

В.О. Свистільник, к. мед. н., доцент, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Особливості сучасної діагностики й лікування спінальної м'язової атрофії з досимптомним, раннім та пізнім початком

Спінальна м'язова атрофія (СМА) – прогресуюче тяжке захворювання, зумовлене мутацією гена виживання мотонейронів (SMN), за якого уражаються клітини передніх рогів спинного мозку і рухових ядер черепно-мозкових нервів та порушуються функції багатьох органів і систем. У більшості людей є дві копії гена виживання мотонейронів: SMN1 та SMN2. У нормі два гени SMN кодують синтез білка виживання мотонейронів. У пацієнтів зі СМА ген SMN частково або повністю відсутній на 5-й парі хромосом. У патогенезі СМА відіграє роль мутація гена SMN1 в екзоні 7, що знаходиться на 5-й парі хромосом і відповідає за синтез протеїну виживання мотонейронів. Встановлено, що розвиток СМА зумовлений зниженням рівня білка SMN через мутації: делеції або точкові мутації в гені виживання мотонейронів SMN1.

Препарат **Спінраза** (діючою речовиною якого є нусінерсен) – перший схвалений засіб для патогенетичного лікування СМА, розроблений спеціально для збільшення продукції функціонально повноцінного білка SMN, що чинить спрямовану дію на матричну РНК гена SMN2. Тобто Спінраза – препарат, призначений для хворобомодифікувальної терапії при СМА. Діюча речовина препарату нусінерсен – це антисмисловий олігонуклеотид, який підвищує рівень продукції білка SMN, кодованого геном SMN2. Таким чином нусінерсен сприяє збільшенню вмісту повноцінного білка SMN.

Препарат Спінраза показаний для всіх пацієнтів зі СМА різних вікових груп [1]. Було продемонстровано його достовірну ефективність та сприятливий профіль безпеки в пацієнтів, які отримували терапію у клінічних дослідженнях протягом шести років [2]. Окрім того, позитивний вплив при застосуванні лікарського засобу доведений у дітей із досимптомним початком та хворих із пізнім початком СМА (n=346).

Оцінка ефективності лікування у дітей із досимптомним початком СМА

Результати дослідження NURTURE (Study of Multiple Doses of Nusinersen Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy) дозволяють оцінити ефективність препарату Спінраза у дітей із СМА, що має досимптомний початок [3]:

1. Відкрите дослідження II фази без групи порівняння, що триває, присвячене оцінці ефективності препарату Спінраза у дітей із підтвердженим генетичним діагнозом і досимптомним початком СМА з ініціацією терапії у віці до шести тижнів.

- У даних пацієнтів найбільш вірогідним є розвиток СМА I або II типу.
 - Середній вік при отриманні першої ін'єкції препарату Спінраза – 22 дні (діапазон – 3-42 дні).
 - Первинна кінцева точка: час до смерті або респіраторного втручання (інвазивна/неінвазивна вентиляція легень протягом ≥ 6 годин на день безперервно протягом ≥ 7 днів поспіль або трахеостомія).
 - Вторинні кінцеві точки:
 - частка учасників, які вижили;
 - досягнення етапів моторного розвитку, встановлених Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ);
 - досягнення значущого рухового прогресу за показниками 2-го розділу шкали неврологічного обстеження немовлят за Хаммерсмітом (HINE-2);
 - ступінь відхилення від вихідного рівня за тестом дитячої лікарні Філадельфії для оцінки моторних функцій при нервово-м'язових захворюваннях у новонароджених (CHOP INTEND).
- У разі призначення на досимптоматичній стадії терапії препаратом Спінраза дозволяє пацієнтам, що страждають на СМА, досягти розвитку моторних навичок, порівнянних із такими у здорових осіб. Результати щодо проміжних контрольних точок у дослідженні NURTURE на 778-й день відображені в таблиці [1].

