

ยารับประทาน Risdiplam ทางเลือกของการรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง

Risdiplam in Spinal Muscular Atrophy (SMA): Therapeutic Alternatives

บทคัดย่อ

Risdiplam ยารับประทานชนิดแรกที่พัฒนาขึ้นเพื่อรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (Spinal Muscular Atrophy; SMA) ออกฤทธิ์โดยปรับเปลี่ยนกระบวนการตัดต่อ mRNA (splicing) ของยีน survival motor neuron 2 (SMN2) ทำให้ร่างกายสามารถสร้างโปรตีน SMN ที่สมบูรณ์และมีประสิทธิภาพ จากการศึกษาดังกล่าวพบว่าการใช้ยา Risdiplam เพิ่มอัตราการรอดชีวิตและสัดส่วนผู้ป่วยที่สามารถนั่งเองได้โดยไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างต่อเนื่อง ขณะที่ผู้ป่วย SMA ชนิดที่ 2 และ 3 ช่วยชะลอการเสื่อมของกล้ามเนื้อและเพิ่มการเคลื่อนไหวของแขนขาอย่างมีนัยสำคัญ การใช้ยาในหลายประเทศยืนยันถึงความปลอดภัยในระยะยาวและความสะดวกในการใช้ยา การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของประเทศไทยพบว่า Risdiplam มีค่า ICER สูงถึง 5.7–5.9 ล้านบาทต่อ QALY สำหรับ SMA ชนิดที่ 1 และ 17.9 ล้านบาทต่อ QALY ในชนิดที่ 2 และ 3 ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ที่ระบบหลักประกันสุขภาพใช้ในการจัดสรรทรัพยากร สะท้อนถึงความท้าทายด้านนโยบายสาธารณสุขในการเข้าถึงยาของโรคหายากที่มีต้นทุนสูง แม้จะมีประโยชน์อย่างชัดเจน

คำสำคัญ: Spinal Muscular Atrophy, SMN1, SMN2, Risdiplam

Risdiplam is the first oral medication developed for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). It targets the survival motor neuron 2 (SMN2) gene by modifying its pre-mRNA splicing, thereby increasing the production of full-length, functional SMN protein. Clinical studies involving patients with type 1 SMA have demonstrated that Risdiplam significantly increases survival rates and the proportion of patients who are able to sit independently without the need for permanent ventilation. In patients with type 2 and type 3 SMA, Risdiplam has been shown to slow motor function decline and improve upper limb movement. Its adoption in multiple countries has confirmed its long-term safety and ease of administration. In Thailand, an economic evaluation estimated the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of Risdiplam to be 5.7–5.9 million THB per quality-adjusted life year (QALY) for type 1 SMA and 17.9 million THB per QALY for type 2 and type 3 SMA. These findings suggest that policy decisions should incorporate multiple evidence domains beyond ICERs alone, potentially using multi-criteria decision analysis (MCDA) approaches that account for disease severity and unmet medical needs

Keyword: Spinal Muscular Atrophy, SMN1, SMN2, Risdiplam

วัตถุประสงค์

1. ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสภาพและแนวทางการรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง
2. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยา Risdiplam สามารถแนะนำขนาดยาที่เหมาะสมกับช่วงอายุและน้ำหนักของผู้ป่วยและติดตามประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้อย่างเหมาะสม

บทนำ

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (SMA) โรคทางพันธุกรรมหายากและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้นๆของทารกทั่วโลก นับตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1891-1893 ได้มีการบันทึกการค้นพบโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดรุนแรงในทารก (SMA ชนิดที่ 1) โดยแพทย์ระบบประสาท Guido Werdnig และ Johann Hoffmann ถือเป็นก้าวสำคัญทางการแพทย์ในยุคนั้นถึงในเวลานั้นจะสามารถอธิบายได้ว่าโรค SMA เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม แต่ด้วยข้อจำกัดด้านเทคโนโลยีรวมถึงเป็นโรคหายากทำให้มีจำนวนผู้ป่วยไม่มากพอที่จะเก็บตัวอย่างเพื่อศึกษาเชิงพันธุกรรม จึงทำให้ใช้เวลาเกินกว่า 100 ปี ในการค้นพบการกลายพันธุ์ของยีน *SMN1* (Survival of Motor Neuron 1) ที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 5 (ตำแหน่ง 5q13) ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดโรค SMA จากการค้นพบยีนกลายพันธุ์ได้พลิกโฉมความเข้าใจโรค SMA อย่างสิ้นเชิง ถึงแม้จะรู้ว่ายีน *SMN1* เป็นสาเหตุหลักของโรคนี้แต่ร่างกายยังมียีน *SMN2* ซึ่งสร้างโปรตีนได้เพียงเล็กน้อย ดังนั้นการหาวิธีเพิ่มประสิทธิภาพของยีน *SMN2* เพื่อให้ผลิตโปรตีนได้มากขึ้นจึงกลายเป็นโจทย์วิจัยที่ท้าทายและใช้เวลาศึกษาพัฒนาอย่างต่อเนื่องยาวนานหลายทศวรรษ^{1,2}

การวิจัยในระยะต่อมาจึงให้ความสำคัญกับการทำความเข้าใจกลไกการ splicing ของ ยีน *SMN2* นำไปสู่การพัฒนาตัวแรกของโลกที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้คือ Nusinersen (Spinraza®) ยากลุ่ม antisense oligonucleotide (ASO) ออกแบบมาเพื่อแก้ไขกระบวนการ splicing ของยีน *SMN2* ให้สร้างโปรตีนที่สมบูรณ์มากขึ้น แต่เนื่องจากจำเป็นต้องฉีดยาเข้าช่องไขสันหลัง (intrathecal) ซึ่งทำได้ยากในทารกและผู้ป่วยที่กระดูกสันหลังผิดปกติ ต่อมามีการพัฒนาการบำบัดด้วยยีน ยา Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) ได้รับการอนุมัติให้ใช้ปี ค.ศ. 2019 นับเป็นการปฏิวัติการรักษาโรคทางพันธุกรรม ข้อดีของยานี้คือฉีดเพียงครั้งเดียวแต่เนื่องจากยาใช้ไวรัสเป็นพาหะต้องคำนึงถึงความปลอดภัยระยะยาวรวมถึงภาวะตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันต่อไวรัส และการเข้าถึงยากกลับเผชิญอุปสรรคหลายประการ โดยเฉพาะเรื่องราคาซึ่งยานี้ถูกจัดให้เป็นหนึ่งในยาที่แพงที่สุดในโลก มีมูลค่าสูงถึงกว่า 2 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อการรักษา ทำให้การเข้าถึงจำกัดอยู่เพียงประเทศที่มีระบบประกันสุขภาพหรือกองทุนสาธารณะที่สามารถต่อรองและครอบคลุมค่าใช้จ่ายได้ ถัดมาในปี ค.ศ. 2020 Risdiplam (Evrysdi®) ได้รับการอนุมัติในฐานะยารับประทานชนิดแรกสำหรับรักษา SMA กลไกการออกฤทธิ์ให้ผลคล้าย nusinersen แต่มีข้อได้เปรียบด้านการบริหารยาและความสะดวกในการใช้ยา ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้ง่ายขึ้น^{3,4}

