

Данный выпуск образовательного материала предназначен для работников здравоохранения и был согласован с уполномоченными органами (Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор))

Данный материал представляет информацию о способах минимизации рисков развития нежелательных реакций, связанных с использованием препарата Вилтепсо® (МНН вилтоларсен). Вы можете объяснить пациенту наиболее важную информацию по безопасности препарата, включенную в образовательный материал для пациентов. Отчеты о нежелательных явлениях должны подаваться в соответствии с локальными нормативными требованиями по фармаконадзору.



Вилтепсо®
Вилтоларсен 250 мг

Раствор для инфузий 50 мг/мл

Важная информация по минимизации рисков — для медицинских работников

Противопоказания:

Вилтепсо противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью в анамнезе к любому ингредиенту лекарственного препарата

Данные сведения не имеют рекламного характера и предназначены для внимательного изучения перед назначением, выдачей и применением Вилтепсо®. Ниже приведена важная информация по минимизации рисков, связанных с применением Вилтепсо®. Перед началом терапии Вилтепсо® убедитесь, что каждый риск был тщательно рассмотрен и приняты соответствующие меры по его минимизации. Данная информация не заменяет ОХЛП (общую характеристику лекарственного препарата), которую следует внимательно изучить в полном объеме прежде, чем начинать лечение препаратом Вилтепсо®.

▼ Применение данного лекарственного средства подлежит дополнительному наблюдению. **НЕОБХОДИМО СООБЩАТЬ О ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ.**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +78 (800) 550- 99- 03, +7 (499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698-31-18

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

О нежелательных явлениях рекомендуется также сообщать в АО «Р-Фарм»

119421, Москва, ул. Берзарина, д.19. корпус 1

Тел.: +7 (495) 956-79-37

+7 (495) 956 79 38

e-mail: safety@rpharm.ru

Руководство по безопасному применению Вилтепсо®

Вилтепсо®, раствор для инфузий, 250 мг (МНН Вилтоларсен), представляет собой морфолиновый антисмысловый олигонуклеотид, разработанный для лечения мышечной дистрофии Дюшенна (МДД). Этот препарат стимулирует экспрессию белка дистрофина путем связывания с 53 экзоном пре-мРНК дистрофина и индуцирования пропуска 53 экзона.

В Японии и США заявки на регистрацию препарата Вилтепсо® были поданы в 2019 году, регистрационные удостоверения были получены в марте и июне 2020 года соответственно по процедуре условного раннего одобрения лекарственных средств с показанием к применению «у взрослых и детей для лечения мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) с подтвержденной мутацией гена DMD, у которых генетическое тестирование подтвердило наличие мутации гена дистрофина, поддающиеся лечению путем пропуска 53 экзона, с момента постановки диагноза».

В ходе клинических испытаний I/II фазы, проведенных в Японии, и клинических испытаний II фазы, проведенных в США и Канаде, было показано, что Вилтепсо® восстанавливает открытую рамку считывания в мРНК гена дистрофина путем пропуска 53 экзона, что индуцирует экспрессию функционального белка дистрофина. В ходе этих исследований были получены результаты, свидетельствующие о вкладе Вилтепсо® в синтез функционального белка дистрофина и в улучшение или поддержание двигательной функции у пациентов, получающих этот препарат. Кроме того, в этих клинических исследованиях не наблюдалось летальных исходов или нежелательных явлений, приводящих к прекращению приема препарата или снижению дозы.

Учитывая, что клиническое применение этого препарата на сегодняшний день ограничено, в реальной клинической практике после регистрации препарата могут возникнуть побочные реакции, не описанные при проведении клинических исследований.

Поэтому мы рекомендуем врачам и пациентам, принимающим препарат Вилтепсо®, убедиться в его правильном применении, обратившись к ОХЛП (общая характеристика лекарственного препарата) и к данному руководству.

Условия регистрации препарата:

- ✓ Для препарата Вилтепсо® разработан и внедрен план управления рисками, связанными с применением препарата
- ✓ Учитывая ограниченное число пациентов, которые на сегодняшний день участвовали в клинических исследованиях, на фоне терапии Вилтепсо® необходимо собирать дополнительную информацию о нежелательных явлениях путем тщательного сбора жалоб перед и после каждого введения препарата. Кроме того, требуется оперативный сбор данных о безопасности и эффективности, а также соответствующие меры для правильного применения этого препарата

Оглавление

О Вилтепсо®	5
1. Причины и патогенез миодистрофии Дюшенна (МДД)	5
2. Механизм действия Вилтепсо®	7
Терапия Вилтепсо®	10
1. Генетическое исследование	11
2. Консультация врача-генетика	13
3. Критерии назначения Вилтепсо®	14
4. Меры безопасности при назначении Вилтепсо®	14
5. Способ введения Вилтепсо®	16
6. Введение Вилтепсо® в домашних условиях	20
7. Другие меры предосторожности	20
Безопасность Вилтепсо®	22
1. Нежелательные реакции	22
2. Оценка безопасности при планировании управления рисками лекарственных средств	25
Вопросы и ответы	28
Список литературы	33

1. Причины и патогенез мышечной дистрофии Дюшенна (МДД)

Причины мышечной дистрофии Дюшенна (МДД)

МДД – наследственное, X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина, обычно поражающее мальчиков в детском возрасте [1]. МДД – врожденное, неуклонно прогрессирующее заболевание. В первые годы жизни ребенка, когда процессы синтеза мышечной массы преобладают над деструкцией, ребенок может отличаться от сверстников небольшим отставанием в физическом развитии. Однако к возрасту 3-5 лет, после пика формирования двигательных навыков, наступает период плавного регресса физической активности и примерно в возрасте 9-11 лет, без должного ухода и реабилитации, пациенты становятся неспособными самостоятельно ходить (переходят в неамбулаторную фазу). На поздней неамбулаторной стадии у пациентов отмечается тяжелая двигательная дисфункция, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, трудности с глотанием, отхаркиванием мокроты и желудочно-кишечные парезы. С прогрессированием заболевания, примерно на третьем десятилетии жизни, пациенты умирают от дыхательной или сердечной недостаточности. В последние годы средняя продолжительность и качество жизни пациентов с МДД была увеличена благодаря усовершенствованию медицинских методов, таких как лечение нарушений дыхания и сердечной недостаточности и разработке методов реабилитации и надлежащего ухода [2, 3].

Роль белка дистрофина

Ген дистрофина имеет 79 экзонов. Его мРНК имеет размер около 14kb, а синтезируемый белок состоит из 3685 аминокислот общей массой 427 кДа (рис. 1).

Дистрофин, связываясь одним своим концевым доменом с актиновыми нитями в цитоплазме миоцита (NT-конец), другим (СТ-конец) – с гликопротеином клеточной мембраны, образует дистрофин-ассоциированный саркогликановый комплекс (α -дистрогликан: α -DG) (рис. 2) [4,5]. Таким образом, функция белка дистрофина заключается в фиксации базальной мембраны путем формирования клеточного каркаса и поддержания структуры мышечных клеток. Концевые структуры белка, участвующие в образовании дистрофин-ассоциированного саркогликанового комплекса [N-концевой (NT), C-концевой (СТ)], необходимы для фиксации и поддержания структуры мышечных клеток. Область между концевыми доменами – «стержневой домен» белка – не менее важна. Она состоит из повторяющихся базовых структур белка. В результате действия Вилтепсо® и пропуска 53 экзона белок дистрофин становится короче на протяженность делеции, но сохраняет концевые домены. Таким образом, белок сохраняет свою функциональность, даже если промежуточная часть несколько укорочена, до тех пор, пока структуры обоих концевых доменов сохраняются [6].