Оцінка ефективності лікування у дітей із раннім початком СМА

Результати дослідження ENDEAR (Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen in Infants With Spinal Muscular Atrophy) свідчать про ефективність препарату Спінраза у дітей із раннім початком СМА [4]:

1. Дослідження III фази з рандомізацією пацієнтів у співвідношенні 2:1

- на групі терапії препаратом Спінраза / плацебо тривалістю 13 місяців.
- Загалом включений 121 хворий на СМА з початком у дитячому віці (відповідає I типу).
 - Середній вік маніфестації – 7,9 тижня у групі терапії препаратом Спінраза і 9,6 – плацебо; середній вік отримання першої ін'єкції – 163 днів при застосуванні терапії препаратом Спінраза і 181 днів – плацебо.
 - Первинні кінцеві точки:
 - частка пацієнтів із відповіддю на лікування згідно з показниками за шкалою HINE-2;
 - виживаність (без використання постійної допоміжної вентиляції легень).
 - Проміжний аналіз ефективності був проведений за даними ~80 пацієнтів при візиті на 183-й день; було оцінено тільки частку хворих із відповіддю на терапію за шкалою HINE-2.
- При застосуванні препарату Спінраза в осіб зі СМА з раннім початком (відповідає I типу) досягається розвиток моторних навичок, що не є характерним для природного перебігу СМА.
- На момент фінального аналізу 51% пацієнтів, які отримували терапію Спінразою (n=73), досягли відповіді при аналізі навичок рухового розвитку за шкалою HINE порівняно з 0% тих, хто не отримував лікування (n=37) (p<0,0001) [4].



В.О. Свистільник

На додачу, 97% хворих при використанні препарату Спінраза продемонстрували поліпшення або стабілізацію моторних функцій при оцінці за шкалою HINE [4].

У 71% пацієнтів зі СМА з початком у дитячому віці (відповідає I типу), які отримували Спінразу, було досягнуто значущого поліпшення показника за шкалою CHOP INTEND (більш ніж на 4 бали) порівняно з вихідним рівнем. У групі плацебо таке поліпшення спостерігалось тільки у 3% хворих [4].

У пацієнтів віком до шести місяців зі СМА I типу, які застосовували терапію препаратом Спінраза, тривалість життя була більшою. Також вони рідше потребували респіраторної підтримки при порівнянні з пацієнтами, які не отримували лікування. Ризик смерті або потреби у постійній вентиляції легень серед дітей, які перебували на терапії Спінразою, знижувався на 47% порівняно з дітьми без зазначеного лікування; відношення ризиків (BP) 0,53; p=0,005 [4].

Таблиця. Результати щодо проміжних контрольних точок у дослідженні NURTURE на 778-й день	
Виживаність та вентиляція легень	
частка учасників, які вижили	немовлята, які вижили на терапії Спінразою (n=25), абс. к-ть (%)
Живий та не потребує перманентної вентиляції легень	25 (100)
Основні етапи розвитку моторики, встановлені ВООЗ	
очікуваний вік досягнення у здорових дітей	пацієнти на терапії Спінразою, які досягли показників (n=25), абс. к-ть (%)
Уміння сидіти без підтримки (оцінюється у віці ≥ 7 місяців)	25 (100)
Уміння ходити з підтримкою (оцінюється у віці ≥ 11 місяців)	23 (92)
Уміння самостійно ходити (оцінюється у віці ≥ 15 місяців)	22 (88)

Адаптовано за D.C. De Vivo et al., 2019.

