

Москва, 30 января 2018 г.

DYS.RUS.30012018

Компания «Ипсен» заявляет о регистрации нового показания по препарату Диспорт® в РФ для симптоматического лечения фокальной спастичности нижних конечностей у взрослых, данное показание уже зарегистрировано в Европе и США. Решение регуляторных органов РФ получено 29.11.2017 и 30.11.2017 года для препарата Диспорт® 500ЕД и 300ЕД соответственно.

Министерством Здравоохранения РФ был издан приказ об одобрении внесения изменений в инструкцию по применению препарата Диспорт® (комплекс ботулинический токсин типа А – гемагглютинин/Абоботулоксин) 500 и 300 ЕД для лечения фокальной спастичности нижних конечностей у взрослых. Это дает возможности для применения препарата у пациентов со спастическим парезом ноги не только после перенесенного инсульта, но и вследствие черепно-мозговой травмы, рассеянного склероза и онкологических заболеваний.

К заявке на регистрацию в регуляторные органы были приложены результаты клинического исследования III Фазы (ALL), которые продемонстрировали эффективность и благоприятный профиль безопасности применения препарата Диспорт® в дозировках 1000ЕД и 1500ЕД в лечении фокальной спастичности нижней конечности различной этиологии. Результаты исследования ALL были опубликованы 28 ноября 2017 года в выпуске *Neurology*® 2017;89: 1–9

Марина Владимировна Велданова, старший Вице-президент по России и странам СНГ, д.м.н, заявила: *«Мы рады, что Минздрав РФ одобрил новое показание препарата Диспорт® в лечении фокальной спастичности нижних конечностей у взрослых и гордимся теми потенциальными возможностями функционального восстановления у пациентов, которые может предоставить применение препарата Диспорт®. Подтверждённое в рамках исследования ALL влияние препарата Диспорт на улучшение скорости ходьбы позволяет повысить социально-бытовую активность и качество жизни пациентов».*

О спастичности

Спастичность является одним из видов мышечной гиперактивности, возникающей у больных после очагового поражения центральной нервной системы, и считается наиболее инвалидизирующим проявлением синдрома верхнего мотонейрона (СВМН) [1]. Проявления спастичности характеризуются перемежающейся или длительной непроизвольной активации мышц [2]. Согласно последним эпидемиологическим данным, спастичность развивается в среднем в 35% случаев у пациентов, перенесших инсульт и 75% случаев у пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы [3,4]. Наиболее часто при очаговых поражениях ЦНС формирование спастичности наблюдается в так называемых антигравитационных мышцах: сгибателях верхней и разгибателях нижней конечности [5]. Патологические паттерны, возникающие в нижней конечности, как в изолированном виде, так и в сочетании с другими нарушениями могут служить препятствием во многих аспектах повседневной жизни. Избыточно повышенный мышечный тонус способствует формированию вторичных изменений в суставах нижней конечности, образованию контрактур, появлению болевого синдрома, что еще больше нарушает ходьбу. Невозможность полноценно передвигаться ограничивает независимость в повседневной жизни, может быть причиной падений и переломов [6,7]

Однако, спастичность может развиваться и при ряде других заболеваний. В частности, распространённость спастического пареза в следствии рассеянного склероза по данным разных источников варьирует от 66% до 84% [8,9]. Спастичность у данной категории пациентов – наиболее частый инвалидизирующий симптомокомплекс, имеющий тенденцию к прогрессированию, образованию контрактур и других вторичных симптомов, что свою очередь приводит к снижению способности самостоятельно передвигаться, ограничению повседневной активности, снижению качества жизни и увеличению зависимости от окружающих. Чем раньше начинается симптоматическая терапия и реабилитационные мероприятия, тем лучше удастся контролировать первичные симптомы, что позволяет поводить профилактику вторичных симптомов заболевания [3,10]

Таким образом, Спастичность становится все более социально значимой проблемой современной медицины ввиду широкой распространенности нозологий, лежащих в её основе [3,4]

О ПРЕПАРАТЕ ДИСПОРТ®

Препарат Диспорт® (абоботулоксин А) 500 и 300 ЕД блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптического нервного окончания, нарушая, таким образом, периферическую передачу в нервно-мышечном синапсе.

Препарат Диспорт® был впервые зарегистрирован в 1990 году в Великобритании для терапии блефароспазма и гемифациального спазма, в настоящий момент препарат зарегистрирован более чем в 80 странах мира. В РФ препарат зарегистрирован с 1999 года. На данный момент официально зарегистрированными показаниями являются: симптоматическое лечение фокальной спастичности верхних и нижних конечностей у взрослых пациентов; нижних конечностей у детей в возрасте 2-х лет и старше; лечение цервикальной дистонии у взрослых, блефароспазма у взрослых, гемифациального спазма у взрослых, гипергидроза подмышечной области, временное улучшение внешнего вида гиперкинетических складок (мимических морщин) лица от умеренной до выраженной степени у взрослых пациентов [11,12].

