

### Преимственность в ведении пациентов со СМА: от детского невролога во взрослую жизнь (Иллариошкин С.Н.)

---

Клинические подтипы спинальной мышечной атрофии 5q:

- тип 0 (внутриутробный);
- тип I (болезнь Верднига-Гоффмана) – дебют до 6 мес.;
- тип II (болезнь Дубовица) – дебют в 6-18 мес.;
- тип III (юношеская форма, болезнь Кугельберга-Веландер) – дебют в возрасте от 18 мес. до 20 лет;
- тип IV – начало на 3-4-м десятилетии жизни.

Применение особых малых молекул (препарата рисдиплам) или других сходных соединений, взаимодействующих с пре-мРНК и активирующих корректный сплайсинг 7-го экзона гена SMN2, способно ↑ синтез функционального белка SMN.

#### **Исследование FIREFISH (часть II)**

На фоне терапии препаратом рисдиплам (Эврисди®) у детей со СМА I типа наблюдалось значительное ↑ «бессобытийной» выживаемости: 93% больных к окончанию 12-мес. периода наблюдения были все еще живы.

#### **Farrar MA, Kiernan MC. The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges. Neurotherapeutics. 2015 Apr;12(2):290-302**

Патология изменений при СМА 5q одинакова у всех типов заболевания, при любом количестве копий SMN2 и возрасте манифестации.

Результаты лечения СМА препаратом рисдиплам (Эврисди®) показывают значительное, статистически значимое улучшение общих двигательных функций и функций верхних конечностей у детей, подростков и взрослых со СМА II и III типов.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврисди® (порошок для приготовления раствора для приема внутрь). Регистрационный номер ЛП-006602 от 26.11.2020 г.

#### **Особенности препарата рисдиплам (Эврисди®), имеющие важное значения для лечения пациентов со СМА взрослого возраста**

- Единственный на сегодняшний день препарат для лечения СМА, имеющий (+) результаты в крупных многоцентровых клинических исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность во взрослой популяции (исследование SUNFISH – до 25 лет, JEWELFISH – до 60 лет).
- Обладает системным эффектом, ↑ уровень белка SMN как в ЦНС, так и в периферических тканях.
- Пероральный путь введения позволяет применять препарат в амбулаторных условиях и избежать сложностей и осложнений, связанных с регулярным инвазивным введением.

**Wan HWY, Carey KA et al. "Getting ready for the adult world": how adults with spinal**

***muscular atrophy perceive and experience healthcare, transition and well-being. Orphanet J Rare Dis. 2019 Apr 2;14(1):74***

Переход от педиатрического к взрослому специализированному медицинскому обслуживанию пациентов со СМА может быть осложнен отсутствием структур и вспомогательных программ перехода. Могут быть следующие сложности:

- обучение ориентированию в новой и сложной системе здравоохранения;
- взаимодействие со специалистами узкого профиля;
- различия в предоставлении информации и ожиданиях с усиленным акцентом на самопомощь и координирование лечения;
- идентификация и доступ к специализированным клиникам для лечения взрослых пациентов со СМА;
- доступные услуги могут показаться недостаточными по сравнению с педиатрическими услугами.

Мультидисциплинарный подход имеет крайне важное значение для плавного перехода от педиатрического звена во взрослую сеть.

***McGovern E, Pringsheim T et al. Transitional Care for Young People with Neurological Disorders: A Scoping Review with A Focus on Patients with Movement Disorders. Mov Disord. 2021 Jun;36(6):1316-1324***

Переход пациента от детского невролога во взрослое звено здравоохранения – общая проблема наблюдения за больными с хроническими неврологическими заболеваниями (итоги анализа 64-х публикаций, посвященных проблемам перехода «во взрослую жизнь» пациентов с двигательными расстройствами).

**Проблемы, возникающие в процессе передачи пациентов со СМА от детского невролога под наблюдение взрослого**

- Переход от «семейной» системы, в рамках которой под наблюдением лечащего врача находится вся семья, к преимущественно пациент-ориентированной (индивидуальной) системе «взрослой» медицины.
- В силу ограниченности ресурсов здравоохранения актуален вопрос обеспечения мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов со СМА на базе одного учреждения.
- До недавнего времени пациенты со СМА обычно наблюдались лишь специалистами паллиативной помощи и не обращались к неврологам общего профиля, т.к. регулярные осмотры у последних практически не влияли на ведение больных, а доступ к консультациям специализированных неврологов, занимающихся СМА, ограничен (у ряда пациентов сформировалось нежелание поддерживать регулярные контакты с врачами).
- В настоящее время юридически не проработаны критерии назначения препарата «по жизненным показаниям». Это особенно актуально в случае взрослых пациентов со СМА, для которых показания к применению того или иного препарата остаются пока наиболее «размытыми».

*Опыт ФГБНУ "Научный центр неврологии"*

1. Проводится количественная оценка жизненно важных функций (в первую очередь функции внешнего дыхания – показатели ЖЕЛ, газов крови и др.);
2. По итогам оценки врачебной комиссией принимается консолидированное решение о наличии или отсутствии у больного в данный момент времени непосредственных жизнеугрожающих проблем.

