

**КУРАБЕЛЬНЫЕ
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ
НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ**

*проф. Ахмадеева Л.Р., г.Уфа
Башкирский медуниверситет
www.ufaneuro.org*



**Потенциальный конфликт
интересов**

n Отсутствует



Терминология



Излечение (cure): что-то, способное привести к полному восстановлению

Терапия (therapy): что-то, способное улучшить состояние или существенно изменить течение заболевания

Клинические исследования



Профилактика – это тоже вид вмешательства

Критерии для идеального лекарственного средства



- *Эффективность
- *Продолжительность влияния
- простой путь введения
- *Доступность
- *Безопасность
- *Возможность использования для детей и взрослых
- *Биомаркеры
- *Стоимость
- *Уровень доказательности

Цель выступления



- n **Выбрать заболевания с наихудшей «репутацией» по курбельности**
- n **Представить несколько примеров эффективного их лечения в России и в мире**

Самыми сложными для
диагностики и лечения в практике
невролога часто считаются
наследственные нервно-
мышечные заболевания

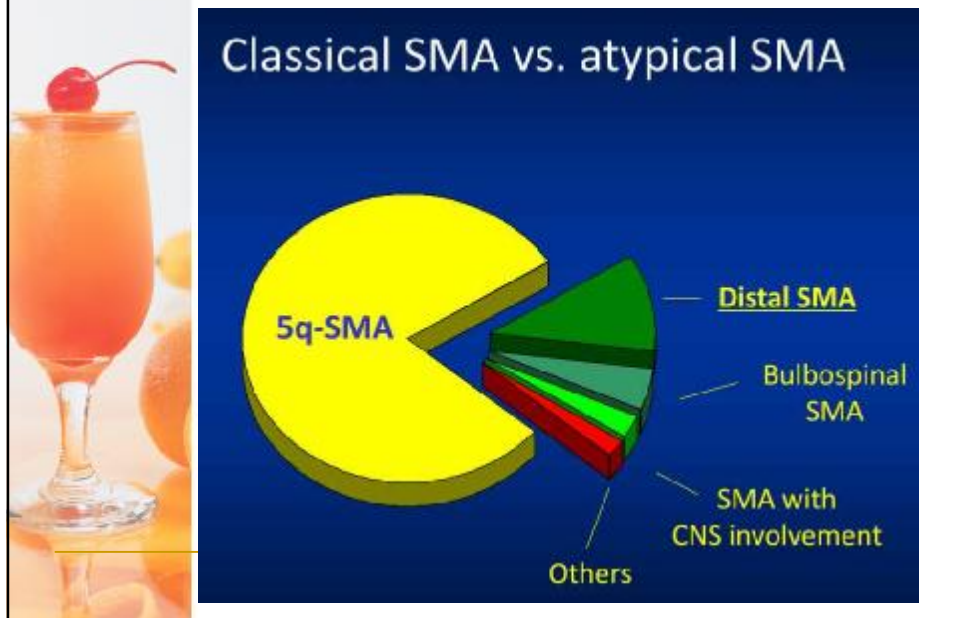
**Не все они инкурабельны
сегодня!**

Примеры

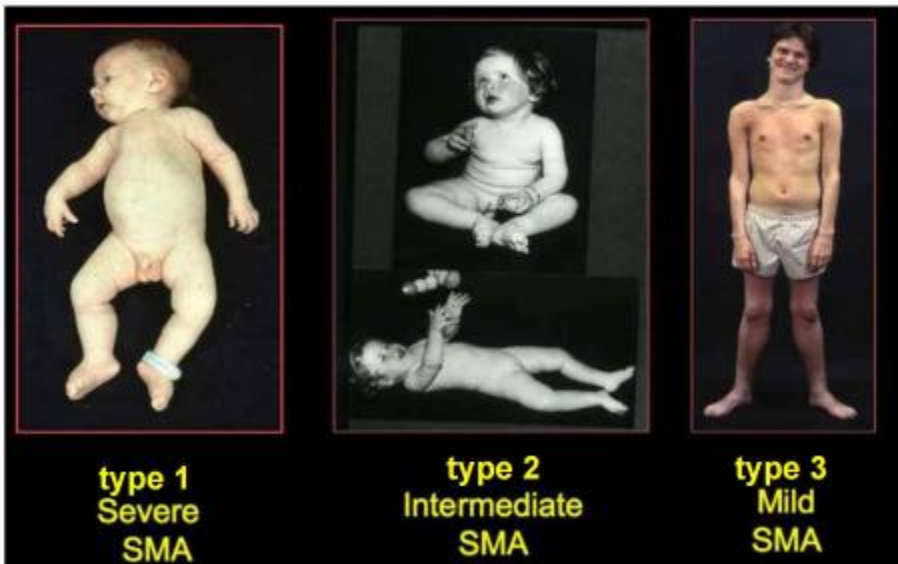


- н **Спинальные мышечные атрофии**
- н **Мышечная дистрофия Дюшенна**
- н **Болезнь Помпе**

Спинальные мышечные атрофии



V. Dubowitz / *Neuromuscular Disorders* 19 (2009) 69–73



SMA: 5q, **SMN**; Recessive
80%–90% of all SMA cases
Congenital with arthrogryposis
Werdnig-Hoffmann
Kugelberg-Welander

SMA= inc: 1.5 -14.8 X 10⁻⁵(~1:6000); prev: 1.2 – 6.5 X 10⁻⁵

Non-sitter



Sitter



Walker



Препарат, одобренный FDA

n **Nusinersen**

23 декабря 2016 года, FDA объявило , что оно одобрило лекарственный препарат **Spinraza™** (*nusinersen*) для лечения спинальной мышечной атрофии, что делает его первым в истории FDA утвержденных для терапии при SMA.