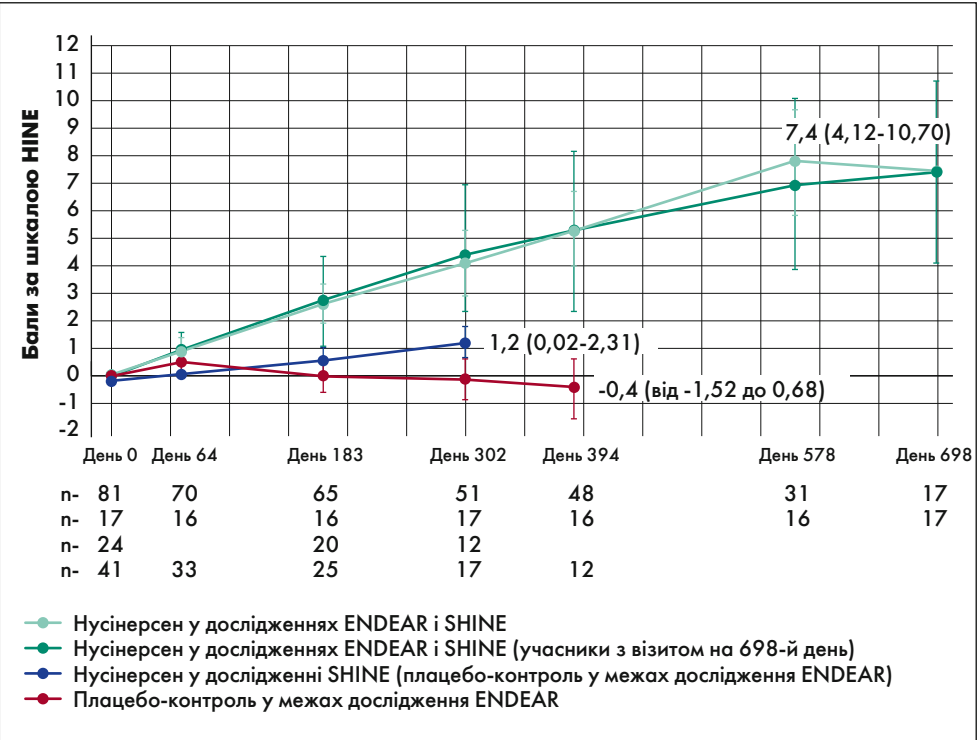


Рис. 1. Поліпшення моторних функцій за шкалою HINE при застосуванні Спінрази у дослідженні SHINE, зокрема у пацієнтів із раннім початком СМА, що раніше не отримували препарат у дослідженні ENDEAR

Адаптовано за D. Castro et al., 2018.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

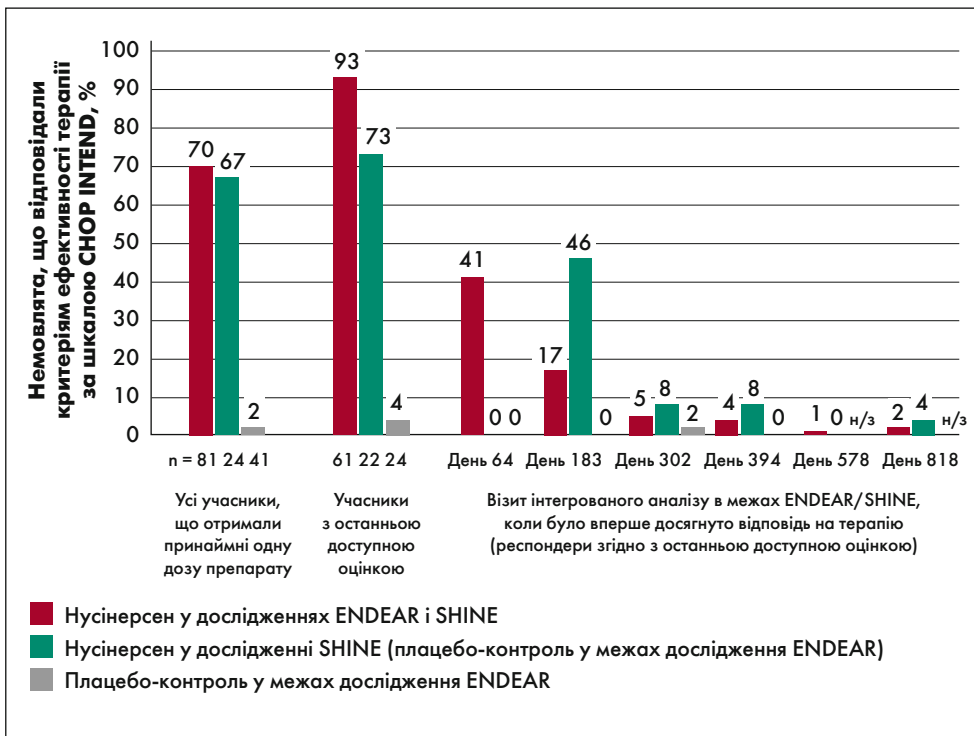


Рис. 2. Частота відповіді на терапію препаратом Спінраза в межах досліджень ENDEAR/SHINE за шкалою CHOP INTEND

Примітка: Н/з – не зазначено.

Адаптовано за R.S. Finkel, 2019.

Наприкінці дослідження 84% (67 із 80) немовлят, що отримували препарат Спінраза, були живі порівняно з 61% (25 із 41) у контрольній групі; зниження ризику смерті загалом становило 63% (BP 0,37; $p=0,004$) [4].

Також при достроковому спостереженні в межах дослідження SHINE (Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Nusinersen Investigational Studie) щодо ефективності застосування препарату Спінраза у дітей із раннім початком СМА було досягнуто постійного поліпшення моторних функцій за шкалою HINE. Зокрема, сприятливі результати мали місце у пацієнтів із раннім початком СМА, що раніше не отримували даної терапії в дослідженні ENDEAR (7,4 пункту до 698-го дня) (рис. 1) [5].

Більшість хворих продемонстрували першу відповідь на терапію протягом 183 днів після початку лікування. У певної частки пацієнтів клінічно значуща відповідь спостерігалася після двох років терапії (рис. 2) [6].

Показано, що діти зі СМА I типу продовжували опановувати нові моторні навички за шкалою BOO3 при продовженні терапії препаратом Спінраза в межах дослідження SHINE [6]:

- 60% пацієнтів із I типом СМА при призначенні лікування до 5,42 місяця

досягли/утримали здатність сидіти без підтримки у разі продовження терапії в межах дослідження SHINE до 240-го дня;

- усі хворі, в яких розвинулася здатність ходити з підтримкою, зберегли її при продовженні терапії у дослідженні SHINE до 240-го дня (рис. 3).

Оцінка ефективності лікування у дітей із пізнім початком СМА

Результати дослідження CHERISH (Clinical Trial to Test the Experimental Drug Nusinersen in Children with Type 2 Spinal Muscular Atrophy) свідчать про ефективність терапії препаратом Спінраза у дітей із пізнім початком СМА [7]:

1. CHERISH – подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази за участю пацієнтів зі СМА з більш пізнім початком (відповідає СМА II або III типу).

2. Більшість хворих (88%) мали по три копії гена SMN2; вік маніфестації становив >6 місяців, вік на момент включення у дослідження – 2-12 років.

3. Схема лікування: три навантажувальні дози, що вводили у формі болюсних ін'єкцій за допомогою люмбальної пункції; підтримувальна доза – кожні шість місяців протягом 15 місяців.