- В настоящее время МЗ РФ утверждены клинические рекомендации по ведению пациентов

только для детей со СМА, что может создавать дополнительные организационные трудности для назначения препаратов больным со СМА II-IV типов.

В данный момент ФГБНУ "Научный центр неврологии" совместно с другими учреждениями разрабатываются клинические рекомендации для пациентов со взрослыми формами СМА.

*Brown LW. Medical transition from pediatric to adult care in neurology. Practical Neurology. 2020*

*Данные из личного архива д.м.н. проф. Иллариошкина С.Н., 2021 г.*

### **Важнейшие направления в совершенствовании системы ведения пациентов со СМА**

- Обеспечение возможности тесного взаимодействия детских и взрослых неврологов, создание условий и организационных форм для такого взаимодействия
- Решение правовых проблем с прямым участием ведущих специалистов (неврологов, генетиков), семей пациентов, законодателей, юристов, представителей общественности
- Масштабная образовательная деятельность по вопросам ведения пациентов со СМА различного возраста среди работников здравоохранения

Совершенствование системы преемственности в ведении пациентов со СМА важно для успешного развития и других подходов к терапии заболевания.

### **Заключение**

Создание стройной, единой системы помощи и сопровождения пациентов со СМА на всех стадиях заболевания и при всех сроках его манифестации (от младенческого до взрослого возраста) позволит:

- решать вопросы рационального назначения имеющихся препаратов;
- определять источники финансирования дорогостоящей терапии СМА;
- оперативно решать вопросы квалифицированного наблюдения за больными и их семьями в специализированных центрах нервно-мышечных заболеваний;
- решать вопросы этапной целенаправленной реабилитации, своевременной психологической и юридической поддержки семей, отягощенных СМА.

## **Аспекты применения препарата рисдиплам в реальной клинической практике (Селиверстов Ю.А.)**

В настоящее время подходы к патогенетической терапии СМА можно разделить на 2 группы:

1. Терапия, направленная на продукт гена SMN2 – модификаторы сплайсинга SMN2:
  - антисмысловые олигонуклеотиды (интратекальное введение в стационарных условиях);
  - малые молекулы (пероральный прием в амбулаторных условиях).
2. Терапия, направленная на продукт гена SMN1 – заместительная генотерапия (в/в введение в стационарных условиях).

*Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. J Clin Med. 2020 Jul 13;9(7):2222*

**Рисдиплам (Эврисди®)** в 2021 г. был включён в утвержденные МЗ РФ обновленные клинические рекомендации по лечению СМА у детей:

- Рекомендуется патогенетическую терапию начинать как можно раньше всем пациентам со

СМА 5q после постановки клинического диагноза с обязательным генетическим подтверждением. (А)\*

• Рекомендуется применение препарата рисдиплам пациентам с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q с 2 и > копиями гена SMN2, клинически соответствующим СМА I типа в качестве патогенетической терапии заболевания. (В)

• Рекомендуется применение препарата рисдиплам пациентам с генетически подтвержденным диагнозом СМА 5q, клинически соответствующим СМА II или III типа в качестве патогенетической терапии заболевания. (А)

*\*Уровень убедительности рекомендаций*

**Рисдиплам (Эврисди®)** был разработан для того, чтобы изменить прогрессирующее течение СМА с помощью воздействия на ген SMN2.

• Малая молекула, проходит через гематоэнцефалический барьер и ↑ количество производимого функционального белка SMN как в ЦНС, так и в периферических тканях.

• Модификатор сплайсинга гена SMN2 включает экзон 7 в мРНК. В норме он исключается в процессе транскрипции.

• Пероральный прием 1 р/сут приводит к устойчивому ↑ количества производимого функционального и стабильного белка SMN.

*Poirier A, Weetall M et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. Pharmacol Res Perspect. 2018 Nov*

*29;6(6):e00447*

Программа клинических исследований препарата рисдиплам (Эврисди®) специально разработана для охвата широкого круга пациентов со СМА (n>450 пациентов\* со СМА I, II, III типов, с периода новорожденности до возраста 60 лет):

- с разной степенью тяжести заболевания и разным уровнем функциональных способностей;
- с наличием или отсутствием контрактур и сколиоза (включая тяжелые формы);
- ходячие и не способные ходить;
- ранее не получавшие лечение и после предшествующей патогенетической терапии иными препаратами.

*\*Данные на 7.12.2020 г.*

**Рисдиплам (Эврисди®)** исследуется в широкой популяции пациентов со СМА, отражающей фенотипы пациентов из реальной клинической практики

#### **RAINBOWFISH**

- Доклиническая СМА
- С рождения и до ~ 6 недель
- Эффективность и безопасность (n=25)

#### **FIREFISH**

- СМА I типа
- 1-7 мес.
- Поиск дозы (n=21)
- Эффективность и безопасность (n=41)

#### **SUNFISH**

- СМА II и III типа
- 2-25 лет
- Поиск дозы (n=51)
- Эффективность и безопасность (n=180)

#### **JEWELFISH**

- СМА I, II и III типа
- 6 мес.-60 лет
- Ранее получавшие лечение СМА
- ФК/ФД и безопасность (n=174)

*ФК - фармакокинетика, ФД - фармакодинамика*

По данным исследований FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH, на фоне приема препарата Эврисди® у пациентов всех возрастных групп на 4-й неделе отмечалось ↑ уровня белка SMN > чем в 2 раза, которое сохранялось в течение 12 мес. лечения.

Каких значимых исходов патогенетического лечения можно ожидать у младенцев со СМА I типа?

- Улучшение общей выживаемости, моторной и бульбарной функций
- ↓ частоты госпитализаций

*Мнение лектора*

### **Исследование FIREFISH (часть II)**

Результаты спустя 24 мес. лечения препаратом Эврисди®:

- 93% младенцев были живы, у 83% не наблюдалось событий;
- 61% младенцев были способны сидеть без поддержки в течение 5 сек. на 24-й месяц лечения по шкале BSID- III\*;
- 95% выживших детей сохраняли способность глотать;
- 34% всех детей не нуждались в госпитализации в течение 24 мес. лечения;
- Лечение препаратом рисдиплам продолжило улучшать развитие двигательной функции;
- Младенцы продолжали достигать основных этапов развития двигательной функции, таких как сидение и стояние с поддержкой, что было бы невозможно в случае отсутствия лечения;
- Данные по безопасности, связанные с препаратом, не привели к досрочному прекращению участия в исследовании.

*\*Шкала развития младенцев и детей Бейли*

### Каковы значимые исходы патогенетического лечения для людей, живущих со СМА II или III типа?

- Стабилизация заболевания
- Сохранение и улучшение моторной функции
- Позитивный эффект в разнообразной группе людей
- Позитивный эффект на повседневную деятельность

*Мнение лектора*

### **Исследование SUNFISH (часть II)**

- Препарат Эврисди® привел к улучшению двигательной функции через 12 мес. терапии по сравнению с плацебо согласно результатам оценки по шкалам MFM-32 (различие в среднем 1,55 балла) и RULM (различие в среднем 1,59 балла).
- Эврисди® способствовал ↑ степени самостоятельности в повседневной жизни согласно новой модели измерений SMAIS\*.
- Никакие данные по безопасности, связанные с лечением, не привели к долгосрочному прекращению исследования.

*Выводы*

- Препарат Эврисди® продемонстрировал (+) результаты в базовом плацебо-контролируемом исследовании в широкой популяции детей, подростков и взрослых, в т.ч. в группах, которые ранее были недостаточно представлены в клинических исследованиях.
- Эврисди® помогает обеспечить большую самостоятельность двигательной активности у пациентов со СМА II типа и неходячих пациентов со СМА III типа.

*\*Шкала SMAIS включает 29 пунктов, оценивающих степень самостоятельности при осуществлении повседневной деятельности, в т.ч. прием пищи при помощи рук,*

*вилки или ложки, чистку зубов, письмо/использование ручки.*

**JEWELFISH** – многоцентровое международное исследование, включившее широкую популяцию больных СМА (6 мес.-60 лет) и пациентов, которые получали предшествующую терапию, модифицирующую течение заболевания.

Почему пациенты принимали участие в исследовании JEWELFISH?

**Пациенты, ранее получавшие нусинерсен**

**Пациенты, ранее получавшие онасемноген абепарвовек**

- проблемы переносимости, связанные с лечением (интратекальное введение);
- ответ на терапию (недостаточная эффективность, потеря эффективности);
- пожелания лиц, обеспечивающих уход;
- другое (безопасность лечения, возмещение расходов на лечение и др.)
- ожидание дополнительного эффекта;
- пожелание лиц, обеспечивающих уход;
- недостаточная эффективность терапии

#### *Выводы JEWELFISH за 12 мес. терапии:*

- Ни один пациент не выбыл из исследования по причине НЯ, связанных с приемом препарата.
- Общий профиль НЯ был сходным как у пациентов, не получавших патогенетическую терапию СМА, так и у пациентов после предшествующей терапии.
- Наблюдалось ↑ уровня белка SMN<sup>></sup> чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Сходные данные получены и в исследованиях пациентов, не получавших патогенетическую терапию СМА.

*НЯ - нежелательные явления*

### **Применение препарата рисдиплам у взрослых пациентов со СМА**

Выводы на основании личного опыта врачей ФГБНУ "Научный центр неврологии"

- Хорошая переносимость
- Значительное улучшение качества жизни
- Начало эффекта уже в течение первых недель применения
- Вариабельность выраженности клинических улучшений
- Наблюдается улучшение не только двигательного характера
- Возможно возвращение утраченных в течение последних 12-18 мес. навыков/движений

### **Заключение**

- Программа исследований препарата рисдиплам (Эврисди®) включила широкую популяцию пациентов со СМА.
- На фоне приема препарата рисдиплам в двух опорных исследованиях (FIREFISH и SUNFISH) было отмечено улучшение двигательных функций.
- На фоне применения Эврисди® может происходить ↑ концентрации белка SMN как в ЦНС, так и в периферических тканях.
- Рисдиплам (Эврисди®) подтвердил профиль безопасности в 3-х клинических исследованиях.