



Дослідження SUNFISH демонструє довгострокову ефективність і сприятливий профіль безпеки у ДІТЕЙ, ПІДЛІТКІВ І ДОРΟΣЛИХ із СМА типів 2 і 3*, 1-5

ЕВРІСІДІ ПРОДОВЖУЄ ПРАЦЮВАТИ, ЩОБ ЛЮДИ ІЗ СМА МОГЛИ ПРОДОВЖУВАТИ ДІЯТИ



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Еврісді (Ervysdi®). **Склад:** діюча речовина: ридиплам (risdiplam); 1 пляшка містить 60 мг ридипламу; 1 мл відновленого розчину містить 0,75 мг ридипламу, допоміжні речовини: маніт (E 421); ізомальт (E 953); полуничний ароматизатор; кислота винна; натрію бензоат (E 211); поліетиленгліколь 6000; сахаралоза; кислота аскорбінова; динатрію едетат, дигідрат. Лікарська форма. Порошок для орального розчину. Код АТХ M09A X10. Фармакологічні властивості. Лікарський засіб Еврісді, порошок для орального розчину, містить ридиплам, який є модифікатором сплайсингу попередника матричної РНК (пре-мРНК) гену, що кодує білок виживання мотонейронів 2 (SMN2). У клінічних дослідженнях Еврісді призводить до збільшення рівня білка SMN. Результати клінічних досліджень підтверджують ефективність препарату Еврісді для лікування СМА у пацієнтів віком від 2 місяців, а також доводять необхідність раннього початку лікування лікарським засобом Еврісді. **Показання.** Лікування 5q-асоційованої спінальної м'язової атрофії (СМА) у пацієнтів віком від 2 місяців. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до ридипламу або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Застосування у період вагітності або годування груддю. З огляду на результати доклінічних досліджень, фертильність чоловіків може порушуватися під час лікування препаратом Еврісді. У репродуктивних органах шурів та мавп спостерігалися дегенерація сперми та зменшення кількості сперматозоїдів. З пацієнтами чоловічої статі перед початком лікування препаратом Еврісді необхідно обговорити стратегії збереження фертильності. Пацієнти чоловічої статі можуть розглянути можливість збереження сперми до початку лікування або після періоду без лікування протягом не менше 4 місяців. З огляду на результати доклінічних досліджень, впливу препарату Еврісді на фертильність жінок не очікується. Жінок репродуктивного віку слід обстежити щодо вагітності до початку лікування препаратом Еврісді. Пацієнтам чоловічої та жіночої статі репродуктивного віку слід дотримуватися вимог щодо контрацепції. Вагітність. Відсутні клінічні дані щодо застосування препарату Еврісді вагітним. Препарат Еврісді не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки у цьому немає чіткої необхідності. Якщо вагітна жінка потребує лікування препаратом Еврісді, їй необхідно чітко пояснити потенційний ризик для плода. Годування груддю. Невідомо, чи екскретується препарат Еврісді в грудне молоко людини. Дослідження на щурах показали, що ридиплам екскретується в грудне молоко. Оскільки потенціал нанесення шкоди немовляті, який знаходиться на грудному вигодовуванні, невідомий, лікуючий лікар повинен прийняти рішення щодо подальшої терапії пацієнта. Під час лікування препаратом Еврісді годування груддю не рекомендується. **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб Еврісді необхідно прийняти відразу після його набору в оральний шприц. Якщо препарат Еврісді не прийнятий протягом 5 хвилин, слід звільнити оральний шприц від препарату і приготувати нову дозу. Лікарський засіб Еврісді приймають перорально один раз на добу після прийому їжі приблизно в один і той же час щодня. Якщо пацієнт не може ковтати і йому встановлено назогастральний зонд або гастростомічну трубку, Еврісді можна вводити через зонд/трубку. Після введення препарату зонд/трубку слід промити водою.

Таблиця 2. Режим дозування дорослим та дітям залежно від віку та маси тіла. Вік та маса тіла. Рекомендована добова доза

від 2 місяців до < 2 років	0,20 мг/кг
≥ 2 роки та маса тіла < 20 кг	0,25 мг/кг
≥ 2 роки та маса тіла ≥ 20 кг	5 мг

Приготування орального розчину медичним фахівцем. Лікарський засіб Еврісді у вигляді порошку повинен бути відновлений до орального розчину медичним фахівцем, який має відповідну кваліфікацію, перед відпуском пацієнту. Побічні реакції. Клінічні дослідження СМА із пізнім початком. Найбільш поширеними побічними реакціями були лихоманка, діарея та висипання. Клінічні дослідження СМА з інфантильним початком. Найбільш поширені побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися у пацієнтів із пізнім початком СМА. Крім того, повідомляли про наступні побічні реакції: інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмонія, запор та блювання. Термін придатності. 2 роки. Після відновлення готовий до використання оральний розчин стабільний протягом 64 днів при зберіганні в холодильнику при температурі 2-8 °С. Умови зберігання. Зберігати порошок для орального розчину при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла та вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати готовий до використання оральний розчин в холодильнику при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Тримати пляшку щільно закритою та завжди зберігати у вертикальному положенні. Зберігати пляшку у вертикальному положенні з щільно закритою кришкою. **Дата останнього перегляду** 29.09.2022.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Еврісді, затвердженою Наказом МОЗ України від 29.09.2022 № 1767. Реєстраційне посвідчення № UA/19668/01/01; 2. Mercuri E, et al, SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2022 Jan;21(1):42-52; 3. Mercuri E, Baranello G, et al, SUNFISH Working Group. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. Eur J Neurol. 2022 Jul 15; 4. Oskoui M, et al, SUNFISH Working Group. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). J Neurol. 2023 Feb 3:1-16; 5. Nascimento A, et al. SUNFISH: 3-year efficacy and safety of risdiplam in Types 2 and 3 SMA. Oral presentation. Presented at the 3rd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy (SMA), Barcelona, Spain, 21-23 October 2022.

