Собрание попечительского совета фонда «Круг добра»

Марина Юрьевна Дорофеева,
ведущий научный сотрудник, отделение психоневрологии и эпилептологии,
НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Патогенез туберозного склероза (ТС)

- Туберозный склероз (ТС) – полисистемное генетическое заболевание, при котором доброкачественные опухоли (гамартомы) выявляются в различных органах, включая головной мозг, сердце, кожу, глаза, почки, легкие и печень.

- Возникновение ТС обусловлено мутацией (делецией, перегруппировкой или инактивацией) генов TSC1 или TSC2, расположенных в локусах 9q34 и 16p13.3, соответственно[1]. Продукты генов TSC1 и TSC2, белки гамартин и туберин, в норме являются важными ингибиторами опухолевого роста – они ингибируют активность серин-треониновой киназы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих)[2].

- Киназа mTOR в составе комплекса mTORC1 играет центральную роль в контроле клеточного роста, активируя клеточную пролиферацию и ингибируя клеточный апоптоз.

1. Sadowski K, Kotulska K, Schwartz RA, Jóźwiak S. Systemic effects of treatment with mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:586-94. 6. Jacks SK, Witman PM. Tuberous Sclerosis Complex: An Update for Dermatologists. Pediatr Dermatol. 2015;32:563-70. 2. MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. Neuro Oncol. 2015;17:1550-9.) 3. Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IMC. Tuberous sclerosis complex. An Bras Dermatol. 2012;87:184-96. 4. Henske E.P., Jóźwiak S. et al. Tuberous sclerosis complex. Nat Rev Dis Primers 2016; 2:16035. 5. Napolioni V. Moavero R. et al. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. Brain Dev 2009;2:104-113. 6. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet. 2008 Aug 23;372(9639):657-68.

Патогенез туберозного склероза (ТС)

- Возникновение мутации в генах TSC1 и TSC2 приводит к синтезу аномальных белков гамартина и туберина, неспособных к ингибированию mTOR. У пациентов с ТС это приводит к постоянной активации пути mTOR, вследствие чего происходит усиление роста и пролиферации клеток, активация ангиогенеза, что вызывает развитие опухолей (гамартом)[3,4].

- Сигнальный каскад mTOR также играет важную роль в обеспечении возбудимости нейронов и процессах синаптогенеза, поэтому его избыточная активация повышает риск развития эпилепсии, умственной отсталости и симптомов аутистического спектра[5].

- ТС - аутосомно-доминантное заболевание, передающееся по наследству, вызывая семейные случаи заболевания. Но, несмотря на это, в 70% случаев заболевание развивается в результате спорадических мутаций[6].

1. Sadowski K, Kotulska K, Schwartz RA, Jóźwiak S. Systemic effects of treatment with mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:586-94. 6. Jacks SK, Witman PM. Tuberous Sclerosis Complex: An Update for Dermatologists. Pediatr Dermatol. 2015;32:563-70. 2. MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. Neuro Oncol. 2015;17:1550-9.) 3. Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IMC. Tuberous sclerosis complex. An Bras Dermatol. 2012;87:184-96. 4. Henske E.P., Jóźwiak S. et al. Tuberous sclerosis complex. Nat Rev Dis Primers 2016; 2:16035. 5. Napolioni V. Moavero R. et al. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. Brain Dev 2009;2:104-113. 6. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet. 2008 Aug 23;372(9639):657-68.

Клинические согласованные рекомендации по диагностике ТС (2012 г.):
большие и малые критерии

Несомненный диагноз: 2 больших критерия *или* 1 большой и 2 малых критерия ; Возможный диагноз: 1 большой и 1 малый критерий

Для несомненного диагноза достаточно наличие только выявленной мутации *TSC1* или *TSC2*

Большие критерии[1,2]

- Гипопигментированные пятна (≥ 3), не менее 5 мм
- Ангиофибромы (≥ 3) или фиброзные бляшки на голове
- Ногтевые фибромы (≥2)
- Пятна «шагреневой кожи» или множественная коллагенома
- Множественные гамартомы сетчатки
- **Кортикальная дисплазия (≥3)***
- **Субэпендимальные узлы (≥2)**
- **Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома**
- Рабдомиома сердца
- **Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)****
- **Ангиомиолипомы почек (≥2)****

Малые критерии[1,2]

- Пятна типа конфетти на коже
- Дефекты эмали зубов (≥3)
- Фибромы полости рта (≥2)
- Депигментированные пятна сетчатки
- Множественные кисты почек
- Непочечная гамартома

*** Сюда входят туберы и радиальные миграционные тракты.**

**** Сочетание этих двух больших критериев, ЛАМ и ангиомиолипомы, без других признаков ТС недостаточно для окончательного диагноза.**

1.Roberds SL. TS Alliance Magazine : Perspectives. 2013; 129:6-8.
2.Krueger DA and Northrup H. Presented at: American Epilepsy Society Annual Meeting, Nov 30-Dec 4, 2012. San Diego, CA.

