

**Обоснование
необходимости патогенетического лечения
детей с миодистрофией Дюшенна**

Экспертиза орфанных заболеваний:

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Определение

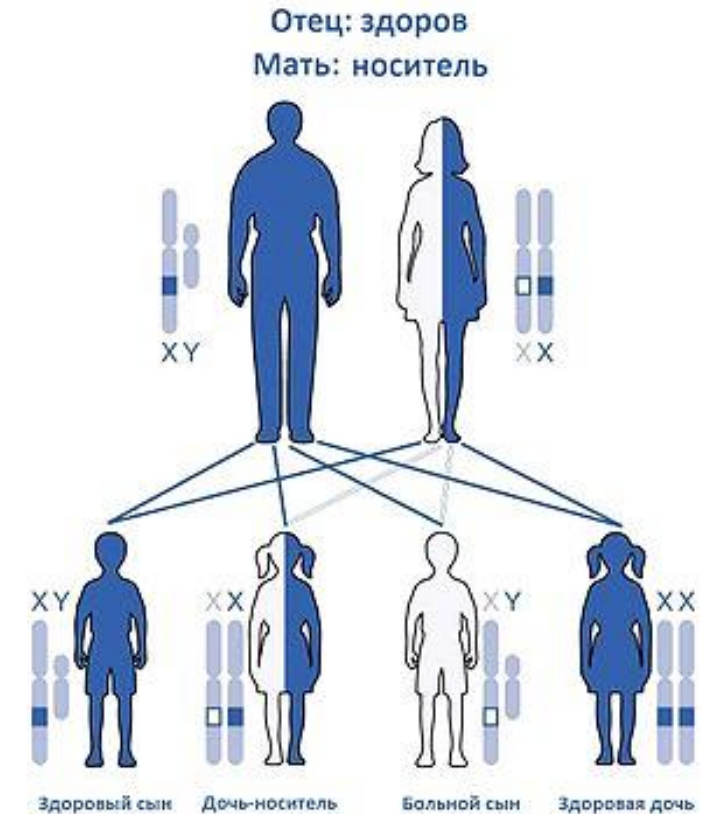
Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией в гене дистрофина (DMD) и характеризующееся прогрессирующей слабостью и атрофией скелетных мышц и, как следствие, сердечно-сосудистыми, дыхательными и ортопедическими нарушениями

МКБ-10

Класс VI. Болезни Нервной системы,
блок «G70-G73 Болезни нервно-мышечного синапса и мышц»
рубрика «G71 Первичные поражения мышц»
G71.0 Мышечная дистрофия

Входит в Перечень редких болезней, опубликованном на сайте МЗ РФ

X-сцепленное рецессивное наследование



Распространенность в Европе 1: 5 000 живорожденных мальчиков

Ожидаемая распространенность в России – 1:5 000 живорожденных мальчиков

Полиорганные клинические проявления миодистрофии Дюшенна

РЕСПИРАТОРНАЯ СИСТЕМА

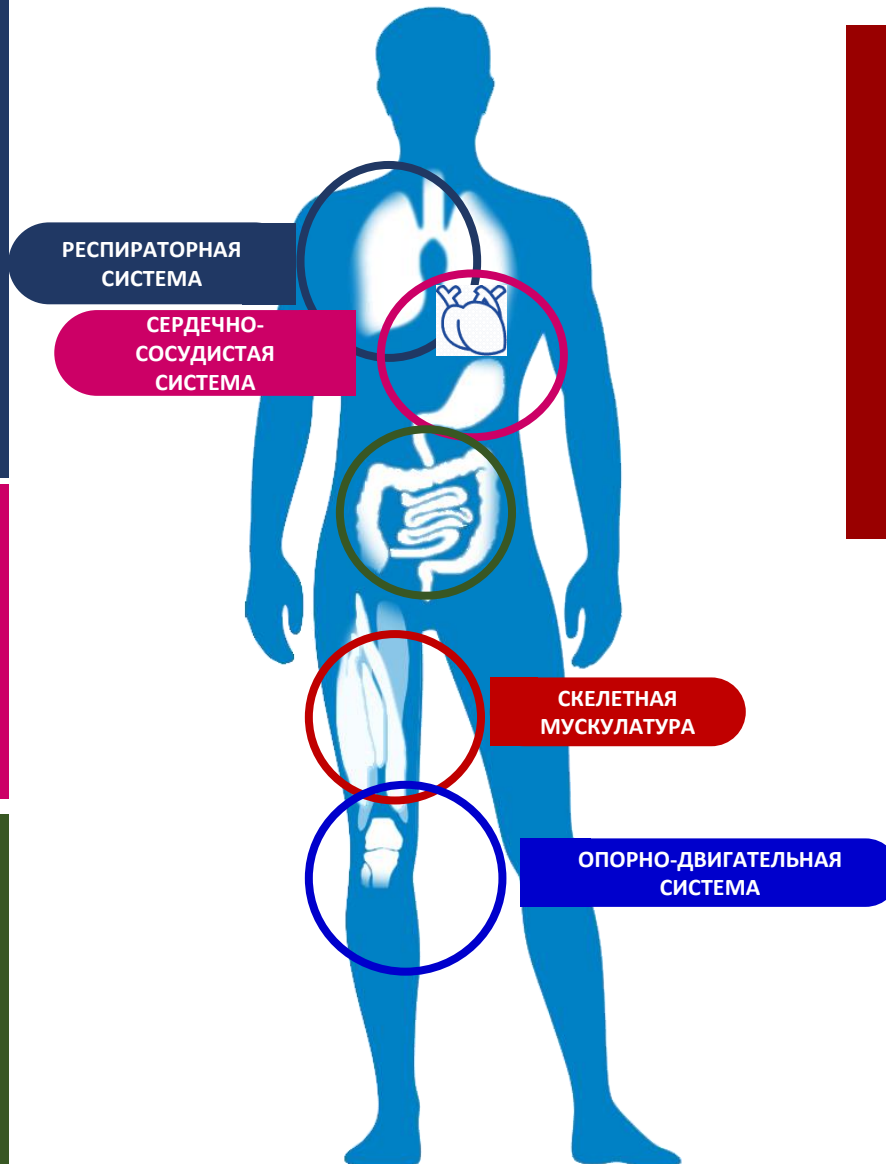
- Слабость диафрагмы
- Прогрессирующая дыхательная недостаточность
- Частые респираторные заболевания
- Дыхательная недостаточность

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

- Дилатационная кардиомиопатия
- Нарушением ритма и проводимости
- Сердечная недостаточность

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

- Потеря или набор массы тела
- Дисбаланс питательных веществ
- Дисбаланс жидкости,
- Дисфагия
- Контрактура нижней челюсти



СКЕЛЕТНАЯ МУСКУЛАТУРА

- Миодистрофия
- Регенерация мышечной ткани в жировую
- Мышечная слабость
- Утрата способности самостоятельно передвигаться

ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

- Задержка роста
- Сколиоз
- Гиперлордоз
- Остеопороз
- Частые переломы
- Контрактуры крупных суставов

Миодистрофия Дюшенна — это прогрессирующее генетическое заболевание с летальным исходом



Адаптировано по содержанию, предоставленному Action Duchenne.

Bushby K. et al. Lancet Neurol. 2010;77–93; Eagle M, et al. Neuromuscl Disord. 2002;12:926–929; Goemans N, et al. Eur Neurol Rev. 2014;9:78–82; Sussman M. J Am Acad Orthop Surg. 2002;10:138–151; van Ruiten HJ, et al. Arch Dis Child. 2014;99:1074–1077

Болезнь Дюшенна в цифрах

30

Одна из более чем 30 форм мышечных дистрофий

1/5000

Частота — 1:5000
живорожденных мальчиков

2,5

Возраст появления первых симптомов

5

Средний возраст постановки диагноза

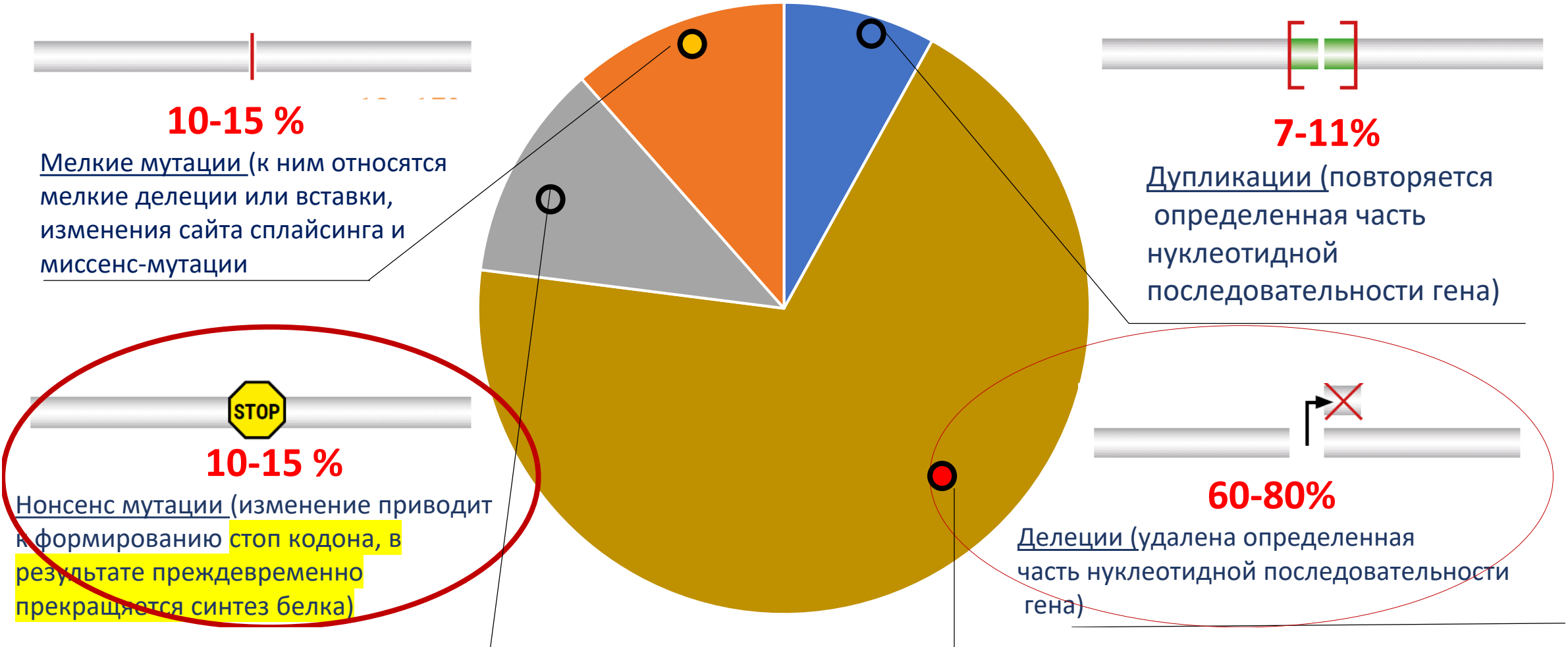
90%

Пациентов в инвалидном кресле в возрасте 10-11 лет

Одно из самых тяжелых заболеваний у детей в мире

Мутации в гене дистрофина

Ген дистрофина является одним из самых длинных человеческих генов и содержит 79 экзонов, более 10 000 мутаций