* У Частина 1 дослідження SUNFISH включали пацієнтів із СМА 2 та 3 типів. У Частина 2 дослідження SUNFISH включали пацієнтів із СМА типів 2 та неамбулаторного 3.

Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Еврісді, затвердженою Наказом МОЗ України від 29.09.2022 № 1767. Реєстраційне посвідчення № UA/19668/01/01

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я. Повідомити про побічні явища під час лікування лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або покаржитися на якість лікарського засобу ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна»

ТОВ «Рош Україна»

м. Київ, 03150, вул. Велика Васильківська, 139, 5 поверх.

Тел.: +380 44 29 888 33

Факс: +380 44 29 888 34

e-mail: kiev.office@roche.com. www.roche.ua

Ефективність та безпека ридипламу при лікуванні пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією типів 2 та 3

Спінальна м'язова атрофія (СМА) – спадкове захворювання, за якого мутація в гені SMN1 призводить до продукування дефектного білка виживання моторних нейронів (survival motor neuron, SMN), внаслідок чого відбувається поступове відмирання моторних нейронів спинного мозку й атрофія м'язів. Препарат ридиплам – пероральний модифікатор сплайсингу пре-мРНК цього гена, схвалений для лікування СМА. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів дослідження ефективності застосування цього препарату, викладених у публікації M. Oskoui et al., SUNFISH Working Group «Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA)» видання J Neurol (2023 May; 270 (5): 2531-2546).

Уперше СМА як спадкове прогресуюче нервово-м'язове захворювання, що призводить до втрати рухової функції та скорочення тривалості життя, було описане у немовлят на початку 1890-х рр. лікарями G. Werdnig and J. Hoffmann. Приблизно через століття було виявлено, що його спричиняють аутосомно-рецесивні мутації в гені виживаності моторних нейронів 1 (SMN1), які призводять до втрати рухових нейронів і прогресування м'язової слабкості.

Задля кращого розуміння природи цієї хвороби, розроблення терапевтичних стратегій і клінічних випробувань потенційних методів лікування протягом останнього часу проведено низку досліджень, які охоплюють широке коло осіб із різними симптомами СМА та руховими можливостями.

Епідеміологія та патогенез СМА

СМА – це аутосомно-рецесивний нервово-м'язовий розлад, спричинений зниженням рівня білка SMN через гомозиготні делеції або мутації зі втратою функції гена SMN1 (Mercuri et al., 2018). Як зазначають дослідники, СМА є основною генетично зумовленою причиною смерті немовлят і дітей молодшого віку (Hamilton and Gillingwater, 2013; Simone et al., 2016).

Без функціонального гена SMN1 організм «покладається» на резервний гомологічний ген SMN2, який набагато менш ефективний щодо виробництва білка SMN. СМА є мультисистемним розладом, і втрата білка SMN може спричинити неправильне функціонування нервових клітин, що призводить до виснажливої, а іноді й фатальної м'язової слабкості (Lorson et al., 1999).

Спектр тяжкості захворювання варіює від раннього дебюту з дихальною недостатністю впродовж перших місяців життя до легкого типу з початком у дорослому віці та повільним прогресуванням (Schorling et al., 2020).

До 60% серед народжених зі СМА мають тип 1, який також називають хворобою Вердніга-Гоффмана. Симптоми дебютують із народження або протягом перших шести місяців життя. Немовлята зі СМА типу 1 мають труднощі з ковтанням і смоктанням. У власному розвитку вони не досягають таких типових етапів, як тримання голови або сидіння. Оскільки м'язи продовжують слабшати, діти стають схильнішими до респіраторних інфекцій і колапсу легень (пневмоторакс). Більшість дітей зі СМА типу 1 помирають до свого другого дня народження. У пацієнтів зі СМА типу 2 симптоми виникають у віці від 6 до 18 міс., вони досягають здатності самостійно сидіти та іноді стояти або робити кілька кроків з опорою, проте не можуть стояти або ходити самостійно. Також можуть виникнути проблеми з годуванням і диханням (Mercuri, 2012).

СМА типу 3, що також згадується як хвороба Кугельберга-Валландера, зазвичай виявляється у віці 1,5-3 роки (тип 3а),

або після трьох років життя (тип 3b). Це клінічно неоднорідна група пацієнтів. Як правило, вони досягають усіх основних етапів руху, а також самостійної ходьби. Однак згодом втрачають здатність ходити та пересуваються в інвалідному візку. Вони досягають здатності самостійно ходити, але можуть її втратити (Mercuri et al., 2018).

Популяція пацієнтів зі СМА типів 2 і 3 є численною та охоплює дітей, підлітків і дорослих із різними функціональними статусами, контрактурами і сколіозом. Зрештою, для СМА типу 4 характерний розвиток симптомів у дорослому віці та незначна виразність м'язової слабкості.

Ридиплам – перший препарат для перорального лікування СМА

За останнє десятиліття розроблено нові стратегії лікування СМА, як-от модуляція сплайсингу SMN 2 та заміна гена SMN 1 за допомогою генної терапії. Так, за раннього застосування вони можуть значуще змінити природний перебіг хвороби, тому скринінг новонароджених на СМА впроваджується у дедалі більшій кількості країн.

Першим і єдиним натепер пероральним препаратом для лікування СМА є ридиплам (Еврісді™), виробництва компанії «Рош».

Ридиплам модифікує сплайсинг пре-мРНК SMN2 для підвищення рівнів функціонального білка SMN (Ratni et al., 2016). У дослідженнях на тваринних моделях СМА (миші) лікування ридипламом сприяло значущому збільшенню вмісту функціонального білка SMN у центральній нервовій системі (ЦНС) та периферичних тканинах (Poirier et al., 2018). Ефективність препарату підтверджено у немовлят зі СМА типу 1 (Darras et al., 2021) та зі СМА типів 2 і 3 (Mercuri et al., 2022).

