# Ефективність рисдипламу порівняно з іншими препаратами для лікування спінальної м'язової атрофії з ранньою маніфестацією

## Непряме порівняння методів терапії на підставі даних I частини дослідження FIREFISH

**Протягом останніх років для терапії спінальної м'язової атрофії (СМА) винайшли інноваційні лікарські засоби, які проходять перевірку з боку регуляторних органів та органів оцінки медичних технологій у галузі охорони здоров'я. Однак ці препарати не вивчали у прямих порівняльних дослідженнях. M. Daigl et al. виконали аналіз відносної ефективності рисдипламу та нусінерсену або онасемногену абепарвовеку-ксайой на підставі непрямого порівняння методів лікування (НПМЛ) у пацієнтів із ранньою маніфестацією симптомів СМА (1-го типу).**

### Матеріали й методи

FIREFISH (NCT02913482) – відкрите багатоцентрове клінічне випробування, мета якого полягала в оцінюванні безпеки, переносимості, фармакокінетики, фармакодинаміки та ефективності рисдипламу в немовлят із ранньою маніфестацією СМА [1]. Дослідження складалося із двох етапів:

- I частина: період визначення дози з подальшим розширенням (відкритим дослідженням);
- II частина: оцінка ефективності та безпеки при застосуванні дози, визначеної у I частині.

Шляхом систематичного огляду літератури (статей/резюме, опублікованих до 02.2018 р.) було виявлено 8 досліджень із препаратом порівняння, в яких вивчали 4 лікарські засоби для застосування у пацієнтів із ранньою маніфестацією СМА (*див. Додаток*).

Були проаналізовані результати I частини дослідження рисдипламу FIREFISH (NCT02913482), дослідження із застосуванням нусінерсену ENDEAR (NCT02193074) та дослідження з використанням онасемногену абепарвовеку CL-101 (NCT02122952) [1-3].

Був застосований метод узгодженого корегованого непрямого порівняння (МУКНП), згідно з яким індивідуальні дані пацієнтів (ІДП), отримані у дослідженнях однієї терапії, «зважують» таким чином, щоб зведені вихідні характеристики відповідали іншим випробуванням [4]. До аналізу були включені ІДП 21 хворого, отримані під час проведення I частини FIREFISH [1]. МУКНП слугує для зіставлення невідповідностей між дослідженнями, які можуть впливати на результат.

Виявлені внаслідок систематичного огляду дані були конвертовані до цифрового формату перед проведенням порівняння з ІДП I частини дослідження FIREFISH [5, 6].

### Результати

#### Базові характеристики

Усі пацієнти мали дві копії гена SMN2 (табл. 1). Повідомлялося, що кількість копій гена SMN2, тривалість симптомів, вік на момент уведення першої дози, оцінка моторної функції на початковому рівні та нутритивна підтримка / штучна вентиляція легень (ШВЛ) чинили вплив на результати [7-12]. Тривалість симптомів, вік на момент уведення першої дози, визначення рухової функції на вихідному етапі були обрані для зіставлення.

У дослідженні CL-101 не повідомлялося про тривалість симптомів [3, 6]. Вік дебюту симптомів використовували для узгодження. Зіставлення середніх характеристик випробування ENDEAR із I частиною FIREFISH було успішним. Ефективний розмір вибірки (ЕРВ) I частини дослідження FIREFISH був зменшений до 12,8 після зіставлення (*див. Додаток*).

#### Аналіз за МУКНП із даними дослідження ENDEAR (нусінерсен)

*Виживання без події.* Аналіз результатів МУКНП виживання без події показав вищу ефективність рисдипламу порівняно з нусінерсеном або кращою (оптимальною) підтримуючою терапією (ОПТ) (група контролю в ENDEAR): відносний ризик (ВР) 0,23; довірчий інтервал (ДІ) 95% 0,00-0,66 та ВР 0,11; ДІ 95% 0,00-0,30 відповідно (рис. 1; табл. 2).

*Аналіз етапів розвитку рухів.* Аналіз загальної відповіді на лікування за руховою шкалою розвитку новонароджених Хаммерсміта, друга секція (HINE-2) із застосуванням МУКНП показав більшу ефективність рисдипламу порівняно з нусінерсеном (відношення шансів (ВШ) 5,79; 95% ДІ 0,98-46,19) та ОПТ (ВШ 379,71; 95% ДІ 75,19-1070,54) (рис. 2; табл. 3). Згідно з аналізом із використанням МУКНП здатності сидіти також виявлено вищу ефективність рисдипламу порівняно з нусінерсеном (ВШ 9,22; ДІ 95% 2,62-29,06) та ОПТ (ВШ 62,66; ДІ 95% 21,39-154,41) (рис. 3).

НПМЛ щодо несприятливих явищ (НЯ) не проводили, проте:

- станом на 02.2019 р. за результатами I частини FIREFISH не було виявлено НЯ, пов'язаних із застосуванням препарату, які призвели б до припинення лікування у будь-яких пацієнтів [13];
- НЯ асоціювалися з основним захворюванням [13]; у дослідженні ENDEAR частота та тяжкість НЯ були подібними у групі приймання лікарського засобу та контрольній групі [5].