การค้นพบและพัฒนา Risdiplam ถือเป็นก้าวสำคัญที่ช่วยลดความเหลื่อมล้ำในการรักษาโรค SMA เมื่อเทียบกับยาอีก 2 ตัวที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้รักษาโรค SMA ทั้งในด้านราคาและการบริหารจัดการได้ง่ายกว่าเนื่องจากยานี้อยู่ในรูปแบบยาผงแห้งละลายน้ำสำหรับรับประทาน บริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้ง ทุกวัน จึงไม่ต้องใช้ขั้นตอนซับซ้อนและค่าใช้จ่ายสูงจากการฉีดเข้าช่องไขสันหลังหรือการรักษาครั้งเดียวจำนวนมาก นอกจากนี้ Risdiplam สามารถใช้รักษาผู้ป่วยได้หลายช่วงอายุ ตั้งแต่ทารกจนถึงผู้ใหญ่ ถึงแม้ว่าราคา Risdiplam จะยังสูงเมื่อเปรียบเทียบกับเกณฑ์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สุขภาพของหลายประเทศ โดยเฉพาะประเทศไทย เมื่อพิจารณาเรื่องความคุ้มค่าด้านต้นทุนต่อผู้ป่วยที่ต่ำกว่า เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย Zolgensma® หรือ Spinraza® ทำให้หลายประเทศเริ่มพิจารณาบรรจุเข้าระบบหลักประกันสุขภาพมากขึ้น⁴

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (SMA)

โรคทางพันธุกรรมที่พบได้น้อย เกิดจากการถ่ายทอดแบบยีนด้อย (autosomal recessive) มีอุบัติการณ์โดยประมาณ 1 ต่อ 10,000 คนของประชากร และมีอัตราของคนที่เป็นพาหะอยู่ที่ 1 ต่อ 40-60 คน¹ ในประเทศไทยมีความชุกของโรคอยู่ที่ 1 ต่อ 5,102 ราย⁵ สาเหตุของโรคเกิดจากกลายพันธุ์ของยีน *SMN1* (Survival of Motor Neuron 1) ที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 5 (ตำแหน่ง 5q13) ส่งผลทำให้ไม่สามารถสร้างโปรตีน SMN (Survival Motor Neuron protein) ได้ ซึ่งโปรตีนดังกล่าวจำเป็นต่อการอยู่รอดของเซลล์ประสาทสั่งการ โดยเฉพาะการรักษาเสถียรภาพของ small nuclear ribonucleoproteins (snRNPs) ที่เป็นองค์ประกอบสำคัญของ spliceosome ที่ทำหน้าที่ตัดต่อ (splicing) pre-mRNA ให้เป็น mature mRNA ดังนั้นหากกระบวนการ splicing ผิดปกติจะส่งผลให้เซลล์ประสาทเสื่อมและตายลง นำไปสู่อาการกล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรงจนทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถดำเนินชีวิตประจำวันได้ตามปกติ อาจจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจเสียชีวิตตั้งแต่วัยทารก⁶

นอกจากยีน *SMN1* ร่างกายยังมียีน *SMN2* ซึ่งเป็น (paralog gene) มีโครงสร้างต่างกับยีน *SMN1* ที่ตำแหน่ง exon 7 คือตำแหน่งเบสที่ 840 ของ complementary DNA (cDNA) ในยีน *SMN1* มีการเปลี่ยนเบส C (cytosine) เป็นเบส T (thymine) ในยีน *SMN2* ซึ่งส่งผลต่อกระบวนการ alternative splicing ทำให้ mRNA ส่วนใหญ่ ที่ได้จากยีน *SMN2* ขาด exon 7 ผลลัพธ์คือโปรตีน SMN ที่สร้างจากยีน *SMN2* เป็นชนิดสายสั้น (truncated protein) ไม่สมบูรณ์และเสื่อมสลายเร็ว จึงไม่สามารถทำหน้าที่ได้เต็มประสิทธิภาพ แม้จะยังมีโปรตีน SMN สมบูรณ์ ที่ผลิตได้จากยีน *SMN2* ประมาณ 10% แต่ก็ไม่เพียงพอต่อความต้องการของเซลล์ประสาท³ การทำงานของยีน *SMN1* และ *SMN2* เพื่อสร้างโปรตีน SMN แสดงใน รูปที่ 1

การจำแนกโรค SMA

การจำแนกโรค SMA สามารถจำแนกประเภทตามช่วงอายุที่เริ่มมีอาการและระดับความสามารถในการเคลื่อนไหวสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทำได้ เช่น การนั่ง การยืน หรือการเดิน โดยแบ่งออกเป็น 5 ประเภท⁷ ดังแสดงรายละเอียดใน ตารางที่ 1 ความรุนแรงของโรคมีความสัมพันธ์กับจำนวนสำเนาของยีน *SMN2* (*SMN2* copy number) โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มียีน *SMN2* จำนวน 1-2 ชุด มักแสดงอาการรุนแรงและจัดอยู่ในชนิดที่ 1 ขณะที่ผู้ป่วยที่มี 3-4 ชุดมักมีอาการน้อยกว่าและอาจจัดอยู่ในชนิดที่ 2 หรือ 3

การวินิจฉัยโรค SMA

การวินิจฉัยโรค SMA อาศัยผลการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ (molecular genetic testing) สามารถยืนยันโรคได้ประมาณ 95% ของผู้ป่วย ลักษณะความผิดปกติพบว่าผู้ป่วยมีการขาดหาย (deletion) ของ exon 7 ในยีน *SMN1* ทั้งสองข้าง (homozygous deletion) ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของโรค ในกรณีที่ผลการตรวจเบื้องต้นเป็นลบแต่มีอาการสงสัยว่าเป็นโรค SMA อย่างชัดเจน ควรพิจารณาการวิเคราะห์ปริมาณสำเนาของ *SMN1* (dosage analysis) และการถอดรหัสยีน (gene sequencing) เพื่อค้นหาความผิดปกติชนิดอื่น เช่น การกลายพันธุ์แบบ compound heterozygote, missense, frameshift หรือ nonsense mutation การตรวจจำนวนสำเนาของยีน *SMN2* ก็มักทำร่วมกัน เพื่อช่วยพยากรณ์ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย^{8,9}