Препарат, одобренный FDA

- Одобрение FDA из SPINRAZA было основано на положительных результатах многочисленных клинических исследований в более чем 170 пациентов. Пакет данных включал промежуточный анализ показателей, трех фаз контролируемого исследования с целью оценки SPINRAZA в младенческом возрасте, а также данные по более взрослым пациентам предварительно симптоматических с или высокой вероятностью развития СМА 1, 2 и 3 типов



ISIS-SMN_{Rx} Phase 3 Program

Partnered with
Biogen



- ENDEAR (Isis study): Infant Onset SMA Registration Trial
 - First patient dosed in August 2014
 - Eligible patients may continue in open label extension
 - Data planned 2016/2017



- CHERISH (Isis study): Childhood Onset SMA Registration Trial
 - First patient dosed in November 2014
 - Eligible patients may continue in open label extension study
 - Data planned 2016/2017

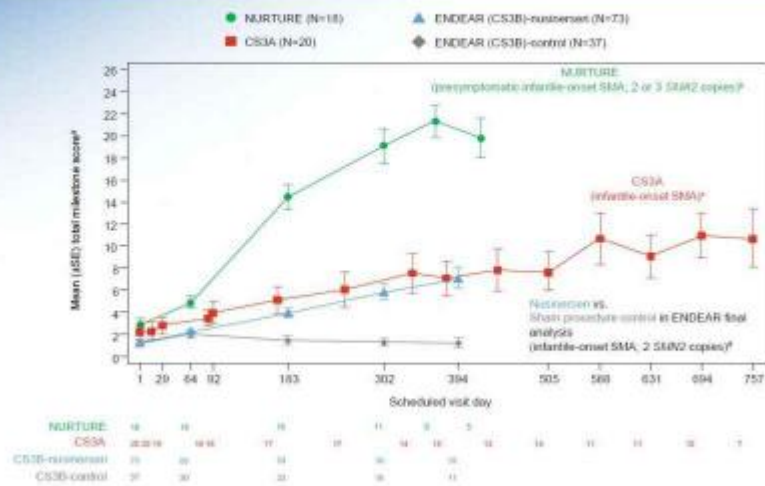


- NURTURE (Biogen study) : Phase 2 study in pre-symptomatic newborns that are genetically predisposed to the disease
 - Study is designed to enhance our understanding of early diagnosis and treatment and support initiatives that will allow patients to be identified and begin treatment sooner



- EMBRACE (Biogen study): Phase 2 study in patients with infantile or childhood-onset SMA
 - Study is designed to bridge the gap in a small subset of patients that do not meet the age and inclusion criteria of ENDEAR and CHERISH studies

Change in HINE Motor Milestone Scores Across Studies



Populations: NURTURE (2025M01) = interim efficacy set, CS3A = all dosed infants, ENDEAR (CS3B) = interim efficacy set. For each study, visits with n<5 are not plotted. *Measure total milestone score = 25. †Median (range) age at first dose: 19.0 (3-42) days. ‡Median (range) age at enrollment: 155 (36-213) days. ‡Median (range) age at first dose: 175.0 (26-262) days.