4. Первинна кінцева точка: зміна показників згідно з розширеною шкалою

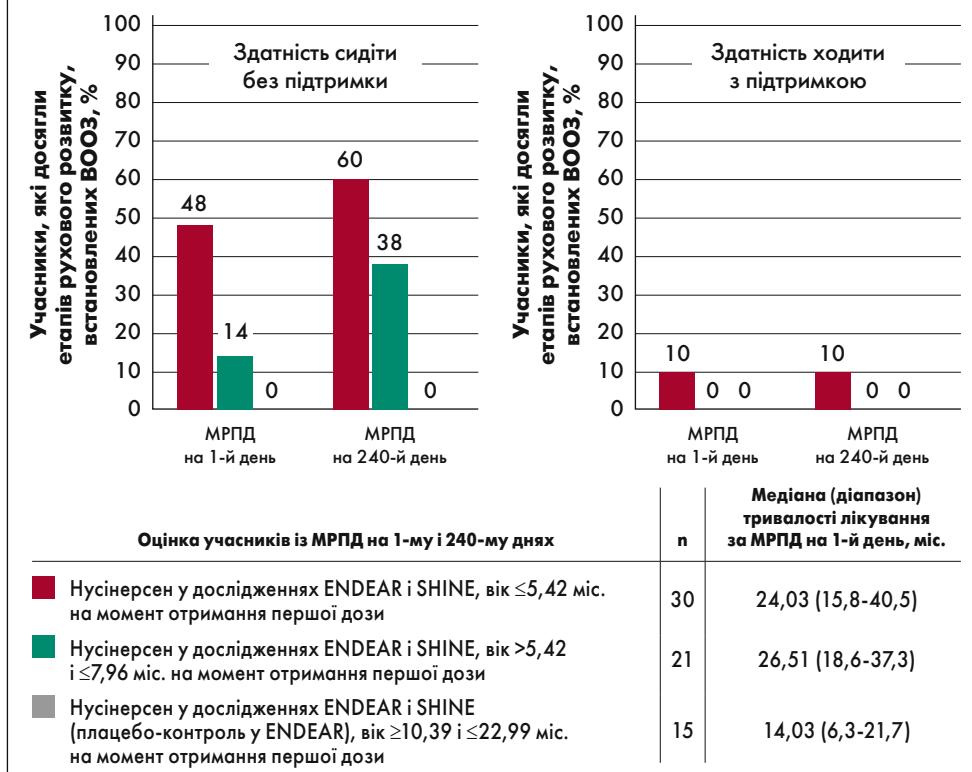


Рис. 3. Опанування нових моторних навичок дітьми зі СМА I типу за шкалою BOO3 при продовженні терапії препаратом Спінраза в межах дослідження SHINE

Примітка: МРПД – модифікований режим підтримувального дозування.

Адаптовано за R.S. Finkel, 2019.

оцінки рухової функції за Хаммерсмітом (HFMSE) після 15 місяців.

5. Попередньо визначений проміжний аналіз ефективності було проведено при оцінюванні ефекту лікування у шість місяців і ≥39 пацієнтам – у 15 місяців.

На тлі використання препарату Спінраза спостерігалася поліпшення рухових функцій у пацієнтів вже через три місяці терапії [7]. Хворі, які отримували дане лікування, показали збільшення об'єму рухових функцій через три місяці після початку терапії та продовжували демонструвати подальшу динаміку під час 15-місячного дослідження [7]. Крім того, слід зауважити, що раннє призначення Спінрази сприяло кращому розвитку моторних функцій.

Діти з коротшою тривалістю захворювання при скринінгу, які отримували Спінразу, показали вагомі позитивні зміни порівняно з початковими показниками за шкалою HFMSE через 15 місяців лікування [7]. На додаток, застосування препарату сприяло поліпшенню ходи в пацієнтів зі СМА III типу. Діти зі СМА, які були здатні ходити самостійно, після отримання препарату Спінраза могли робити це істотно довше і відчували зменшення або стабілізацію стомлюваності. Результати визначалися поліпшенням показників 6-хвилинного тесту ходьби (Т6ХХ) протягом майже трьох років терапії (рис. 4) [8].

Під час використання препарату Спінраза функції м'язів верхніх кінцівок продовжували поліпшуватися у пацієнтів зі СМА II типу, які не могли самостійно пересуватися ($n=11$), протягом трьох років, а також при продовженні терапії у дослідженні Shine [9]. У 56% осіб зі СМА II типу було продемонстроване клінічно значуще (≥ 2 балів) покращання функції верхньої кінцівки до 1050-го дня [9]. Крім того, 100% хворих на СМА типу III досягли максимального показника функції верхньої кінцівки до 350-го дня і зберегли цю відповідь до 1150-го дня.

У пацієнтів, здатних самостійно ходити ($n=13$), які отримували терапію препаратом Спінраза, показники тесту Т6ХХ продовжували поліпшуватися впродовж більш як трьох років [9].

Висновки

Таким чином, препарат Спінраза показав свою ефективність при тривалих клінічних дослідженнях у пацієнтів зі СМА I, II та III типу. Призначення терапії згідно з сучасними стандартами лікування суттєво поліпшує тривалість і якість життя хворих на СМА.