Препарат Диспорт® обладает высоким уровнем эффективности в терапии спастичности как верхних, так и нижних конечностей различной этиологии, что доказано в многочисленных международных клинических исследованиях [13-17].

Согласно последнему отчету Американской Академии Неврологии 2016 года, препарат Диспорт® рекомендован для лечения фокальной спастичности как верхних, так и нижних конечностей у взрослых с присвоением наивысшего уровня рекомендаций -А [18].

Препарат начинает действовать уже на первой неделе после инъекции, а длительность эффекта сохраняется до 20-ти и более недель, что значительно расширяет возможности проведения активной реабилитации для обеспечения максимального восстановления утраченных функций и двигательных навыков пациента. Инъекции препарата Диспорт® способствуют снижению мышечного тонуса и спастичности, улучшают активную функцию верхней и нижней конечности, что сопровождается восстановлением двигательных навыков и увеличением скорости ходьбы [13,14,15].

Гибкий подход к выбору дозы для инъекции, большое количество зарегистрированных в инструкции мышц как верхних, так и нижних конечности (14 мышц верхней конечности, включая мышцы плеча и 14 мышц нижней конечности, включая проксимальные мышцы) и возможность использовать различные разведения препарата позволяют составить индивидуальный план инъекционной сессии для каждого пациента [11-15].

ОБ ИССЛЕДОВАНИИ ALL

Исследование ALL - многоцентровое двойное слепое проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности препарата Диспорт 1000 и 1500 ЕД в терапии спастичности нижних конечностей у взрослых пациентов с гемипарезом различной этиологии с переходом в открытую продолженную фазу исследования (4 цикла терапии). В исследовании приняли участие 11 стран с привлечением 52 центров; 388 пациентов прошли рандомизацию в двойную-слепую фазу исследования, в открытой фазе исследования терапию препаратом Диспорт 1000 и 1500 ЕД продолжили 352 пациента. Инъекции аботулоксина проводились в камбаловидную и икроножную мышцы, а также как минимум еще одну дополнительную мышцу, в том числе и проксимальную группу мышц нижней конечности. В открытой фазе исследования допускалось по решению исследователя проведение инъекций в верхние конечности в дозе, не превышающей 500ЕД, начиная с 3-его цикла терапии. Инъекции препарата Диспорт 1500 ЕД в икроножную и камбаловидную мышцы приводят к статистически значимому снижению мышечного тонуса уже на 4 неделе после инъекции ($p=0.0091$) с сохранением статистической разницы до 12-й недели ($p=0.0324$). Обе дозы препарата Диспорт (1000 ЕД и 1500 ЕД) продемонстрировали статистически значимое снижение тонуса камбаловидной мышцы на 4 и 12 неделе ослепленной фазы исследования. Снижение тонуса в икроножной и камбаловидной мышцах, достигнутое в двойной слепой фазе, оставалось стабильным на протяжении открытой фазы исследования [15]. В рамках исследования ALL производилась не только оценка мышечного тонуса по шкале mAS, но и дополнительно проводился количественный анализ истинной спастичности по шкале Тардье, использование которой, согласно отечественным рекомендациям, выпущенным в 2017 году под эгидой союза реабилитологов, считается более предпочтительным для оценки спастичности по сравнению с mAS [5]. Результаты двойной-слепой и открытой продолженной фазы исследования продемонстрировали снижение выраженности истинной спастичности в сгибателях голеностопного сустава, что сопровождалось увеличением объема активных движений [15]. Для оценки активной функции нижней конечности проводился анализ изменения скорости ходьбы с помощью 10 метрового теста ходьбы. Повторные инъекции препарата Диспорт способствуют прогрессивному улучшению скорости ходьбы по данным открытой фазы исследования. У 16% пациентов, прошедших 4 цикла инъекционных сессий в открытой фазе исследования, скорость ходьбы достигла 0.8 м/с и более, что превышает значение плато по данному параметру (~0.7 м/с) в позднем восстановительном периоде после инсульта (9 месяцев после события и более). Таким образом, 25% прирост скорости ходьбы от исходного уровня у данной категории больных позволил им перейти в более высокий класс ходьбы, характеризующийся способностью самостоятельно передвигаться в общественных местах без посторонней помощи. Стоит отметить, что длительность сохранения эффекта аботулоксина А при лечении спастичности нижней конечности также сохраняется 20 недель [15].

Профиль безопасности инъекций аботулоксина соотносится с ранее известными данными; в период двойной- слепой фазы исследования число серьезных нежелательных явлений в группах препарата Диспорт 1000 ЕД и 1500 ЕД было сопоставимо с группой плацебо (3,9%, 3,9% и 5,4% соответственно). По данным открытой фазы исследования инъекции аботулоксина сопровождалась снижением частоты возникновения нежелательных явлений от цикла к циклу терапии, что подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата при проведении нескольких циклов терапии [15]. Длительный период действия препарата открывает «терапевтическое окно» возможностей для проведения эффективной реабилитации/самореабилитации в течение всего периода действия препарата [5,13,14,19]

ОБ ИПСЕН

ИПСЕН в мире

ИПСЕН - международная фармацевтическая компания, основанная в 1929 году, в настоящее время представлена в 115 странах мира. В 2016 году общий оборот компании превысил 1,5 миллиарда

евро. Офисы компании присутствуют в 30 странах мира со штатом сотрудников около 4600 человек. Компания выпускает на рынок более 20 лекарственных препаратов. ИПСЕН стремится стать ведущей биотехнологической компанией в области инноваций и предоставления специализированной помощи для лечения тяжелых заболеваний. ИПСЕН занимается разработкой лекарственных препаратов для лечения онкологических и неврологических заболеваний, а также заболеваний эндокринной системы у взрослых и детей. ИПСЕН активно занимается разработками в сфере онкологии, что подтверждается растущим портфелем препаратов для лечения пациентов с раком предстательной железы, почки и нейроэндокринными опухолями.

Компания также занимается развитием общетерапевтического направления и созданием партнерских альянсов с другими фармацевтическими и биотехнологическими компаниями. Деятельность департамента Исследований и разработок компании ИПСЕН сфокусирована в ведущих биотехнологических и биологических научных центрах (Лез-Юлис, Франция; Слау/Оксфорд, Великобритания; Кембридж, США) и ориентирована на работу с инновационными и дифференцированными технологическими платформами, пептидами и токсинами. В 2016 году расходы на научно-исследовательскую деятельность составили 209 миллионов евро. Для получения более подробной информации, посетите наш сайт www.ipsen.com.

ИПСЕН в России

Компания присутствует в России с 1993 года. В настоящий момент около 300 сотрудников компании работает более чем в 30 городах страны. В портфеле ИПСЕН в России представлены 7 препаратов компании, применяемых в общей терапевтической практике и в сфере специализированной помощи, включая эстетическую медицину. Продукция ИПСЕН присутствует как в сегменте ОНЛС, так и на розничном рынке. Россия возглавляет кластер СНГ, состоящий из 10 стран.

За дополнительной информацией обращаться:

Мария Кузина, менеджер по коммуникациям, тел: +7 495 258 5400, факс: +7 495 258 54 00

Список литературы:

1. Gracies, J.M., Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle & nerve*, 2005. 31(5): p. 552-71.
2. (SPASM), E.T.N.t.D.S.M.o.S. 2006. Centre for Rehabilitation and Engineering Studies University of Newcastle Stephenson Building Claremont Road Newcastle upon Tyne NE1 7RU UK.
3. Brashear, A., Spasticity: diagnosis and management. 2nd ed 2016, New York: Demos Medical Publishing, LLC.
4. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, A.o.C.P.I.i. Neurology, Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. 2009, London: RCP.
5. Клинические рекомендации, под редакцией Хатьковой С.Е., Очаговое повреждение головного мозга у взрослых: синдром спастичности, Москва «МЕДпресс-информ», 2017
6. Е. Хатькова и др., Ботулинотерапия в лечении спастичности нижней конечности, Нервно-мышечные болезни, том 7, 2017; с.21-35
7. Esquenazi A. Falls and fractures in older post-stroke patients with spasticity: consequences and drug treatment considerations. *Clin Geriatr* 2004;12(8):27–35
8. Dressler D. et al. Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force. *J Neurol* 264 (1), 112-120. 2016 Oct 27 DOI 10.1007/s00415-016-8304-z

- 9 Cioncoloni D., Taddei S., Bielli S. et al. Meaningful improvement in walking performance after Botulinum neurotoxin A (BoNT-A) in chronic spastic patients. *NeuroRehabilitation* 2014;34(1):185–192. DOI: 110.3233/NRE-131021. PMID: 24284465.
- 10 Рассеянный склероз, Клиническое руководство. Под. Ред. Гусева Е. И., Завалишина И.А., Бойко А.Н, М.: Реал Тайм, 2011, с.-528.
- 11 Инструкция по применению, Диспорт 500 ЕД, ПН011520/01-291117
- 12 Инструкция по применению, Диспорт 300 ЕД, ЛП001486-301117
- 13 Gracies, J.M. et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 2015. 14(10): p. 992-1001.
- 14 1. Jean-Michel Gracies et al, Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity, *Muscle & Nerve*, 2017, DOI: 10.1002/mus.25721
- 15 Jean-Michel Gracies et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb, Published Ahead of Print on November 1, 2017 as 10.1212/WNL.0000000000004687
16. Hyman N et al, Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:707–712
17. Gusev YI, Banach M, Simonow A, Skoromets A, Czlonkowska A, Shmidt T et al. Efficacy and safety of botulinum type a toxin in adductor spasticity due to multiple sclerosis. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2008; 16(3):175-188
18. Simpson D, Hallett M, Ashman EJ et al. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. Published online April 18, 2016
19. Жан-Мишель Грасиес, Программа направленной самореабилитации. Практическое руководство для лечения пациентов со спастическим парезом, Adis, 2016, с.-120