45

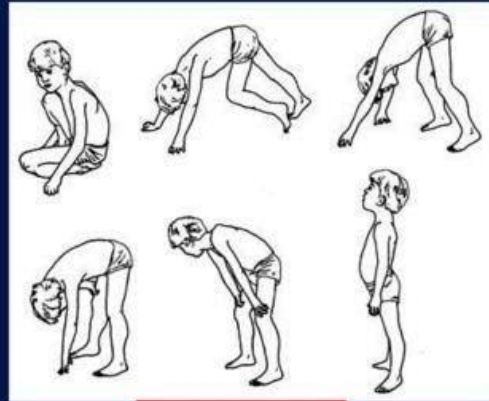
SPINRAZA

- n В апреле 2017 года Комитет лекарственных средств для человека (CHMP) Европейского медицинского агентства по лекарственным средствам (EMA) принял **положительное** заключение, рекомендуемое предоставить разрешение на продажу SPINRAZA для лечения 5q SMA после анализа в рамках программы ускоренной оценки.
- n В мае 2017г. было принято положительное решение Европейской комиссии и получено разрешение на продажу препарата в странах Европы.
- n Биоген также представил нормативные документы регуляторам в Японии, Канаде, Австралии и Швейцарии и планирует инициировать дополнительные заявки в других странах, в том числе в России в 2017-2018 году.



- 125,000 USD per injection
- ~ 750,000 USD per year and per patient (first year)
- 375,000 USD the following years
- intrathecally injected
- first year: 6 injections, then 1 injection x 4 months
- French experience:
 - EAP (expanded access program)
 - drug provided for free by the company
 - 40 type I patients injected to date
 - good safety profile
 - good and poor responders
 - most remain 'bulbar': ethical issues raised
 - hot debate about embarking on type 2 patients

Мышечная дистрофия Дюшенна



Gower's Sign



Calf pseudohypertrophy

Duchenne muscular dystrophy (DMD)

X-linked recessive disorder; 1/3500 boys worldwide

About 30% of cases represent new mutations.

Absence of dystrophin, a cell membrane protein (approximately 0.01 % of skeletal muscle protein)