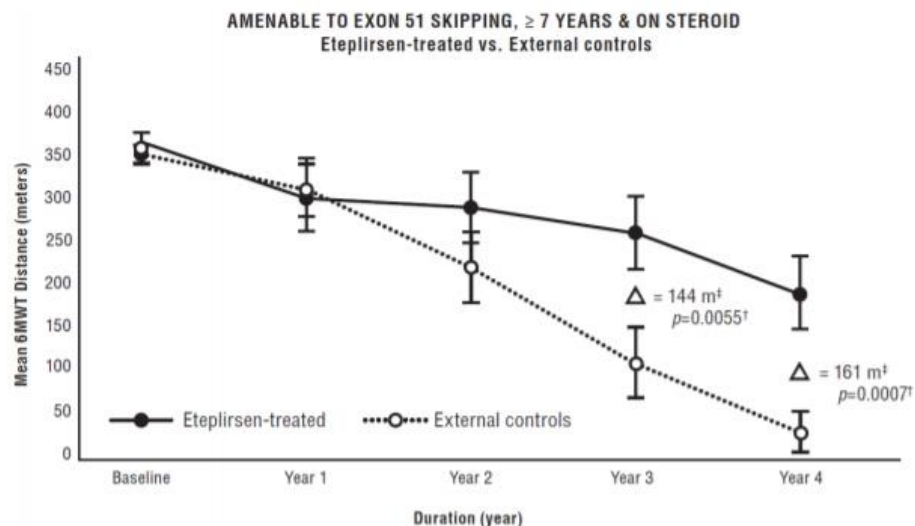


Незарегистрированная в РФ патогенетическая терапия

Терапия посредством пропуска экзона 51 - Эксондис 51 (МНН этеплирсен) Sarepta Therapeutics, Inc.

Одобрение

- FDA (США) 19.09.2016
- Доступен в рамках программы раннего доступа для детей, проживающих в США, Аргентине, Бразилии, Канаде, Колумбии, Франции, Германии, Греции, Исландии, Италии, Мексике, Испании, Турции и Великобритании
- Не зарегистрирован в РФ



<https://www.exondys51hcp.com/sites/default/files/Draft%20PI%20052416.pdf>
<https://muscular dystrophynews.com/2017/07/20/sarepta-launches-dmd-therapy-exondys-51-managed-access-program-europe-north-south-america/>

Показания к применению:

- Генетический анализ – МДД, мутации типа делеции, корректируемые пропуском Экзона 51
- Возраст – с момента постановки диагноза
- Рекомендуемая доза – 30 мг/кг еженедельно, в/в капельно

Клиническая эффективность

- Статистически значимое повышение уровня дистрофина в мышцах
- Замедление снижения форсированной жизненной емкости легких
- Статистически значимые различия результатов 6MWT у пролеченных пациентов через 96 недель.

Therapeutic Approaches for Duchenne Muscular Dystrophy: Old and New. S.J. Mackenzie PII: S1071-9091(21)00005-X DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spn.2021.100877> Reference: YSPEN 100877 To appear in: Seminars in Pediatric Neurology Please cite this article as: Samuel J. Mackenzie Therapeutic Approaches for Duchenne Muscular Dystrophy: Old and New, Seminars in Pediatric Neurology (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.spn.2021.100877>