แนวทางการรักษาโรค SMA

แนวทางการรักษาโรค Spinal Muscular Atrophy (SMA) ในปัจจุบันอ้างอิงจาก International Consensus Guidelines for the Care of SMA (2018)¹⁰ ร่วมกับข้อมูลแนวทางปฏิบัติที่ปรับปรุงตามหลักฐานล่าสุดจากบทความ Spinal Muscular Atrophy: Update in Best Practices¹¹ ซึ่งเน้นการรักษาที่สาเหตุของโรคควบคู่กับการดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพ

การรักษาโรค SMA แบ่งออกเป็น 2 แนวทางหลัก ได้แก่

1. การรักษาโดยการช้ยา (Disease-Modifying Therapies)

แนวทางการรักษา SMA ในปัจจุบันเป้าหมายหลักคือการเพิ่มระดับโปรตีน SMN เพื่อลดการเสื่อมของเซลล์ประสาทสั่งการ การพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต่อกลไกของโรคทำให้แนวทางการรักษา SMA เปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก จากเดิมที่มีเพียงการรักษาประคับประคองมาเป็นการรักษาที่สามารถชะลอการดำเนินโรคได้ รายละเอียดยาที่มีในปัจจุบัน ดังตารางที่ 2 การเลือกช้ยารักษา SMA ต้องพิจารณาหลายปัจจัย เช่น ชนิดโรค อายุ น้ำหนัก ความรุนแรง สถานะทางคลินิก และข้อจำกัดด้านการเข้าถึง โดยแนวทางการรักษาอาจแตกต่างกันตามชนิดของโรค ดังนี้

- **SMA ชนิดที่ 1** ซึ่งเป็นชนิดที่มีความรุนแรงสูง ควรเริ่มการรักษาโดยเร็วที่สุดหลังการวินิจฉัย เนื่องจากการสูญเสียเซลล์ประสาทสั่งการเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว
- **SMA ชนิดที่ 2 และ 3** การรักษามุ่งเน้นการชะลอการเสื่อมของกล้ามเนื้อและคงความสามารถในการเคลื่อนไหวของผู้ป่วย

หลักฐานจากการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าการเริ่มการรักษา ตั้งแต่ระยะก่อนมีอาการ (presymptomatic stage) หรือในระยะแรกของโรคให้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุด ช่วยป้องกันความพิการถาวรและปรับพยากรณ์โรคจากเดิมที่รุนแรงถึงชีวิตให้กลายเป็นโรคเรื้อรังที่ควบคุมได้ ในประเทศไทยมียาที่ขึ้นทะเบียน 2 ชนิดคือ Risdiplam (Evrysdi®) และ Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) เนื่องจากยามีราคาสูงแต่ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาก ร่วมกับมีข้อจำกัดด้านงบประมาณและระบบการเบิกจ่ายค่ายา⁵ ซึ่งผู้ป่วยสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้าไม่สามารถเบิกจ่ายค่ายาได้

2. การดูแลแบบประคับประคอง (Supportive Care)

การดูแลแบบประคับประคองในผู้ป่วย SMA มีความสำคัญแม้จะมียารักษาเฉพาะ เนื่องจากโรคส่งผลกระทบต่อหลายระบบ จำเป็นต้องดูแลทั้งด้านการหายใจ โภชนาการ การเคลื่อนไหว และพัฒนาการ โดยทีมสหวิชาชีพ การใช้อุปกรณ์ช่วยพยุงร่างกาย เครื่องช่วยหายใจ หรือการให้อาหารทางสายยาง สิ่งเหล่านี้ล้วนมีบทบาทสำคัญในผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดทางร่างกาย รวมถึงการสนับสนุนด้านจิตใจและการวางแผนดูแลระยะท้าย เพื่อส่งเสริมคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว⁹

ข้อมูลทั่วไปของยา Risdiplam

ยา Risdiplam มีชื่อทางเคมีว่า 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido-4H-[1,2-a]pyrimidin-4-one ¹² โดยมีโครงสร้างทางเคมีของยา Risdiplam ดังรูปที่ 2

ชื่อทางการค้าของยา Risdiplam คือ Evrysdi® เป็นยารับประทาน รูปแบบผงแห้งละลายน้ำสำหรับรับประทาน (Powder for Oral Solution) เมื่อเตรียมเป็นสารละลาย ภายในขวดบรรจุ Risdiplam ปริมาณ 60 มิลลิกรัม หลังจากเติมน้ำบริสุทธิ์ (purified water) ปริมาตร 79 มิลลิลิตร จะได้สารละลายปริมาตรรวม 80 มิลลิลิตร ยาจะมีความเข้มข้นของตัวยาสาคัญ Risdiplam 0.75 มิลลิกรัม ต่อ

สารละลาย 1 มิลลิลิตร และมีสารประกอบอื่นๆ คือ ascorbic acid, disodium edetate dihydrate, isomalt, macrogol/ polyethylene glycol 6000, mannitol, sodium benzoate, strawberry flavor, sucralose, tartaric acid

กลไกการออกฤทธิ์

Risdiplam เป็นสารประกอบโมเลกุลขนาดเล็ก (small molecule) ในกลุ่ม mRNA splicing modifier ที่ออกฤทธิ์แก้ไขความผิดปกติของกระบวนการตัดต่อ (splicing) ของ SMN2 pre-mRNA เพื่อเพิ่มการรวมของ exon 7 (exon inclusion) กลไกการออกฤทธิ์แสดงในรูปแบบที่ 3 Risdiplam มีความจำเพาะในการจับกับ 2 ตำแหน่งสำคัญใน SMN2 exon 7 ดังนี้

1. ตำแหน่ง 5' splice site ทำให้โครงสร้าง RNA ในบริเวณ 5'ss เสถียรกว่าเดิม จะช่วยเพิ่มแข็งแรงของการจับโปรตีน U1 small nuclear ribonucleoprotein (U1 snRNP) ส่งผลให้ตัดต่อ mRNA ได้ถูกต้อง⁸
2. ตำแหน่ง Exonic Splicing Enhancer 2 (ESE2) เพื่อยับยั้งการจับของโปรตีน Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein G (hnRNP G) ซึ่งเป็น ตัวกวดการตัดต่อ (splicing repressor)¹³