All muscles involved

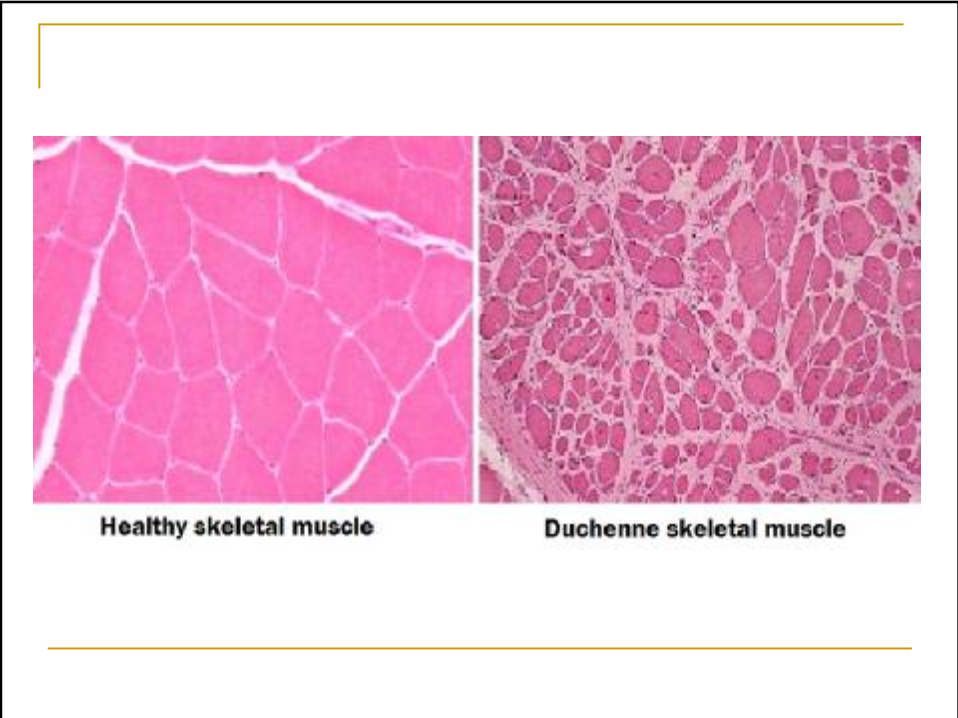
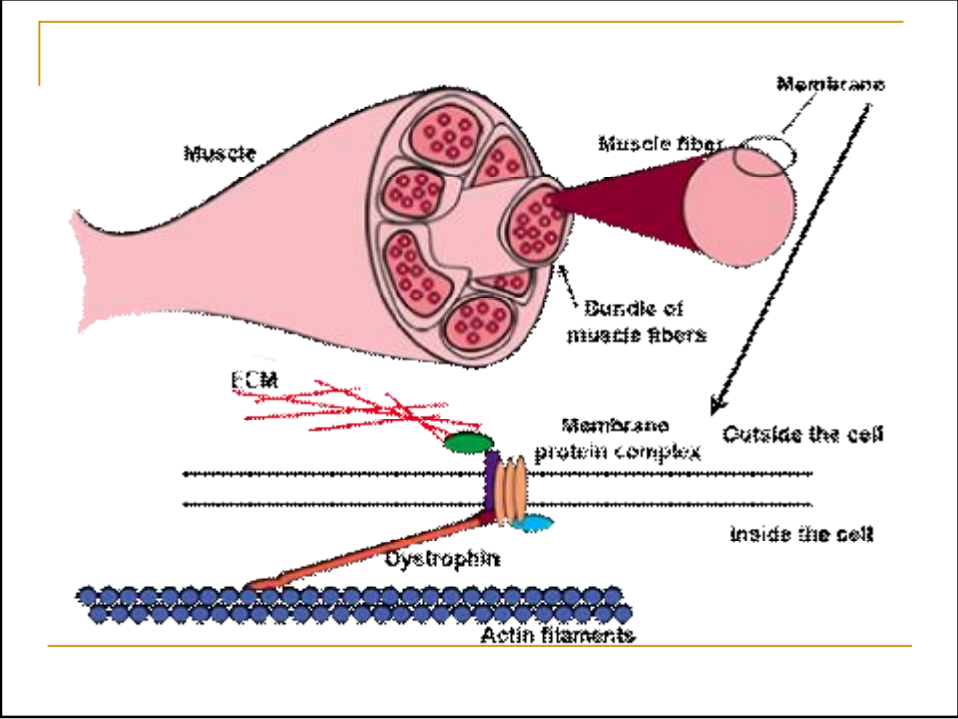
1. Generalized weakness and muscle wasting affecting limb and trunk muscles first.

Calves often enlarged. **Wheels at 12 y.o.**

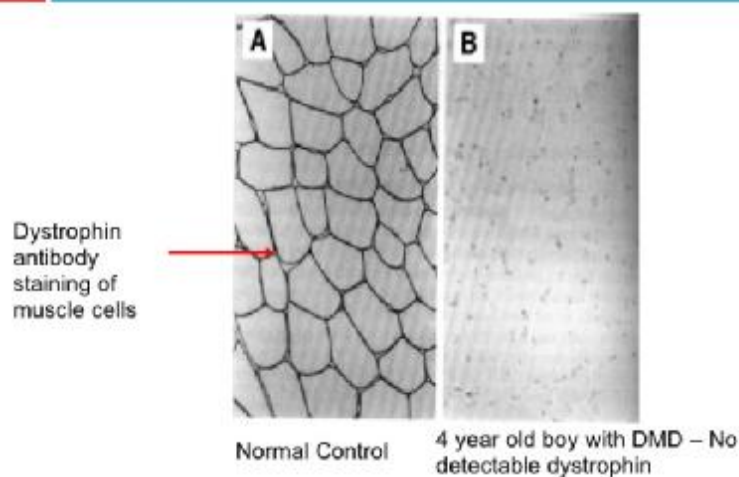
Life threatening dysrhythmia or heart failure develops in about 10 %.

Death at 10th-20th after pulmonary problems (breathing)





DMD Diagnosis - Muscle biopsy



Чем мы располагаем сегодня (доказанные методы лечения)

- n Глюкокортикостероиды
 - q Кохрановский обзор
 - q 5 мая 2016г. – Mattews E et al

 - q 12 законченных и 2 текущих исследований
 - q 667 пациентов
 - q Рандомизированные контролируемые

РЕЗУЛЬТАТЫ

- n Преднизолон или преднизон
- n Доза 0.75 мг/кг/сут дает лучший эффект чем доза 0.3 мг/кг/сут
- n Незначительные дополнительные эффекты при дозе 1.5 мг/кг/сут
- n Улучшение силы и функциональных проб в виде: время вставания (время Говерса), ходьба на время, подъем по ступеням, дыхание, возможность поднять вес



СХЕМА ПРИЕМА

- n Аналогичные эффекты по силе и функциональным измерениям при ежедневном приеме и при приеме дозы 5 мг/кг/сут в выходные дни
- n Ежедневный прием в течение 4 лет продление самостоятельного передвижения лучше, чем схема 10 дней приема – 10 дней без препарата

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

- n Больше при приеме стероидов, чем в группе плацебо
- n Прибавка в весе, изменение поведения, кушингоид, избыточный рост волос
- n Более выражены при ежедневном приеме (по сравнению с 10-10)
- n Нет различий при приеме ежедневно и «по выходным»
- n Более выражены на дозе 0.75 мг/кг/сут чем на 0.3 мг/кг/сут

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- n Увеличивается сила мышц и функция кратковременно (12 месяцев)
- n Увеличивается сила (до двух лет)
- n Нет удлинения периода самостоятельного передвижения
- n Рекомендуемая доза 0.75 мг/кг/сут ежедневно (либо схема «по выходным»)
- n Дефлазакорт (1 год приема) дает несколько меньшее увеличение веса

Новые доказанные методы медикаментозной терапии для мальчиков с DMD

n АТАЛУРЕН

n ИДЕБЕНОН

Аталурен

- n Экспериментальный новый препарат
- n Восстанавливает активность нефункционирующих нонсенс-аллелей – побуждает мышечные клетки «перескочить» нонсенс-мутацию, приодящую к образованию преждевременного стоп-кодона и синтезировать функциональный дистрофин

Аталурен

- n Журнал “Lancet”
- n Опубликовано on-line 17 июля 2017г.
- n “Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3”
- n Craig McDonald et al
- n 18 страниц

Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



Craig M. McDonald, Craig Campbell, Ricardo Enzo Tamello, Richard S Finkel, Kevin M Flanigan, Nathalie Goeman, Peter Heydemann, Anna Kaminska, Jarbena Kischner, Francesco Muntoni, Andrej Nardimiro Oseni, Ulrike Schanz, Thomas Sejersen, Perry B Shih, H Lee Sweeney, Haki Topaloglu, Mar Tufinkus, Juan V Alvarez, Thomas Voit, Brenda Wong, Gary Efling, Hans Kroger, Xiaohui Luo, Joseph Madansh, Tuyen Ong, Peter Brebling, Marcio Souza, Robert Spiegel, Stuart W Peltz, Eugenio Marcus, the Clinical Evaluator Training Group*, and the ACT DMD Study Group*

Summary

Background Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a severe, progressive, and rare neuromuscular, X-linked recessive disease. Dystrophin deficiency is the underlying cause of disease; therefore, mutation-specific therapies aimed at restoring dystrophin protein production are being explored. We aimed to assess the efficacy and safety of ataluren in ambulatory boys with nonsense mutation DMD.

Published Online:
July 27, 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31611-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31611-7)
See Online Comment:
<http://dx.doi.org/10.1016>

