

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
 prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2019 m. liepos
 įsakymo Nr.(1.4)1A–1128
 5 priedas

STANDARTIZUOTA FORMA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ POZICIJAI PATEIKTI	
Organizacijos pavadinimas	Lietuvos vaikų neurologų asociacija
Organizacijos teisinė forma	Asociacija
Formą užpildžiusio asmens kontaktai	Milda Dambrauskienė, tel. 861271970, el. p. milda.dambrauskiene@kaunoklinikos.lt
Vaistinio preparato pavadinimas (sugalvotas pavadinimas ir farmacinė forma)	Risdiplamas (Evrysdi) 0,75 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui
Indikacija (kokiai ligai ar būklei gydyti skirtas vaistas)	Risdiplamas skirtas 5q spinaline raumenų atrofija (SRA) sergantiems 2 mėnesių ir vyresniems pacientams, kuriems nustatyta klinikinė 1-ojo, 2-ojo ar 3-iojo tipo SRA diagnozė arba kurie turi nuo vienos iki keturių <i>SMN2</i> geno kopijų, gydyti.
Pareiškėjo pasiūlytas apribojimas	
Klausimyno pateikimo data	2021 m. rugpjūčio 31 d.
Ar rengiant šį atsakymą jums teikė pagalbą asmenys, kurie nepriklauso jūsų organizacijai? Prašome nurodyti visus asmenis, kurie padėjo parengti informaciją ir užpildyti šią formą.	
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Nervų ir raumenų ligų centro vadovė Eglė Sukockienė	
Kokios šiuo metu yra prieinamos gydymo galimybės indikacijai, kuriai ketinamas skirti vaistinis preparatas (įskaitant ir nemedikamentines priemones)? Prašome pažymėti, koks yra dominuojantis gydymo pasirinkimas ir kokiam gydymui yra teikiama pirmenybė? Paaškindite kodėl.	
Be risdiplamo, JAV ir Europos Sąjungoje šiuo metu registruoti dar du vaistai spinalinei raumenų atrofijai gydyti: <ol style="list-style-type: none"> 1. Nusinersenas – intratekaliai skiriamas priešsprasminis oligonukleotidas. Nusinersenas buvo pirmasis pasaulyje registruotas vaistas spinalinei raumenų atrofijai, 2018 metais Lietuvoje juo pradėti gydyti nepilnamečiai pacientai, sergantys SRA, todėl sukaupta didžiausia patirtis. Tačiau dėl vaisto vartojimo būdo (intratekalinėmis injekcijomis) jo skyrimas pacientams dėl įvairių priežasčių komplikuoatas ir geriamas preparatas (risdiplamas) būtų pirmo pasirinkimo. Nusinersenas tinkamas, jei pacientas alergiškas risdiplamui, netoleruoja geriamo vaisto dėl šalutinio poveikio virškinimo sistemai arba negalima užtikrinti reguliaraus vaisto vartojimo ir laikymo pagal gydytojo rekomendacijas. Iki 2020 metų rudens Lietuvoje SRA sergantys pacientai buvo gydomi tik nusinerseno injekcijomis. 2. Onasemnogenas abeparvovekas – genų terapijos preparatas, kurio sudėtyje esantis adenoasocijuotas virusas (AAV-9) naudojamas kaip transgeno vektorius ir taip užtikrinama nuolatinė SMN baltymo gamyba neuronuose. Šio vaisto indikacijos apima tik mažus vaikus, sveriančius iki 21 kg, todėl didžiajai daliai SRA sergančių pacientų nėra tinkamas. 	
Ar šiuo metu galioja kokios nors gydymo gairės ar yra rengiamos naujos, kuriose jau yra ar bus minimas analizuojamas vaistinis preparatas, ir kurios gali daryti įtaką analizuojamo vaisto	

skyrimo sąlygai? Jei galite, pateikite nuorodas į vertinamąjį vaistiniu preparatu gydomos ligos gydymo gaires
Spinalinės raumenų atrofijos gydymo gairių nėra. Pacientai prižiūrimi pagal tarptautinius visapusiškos priežiūros standartus, kurie buvo paskelbti dar iki vaistų registracijos, todėl apima tik daugiadalykę priežiūrą [1,2]. Į atnaujinamus standartus bus įtraukti ir medikamentiniai gydymo būdai.
Jei šis vaistinis preparatas bus kompensuojamas, kokius kitus (ar kitą) vaistinius (-į) preparatus (-ą) jis pakeis, jei bus skiriamas pagal siūlomą indikaciją ir pasiūlytą apribojimą?
Risdiplamas gali būti skiriamas vietoj nusinerseno.
Ar VVKT vertinamas vaistinis preparatas nurodytai indikacijai gali būti vertinamas kaip pranašesnis nei jau dabar skiriamas gydymas? Jei taip, kodėl?
Risdiplamas pasižymi keliais skirtumais, lyginant su šiuo metu registruotais kitais preparatais SRA gydyti: <ol style="list-style-type: none"> 1. Vartojamas per burną ar gastrostomą namuose, todėl išvengiama hospitalizacijų. 2. Nereikalingos intervencinės procedūros, išvengiama su jomis susijusių komplikacijų rizikos (kraujavimo, galvos skausmo, neuroinfekcijos po juosmeninės punkcijos ir kt.). 3. Išvengiama apšvitos, jei intratekalinės injekcijos procedūra atliekama rentgeno kontrolėje. 4. Išvengiama bendrinės nejautos, kuri taikoma atliekant nusinerseno injekcijas, ir su ja susijusių komplikacijų. 5. Risdiplamas neturi šalutinio poveikio inkstų funkcijai ir krešumo rodikliams. 6. Skirtingai nuo kitų dviejų preparatų, risdiplamas veikia ne tik centrinėje nervų sistemoje, bet ir periferiniuose audiniuose. Klinikinių tyrimų metu įrodyta, kad po 4 savaitių kraujyje SMN baltymo koncentracija padidėja du kartus ir išlieka tęsiant gydymą.
Prašome apibūdinti, kaip siūlomas vaistinis preparatas būtų vartojamas klinikinėje, kasdienėje praktikoje (pavyzdžiui, apibūdinkite vieną ar kelias (kiek galite) kliniškes situacijas, kuriose skirti analizuojamą vaistą būtų labai tikslinga ar labiau naudinga nei dabar skiriamą gydymą).
<ol style="list-style-type: none"> 1. Esant sutrikusiai smegenų skysčio apytakai ir kai yra kitų kontraindikacijų juosmeninei punkcijai. Aprašyta atveju, kai nusinerseno skyrimas buvo susijęs su hidrocefalijos išsivystymu. 2. Pandemijos metu, kai paciento hospitalizavimas reguliarioms intervencinėms procedūroms yra sudėtingas dėl logistikos bei didesnės rizikos užsikrėsti infekcija. 3. Pacientams, turintiems didelio laipsnio skoliozę (stuburo iškrypimą) ar po atliktos ortopedinės stuburo operacijos, kai dėl metalinių konstrukcijų sudėtinga pasiekti povoratinklinę ertmę ir sušvirkšti vaistą intratekaliai. 4. Kai paciento transportavimas dėl sunkios būklės (pvz., ribotas mobilumas, taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija) yra sudėtingas.
Ar yra papildomos informacijos, kuri gali būti svarbi šio vaisto vartojimui Lietuvoje (pavyzdžiui, gal šio vaisto saugumui ar/ir efektyvumui stebėti reikia specifinių tyrimų, kurie nėra plačiai atliekami Lietuvoje ar kita) ir į ką derėtų atkreipti dėmesį?
Vaisto logistika: tirpalas ruošiamas lignoninės vaistinėje ir galioja 2 mėnesius, todėl 6 kartus per metus pacientas ar jo artimieji turi atvykti į gydymo įstaigą pasiimti vaistų. Atokiau nuo lignoninės gyvenantiems, sunkios būklės artimuosius slaugantiems asmenims tai sukelia papildomų sunkumų, todėl ateityje būtų tikslinga šį klausimą spręsti užtikrinant paruošto vaisto tiekimą arčiau namų (į artimiausią vaistinę ar gydymo įstaigą).
Paašškinkite, kaip vertinamas vaistas padėtų pagerinti pacientų, kurie iki šiol negavo pakankamo, efektyvaus gydymo, būklę.
Kūdikams, sergantiems sunkiausia SRA forma, risdiplamas suteikia galimybę: 1) įgyti motorinių įgūdžių, 2) išvengti kvėpavimo sutrikimo, dėl kurio būtų reikalinga tracheostoma ir nuolatinė plaučių ventiliacija, 3) išsaugoti rijimo funkciją ir išvengti gastrostomos suformavimo.

Vėlesnės pradžios SRA sergantiems vyresniems pacientams gydymas padeda 1) sustabdyti ligos progresavimą, 2) sustiprinti viršutinę kūno dalį (galvos kontrolę, rankų funkciją), 3) ilgiau išsaugoti kuo daugiau savarankiškumo, 4) turėti daugiau ištvermės, ilgiau nepavargti, 5) išvengti kvėpavimo funkcijos blogėjimo ir pagalbinių priemonių poreikio, 6) atitolinti kontraktūrų, skoliozės progresavimą.

Ligos paplitimas: jei žinote, prašome pateikti skaičių pacientų, kuriems Lietuvoje galėtų būti skiriamas gydymas nagrinėjamu vaistu.

Šiuo metu Lietuvoje žinomi 14 vaikų, sergančių spinaline raumenų atrofija, kurie vyresni nei 2 mėnesiai, ir 20 suaugusių pacientų, kuriems galėtų būti skiriamas gydymas vaistu risdiplamu.

Kokios klinikinių tyrimų baigtys yra svarbios vertinant šio vaisto efektyvumą? Kodėl?

Risdiplamo veiksmingumas gydant pacientus, sergančius I tipo SRA ir vėlesnės pradžios (II ir III tipo) SRA, buvo įvertintas atlikus du pagrindžiamuosius klinikinius tyrimus (FIREFISH ir SUNFISH). Bendrieji šių tyrimų duomenys pagrindžia risdiplamo veiksmingumą SRA sergantiems pacientams. Taip pat tyrimų metu įrodyta, kad risdiplamas yra saugus ir gerai toleruojamas.

FIREFISH tyrimas buvo atvirasis dviejų dalių tyrimas, skirtas ištirti risdiplamo veiksmingumą, saugumą, farmakokinetiką ir farmakodinamiką simptomine I tipo SRA sergantiems pacientams, kuriems genetiškai patvirtinta liga su dviem SMN2 geno kopijomis. Pirmoji FIREFISH tyrimo dalis buvo atliekama kaip dozės nustatymo tyrimo dalis. Į šį tyrimą įtrauktas 21 kūdikis nuo 1 iki 7 mėnesių, sergantis I tipo SRA. Pirmosios FIREFISH tyrimo dalies rezultatai 2021 metų kovo mėnesį publikuoti žurnale “The New England Journal of Medicine” [3]. Į mažos dozės grupę įtraukti keturi kūdikiai (gydyti 0,08 mg/kg per dieną doze), o į didesnės – septyniolika, kurie gavo galutinę 0,2 mg/kg per dieną dozę. Vidutinė pradinė SMN baltymo koncentracija kraujyje siekė 1,31 ng/ml mažos dozės kohortoje ir 2,54 ng/ml – didesnės dozės kohortoje. Po 12 mėnesių gydymo vidutinės reikšmės atitinkamai padidėjo iki 3,05 ng/ml ir 5,66 ng/ml. Tai yra, mažos dozės grupėje padidėjo vidutiniškai 3,0 kartus, o didesnės dozės grupėje – 1,9 karto [3].

Iš viso 17 pacientų buvo skirta terapinė risdiplamo dozė (tokia dozė buvo parinkta antrajai tyrimo daliai). Po 12 mėnesių trukmės gydymo 41 proc. šių pacientų (7 iš 17) gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes. Po 24 mėnesių trukmės gydymo dar 3 pacientai, kuriems buvo skirta terapinė vaistinio preparato dozė, gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes, taigi iš viso ši motorinių įgūdžių vystymosi etapą pasiekė 10 pacientų (59 proc.). Po 12 mėnesių trukmės gydymo 90 proc. pacientų (19 iš 21) buvo gyvi, jiems nereikėjo nuolatinės plaučių ventilacijos. Po mažiausiai 24 mėnesių trukmės gydymo 81 proc. pacientų (17 iš 21) buvo gyvi, jiems nebuvo nustatyta reiškinų ir jie išgyveno iki 28 mėnesių amžiaus ar ilgiau [4]. Nė vienas pacientas neprarado rijimo funkcijos. Netiesioginio klinikinių tyrimų rezultatų palyginimo metu nustatyta, kad I tipo SRA sergantiems pacientams risdiplamas buvo saugesnis arba panašiai saugus kaip ir nusinersenas.

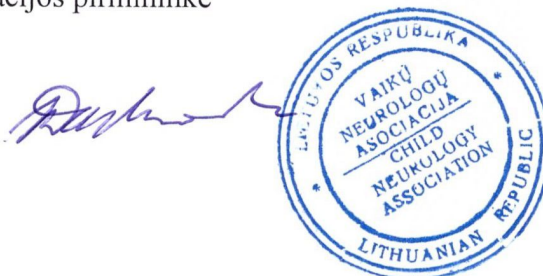
Antrosios FIREFISH tyrimo dalies rezultatai paskelbti žurnale “The New England Journal of Medicine” 2021 m. liepos 29 d. [5]. Visi likę gyvi vaikai, išskyrus vieną, vertinant pagal CHOP-INTEND skalę, pasiekė kliniškai reikšmingą bent 4 balų padidėjimą, o 56% kūdikių CHOP-INTEND skalėje pasiekė 40 balų ar daugiau. Natūralios ligos eigos atveju dinamikoje funkcinė būklė tik blogėja.

Risdiplamo veiksmingumas gydant vėlesnės pradžios SRA sergančius pacientus pagrįstas SUNFISH tyrimo rezultatais. Į 1-ąją tyrimo dalį buvo įtrauktas 2-25 metų amžiaus 51 pacientas, sirgęs 2-ojo arba 3-iojo tipų SRA (įskaitant 7 vaikštančius pacientus). Po 1 metų trukmės gydymo nustatytas kliniškai reikšmingas motorikos funkcijos pagerėjimas MFM32 skalėje, kai vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių buvo 2,7 balo (95 % PI: 1,5; 3,8). Būklės pagerėjimas MFM32 skalėje išliko iki 2 metų trukmės gydymo laikotarpiu (vidutinis pokytis 2,7 balo [95 % PI: 1,2; 4,2]) [4].

Pažymėkite, ar yra galimas interesų konfliktas, susijęs su vaistu, kuris yra analizuojamas, ar su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos šis vaistinis preparatas galėtų pakeisti.
UAB „Roche Lietuva“ yra suteikusi finansinę paramą Lietuvos vaikų neurologų asociacijai.
Kita papildoma informacija, kuri yra svarbi vaistinio preparato paraiškai vertinti.
Šiuo metu vaistą risdiplamą pagal „Vilties programą“ vartoja 19 pacientų nuo 1 iki 51 metų, kurie prižiūrimi Kauno klinikų Nervų ir raumenų ligų centre. Visi pacientai (9 vaikai ir 10 suaugusiųjų) gydymą toleruoja gerai, jų funkcinė būklė stabili arba palaipsniui gerėjanti.
Ar sutinkate, kad ši forma būtų įtraukta į galutinį vaistinio preparato vertinimo protokolą?
Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/>
Ar sutinkate, kad esant neaiškumų, su jumis papildomai susisiektų VVKT specialistai?
Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/>
Priedai: Organizacijos finansinės ir veiklos ataskaitos
Kiti priedai

Lietuvos vaikų neurologų asociacijos pirmininkė

Milda Dambrauskienė



Literatūra

1. Mercuri E, Finkel RS, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord. 2018 Feb;28(2):103-115.
2. Finkel RS, Mercuri E, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord. 2018 Mar;28(3):197-207.
3. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2021;384(10):915-923.
4. Vaisto charakteristikų santrauka: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_lt.pdf
5. Darras BT, Masson R, et al. FIREFISH Working Group. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):427-435.