Література

1. Biogen. Q32019 Financial Results and Business Update. Available at: <https://investors.biogen.com/static-files/40565136-b61f-4473-9e58-9be769bbac6c>. Accessed: October 2019.
2. Biogen Press Release. Available at: <http://media.biogen.com/news-releases/news-release-details/data-published-neurology-show-treatment-spinraza-nusinersen>. Accessed: May 2019.
3. De Vivo D.C. et al. Neuromuscul Disord (2020) 30:1-9. Online first. doi:10.1016/j.nmd.2019.09.007.
4. Finkel R.S. et al. // N Engl J Med. 2017; 377: 1723-1732.
5. Castro D., Farrar M.A., Finkel R. et al. Longer-term assessment of the safety and efficacy of nusinersen for the treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): an interim analysis of the SHINE study. Poster presented at: American Academy of Neurology Annual Meeting; April 21-28, 2018; Los Angeles, CA. Source: HCP Global Messaging Market Research US EU3.
6. Interim Report of the safety and efficacy of the long term treatment with nusinersen in infantile-onset spinal muscle atrophy: updated results from the shine study, Finkel R.S., 2019.
7. Mercuri E. et al. // N Engl J Med. 2018; 378: 625-635.
8. Montes J., Dunaway Young S., Mazzone E. et al. for the CS2/CS12 Study Group. Ambulatory function and fatigue in nusinersen-treated children with spinal muscular atrophy. Poster presented at: American Academy of Neurology Annual Meeting; April 21-27, 2018; Los Angeles, CA.
9. Darras B.T. et al. Neurology. 2019; 92: e2492-e2506.

