

Гипериммуноглобулинемия D (дефицит мевалонаткиназы)

Алексеева Екатерина Иосифовна

**Главный внештатный детский
специалист ревматолог Минздрава России,
заведующая ревматологическим отделением
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
член-корреспондент РАН**

Синдром гипериммуноглобулинемии D **HIDS** /дефицит мевалонаткиназы **MKD**

- Распространенность – неизвестна
- Во всем мире зарегистрировано > 200–300 случаев
- Этническая принадлежность – большинство случаев зарегистрированы среди лиц родом из Нидерландов и Северной Европы
- Дебют – более чем у 90% пациентов симптомы появляются уже в грудном возрасте



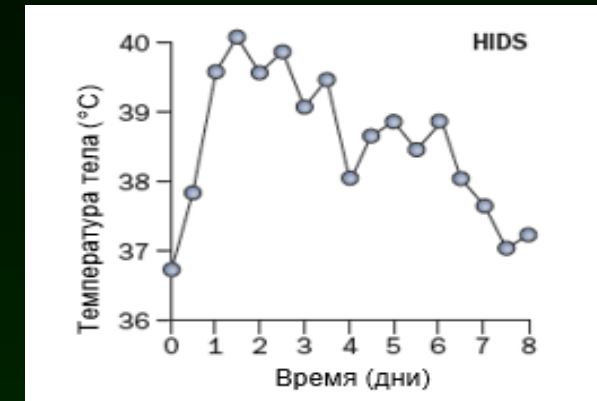
Синдром гипериммуноглобулинемии D **HIDS** /дефицит мевалонаткиназы **MKD**

- **Аутосомно-рецессивный тип наследования**
- **Обусловлен мутацией гена MVK, кодирующего синтез мевалонаткиназы (синтез холестерина)**
- **Длительность кризов 3-7 дней**
- **Обострения каждые 2–12 недель**



Проявления синдрома гипериммуноглобулинемии D HIDS/дефицита мевалонаткиназы MKD

- Высокая лихорадка 3-7 дней
- Макулопапулезная кожная сыпь (кореподобная, напоминающая крапивницу), (ладонно-подошвенная эритема)
- Поражение ЖКТ (боли в животе, тошнота, диарея)
- Афтозный стоматит
- Лимфаденопатия
- Артрит, боли в суставах, мышцах
- Спленомегалия
- Неврологическая симптоматика (головная боль)
- Повышение СОЭ, уровня СРБ, САА, IgD, лейкоцитоз



Отдаленные осложнения синдрома гипериммуноглобулинемии D HIDS /дефицита мевалонаткиназы MKD

Основные осложнения HIDS/MKD

- Бактериальные инфекции (отит, септицемия, менингит, пневмония), не связанные с иммуносупрессивной терапией (25%)
- Спайки в брюшной полости, связанные с повторным перитонитом, могут приводить к непроходимости кишечника (10%)
- Амилоидоз (5%)

Прочие (редкие) осложнения HIDS/MKD

- Контрактуры суставов (4%)
- Синдром активации макрофагов (САР)

1. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. Nat Genet. 1999;22:178–81
2. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. Pediatrics. 2011;128:e152–9
3. Rigante D, Capoluongo E, Bertoni B, et al. First report of macrophage activation syndrome in hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. Arthritis Rheum. 2007;56:658–61
4. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, et al. Mevalonate kinase deficiency and Dutch type periodic fever. Clin Exp Rheumatol. 2000;18:525–32
5. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. Nat Genet. 1999;22:178–81
6. Schulert GS and Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. Annu Rev Med. 2015;66:145–59
7. Toker O and Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). Biologics. 2010;4:131–8

Критерии диагноза

Синдром гипериммуноглобулинемии D HIDS /дефицит мевалонаткиназы MKD Eurofever/PRINTO

- Клинические классификационные критерии
 - наличие минимум 3 из 6 критериев
 - Возраст начала заболевания <1 года
 - Поражение ЖКТ
 - Болезненные лимфатические узлы
 - Афтозный стоматит
 - Триггеры
 - Макулопапулезная сыпь



Критерии диагноза

Синдром гипериммуноглобулинемии D HIDS /дефицит мевалонаткиназы MKD (Eurofever/PRINTO)

- **Классификационные критерии при наличии молекулярно-генетического исследования**
 - **подтвержденный генотип MVK (гомозиготные или биаллельные компаунд-гетерозиготные мутации) и одно из следующих проявлений**
 - поражение ЖКТ (боли в животе, тошнота, диарея)
 - шейный лимфаденит
 - афтозный стоматит



Клиническое исследование ACZ885 (Канакинумаб)

- Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование канакинумаба у пациентов с синдромами наследственной периодической лихорадки: TRAPS, HIDS, колхицин-резистентная FMF
- 72 пациента с HIDS/MKD (плацебо n=35, канакинумаб 150 мг п/к каждые 4 недели n=37)
- Препарат показал высокую эффективность по сравнению с плацебо (через 16 недель – купирование обострения у 35% пациентов, получавших канакинумаб и у 5% – плацебо) и хороший профиль безопасности (число серьезных нежелательных явлений достоверно не отличалось от группы плацебо)



CANAKINUMAB PIVOTAL UMBRELLA STUDY
IN THREE HEREDITARY PERIODIC FEVERS

Лекарственный препарат канакинумаб

Зарегистрирован в Российской Федерации

- ✓ **Международное непатентованное наименование**
Канакинумаб
- ✓ **Торговое наименование**
Иларис®
- ✓ **Лекарственная форма**
Раствор для подкожного введения
Лиофилизат для приготовления раствора для
подкожного введения
- ✓ **Наличие воспроизведенных препаратов**
Нет

Официальная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата канакинумаб:

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки: гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше



Режим терапии

Препарат применяют в виде п/к инъекции каждые 4 недели.

- 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг
- 2 мг/кг у пациентов с массой тела $\geq 7,5$ кг и ≤ 40 кг

Продолжительность терапии

Пожизненно

Данные для расчетов по стоимости лекарственной терапии

Стоимость лекарственных препаратов за годовой курс

МНН	Регистрация в РФ	Минимальная стоимость упаковки в референтных странах, руб.*	Стоимость упаковки, предлагаемая для включения в Фонд, руб. (без НДС)	Кол-во упаковок на годовой курс	Стоимость годового курса терапии, руб. (без НДС)
Канакинумаб	ДА	~700 000,00	504 376,53 (снижение на 28%)	13	6 556 894,97

В настоящее время гипериммуноглобулинемия D не включена в «Короткий орфанный перечень»¹, программу высокотехнологичной медицинской помощи² или в программу «Высокозатратных нозологий»³, обеспечение детей возможно только за счет бюджетов субъектов при наличии инвалидности.

Включение гипериммуноглобулинемии D в перечень заболеваний, лечение которых финансируется Фондом «Круг добра», позволит обеспечить проведение пациентам патогенетической терапией без перерывов в лечении.

*Информация для расчета стоимости по ценам ЛПП получена от компании производителя.

1 Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 (ред. от 05.06.2020) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».

2 Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 г. №2299 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

3 Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Критерии назначения препарата канакинумаб

Ведущими экспертами РФ в области наследственных периодических лихорадок на основании европейских клинических рекомендаций и данных реальной клинической практики для проведения биологической терапии пациентов с гипериммуноглобулинемией D разработаны следующие критерии:

- Возраст 2 года и старше
- Наличие мутации в гене MVK
- Наличие атак заболевания и/или субклинического воспаления между ними

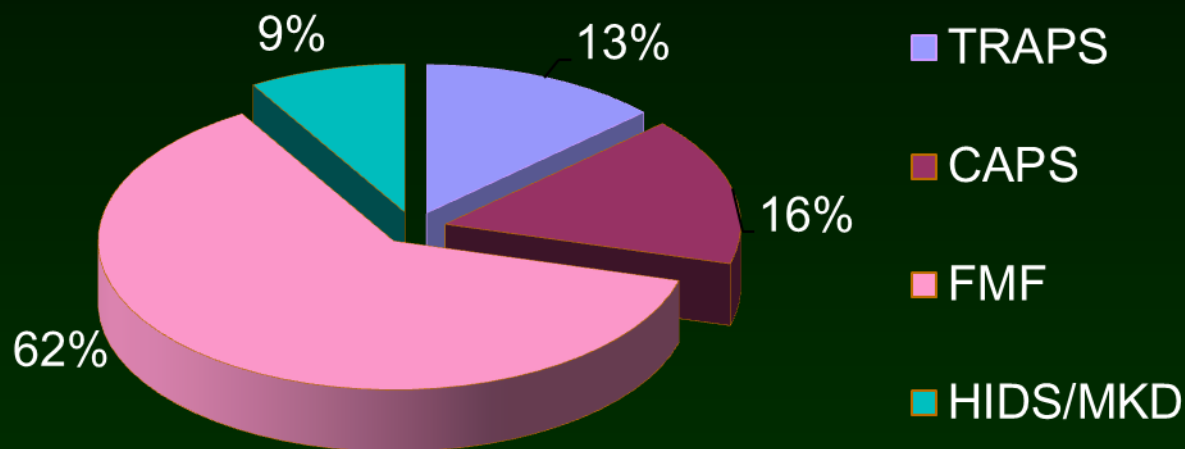
Цели лечения канакинумабом пациентов с синдромом гипериммуноглобулинемии D **HIDS** /дефицитом мевалонаткиназы **MKD**

- Ранний и быстрый контроль активности заболевания
- Профилактика нарушений, связанных с АВЗ и лечением
- Возможность участия в повседневной деятельности
- Улучшение качества жизни, связанного со здоровьем

Клинические критерии, позволяющие оценить эффективность проводимого лечения пациентов с синдромом гипериммуноглобулинемии D **HIDS /дефицита мевалонаткиназы **MKD**, получающих канакинумаб за счет средств Фонда**

- **Достоверное снижение количества обострений заболевания/достижение лекарственной ремиссии**
- **Достоверное снижение воспалительной активности, в том числе субклинической**
- **Снижение количества осложнений заболевания**
- **Отсутствие прогрессирования заболевания**

Данные регистра АВЗ Ассоциации детских ревматологов



Расчетное количество пациентов с **HIDS/MKD** в Российской Федерации

Суммарно на ближайшие 10 лет
55
пациентов

до 18 лет с HIDS/MKD, которым будет необходима терапия препаратом канакинумаб

В настоящее время в регистре АДР зарегистрирован 191 пациент с АВЗ: TRAPS – 26, CAPS – 32, FMF – 123, HIDS/MKD – 17

Дети с синдромом гипериммуноглобулинемии D **HIDS**/ дефицитом мевалонаткиназы **MKD**, которым необходима патогенетическая терапия препаратом канакинумаб

12

пациентов

- Дети с подтвержденным молекулярно-генетическим диагнозом гипериммуноглобулинемии D, нуждающиеся в лечении и соответствующие критериям назначения препарата канакинумаб

Год	Бюджет на обеспечение лечения пациентов (без НДС), млн руб.
2021*	35,3
2022	91,8

* 2021 расчет на основании полугодовой потребности