

Нейрофиброматоз 1 типа

КУЦЕВ Сергей Иванович

Член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.

директор ФГБНУ «МГНЦ», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, председатель профильной комиссии по медицинской генетике Минздрава России, председатель Этического Комитета Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России

ДОРОФЕЕВА МАРИНА ЮРЬЕВНА,

ведущий научный сотрудник, отделение психоневрологии и эпилептологии,

НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

МАРЕЕВА ЮЛИЯ МИХАЙЛОВНА

кандидат медицинских наук, врач детский онколог, «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»

Патогенез нейрофиброматоза 1 типа

- Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь фон Реклингхаузена) встречается в популяции с частотой 1 на 3000 новорожденных, являясь одним из наиболее распространенных генетических заболеваний с опухолевым синдромом. Подобно другим нейрофиброматозам, данное заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью [1,2].
- Нейрофиброматоз 1 типа (OMIM #162200) - одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний человека, характеризуется наличием гиперпигментированных пятен на коже и развитием множественных кожных и подкожных нейрофибром, несколько реже у пациентов наблюдаются плексиформные нейрофибромы, глиомы зрительных нервов, аномалии костной системы, гамартомы радужной оболочки глаза, веснушчатость в подмышечной и паховой областях, задержки психоречевого и психомоторного развития. Как правило, заболевание манифестирует в раннем возрасте и прогрессирует в процессе жизни. Нейрофиброматоз 1 типа ассоциирован с мутациями в гене *NF1* [1,2,3].
- Этиологическим фактором развития НФ-1 является повреждение гена *NF1*, приводящее к снижению или утрате функции экспрессируемого онкосупрессорного белка нейрофибромина. Ген *NF1* картирован на 17 хромосоме (17q11.2), содержит 60 экзонов и имеет протяженность 350 тысяч нуклеотидов, из которых 8454 являются кодирующими. Основная изоформа включает 57 экзонов и имеет длину 2818 аминокислотных остатков [4,5].

1. David H. Gutmann, Rosalie E. Ferner, Robert H. Listernick, Bruce R. Korf, Pamela L. Wolters, Kimberly J. Johnson. "Neurofibromatosis type 1." Nature Reviews Disease Primers 3.1 (2017): 1-17. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>

2. Said Farschtschi, Victor-Felix Mautner, Anna Cecilia Lawson McLean, Alexander Schulz, Reinhard E. Friedrich, Steffen K. Rosahl. The neurofibromatoses. Deutsches Ärzteblatt International. 2020 May;117(20):354. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0354>

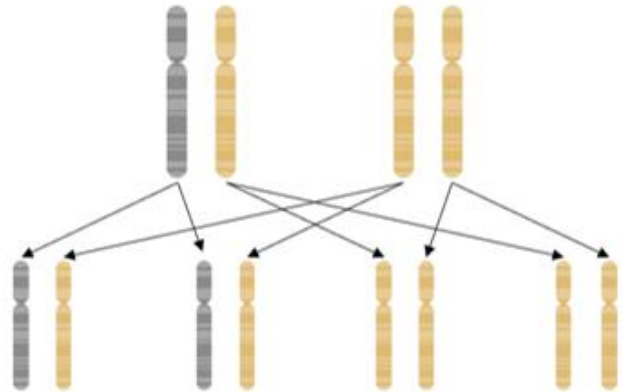
3. Patrick J. Cimino, David H. Gutmann. "Neurofibromatosis type 1." Handbook of clinical neurology 148 (2018): 799-811. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64076-5.00051-x>

4. GeneCards®: The Human Gene Database: This gene (NF1) product appears to function as a negative regulator of the ras signal transduction pathway. Mutations in this gene have been linked to neurofibromatosis type 1. [Electronic resource]: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NF1> (appeal date 11.05.2021)

5. UniProtKB - P21359 (NF1_HUMAN): Protein: Neurofibromin, Gene: NF1. [Electronic resource]: <https://www.uniprot.org/uniprot/P21359> (appeal date 11.05.2021).

НФ1 обусловлен мутациями гена NF1

Мутации гена *NF1*, наследственные или спонтанные, могут вызывать развитие НФ1



50 % пациентов с НФ1 получают доминантную мутацию от родителей, что приводит к развитию заболевания



50 % пациентов с НФ1 не наследуют заболевание от родителей, однако у них отмечается спонтанная (случайная) мутация гена

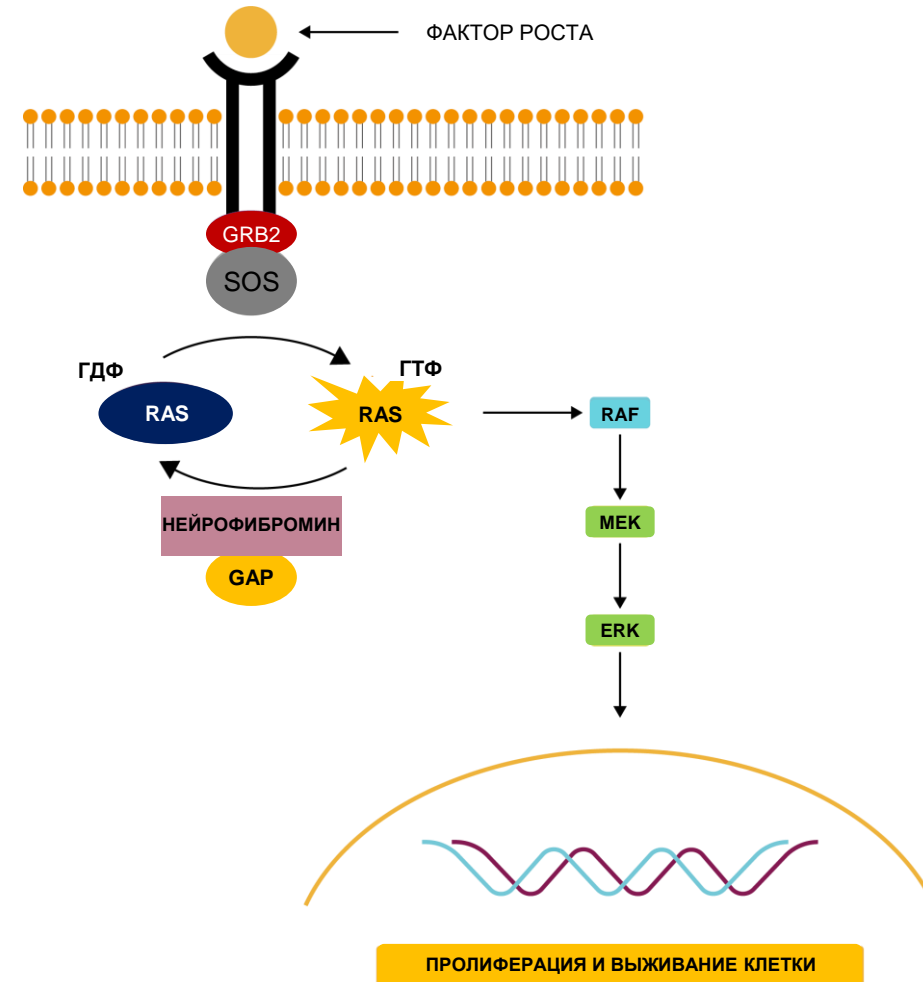
Хотя НФ1 относится к аутосомно-доминантным заболеваниям, **примерно 50 % случаев является наследственными, а 50 % связаны с новыми мутациями** у пациентов без семейного анамнеза заболевания.

- Мутации гена *NF1* характеризуются полной пенетрантностью к возрасту 20 лет.
- Экспрессивность гораздо менее предсказуема. Влияние мутаций гена *NF1* на экспрессию и функцию белка в значительной степени различается даже у близких родственников, а также у одного пациента в разном возрасте.

Нормальный нейрофибромин подавляет сигнальный путь RAS-RAF

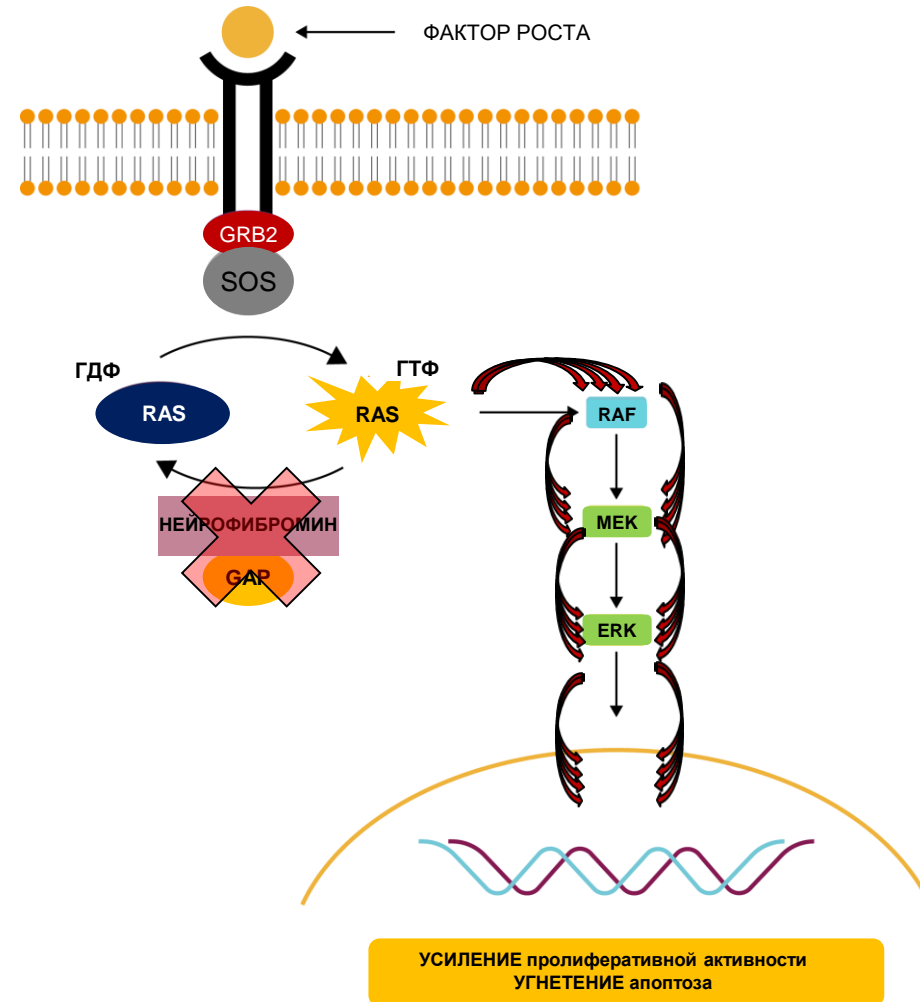
Нейрофибромин регулирует активность сигнального пути RAS-RAF, удерживая RAS в неактивной форме, что приводит к подавлению пролиферации клеток и усилению их гибели¹

- После активации при взаимодействии с лигандом (например, фактором роста) мембранные рецепторы стимулируют **обмен гуаниновых нуклеотидов** с формированием активированного комплекса RAS и ГТФ².
- Белок нейрофибромин работает на уровне киназы RAS, инактивируя RAS, благодаря превращению активного комплекса RAS-гуанозинТРИфосфат в неактивный RAS с гуанозинДИфосфат^{1,2}.
- Таким образом нейрофибромин **подавляет активацию последующих белков сигнального пути RAS**, включая MEK².
- Это приводит к тому, что передача сигнала по пути RAS-RAF-MEK-ERK **ПРЕКРАЩАЕТСЯ**

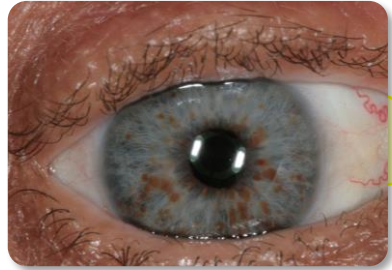


Сигнальный путь MAPK: RAS-RAF-MEK-ERK

- В случае мутации в гене, кодирующем производство нейрофибромина (количество нейрофибромина снижено) или в случае дефектов в самом белке нейрофибромине (дефектный нейрофибрин) этот белок не может регулировать превращение активного Ras-ГТФ в неактивный Ras-ГДФ.
- Вследствие этого возникает гипернакопление Ras-ГТФ и инициация каскада нисходящих сигналов от киназы RAS на нижележащие киназы – RAF и MEK. Это приводит к тому, что клетка постоянно делится и пролиферирует.