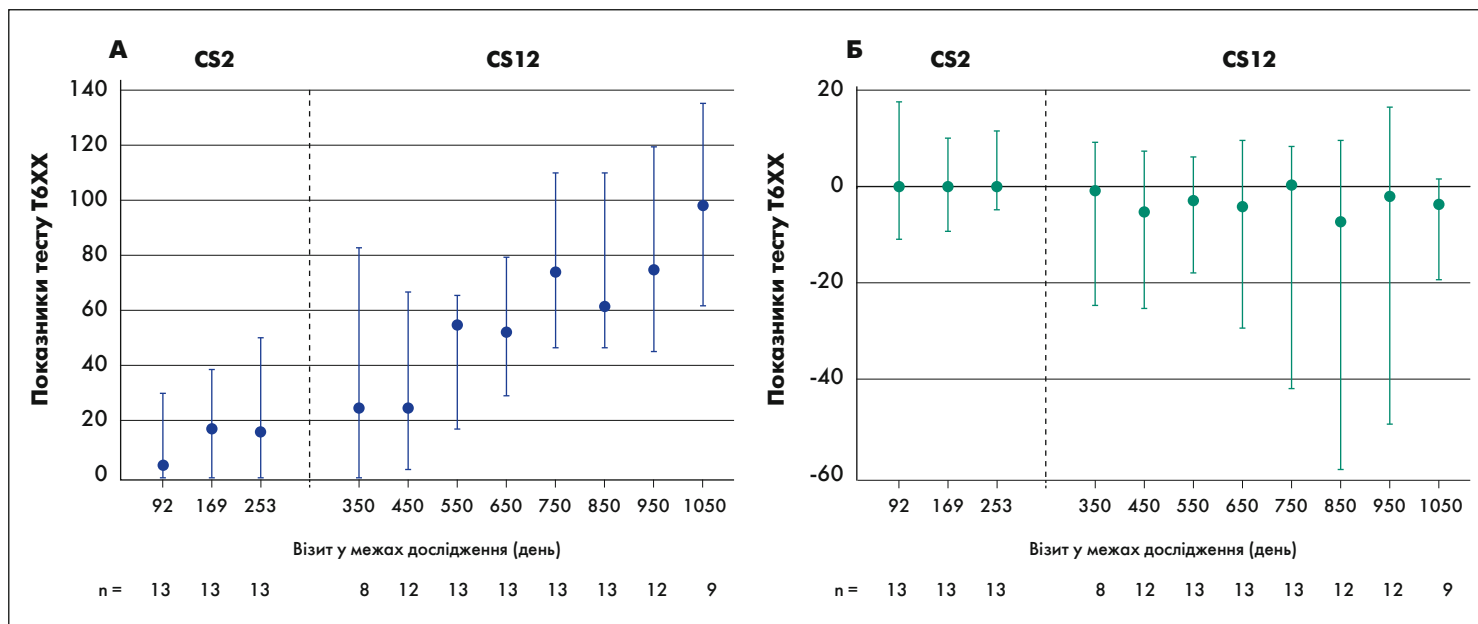


Рис. 4. Зменшення або стабілізація стомлюваності згідно з поліпшенням показників 6-хвилинного тесту ходьби (Т6ХХ) у межах досліджень CS2/CS12

Адаптовано за J. Montes et al., 2019.

CP-200639

РОЗКРИЙТЕ ЇХНІЙ ВНУТРІШНІЙ ПОТЕНЦІАЛ ІЗ ПРЕПАРАТОМ СПІНРАЗА

Софія,
вік 2,5 року,
СМА з дебютом у дитячому віці
(тип I) при лікуванні
препаратом СПІНРАЗА

Коротка інструкція для медичного застосування препарату СПІНРАЗА (SPINRAZA)

Склад: діюча речовина: nusinersen; 1 мл містить 2,4 мг нусінерсену; 1 флакон по 5 мл містить 12 мг нусінерсену; допоміжні речовини: натрію дигідрофосфат дигідрат; динатрію фосфат; натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрія гідроксид; хлороводнева кислота; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Інші препарати для лікування захворювань кістково-м'язової системи. Нусінерсен. Код АТХ: M09AX07.

Клінічні характеристики. Показання. Препарат Спінраза показаний для лікування спінальної м'язової атрофії (СМА), спричиненої мутацією в хромосомі 5q.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози. Препарат Спінраза призначений для інтратекального введення за допомогою люмбальної пункції. Рекомендована доза становить 12 мг (5 мл) на одне введення. Терапію препаратом Спінраза слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу з 4 доз насичення у 0, 14, 28 та 63 день. Після цього один раз кожні 4 місяці слід вводити підтримувальну дозу. Призначений лише для одноразового застосування.

Інструкція щодо приготування лікарського засобу перед введенням

Флакон з препаратом Спінраза слід перевірити на наявність частинок перед введенням. Флакон не слід використовувати, якщо спостерігаються частинки та/або рідина у флаконі не прозора і безбарвна. Приготування розчину препарату Спінраза для інтратекального введення повинно здійснюватися в асептичних умовах. Перед введенням флакон слід дістати з холодильника і дати нагрітись до кімнатної температури (25 °C), не вдаючись до зовнішніх джерел тепла.

Якщо флакон не було відкрито і розчин не використовувався, флакон слід повернути в холодильник (див. розділ «Умови зберігання»).

Безпосередньо перед введенням, знімають пластикову кришку, протикають центр пробки флакона голкою шприца та витягують необхідний об'єм розчину.

Препарат Спінраза не слід розводити. Використання зовнішніх фільтрів не потрібно.

У разі, якщо розчин не використовувався протягом 6 годин після його набирання у шприц, розчин слід утилізувати.

Невикористаний лікарський засіб і відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти. Препарат застосовують для лікування дітей.

Побічні реакції. Побічні реакції, пов'язані з люмбальною пункцією. Дуже часто: головний біль, блювання, біль в спині. У післяреєстраційному періоді з невідомою частотою спостерігалися серйозні інфекції, такі як менінгіт, випадки гідроцефалії та асептичного менінгіту.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/17852/01/01, затверджено МОЗ України 11.01.2020 року наказом № 41 Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 11.01.2020 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Фотографии приведены исключительно в качестве иллюстраций и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться.