. Saccardi et al and the European Blood and Marrow Transplantation Group; Center for International Blood and Marrow Research; HSCT in MS International Study Group. Mult Scler. 2012;18(6):825-34.

Летальность при ВИСТ-аутоТГСК



1997-2001



87/8 (9,2%)

2002-2006



122/3 (2,46%)

2007-2011

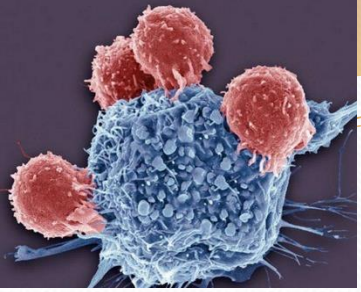


149/5 (3,3%)

2012-2016

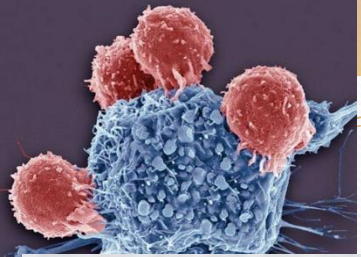


438/1 (0,2%)



Пересадка стволовых клеток

- В настоящее время в России действует несколько крупных медицинских исследовательских центров, занимающихся трансплантацией стволовых клеток крови при РС:
 - Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова (Клиника гематологии А.А.Максимова), Москва
 - ГМУ им. академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург
 - Главный военный клинический госпиталь им. Бурденко, Москва
 - Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург
 - СОКБ им Середавина, отделение гематологии, Самара



Пересадка стволовых клеток в Англии

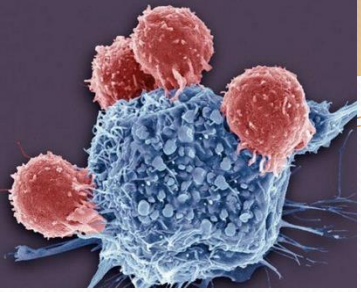
Should non-myeloablative HSCT be offered to patients with MS

Yes, but



Да, но





Пересадка стволовых клеток

Заключение

- В России не ведётся регистр пациентов с РС, которым проводилась ВИСТ с пересадкой стволовых клеток
- Крайне высокая степень коммерциализации и недоступность статистики по отдельным центрам
- На данный момент не входит в клинические рекомендации по РС в России
- Проводиться только на платной основе

Заключение

- В настоящее время существуют и совершенствуются эффективные методики борьбы с агрессивным и прогрессирующим рассеянным склерозом.
- Эти методики наиболее эффективны при наличии МРТ активности и в ближайшее время от нарастания.

Спасибо за внимание