Клинические особенности и симптомы



- Нарушение зрения/слепота
- Глиома зрительного нерва
- Узелки Лиша

- Нарушения речи

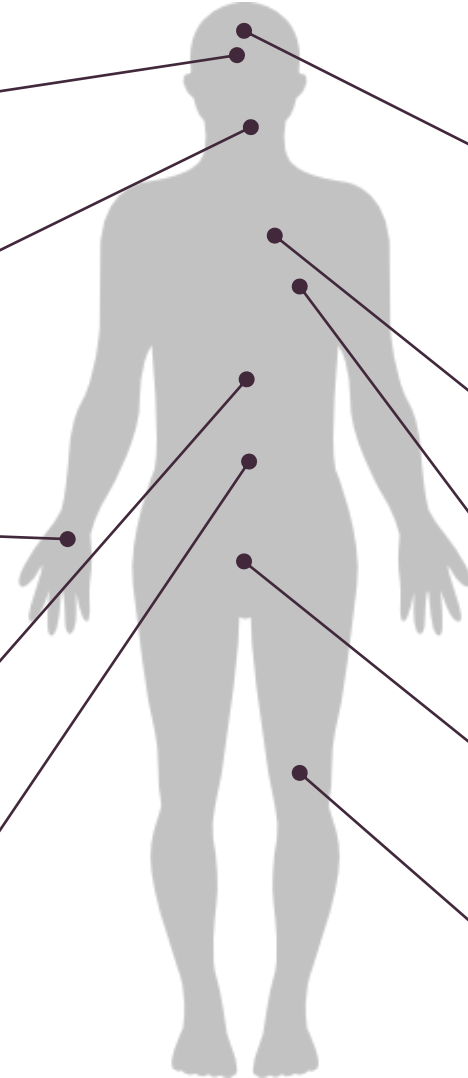


- Кожа: пятна «кофе с молоком» и/или нейрофибромы (опухоли различного размера; могут возникать в любом месте)

- Низкий рост
- Сколиоз



- Пищеварительный тракт: НФ может вызвать боль, рвоту, хронический запор или диарею



- Припадки
- Головные боли
- Опухоли головного мозга
- Дефекты кровеносных сосудов головного мозга
- Нарушение обучения
- Умственная отсталость
- Макроцефалия

- Высокое кровяное давление

- Веснушки в нетипичных местах (подмышки, пах, под грудью)

- Раннее или отсроченное половое созревание

- Псевдоартроз (ложные суставы)
- Деформации костей



Плексиформные нейрофибромы

- **У 30-50% пациентов** с НФ1 могут наблюдаться плексиформные нейрофибромы (ПН), большинство из которых присутствуют при рождении^{1,2}
- **Расположение, размер и тяжесть ПН** могут сильно различаться; некоторые из них могут быть относительно небольшими и однородными, в то время как другие могут быть неоднородными и распространяться на большой площади¹

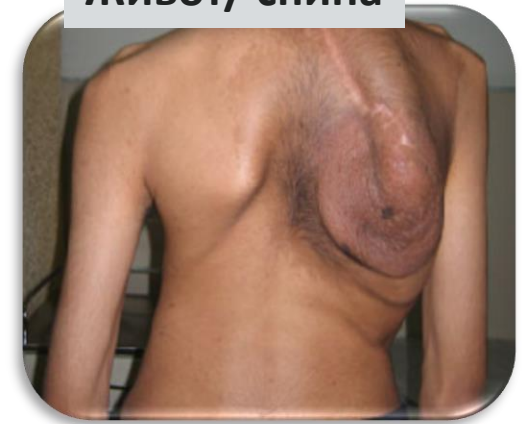
Лицо/ шея



Руки/ ноги



Живот/ спина



- Прогрессирующие ПН могут вызывать **сильное обезображивание**, быть очень **инвалидизирующими** и сильно мешать **нормальному росту и функции региона**, в котором они расположены.^{3,4}

ПН должны наблюдаться особенно тщательно, поскольку:

- Дети с симптоматическими ПН имеют высокую склонность к развитию других опухолей, связанных с НФ1⁵
- Пациенты с НФ1 и ПН имеют более высокие показатели смертности по сравнению с пациентами без или с бессимптомными ПН⁵



Плексиформные нейрофибромы

Возраст проявления – любой

Развиваются на крупных нервах и приводят к нарушению их функций

Характеризуются большими размерами, единичные, по консистенции – мягкие

В области лица и шеи - редко появляются после первого года жизни;

В других местах – редко появляются после подросткового возраста

Увеличиваются в размере в детском и подростковом возрасте;

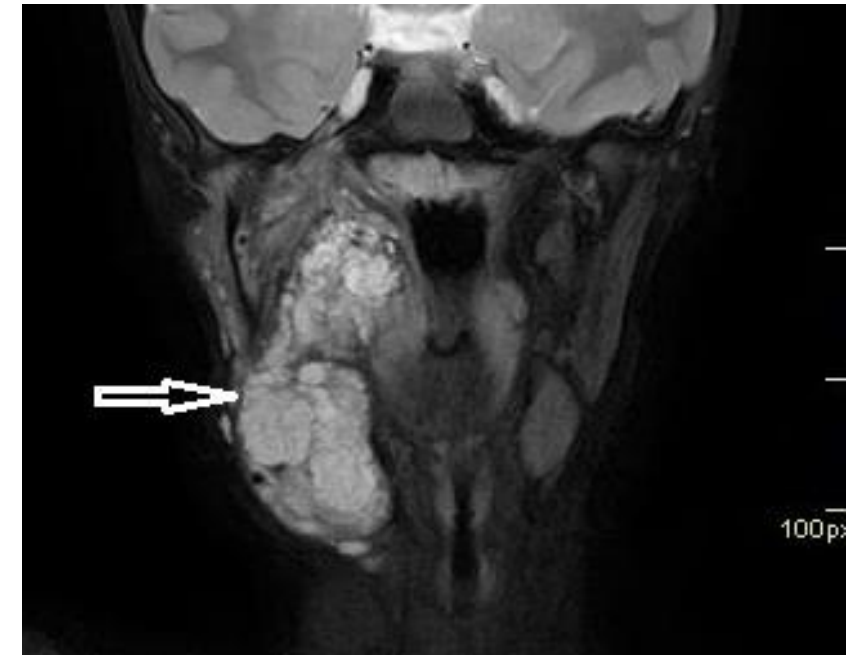
У взрослых – чаще стабильные

Осложнения – оказывают давление на периферический нерв, вызывая неврологические симптомы

Клинически проявляются хроническими болями, онемением и/или параличом мышц

Могут приводить к косметическим дефектам

Могут приводить к разрушению костной ткани



Существует большая вариабельность тяжести и симптомов плексиформной нейрофибромы

Нейрофибромы могут протекать бессимптомно или, особенно для ПН, могут быть связаны с различной степенью выраженности симптомов:

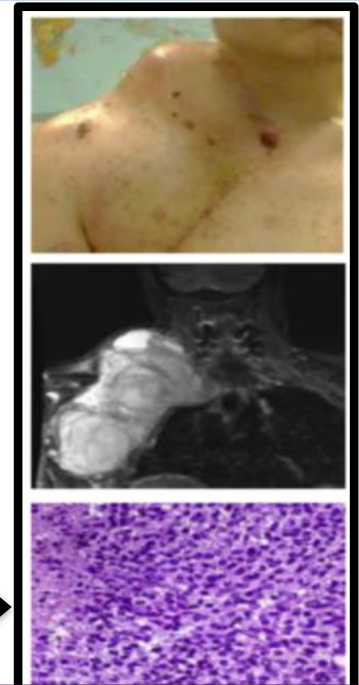
- **Боль**, связанная с **образованием** ПН или последующим **растяжением или сдавлением** опухоли, или **воздействием на любые органы**, находящиеся рядом с образованиями ¹
- **слабость, онемение, кровотечение** ¹
- **Нарушение функции мочевого пузыря или кишечника** ¹

- Плексиформные нейрофибромы имеют **10% риск трансформации в злокачественные опухоли оболочки периферических нервов (ЗООПН)**.²
- ЗООПН развивается у 3% пациентов с NF1, обычно **в возрасте от 15 до 40 лет**.^{2,3}
- Кроме того, они связаны с **сильными болями, высокими показателями рецидива, быстрым прогрессированием заболевания и плохим прогнозом** (5 лет выживаемости: 35-50%).^{4,5}

Плексиформные нейрофибромы
25 – 50%



ЗООПН
15,8%



ЗООПН имеют высокую склонность к метастазированию. Метастазы в легкие обычно развиваются сразу же после проявления заболевания.⁶



Таргетная терапия плексиформных нейрофибром с использованием препарата селуметиниб

- Единственной существующей на настоящий момент опцией таргетной терапии плексиформных нейрофибром является препарат селуметиниб (МНН: селуметиниб) ¹.
- Данный лекарственный препарат в настоящее время не зарегистрирован в Российской Федерации. Досье на регистрацию препарата подано, с ожидаемым сроком получения регистрационного удостоверения во втором полугодии 2021 г. Препарат зарегистрирован для лечения детей в возрасте от 2 лет до 18 лет с нейрофиброматозом 1 типа с неоперабельными плексиформными нейрофибромами на территории США 10.04.2020 г ².
- Селуметиниб – это пероральный мощный селективный ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы 1 и 2 типа (MEK1/2), не конкурирующий с аденозинтрифосфатом. Белки MEK1/2 являются критически важными компонентами регулируемого RAS сигнального пути RAF-MEK-ERK, который часто активируется при различных типах злокачественных новообразований. Селуметиниб блокирует активность MEK и ингибирует рост клеточных линий, активированных через сигнальный путь RAF-MEK-ERK. Таким образом ингибирование MEK может блокировать пролиферацию и выживание опухолевых клеток, в которых активирован сигнальный путь RAF-MEK-ERK ³

1. Denise Casey, Suzanne Demko, Arup Sinha, Pallavi S. Mishra-Kalyani, Yuan-li Shen, Sachia Khasar, M. Anwar Goheer, Whitney S. Helms, Lili Pan, Yuan Xu, Jianghong Fan, Ruby Leong, Jiang Liu, Yuching Yang, Katherine Windsor, Mei Ou, Olen Stephens, Byeongtaek Oh, Gregory H. Reaman, Abhilasha Nair, Stacy S. Shord, Vishal Bhatnagar, Selena R. Daniels, Sharon Sickafuse, Kirsten B. Goldberg, Marc R. Theoret, Richard Pazdur, Harpreet Singh. "FDA Approval Summary: Selumetinib for Plexiform Neurofibroma." Clinical Cancer Research (2021). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-5032>

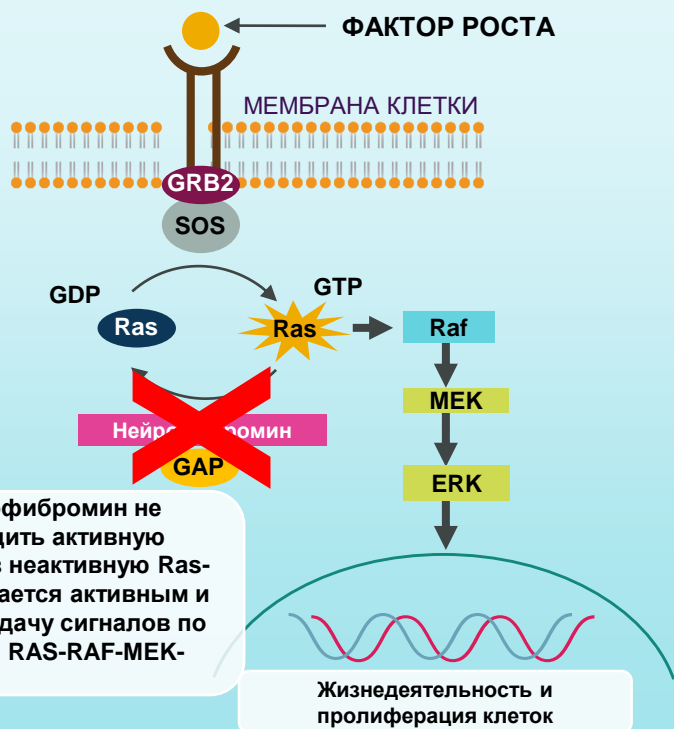
2. [U.S. Food and Drug Administration (FDA Approves First Therapy for Children with Debilitating and Disfiguring Rare Disease): Today, the U.S. Food and Drug Administration approved Koselugo (selumetinib) for the treatment of pediatric patients, 2 years of age and older, with neurofibromatosis type 1 (NF1) [Electronic resource]: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-children-debilitating-and-disfiguring-rare-disease> (appeal date 11.05.2021).

3. National Library of Medicine (National Center for Biotechnology Information): Selumetinib is an ATP-independent inhibitor of mitogen-activated protein kinase kinase (MEK or MAPK/ERK kinase) 1 and 2. MEK 1 and 2 [Electronic resource]: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selumetinib> (appeal date 11.05.2021)

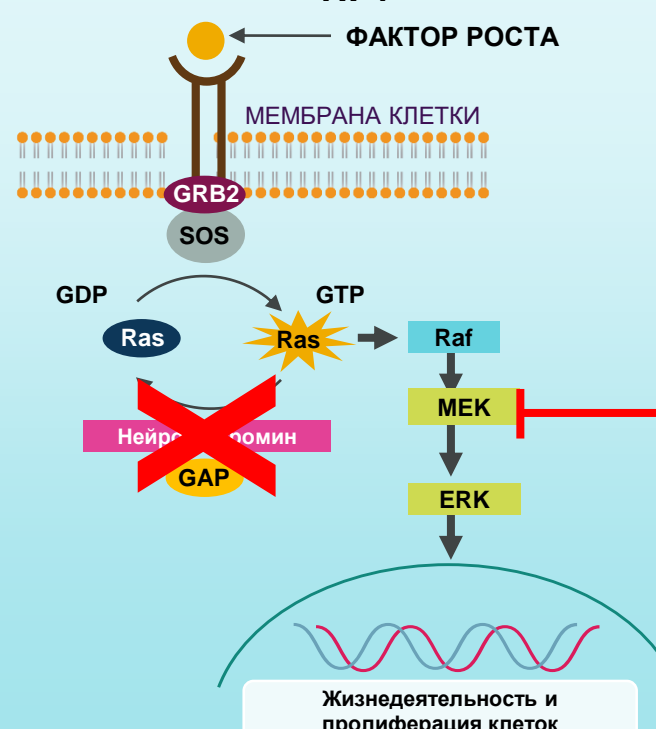
Механизм действия

Селуметиниб является пероральным, второго поколения, высокоселективным ингибитором MEK1/2, разработанным для лечения НФ1-ПН¹⁻³

Нарушение роста по причине мутации *NF1*²



Нарушение роста по причине мутации *NF1*²



Adapted from Yap YS et al. *Oncotarget*. 2014;5(15):5873-5892.

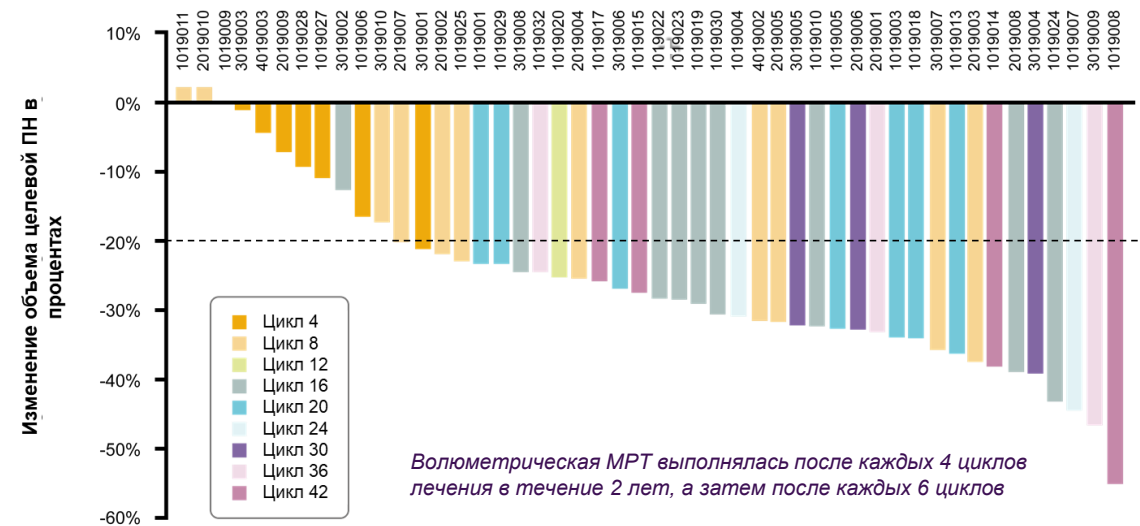
ERK = extracellular signal-regulated kinase; GAP = GTPase-activating protein; GDP = guanosine diphosphate; GRB2 = growth factor receptor-bound protein 2; GTP = guanosine triphosphate; MEK1/2 = MAPK-ERK kinase 1/2; NF1 = neurofibromatosis type 1; PN = plexiform neurofibroma; RAF = rapidly accelerated fibrosarcoma; Ras = rat sarcoma; SOS = son of sevenless. 1. Blakeley JO et al. *Neuro Oncol*. 2016;18(5):624-638. 2. Dombi E et al. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2550-2560. 3. Ciombor KK et al. *Exp Opin Invest Drugs*. 2015;24(1):111-123. 4. Leijen S et al. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68:1619-1628.

Клинические исследования препарата селуметиниб (SPRINT)

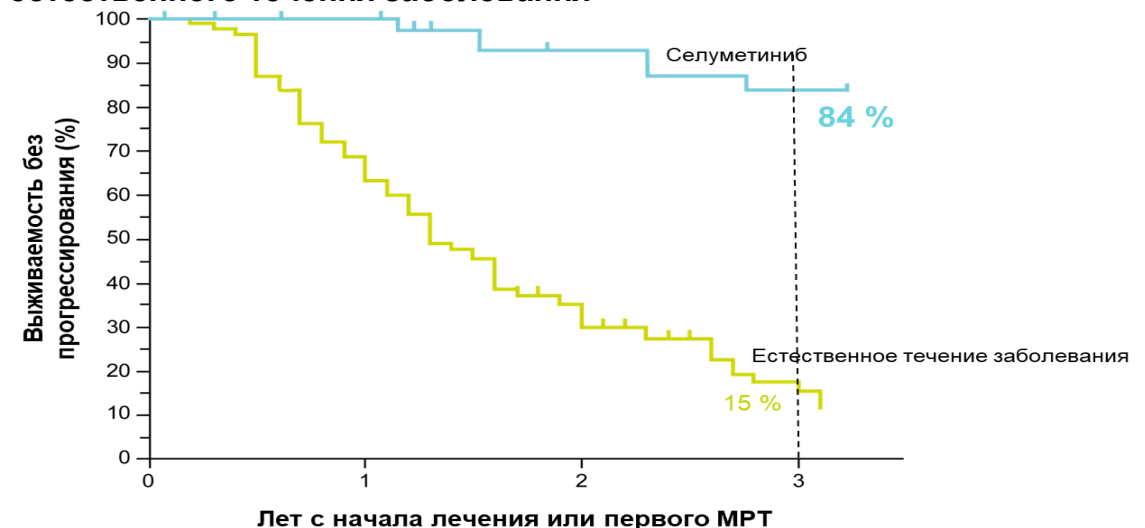
Задача	Описание	Критерии включения	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Ключевые результаты	Профиль НЯ
SPRINT (NCT01362803), Исследование эффективности и переносимости селуметиниба у детей в возрасте от 2 лет до 18 лет с нейрофиброматозом 1 типа и неоперабельными плексиформными нейрофибромами	Международное, многоцентровое, открытое исследование селуметиниба фазы II для определения частоты объективного ответа у пациентов с плексиформными нейрофибромами и для клинической пользы.	В исследовании принимали участие дети в возрасте от 2 до 18 лет, которым был поставлен клинический диагноз нейрофиброматоза типа ^{1,2} , у которых были неоперабельные измеряемые плексиформные нейрофибромы и которые могли глотать неповрежденные капсулы	Частота объективного ответа (ЧОО)	Наилучший объективный ответ Ответ на момент окончания сбора данных Продолжительность ответа на лечение Влияние на боль, качество жизни, косметические дефекты и двигательную функцию Оценка результатов лечения пациентами (дети и родители) Долгосрочная безопасность и переносимость Фармакодинамика (эндотелиальные клетки-предшественники, цитокины)	<ol style="list-style-type: none"> Частота объективного ответа на терапию у пациентов, получавших селуметиниб, составила 74% (n=37/50; 95% ДИ: 60-85), подтвержденный частичный ответ регистрировался у 68% (n=34/50). у 56% участников (n=28/50) ответ продолжался около года. В исследовании II фазы SPRINT медиана максимального изменения объема целевой нейрофибромы составила -27,9 % (диапазон от -55,1 до +2,2) Выживаемость без прогрессирования (ВБП) через 3 года с начала лечения составила 84 % в группе селуметиниба по сравнению с 15 % в группе естественного течения заболевания Обновление данных фазы II SPRINT с дополнительным 2-летним наблюдением (средняя продолжительность лечения 52 циклов) ВБП на период наблюдения 5,5 лет (66 циклов) составил 68,1% Медиана времени до первоначального ответа составила 8 месяцев (8 циклов терапии, диапазон 4-20), а медиана времени до наилучшего ответа - 16 месяцев (16 циклов, диапазон 4-36). Медиана длительности ответа на терапию и медиана выживаемости без прогрессирования еще не достигнуты. на момент среза данных (29 марта 2019 г.) 23 пациента (46%) продолжили иметь частичный ответ, 6 (12%) имели стабилизацию заболевания. Обновление данных фазы II SPRINT с дополнительным 2-летним наблюдением (средняя продолжительность лечения 52 циклов = 4 года и 4 мес.) показывает: 23/50 (46%) пациенты по-прежнему остаются на лечении Обновлены данные фазы I SPRINT: при средней продолжительности лечения 75,5 циклов (более 6 лет) 9/24 (37%) пациентов по-прежнему остаются на лечении. Медианна ВБП была достигнута на 52 циклах терапии (4 года и 4 мес.) После 12 месяцев лечения наблюдалось существенное снижение интенсивности боли в опухоли, о которой сообщали дети (среднее изменение по шкале NRS-11, -2,14 балла; 95% ДИ, от -3,14 до -1,14). Из 19 пациентов с исходной оценкой NRS-11 более 0 (целевая опухоль, выбранная врачом), у 14 (74%) наблюдалось снижение оценки как минимум на 2 балла, что считается клинически значимым улучшением. Снижение интенсивности боли произошло уже через 2 месяца после начала лечения. Из 17 пациентов, у которых наблюдалось снижение показателя NRS-11, у 16 (94%) не было изменений или уменьшилось количество принимаемых обезболивающих 38% детей и 50% родителей сообщили о клинически значимом уменьшении болевого влияния на состояние пациента (0,53 балла и 0,81 балла, соответственно). Через 12 месяцев лечения селуметинибом как сами пациенты, так и их родители отмечали снижение влияния боли на активность относительно исходного уровня (-0,62 балла (95 % ДИ: от -1,02 до -0,21 и -0,81 балла (95 % ДИ: от -1,32 до -0,31, соответственно). При этом снижение влияния боли на активность отмечалось уже через 4 месяца после начала лечения. Через 12 месяцев терапии средняя сила мышц относительно исходного уровня увеличилась у 14 из 18 пациентов, подлежащих оценке (78 %, +4,8 % (95 % ДИ: от 1,1 % до 11,1 %). При этом у 10 из 18 пациентов (56 %) отмечалось клинически значимое увеличение силы мышц Через 12 месяцев терапии у 38 % пациентов (10 из 26, прошедших оценку) отмечалось клинически значимое увеличение объема движений (+3,9 % (95 % ДИ: от 2,9 % до 9,6 %) В исследовании II фазы SPRINT через 12 месяцев лечения 48 % детей и 58 % родителей отметили клинически значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем После 12 циклов терапии 72% детей и 86% родителей сообщили об улучшении в отношении проблем, связанных с опухолевым процессом 	<ol style="list-style-type: none"> Пациенты получили в среднем 36 циклов (диапазон от 0 до 47) селуметиниба, при этом приверженность к лечению для большинства пациентов превышала 95%. Монотерапия селуметинибом в дозе 25 мг/м² 2 раза в сутки связана с предсказуемым и управляемым профилем безопасности у детей с ПН при НФ1 Наиболее частыми токсическими эффектами 3 и более степеней тяжести были желудочно-кишечные расстройства (20%: тошнота (2%), рвота (4%) и диарея (14%), кожные явления (20%: акнеподобный дерматит (6%), сухость кожи (2%) и макулопапулезный дерматит (2%) и др.), метаболические нарушения (10%), гематологические (4%) и бессимптомное повышение уровня креатининфосфокиназы (по 2% 3 и 4 степени). У 14 пациентов (28%) доза препарата была снижена из-за токсических эффектов и только 5 из этих пациентов (10%) прекратили лечение (3 степень: диарея (цикл 3), увеличение массы тела (цикл 9), паронихия (цикл 15); 4 степень: повышение концентрации креатина (цикл 8), язва кожи (цикл 19) У пациентов в исследовании SPRINT II фазы было зарегистрировано небольшое количество токсических эффектов со стороны глаз, при этом все были низкой степени и обратимыми (нечеткость зрения, сухость и прочие (у 2 пациентов каждое явление), боли, светобоязнь и слезотечение (у 1 пациента каждое явление). Ни у одного из пациентов не было выявлено серозной отслойки сетчатки или других угрожающих зрению глазных эффектов. Обратимое снижение ФВЛЖ (более 10 % относительно исходного уровня) во время лечения селуметинибом наблюдалось у одного пациента (на 5-м цикле). После отмены препарата, нормализации состояния (в течение 3 месяцев) и возобновления приема селуметиниба в сниженной дозе данный инцидент не повторился.

Анализ данных исследования SPRINT

Медиана максимального изменения объема нейрофибромы составила **-27,9 %** (диапазон от **-55,1** до **+2,2**)



Выживаемость без прогрессирования (ВБП) через 3 года с начала лечения составила **84 %** в группе селуметиниба по сравнению с **15 %** в группе естественного течения заболевания



Статус	Наилучший объективный ответ (n = 50)		Ответ на момент окончания сбора данных 29 марта 2019 г. (n = 50)	
	n	%	n	%
Полный ответ	0	0 %	0	0 %
Подтвержденный частичный ответ	35	70 %	—	—
Частичный ответ (подтвержденный или неподтвержденный)	37	74 %	23	46 %
Устойчивый ответ	28	56 %	—	—
Стабилизация заболевания	—	—	6	12 %
Прогрессирование	—	—	6	12 %

Как и в исследовании I фазы, частичный ответ определялся как «уменьшение объема ПН на ≥ 20 % по сравнению с исходным уровнем».

1. Andrea M. Gross et al, "Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas." New England Journal of Medicine 382.15 (2020): 1430-1442. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912735>
 2. Andrea M. Gross et al, "Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas." New England Journal of Medicine 382.15 (2020): Suppl Appdx S1-S80 <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912735>

Профиль безопасности селуметиниба

- Профиль безопасности препарата соответствует приведенному в инструкции по его применению
- Наиболее частыми токсическими эффектами 3 и более степеней тяжести были желудочно-кишечные расстройства (20%: тошнота (2%), рвота (4%) и диарея (14%), кожные явления (20%: акнеподобный дерматит (6%), сухость кожи (2%) и макулопапулезный дерматит (2%) и др.), метаболические нарушения (10%)
- Разработаны алгоритмы действия для минимизации возникновения наиболее частых побочных эффектов

Частые НЯ, зарегистрированные в исследовании SPRINT	Количество пациентов с явлением (N = 50)			
	1	2	3	4
Степень токсичности согласно СТCAE вер. 4				
Рвота	30 (60 %)	8 (16 %)	2 (4 %)	
Повышение активности КК крови	31 (62 %)	5 (10 %)	1 (2 %)	1 (2 %)
Сухость кожи	20 (40 %)	13 (26 %)	1 (2 %)	
Диарея	24 (48 %)	2 (4 %)	7 (14 %)	
Тошнота	27 (54 %)	2 (4 %)	1 (2 %)	
Акнеформный дерматит	16 (32 %)	11 (22 %)	3 (6 %)	
Боль в животе	23 (46 %)	5 (10 %)		
Оральный мукозит	18 (36 %)	7 (14 %)		
Утомляемость	22 (44 %)	1 (2 %)		
Макулопапулезный дерматит	13 (26 %)	3 (6 %)	1 (2 %)	

НЯ 3 степени и выше, зарегистрированные в исследовании SPRINT	Количество пациентов с явлением (N = 50)
Желудочно-кишечные	10 (20 %)
Дерматологические	10 (20 %)
Метаболические	5 (10 %)
Конституциональные	3 (6 %)
Гематологические	2 (4 %)
Прочие	4 (8 %)

Селуметиниб (литературные данные – 177 публикаций)



Поиск в библиотеке

Вход в библиотеку

IP-адрес компьютера:
165.225.90.161

Название организации:
не определена

Имя пользователя:

Пароль:

Вход

Запомнить меня

- ▶ Правила доступа
- ▶ Регистрация
- ▶ Забыли пароль?

Навигатор

- ЖУРНАЛЫ ▶
- КНИГИ ▶
- ПАТЕНТЫ ▶
- ПОИСК ▶
- АВТОРЫ ▶
- ОРГАНИЗАЦИИ ▶
- КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА ▶
- РУБРИКАТОР ▶

Начальная страница

Текущая сессия

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКОВОГО ЗАПРОСА

ВСЕГО НАЙДЕНО ПУБЛИКАЦИЙ: 177 из 37178388

№	Публикация	Цит.
1	NEUROFIBROMATOSIS IN THE ERA OF PRECISION MEDICINE: DEVELOPMENT OF MEK INHIBITORS AND RECENT SUCCESSES WITH SELUMETINIB <i>Galvin R., Watson A.L., Largaespada D.A., Osum S., Ratner N., Moertel C.L.</i> Current Oncology Reports. 2021. Т. 23. № 4.	0
2	SELUMETINIB IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH BRAF-ABERRANT OR NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1-ASSOCIATED RECURRENT, REFRACTORY, OR PROGRESSIVE LOW-GRADE GLIOMA: A MULTICENTRE, PHASE 2 TRIAL <i>Fangusaro J., Onar-Thomas A., Wu S., Qaddoumi I., Stewart C.F., Patay Z., Young Poussaint T., Ligon A.H., Lindeman N., Banerjee A., Cha S., Packer R.J., Kilburn L.B., Vezina G., Goldman S., Stern J.S., Pollack I.F., Jakacki R.I., Panigrahy A., Fisher P.G. et al.</i> The Lancet Oncology. 2019. Т. 20. № 7. С. 1011-1022.	66
3	SELUMETINIB FOR THE TREATMENT OF MELANOMA <i>Komatsubara K.M., Carvajal R.D.</i> Expert Opinion on Orphan Drugs. 2016. Т. 4. № 2. С. 223-231.	0
4	CLINICAL PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF SELUMETINIB <i>Campagne O., Stewart C.F., Yeo K.K., Fangusaro J.</i> Clinical Pharmacokinetics. 2020.	0
5	TREATING NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH SELUMETINIB: AN UP-TO-DATE DRUG EVALUATION <i>Imyanitov E.N., Levchenko E.V., Kuligina E.S., Orlov S.V.</i> Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2020. Т. 21. № 16. С. 1943-1953.	2
6	NEUROFIBROMIN DEFICIENCY AND EXTRACELLULAR MATRIX COOPERATE TO INCREASE TRANSFORMING POTENTIAL THROUGH FAK-DEPENDENT SIGNALING <i>Errico A., Chiara F., Stocco A., Rasola A., Riccardi V.M., Gambalunga A., Trevisan A., Bassetto F., Grigatti M., Ferlosio A., Tadini G., Garozzo D., Ferraresi S., Giustini S.</i> Cancers. 2021. Т. 13. № 10.	0
7	THE NATIONAL LUNG MATRIX TRIAL OF PERSONALIZED THERAPY IN LUNG CANCER <i>Middleton G., Fletcher P., Savage J., Wherton D., Mehmi M., Sharpe R., Billingham L., Popat S., Summers Y., Greystoke A., Gilligan D., Cave J., O'Rourke N., Brewster A., Toy E., Spicer J., Jain P., Dangoor A., Mackean M., Forster M. et al.</i> Nature. 2020. Т. 583. № 7818. С. 807-812.	4
8	BRAF INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF PAPULOPUSTULAR ERUPTIONS FROM MAPK PATHWAY INHIBITORS <i>Wang C.J., Brownell I.</i> American Journal of Clinical Dermatology. 2020. Т. 21. № 6. С. 759-764.	0
9	HUMANIZED NEUROFIBROMA MODEL FROM INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS DELINEATES TUMOR PATHOGENESIS AND DEVELOPMENTAL ORIGINS <i>Mo J., Chen Z., Shipman T., Yin K., Le L.Q., Anastasaki C., Papke J., Gutmann D.H.</i> Journal of Clinical Investigation. 2021. Т. 131. № 1. С. e139807.	0

Возможные действия

- ▶ Следующая страница
- ▶ Выделить все публикации на этой странице
- ▶ Снять выделение
- ▶ Добавить выделенные статьи в подборку:

Новая подборка

- ▶ Добавить все страницы с результатами поиска в указанную выше подборку
- ▶ Вернуться к поисковой форме и изменить условия запроса
- ▶ Создать новый поисковый запрос
- ▶ Продолжить поиск среди найденных результатов

Критерии назначения

РУ	Дозировки	Показания	Противопоказания
Подано на регистрацию в декабре 2020 г.	капсулы, 10 мг и 25 мг	Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) с симптоматическими, неоперабельными плексиформными нейрофибромами (ПН) у пациентов детского возраста от 3 лет и старше	<ul style="list-style-type: none">Повышенная чувствительность к селуметинибу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.Детский возраст до 3 лет (безопасность и эффективность не установлены).

Критерии назначения:

1. Диагноз нейрофиброматоза 1 типа (Пересмотренные диагностические критерии нейрофиброматоза 1 типа и синдрома Легиуса: рекомендация международного консенсуса 2021 г.)¹
2. Наличие мутации в гене *NF1*;
3. Наличие плексиформных нейрофибром с симптомным течением (КТ, МРТ);
4. Неоперабельное состояние (только в ~15% случаев ПН может быть радикально прооперирована)²
5. Возраст пациента от 3 лет и старше (в настоящее время у пациентов до 3 лет безопасность и эффективность не установлены, **идут исследования препарата у этой категории пациентов**).

Селуметиниб (AZD6244, ARRY-142886) - относится к разрабатываемому лекарственному средству, которое в настоящее время не одобрено Министерством здравоохранения в Российской Федерации.

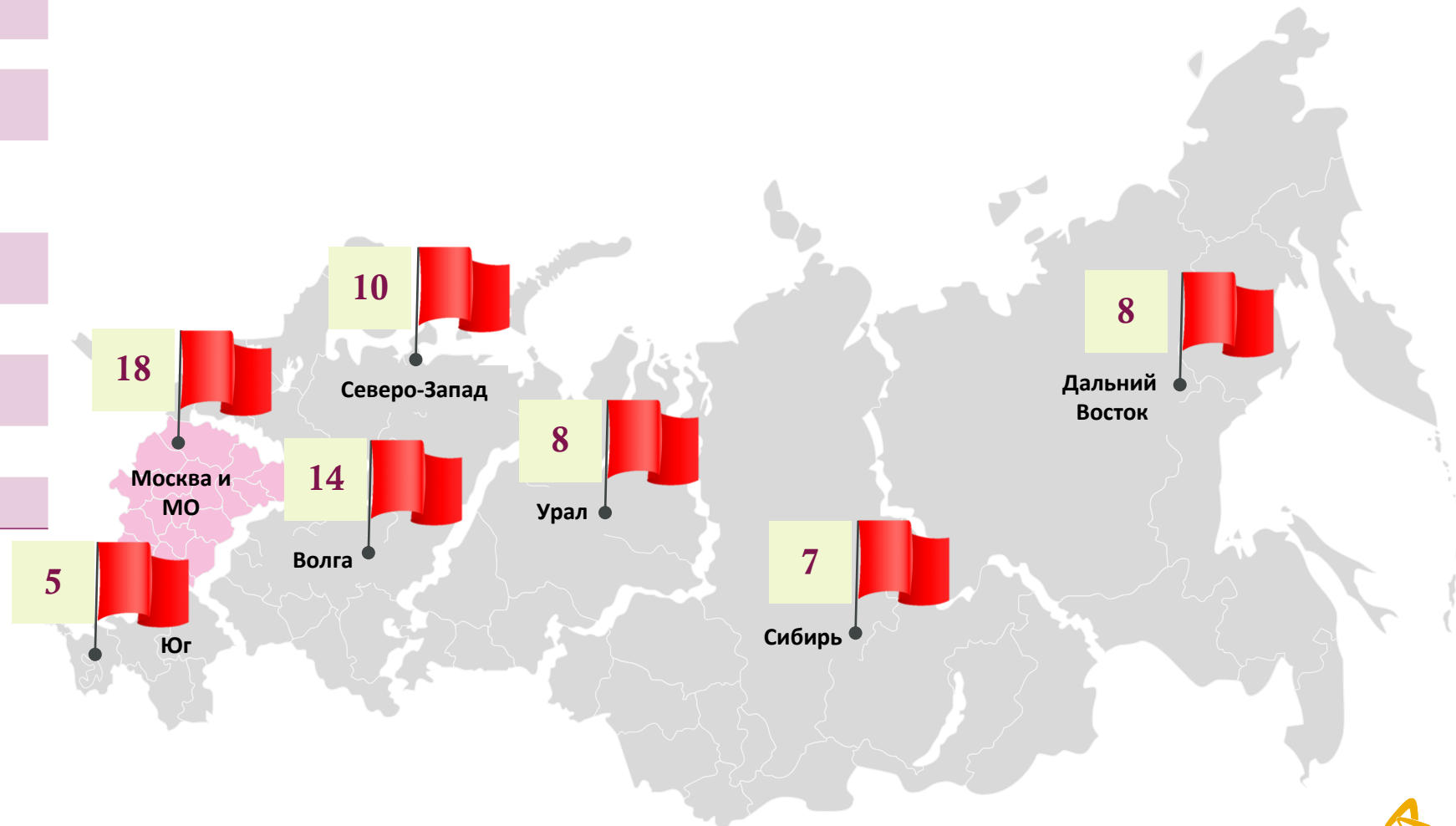
1. Legius, E., Messiaen, L., Wolkenstein, P. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>

2. Michael N. Needle, Avital Cnaan, James Dattilo, Jane Chatten, Peter C. Phillips, Stephen Shochat, Leslie N. Sutton, Sheila N. Vaughan, Elaine H. Zackai, Huaqing Zhao, Patricia T. Molloy. "Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994." The Journal of pediatrics 131.5 (1997): 678-682. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70092-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70092-1)

Программа раннего доступа (до регистрации) к селуметинибу в РФ

70 пациентов в программе распределены в **7 регионах РФ**

9 клинических центров участвуют в программе раннего доступа	Регион	Количество пациентов
Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева	Москва	22
РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ	Москва	18
ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ	Москва	16
Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы	Москва	3
Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы	Москва	1
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России	Санкт-Петербург	7
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)	Санкт-Петербург	1
Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина	Новосибирск	1
Республиканская детская клиническая больница МЗ Республики Башкортостан	Уфа	1



Стоимость курса терапии препаратом Селуметиниб

Средняя суточная доза, мг	Кол-во дней терапии	Потребляемое кол-во препарата в год, мг	Кол-во капсул в упаковке	Кол-во мг в капсуле	Кол-во мг в упаковке
50 мг/м ² (разделенные на 2 приема в сутки)	365	в зависимости от площади поверхности тела	60	10 мг	600
			60	25 мг	1500

Стоимость 1 года лечения

15 990 000 ₽

Стоимость терапии (**70 пациентов**)

1 119 300 000 ₽

Средняя продолжительность терапии – 2,5 года

- 23% пациентов получают терапию более 4-х лет
- 12% пациентов сходят с терапии из-за развития НЯ

