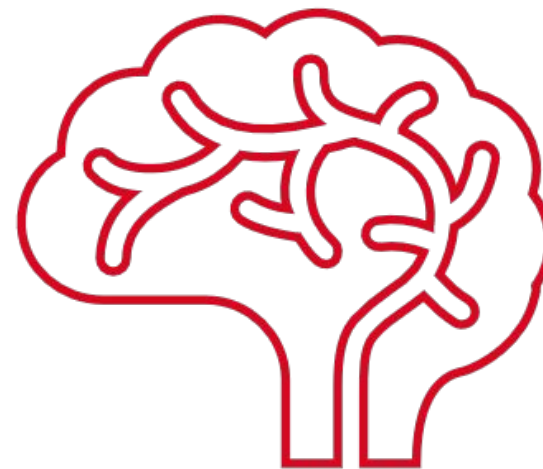


Рандомизированное клиническое исследование ФРИДА



Слайды для врачей
отделения нарушения
мозгового кровообращения

ФОРТЕЛИЗИ
Н

2021

ФРИДА vs NINDS и ECASSIII

РКИ	год исследования	Рандомизация	Заслепление	Препарат сравнения, маскировка	NIHSS при поступлении	время от начала симптомов	МШР 90 день (%)
NINDS	1995	Блочное разделение групп по клиническим центрам и времени от начала инсульта до начала лечения (от 0 до 90 или от 91 до 180 минут)		плацебо (использование флаконов с плацебо раствором)	14	до 3-х часов	60 (0-3 балла)
ECASS III	2008	Подходящие пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1. Рандомизация в центрах выполнялась блоками по четыре пациента.	Использовалась интерактивная система рандомизации голосом.	плацебо (использование плацебо лиофилизированный порошок)	9 10,7 ± 5,6	3,0-4,5 часа	52,4
ФРИДА	2019	Подходящие пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1. Рандомизация методом «конвертов», рандомизация в центрах выполнялась блоками по четыре.	Исследователь не имел доступа к рандомизационной последовательности и выбирал конверт в соответствии с последовательностью включения пациента в исследование от наименьшего	Активлизе (маскировка не проводилась)	11.49 ± 4.75	до 4,5 часов	50 (Фортелизин)

Масштаб исследования ФРИДА

336

Человек приняли участие в РКИ (по 168 пациентов в каждой группе Актилизе и Фортелизин)

137

Врачей исследователей принимало участие

18

Городов РФ

2

Года (период проведения с 18 марта 2017 по 23 марта 2019)

СФО Барнаул, Иркутск

УФО Екатеринбург, Челябинск

ПФО Нижний Новгород, Оренбург, Самара, Ульяновск

ЦФО Белгород, Воронеж, Калуга, Курск, Рязань, Тверь

ЮФО Волгоград, Краснодар, Симферополь

СЗФО Санкт Петербург

Дизайн исследования ФРИДА

Фортелизин® в Рандомизированном Исследовании vs Актилизе

ClinicalTrials.gov NCT 03151993

Single Bolus Recombinant Nonimmunogenic Staphylokinase (Fortelyzin) and Bolus Infusion Alteplase in Patients With Acute Ischemic Stroke

FRIDA Stroke



Рандомизация и «заслепление»

Количество пациентов - 336 человек (по 168 человек в каждую группу Актилизе и Фортелизин).

Метод рандомизации - методом «конвертов», «блочная» рандомизация.

Исследователь не имел доступа к рандомизационной последовательности и выбирал конверт в соответствии с последовательностью включения пациента в исследование от наименьшего.

Критерии включения пациентов

Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, после 80 лет с осторожностью*.

Верифицированный диагноз ишемического инсульта*.

Продолжительность симптомов ишемического инсульта не более 4,5 ч до начала проведения тромболитической терапии.

Наличие подписанного и датированного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Согласие пациента на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 недель после.

Критерии оценки эффективности

Первичная конечная точка эффективности – хорошее функциональное восстановление на 90-й день (МШР 0-1 балл).

Вторичная комбинированная конечная точка эффективности на 90-й день – МШР (0-1 балл) + индекс NIHSS (0-1 балл) + индекс Бартель (95 баллов и выше).

Дополнительный критерий эффективности – балл NIHSS через 24 ч и через 90 дней.

Критерии оценки безопасности:

Смертность от всех причин на 90-й день.

Геморрагическая трансформация (все случаи).

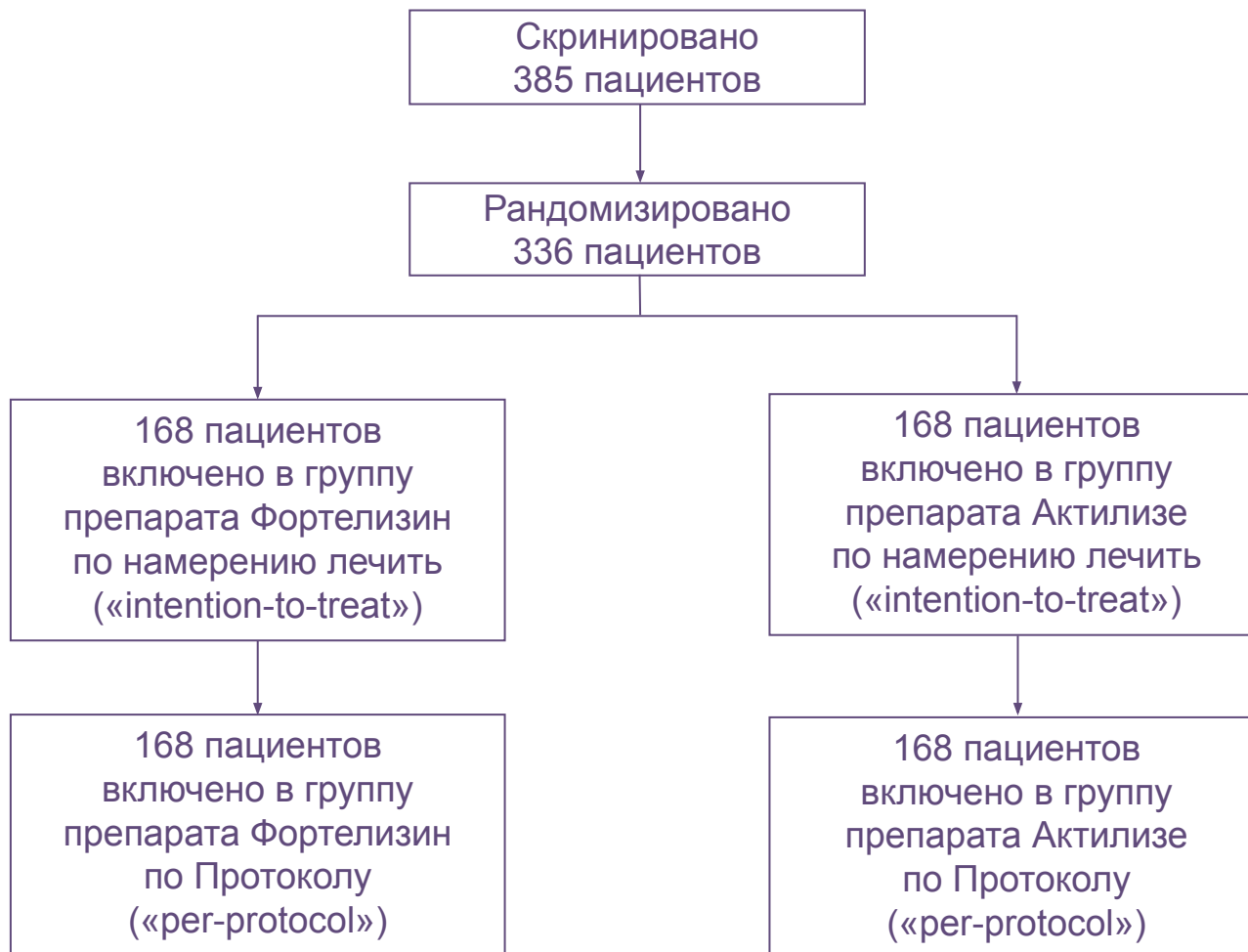
Симптомная геморрагическая трансформация («Геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга является симптомной, если ее развитие приводит к увеличению суммарной оценки по шкале инсульта NIH на 4 балла и более от исходного или наименьшего уровня в первые 7 дней, либо любое кровоизлияние, закончившееся смертельным исходом (критерии исследования ECASS III)»)*.

Количество СНЯ и НЯ по органам и системам.

* Н.А. Шамалов, Л.В. Стаховская

Клинический Протокол «Тромболитическая терапия ишемического инсульта», 2017 год

Рандомизация в РКИ ФРИДА



Дата включения первого пациента - 18.03.2017

Дата включения последнего пациента - 23.03.2019

Способ введения препаратов и доза

Препарат исследования - Фортелизин®

Дозировка и введение:

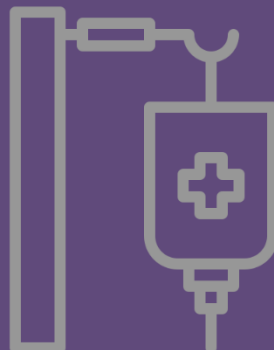
10 мг - 2 флакона, внутривенно в виде однократного болюса (в течение 5-10 секунд), вне зависимости от массы тела.



Препарат сравнения – Актилизе®

Дозировка и введение:

рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 90 мг. 10% дозы – струйно в течение 1 минуты. 90% дозы – в/в инфузионно – в течение 60 минут (при помощи шприцевого дозатора/инфузомата)



Масса тела (кг)	Общая доза (мг)	Доза струйного введения (мг)	Доза инфузионного введения (мг)
...
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
более 100	90,0	9,0	81,0

Характеристика пациентов в группах (группы были сопоставимы)

Наименование показателя	Фортелизин® (n = 168)		Актилизе® (n = 168)		p
Демографические и антропометрические характеристики пациент					
Пол, м/ж (%)	106/62 (63.1/36.9)		112/56 (66.7/33.3)		0.57
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	p
Возраст (лет) min-max	64.35 ± 9.62 38–88	62.88–65.81	64.61 ± 10.59 30–81	62.99–66.22	0.64
Рост (см) min-max	171.41 ± 8.15 151–190	170.17–172.65	171.01 ± 7.60 152–190	169.85–172.16	0.57
Вес (кг) min-max	80.00 50–140	74.00; 90.00	80.00 50–160	75.00; 90.00	0.77
ИМТ min-max	27.1 18.9–48.4	24.70; 30.65	27.45 17.9–56.6	25.10; 30.95	0.65
Временные характеристики пациентов в группах исследования					
Время от начала симптомов до ТЛТ, ч. min-max	2.89 ± 0.78 0.83–4.42	2.77–3.01	2.88 ± 0.70 1.08–4.5	2.78–2.99	0.78
Пациенты до 3 часов	85 (50,6)	42,79–58,38	84 (50)	42,2–57,8	1
Пациенты от 3 до 4,5 часов	83 (49,4)	41,62–57,21	84 (50)	42,2–57,8	1
Первичные неврологические характеристики пациентов					
NIHSS до ТЛТ min-max	11.49 ± 4.75 4–24	10.76–12.21	12.01 ± 5,13 4–24	11.22–12.79	0.43
MMP до ТЛТ min-max	4.22 ± 0.62 2–5	4.13–4.32	4.26 ± 0.65 3–5	4.16–4.36	0.39
ASPECTS до ТЛТ min-max	9.59 ± 0.88 6–10	9.45–9.73	9.61 ± 0.79 6–10	9.48–9.74	0.19
Характеристика данных пациентов по локализации ишемического очага					
Правая средняя мозговая артерия	74 (44)	36.41–51.9	63 (37.5)	30.16–45.29	0.27
Левая средняя мозговая артерия	80 (47.6)	39.87–55.45	88 (52.4)	44.55–60.13	0.45
Вертебро-базиллярный бассейн	14 (8.3)	4.63–13.59	17 (10.1)	6.01–15.71	0.71

Характеристика пациентов по сопутствующим заболеваниям и по подтипу ишемического инсульта по классификации TOAST (Adams H.P. et al 1993)

Наименование показателя	Фортелизин® (n = 168)		Актилизе® (n = 168)		p
	n	%	n	%	
Артериальная гипертензия	159	94,6	159	94,6	1.00
ИБС	63	37,5	54	32,1	0.36
Мерцательная аритмия	65	38,7	52	31	0.17
Курение	44	26,2	43	25,6	1.00
ГиперХС	33	19,6	40	23,8	0.43
Инсульт	22	13,1	23	13,7	1.00
Сахарный диабет	16	9,5	21	12,5	0.49
Инфаркт миокарда	19	11,3	11	6,5	0.18
Характеристика по подтипу ишемического инсульта по классификации TOAST					
Атеротромботический	44	26,2	48	28,6	0,71
Кардиоэмболический	60	35,7	54	32,1	0,56
Лакунарный (окклюзия мелких сосудов)	6	3,6	11	6,5	0,32
Неопределенной этиологии	58	34,5	55	32,7	0,82
Другой этиологии	0	–	0	–	–

На каких критериях построены рекомендации ESO?

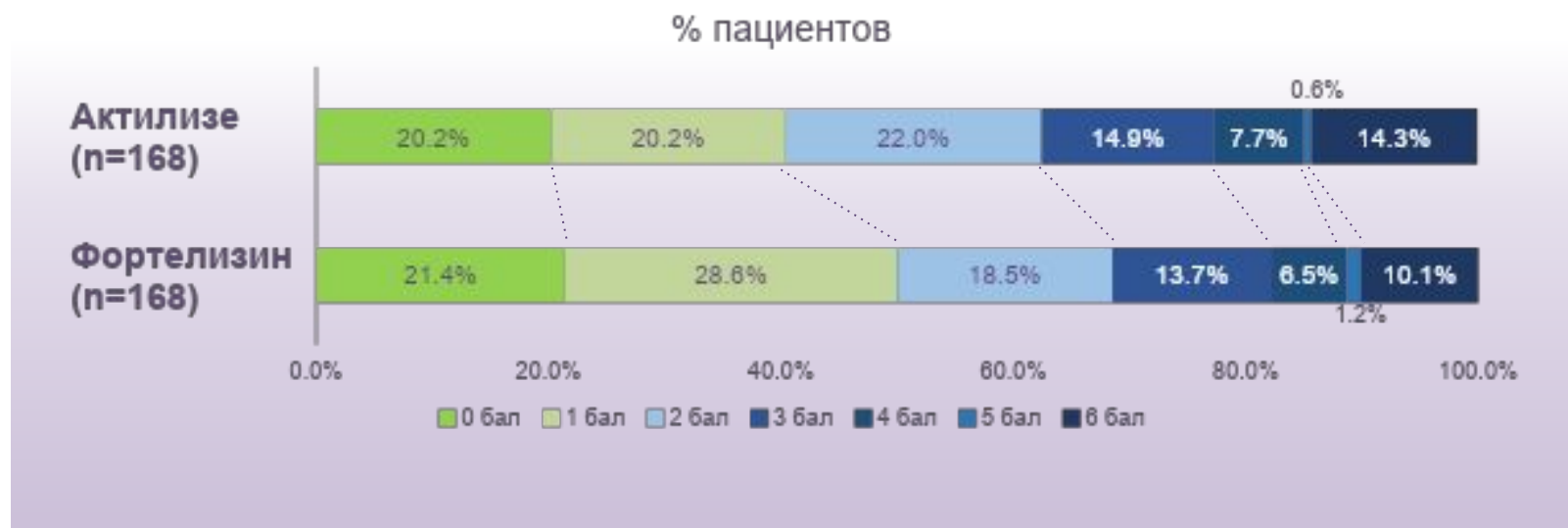
Баллы приоритета	Критерий
8,3	Функциональный результат включая смерть по модифицированной шкале Рэнкина mRS
7,6	Симптоматические внутричерепные кровотечения sICH
7,4	Смерть
6,2	Качество жизни
5,9	Реканализация по данным визуализации
5,7	Большие кровотечения
5,5	Неврологический результат (например, оценка NIHSS)
4,7	Окончательный размер инфаркта по данным визуализации

Функциональный результат в рекомендациях ESO имеет наивысший приоритет и рассматривается первым, за ним следует sICH и смерть

Функциональный результат в РКИ ФРИДА

Наивысший приоритет ESO

В группе Фортелизина отличный функциональный исход был у 50% пациентов (mRS 0-1 бал на 90-й день)



Фортелизин в исследовании Фрида показал высокую эффективность, через три месяца хорошая функциональная активность была достигнута у 68,5% пациентов (модифицированная шкала Рэнкин на 90-й день mRS – 0-2 балла)

Критерии безопасности в РКИ ФРИДА

Наивысший
приоритет
ESQ

В группе Фортелизина была достигнута низкая летальность – 10,1%

и очень низкий риск симптомных геморрагических трансформаций – 3%



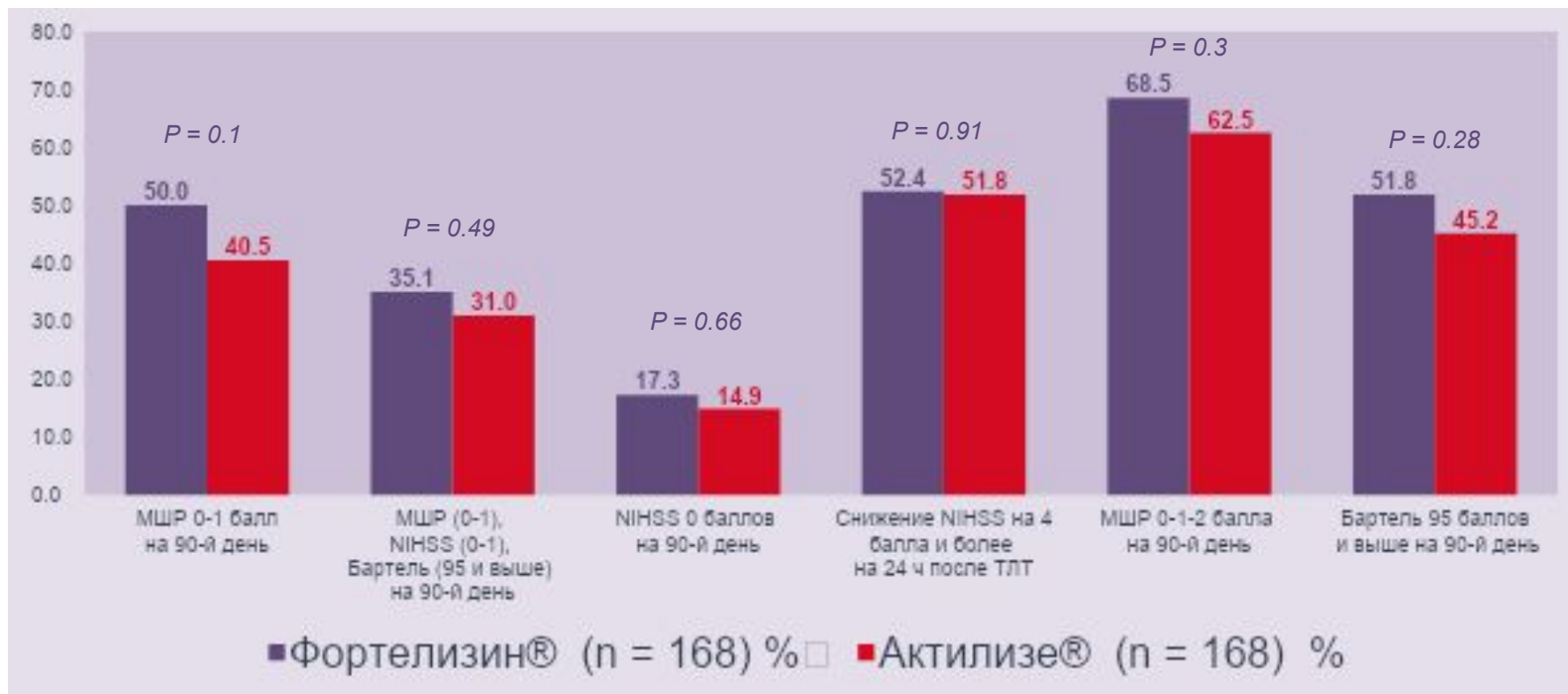
Фортелизин показал низкую летальность на 90-й день -10,1% и низкий риск симптомной геморрагической трансформации sICH – 3,0% , что говорит о высокой безопасности препарата

Количество СНЯ и пациентов с СНЯ в группах исследования



Наименование показателя	Фортелизин® (n = 168)		Актилизе® (n = 168)		p
	n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	
Количество пациентов с СНЯ	22 (13.1)	8.39–19.15	37 (22)	16.01–29.06	0.04
Количество СНЯ	39	-	62	-	-

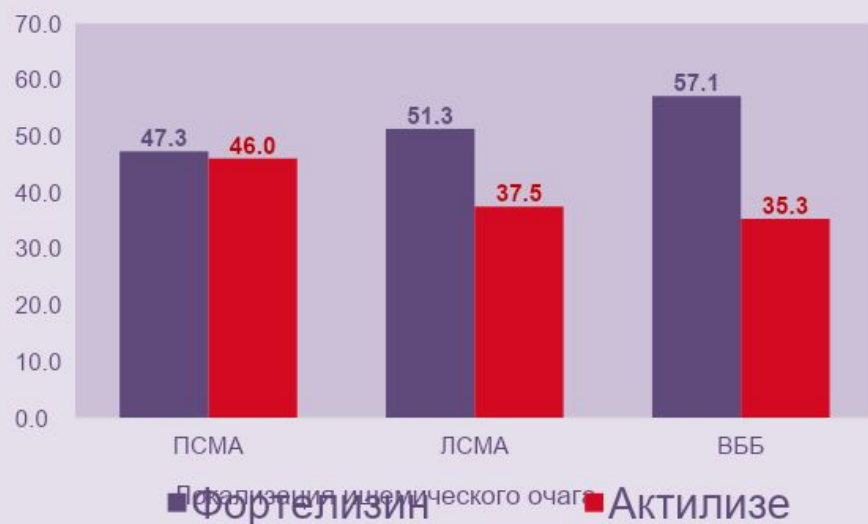
Точки эффективности ТЛТ в группах исследования



Фортелизин в исследовании ФРИДА продемонстрировал высокие показатели эффективности, которые превосходят данные многих других рандомизированных исследований по тромболитической терапии ишемического инсульта

Эффективность и безопасность в зависимости от локализации ишемического инсульта

МШР 0-1 балл на 90-й день (%)



Летальность на 90-й день (%)



Эффективность Фортелизина была продемонстрирована во всех сосудистых бассейнах. Отличный функциональный исход в ВББ в группе Фортелизина был у 57,1% пациентов (mRS 0-1 балл)

Эффективность и безопасность в зависимости от подтипа ишемического инсульта по классификации TOAST

МШР 0-1 балл на 90-й день (%)



Летальность на 90-й день (%)



Эффективность Фортелизина была продемонстрирована при всех подтипах ишемического инсульта по классификации TOAST.

Эффективность и безопасность в зависимости от массы тела

МШР 0-1 балл на 90-й день (%)



Летальность на 90-й день (%)



Фортелизин в фиксированной дозировке 10 мг продемонстрировал равнозначную эффективность у пациентов с различной массой тела, в группе актилизе, которая дозируется по массе тела, такой равномерности в эффективности не наблюдается.

Выводы клинического исследования ФРИДА

1. Препарат Фортелизин является эффективным и **подтверждает гипотезу «не меньшей эффективности» («non-inferiority»)** по сравнению с препаратом Актилизе.
2. Препарат Фортелизин является безопасным по количеству **смертельных исходов (к 90 дню) от всех причин – 10,1% и симптомной гемorragической трансформации – 3%.**



Применение препарата Фортелизин не требует взвешивания, подключение инфузомата и вводится **однократным болюсом в течении 10 сек в дозе 10 мг** вне зависимости от массы тела.



Выдержки из инструкции по медицинскому применению Актилизе и Фортелизин

Показатель	Актилизе	Фортелизин
Результаты клинических исследований ОИМ из ИМП	Смертность через 30 дней - 6,3%	30 дневная летальность - 3,7%, большие кровотечения - 0,5%, годовичная летальность - 5,4%, общая летальность - 5,9%
	Внутричерепные кровоизлияния - 5,9%, реальная клиническая практика - 7,3% смертность через 3 мес. - 11,3%. Благоприятный результат терапии - 52,4%	Восстановление по шкале Рэнкин 0-1 балл на 90-й день - 50% Летальность на 90-й день - 10,1%, геморрагические трансформации - 3,0% Применение препарата Фортелизин было эффективным при любой локализации, патогенетическом подтипе (по классификации TOAST) и тяжести ишемического инсульта, в т.ч. у пациентов с инсультом легкой степени тяжести.
Показания	ОИМ 90- мин. режим, 180 мин режим(если терапия начата после 6 часов от начала заболевания)	ОИМ с подъемом сегмента ST (в первые 12 часов после возникновения симптомов заболевания)
	ОИИ Лечение должно начинаться как можно раньше, в течение 4,5 часов после возникновения симптомов инсульта и после исключения внутричерепного кровотечения с помощью соответствующих методов визуализации головного мозга. Эффект лечения зависит от времени его начала, то есть более раннее лечение увеличивает вероятность благоприятного результата	Ишемический инсульт (в первые 4,5 часа после возникновения симптомов заболевания)



В инструкции по применению к Фортелизину, который выпущен до ноября 2020 года вложена инструкция по применению без показания инсульт, чтобы получить актуальную инструкцию необходимо скачать её сайта министерства здравоохранения по ссылке:

https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b411257-5889-4964-8910-0db06f956983&t=

Электронный образ 6 Изм. № 0, ЛП-001941, 2020

Или запросить её у Вашего менеджера или сотрудника Супрагена.

Сравнение тромболитических препаратов зарегистрированных в РФ с показанием: ишемический инсульт

Наименование препарата	Ревелиза®	Актилизе®	Фортелизин®
Фибринселективность (снижение уровня фибриногена в % - низкий риск кровотечений)	37	37	10
Время полувыведения	4-5 мин	4-5 мин	5,77 + 0,72мин
Курсовая доза	0,9 мг/кг (max 90 мг)	0,9 мг/кг (max 90 мг)	10 мг
Однократное болюсное введение	⊗	⊗	✓
Удобное введение (отсутствие дозировки по массе тела)	⊗	⊗	✓
Доказанная эффективность в рандомизированных КИ	⊗	✓	✓
Стоимость терапии (ЖНВЛП, с НДС, руб.)	44 593	50 448	29 260