

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



PRACTICAL MEDICINE

JOURNAL FOR PRACTICING DOCTORS

Неврология. Рассеянный склероз

Neurology. Multiple sclerosis

ISSN 2072-1757 (print) ISSN 2307-3217 (online)

WWW.MFVT.RU WWW.PMARCHIVE.RU



Специальный выпуск
Special issue № 1-1 (68) 2013

УДК 615.03-035/.036:616.832-004.2-08

Ф.А. ХАБИРОВ¹, Т.И. ХАЙБУЛЛИН¹, Н.Н. БАБИЧЕВА¹, Л.А. АВЕРЬЯНОВА¹, Е.В. ГРАНАТОВ¹, Т.П. ОСПЕЛЬНИКОВА²¹Казанская государственная медицинская академия

Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ, г. Казань

²Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва

Долгосрочная эффективность и переносимость отечественного биоаналога интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза

Ключевые слова: биоаналог, интерферон бета-1b, постмаркетинговое наблюдение, эффективность, безопасность.

Актуальность: Ронбетал — первый отечественный биоаналог препарата интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза (РС), разработанный и внедренный в клиническую практику фармацевтической компанией ЗАО «БИОКАД» (Россия). Согласно международным стандартам обязательным является постмаркетинговое наблюдение за эффективностью и безопасностью препарата, которое оптимально проводить на базе специализированных центров для лечения РС. В Республике Татарстан (РТ) данную функцию выполняет Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения РТ (РКДЦ ДЗ МЗ РТ, www.rkbvl.ru), где больные РС получают терапию Ронбеталом в рамках федеральной целевой программы «Семь высокозатратных нозологий». В настоящей статье представлены результаты динамического наблюдения за больными РС в условиях РКДЦ ДЗ МЗ РТ, в различные сроки получавших терапию Ронбеталом и Бетафероном, что позволило оценить долгосрочную сравнительную эффективность и переносимость обоих препаратов.

Материалы и методы: Обследованы 285 больных, которые с февраля 2008 г. по февраль 2010 г. получали терапию интерфероном бета-1b «Бетаферон» (группа I), и 333 больных, получавших с марта 2010 г. по июнь 2012 г. терапию интерфероном бета-1b «Ронбетал» (группа II). Назначение интерферона бета-1b осуществлялось в соответствии с существующими национальными стандартами лечения РС. В группе I на начало анализируемого периода получали Бетаферон 175 больных, начали в данный период — 110 больных, отменен — 70 больным. В группе II на начало анализируемого периода получали Ронбетал 215 больных (все были переведены с терапии Бетафероном), начали в данный период — 118 больных, отменен — 98 больным. Всем больным проводился неврологический осмотр с определением оценки по шкале EDSS, фиксировалось количество обострений и их исходы, наличие прогрессирования заболевания, изучалась переносимость препарата: наличие и выраженность общих и местных симптомов, изменения со стороны общего и биохимического анализов крови. В подгруппе пациентов, получавших Ронбетал (n=20), проведено определение наличия и титра нейтрализующих антител в реакции нейтрализации антивирусной активности методом биологического титрования (исследование проведено в лаборатории интерферонов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи).

Результаты: Значимых различий в частоте обострений РС при терапии Бетафероном и Ронбеталом не выявлено: число обострений в год [M(SD)] в группе I составляло 0,56 (0,51), в группе II — 0,58 (0,53). В обеих группах значимых различий в частоте прогрессирования РС при терапии Бетафероном и Ронбеталом также не выявлено: 65,9% (n=188) vs. 71,2% (n=225) соответственно. Что касается переносимости, то частота транзиторного гриппоподобного синдрома значимо была выше при терапии Ронбеталом: 88,0% (n=293) в группе II vs. 50,9% (n=145) в группе I (p<0,05). В то же время частота стойкого гриппоподобного синдрома (более 6 мес.) при терапии Бетафероном и Ронбеталом значимо не отличалась: 14,7% (n=42) в группе I vs. 17,2% (n=57) в группе II. Значимых отличий в частоте легких (транзиторная болезненность, гиперемия до 0,5 см) и умеренных/тяжелых (более выраженная и стойкая болезненность и гиперемия мест инъекций, образование инфильтратов) местных реакций при терапии Бетафероном и Ронбеталом не выявлено: 59,7% (n=170) vs. 66,1% (n=220) и 7% (n=20) vs. 8,4% (n=28) в группе I и II соответственно. Значимых отличий в частоте легких и умеренных отклонений гематологических показателей в обеих группах не выявлено (в большинстве случаев были представлены транзиторным снижением количества тромбоцитов и лейкоцитов относительно базового уровня). Также не прослеживалось значимых отличий в частоте легких и умеренных отклонений функциональных проб печени (активность АЛТ, АСТ, концентрация общего билирубина). Отклонения в большинстве случаев были представлены транзиторным повышением активности АЛТ/АСТ в пределах 1,5-2 ВГН. Частота образования нейтрализующих антител в клинически значимых титрах при терапии Ронбеталом оказалась сопоставимой с таковой при применении других интерферонов бета-1b и бета-1a для подкожного введения, по данным литературы. Частота прекращения терапии Бетафероном и Ронбеталом составила 24,6% (n=70) vs. 29,7% (n=94) (тенденция к статистической значимости). Отмечено, что одномоментная замена Бетаферона на Ронбетал сопровождалась повышенной частотой отказов от терапии по инициативе пациентов (57,1% [n=56] в группе II vs. 44,3% [n=31] в группе I), что, возможно, было обусловлено неудобствами, связанными с необходимостью вновь проводить титрование дозы, риском возникновения новых побочных реакций и недостаточной информированностью пациентов.

Заключение: Статистически значимых различий эффективности Ронбетала и Бетаферона в плане влияния на частоту обострений и прогрессирования РС не выявлено. Также не прослежено различий в частоте и выраженности побочных реакций при терапии обоими пре-

паратами, за исключением более высокой частоты гриппоподобного синдрома в начале терапии Ронбеталом. Следует учитывать, что одномоментный перевод с Бетаферона на Ронбетал может сопровождаться повышенной частотой прекращения терапии по инициативе пациента.

F.A. KHABIROV¹, T.I. KHAYBULLIN¹, N.N. BABICHEVA¹, L.A. AVERYANOVA¹, YE.V. GRANATOV¹, T.P. OSPELNIKOVA²

¹Kazan State Medical Academy

Republican Clinical and Diagnostic Center of Demyelinating Diseases of the Health Ministry of the Republic of Tatarstan, Kazan

²Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow

Long-term efficacy and tolerability of domestic interferon beta-1b bioanalogue intended for multiple sclerosis therapy

Key words: *bioanalogue, interferon beta-1b, postmarketing surveillance, safety, efficacy.*

Background: «Ronbetal» is the first domestic interferon beta-1b bioanalogue medication approved for treatment of multiple sclerosis (MS), which has been developed and introduced into clinical practice by the pharmaceutical company — CJSC «BIOCAD» (Russia). According to the internationally accepted standards, the drug postmarketing safety and efficacy surveillance is required and can be adequately conducted on the basis of centers which possess specialized expertise in the treatment of MS. Republican Research and Clinical Center of Demyelinating Diseases by the Ministry of Public Health of the Republic of Tatarstan (www.rkbvl.ru) (RRSC of DD MPH of RT) fulfills such function in the Republic of Tatarstan. Patients are prescribed therapy with «Ronbetal» here within the framework of the federal special-purpose «Seven high-cost nosologies» program. This article introduces the results of prolonged dynamic observation of patients with MS, who were administered therapy with «Ronbetal» and «Betaferon» at different times. Such observation allowed providing evaluation of long-term comparative efficacy and tolerability of both drugs.

Materials and methods: The study enrolled 285 patients who were prescribed therapy with interferon beta-1b («Betaferon») from February 2008 to February 2010 (Group I), as well as 333 patients who were administered interferon beta-1b («Ronbetal») during March 2010 through June 2012 (Group II). Interferon beta-1b was prescribed in full accordance with national clinical guidelines for MS treatment. At the beginning of the analyzed period 175 patients of Group I have already obtained treatment with «Betaferon»; other 110 patients initiated such therapy within the defined analyzed period, 70 patients discontinued therapy with the drug within the same observation period. At the beginning of the analyzed period 215 patients of Group II have already obtained treatment with «Ronbetal» (all of them had been switched off the therapy with «Betaferon»); 118 patients initiated therapy with «Ronbetal» within the defined analyzed period; and the drug was discontinued in 98 patients within the same study period. All patients were assessed neurologically with EDSS scoring; the number

of relapses and their outcomes were reported, as well as any signs and symptoms of the disease progression. The drug tolerability was also assessed (the presence and severity of system and local symptoms, as well as blood count and biochemistry laboratory testing changes were recorded). In the subpopulation of «Ronbetal» patients (n=20) formation of neutralizing antibodies to interferon was detected and quantified in reaction of antiviral activity neutralization using method of biological titration (this analysis was conducted in the Laboratory of Interferons of «Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N. F. Gamaleya»).

Results: Both treatments didn't differ significantly by annual average frequency of MS relapses: the mean [M(SD)] annual relapse count was reported to be 0.56 (0.51) and 0.58 (0.53) in Groups I and II, respectively. No significant differences in the disease progression rates were seen between subjects administered «Betaferon» and «Ronbetal»: 65.9% (n=138) vs. 71.2% (n=225). With regard to safety parameters, one should mention that the transient flu-like syndrome was much more common with «Ronbetal» therapy: 88.0% (n=293) in Group II vs 50.9% (n=145) in Group I (p < 0.05). At the same time the incidence of the persistent flu-like syndrome (lasting more than 6 weeks) was quite similar in both («Betaferon» and «Ronbetal») treatment groups: 14.7% (n=42) in Group I vs. 17.2% (n=57) in Group II. No significant differences in detection of mild (transient painfulness, hyperemia up to 0.5 cm) and moderate/severe (more pronounced and persistent painfulness and hyperemia at the site of injection, formation of infiltrates) local reactions were observed between patients administered «Betaferon» and «Ronbetal» therapy: 59.7% (n=170) vs. 66.1% (n=220) and 7% (n=20) vs. 8.4% (n=28) in Groups I and II, respectively. No significant differences were reported in registration of mild and moderate changes of hematological parameters between both study groups. In most cases those changes were represented with transient decrease of platelet and leukocyte counts (in comparison to their baseline levels). No significant differences in the incidence of mild and

moderate alterations of liver function tests (ALT, AST and serum total bilirubin levels) were observed. Such deviations were mainly represented by transient 1.5–2-fold elevation of ALT/AST activity (compared with the upper limit of the normal range). The incidence of neutralizing antibodies formation in clinically relevant titres with «Ronbetal» therapy was similar to the prevalence observed with other interferons beta-1b and beta-1b administered subcutaneously and reported in literature sources. The frequency of «Betaferon» and «Ronbetal» treatment discontinuation was about 24.6% (n=70) and 29.7% (n=94), respectively (with the slight tendency to statistical significance). It was reported that the immediate change of «Betaferon» for «Ronbetal» resulted in higher incidence of treatment refuses on patients' initiative: 57.1% (n=56) in

Group II vs. 44.3% (n=31) in Group I. This possibly may be linked to some inconveniences related with the necessity to adjust the dosage of the new drug again, as well as with the risk of appearance of new adverse events; also patients' poor awareness may contribute.

Conclusion: No statistically significant differences between «Ronbetal» and «Betaferon» efficacy (in terms of their influence on frequency of MS relapses and progression rates) were reported. Also the frequency and severity of adverse reactions with both treatments were similar (except for the increased incidence of the flu-like syndrome at the initiation of «Ronbetal» therapy). It should be taken into consideration that the immediate change of «Betaferon» for «Ronbetal» resulted in higher incidence of treatment refuses on patients' initiative.