Аталурен

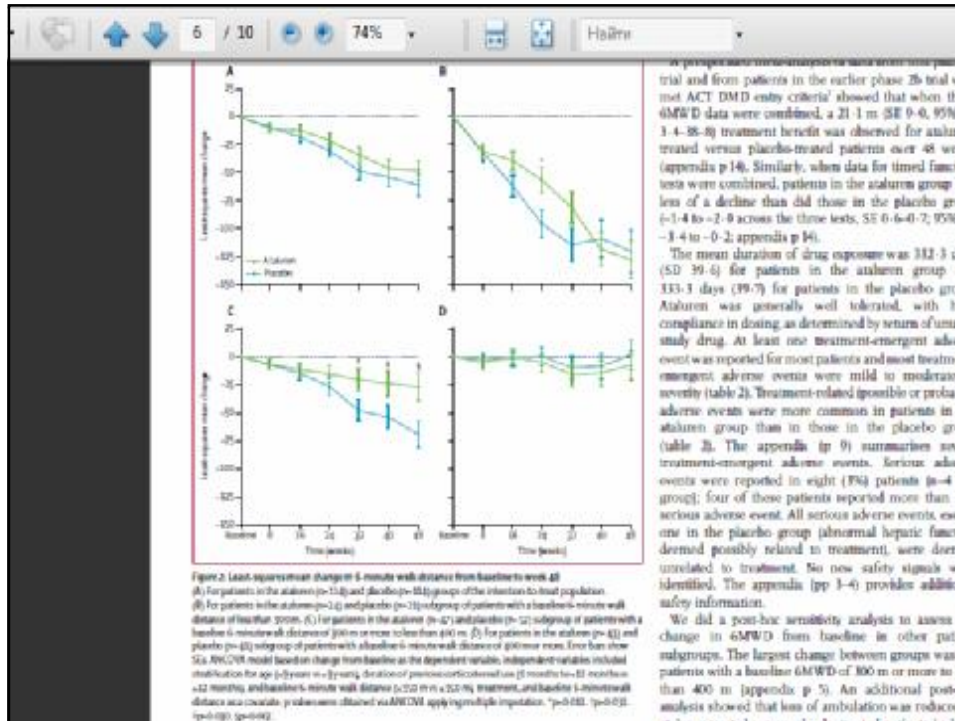
- n 54 центра
- n Мальчики 7-16 лет
- n Самостоятельное передвижение 150 м и более
- n 48 недель – per os
- n Дозы: 10 – 10 – 20 мг/кг массы x 3 раза/сут
- n Intention-to-treat
- n Зарегистрировано на ClinicalTrials.gov

Дизайн исследования

- n 54 центра
- n Мальчики 7-16 лет
- n Изначально - самостоятельное передвижение 150 м и более
- n **Оценка по тесту 6-минутной ходьбы**
- n 48 недель
- n Intention-to-treat
- n Зарегистрировано на ClinicalTrials.gov

Результаты

- n Доказана значимая клиническая эффективность **в подгруппе** пациентов с нонсенс мутацией DMD с базовым результатом самостоятельной ходьбы в течение 6 минут на расстояние от 300м до 400м
- n Это пациенты, которые передвигаются самостоятельно и находятся на переходной стадии к ухудшению ходьбы



Критерии для идеального лекарственного средства

- *Эффективность
- *Продолжительность влияния
- простой путь введения
- *Доступность
- *Безопасность
- *Возможность использования для детей и взрослых
- *Биомаркеры
- *Стоимость
- *Уровень доказательности

**Возможность приобретения
препарата в Интернет-аптеке
Израиля с доставкой в Россию под
названием ТРАНСЛАРНА**

Стоимость (на 20.09.17)

30 таб. по 125 мг = \$ 8 613.94

30 таб. по 1г = \$39 144

т.е. при массе **40 кг – около \$60 000/мес**

Идебенон

- n Журнал “Lancet”
- n Опубликовано в 2015г.
- n “Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticosteroids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3”
- n Gunnar Buysse, Thomas Voit et al
- n 10 стран (Бельгия, Германия, Нидерланды, Швейцария, Франция, Швеция, Австрия, Италия, Испания, США)

Дизайн исследования

- n 31 пациент в группе Идебенона
- n + 33 пациента в группе плацебо
- n Возраст – 10-18 лет
- n Идебенон 300 мг x 3 раза в день
- n 52 недели
- n Intention-to-treat
- n Зарегистрировано на ClinicalTrials.gov

Результаты

- n Существенное **уменьшение падения** дыхательных объемов по данным спирографии в группе Идебенона
- n Результаты не зависели от того, применялась ли терапия глюкокортикостероидами
- n Побочные эффекты:
 - q назофарингит (25% -19%),
 - q головная боль (26% - 21%)
 - q транзиторная диарея (25% - 12%)