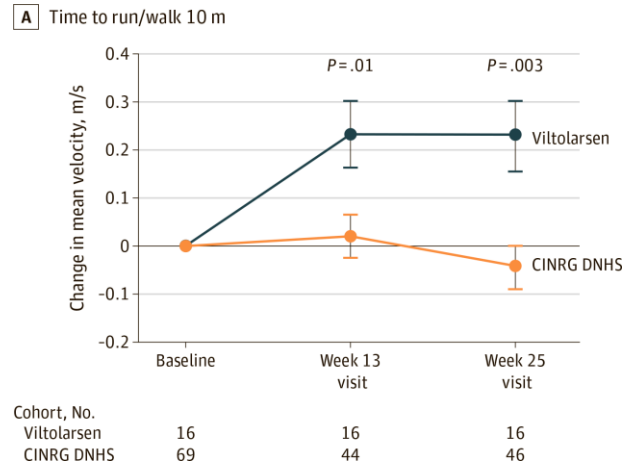
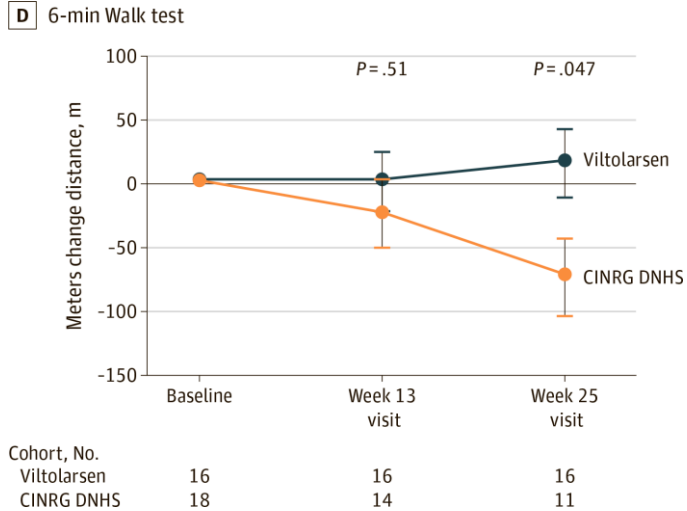
Потребность в препаратах для пациентов с пропуском 51 экзона в 2021, РФ

- 13% популяции больных МДД
- Пациентские регистры ~ 50 детей, амбулаторных - 40
- В РФ никто из пациентов с данным видом мутации до настоящего времени терапию не получает
- Средняя стоимость препарата на ребенка весом 30 кг - 68 млн рублей в год
- Ориентировочная потребность в финансировании – **2720 млн руб**

Терапия посредством пропуска экзона 53 – Вилтепсо (МНН вилтоларсен) Nippon Shinyaku, Япония

Одобрение

- FDA (США) 12.08.2020, Япония март 2020 г. ускоренная процедура одобрения
- Доступен в США и Японии в рамках страховой медицины
- Не зарегистрирован в РФ



Показания к применению

- Генетический анализ – МДД, мутации типа делеции, корректируемые пропуском Экзона 53
- Возраст – с 4 лет до потери амбулаторности
- Рекомендуемая доза – 80 мг/кг еженедельно

Клиническая эффективность

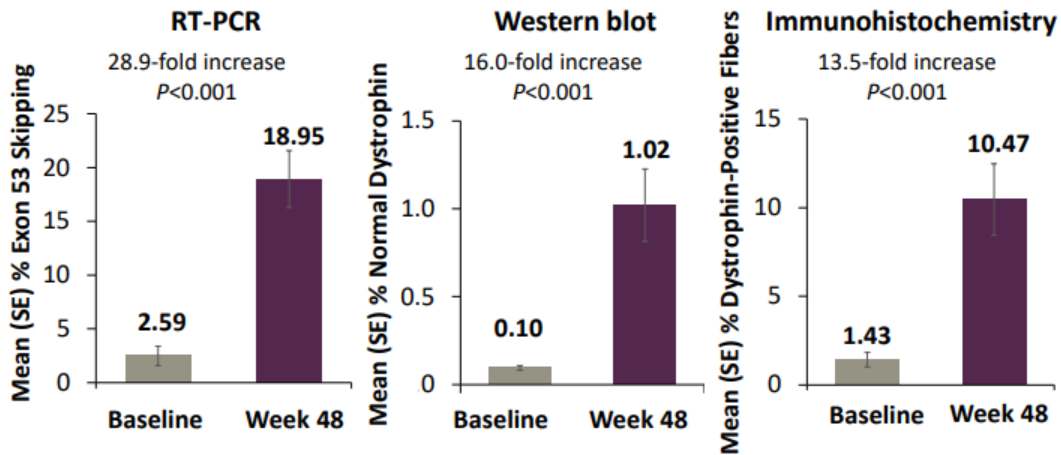
- Статистически значимое повышение уровня дистрофина в мышцах – до 6%
- Статистически значимое улучшение функциональных тестов на время (6MWD, бег 10 м, подъем/спуск 4 ступени)

- 8% популяции
- Пациентские регистры ~ 23 детей
- КИ RACER53 *Nippon Shinyaku Co., Ltd.* (Москва*, Ст.Петербург*, Томск – 9 детей)
- КИ ESSENCE *Sarepta* (виондис)) – 3 ребенка
- Средняя стоимость препарата на ребенка весом 30 кг - 44,2 млн руб в год
- Ориентировочная потребность в финансировании – 11x 44,2 млн= 486,2 млн руб

ИЛИ: Терапия посредством пропуска экзона 53- Виондис (МНН голодирсен) Sarepta Therapeutics, Inc.

Одобрение

- FDA (США) декабрь, 2019, доступен в США
- Не зарегистрирован в РФ



Пациенты

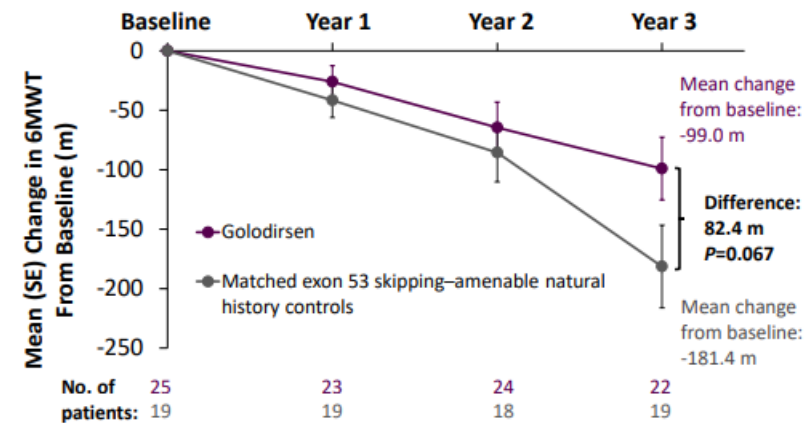
- 8% популяции
- Пациентские регистры ~ 23 детей
- КИ RACER53 *Nippon Shinyaku Co., Ltd.* (Москва*, Ст.Петербург*, Томск – 9 детей)
- КИ ESSENCE *Sarepta* (виондис)) – 3 ребенка
- Средняя стоимость препарата на ребенка весом 30 кг - 68 млн руб в год
- Ориентировочная потребность в финансировании – 11x 68 млн= 748 млн руб

Показания к применению:

- Генетический анализ – МДД, мутации типа делеции, корректируемые пропуском Экзона 53
- Возраст – с момента постановки диагноза
- Рекомендуемая доза – 30 мг/кг еженедельно, в/в капельно

Клиническая эффективность

- Статистически значимое повышение уровня дистрофина в мышцах
- Статистически значимое повышение возраста потери способности ходить
- Статистически значимо большая сохранность в тесте 6-минутной ходьбы



Уменьшение расстояния в тесте 6МХ у детей, принимающих голодирсен, достоверно отличается от показателей контроля (естественная история)

Резюме

- МДД – тяжелое прогрессирующее инвалидизирующее жизнеугрожающее орфанное заболевание
- Применение патогенетической терапии приводит к длительному сохранению способности пациентов самостоятельно передвигаться, сохранению моторной и дыхательной функции в целом, что ведет к значимому улучшению качества и увеличению продолжительности жизни
- Ранний старт терапии – большее количество лет самостоятельной ходьбы
- Перерывы в терапии приводят к регрессу двигательных функций