การจับทั้ง 5'ss และ ESE2 จะช่วยเพิ่มความจำเพาะของ Risdiplam ต่อยีน SMN2 อย่างมีนัยสำคัญ ลดโอกาสการปรับเปลี่ยนกระบวนการตัดต่อ RNA ในยีนอื่นที่ไม่ใช่เป้าหมาย และทำให้เพิ่มการเก็บ exon 7 (exon inclusion) ใน SMN2 pre-mRNA ทำให้ได้ mRNA ที่มี exon 7 ครบถ้วน และเมื่อถูกแปลรหัส (translation) จะสร้าง full-length SMN protein ที่ทำงานได้เต็มประสิทธิภาพมากขึ้น ระดับโปรตีน SMN ที่เพิ่มขึ้นนี้มีบทบาทสำคัญในการฟื้นฟูการทำงานของเซลล์ประสาทสั่งการ (motor neurons) และสามารถลดความรุนแรงของโรค SMA ได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก¹⁴

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

กระบวนการกำจัดยา Risdiplam เป็นแบบเส้นตรง (linear pharmacokinetics) มีการศึกษาในผู้ใหญ่เพศชายที่สุขภาพดี โดยให้ยาเพียงครั้งเดียว ขนาดยาที่ได้รับอยู่ระหว่าง 0.6-18 มิลลิกรัม และผู้ป่วยโรค SMA ที่ได้รับขนาด 0.02-0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยให้ขนาดยาเพิ่มขึ้นหลายครั้ง (multiple-ascending-dose)¹⁵ จากการรับประทานยารวันละครั้ง พบว่ายามีการสะสมเพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่า และเข้าสู่ภาวะสมดุล (steady state) ภายใน 7-14 วัน ซึ่งกระบวนการกำจัดยาดังกล่าวค่อนข้างชัดเจนขึ้นอยู่กับปัจจัยอายุและน้ำหนักตัว

การดูดซึม (Absorption) ยาดูดซึมได้ดีหลังรับประทาน โดยมีค่าความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (Tmax) อยู่ระหว่าง 1-4 ชั่วโมง หลังรับประทานอาหารไขมันสูง พลังงานสูง และการให้ยาพร้อมอาหารหรือนมแม่ ไม่ส่งผลต่อระดับยาในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ^{15,16}

การกระจายตัวและการกำจัด (Distribution and Elimination) ปริมาตรการกระจายตัว (Vd) 190 ลิตร ในผู้ป่วยน้ำหนัก 31.3 กิโลกรัม การกำจัดยา (clearance) 2.45 ลิตรต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยน้ำหนัก 31.3 กิโลกรัม และมีค่าครึ่งชีวิตของยา เฉลี่ย 50 ชั่วโมง จึงสามารถรับประทานยารวันละ 1 ครั้งได้¹² ยาส่วนใหญ่จับกับเซรัมอัลบูมิน (serum albumin) ไม่จับกับโปรตีน alpha-1 acid glycoprotein และมียาที่อยู่ในรูปแบบอิสระ (free fraction) ประมาณ 11% แสดงถึงความสามารถในการกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อและระบบประสาทส่วนกลางได้อย่างมีประสิทธิภาพ

การเผาผลาญ (Metabolism) กระบวนการ Metabolism หลักเกิดผ่านเอนไซม์ flavin monooxygenase FMO1, FMO3 และ รองลงผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 CYP1A1, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A7 ยาจะอยู่ในรูปเดิม (unchanged) ประมาณ 83% ของ สารทั้งหมดในพลาสมา ส่วน metabolite หลักคือ M1 เป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (pharmacologically inactive metabolite)

การขับถ่าย (Excretion) หลังให้ยาขนาด 18 มิลลิกรัม ยาขับออกทางอุจจาระ 53% (14% ที่อยู่ในรูปแบบยาเดิม) และทางปัสสาวะ 28% (8% ที่อยู่ในรูปแบบยาเดิม) ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ค่า AUC และ Cmax ของ Risdiplam อาจเพิ่มขึ้น 1.2–1.3 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มีตับปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง¹²

ข้อบ่งใช้

ผู้ป่วย SMA ชนิดที่ 1, 2, 3 ที่มีการบ่งชี้ว่าเป็นโรค SMA ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ มีผลตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ยืนยันการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการแสดงการกลายพันธุ์ของยีน *SMN1* และมีจำนวน copy ของยีน *SMN2* ตั้งแต่ 1-4 copies¹³

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

ขนาดยาที่ใช้ขึ้นอยู่กับอายุและน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ดังตารางที่ 3 รับประทานยาวันละ 1 ครั้ง ในเวลาเดียวกันทุกวัน หลังอาหารหรือนม ควรใช้ oral syringe ที่ให้มาพร้อมกับยาเท่านั้น หลังดูดยา ให้รับประทานภายใน 5 นาที หากปล่อยไว้นานเกินครึ่งชั่วโมงและเตรียมใหม่ ยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว คำแนะนำในการฉีดยารับประทานยา หากฉีดยาได้ภายใน 6 ชั่วโมง จากเวลาปกติ ให้รับประทานทันที และรับประทานต่อเนื่องไปตามเวลาเดิม แต่ถ้าหากเกิน 6 ชั่วโมง ให้ข้ามมื้อนั้นไป และรับประทานต่อเนื่องไปตามปกติ โดยไม่ต้องเพิ่มขนาดยา¹²

การเตรียมยา

ในการเตรียมยา ผู้เตรียมต้องสวมถุงมือทุกครั้งระหว่างกระบวนการละลายยา โดยดำเนินการตามขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. ตรวจสอบอุปกรณ์ภายในกล่องยา (รูปที่ 4) ได้แก่
 - ขวดบรรจุยาผงยาลักษณะผงจะมีสีเหลือง เหลืองอมเทา หรือเหลืองอมเขียว
 - syringe สำหรับป้อนยามีขนาด 1 มิลลิตร, 6 มิลลิตร, และ 12 มิลลิตร
 - จุกปิด (adapter)
2. เคา่ขวดยาเบา ๆ เพื่อให้ผงยาร่วนตัว จากนั้นเปิดฝาขวด
3. เตรียมน้ำสำหรับละลายยา โดยใช้ น้ำบริสุทธิ์ (purified water) ปริมาตร 79 มิลลิตร โดยใช้กระบอกฉีดยา (syringe) ขนาด 50 มิลลิตร ดูดน้ำเพื่อฉีดเข้าสู่ขวดยา (รูปที่ 5)