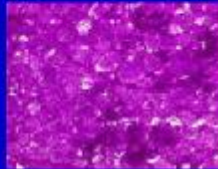
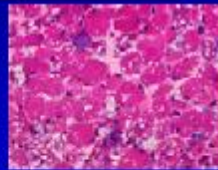
Заключение

Идебенон уменьшает потерю функции внешнего дыхания и представляет собой новый вариант лечения для пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

DELOS – это **ПЕРВОЕ** рандомизированное контролируемое исследование 3й фазы в мире для пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна с **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ** заключением

Pompe disease = IOPD

- Age at first symptoms: 1,6 months
- Age at diagnosis: 5,3 months
- Age of death: 6,3 months
(98% of death before age 18 months)
- Delay diagnosis / death: 2 mths
(van den Hout et al., Pediatrics, 2003)
- Diagnostic clues:
 - Stereotyped clinical presentation
 - High CK levels
 - Acid α -glucosidase activity in blood (dried bloodspots+++)
 - Muscle biopsy: *vacuolar myopathy*
 - Molecular analysis : *GAA mutation*



**MUST BE REGARDED AS
AN EMERGENCY +++**

A.Urtizberea, 2017

http://www.myozyme.com/

Myozyme[®]
(α -glucosidase alfa)

Important Safety Information
Infusion-related anaphylactic reactions have been observed in some patients during MYOZYME infusions. Patients with compromised cardiac or respiratory function may be at risk of serious acute exacerbation of their cardiac or respiratory compromise due to infusion reactions.
View additional Important Safety Information

Myozyme is the first specific treatment for Pompe disease.

[Learn More](#)

Patients & Families | Healthcare Professionals

What is Myozyme? | Myozyme Treatment | Disease Management | Resources | Patient Services

ПОДАРОК

Систематический обзор по ВСЕМ
курабельным врожденным нарушениям
метаболизма, проявляющимся
симптоматикой, схожей с ДЦП:
67 заболеваний

Leach et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:197
<http://www.orphjrd.com/content/9/1/197>



RESEARCH

Open Access

Treatable inborn errors of metabolism presenting as cerebral palsy mimics: systematic literature review

Emma L. Leach^{1,2}, Michael Shevell^{3,4}, Kristin Bowden², Sylvia Stockler-Ipsiroglu^{2,5,6} and Clara DM van Kamebeek^{2,5,6,7*}

Abstract

Background: Inborn errors of metabolism (IEMs) have been anecdotally reported in the literature as presenting with features of cerebral palsy (CP) or misdiagnosed as 'atypical CP'. A significant proportion is amenable to treatment either directly targeting the underlying pathophysiology (often with improvement of symptoms) or with the potential to halt disease progression and prevent/minimize further damage.

Methods: We performed a systematic literature review to identify all reports of IEMs presenting with CP-like symptoms before 5 years of age, and selected those for which evidence for effective treatment exists.

Results: We identified 54 treatable IEMs reported to mimic CP, belonging to 13 different biochemical categories. A further 13 treatable IEMs were included, which can present with CP-like symptoms according to expert opinion, but for which no reports in the literature were identified. For 26 of these IEMs, a treatment is available that targets the primary underlying pathophysiology (e.g. neurotransmitter supplements), and for the remainder (n=41) treatment exerts stabilizing/preventative effects (e.g. emergency regimen). The total number of treatments is 50, and evidence varies for the various treatments from Level 1b, c (n=2); Level 2a, b, c (n=16); Level 4 (n=35); to Level 4-5 (n=6); Level 5 (n=8). Thirty-eight (57%) of the treatable IEMs mimicking CP can be identified by readily available metabolic screening tests in blood or urine, while the remaining IEMs require more specific and sometimes invasive tests.

Conclusions: Limited by the rare nature of IEMs and incomplete information in the literature, we conclude that (1) A surprisingly large number of IEMs can present with CP symptoms, as 'CP mimics', (2) although individually rare, a large proportion of these diseases are treatable such that neurological damage can either be reversed or prevented, (3) clinician awareness of treatable CP mimics is important for appropriate screening, diagnosis, and early intervention, and (4) systematic studies are required to elucidate the collective frequency of treatable IEMs in CP.

Keywords: Inherited metabolic diseases, Therapy, Diagnosis, Atypical cerebral palsy, Movement disorders

**С юбилеем, кафедра им.
проф. В.П.Первушина!!!**

www.ufaneuro.org