#### Аналіз за МУКНП із даними дослідження CL-101 (онасемноген абепарвовек)

Застосування МУКНП стосовно даних I частини дослідження FIREFISH та збірних даних дослідження CL-101 не було можливим через відсутність перекриття середніх значень та діапазонів. Узгодження даних I частини FIREFISH із даними CL-101 показало ЕРВ 1,8 (*див. Додаток*).

Передбачалося, що неузгоджене порівняння може бути необ'єктивним на користь онасемногену абепарвовеку внаслідок:

- молодшого віку пацієнтів на момент початку терапії;
- різниці у тривалості хвороби перед стартом лікування;
- вищих загальних оцінок за тестом дитячої лікарні Філадельфії для оцінки рухових функцій у новонароджених із нейром'язовими захворюваннями (CHOP-INTEND) на початковому рівні.

### Обмеження МУКНП

1. Без включення усіх прогностичних та предикторних факторів результати є необ'єктивними.
2. Для МУКНП не були враховані потенційні зміни, які з часом вносяться до стандартного лікування.
3. Аналізи основних досягнень щодо рухової функції за шкалою HINE-2 виконували на 365-й день дослідження FIREFISH порівняно зі станом на 183, 302 або 394-й день дослідження ENDEAR (яке тимчасово припинене) [5].
4. Аналіз чутливості із застосуванням даних, які були отримані раніше з I частини дослідження FIREFISH (збір даних припинено 7 вересня 2018 р.) показав подібну тенденцію, проте з більшою невизначеністю (*див. Додаток*) [14].
5. МУКНП призвів до зменшення розміру вибірки внаслідок процесу повторного зважування даних. Це збільшує невизначеність у результатах.
6. Зіставлення з даними дослідження із використанням препарату порівняння дає підстави вважати, що популяція є цільовою.

### Висновки

1. Попередні результати дозволяють припустити, що терапія рисдипламом у разі СМА із раннім дебютом може сприяти тривалішому виживанню без події порівняно з нусінерсеном або ОПТ.

Табл. 1. **Вихідні характеристики перед узгодженням даних**

| Вихідні характеристики | Рисдиплам (FIREFISH I частина) [1] n=21 | Нусінерсен та ОПТ (ENDEAR) [2, 5] n=121 | Онасемноген абепарвовек (CL-101) [3, 6] n=12 |
|---|---|---|---|
| **Середній вік на момент введення першої дози у днях (СВ, [діапазон])** | **178 (42 [102-213])** | **169 (НП [30-262])** | **~103[1] (НП 27-240])** |
| Жіноча стать, % | 71 | 55 | 58 |
| Європеоїдна раса, % | 81 | НП | 92 |
| Середній вік дебюту симптомів у тижнях (СВ, [діапазон]) | **8,1 (3,2 [4-13,1])** | 8,5 (НП [1-20]) | **~6,1[2] (НП [0-13])** |
| **Середня тривалість захворювання на момент скринінгу у днях (СВ, [діапазон])** | **104 (38 [37-163])** | **~94[3] (НП [0-181])** | НП |
| Середній вік на момент постановки діагнозу в тижнях (СВ, (діапазон) | 14,1 (5,8 [4-23,3]) | 14,3 (НП [0-30]) | ~8,6[4] (НП [0-19]) |
| **Середній бал за CHOP-INTEND (СВ [діапазон])** | **24 (6 [10-34])** | **27 (7,94 [НП])** | **28 (НП [12-50])** |
| Пацієнти на нутритивній підтримці: які не можуть ковтати / отримують харчування через шлунково-кишковий зонд | 5 | 10 | НП |
| Пацієнти на ШВЛ, % | 24 | 22 | 17 |
| Середній бал за шкалою HINE-2 (СВ, [діапазон]) | 1,0 (0,7 [0-3]) | 1,4 (1,2 [NR]) | НП |
| Частка пацієнтів із двома копіями гена SMN2, % | 100 | 100 | 100 |

*Примітки: [1] 3,4 місяця, [2] 1,4 місяця, [3] 13,2 тижня, [4] 60 днів.*
*Відповідні фактори узгодження виділені жирним шрифтом. Лікування рисдипламом, нусінерсеном та онасемногеном абепарвовеком завжди проводять у комбінації з ОСТ. Популяцію у групі ОСТ в аналізі взято із із групи контролю дослідження ENDEAR [5].*

Табл. 2. **Порівняння виживання без подій до та після узгодження**

| Препарат порівняння (дослідження) | Неузгоджене порівняння | | МУКНП | |
|---|---|---|---|---|
| | Кількість подій / розмір вибірки | ВР для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння* (95% ДІ) | Зважена кількість подій / середньозважена сума | ВР для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння* (95% ДІ) |
| Рисдиплам (I частина FIREFISH) | 3/21 | – | 2,26/15,87 | – |
| Нусінерсен (ENDEAR) | 31/80 | 0,25 (0,00-0,65) | 31/80 | 0,23 (0,00-0,66) |
| ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR) | 28/41 | 0,11 (0,00-0,29) | 28/41 | 0,11 (0,00-0,30) |

*Примітки: * ВР >1 вказує на перевагу рисдипламу перед препаратом порівняння. ДІ для формування бутстреп-вибірки підраховували для вибірок дослідження FIREFISH із розміром від n=1000. Для дослідження ENDEAR ДІ розраховували за методом Клоппера – Пірсона.*