4. ฉีดน้ำบริสุทธิ์ลงในขวด โดยฉีดตามแนวนิ่งด้านข้างของขวด เพื่อช่วยล้างผงยาที่ติดบริเวณขอบปากขวดให้ละลายได้มากที่สุด โดยอาจใช้เข็มขนาด 18 G × 1½ นิ้ว ช่วยในการฉีดน้ำ
5. ปิดขวดด้วยจุก (adapter) แล้วเขย่าขวดอย่างน้อย 15 วินาที จากนั้นพักไว้ประมาณ 10 นาที และตรวจสอบว่าผงยาละลายหมดหรือไม่ หากยังพบผงยาหลงเหลือให้เขย่าซ้ำอีก 15 วินาที
6. บันทึกวันที่และเวลาที่เตรียมยา พร้อมทั้งระบุวันหมดอายุ โดยคำนวณจากวันที่เตรียมยา 64 วัน หลังการเตรียมจะได้อาหารละลายที่มีความเข้มข้น 0.75 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาตร 80 มิลลิลิตร

ข้อควรระวัง : ควรฉีดน้ำด้านข้างของขวด ไม่ควรฉีดลงบนผงยาโดยตรง เนื่องจากอาจทำให้ผงยาฟุ้งกระจายได้

การเก็บรักษา : หลังเตรียมยาแล้วควรเก็บใน ตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2–8 °C และ ห้ามเก็บในช่องแช่แข็ง

อาการไม่พึงประสงค์

อาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ ไข้ ผื่น ท้องร่วง แผลในช่องปาก และการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน โดยมักเกิดขึ้นในช่วง 4–8 สัปดาห์แรก ส่วนใหญ่อยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และลดลงเมื่อให้ยาอย่างต่อเนื่องโดยไม่จำเป็นต้องหยุดยา^{9,15,16}

อาการรุนแรง ได้แก่ การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจรุนแรง โดยเฉพาะในผู้ป่วย SMA ที่มีภาวะปอดบวมพร่องมาก่อน และความผิดปกติของการทำงานของตับในบางราย ควรติดตามค่าการทำงานของตับเป็นระยะ^{4,12,17}

ความปลอดภัยจากข้อมูลการใช้ระยะยาว จากการศึกษาต่อเนื่องมากกว่า 24 เดือน ไม่พบความเป็นพิษต่อระบบประสาท การสะสมของยา และความผิดปกติด้านการเจริญเติบโตหรือพัฒนาการในผู้ป่วยเด็ก^{15,18,19}

หญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร ยาอาจส่งผลต่อพัฒนาการของทารกในครรภ์ จึงไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ สำหรับหญิงให้นมบุตร ควรหยุดให้นมระหว่างใช้ยา^{15,18,20}

การเจริญพันธุ์ในเพศชาย ยาอาจส่งผลต่อการเจริญพันธุ์ เช่น การลดจำนวนหรือคุณภาพของอสุจิ หากจำเป็นอาจพิจารณาเก็บอสุจีก่อนหากต้องรับการรักษา¹²

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

ยาอาจจะยับยั้ง Multidrug And Toxin Extrusion Transporters ได้แก่ MATE1 และ MATE2-K ซึ่งมีบทบาทในการขับยาบางชนิดออกทางไต เช่น Metformin การใช้ร่วมกันอาจเพิ่มระดับ Metformin ในเลือด จึงควรติดตามระดับน้ำตาลในเลือดและอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด Risdipam เป็น substrate ที่อ่อนของ breast cancer resistant protein (BCRP) และ MDR1 (Multidrug Resistance 1 หรือ P-glycoprotein) ซึ่งหมายความว่ายานี้อาจถูกขนส่งออกจากเซลล์บางส่วนโดยโปรตีนเหล่านี้ แต่ไม่อยู่ในระดับที่มีนัยสำคัญทางคลินิก¹²

ยา Risdipam ถูก metabolism หลักโดย FMO1 และ FMO3 และรองลงมาด้วย CYP1A1, CYP2J2, CYP3A4 และ CYP3A7 จึงควรระวังและติดตามอาการเมื่อมีการใช้ร่วมกับยาที่เป็น inducers หรือ inhibitors ของเอนไซม์เหล่านี้ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า การให้ Risdipam ขนาด 6 มิลลิกรัมร่วมกับ itraconazole ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้ง CYP3A ที่แรง (strong CYP3A inhibitor) วันละ 2 ครั้ง ไม่ส่งผลต่อระดับยาในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก โดยค่า AUC เพิ่มขึ้นเพียง 11% และ Cmax ลดลง 9% จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่มนี้¹²

Risdipam และเมแทบอลไลต์หลัก M1 ไม่มีผลกระตุ้นเอนไซม์ CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 หรือ 3A4 และไม่มียับยั้งเอนไซม์ CYP450 อื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นมีฤทธิ์ในการยับยั้ง CYP3A ได้เล็กน้อย ซึ่งพบว่าเมื่อให้คู่กับยา midazolam ยาจะทำให้ระดับ midazolam เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (AUC เพิ่มขึ้น 11%, Cmax เพิ่มขึ้น 16%) โดยไม่มีผลสำคัญทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิก

Risdipam ได้รับการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยผ่านการศึกษาทางคลินิกหลายระยะในผู้ป่วยที่มีโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิด Spinal Muscular Atrophy (SMA) โดยมีการศึกษาในหลายกลุ่มอายุตั้งแต่วัยทารกจนถึงวัยผู้ใหญ่ ได้แก่

FIREFISH เป็นการศึกษาแบบ open-label, two-part clinical trial ในผู้ป่วย SMA ชนิดที่ 1 อายุ 1–7 เดือน โดย part 1 เป็นการศึกษาหาขนาดยาที่เหมาะสม (dose-finding study) และ part 2 เป็นการศึกษาประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ในผู้ป่วย 41 ราย ผลการศึกษาพบว่า Risdipam เพิ่มระดับโปรตีน SMN ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 และคงอยู่ตลอดการรักษาหลัง 12 เดือน โดยร้อยละ 29 สามารถนั่งได้เองอย่างน้อย 5 วินาที และ ร้อยละ 85 มีชีวิตรอดโดยไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจแบบถาวรซึ่งสูงกว่า SMA ชนิดที่ 1 ที่ไม่ได้รับการรักษา การติดตามผล 24 เดือน พบว่าผู้ป่วย ร้อยละ 44 สามารถนั่งได้เองอย่างน้อย 30 วินาที อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (ร้อยละ 54) ขณะที่ อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่พบได้บ่อยคือปอดบวม (ร้อยละ 39) และ ภาวะหายใจลำบาก (ร้อยละ 7)^{15,16}

SUNFISH เป็นการศึกษาแบบ two-part clinical trial ในผู้ป่วย SMA ชนิดที่ 2 และ 3 อายุ 2–25 ปี โดย part 1 เป็นการศึกษาหาขนาดยาที่เหมาะสม (dose-finding study) และ part 2 เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled trial เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ในผู้ป่วย 180 ราย โดยสุ่มในอัตรา 2:1 ให้ได้รับ Risdipam 120 ราย หรือ placebo 60 ราย เป็นระยะเวลา 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่า Risdipam ช่วยเพิ่มคะแนน Motor Function Measure-32 (MFM32) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยกว่า 12 ปี การติดตามผลต่อเนื่อง 24 เดือน ผู้ป่วยสามารถรักษาสรรพภาพ

กล้ามเนื้อไว้ได้ในระยะยาว และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ต้องหยุดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับ Risdiplam มากกว่ากลุ่ม placebo อย่างน้อยร้อยละ 5 ได้แก่ ไข้ (ร้อยละ 21 เทียบกับร้อยละ 17) ท้องเสีย (ร้อยละ 17 เทียบกับร้อยละ 8) ผื่น (ร้อยละ 17 เทียบกับร้อยละ 2) แผลในช่องปากหรือแผลร้อนใน (ร้อยละ 7 เทียบกับร้อยละ 0) การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 7 เทียบกับร้อยละ 0) และ อาการปวดข้อ (ร้อยละ 5 เทียบกับร้อยละ 0) โดยอุบัติการณ์ของ serious adverse events ใกล้เคียงกันระหว่างสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม ปอดบวม พบได้บ่อยกว่าในกลุ่ม Risdiplam (ร้อยละ 8 เทียบกับร้อยละ 2)^{4,19}

JEWELFISH เป็นการศึกษาแบบ open-label trial ในผู้ป่วย SMA ทุกประเภทและทุกช่วงอายุที่เคยได้รับการรักษาด้วยยารักษา SMA ตัวอื่นมาก่อน จำนวน 173 ราย หลังการติดตามอย่างน้อย 24 เดือน พบว่า Risdiplam เพิ่มระดับโปรตีน SMN ในเลือดได้เฉลี่ยมากกว่า 2 เท่าภายใน 4 สัปดาห์ และระดับดังกล่าวคงที่ตลอดระยะเวลาการศึกษา ความปลอดภัยของยา Risdiplam ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ไม่เคยรักษา และไม่มีผลจากการรักษาต่อการตอบสนองต่อยา ผลการศึกษาสนับสนุนว่าการเปลี่ยนจากการรักษา SMA อื่นมาเป็น Risdiplam ทำได้อย่างปลอดภัยและยังคงเพิ่มระดับ SMN protein ได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹⁸

RAINBOWFISH เป็นการศึกษาแบบ open-label trial ในทารกอายุแรกเกิดถึง 6 สัปดาห์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค SMA ก่อนแสดงอาการ (presymptomatic SMA) โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 26 ราย หลังติดตาม 12 เดือน พบว่าทารกทุกคนมีระดับ SMN protein ในเลือดเพิ่มขึ้นตั้งแต่วัยแรกของการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีพัฒนาการด้านการเคลื่อนไหวตามเกณฑ์อายุ ทุกคนมีชีวิตอยู่โดยไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ สามารถกลืนและรับประทานอาหารทางปากได้และไม่ต้องนอนโรงพยาบาล ผลข้างเคียงส่วนใหญ่เป็นระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และสอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอื่น²¹

ข้อมูลจากการใช้จริง (Real-world evidence)

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2019 ถึง 2021 เป็นต้นมา มีการดำเนินโครงการเข้าถึงยา (Compassionate Use/Early Access) ของ risdiplam ในหลายประเทศทั่วโลก ก่อนและระหว่างที่ยากำลังอยู่ในขั้นตอนการขออนุมัติ เพื่อช่วยเหลือผู้ป่วย SMA ชนิดที่ 1 และ 2 ที่ไม่มีทางเลือกการรักษาอื่น เช่น ไม่สามารถเข้ารับการรักษาด้วย Nusinersen หรือยีนบำบัดได้ ปัจจุบันมีผู้ป่วยมากกว่า 2,000 รายใน 59 ประเทศที่ได้รับ Risdiplam ผ่านโครงการเหล่านี้²²

รายงานจากโครงการ Early Access to Medicine Scheme (EAMS) ในสหราชอาณาจักรที่รวมผู้ป่วยเด็กกว่า 90 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถใช้งานได้ต่อเนื่องโดยไม่มีผลข้างเคียงรุนแรง²³ ข้อมูลจากเยอรมนีและยุโรปตะวันออกชี้ว่ายาช่วยชะลอการเสื่อมถอยของการเคลื่อนไหวในผู้ใหญ่ และในบางรายอาจช่วยเพิ่มกำลังกล้ามเนื้อและสมรรถภาพการเคลื่อนไหวของแขน มือ และลำตัว^{24,25} ในผู้ใหญ่ที่เคยได้รับ Nusinersen แล้วเปลี่ยนมาใช้ Risdiplam พบว่าคุณภาพชีวิตดีขึ้น ความสามารถในการกลืน พูด หรือควบคุมศีรษะดีขึ้น แม้คะแนนการเคลื่อนไหวเชิงวัตถุบางอย่างจะเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย²³ ผลข้างเคียงที่พบจากการใช้จริงสอดคล้องกับข้อมูลจากการทดลอง เช่น ผื่น แผลในช่องปาก และอาการทางเดินอาหาร ซึ่งโดยทั่วไปไม่รุนแรงและสามารถจัดการได้²³⁻²⁷

ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการรักษา SMA ในบริบทประเทศไทย

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สุขภาพของ Risdiplam ในประเทศไทย พบว่า ICER อยู่ที่ 5.7–5.9 ล้านบาทต่อ QALY ใน SMA ชนิดที่ 1 และ 17.9 ล้านบาทต่อ QALY ใน SMA ชนิดที่ 2–3 ซึ่งเกินเกณฑ์ยอมรับของประเทศไทยอยู่ที่ประมาณ

150,000 บาทต่อ QALY⁵ แม้ไม่คุ้มค่าตามเชิงเศรษฐศาสตร์ แต่ยังมีคุณค่าในมิติด้านจริยธรรม ความเท่าเทียม คุณภาพชีวิตและผลกระทบต่อครอบครัว จึงควรใช้การเจรจาต่อรอง ค่าตอบแทน MEA และข้อมูล real-world evidence เพื่อกำหนดนโยบายที่สมดุลระหว่างงบประมาณกับความจำเป็นของผู้ป่วย การออกแบบนโยบายสุขภาพที่สมดุลระหว่างงบประมาณของรัฐกับความจำเป็นของผู้ป่วย จึงเป็นประเด็นสำคัญที่ต้องดำเนินการอย่างรอบด้าน เพื่อรองรับการรักษาโรคหายากและเทคโนโลยีขั้นสูงในระบบสาธารณสุขไทยอย่างยั่งยืน^{5,28}

บทสรุป

Risdiplam นับเป็นทางเลือกแห่งความหวังในการรักษา SMA เมื่อพิจารณาในด้านประสิทธิภาพการรักษา ความปลอดภัยและความสะดวกในการบริหารยา เนื่องจากเป็นยารูปแบบรับประทาน ที่บริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้ง มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยในทุกช่วงอายุ และมีรายงานการใช้ยาจริงในหลายประเทศทั่วโลก พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ความสามารถในการเคลื่อนไหว และรักษาสมรรถภาพกล้ามเนื้อ ทั้งในผู้ป่วยที่มีอาการแล้วและผู้ที่ยังไม่แสดงอาการสามารถใช้ยาได้อย่างปลอดภัยในระยะยาว นอกจากนี้จะเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแล้วยังรวมไปถึงครอบครัวผู้ดูแลด้วย แม้ค่า ICER ของยาจะสูงกว่าเกณฑ์การพิจารณาของประเทศไทย และยังไม่สามารถเบิกจ่ายค่ายาได้โดยเฉพาะในสิทธิขั้นพื้นฐานอย่างสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า ในแง่ของการจัดการเรื่องนโยบายของประเทศควรต้องพิจารณาในหลายมิติ ไม่ว่าจะเป็นด้านความรุนแรงของโรค คุณภาพชีวิต รวมไปถึงการเจรจาการค้าที่ใช้ในการรักษาโรคหายากที่ราคาสูง เพื่อมอบโอกาสให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาได้อย่างเท่าเทียมและยั่งยืน

เอกสารอ้างอิง

1. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(1):27-32. doi:10.1038/ejhg.2011.134
2. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995;80(1):155-165. doi:10.1016/0092-8674(95)90460-3
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752
4. Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: a randomized, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. *Eur J Neurol.* 2023;30(7):1945-1956. doi:10.1111/ene.15499
5. Leelahavarong P, Khuntha S, Prawjaeng J, Sanmaneechai O, Limwongse C, Srinonprasert V. Economic Evaluation of Treatment Options for Spinal Muscular Atrophy in Thailand. *Health Intervention and Technology Assessment Program*; 2022.
6. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831-846. doi:10.1016/j.ncl.2015.07.004
7. 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;21(9):3297. doi:10.3390/ijms21093297
8. Kakazu J, Walker NL, Babin KC, et al. Risdiplam for the use of spinal muscular atrophy. *Orthop Rev (Pavia).* 2021;13(2):25579. doi:10.52965/001c.25579
9. Pediatric Neurology Society of Thailand. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Pediatric Neurology Society of Thailand*; 2023.
10. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1—Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103-115. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005.
11. Waldrop MA, Kolb SJ. Spinal muscular atrophy: Update in best practices. *Neurol Clin.* 2023;41(3):571-585. doi:10.1016/j.ncl.2023.03.004.

12. U.S. Food and Drug Administration. Evrysdi (risdiplam) for oral solution: highlights of prescribing information. FDA; 2025. Accessed May 9, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219285s000lbl.pdf
13. Sivaramakrishnan M, McCarthy KD, Campagne S, et al. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. *Nat Commun.* 2017;8:1476. doi:10.1038/s41467-017-01559-4
14. Poirier A, Weetall M, Heinig K, et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(6):e00447. doi:10.1002/prp2.447
15. Masson R, Mazurkiewicz-Betdzinska M, Rose K, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(12):1110-1119. doi:10.1016/s1474-4422(22)00339-8
16. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2021;384(10):915-923. doi:10.1056/NEJMoa2009965
17. Roche. FIREFISH five-year data highlights sustained efficacy and safety of Evrysdi in infants with type 1 SMA. Roche; 2024.
18. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, et al. JEWELFISH: 24-month results from an open-label study in non-treatment-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam. *J Neurol.* 2024;271(8):4871-4884. doi:10.1007/s00415-024-12318-z
19. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):42-52. doi:10.1016/s1474-4422(21)00367-7
20. Oskoui M, Day JW, Deconinck N, et al. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *J Neurol.* 2023;270(5):2531-2546. doi:10.1007/s00415-023-11560-1
21. Servais L, Finkel R, Farrar M, et al. 21O RAINBOWFISH: 2-year efficacy and safety data of risdiplam in infants with presymptomatic SMA. *Neuromuscul Disord.* 2024;43:104441.738. doi:10.1016/j.nmd.2024.07.747
22. Kantaria R, Baker K, Beckley-Kartey S, Gorni K, Montrocher-Ober I, Vindevoghel L. Global Risdiplam Compassionate Use Program for patients with type 1 or 2 spinal muscular atrophy. *Clin Ther.* 2024;46(4):374-378. doi:10.1016/j.clinthera.2024.02.006

23. Cornell N, Childs AM, Wraige E, et al. Risdiplam in spinal muscular atrophy: safety profile and use through the early access to medicine scheme for the paediatric cohort in Great Britain. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(2):361-368. doi:10.3233/jnd-230162
24. Hahn A, Günther R, Ludolph A, et al. Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):276. doi:10.1186/s13023-022-02420-8
25. Gavrilaki M, Moschou M, Pagiantza M, Arnaoutoglou M, Kimiskidis V. Risdiplam in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: a single-center longitudinal study. *Muscle Nerve.* 2025;71(3):384-391. doi:10.1002/mus.28327
26. Sitas B, Hancevic M, Bilic K, Bilic H, Bilic E. Risdiplam real world data—looking beyond motor neurons and motor function measures. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(1):75-84. doi:10.3233/jnd-230197
27. Ñungo Garzón NC, Pitarch Castellano I, Sevilla T, Vázquez-Costa JF. Risdiplam in non-sitter patients aged 16 years and older with 5q spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2023;67(5):407-411. doi:10.1002/mus.27804
28. Khuntha S, Prawjaeng J, Ponragdee K, Sanmaneechai O, Srinonprasert V, Leelahavarong P. Onasemnogene abeparvovec gene therapy and risdiplam for the treatment of spinal muscular atrophy in Thailand: a cost-utility analysis. *Appl Health Econ Health Policy.* 2025;23(2):277-290.

ตารางที่ 1 การจำแนกประเภทของโรค SMA ^{6,7}(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6 และ 7)

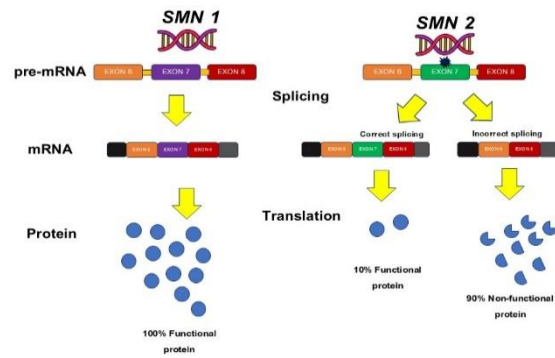
ประเภท SMA	ชนิดที่ 0	ชนิดที่ 1	ชนิดที่ 2	ชนิดที่ 3	ชนิดที่ 4
ช่วงอายุที่เริ่มแสดงอาการ	ตั้งแต่ในครรภ์หรือแรกเกิด	0-6 เดือน	7-18 เดือน	> 18 เดือน	10-30 ปี (ปกติ >21 ปี)
การเคลื่อนไหวที่สามารถทำได้	ไม่สามารถนั่งหรือควมค้มศีรษะได้	ไม่สามารถนั่งได้ บางรายควมค้มศีรษะได้	นั่งได้แต่ไม่สามารถยืนได้	ยืนและเดินได้	ยืนและเดินได้
ลักษณะของโรคโดยธรรมชาติ	เสียชีวิตหากไม่ได้รับการรักษา	เสียชีวิตหากไม่ได้รับการรักษา ภายใน 6 เดือนถึง 2 ปี	มักมีชีวิตอยู่เกิน 2 ปี (70% มีชีวิตอยู่ถึง 25 ปี)	มีชีวิตอยู่จนถึงวัยผู้ใหญ่	มีชีวิตอยู่จนถึงวัยผู้ใหญ่
จำนวนผู้ป่วยที่พบ (%)	ไม่ชัดเจนอาจจะ < 1%	~60%	~27%	~12%	~1%

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบยาที่ใช้ในการรักษา SMA

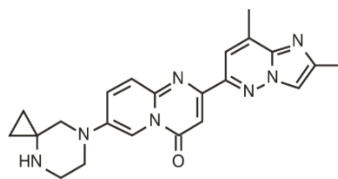
รายการ	Nusinersen (Spinraza [®])	Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma [®])	Risdiplam (Evrysdi [®])
กลไกการออกฤทธิ์	Antisense oligonucleotide เพิ่มการรวม exon 7 ของ SMN2	Gene replacement therapy ส่งยีน SMN1 ที่สมบูรณ์ผ่าน AAV9	RNA splicing modifier เพิ่มการรวม exon 7 ของ SMN2
วิธีให้ยา	ฉีดเข้าช่องไขสันหลัง (Intrathecal)	ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV infusion) ครั้งเดียว	รับประทานทางปาก (oral solution) ทุกวัน
ช่วงอายุที่ได้รับอนุมัติ	ทุกช่วงอายุ	อายุน้อยกว่า 2 ปี	ทุกช่วงอายุ
ความถี่ในการให้ยา	4 ครั้งใน 2 เดือนแรก จากนั้นทุก 4 เดือน	ครั้งเดียว	ทุกวันตลอดชีวิต
การกระจายยา	เฉพาะระบบประสาทส่วนกลาง	เข้าทั่วร่างกาย	เข้าทั่วร่างกาย รวมทั้ง CNS
จุดเด่น	ข้อมูลการศึกษาระยะยาวมาก	รักษาโดยตรงที่สาเหตุ	ใช้สะดวกที่บ้าน เข้าถึงง่าย
ข้อจำกัด	ต้องฉีดเข้าช่องไขสันหลัง อาจมีปัญหาในผู้ป่วยบางราย	ราคาแพงมากกว่า 70 ล้านบาท/ราย) มีผลต่อดัชนวน้ำหนักตัว และมีผลต่อตับและภูมิคุ้มกัน จำกัดเฉพาะเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี	ต้องใช้ต่อเนื่องทุกวัน ไม่ควรขาดยา
สถานะในไทย	ยังไม่ขึ้นทะเบียนในไทย	นำเข้าเฉพาะรายผ่านโครงการบริจาคผ่านบริษัท	นำเข้าเฉพาะรายผ่านโครงการ compassionate use

ตารางที่ 3 อายุและน้ำหนักตัวของผู้ป่วยกับขนาดยา

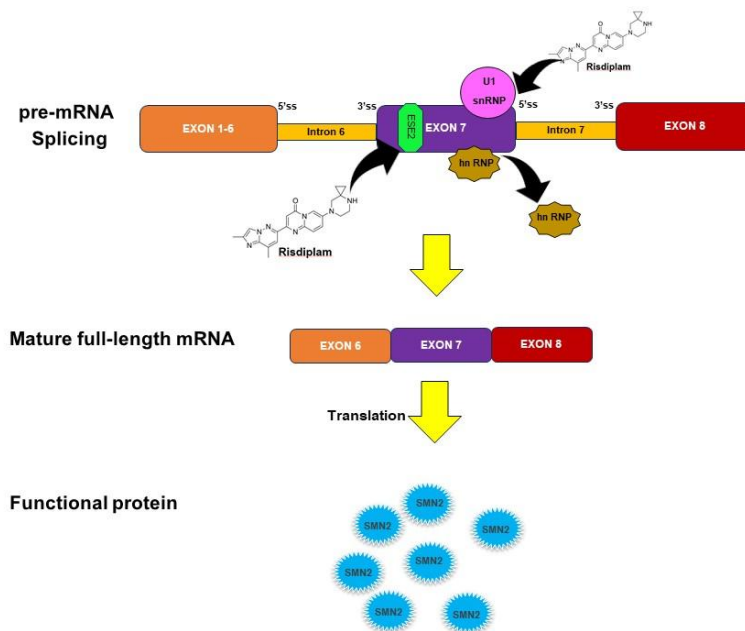
อายุและน้ำหนักตัว	ขนาดยาต่อวัน
น้อยกว่า 2 เดือน	0.15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม
2 เดือน จนถึง น้อยกว่า 2 ปี	0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม
ตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไปและน้ำหนักน้อยกว่า 20 กิโลกรัม	0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม
ตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไปและน้ำหนักมากกว่า 20 กิโลกรัม	5 มิลลิกรัม



รูปที่ 1 แสดงการทำงานของยีน *SMN1* และ *SMN2* เพื่อสร้างโปรตีน SMN



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของยา Risdiplam



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Risdiplam



รูปที่ 4 แสดงอุปกรณ์ภายในกล่องยา



เตรียมน้ำปริมาตร 79 มิลลิตร



การ rinse ผงยาบริเวณขอบปากขวด



ปิดฝาด้วยจุก (adapter)

รูปที่ 5 แสดงขั้นตอนการละลายยา