Дворічне вивчення ефективності й безпеки ридипламу в пацієнтів зі СМА типів 2 і 3: огляд дослідження SUNFISH

Ефективність, безпеку, переносимість, фармакокінетику та фармакодинаміку ридипламу у великій популяції дітей, підлітків і дорослих віком від 2 до 25 років зі СМА типів 2 або 3 вивчали у дослідженні SUNFISH. Це багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо двоетапне дослідження фази 2/3, що досі триває і має дві частини.

Із дослідження не виключали пацієнтів із низьким базовим рівнем рухової функції або ознаками більшого прогресування захворювання, як-от тяжкий сколіоз, контрактури, порушення бульбарної функції та потреба в ентеральному харчуванні чи неінвазивній вентиляції легень. У частині 1 дослідження SUNFISH (n=51) оцінювали безпеку, переносимість і фармакокінетику / фармакодинаміку різних доз ридипламу в пацієнтів зі СМА типів 2 або 3

(здатних / нездатних ходити) для визначення оптимального дозування, що застосовуватиметься у частині 2.

Лікування ридипламом у частині 1 сприяло стійкому підвищенню рівня білка SMN у крові та поліпшенню або стабілізації рухової функції (Mercuri et al., 2022).

Підтверджувальна частина 2 (n=180) присвячена дослідженню ефективності ридипламу в дозі, визначеній у першій частині дослідження, у пацієнтів зі СМА типів 2 або 3, які не в змозі ходити.

Матеріали та методи дослідження

У частині 2 дослідження SUNFISH брали участь пацієнти віком від 2 до 25 років, не здатні ходити, із генетично підтвердженим діагнозом 5q-аутосомно-рецесивної СМА та клінічними симптомами, притаманними СМА типів 2 або 3. Пацієнтів виключали з дослідження, якщо вони отримували лікування SMN 2-націленим антисмисловим олігонуклеотидом, модифікатором сплайсингу SMN 2 або генною терапією.

Учасників дослідження розподілили за віком (2-5, 6-11, 12-17 та 18-25 років) і рандомізували у співвідношенні 2:1 (із прихованим розподілом) для отримання ридипламу або плацебо щодня впродовж 12 міс. Доза ридипламу становила 0,25 мг/кг для пацієнтів вагою <20 кг і 5 мг для осіб вагою ≥20 кг. Через 12 міс. пацієнтів, які отримували плацебо, перевели на ридиплам (засліпленим способом, під час візиту на 52-му тиж.), після чого всі учасники отримували ридиплам до 24-го місяця.

Загалом 180 пацієнтів були включені до частини 2 дослідження SUNFISH і рандомізовані для приймання ридипламу (n=120) або плацебо (n=60) протягом 12 міс. Чотири пацієнти припинили дослідження протягом контрольованого плацебо періоду (ридіплам: n=3, плацебо: n=1), щоб розпочати комерційно доступне лікування (Mercuri et al., 2022). Через 12 міс. усі пацієнти отримували ридиплам. Загалом 176 пацієнтів почали відкритий період лікування (у дослідженні визначено як 12-24 міс.).

Метою дослідження було визначення протягом 24 міс.:

- ефективності лікування ридипламом щодо рухової функції (виміряної за допомогою шкали оцінки моторної функції з 32 пунктів, англ. Motor Function Measure 32 – MFM 32) (Berard et al., 2005), розширеної функціональної моторної шкали Хаммерсміта (HFMSE) (Pera et al., 2017) та переглянутого модуля оцінки верхньої кінцівки RULM (Mazzone et al., 2011);
- дихальної функції – за показниками форсованої життєвої ємності легень [ФЖЄЛ], об'єму форсованого видиху за першу секунду та максимальної швидкості видиху під час кашлю;
- самостійності, про яку повідомляли пацієнт і доглядальник та яка вимірюється за допомогою інструменту «Шкала оцінювання незалежності при СМА – модуль оцінки верхньої кінцівки (SMA Independence Scale-Upper Limb Module, SMAIS-ULM) (Trundell et al., 2022);
- безпечності та переносимості терапії.

Безпеку лікування оцінювали протягом усього дослідження завдяки моніторингу та реєстрації небажаних явищ (НЯ), зокрема серйозних НЯ, результатів лабораторних досліджень, життєво важливих показників, даних електрокардіографії, а також офтальмологічного, неврологічного та антропометричного обстеження.

Результати дослідження

Рухова функція

Шкала MFM 32

У пацієнтів, які спочатку отримували ридиплам, середня зміна загального показника за шкалою MFM 32 на 24-му місяці становила 1,8 бала (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,7-2,9) (рис. 1). Загалом у 58% пацієнтів спостерігалася стабілізація загального показника за шкалою MFM 32 (зміна ≥ 0), а 32% пацієнтів досягли клінічно значущого поліпшення на ≥3 бала після 24 міс. лікування ридипламом.

У пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, середній рахунок за шкалою MFM 32 також змінився від скоригованої базової лінії, зміна становила 0,3 після 12 міс. лікування ридипламом. Загалом 59% пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, досягли стабілізації у загальному рахунку за шкалою MFM 32 (зміна ≥ 0) після 12 міс. переходу з ридипламу до плацебо, і 16% продемонстрували клінічно значуще поліпшення. Для надання відповідного контексту результатам дослідження SUNFISH, частина 2, на 24-й місяць щодо тих, хто спочатку був рандомізований у групу

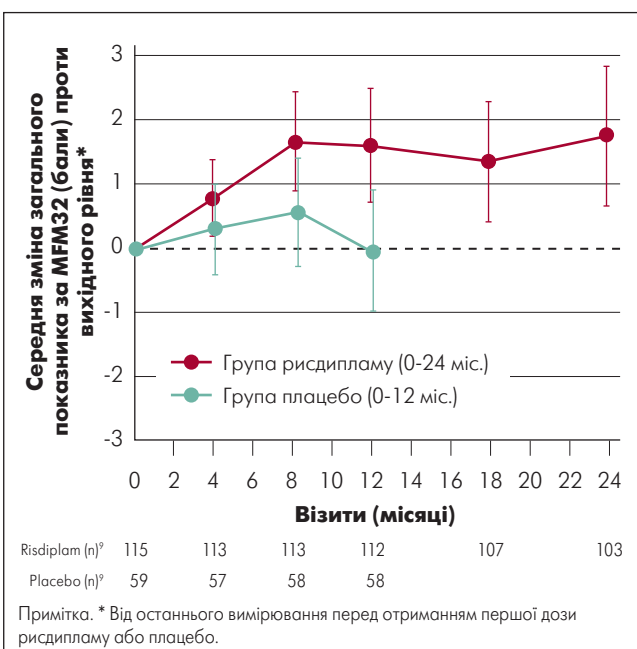


Рис. 1. Динаміка загального показника за MFM32 у пацієнтів, від початку рандомізованих для приймання ридипламу (24 міс.), і тих, хто до 12-го міс. отримував плацебо

Адаптовано за M. Oskoui et al., 2023.

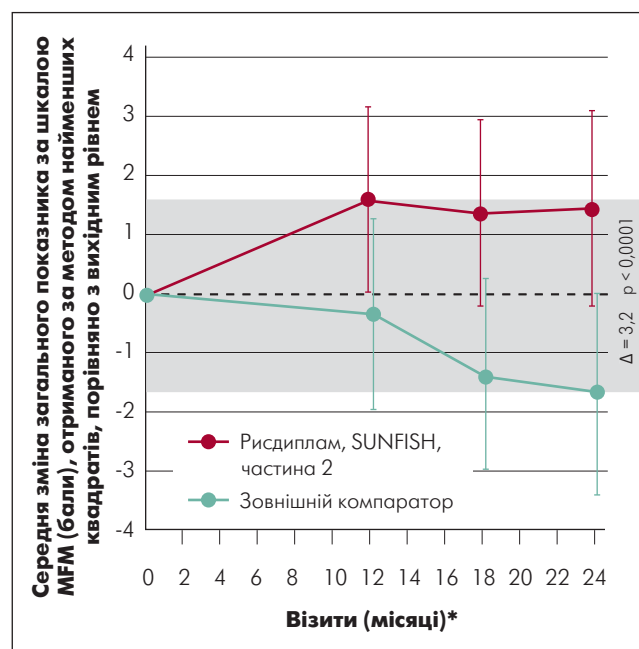


Рис. 2. Динаміка загального показника за шкалою MFM у групі ридипламу порівняно з групою зовнішнього компаратора

Адаптовано за M. Oskoui et al., 2023.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

лікування ридипламом, була використана зовнішня група порівняння, яка складалася з нелікованих осіб зі СМА типів 2 і 3. Популяція тих, хто отримував терапію зовнішнім компаратором, включала 81 пацієнта з дослідження NatHis-SMA (ClinicalTrials.gov [2018] NCT02391831) і 57 пацієнтів із групи плацебо дослідження фази 2 ефективності олесоксиму (ClinicalTrials.gov [2016] NCT 01302600); в обох повідомлялося, що показники за MFM відповідали базовому рівню характеристик груп осіб, що отримували лікування. Порівняння груп лікування ридипламом і зовнішнім компаратором виявило різницю в 3,12 бала за шкалою MFM (95% ДІ 1,67-4,57) на користь ридипламу (рис. 2). Крім того, 63% пацієнтів, які отримували ридиплам у частині 2 дослідження SUNFISH продемонстрували стабілізацію загального показника MFM (зміна >0 балів) на 24-му місяці проти 40% популяції зовнішнього контролю, а 34% групи ридипламу продемонстрували клінічно значуще поліпшення (зміна ≥ 3 балів) проти 16% у групі зовнішнього порівняння.

Шкала RULM

Пацієнти і в групах ридипламу і переходу з плацебо на ридиплам досягли покращення через 24 міс. На 24-му місяці середня зміна загального показника за RULM проти початкового рівня в групі ридипламу становила 2,8 бала (95% ДІ 1,9-3,6); 52% пацієнтів досягли поліпшення стану ≥ 2 . В учасників, які перейшли з плацебо на ридиплам спочатку отримували плацебо, середня зміна загального показника за RULM проти вихідного рівня становила 0,9 бала (95% ДІ 0,1-1,6) після 12 міс. лікування ридипламом, а у 34% зміна показника за RULM проти вихідного рівня – на ≥ 2 бала (рис. 3).

Шкала HFMSSE

Пацієнти в групі ридипламу на 24-му місяці досягли значного покращення через 24 міс. На 24-му місяці середня зміна загального показника за шкалою HFMSSE проти вихідного рівня в групі ридипламу становила 2,2 бала (95% ДІ 1,1-3,2). Загалом 45% пацієнтів досягли поліпшення на ≥ 2 бала за шкалою HFMSSE після 24 міс. лікування ридипламом. У пацієнтів, які перейшли з плацебо на ридиплам, середня зміна загального показника за HFMSSE проти початкового рівня становила 0,0 бала (95% ДІ від -1,0 до 1,1) після 12 міс. лікування ридипламом, а у 24% зміна показника за HFMSSE проти вихідного рівня – на ≥ 2 бала (рис. 4).

Дихальна функція

ФЖЕЛ

ФЖЕЛ оцінювали в осіб віком 6-25 років під час скринінгу. Динаміка респіраторної функції в цій популяції відповідала природному перебігу захворювання, що свідчить про відсутність різкого поліпшення в цьому вимірі. У пацієнтів, які отримували ридиплам протягом 24 міс., середня зміна ФЖЕЛ проти вихідного рівня порівняно з прогнозованим значенням становила -7,8% (95% ДІ від -11,6 до -3,9) після 24 міс. лікування ридипламом. В осіб, які спочатку отримували плацебо, середня зміна ФЖЕЛ проти вихідного рівня становила -3,4% (95% ДІ від -8,0 до 1,3) після 12 міс. лікування ридипламом. Подібні результати спостерігалися і в дослідженні нусінерсену з реальної клінічної практики у пацієнтів із типами 2 та 3 СМА у віці 4-12 років; це дослідження не виявило поліпшення у ФЖЕЛ через 300 днів після лікування. Автори пояснили ці результати пізнім початком використання лікування в перебігу захворювання і відсутністю доказів того, що хворобомодифікуюча терапія СМА чинить вплив на торакальні контрактири (контрактури грудної клітки, що супроводжуються м'язовою слабкістю, є основною причиною грудного обмеження за нервово-м'язових захворювань).

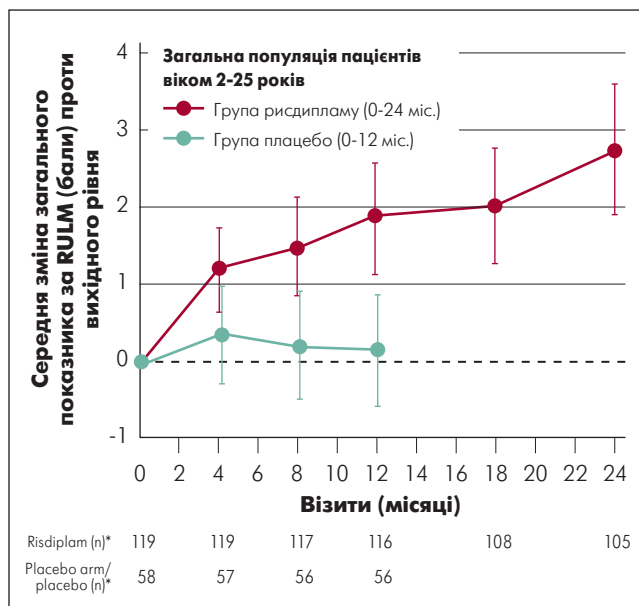
Самостійність

Шкала SMAIS-ULM

У пацієнтів, які отримували ридиплам упродовж 24 міс., середня зміна порівняно з початковим рівнем загального показника за шкалою SMAIS-ULM, який визначали доглядальники, становила 2,7 бала (95% ДІ 1,7-3,7) на 24-му місяці (рис. 5). Середня зміна загальної оцінки за показником SMAIS-ULM, який визначали самі пацієнти (тільки для осіб віком 12-25 років), проти вихідного рівня становила 0,8 бала (95% ДІ від -0,8 до 2,4) (рис. 6). У пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, середня зміна проти вихідного рівня загального показника за SMAIS-ULM, який визначали доглядальники, становила 1,6 бала (95% ДІ 0,4-2,8) після 12 міс. лікування ридипламом; середня зміна проти вихідного рівня загального показника за SMAIS-ULM, який визначали самі пацієнти, була 0,6 (95% ДІ від -1,0 до 2,2).

Результати щодо безпеки

Загалом 91,7% пацієнтів у групі ридипламу зазнали принаймні одного НЯ між 12 і 24 міс. дослідження. Серед пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, 91,7% зазнали щонайменше одного НЯ проти початкового рівня до 12 міс. дослідження. Після переходу на ридиплам на 12-му місяці



Примітка. * Від останнього вимірювання перед отриманням першої дози ридипламу або плацебо

Рис. 3. Динаміка загального показника за RULM у пацієнтів, від початку рандомізованих для приймання ридипламу (24 міс.), і тих, хто до 12-го міс. дослідження отримував плацебо

Адаптовано за М. Oskoui et al., 2023.

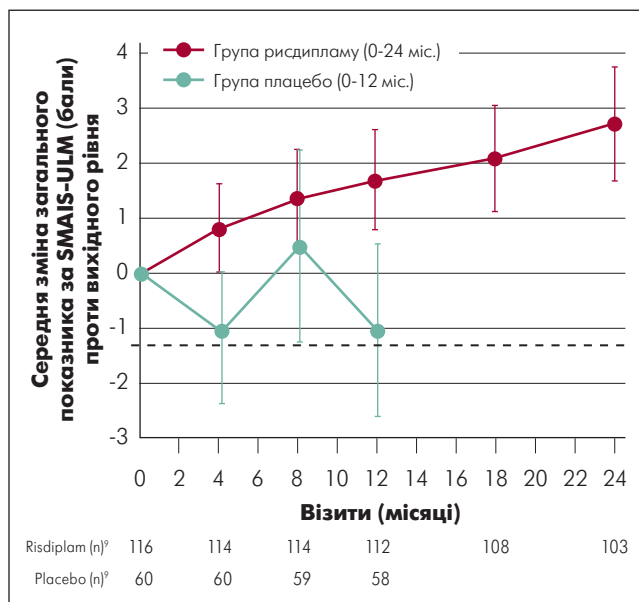


Рис. 5. Зміни загального бала за SMAIS-ULM, який визначали доглядальники, порівняно з вихідним рівнем в осіб групи ридипламу та плацебо

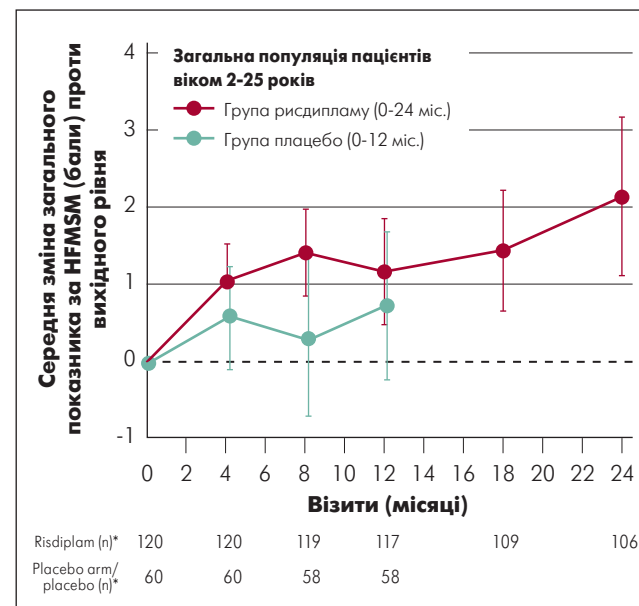
Адаптовано за М. Oskoui et al., 2023.

у 80,0% пацієнтів спостерігалось принаймні одне НЯ між 12 і 24 міс. Найпоширенішими НЯ при застосуванні ридипламу були: інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, лихоманка, головний біль, діарея, блювання та кашель. Серед найпоширеніших серйозних НЯ – пневмонія.

У групі ридипламу 20,0% пацієнтів перенесли щонайменше одне серйозне НЯ проти початкового рівня до 12 міс. дослідження, а 20,8% – щонайменше одне серйозне НЯ між 12 і 24 міс. Серед пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, 18,3% зазнали принаймні одного серйозного НЯ проти початкового рівня до 12-го місяця дослідження (період плацебо). Після переходу на ридиплам на 12-му місяці у 5,0% спостерігалось щонайменше одне серйозне НЯ між 12 і 24 міс. Повідомлень про фатальні серйозні НЯ не було. Не повідомлялося про жодні серйозні НЯ, пов'язані з лікуванням ридипламом. Не виникло жодних НЯ / серйозних НЯ, які призвели б до відміни лікування.

Обговорення

Природний перебіг СМА типів 2 і 3 передбачає прогресування хвороби та тривалу втрату функцій (Kaufmann et al., 2012; Annoussamuet al., 2021). Однак траєкторії перебігу відрізняються залежно від віку та тяжкості захворювання. У публікаціях, присвячених результатам досліджень природного перебігу хвороби за участю нелікованих пацієнтів зі СМА типів 2 і 3 (здатних і нездатних ходити), показано зниження загального показника за RULM упродовж 12 міс. (-0,4 бала у пацієнтів віком 2,7-49,7 років) (Pera et al., 2018) і 24 міс. (-0,79 бала у пацієнтів віком 5-56 років) (Coratti et al., 2022); загального показника за шкалою HFMSSE протягом 12 міс. (-0,54 бала у дітей віком ≥ 2 років та дорослих віком до 19 років), а також значне зниження протягом 24 міс. загального показника за шкалою MFM 32 (-2,08 бала у пацієнтів віком 2-30 років). Зміни показників за функціональними шкалами оцінювання моторних функцій (у дослідженні SUNFISH RULM, HFMSSE, MFM 32) визначено як клінічно значущі, оскільки досягнення стабілізації рухової функції є важливою метою у пацієнтів зі СМА типів 2 і 3, а отже, вважається клінічно значущим результатом у цій популяції (Cruz et al., 2018; Gusset et al., 2021).



Примітка. * Від останнього вимірювання перед отриманням першої дози ридипламу або плацебо

Рис. 4. Динаміка загального показника за HFMSM у пацієнтів, від початку рандомізованих для приймання ридипламу (24 міс.), і тих, хто до 12-го міс. дослідження отримував плацебо

Адаптовано за М. Oskoui et al., 2023.

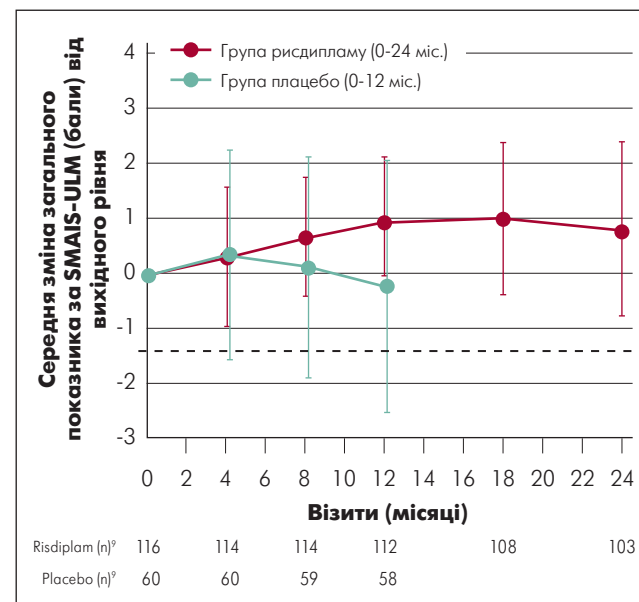


Рис. 6. Зміни загального бала за SMAIS-ULM, який визначали пацієнти (віком 12-25 років), порівняно з вихідним рівнем в осіб групи ридипламу та плацебо

Адаптовано за М. Oskoui et al., 2023.

Рухова функція і самостійність

Лікування ридипламом у клінічно гетерогенній популяції дітей, підлітків і дорослих із пізнім початком СМА та різною тривалістю захворювання сприяло тривалій стабілізації або поліпшенню рухової функції. Загалом поліпшення рухової функції після 12 міс. лікування ридипламом зберігалось або збільшувалось до 24 міс., що підтверджує переваги довгострокового застосування ридипламу.

Для пацієнтів із тривалим перебігом захворювання не очікується, що поліпшення після лікування буде очевидним у короткостроковій перспективі, оскільки це потребує активації багатьох компенсаторних процесів реіннервації. Зокрема, контрактири кульшового суглоба у пацієнтів із тривалим перебігом захворювання обмежують функціональні переваги під час виконання завдань, які вимагають повного розгинання кульшового суглоба. Тобто метою лікування є довготривала стабільність певних функцій (до більшості яких залучено верхні кінцівки), що є важливим для автономності пацієнтів, які не ходять.

Поступове поліпшення показника за шкалою RULM (1,91 бала – на 12-му; 2,06 бала – на 18-му та 2,79 бала – на 24-му місяці відповідно) після лікування ридипламом у цьому дослідженні є прикладом впливу препарату на функцію верхньої кінцівки. Так, підвищення загальної оцінки за інструментом оцінювання самостійності SMAIS-ULM, про яке повідомляли доглядальники (1,68 бала – на 12-му; 2,10 бала – на 18-му та 2,73 бала – на 24-му місяці відповідно), і яка сильно корелює з показником за RULM, також підтверджує послідовність впливу ридипламу на функцію верхніх кінцівок у досліджуваній популяції пацієнтів.

Власне, значуще збільшення загальних показників за шкалами HFMSSE та SMAIS-ULM, про яке повідомляли самі пацієнти на 24-му місяці, також свідчить, що ридиплам є корисним для осіб, які отримували лікування, порівняно з контрольною групою (без лікування протягом перших 12 міс.).

Динаміка загальних показників за шкалами MFM 32 та RULM змінювалася у пацієнтів, які перейшли з приймання плацебо на терапію ридипламом на 12-му місяці,

на відміну від зниження порівняно з базовим рівнем, яке спостерігалось до 12 міс. (коли отримували плацебо). Тенденцію до поліпшення або стабілізації рухової функції фіксували упродовж 12-24 міс. (через 12 міс. після переходу на лікування ридипламом).

Результати порівняння використання ридипламу із зовнішнім контролем (дослідження природного перебігу) продемонстрували, що терапія ридипламом, за даними зовнішнього порівняння, сприяла значному поліпшенню рухової функції на 12 і 24-му місяці.

Ці зміни порівняно з вихідним рівнем протягом 12 міс. в аналізі порівняння узгоджуються з різницею в лікуванні ридипламом і плацебо в первинному аналізі даних SUNFISH (частина 2) на 12-му місяці, згідно з яким середня різниця 1,55 бала (95% ДІ 0,30-2,81; $p=0,016$) у загальній оцінці за шкалою MFM 32 свідчить на користь ридипламу (Mercuri et al., 2022).

Аналіз загальних балів за шкалою MFM 32 засвідчив, що лікування ридипламом у межах дослідження SUNFISH (частина 2) сприяло збільшенню середнього показника проти початкового рівня до 24 міс., що значуще відрізнялося від прогресивного зниження, яке фіксували за зовнішнього застосування препарату порівняння.

Після 24 міс. лікування для більшої частки осіб, які отримували ридиплам, продемонстровано поліпшення або стабілізацію (зміна показника на ≥ 3 або ≥ 0 балів відповідно) загального показника за MFM проти зовнішнього препарату порівняння. Ці результати є додатковим підтвердженням довгострокової ефективності ридипламу в широкій популяції осіб зі СМА типів 2 і 3 порівняно з нелікованими пацієнтами.

Дихальна функція

Зміна ФЖЕЛ порівняно з прогнозованим значенням у досліджуваній популяції знижувався зі швидкістю, яка відповідає популяційним даним, що свідчить про відсутність індукованого ридипламом поліпшення цього показника (Trusco et al., 2021).

Такі результати спостерігали в одноцентровому дослідженні ефективності антисмислового олігонуклеотиду нусінерсену в 12 пацієнтів зі СМА типів 2 і 3 віком 4-12 років; це дослідження продемонструвало відсутність поліпшення ФЖЕЛ через 300 днів лікування (Heitschmidt et al., 2021).

Автори пояснюють цей результат пізнім початком застосування нусінерсену під час перебігу захворювання та браком доказів того, що препарат чинить вплив на контрактири, спричинені слабкістю периферичних м'язів при СМА (контрактури грудної клітки, що виникають після слабкості м'язів, є основною причиною обмеження рухів грудної клітки при нервово-м'язових захворюваннях). Брак поліпшення ФЖЕЛ порівняно з прогнозованим значенням, що спостерігали у дослідженні SUNFISH, акцентує на важливості безперервної підтримки дихальної функції.

Безпека

Профіль безпеки ридипламу після 24 міс. лікування відповідав результатам щодо безпеки після 12 міс. терапії. Кількість пацієнтів, у яких виникло щонайменше одне серйозне НЯ, була стабільною протягом другого року лікування ридипламом (21%) порівняно з першим (20%).

І навпаки, серед пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, а потім перейшли на терапію ридипламом на 12-му місяці, кількість тих, хто повідомив про принаймні одне серйозне НЯ, зменшилася впродовж другого року дослідження, на тлі лікуванні ридипламом (до 5%) порівняно з першим роком, коли вони отримували плацебо (18%).

Початкові спостереження в подвійному сліпому періоді продемонстрували дещо вищу частоту тяжкої пневмонії у пацієнтів групи ридипламу (8%) проти групи плацебо (2%). Однак частота серйозної пневмонії не зросла у тих осіб, які перейшли на ридиплам на 12-му місяці (0%) порівняно з першим роком приймання плацебо (2%).

Крім того, захворюваність на пневмонію не зросла протягом другого року лікування ридипламом (7%) порівняно з першим роком лікування ридипламом (8%). Огляд лабораторних параметрів не виявив жодної токсичності, пов'язаної з ридипламом. Не виявлено також жодних клінічно значущих даних щодо безпеки пацієнтів, які відображали б потенційні ризики, раніше встановлені в доклінічних токсикологічних дослідженнях (вплив на епітеліальні тканини, токсичність щодо сітківки або гематологічні ефекти).

Висновки

Підсумовуючи, М. Oskoui et al. зазначають, що лікування ридипламом у широкій та клінічно неоднорідній популяції пацієнтів (дітей, підлітків і дорослих із пізнім початком СМА та різною тривалістю захворювання), сприяло тривалому

клінічно значущому поліпшенню рухової функції у 32% та її стабілізації у 58% пацієнтів, згідно із загальною оцінкою за шкалою MFM 32 на 24-му місяці. Це було підтверджено прогресивним поліпшенням показника за шкалою RULM – додаткового незалежного вимірювання рухової функції верхньої кінцівки, а також загальної оцінки за інструментом SMAIS-ULM, визначеної доглядальниками пацієнтів.

Поліпшення рухової функції, яке спостерігалось після 12 міс. лікування ридипламом, зберігалось або зростало через 24 міс., що підтверджує переваги довготривалого лікування ридипламом. Профіль безпеки після 24 міс. терапії відповідав тому, який раніше фіксували після 12 міс.

Отже, дані дослідження SUNFISH (частина 2) за 24 міс. демонструють клінічно значущі переваги ридипламу та підсилюють позитивний профіль співвідношення його користі та ризику під час лікування дітей, підлітків і дорослих із пізнім початком СМА.

Підготувала **Олександра Демецька**

M-UA-00000845

Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна»

Перед застосуванням препарату ридиплам уважно ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Еврісді, затвердженою Наказом МОЗ України від 29.09.2022 № 1767. Реєстраційне посвідчення № UA/19668/01/01

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я

Повідомити про побічні явища під час лікування лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитися на якість лікарського засобу ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу: <mailto:ukraine.safety@roche.com>
Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: <mailto:ukraine.medinfo@roche.com>
ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 03150, вул. Велика Васильківська, 139, 5-й поверх
Тел.: +380 44 29 888 33; Факс: +380 44 29 888 34;
e-mail: <mailto:kiev.office@roche.com>

<https://www.roche.ua>

Інформація

Новини МОЗ

Психологічні послуги стають доступнішими для пацієнта. Що змінилося з початку повномасштабної війни?

У зв'язку з повномасштабною війною в українському суспільстві збільшився запит на психологічні послуги. Водночас українці стають більш поінформованими та менш упередженими щодо психологічної підтримки, частіше шукають допомоги у спеціалістів. Тож розповідаємо, що змінилося в системі охорони психічного здоров'я і де шукати допомоги.

Послуги з охорони психічного здоров'я в Україні стають все доступнішими. Тепер найближчий до пацієнта медик – сімейний лікар або педіатр – теж залучений до їх надання. Зокрема, він може визначити, чи потребує людина спеціалізованої допомоги, й скерувати до вузького спеціаліста. Також, якщо лікар «первинки» пройшов спеціальне навчання, він сам може надавати базові психологічні послуги пацієнтам.

Сімейний лікар у системі охорони психічного здоров'я

Фахівці первинної ланки не виконують роль психотерапевта, психолога чи психіатра. Однак держава залучає їх, аби громадяни мали доступ до психологічної допомоги на ранньому етапі проблеми та могли отримати спеціалізовану медичну допомогу у разі необхідності.

Тож нині можна звернутися на первинну ланку надання медичної допомоги (далі – ПМД): до сімейного лікаря, терапевта, педіатра. Спеціаліст проведе скринінг на наявність розладів психіки та поведінки і, якщо пацієнту потрібна більш спеціалізована психологічна допомога, скерує до профільних фахівців у відділення психологічної реабілітації та у спеціалізовані психіатричні відділення.

Ці медичні працівники найбільш наближені до пацієнтів, тому залучення їх до надання послуг з охорони психічного здоров'я є одним із пріоритетів Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?» за ініціативою Олени Зеленської.

Професійна підготовка лікарів «первинки»

Для того щоб лікарі ПМД мали необхідні знання і навички з охорони психічного здоров'я, впроваджуються різноманітні навчальні програми. Один із масштабних навчальних проєктів – онлайн-курс mhGAP «Ведення поширених психічних розладів на первинному рівні медичної допомоги із використанням керівництва mhGAP».

Після його проходження лікар може надавати допомогу пацієнтам із депресією, триогою, посттравматичним стресовим розладом, суїцидальною поведінкою, вживанням психоактивних речовин тощо.

Тільки за цим онлайн-курсом протягом 2023 року навчено понад 10 тис. лікарів «первинки», а загалом на сьогодні курс опанували понад 26 тис. дотичних до сфери охорони здоров'я осіб.

Якщо ваш сімейний лікар або педіатр вашої дитини не пройшли навчання з ведення психічних розладів та не мають відповідних знань, ви можете звернутися до іншого лікаря в інший медзаклад*.

Новий пакет ПМГ

З початку повномасштабної війни сімейним лікарям доводилося частіше надавати послуги пацієнтам, особливо з числа внутрішньо переміщених осіб. Тож з листопада минулого року до Програми медичних гарантій було додано пакет медичних послуг «Супровід та лікування дорослих та дітей з психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги». Відповідно до нього сімейний лікар може здійснювати ранню діагностику та надавати базову психологічну допомогу кожному, хто цього потребує.

А саме:

- оцінювати психічний стан дорослих та дітей,
- надавати медичну та психологічну допомогу пацієнтам із розладами психіки,
- здійснювати фармакологічні й психосоціальні втручання, зокрема надавати короткострокову психологічну допомогу,
- проводити міжособистісну терапію, когнітивно-поведінкову терапію та консультування за методом розв'язання проблем тощо.

Усі ці послуги є безоплатними для пацієнта. Наразі вже 435 медзакладів України мають підписаний договір із Національною службою здоров'я України на цей пакет.

Повний спектр послуг

Як і раніше, нині можна звернутися по допомогу до психолога, психотерапевта чи психіатра – безоплатно і без направлення. Це можна зробити у будь-якому медзакладі*, який за договором з НСЗУ надає амбулаторну допомогу та має в штаті відповідного спеціаліста.

За результатами прийому сімейний лікар, психіатр або інший лікуючий лікар може направити до закладу, який має договір з НСЗУ на пакет «Стаціонарна психіатрична допомога». Пакет передбачає проведення діагностики і всіх необхідних лабораторних та інструментальних досліджень, і лікування, забезпечення ліками з Нацпереліку та препаратами, які забезпечуються іншими програмами, харчуванням в умовах стаціонару.

Після завершення стаціонарного етапу лікування пацієнта скеровують на лікування в амбулаторних умовах або мобільною мультимедійною командою.

Загалом вимога наявності у медзакладі лікаря-психолога або лікаря-психотерапевта передбачена у 16 пакетах Програми медичних гарантій. Крім того, у лікарнях України введено посади психотерапевта і клінічного психолога.

*Знайти заклад, у якому працює потрібний вам спеціаліст, допоможуть оператори контакт-центру НСЗУ за номером 16-77 або контакт-центру МОЗ за номером 0-800-60-20-19.