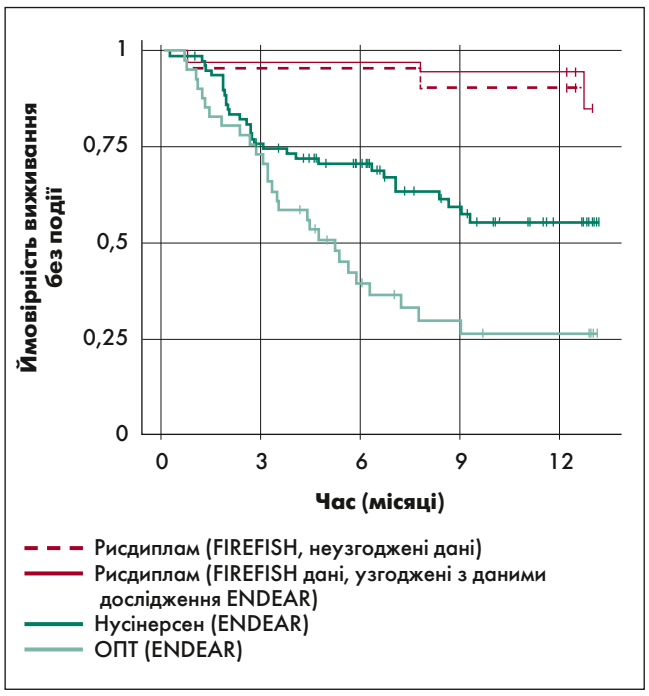


**Рис. 1. Криві Каплана – Мейера для виживання без події**

Примітки: Криві Каплана – Мейера з дослідження ENDEAR узяті з публікації R.S. Finkel et al. (2017) [5]. Для цілей аналізу пацієнти проходили цензурування через 13 місяців (адміністративне). Виживання без події визначали як виживання без постійної вентиляції легень. У дослідженні ENDEAR постійна вентиляція легень визначалась як трахеостомія або неінвазивна вентиляція легень протягом ≥16 год на добу впродовж >21 доби поспіль без розвитку гострої оборотної події.
У дослідженні FIREFISH постійна вентиляція легень визначалась як трахеостомія або BiPAP протягом ≥16 год на добу впродовж >3 тижнів поспіль або як постійна інтубація протягом >3 тижнів за відсутності / з усуненням гострої оборотної події. Лікування рисдипламом, нусінерсеном та онасемногеном абепарвовеком-ксайой завжди проводять разом з ОПТ. Популяцію ОПТ у цьому аналізі взято із групи контролю дослідження ENDEAR.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

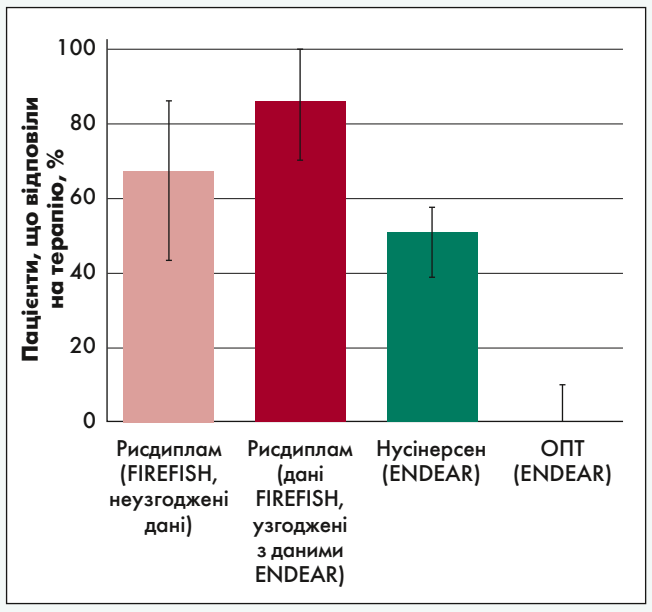


**Рис. 2. Частка пацієнтів, що відповіли на терапію, за шкалою HINE-2**

Табл. 3. **Відповідь на терапію за шкалою HINE-2**

| Препарат порівняння (дослідження) | Неузгоджене порівняння | | МУКНП | |
|---|---|---|---|---|
| | Пацієнти, що відповіли на терапію / розмір вибірки (% [95% ДІ]) | ВШ для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння (95% ДІ)[1] | Зважена к-ть пацієнтів, що відповіли на терапію / середньозважена сума (% [95% ДІ]) | ВШ для рисдипламу (95% ДІ)[1] |
| Рисдиплам (I частина FIREFISH) | 14/21 (67 [43-86]) | – | 13,59/15,87 (86 [70-100]) | – |
| Нусінерсен (ENDEAR) | 37/73 (51 [39-63]) | 1,95 (0,73-5,84) | 37/73 (51 [39-63]) | 5,79 (0,98-46,19) |
| ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR) | 0/37 (0 [0-9]) | 145,00 (57,00-396,43)[2] | 0/37 (0 [0-9]) | 379,71 (75,19-1070,54)[2] |

*Примітки: Вважалося, що немовлята демонстрували відповідь на етапах розвитку рухової функції, якщо вони відповідали таким двом критеріям: спостерігалося поліпшення принаймні за однією категорією (наприклад, збільшення бальної оцінки для контролю голови, перекочування, сидіння, здатності повзати чи ходити на ≥1 або ж щодо здатності відштовхуватися ногами на ≥2 бали або досягнення максимальної оцінки для здатності відштовхуватися ногами); кількість категорій, за якими спостерігалося поліпшення, була більшою за кількість категорій, згідно з якими наявне погіршення (наприклад, зменшення бальної оцінки для контролю голови, перекочування, сидіння, здатності повзати чи ходити на ≥1 бал або ж щодо здатності відштовхуватися ногами на ≥2 бали). Основні досягнення стосовно моторної функції у немовлят, залучених у дослідження ENDEAR (яке було тимчасово припинене) [5], оцінювали за шкалою HINE-2 на 183-й, 302-й або 394-й день та через 12 міс. після початку I частини FIREFISH. Немовлят, які померли або припинили участь у дослідженні, розглядали як таких, що не мали відповіді на лікування, незалежно від тривалості спостереження. [1] ВШ >1 вказувало на перевагу рисдипламу над препаратом порівняння.[2] ВШ розраховували із застосуванням половинної корекції (half-cell correction). ДІ для бутстреп-вибірок обраховували для вибірок дослідження FIREFISH із розміром від n=1000. Для ENDEAR ДІ розраховували за методом Клоппера – Пірсона.*

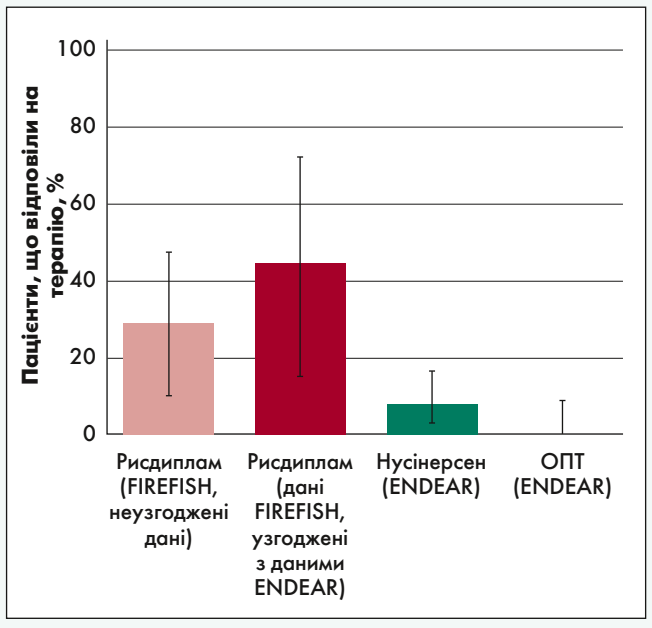


**Рис. 3. Здатність впевненно сидіти без підтримки та повертатися сидячи за шкалою HINE-2**

Табл. 4. **Здатність впевненно сидіти без підтримки та повертатися сидячи за шкалою HINE-2**

| Препарат порівняння (дослідження) | Неузгоджене порівняння | | МУКНП | |
|---|---|---|---|---|
| | Пацієнти, що відповіли на терапію / розмір вибірки (% [95% ДІ]) | ВШ для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння (95% ДІ)[1] | Зважена к-ть пацієнтів, що відповіли на терапію / середньозважена сума (% [95% ДІ]) | ВШ для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння (95% ДІ)[1] |
| Рисдиплам (I частина FIREFISH) | 6/21 (29 [10-48]) | – | 7,18/15,87 (45 [18-72]) | – |
| Нусінерсен (ENDEAR) | 6/73 (8 [3-17]) | 4,47 (1,18-10,15) | 6/73(8 [3-17]) | 9,22 (2,62-29,06) |
| ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR) | 0/37 (0 [0-9]) | 31,45 (9,62-68,48)[2] | 0/37 (0 [0-9]) | 62,66 (21,39-154,41)[2] |

*Примітки: Основні досягнення щодо рухової функції у немовлят оцінювали за HINE-2 на 183-й, 302-й або 394-й день у межах ENDEAR (яке було тимчасово припинене) [5], та на 365-й день у межах I частини FIREFISH. Немовлят, які померли або припинили участь у дослідженні, вважали такими, що не відповідали на лікування, незалежно від тривалості спостереження. [1] ВШ >1 вказує на перевагу рисдипламу над препаратом порівняння; ВШ розраховували із застосуванням половинної корекції (half-cell correction). ДІ для бутстреп-вибірок обраховували для вибірок дослідження FIREFISH із розміром від n=1000. Для ENDEAR ДІ розраховували за методом Клоппера – Пірсона.*

2. Застосування рисдипламу може також забезпечити кращі показники моторної функції та досягнення вікових рухових рубежів за шкалою HINE-2, ніж застосування нусінерсену або тільки ОПТ.
3. Нескорегований аналіз НПМЛ щодо рисдипламу та нусінерсену або ОПТ показав результати, подібні до таких для МУКНП.
4. Зіставлення з даними, отриманими для онасемногену абепарвовеку, виявилося неможливим через занадто великі відмінності у базових факторах, що впливають на результати.

## Література

1. ClinicalTrials.gov. NCT02913482. Accessed Sept 2019.
2. ClinicalTrials.gov. NCT02193074. Accessed Sept 2019.
3. ClinicalTrials.gov. NCT02122952. Accessed Sept 2019.
4. Phillippo D.M. et al. http://Nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/05/population-adjustment-TSD-FINAL.pdf. Accessed Sept 2019.
5. Finkel R.S. et al. // N Engl J Med. – 2017. – 377. – P. 1723-1732.
6. Mendell J.R. et al. // N Engl J Med. – 2017. – 377. – P. 1713-1722.
7. Farrar M.A. et al. // J Pediatr. – 2013. – 162. – P. 155-159.
8. Rudnik-Schoneborn S. et al. // Clin Genet. – 2009. – 76. – P. 168-178.
9. Aragon-Gawinska K. et al. // Neurology. – 2018. – 91: e1312-e1318.
10. Pechmann A. et al. // J Neuromuscul Dis. – 2018. – 5. – P. 135-143.
11. Oskoui M. et al. // Neurology. – 2007. – 69. – P. 1931-1936.
12. Ge X. et al. // J Child Neurol. – 2012. – 27. – P. 471-477.
13. Baranello G. et al. Data presented at Cure SMA 2019.
14. Baranello G. et al. Poster presented at WMS2018.

# Додаток

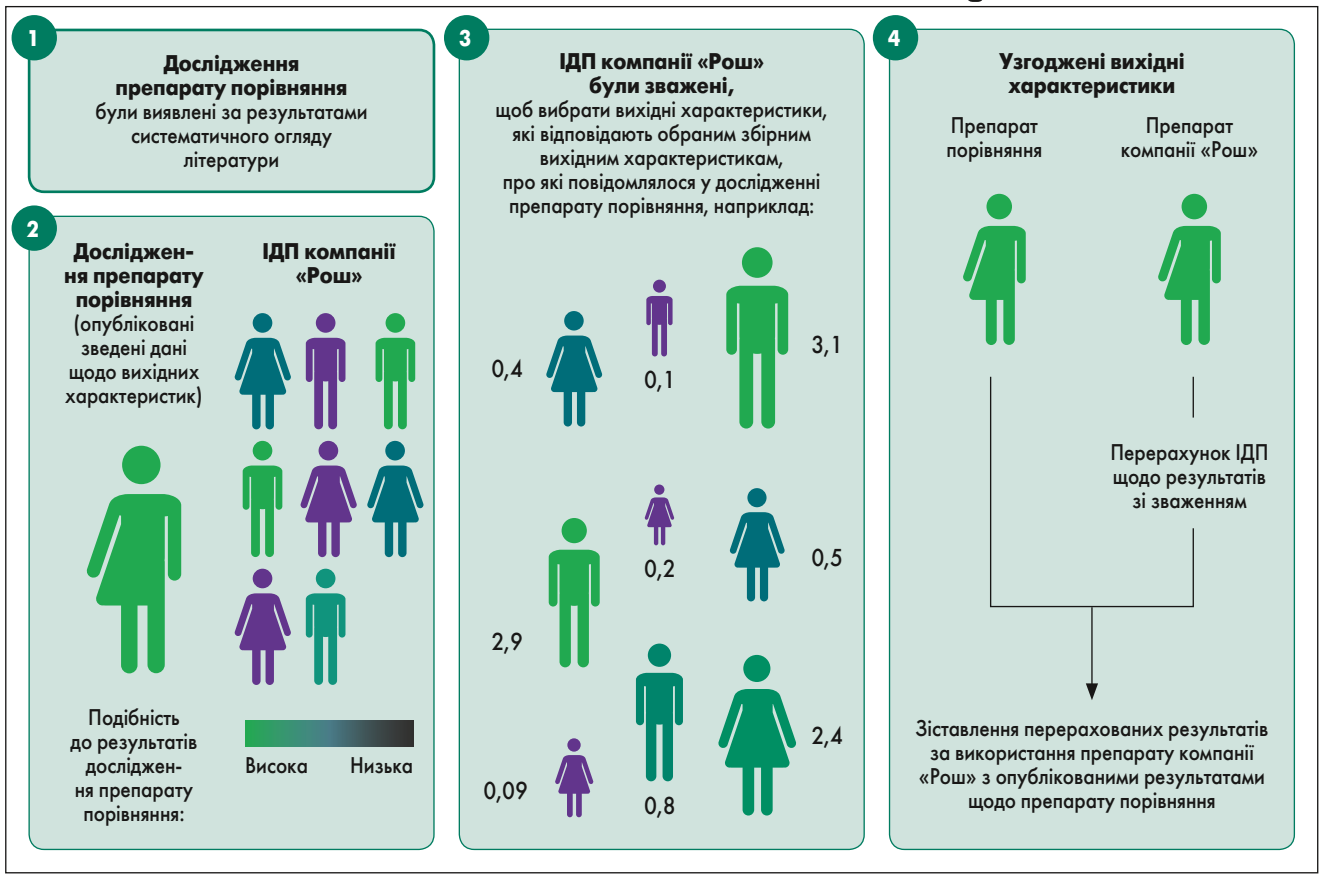


**Рис. 1. Процедура аналізу МУКНП [1]**

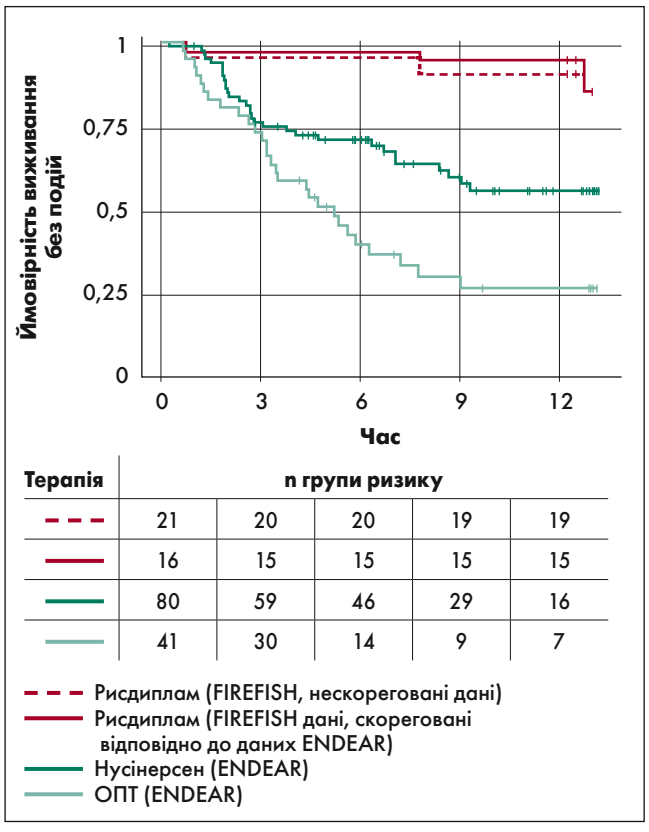


**Рис. 2. Аналіз МУКНП виживання без подій при використанні рисдипламу в I частині дослідження FIREFISH порівняно з даними дослідження ENDEAR, включно з кількістю осіб у групі ризику**

Табл. 1. **Порівняння вихідних характеристик популяцій пацієнтів у дослідженнях FIREFISH та ENDEAR до та після зіставлення**

| Дослідження | EPB | Дівчата (%) | Середній вік при введенні першої дози* (у днях) | Середній вік початку проявлення симптомів (у днях) | Середня тривалість симптомів* (у днях) | Середня загальна оцінка за CHOP-INTEND* | Середня загальна оцінка за HINE-2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Рисдиплам (FIREFISH) | 21 | 71 | 178 | 57 | 104 | 23,6 | 1,00 |
| Рисдиплам (повторне зваження даних для ENDEAR) | 21 (12,8) | 82 | 169 | 57 | 94 | 27,24 | 1,03 |
| Нусінерсен та ОПТ (ENDEAR) | 121 | 55 | 169 | 60 | 94 | 27,24 | 1,37 |

*Примітка: * Фактори зіставлення.*

Табл. 2. **Порівняння виживання без подій до та після узгодження**

| Препарат порівняння (дослідження) | Неузгоджене порівняння | | МУКНП | |
|---|---|---|---|---|
| | Кількість подій / розмір вибірки | ВР для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння* (95% ДІ) | Зважена кількість подій / середньозважена сума | ВР для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння* (95% ДІ) |
| Рисдиплам (I частина FIREFISH) | 3/21 | – | 2,26/15,87 | – |
| Нусінерсен (ENDEAR) | 13/80 | 0,73 (0,00-1,84) | 13/80 | **0,70 (0,00-1,96)** |
| ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR) | 16/41 | 0,27 (0,00-0,68) | 16/41 | **0,25 (0,00-0,71)** |

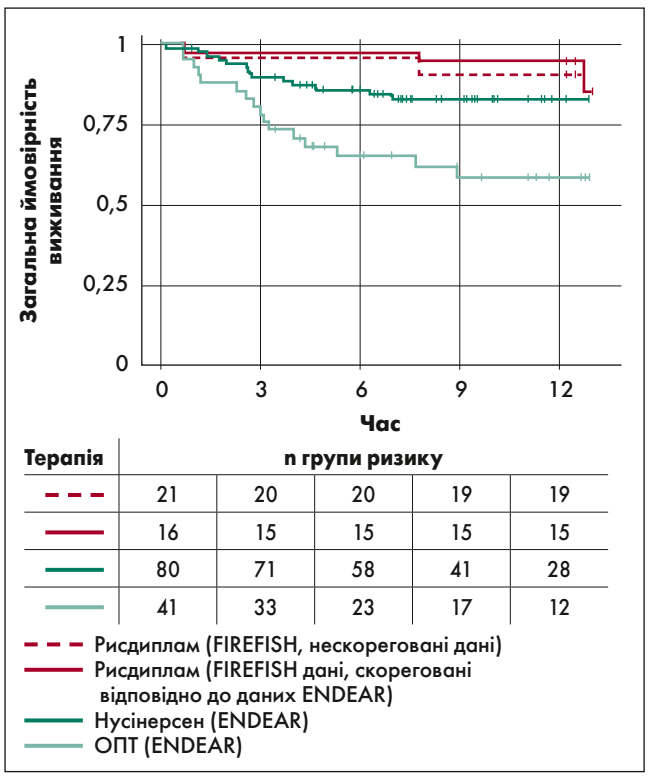


**Рис. 3. Аналіз МУКНП загального виживання у I частині дослідження FIREFISH порівняно з дослідженням ENDEAR**

Примітки: Криві Каплана – Мейера для дослідження ENDEAR узято з R.S. Finkel et al., 2017 [3]. З метою проведення цих аналізів пацієнти пройшли цензурування через 13 місяців (адміністративне). Виживання без події визначено як виживання без постійної вентиляції легень. У дослідженні ENDEAR постійна вентиляція легень визначалась як трахеостомія або неінвазивна вентиляція легень протягом ≥16 год на добу впродовж ≥21 доби без розвитку гострої оборотної події. У дослідженні FIREFISH постійна вентиляція легень визначалась як трахеостомія або вентиляція легень з двофазним позитивним тиском протягом ≥16 год на добу впродовж >3 тижнів поспіль, або постійна інтубація протягом >3 тижнів без розвитку чи після розрішення гострої оборотної події. Лікування рисдипламом, нусінерсеном та онасемногеном абепарвовеком-ксайой завжди проводять разом із ОПТ. Популяцію ОПТ для цього аналізу взято з групи контролю дослідження ENDEAR.

Табл. 3. **Аналіз МУКНП основних досягнень щодо моторної функції за шкалою HINE-2 протягом I частини дослідження FIREFISH (збір даних припинено 7 вересня 2018 р.) [14] порівняно з дослідженням ENDEAR**

| Препарат порівняння (дослідження) | Неузгоджене порівняння | | МУКНП | |
|---|---|---|---|---|
| | Пацієнти, що відповіли на терапію / розмір вибірки (% [95% ДІ]) | ВШ для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння (95% ДІ)[1] | Зважена к-ть пацієнтів, що відповіли на терапію / середньозважена сума (% [95% ДІ])** | ВШ для рисдипламу (95% ДІ)[1] |
| Рисдиплам (I частина FIREFISH) | 10/16 (63 [38-81]) | – | 9,26/12,30 (75 [44-100]) | – |
| Нусінерсен (ENDEAR) | 37/73 (51 [39-63]) | 1,62 (0,58-4,22) | 37/73 (51 [39-63]) | 2,97 (0,79-14,22) |
| ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR) | 0/37 (0 [0-9]) | 121,15 (46,43-289,29)[2] | 0/37 (0 [0-9]) | 207,20 (62,60-617,96)[2] |

*Примітки:[1] ВШ >1 вказує на перевагу рисдипламу перед препаратом порівняння;[2] ВШ розраховували із застосуванням половинної корекції (half-cell correction). Основні досягнення немовлят щодо моторної функції за шкалою HINE-2 в період з 183-го до 394-го дня. Немовлят, які померли або припинили участь у дослідженні, вважали такими, що не мали відповіді, незалежно від тривалості спостереження. Середня тривалість спостереження становила 8 місяців для дослідження FIREFISH (дата припинення збору даних – 7 вересня 2018 р. [14]) та 9 місяців для ENDEAR (тимчасово припинене[5]).*

Табл. 4. **Аналіз МУКНП відгуку здатності сидіти за шкалою HINE-2 протягом I частини дослідження FIREFISH (збір даних припинено 7 вересня) [14] порівняно з дослідженням ENDEAR**

| Препарат порівняння (дослідження) | Неузгоджене порівняння | | МУКНП | |
|---|---|---|---|---|
| | Пацієнти, що відповіли на терапію / розмір вибірки (% [95% ДІ]) | ВШ для рисдипламу при зіставленні з препаратом порівняння (95% ДІ)[1] | Зважена кількість к-ть пацієнтів, що відповіли на терапію / середньозважена сума (% [95% ДІ])** | ВШ для рисдипламу (95% ДІ)[1] |
| Рисдиплам (I частина FIREFISH) | 3/16 (19 [0-38]) | – | 5,40/12,30 (44 [0-74]) | – |
| Нусінерсен (ENDEAR) | 6/73 (8 [3-17]) | 2,58 (0,32-6,7) | 6/73 (8 [3-17]) | **8,73 (1,85-30,68)** |
| ОПТ (плацебо-контрольоване дослідження ENDEAR) | 0/37 (0 [0-9]) | 19,44 (2,27-46,43)[2] | 0/37 (0 [0-9]) | **59,72 (18,01-173,95)[2]** |

*Примітки: [1] ВШ >1 вказує на перевагу рисдипламу перед препаратом порівняння; [2] ВШ розраховували із застосуванням половинної корекції (half-cell correction). Основні досягнення немовлят щодо моторної функції за шкалою HINE-2 в період з 183-го до 394-го дня. Немовлят, які померли або припинили участь у дослідженні, вважали такими, що не мали відповіді, незалежно від тривалості спостереження. Середня тривалість спостереження становила 8 місяців для дослідження FIREFISH (дата припинення збору даних – 7 вересня 2018 р. [14]) та 9 місяців для ENDEAR (тимчасово припинене [5]).*

## Література

1. Nash P. et al. // Rheumatol Ther. – 2018. – 5. – P. 99-122.
2. Clinicaltrials.gov. NCT01839656. Accessed Sept 2019.
3. Finkel R.S. et al. // Lancet. – 2016. – 388. – P. 3017-3026.
4. Clinicaltrials.gov. NCT02193074. Accessed Sept 2019.
5. Finkel R.S. et al. // N Engl J Med. – 2017. – 377. – P. 1723-1732.
6. Clinicaltrials.gov. NCT02462759. Accessed Sept 2019.
7. Clinicaltrials.gov. NCT02386553. Accessed Sept 2019.
8. Clinicaltrials.gov. NCT02913482. Accessed Sept 2019.
9. Clinicaltrials.gov. NCT02913482. Accessed Sept 2019.
10. Mendell J.R. et al. // N Engl J Med. – 2017. – 377. – P. 1713-1721.
11. Clinicaltrials.gov. NCT03421977. Accessed Sept 2019;
12. Clinicaltrials.gov. NCT03306277. Accessed Sept 2019.
13. Clinicaltrials.gov. NCT02268552. Accessed Sept 2019.
14. Baranello G. et al. Poster presented at WMS2018.

*Підготувала* ***Наталія Купко***

M-UA-00000409

Roche

***Для людей, що живуть зі спінальною м'язовою атрофією, боротьба ніколи не зупиняється***

# Еврісді
## рисдиплам

**Тепер вони мають лікування, що працює так само наполегливо:**

- **у ЦНС і на периферії**
- **незалежно від типу СМА та віку пацієнта***
- **амбулаторно у домашніх умовах**

Пероральний розчин зі смаком полуниці

Введення дозатором перорально або через зонд чи гастростому

Застосування амбулаторно в домашніх умовах

***Лікування спінальної м'язової атрофії (СМА) у пацієнтів віком від 2 місяців**

**КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ** для медичного застосування лікарського засобу Еврісді (Evrysdi™). ***Склад:*** *діюча речовина:* рисдиплам (risdiplam); 1 пляшка містить містить 60 мг рисдипламу; 1 мл відновленого розчину містить 0,75 мг рисдипламу. **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. Код АТХ M09A X10. ***Фармакологічні властивості.*** Лікарський засіб Еврісді, порошок для орального розчину, містить рисдиплам, який є модифікатором сплайсингу попередника матричної РНК (пре-мРНК) гену, що кодує білок виживання мотонейронів 2 (SMN2). У клінічних дослідженнях Еврісді призводив 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 спінальної м'язової атрофії (СМА) у пацієнтів віком від 2 місяців. ***Протипоказання.*** Відсутні. *Застосування у період вагітності або годування груддю.* Відсутні належні дані щодо ризику для розвитку, асоційованого із застосуванням препарату Еврісді вагітним. У дослідженнях на тваринах застосування рисдипламу при вагітності або в пренатальний період, так і протягом годування груддю призводило до негативного впливу на розвиток при клінічно значущій експозиції лікарського засобу або експозиції лікарського засобу, що перевищує клінічну. *Годування груддю.* Немає інформації щодо присутності рисдипламу в молоці людини, впливу на немовлят, які отримують годування груддю, або впливу на вироблення молока. Слід враховувати користь грудного вигодовування для розвитку та здоров'я, а також клінічну потребу матері у лікуванні препаратом Еврісді та будь-які потенційні побічні ефекти препарату Еврісді або основного захворювання матері на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні. Тестування на вагітність рекомендується жінкам дітородного віку до початку лікування препаратом Еврісді. Необхідно порадити жінкам дітородного віку застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Еврісді та протягом щонайменше 1 місяця після отримання останньої дози. Безпліддя *Чоловіки.* Лікування препаратом Еврісді може порушувати фертильність у чоловіків. Пацієнти чоловічої статі можуть розглянути можливість збереження сперми до початку лікування. ***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 немовлята знаходяться на грудному вигодовуванні, препарат Еврісді необхідно прийняти після кормління грудьми. Еврісді не слід змішувати з молочною сумішшю чи молоком. Після прийому Еврісді необхідно випити води, щоб переконатися, що препарат повністю проковтнувся. 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 спостерігались у пацієнтів із пізнім початком СМА в дослідженні 2. Крім того, повідомляли про наступні побічні реакції: інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмонія, запор та блювання. ***Термін придатності.*** 24 місяці. **Умови зберігання.** Зберігати сухий порошок при температурі від 20 °С до 25 °С в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Зберігати відновлений оральний розчин в оригінальній пляшці бурштинового кольору з метою захисту від світла. Зберігати у холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморожувати. Викинути будь-який невикористаний об'єм через 64 дні після відновлення. Зберігати пляшку у вертикальному положенні з щільно закритою кришкою. **Дата останнього перегляду 23.10.2020.**
Інформацію надано у скороченому вигляді. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Еврісді (Наказ МОЗ України від 23.10.2020 р. № 2418, реєстраційне посвідчення № UA/18405/01/01)

Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна». Повідомити про побічні явища під час терапії лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на його якість 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*

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів у галузі охорони здоров'я

ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354304. *www.roche.ua*

M-UA-00000409

**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ**