

Risdiplam...*SMN2* splicing modifier

ชนิดรับประทานสำหรับรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากไขสันหลังเสื่อม (spinal muscular atrophy)

ข่าวประจำสัปดาห์ที่ 1 เดือน กันยายน พ.ศ. 2563 โดย หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากไขสันหลังเสื่อม (spinal muscular atrophy หรือ SMA) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบบ่อย เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของเซลล์ประสาทสั่งการ (motor neuron) ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงและลีบ ร่วมกับความผิดปกติที่เกิดกับระบบต่าง ๆ ในร่างกาย พบได้ตั้งแต่ทารกแรกเกิด อาจแบ่ง SMA ออกเป็น 4 แบบ ตามช่วงอายุที่พบและความรุนแรงของโรคได้ดังนี้ type I SMA (Werdnig-Hoffmann disease) เริ่มพบความผิดปกติที่ช่วงอายุตั้งแต่แรกเกิดถึงอายุ 6 เดือน ผู้ป่วยไม่สามารถนั่งได้, type II (Dubowitz disease) - เริ่มพบความผิดปกติที่ช่วงตั้งแต่อายุ 7 เดือนถึง 18 เดือน ผู้ป่วยนั่งได้แต่ไม่สามารถยืน, type III SMA (Kugelberg-Welander disease) - เริ่มพบความผิดปกติที่ช่วงตั้งแต่อายุ 18 เดือนขึ้นไป (ข้อมูลบางแหล่งระบุตั้งแต่ 12 เดือนขึ้นไป) ถึงวัยเด็ก ผู้ป่วยยืนได้แต่ไม่สามารถเดิน และ type IV SMA เริ่มพบความผิดปกติเมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ ผู้ป่วยยืนและเดินได้ หรืออาจแบ่ง SMA ตามสภาพผู้ป่วยออกเป็น "non-sitters" ผู้ป่วยไม่สามารถนั่งได้, "sitters" ผู้ป่วยสามารถนั่งได้ และ "walkers" ผู้ป่วยสามารถเดินได้ ชนิดที่พบมากที่สุดและมีความรุนแรงมากที่สุด คือชนิดที่พบตั้งแต่วัยแรกเกิดซึ่งมักเสียชีวิตก่อนอายุ 2 ปี หากเริ่มพบความผิดปกติในช่วงที่เด็กโตขึ้น เช่น 18 เดือนขึ้นไป ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตสู่วัยผู้ใหญ่ได้ โรคนี้เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน survival of motor neuron 1 (SMN1) บน chromosome 5q ซึ่งยีนนี้สร้างโปรตีน survival of motor neuron (SMN)

ที่จำเป็นสำหรับการอยู่รอดของเซลล์ประสาทสั่งการ

หากเซลล์ประสาทสั่งการเสียไปจะขาดการติดต่อระหว่างสมองและไขสันหลังกับกล้ามเนื้อ ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงและลีบ แม้โปรตีน SMN สร้างได้โดยยีน SMN1 และ SMN2 แต่ยีน SMN1 มีความสำคัญมากกว่า อย่างไรก็ตามในผู้ป่วย SMA พบว่ายีน SMN2

มีบทบาทมากขึ้นโดยทำหน้าที่เป็น potent disease modifier ดังนั้นจึงมีการคิดค้นการรักษาที่มีเป้าหมายต่อยีนนี้

เมื่อไม่นานมานี้มียาใหม่ คือ risdiplam เป็นยารับประทานชนิดแรกที่ใช้รักษา SMA ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 2 เดือนขึ้นไป

ยาผ่านเข้าสู่สมองได้ดี ออกฤทธิ์เป็น SMN2 splicing modifier เพิ่มการสร้างโปรตีน SMN ที่ทำหน้าที่ได้ (full-length SMN

protein) ยาให้ผลออกจำหน่ายในรูปแบบยาปริมาณ 60 มิลลิกรัม ก่อนใช้ให้ละลายด้วยน้ำ (purified water) ปริมาตร 79 มิลลิลิตร

เพื่อให้ได้ยาหน้าใสความแรง 0.75 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร รับประทานวันละ 1 ครั้ง ขนาดยาที่แนะนำขึ้นกับอายุและน้ำหนักตัวดังนี้

อายุ 2 เดือนถึงน้อยกว่า 2 ปี ครั้งละ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม, อายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไปที่มีน้ำหนักตัวไม่ถึง 20 กิโลกรัม

ครั้งละ 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไปที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 20 กิโลกรัมขึ้นไป ครั้งละ 5 มิลลิกรัม

มีการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยของ risdiplam ในผู้ป่วย infantile-onset SMA และ later-onset SMA รวม 2

การศึกษา ใน Study 1 ทำใน infantile-onset SMA (type 1 SMA เริ่มเกิดอาการช่วงอายุ 28 วัน ถึง 2 เดือน)

ศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยา แบ่งการศึกษาเป็น 2 ส่วน ส่วนแรก (n=21) ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัย และส่วนที่สอง (n=41)

ศึกษาความปลอดภัยเพิ่มเติม ส่วน Study 2 ทำใน later-onset SMA (type 2 SMA และ type 3 SMA ผู้ป่วยอายุ 2-25 ปี)

การศึกษาแบ่งเป็น 2 ส่วนเช่นกัน ส่วนแรก (n=51) เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม และส่วนที่สองเป็นการศึกษาแบบ randomized,

double-blind, placebo-controlled trial เพื่อให้ risdiplam (n=120) หรือยาหลอก (n=60) ศึกษานาน 12 เดือน ซึ่งผลการศึกษาจาก

Study 1 และ Study 2 สนับสนุนข้อบ่งใช้เมื่อให้ยาตามขนาดที่ระบุข้างต้น ส่วนผลไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด (̥10%)

ในผู้ป่วย later-onset SMA ได้แก่ มีไข้ ท้องเดิน และผื่นขึ้น ส่วนในผู้ป่วย infantile-onset SMA

พบผลไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเช่นกัน แต่เพิ่มอาการเหล่านี้ ได้แก่ การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน ปวดบวม ท้องผูก และอาเจียน

อ้างอิงจาก:(1) Chen TH. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: from genotype to phenotype to treatment and where do we stand? Int J Mol Sci 2020. doi:10.3390/ijms21093297; (2) Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, Bylund J, Chen KS, et al. Discovery of risdiplam, a selective survival of motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the

treatment of spinal muscular atrophy (SMA). J Med Chem 2018;61:6501-17; (3) Evrysdi (risdiplam) for oral solution.

Highlights of prescribing information. Reference ID: 4653194, revised: 08/2020.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf

Reference:

-

Link:

-