Рисунок 1. Ген дистрофина здорового человека [7]

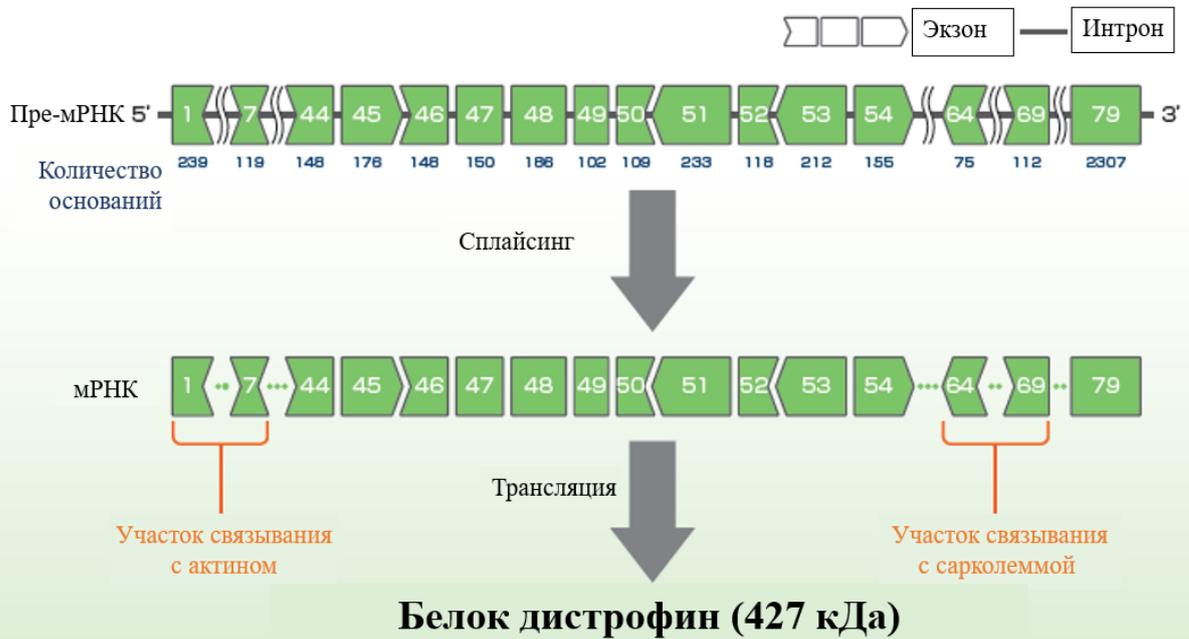
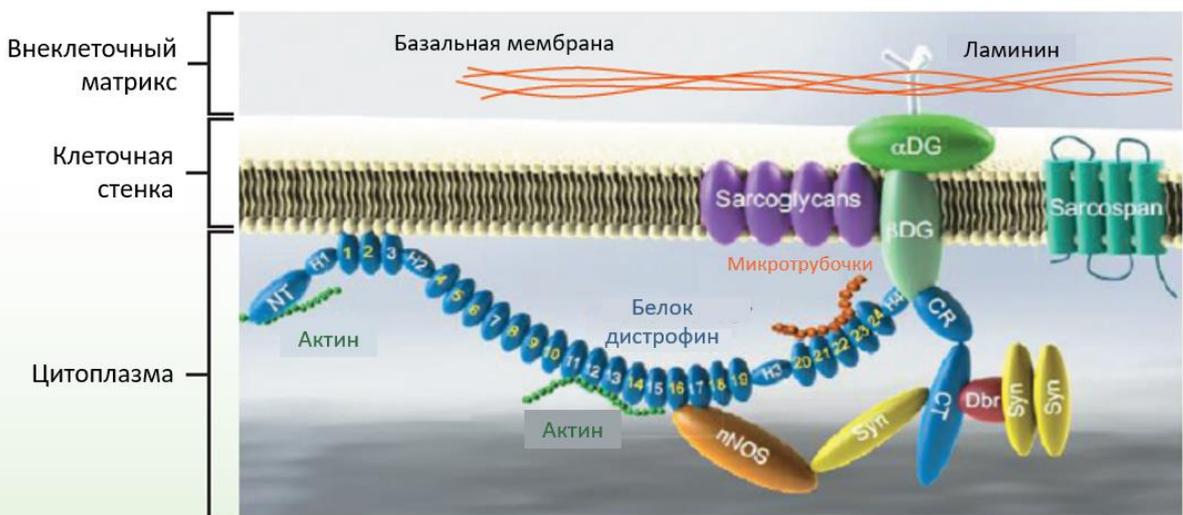


Рисунок 2. Дистрофин-ассоциированный саркогликановый комплекс



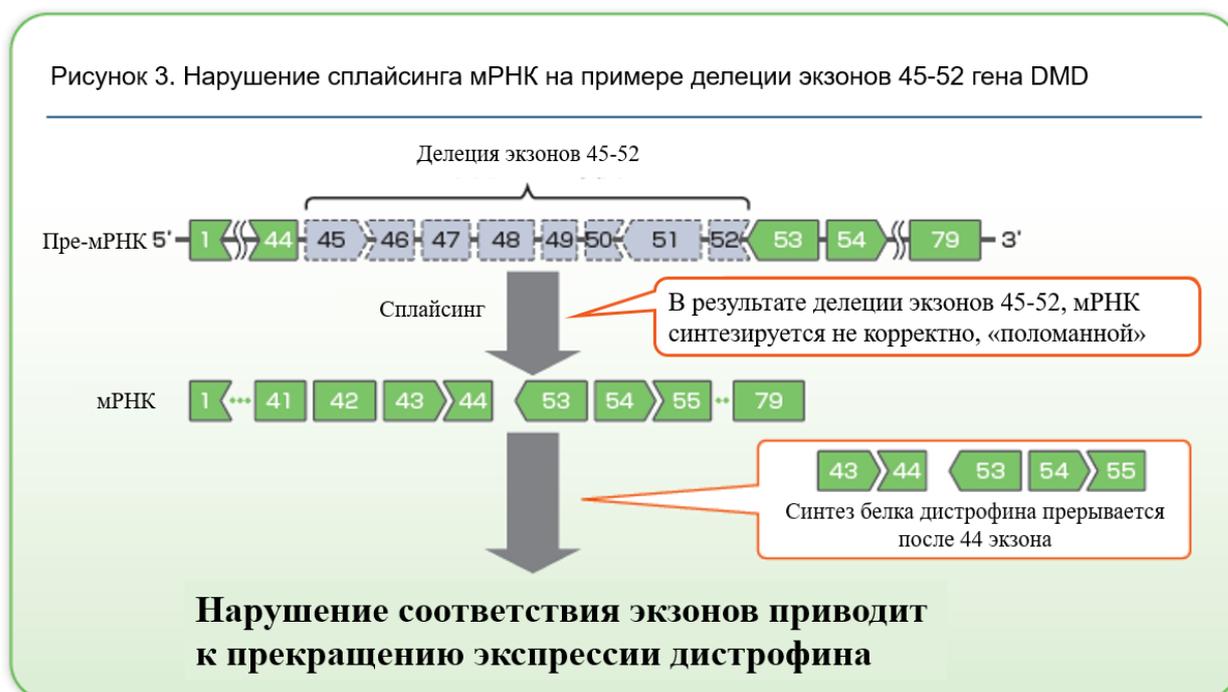
NT – N-конец; CT – C-конец; DG – дистрогликан; Syn – синтрофин; Dbr – дистробревин; pNOS – нейрональная синтаза оксида азота

Адаптировано из McGreevy JW et al.: Dis Model Mech. 2015; 8:195-213

Патогенез МДД

Дефицит или отсутствие дистрофина приводит к разрушению мышечной стенки и дегенерации мышц. Повреждение мышечных клеток активирует фибробласты, что способствует формированию фиброза, замещению мышечной ткани соединительной и сокращает регенерацию мышц [8]. Симптомы заболевания прогрессируют по мере замещения мышечной ткани жировой или формирования фиброза.

Примерно у 60% пациентов с МДД мутации в гене обусловлены делециями одного или нескольких экзонов. Это приводит к некорректному сплайсингу, невозможности синтеза белка дистрофина и развитию клинических проявлений МДД. (рис. 3)



2. Механизм действия Вилтепсо®

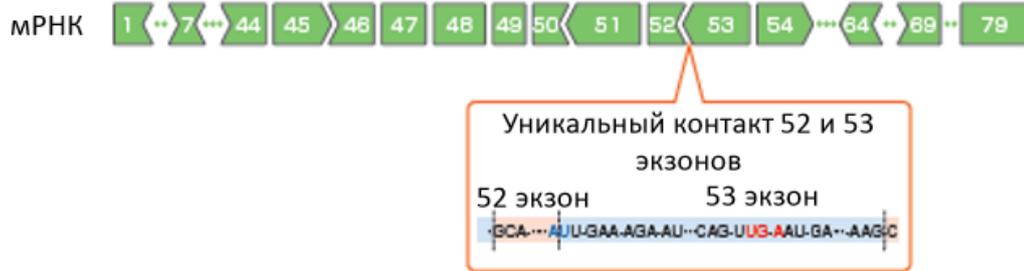
В здоровом гене дистрофина концевые триплеты соседних экзонов комплементарны друг другу. Например, концевые триплеты 52 экзона комплементарны первым триплетам 53 экзона (рис. 4а). В этом случае примыкание экзонов полное, и с мРНК информация полностью транслируется рибосомой в аминокислоты (белок). Однако в случае делеции ген «теряет» делетированные экзоны (45-52), концевые триплеты сохранившихся 44 и 53 экзонов НЕ комплементарны друг другу, и в процессе сплайсинга мРНК 44 экзон не может соединиться с 53 экзонам (рис. 4б). В этом случае трансляция белка прерывается и белок не синтезируется.

Вилтепсо® , являясь антисмысловым олигонуклеотидом, комплементарным 53 экзону гена дистрофина, связывается с 53 экзонам пре-мРНК дистрофина и реализует его альтернативный сплайсинг за счет пропуска (удаления) 53 экзона в процессе сплайсинга мРНК. Концевые триплеты 44 и 54 экзонов комплементарны друг другу и формируют полное примыкание экзонов. Таким образом, препарат Вилтепсо® обеспечивает синтез внутренне усеченного, но функционального дистрофина (рис. 4с). Когда Вилтепсо®

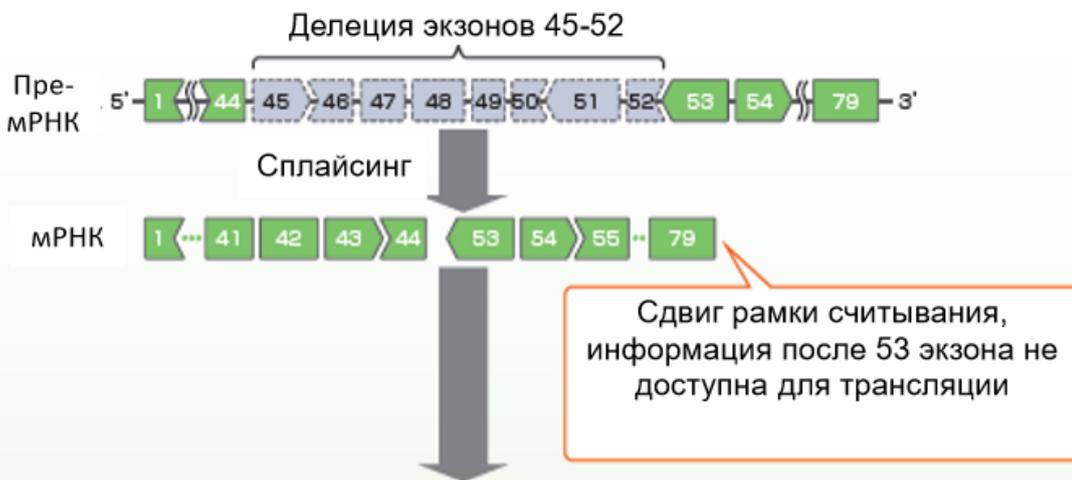
воздействует на пре-мРНК дистрофина, в котором отсутствуют экзоны 45-52, формируется мРНК, в которой 44 экзон полностью примыкает к 54 экзону. Таким образом, восстанавливается рамка считывания и трансляция белка завершается полностью (экзон 79) (рис. 4с). Синтезируемый таким способом дистрофин имеет оба концевых домена (NT и СТ) и укороченный на протяженность делеции стержневой домен [9, 10]. Дистрофин, экспрессируемый путем пропуска экзона, короче, чем продуцируемый нормальным геном дистрофина, но он сохраняет концевые структуры и является полностью функциональным. Таким образом, ожидается, что на фоне терапии Вилтепсо® синтезированный функциональный дистрофин фенотипически переведет МДД в менее тяжелую форму дистрофинопатии, подобную миодистрофии Беккера, и улучшит течение заболевания и прогноз [11].

Рисунок 4. Делеция в пре-мРНК гена DMD и механизм коррекции путем пропуска 53 экзона, на примере делеции экзонов 45-52

А) здоровый ген DMD



В) ген DMD с делецией экзонов 45-52



Синтез дистрофина прерывается на 53 экзоне

С) Действие Вилтепсо® на пре-мРНК с делецией экзонов 45-52



Экспрессируется дистрофин с концевыми структурами

Терапия Вилтепсо®



1. Генетическое исследование

Мутации в гене дистрофина, которые подходят для терапии Вилтепсо®

Критерием установки диагноза МДД, согласно актуальным клиническим рекомендациям, является клинически значимая мутация в гене DMD, подтвержденная генетическими исследованиями.

Ген дистрофина – это большой ген, состоящий из 79 экзонов. Согласно литературным данным, около 60% мутаций гена DMD являются делециями одного или нескольких экзонов, 8% – являются дупликациями, а остальные – микромутациями, такими как нонсенс-мутации, мутации сплайсинга и точечные мутации [12].

Лечение путем пропуска экзона показано пациентам с МДД с одно- или мультиэкзонной делецией гена дистрофина определенной локализации. Схемы делеций экзонов, при которых показано введение Вилтепсо®, приведены на стр.13.

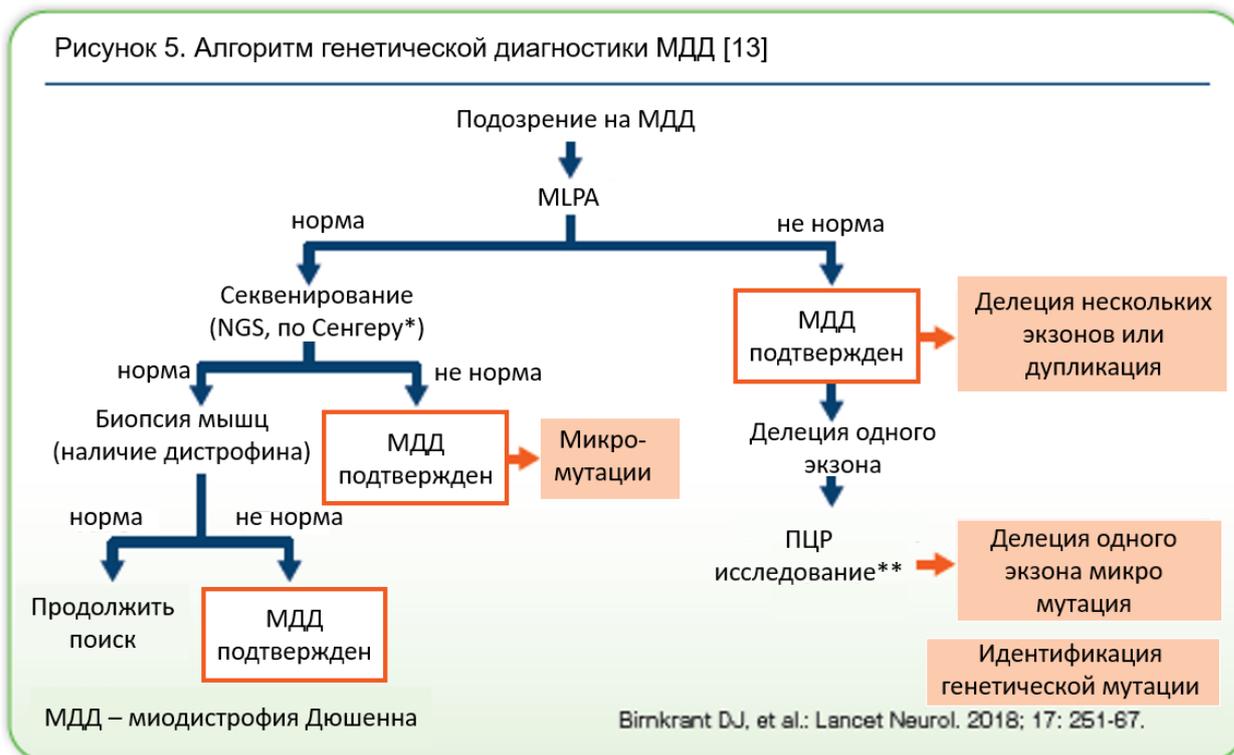
Кроме того, анализ базы данных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) dbSNP подтвердил наличие 4 типов SNP в месте связывания Вилтепсо®, хотя такое регистрируется редко (частота: <1%) (см. стр.27 «Вопросы и ответы»).

Генетическая диагностика МДД

Мутации в гене дистрофина диагностируются с помощью мультиплексной лигазной цепной реакции (MLPA). Это молекулярно-генетический метод определения относительного количества копий определенных участков ДНК. Данная технология позволяет детектировать делеции и дупликации экзонов, а это 70-75% всех мутаций. Если методом MLPA определить мутацию не удастся, но клиническая картина и биохимические маркеры говорят в пользу МДД, следует провести более «тонкое» исследование гена – NGS (next generation sequencing, секвенирование нового поколения) и секвенирование по Сенгеру. Этими методами определяются микромутации (Рис.5).

После генетической диагностики желательно рекомендовать консультацию врача-генетика.

Рисунок 5. Алгоритм генетической диагностики МДД [13]



* Внутринтронные мутации за пределами области анализа не могут быть идентифицированы исключительно путем анализа последовательностей экзонов. Поскольку структурные aberrации хромосом могут вызывать МДД (хотя и редко), необходимо учитывать хромосомный анализ наряду с идентификацией микромутаций.

** Делеция гена дистрофина может быть не единственной мутацией в гене. Если подтвердилась делеция, это не исключает модификации в результате точечных мутаций или других аномалий. Поэтому необходимо исследовать делеции или точечные мутации с помощью анализа последовательностей или ПЦР.

Методика MLPA

Принцип метода MLPA заключается в том, что амплифицируется не образец ДНК, а зонды MLPA, которые добавляются к образцу. Каждый зонд MLPA состоит из двух парных олигонуклеотидов, каждый из которых содержит одну из последовательностей праймера ПЦР плюс последовательность, комплементарную последовательности ДНК-мишени. Эти два зондовых олигонуклеотида гибридизуются с соседними сайтами-мишенями. Только когда два зондовых олигонуклеотида гибридизуются со своей мишенью, они могут быть лигированы в один зонд, содержащий как прямую, так и обратную последовательность праймера. Эти лигированные зонды амплифицируются экспоненциально во время реакции ПЦР, в то время как олигонуклеотиды отдельных нелигированных зондов не амплифицируются.

Используя этот метод, делеции/дупликации всех 79 экзонов могут быть быстро идентифицированы с высокой степенью точности. Таким образом, можно идентифицировать примерно 70% мутаций гена дистрофина у пациентов с МДД.

Анализ последовательностей (секвенирование)

Микромутации идентифицируются путем анализа последовательностей всех экзонов (секвенирование) и окружающих областей, включая интроны, с использованием геномной ДНК.

В настоящий момент Медико-генетический научный центр им. Ак. Н.П. Бочкова реализует научно-диагностическую программу по установлению генетических мутаций при подозрении на миодистрофию Дюшенна. Программа бесплатная как для семей потенциальных пациентов, так и для направивших ЛПУ. Условия участия: гражданство России или стран СНГ, мужской пол, уровень КФК > 1000 Ед/л

Бесплатная программа диагностики миопатии Дюшенна/Беккера

8 800 100 17 60

(время работы с 09:00 до 18:00 по Московскому времени в будние дни)

Получить всю информацию о диагностике МДД/Б, а также получить бланки информированного согласия и направления для анализа вы можете, позвонив по номеру **бесплатной горячей линии**

Горячая Линия предназначена
исключительно для медицинских работников.



<https://med-gen.ru>

Программа проводится лабораторией ДНК-диагностики
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

2. Консультация врача-генетика

Что такое генетическое консультирование?

Генетическое консультирование – это консультация врача-генетика, помогающая пациентам или возможным пациентам с генетическими заболеваниями / их семьям принимать решения при планировании дальнейшей жизни и осознанного репродуктивного выбора путем проведения клинической генетической диагностики и предоставления соответствующей информации, включая генетический прогноз, основанный на результатах проведенных генетических исследований.

3. Критерии назначения Вилтепсо®

Показания

Препарат Вилтепсо® показан для лечения МДД у пациентов с подтвержденной мутацией гена DMD, у которых генетическое тестирование подтвердило наличие мутации гена дистрофина (например, мутации экзонов 43–52, 45–52, 47–52, 48–52, 49–52, 50–52, 52), поддающейся лечению путем пропуска 53 экзона.

Варианты делеций, подходящих для пропуска при терапии Вилтепсо®

Пациенты с МДД, у которых генетическое тестирование подтвердило делецию гена дистрофина, поддаются лечению путем пропуска 53 экзона.

Целевые делеции включают (но не ограничиваются перечисленными вариантами) удаление экзонов 43-52, 45-52, 47-52, 48-52, 49-52, 50-52, и 52 (рис. 6).



В связи с редкой встречаемостью, пациенты с делецией экзонов 43-52 не были включены в клинические исследования препарата Вилтепсо®. Врачи должны иметь достаточное представление об эффективности и безопасности этого препарата до назначения терапии пациенту.

4. Меры безопасности при назначении Вилтепсо®

Пациенты с терминальной стадией МДД

Эффективность и безопасность этого препарата не были установлены у пациентов, находящихся на постоянной искусственной вентиляции легких, и у пациентов, находящихся на поздней неамбулаторной стадии. Целесообразность применения у таких

пациентов должна быть тщательно рассмотрена с учетом клинических особенностей, таких как сохраняющаяся двигательная функция. Если такому пациенту рекомендуют терапию Вилтепсо[®], следует тщательно контролировать состояние пациента с периодической оценкой эффективности и целесообразности продолжения терапии. Если положительного эффекта от проводимой терапии не наблюдается, лечение следует прекратить.

Дети

Клинических исследований на младенцах с низкой массой тела при рождении, новорожденных, грудничках или детях в возрасте до 4 лет не проводилось.

Пациенты с нарушением функции почек

Выведение этого препарата из организма у данной популяции пациентов может быть замедленным.

Пациенты с дистрофинопатией женского пола

- ✓ Клинические испытания этого препарата проводились только у пациентов с МДД мужского пола. Результаты клинических испытаний для пациентов женского пола недоступны. Кроме того, все доклинические исследования были проведены с использованием самцов животных.
- ✓ Пациенткам с дистрофинопатией с нормальными X-хромосомами (носительницы мутации женского пола) не рекомендована терапия Вилтепсо[®], поскольку он может снижать экспрессию нормального белка дистрофина.
- ✓ Пациенткам с дистрофинопатией, у которых проявляются симптомы, сходные с МДД, из-за инактивации большинства нормальных X-хромосом (женщины-носительницы симптомов), также не рекомендована терапия Вилтепсо[®] по тем же причинам.
- ✓ На сегодняшний день не проводилось исследований применения препарата Вилтепсо[®] пациенткам с МДД без нормальных X-хромосом (например, с синдромом Тернера).

Беременные женщины

Доклинические исследования, оценивающие влияние Вилтепсо[®] на эмбрионы или эмбриональное развитие, на сегодняшний день не проводились. Влияние этого препарата на плод, включая его трансплацентарный перенос, не оценивалось, и, учитывая механизм его действия, нельзя исключать возможность того, что этот препарат оказывает воздействие на плод. Этот препарат следует назначать беременным или, возможно, беременным женщинам только в том случае, если считается, что терапевтическая польза превышает риск.

Кормящие женщины

Продолжение или прекращение грудного вскармливания следует оценивать с учетом терапевтических преимуществ и выгод от грудного вскармливания. Исследований выделения препарата в молоко при лактации на животных не проводилось.

5. Способ введения Вилтепсо®

Способ применения и дозы

Препарат Вилтепсо® вводится внутривенно в течение примерно 1 часа в рекомендованной дозе 80 мг вилтолурсена на каждый кг массы пациента один раз в неделю. В случае пропуска дозы препарата ее следует ввести как можно скорее и в дальнейшем продолжить введение 1 раз в неделю. Т.е. без «догоняющих» инфузий.

Подготовка раствора для инфузий и меры предосторожности

- ✓ Вилтепсо® следует разводить в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций (физиологический раствор) с доведением общего объема инфузии до 100 мл. Если объем препарата перед разведением превышает 100 мл, разбавление физиологическим раствором не требуется.
- ✓ Каждый флакон Вилтепсо® предназначен для одноразового применения. Любой объем препарата, оставшегося во флаконе, подлежит утилизации и не предназначен для последующего использования.
- ✓ При обращении с препаратом рекомендуется использовать резиновые перчатки, защитные очки и т.д. При попадании препарата в глаза или на кожу его следует немедленно смыть большим количеством воды и принять соответствующие меры, включая консультацию с врачом.

Меры предосторожности при введении

Инфузию Вилтепсо® следует проводить под наблюдением врача, который имеет достаточные знания об этом препарате, а также достаточные знания и опыт в диагностике и лечении мышечной дистрофии Дюшенна.

Нельзя смешивать другие лекарственные средства с препаратом Вилтепсо® и вводить их одновременно через одну и ту же линию внутривенного доступа. Вилтепсо следует смешивать только с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций

Доза

Доза рассчитывается следующим образом:

Доза Вилтепсо® (мл) = масса тела пациента (кг) × доза [80 мг/кг] ÷ концентрация препарата [250 мг/5 мл]

Таблица расчета доз для Вилтепсо®

Вес пациента (кг)	Доза Вилтепсо (мг)	Количество необходимых флаконов (шт)	Объем необходимого препарата (мл)	Объем физ.раствора (мл)	Общий объем (мл)
15,0	1200	5	24,0	76,0	100
15,5	1240	5	24,8	75,2	100
16,0	1280	6	25,6	74,4	100
16,5	1320	6	26,4	73,6	100
17,0	1360	6	27,2	72,8	100
17,5	1400	6	28,0	72,0	100
18,0	1440	6	28,8	71,2	100
18,5	1480	6	29,6	70,4	100
19,0	1520	7	30,4	69,6	100
19,5	1560	7	31,2	68,8	100
20,0	1600	7	32,0	68,0	100
20,5	1640	7	32,8	67,2	100
21,0	1680	7	33,6	66,4	100
21,5	1720	7	34,4	65,6	100
22,0	1760	8	35,2	64,8	100
22,3	1800	8	36,0	64,0	100
23,0	1840	8	36,8	63,2	100
23,5	1880	8	37,6	62,4	100
24,0	1920	8	38,4	61,6	100
24,5	1960	8	39,2	60,9	100
25,0	2000	8	40,0	60,0	100
25,5	2040	9	40,8	59,2	100
26,0	2080	9	41,6	58,4	100
26,5	2120	9	42,4	57,6	100
27,0	2160	9	43,2	56,8	100
27,5	2200	9	44,0	56,0	100
28,0	2240	9	44,8	55,2	100
28,5	2280	10	45,6	54,4	100
29,0	2320	10	46,4	53,6	100
29,5	2360	10	47,2	52,8	100
30,0	2400	10	48,0	52,0	100
30,5	2440	10	48,4	51,2	100
31,0	2480	10	49,6	50,4	100
31,5	2520	11	50,4	49,6	100
32,0	2560	11	51,2	48,8	100
32,5	2600	11	52,0	48,0	100

Вес пациента (кг)	Доза Вилтепсо (мг)	Количество необходимых флаконов (шт)	Объем необходимого препарата (мл)	Объем физ.раствора (мл)	Общий объем (мл)
33,0	2640	11	52,8	47,2	100
33,5	2680	11	53,6	46,4	100
34,0	2720	11	54,4	45,6	100
34,5	2760	12	55,2	44,8	100
35,0	2800	12	56,0	44,0	100
35,5	2840	12	56,8	43,2	100
36,0	2880	12	57,6	42,4	100
36,5	2920	12	58,4	41,6	100
37,0	2960	12	59,2	40,8	100
37,5	3000	12	60,0	40,0	100
38,0	3040	13	60,8	39,2	100
38,5	3080	13	61,6	38,4	100
39,0	3120	13	62,4	37,6	100
39,5	3160	13	63,2	36,8	100
40,0	3200	13	64,0	36,0	100
40,5	3240	13	64,8	35,2	100
41,0	3280	14	65,6	34,4	100
41,5	3320	14	66,4	33,6	100
42,0	3360	14	67,2	32,8	100
42,5	3400	14	68,0	32,0	100
43,0	3440	14	68,8	31,2	100
43,5	3480	14	69,6	30,4	100
44,0	3520	15	70,4	29,6	100
44,5	3560	15	71,2	28,8	100
45,0	3600	15	72,0	28,0	100
45,5	3640	15	72,8	27,2	100
46,0	3680	15	73,6	26,4	100
46,5	3720	15	74,4	25,6	100
47,0	3760	16	75,2	24,8	100
47,5	3800	16	76,0	24,0	100
48,0	3840	16	76,8	23,2	100
48,5	3880	16	77,6	22,4	100
49,0	3920	16	78,4	21,6	100
49,5	3960	16	79,2	20,8	100
50,0	4000	16	80,0	20,0	100
50,5	4040	17	80,8	19,2	100
51,0	4080	17	81,6	18,4	100

Вес пациента (кг)	Доза Вилтепсо (мг)	Количество необходимых флаконов (шт)	Объем необходимого препарата (мл)	Объем физ.раствора (мл)	Общий объем (мл)
51,5	4120	17	82,4	17,6	100
52,0	4160	17	83,2	16,8	100
52,5	4200	17	84,0	16,0	100
53,0	4240	17	84,8	15,2	100
53,5	4280	18	85,6	14,4	100
54,0	4320	18	86,4	13,6	100
54,5	4360	18	87,2	12,8	100
55,0	4400	18	88,0	12,0	100
55,5	4440	18	88,8	11,2	100
56,0	4480	18	89,6	10,4	100
56,5	4520	19	90,4	9,6	100
57,0	4560	19	91,2	8,8	100
57,5	4600	19	92,0	8,0	100
58,0	4640	19	92,8	7,2	100
58,5	4680	19	93,6	6,4	100
59,0	4720	19	94,4	5,6	100
59,5	4760	20	95,2	4,8	100
60,0	4800	20	96,0	4,0	100
60,5	4840	20	96,8	3,2	100
61,0	4880	20	97,6	2,4	100
61,5	4920	20	98,4	1,6	100
62,0	4960	20	99,2	0,8	100
62,5	5000	20	100,0	-	100
63,0	5040	21	100,8	-	100,8
63,5	5080	21	101,6	-	101,6
64,0	5120	21	102,4	-	102,4
64,6	5160	21	103,2	-	103,2
65,0	5200	21	104,0	-	104,0
65,5	5240	21	104,8	-	104,8
66,0	5280	22	105,6	-	105,6
66,5	5320	22	106,4	-	106,4
67,0	5360	22	107,2	-	107,2
67,5	5400	22	108,0	-	108,0
68,0	5440	22	108,8	-	108,8
68,5	5480	22	109,6	-	109,6
69,0	5520	23	110,4	-	110,4
69,5	5560	23	111,2	-	111,2

Вес пациента (кг)	Доза Вилтепсо (мг)	Количество необходимых флаконов (шт)	Объем необходимого препарата (мл)	Объем физ.раствора (мл)	Общий объем (мл)
70,0	5600	23	112,0	-	112,0

6. Введение Вилтепсо® в домашних условиях

Хотя этот препарат предназначен для применения в условиях медицинских учреждений, домашний прием является доступным вариантом для пациентов, которым может быть трудно или невозможно регулярно посещать больницу из-за их физического состояния и/или жизненных обстоятельств. В таких случаях целесообразность домашнего введения может быть оценена с учетом перечисленных ниже мер предосторожности.

Меры предосторожности, касающиеся введения препарата Вилтепсо® в домашних условиях

1. Этот препарат, как правило, следует вводить под наблюдением врача-специалиста, обладающего достаточными знаниями об этом препарате и достаточными знаниями/опытом в диагностике и лечении МДД.
2. Если введение в медицинском учреждении под наблюдением врача-специалиста невозможно, следует принять меры для надлежащего медицинского надзора и рекомендовать введение препарата на дому после соответствующей оценки безопасности и необходимости.
3. Однако первые 4 недели (до 4-го введения) введения препарата Вилтепсо® рекомендуется проводить в условиях лечебного учреждения и под наблюдением врача-специалиста, имеющего опыт в лечении МДД. Отсутствие серьезных нежелательных явлений в течение этого периода лечения должно быть подтверждено документально.
4. Безопасность и эффективность лечения также должны быть оценены, а целесообразность продолжения приема должна оцениваться во время полного физического обследования каждые 3 месяца специалистом, имеющим опыт в области диагностики и ведения пациентов с МДД.

При применении препарата в домашних условиях следует тщательно изучить «Руководство по применению препарата Вилтепсо® в домашних условиях» и назначить соответствующее лечение после всесторонней оценки соответствия стандартам применения препарата в домашних условиях.

7. Другие меры предосторожности

Влияние на результаты лабораторных исследований

Исследование наличия белка в моче с использованием индикатора пирогаллолового красного может показать ложноположительный результат из-за перекрестной реакции с лекарственным средством, выделяемым с мочой. Поэтому следует проводить исследование наличия белка в моче до введения препарата или через 48 часов после завершения инфузии.

Результаты доклинических исследований

- ✓ В доклинических исследованиях безопасности на мышах и обезьянах после введения высоких доз Вилтепсо® (кратно превышающих терапевтическую) наблюдалось воздействие на почки, включая изменения параметров функции почек, таких как повышение содержания азота мочевины (BUN) и креатинина в сыворотке крови.
- ✓ В 26-недельном тесте на канцерогенность с использованием мышей gasH2 при повторном внутривенном введении разных доз (50, 150 и 500 мг/кг в неделю) вскрытие показало новообразование или гипертрофию мочеточника у 1 животного в группе 50 мг/кг в неделю и у 2 животных в группе 150 мг/кг в неделю; гистопатологически была выявлена переходноклеточная карцинома в мочеточнике.

Меры безопасности при обращении с Вилтепсо®

- ✓ Не замораживайте препарат.

Дополнительные важные меры безопасности

- ✓ Препарат Вилтепсо® следует вводить под наблюдением врача, обладающего достаточными знаниями об этом препарате и достаточными знаниями / опытом в диагностике и лечении МДД. Домашнее введение также должно осуществляться под наблюдением такого врача.
- ✓ После приема этого препарата наблюдалось повышение уровня β 2-микроглобулина и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (NAG). Поскольку воздействие на почки также наблюдалось в доклинических исследованиях, во время приема этого препарата следует периодически проверять функцию почек.
- ✓ Сообщалось о переходно-клеточной карциноме мочеточника у мышей gasH2. Риск возникновения опухоли в мочеточнике должен быть надлежащим образом доведен до сведения пациента и его семьи до инициации терапии. Во время применения препарата Вилтепсо® следует периодически проводить анализ осадка мочи, цитологическое исследование мочи и ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, и при обнаружении каких-либо отклонений, имеющих клиническое значение, прием препарата следует прекратить. Кроме того, пациент и его семья должны быть проинструктированы о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении каких-либо симптомов мочевыводящих путей, таких как боль и непроходимость. Если наблюдаются такие симптомы, следует принять соответствующие меры и получить консультацию уролога.

Безопасность Вилтепсо®

В клинических исследованиях не наблюдалось смертельных исходов или нежелательных явлений, которые требовали бы прекращения приема или снижения дозы препарата Вилтепсо®. Однако, поскольку опыт применения этого препарата ограничен, в реальной клинической практике возможно возникновение не описанных в ОХЛП побочных реакций, связанных с этим препаратом. Во время применения препарата Вилтепсо® требуется тщательное наблюдение за пациентом, а если наблюдаются побочные реакции или симптомы, указывающие на побочные реакции, следует принять соответствующие меры.

1. Нежелательные реакции

Серьезные нежелательные реакции, включая смерть

В ходе клинических исследований серьезные нежелательные реакции и летальные исходы не зарегистрированы.

Нежелательные реакции, приводящие к снижению дозы/прекращению применения препарата

В ходе клинических исследований не возникало нежелательных реакций, приводящих к снижению дозы/прекращению применения препарата.

Другие нежелательные реакции

	≥5%	<5%
Сердечно-сосудистая система	Повышение BNP*, снижение фракции выброса	
Желудочно-кишечные нарушения		Диарея Боль в животе
Кожа	Крапивница	Экзема, сыпь, изменение цвета волос
Почки	Повышение NAG**	Повышение β2-микроглобулина
Другое	Пирексия, повышение интерлейкина	Реакция в месте инъекции

* BNP - мозговой натрийуретический пептид

** NAG – N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза

Клиническое исследование фаза I/II в Японии

Нежелательные реакции наблюдались у 37,5% (3/8) пациентов в группе 40 мг/кг и у 75,0% (6/8) пациентов в группе 80 мг/кг. Наиболее частые нежелательные реакции включали повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), снижение фракции выброса, крапивницу, усиление раздражительности, лихорадку и повышение концентрации интерлейкина, наблюдавшиеся у 2 пациентов в каждой группе [14].

Клинические исследования фаза I/II в США и Канаде

О каких-либо нежелательных реакциях не сообщалось [15].

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе исследования I/II фазы, проводимого в Японии, обобщены в таблице ниже. Частота возникновения нежелательных реакций составила 37,5% (3/8) в группе 40 мг/кг и 75,0% (6/8) в группе 80 мг/кг. Нежелательными реакциями, наблюдавшимися у 10% или более всех пациентов, были лихорадка, увеличение NAG, увеличение BNP, снижение фракции выброса, повышение концентрации интерлейкина и крапивница, каждая из которых наблюдалась у 12,5% (2/16) пациентов.

В клиническом исследовании II фазы, проводимом в США и Канаде нежелательных реакций отмечено не было.

НЯ в терминах по MedDRA, версия 20.1	Всего (n=16)	80мг/кг (n=8)	40 мг/кг (n=8)
Количество пациентов с НЯ	9 (56,3%)	3 (37,5%)	6 (75,0%)
Количество НЯ	27	4	23
Боль в животе	1 (6,3%)	0	1 (12,5%)
Диарея	1 (6,3%)	0	1 (12,5%)
Гипертермия	2 (12,5%)	0	2 (25,0%)
Эритема в месте введения	1 (6,3%)	0	1 (12,5%)
Повышение NAG	2 (12,5%)	0	2 (25,0%)
Повышение BNP	2 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)
Снижение фракции выброса	2 (12,5%)	0	2 (25,0%)
Повышение интерлейкина	2 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)
Повышение β 2-микроглобулина	1 (6,3%)	0	1 (12,5%)
Крапивница	2 (12,5%)	0	2 (25,0%)
Экзема	1 (6,3%)	1 (12,5%)	0
Изменение цвета волос	1 (6,3%)	0	1 (12,5%)
Сыпь	1 (6,3%)	0	1 (12,5%)

Серьезные нежелательные явления

Смерть

Ни в одном клиническом исследовании не наблюдалось нежелательных явлений, приведших к смерти.

Серьезные нежелательные явления, кроме смерти

В ходе клинической разработки зарегистрированы следующие серьезные нежелательные реакции:

- инфекция верхних дыхательных путей у 1 пациента в группе 80 мг/кг в исследовании фазы I/II, проводимом в Японии;
- перелом нижней конечности у 1 пациента в группе 80 мг/кг в долгосрочном исследовании фазы II, проводимом в США и Канаде.

Оба события были оценены как не связанные с исследуемым препаратом и купировались на фоне продолжения терапии препаратом Вилтепсо®.

Нежелательные явления, приводящие к отмене, снижению дозы или прерыванию

Ни в одном клиническом исследовании не наблюдалось нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата или снижению дозы.

Нежелательные явления, приведшие к прерыванию введения, наблюдались у 2 пациентов (экзема, грипп) в группе 40 мг/кг в исследовании фазы I/II в Японии и у 2 пациентов (лихорадка и вирусная инфекция, подтекание в месте введения) в долгосрочном исследовании фазы II на территории США и Канады. Введение препарата было возобновлено после 15-минутного перерыва у пациента с подтеканием в месте введения.

Нежелательные явления особого интереса

Нежелательные явления, связанные с функцией почек

В качестве нежелательных явлений, связанных с функцией почек, в клинических исследованиях наблюдалось увеличение NAG: в исследовании фазы I/II в Японии – у 1 пациента в группе 40 мг/кг и у 2 пациентов в группе 80 мг/кг; в исследовании фазы I в Японии – у 9 пациентов. Однако такие нежелательные явления не были выявлены в ходе клинического исследования фазы II, проводимого на территории США и Канады, и в долгосрочном исследовании фазы II.

Повышение уровня NAG, о котором сообщалось в японских исследованиях фазы I/II и фазы I, предположительно, было связано с нагрузкой на почки после непрерывного приема препарата. Однако все события были I степени тяжести, и клинически значимой дисфункции почек не наблюдалось. Поскольку другие нежелательные явления (т.е. протеинурия, наличие крови в моче, гематурия, альбуминурия, высокий уровень α 1-микроглобулина, высокий уровень β 2-микроглобулина и высокий уровень цистатина C) также были в основном I степени тяжести и разрешались без лечения, они не считались клинически значимыми.

Как описано выше, хотя воздействие на проксимальные каналцы почек наблюдалось в доклинических исследованиях токсичности, в клинических испытаниях не было отмечено никакого влияния на функцию почек, имеющего клиническое значение.

Повышенная чувствительность к лекарственным средствам

Пациенты с тяжелой гиперчувствительностью к лекарственным средствам в анамнезе были исключены из всех клинических испытаний. В ходе клинических испытаний не наблюдалось случаев лекарственной гиперчувствительности, связанной с этим препаратом.

Кожные заболевания

Нежелательные явления, связанные с кожными заболеваниями, такими как экзема, сыпь и крапивница, наблюдались у 7 пациентов в исследовании I/II фазы в Японии, у 2 пациентов в исследовании II фазы в США и Канаде и у 8 пациентов в долгосрочном исследовании II фазы в США и Канаде.

Также зарегистрирован один случай обесцвечивания волос (исследование фазы I/II в Японии). При исследовании нецелевой активности препарата Вилтепсо[®], у пациента был обнаружен ген, связанный с врожденным гипотрихозом, который может сопровождаться изменением цвета стержня волоса или гипопигментацией. Однако в клинических испытаниях не было отмечено ни одного нежелательного явления, такого как гипотрихоз, и связь таких нежелательных явлений с нецелевой активностью остается неясной.

Реакции в месте инъекции

Нежелательные явления в месте инъекции, включая боль в месте инъекции, наблюдались у 4 пациентов в исследовании фазы I/II в Японии, у 3 пациентов в исследовании фазы II и у 3 пациентов в долгосрочном исследовании фазы II в США и Канаде и у 1 пациента в фазе I в Японии. Все события были легкой степени и разрешились самостоятельно. Клинически значимые местные реакции не регистрировались.

2. Оценка безопасности при планировании управления рисками лекарственных средств

Элементы оценки безопасности

Важные идентифицированные риски	Важные потенциальные риски	Важная недостающая информация
Отсутствуют	<ul style="list-style-type: none">• Гиперчувствительность• Нарушение функции почек• Переходно-клеточный рак мочеточника / влияние на органы мочевого выделения	<ul style="list-style-type: none">• Профиль безопасности у пациентов с МДД при длительном применении вилтоларсена и у пациентов с прогрессирующей МДД• Профиль безопасности у пациентов в возрасте до 4 лет• Профиль безопасности у пациентов с нарушением функции почек

Важные потенциальные риски

Гиперчувствительность

Пациенты с тяжелой гиперчувствительностью к лекарственным средствам в анамнезе были исключены из всех клинических исследований. Гиперчувствительность к лекарственному

средству наблюдалась у 1 пациента в группе 40 мг/кг исследовании II фазы. У этого пациента развилась гиперчувствительность I степени тяжести в 1-й день терапии Вилтепсо®. На следующий день реакция гиперчувствительности разрешилась самостоятельно. Эта реакция была расценена как контактная аллергическая реакция на пластырь, и причинно-следственная связь с исследуемым препаратом выявлена не была. В дальнейшем пациент продолжил получение препарата, пластырь был заменен, и реакций гиперчувствительности в последствии не отмечалось.

В исследовании токсичности препарата Вилтепсо® у обезьян наблюдалась выработка антител к вилтоларсену. При этом не отмечалось никакого влияния антител на концентрацию препарата в плазме крови и никаких признаков, указывающих на лекарственную аллергию. Однако гиперчувствительность к лекарственному средству, если она возникает, может привести к серьезным последствиям, поэтому этот препарат не следует назначать пациентам с гиперчувствительностью в анамнезе к любому из его компонентов.

Нарушение функции почек

В доклинических исследованиях токсичности на мышах и обезьянах были отмечены признаки почечной токсичности, такие как повышение BUN и гистопатологическая картина расширения почечных канальцев.

В исследовании фазы I в Японии из 10 пациентов повышение NAG было отмечено у 9 пациентов, повышение уровня β 2-микроглобулина у 2 пациентов и повышение уровня цистатина C у 2 пациентов.

В исследовании фазы I/II в Японии у 3 из 16 пациентов наблюдалось увеличение NAG, у 1 – увеличение α 1-микроглобулина и у 1 – увеличение β 2-микроглобулина. У всех нежелательные явления купировались самостоятельно, без лечения, на фоне продолжения терапии препаратом Вилтепсо®. Кроме того, в клинических исследованиях, проводимых на территории США и Канады, не было отмечено никаких изменений показателей почечной функции даже после 216 недель приема.

В клинических исследованиях не было выявлено четкой тенденции в возникновении почечной дисфункции, и все имевшие место случаи нарушения со стороны почек не были серьезными. Однако, поскольку этот препарат выводится почками и поскольку результаты доклинических исследований токсичности указывают на то, что препарат распределяется в почках, следует тщательно контролировать функцию почек во время лечения.

Переходно-клеточный рак мочеточника / влияние на органы мочевого выделения

В исследовании канцерогенности на мышах gasH2 в мочеточнике выявлена переходно-клеточная карцинома. Вероятно, она развилась в результате непрерывной физической стимуляции переходных клеток стенки мочеточника нерастворимым лекарственным средством в мочевыводящих путях. Учитывая, что у людей вероятность нерастворимости этого препарата в моче меньше, чем у мышей, и что диаметр мочеточника у людей больше, считается, что нерастворимость не представляет серьезного риска для человека. Однако, учитывая, что данный риск для людей не ясен, лечение должно проводиться под тщательным контролем.

Важная отсутствующая информация

Профиль безопасности у пациентов с МДД при длительном применении вилтоларсена и у пациентов с прогрессирующей МДД

Самый длительный период лечения вилтоларсеном составил 24 недели в клинических испытаниях в Японии и 216 недель в клинических исследованиях в США и Канаде. В постмаркетинговом периоде лечение может продолжаться еще дольше, но безопасность длительного применения в течение свыше 216 недель не установлена. Кроме того, в клинических исследованиях в Японии были исключены пациенты с поздними стадиями заболевания (например, со сниженной сердечно-легочной функцией). При пострегистрационном применении этот препарат может назначаться пациентам с поздними стадиями заболевания, но безопасность у таких пациентов не установлена.

Профиль безопасности у пациентов в возрасте до 4 лет

Самому молодому пациенту, получавшему этот препарат в ходе клинических исследований, было 4 года. При применении в реальной клинической практике, препарат может назначаться пациентам в возрасте до 4 лет, хотя безопасность в этой группе пациентов не установлена.

Профиль безопасности у пациентов с нарушением функции почек

Учитывая, что препарат выводится почками, выведение может быть замедленным у пациентов с нарушением функции почек. В клинических исследованиях в Японии были исключены пациенты с тяжелым заболеванием почек. Однако, в реальной клинической практике препарат может назначаться пациентам с нарушением функции почек. Безопасность у пациентов с нарушением функции почек не установлена.

Вопросы и ответы

Безопасность

Вопрос: Можно ли назначать Вилтепсо® одновременно с терапией ГКС?

Ответ: В японских и североамериканских клинических исследованиях Вилтепсо® было разрешено одновременное применение Вилтепсо® и стероидов, и стероиды применялись одновременно у 14 из 16 пациентов в японской фазе I/II клинических испытаний и у всех 16 пациентов (дефлазакорт* у 12, преднизолон - у 4) в фазе II клинического исследования, проводимого в США и Канаде. На сегодняшний день не сообщалось о каких-либо проблемах безопасности, связанных с одновременным приемом стероидов.

* Не зарегистрирован в России.

Вопрос: Возможно ли увеличить или сократить продолжительность введения (больше или меньше 1 часа)?

Ответ: Отсутствуют данные, касающиеся изменения времени введения. Безопасность и эффективность таких изменений не были установлены. В японском клиническом исследовании I/II фазы допустимый диапазон времени внутривенного введения был установлен на уровне 1 часа \pm 10 минут.

Вопрос: Возможно ли увеличение или сокращение интервала между введениями?

Ответ: Хотя период полувыведения ($T_{1/2}$) этого препарата короткий (2-2,5 часа на 24-й неделе приема), его фармакологическое действие заключается в стимулировании выработки белка дистрофина путем пропуска экзона. Выработка белка дистрофина наблюдалась примерно через 1 неделю после обработки мышцей mdx антисмысловой нуклеиновой кислотой, и выработка достигла пика через 2-4 недели [16]. Поскольку экспрессия белка дистрофина также наблюдалась при применении других препаратов, пропускающих экзон, после приема один раз в неделю [17], в клинических испытаниях Вилтепсо® был принят интервал введения один раз в неделю - также с учетом нагрузки на пациента, связанной с введением препарата. Учитывая, что этот режим был эффективным и беспроблемным с точки зрения безопасности, в качестве метода введения была установлена внутривенная инъекция один раз в неделю. В международном многоцентровом исследовании II фазы минимальный допустимый интервал между инфузиями был 72 часа. В случае пропуска дозы препарата ее следует ввести как можно скорее, но без «догоняющих» инфузий. Таким образом, последующие инфузии следует проводить через 1 неделю от предыдущей.

Эффективность и безопасность продления или сокращения 1-недельного интервала приема препарата в клинических испытаниях не оценивались.

Вопрос: Можно ли назначать этот препарат пациентам с нарушением функции почек?

Ответ: Пациенты с нарушением функции почек на сегодняшний день не были включены ни в какие клинические испытания, что означает, что безопасность Вилтепсо® не была установлена в этой популяции пациентов. Кроме того, поскольку этот препарат выводится почками, его выведение может быть замедленным у пациентов с нарушением функции почек. Если препарат назначается пациенту с нарушением функции почек, пациент должен находиться под тщательным наблюдением.

Что касается мониторинга функции почек у пациентов с прогрессирующим заболеванием почек, Руководство по клинической практике при мышечной дистрофии Дюшенна (20143) рекомендует измерять уровень цистатина С. Поскольку креатинин (Cr), вырабатываемый мышцами, снижается из-за уменьшения мышечной массы у пациентов с прогрессирующим МДД, уровни Cr в сыворотке крови обычно аномально низкие. Однако уровень цистатина С в сыворотке крови повышается при снижении функции почек, независимо от возраста, стероидной терапии или двигательных способностей.

Вопрос: Можно ли назначать этот препарат пациентам в возрасте до 4 лет?

Ответ: На сегодняшний день не проводилось ни одного клинического исследования на пациентах в возрасте до 4 лет, и безопасность в этой популяции пациентов не установлена. Опыт применения в разбивке по возрасту в клинических испытаниях показан ниже.

Всего	Фаза I/II, Япония	Фаза II, США и Канада	Фаза I, Япония
Возраст (лет)	5–12 (в первый день введения)	4.3–9.8 (в момент получения согласия)	6–16 (в первый день введения)

Вопрос: Можно ли назначать Вилтепсо® пациентам с дистрофинопатией женского пола с нормальными X-хромосомами (носительницам мутации)?

Ответ: Этот препарат нельзя назначать пациенткам с дистрофинопатией с нормальными X-хромосомами (носительницам мутации) (см. стр.15 Меры безопасности при назначении Вилтепсо®).

У представительниц женского пола есть 2 X-хромосомы, и одна из 2 X-хромосом является нормальной у женщин-носительниц. В мышечных клетках любая из 2 X-хромосом случайным образом инактивируется, и белок дистрофин экспрессируется в мышечных клетках, в которых остается нормальная X-хромосома. Когда этот препарат вводят женщинам-носительницам, экспрессия белка дистрофина из нормальной X-хромосомы может быть снижена, что приводит к обострению заболевания.

Аналогичным образом, препарат нельзя назначать пациенткам с дистрофинопатией, проявляющим симптомы, сходные с симптомами МДД, из-за инактивации большей части нормальной X-хромосомы (симптоматические носительницы женского пола).

Эффективность

Вопрос: Существует ли показатель, по которому можно оценить терапевтический эффект Вилтепсо®?

Ответ: Тесты на двигательную функцию при МДД могут быть полезны при оценке степени прогрессирования заболевания и сохраняющихся функций.

В японском клиническом исследовании I/II фазы и в североамериканском клиническом исследовании II фазы двигательная функция оценивалась с использованием следующих тестов:

- ✓ Время ходьбы на 10 метров (TTRW)
- ✓ Время подъема с пола (TTSTAND)
- ✓ Время подъема по 4 ступенькам (TTCLIMB)

- ✓ Амбулаторная оценка "Северной звезды" (NSAA)
- ✓ Тест 6-ти минутной ходьбы (6 MBT)
- ✓ Количественное мышечное тестирование (QMT)

Вопрос: Существуют ли различия в терапевтическом эффекте в зависимости от места делеции экзона?

Ответ: В японском исследовании фазы I/II и североамериканском исследовании фазы II степень экспрессии белка дистрофина после окончания введения, оцененная с помощью Вестерн-блоттинга, была несколько ниже у пациентов с делециями экзонов 45-52 и экзонов 49-52. Однако эти группы пациентов были небольшими, и причина такого вывода неясна.

Экспрессия дистрофина по сайту делеции экзона (Вестерн-блоттинг)

Делеция	Изменение от исходного уровня к концу исследования*					
	Североамериканское исследование II фаза			Японское исследование I/II фаза		
	Процент по отношению к нормальному контролю (%)			Процент по отношению к нормальному контролю (%)		
	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	Всего (n=16)	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	Всего (n=16)
45-52	n=2 3.5(1.01)	n=5 2.8(1.51)	n=7 3.0(1.34)	n=3 0.202(0.178)	n=3 0.274(0.431)	n=6 0.238(0.297)
47-52	n=1 10.0	n=0 -	n=1 10.0	n=0 -	n=0 -	n=0 -
48-52	n=1 4.4	n=2 12.1(2.55)	n=3 9.5(4.80)	n=2 1.250(1.575)	n=1 2.198	n=3 1.566(1.241)
49-52	n=2 4.5(0.35)	n=1 4.0	n=3 4.3(0.38)	n=2 -2.662(4.838)	n=0 -	n=2 -2.662(4.838)
50-52	n=2 6.6(2.17)	n=0 -	n=2 6.6(2.17)	n=1 3.228	n=1 7.847	n=2 5.538(3.266)
52	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=0 -	n=3 3.803(2.899)	n=3 3.803(2.899)

Среднее (стандартное отклонение): %

* После 24 недель в североамериканском исследовании II фазы и после 12 или 24 недель в японском исследовании I/II фазы

Кроме того, при исследовании методом ОТ-ПЦР для измерения эффективности пропуска 53 экзона, эффективность пропуска имела тенденцию быть ниже остальных после завершения периода наблюдения у пациентов с делецией экзона 49-52. Однако эта группа пациентов была небольшой, и причина такого вывода неясна.

Эффективность пропуска 53 экзона по сайту делеции экзона (RT-PCR)

Делеция	Изменение от исходного уровня к концу исследования*					
	Североамериканское исследование II фаза			Японское исследование I/II фаза		
	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	Всего (n=16)	40 mg/kg (N=8)	80 mg/kg (N=8)	Всего (n=16)
45-52	n=2 21.6(5.77)	n=5 44.3(17.82)	n=7 37.9(18.44)	n=3 28.23(14.52)	n=3 31.11(3.70)	n=6 29.67(9.60)
47-52	n=1 26.6	n=0 –	n=1 26.6	n=0 –	n=0 –	n=0 –
48-52	n=1 15.0	n=2 53.6(1.52)	n=3 40.8(22.33)	n=2 21.73(5.22)	n=1 47.05	n=3 30.17(15.08)
49-52	n=2 9.2(2.40)	n=1 21.9	n=3 13.5(7.50)	n=2 11.17(4.90)	n=0 –	n=2 11.17(4.90)
50-52	n=2 17.9(7.76)	n=0 –	n=2 17.9(7.76)	n=1 23.66	n=1 61.37	n=2 42.52(26.66)
52	n=0 –	n=0 –	n=0 –	n=0 –	n=3 45.81(5.54)	n=3 45.81(5.54)

Среднее (стандартное отклонение): %

* После 24 недель в североамериканском исследовании II фазы и после 12 или 24 недель в японском исследовании I/II фазы

Вопрос: Необходимо ли исследовать полиморфизм гена в сайте связывания Вилтепсо®?

Ответ: База данных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) (dbSNP) была исследована с использованием интегрированной базы данных геномной информации Ensembl, и наличие SNP было подтверждено в 4 из 21 основания, с которыми связывается этот препарат; однако появление этих SNP было редким (<1%).

Сайт в целевой последовательности*	Исходное основание (в пре-мРНК)	Исходная база (в геноме)	SNPs (в геноме)	dbSNP ID	Частота встречаемости
16	C	G	A	rs757011771	<1%
17	G	C	A or T	rs371588290	<1%
20	G	C	T	rs756085930	<1%
21	G	C	T	rs200571671	<1%

*Когда позиции оснований пронумерованы в 21 основании Вилтепсо®, цифры указывают позиции в пре-мРНК с 5'-конца.

В клинических испытаниях японской фазы I и фазы I/II секвенирование ДНК экзона 53 гена дистрофина было проведено у всех пациентов (26 пациентов), и в местах связывания этого препарата не наблюдалось SNP.

Поэтому исследование SNPS считается ненужным при назначении этого препарата.

Вопрос: Когда следует прекратить прием этого препарата?

Ответ: Хотя нет никаких ограничений на период приема этого препарата, эффективность и безопасность у пациентов, которые стали постоянно зависимыми от искусственной вентиляции легких, или у пациентов на поздней неамбулаторной стадии не установлены. Если у пациента развивается в такое состояние во время приема препарата, за ним следует тщательно наблюдать в отношении оставшихся двигательных функций и других соответствующих клинических признаков с периодической оценкой эффективности и целесообразности продолжения лечения. Если эффективность не наблюдается, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата.

Разведение и введение

Вопрос: Необходимо ли разбавлять/разводить Вилтепсо® перед введением?

Ответ: При введении этого препарата дозу следует рассчитывать исходя из массы тела, и препарат следует развести до общего объема 100 мл с использованием физиологического раствора (0,9% раствор натрия хлорида для инъекций). Если расчетный объем препарата до разведения превышает 100 мл, исходный раствор можно вводить без разведения.

Методы получения, используемые в клинических испытаниях

Японская исследование фаза I/II	Североамериканское исследование фаза II
40 или 80 мг/кг препарата смешивали с физиологическим раствором, и общий объем довели до 100-300 мл.	Препарат был разведен до общего объема 100 мл, за исключением 1 случая.

Вопрос: Можно ли смешивать препарат с инфузионными растворами, отличными от физиологического раствора, или с другими лекарственными средствами?

Ответ: Этот препарат не следует смешивать с другими препаратами, кроме физиологического раствора (0,9% раствор натрия хлорида для инъекций). Отсутствуют данные относительно смешивания Вилтепсо® с инфузионными растворами, отличными от физиологического раствора, или с другими лекарственными средствами.

Вопрос: Какова стабильность этого препарата после приготовления?

Ответ: Введение следует завершить в течение 24 часов после приготовления инфузионного раствора если он хранится при температуре 2-8 °C, и в течение 6 часов, если он хранится при комнатной температуре.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации. Мышечная дистрофия Дюшенна. Мышечная дистрофия Беккера. МЗ 2023
2. Ishikawa Y, et al.: *Neuromuscul Disord.* 2011; 21: 47-51.
3. Societas Neurologica Japonica, Japanese Society of Child Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry: *Clinical Practice Guideline for Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)* 2014. Available from: <https://www.neurology-jp.org/guidelinem/dmd.html>
4. McGreevy JW, et al.: *Dis Model Mech.* 2015; 8:195-213.
5. Davies KE, et al.: *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7: 762-73.
6. Blake DJ, et al.: *Physiol Rev.* 2002; 82: 291-329.
7. Fletcher S, et al.: *Mol Ther.* 2010; 18:1218-23.
8. Pasternak C, et al.: *J Cell Biol.* 1995; 128: 355-61.
9. Jarver P, et al.: *Nucleic Acid Ther.* 2014; 24: 37-47.
10. Aartsma-Rus A, et al.: *RNA.* 2007; 13:1609-24.
11. Anthony K, et al.: *Brain.* 2011; 134: 3547-59.
12. Takeshima Y, et al.: *J Hum Genet.* 2010; 55: 379-88.
13. Birnkrant DJ, et al.: *Lancet Neurol.* 2018; 17: 251-67.
14. Komaki H, et al.: *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7: 2393-408.
15. Clemens PR, et al.: *JAMA Neurol.* 2020; 77: 982-91.
16. Lu QL, et al.: *Nat Med.* 2003; 9:1009-14.
17. Mendell JR, et al.: *Ann Neurol.* 2013; 74: 637-47.
18. Bushby K, et al.: *Lancet Neurol.* 2010; 9: 77-93.
19. Mazzone E, et al.: *Neuromuscul Disord.* 2010; 20: 712-6.
20. Mayhew A, et al.: *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53: 535-42.