УДК 615.03-035/.036:616.832-004.2-08

Х.П. ХАРУНГ¹, Д.Л. АРНОЛЬД, ДЖ.А. КОХЕН, А.ДЖ. КОЛЕС⁴, Е.ДЖ. ФОКС⁵, Е. ХАВРДОВА⁶, К.В. СЕМАЙ⁷, Х.Л. ВЕЙНЕР⁸, К.Л. ТВИМАН⁹, А. ВЛАДИК¹⁰, Д.Х. МАРГОЛИН¹¹, П. ОЙЮЗЛА¹¹, ДЖ. ПАЛМЕР¹¹, М. ПАНЗАРА¹¹, Д. КОМПСТОН¹²

¹Heinrich–Heine University, Dusseldorf, Germany; ²NeuroRx Research, Montreal, Quebec, Canada; ³Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; ⁴Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK; ⁵University of Texas Medical Branch, Round Rock, TX, USA; ⁶Charles University First Medical Faculty, Prague, Czech Republic; ⁷Klinika J Katedra Neurologii Akademii, Lodz, Poland; ⁸Brigham & Women's Hospital Center, Boston, MA, USA; ⁹Associates in Neurology, Lexington, KY, USA; ¹⁰General Hospital «Sveti Duh», Zagreb, Croatia; ¹¹Genzyme Corporation, a Sanofi Company, Cambridge, MA, USA; ¹²University of Cambridge, Cambridge, UK

Длительные эффекты алемтузумаба при ремиттирующем РС у больных, принимавших участие в исследованиях CARE-MS: результаты трехлетнего наблюдения

Ключевые слова: лечение, алемтузумаб, рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, клинический эффект.

Введение: Двухлетние III фазы прямые сравнительные исследования алемтузумаба и интерферона бета-1а для подкожного введения (ИФНбета-1а п/к) у ранее не леченных пациентов с РППС (CARE-MSI) и у пациентов с неэффективностью предшествующей иммуномодулирующей терапии (CARE-MSII) выявили значительный позитивный эффект алемтузумаба в отношении снижения частоты обострений (в обоих исследованиях) и накопления необратимой инвалидизации (CARE-MSII).

Цели: Изучить продолжительность эффекта алемтузумаба и безопасность препарата у пациентов, принимавших участие в опорных исследованиях CARE-MS и участвующих в продолженном исследовании.

Методы: В опорных исследованиях CARE-MS пациенты были рандомизированы в группы: алемтузумаб (12 мг/день внутривенно (в/в) в течение 5 последовательных дней в начале исследования и в течение 3 последовательных дней через 12 месяцев) и ИФН бета-1а (44 мкг п/к 3 раза в неделю). Во время продолженного исследования у пациентов, изначально получавших алемтузумаб, продолжался мониторинг показателей безопас-

ности. Также пациенты могли получить дополнительный курс инфузий алемтузумаба при наличии признаков активности заболевания (≥ 1 рецидива или ≥ 2 новых или увеличивающихся очагов в головном или спинном мозге по данным магнитно-резонансной томографии). Дополнительный курс — алемтузумаб в дозе 12 мг в/в 1 раз в день в течение 3 дней. Степень инвалидизации оценивалась ежеквартально «слепыми» исследователями по расширенной шкале инвалидизации (EDSS). Обострения оценивались лечащим неврологом. Процедуры безопасности включали обучение врача и пациента, а также клинический и лабораторный мониторинг. Инфузионные реакции (ИР) определялись как нежелательные явления, возникшие во время или в течение 24 часов после инфузии алемтузумаба. Представлены данные третьего года (первого года последующего наблюдения) для пациентов, участвовавших в опорных 2-летних исследованиях и получавших алемтузумаб в дозе 12 мг.

Результаты: В исследовании последующего наблюдения участвовали 349 пациентов из CARE-MSI и 386 пациентов из CARE-MSII, получавших алемтузумаб в дозе