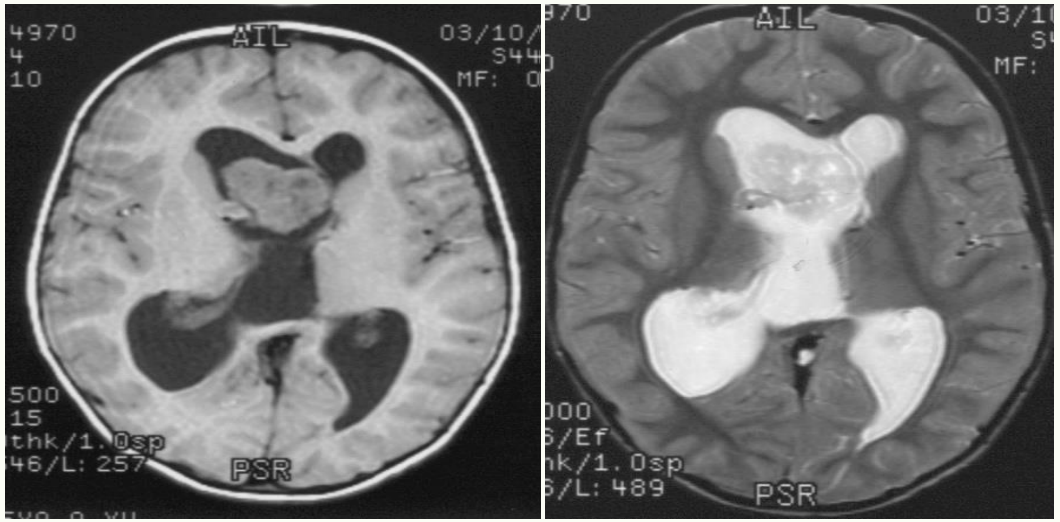
Туберозный склероз

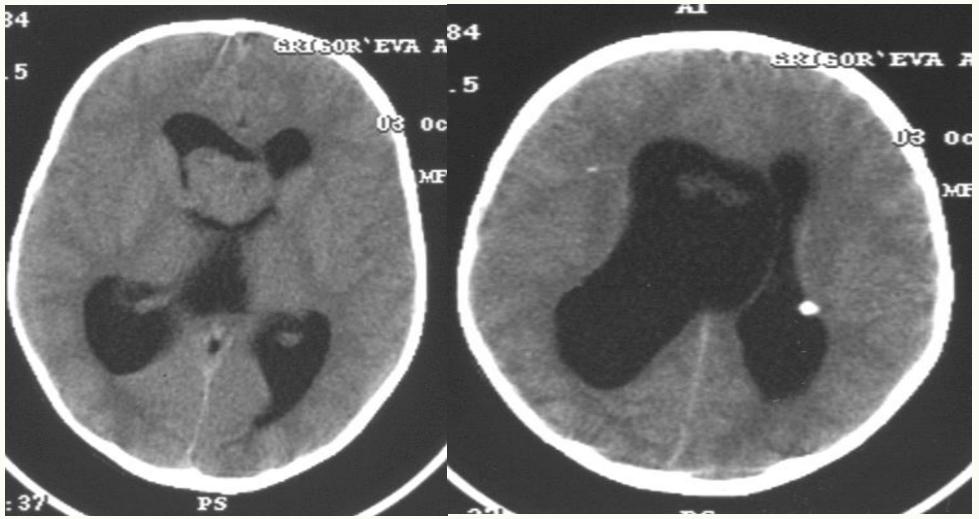
- не является онкологическим заболеванием, но для него характерно образование опухолей в разных органах и тканях человеческого тела.
- Именно рост опухолей, несмотря на их доброкачественный характер, вызывает инвалидизацию пациентов и летальные исходы заболевания.
- Существуют три основные причины летальности при туберозном склерозе – прогрессирование субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом в головном мозге и ангимиолипом в почках, а также развитие специфического поражения легких – лимфангиолейомиоматоза.
- Тяжелая фармакорезистентная эпилепсия – приводит к инвалидизации пациентов.

Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома

У больных ТС – до 20%; В общей популяции – редко

МРТ и КТ без введения контраста





Опухоль области отверстия Монро и переднего рога правого бокового желудочка

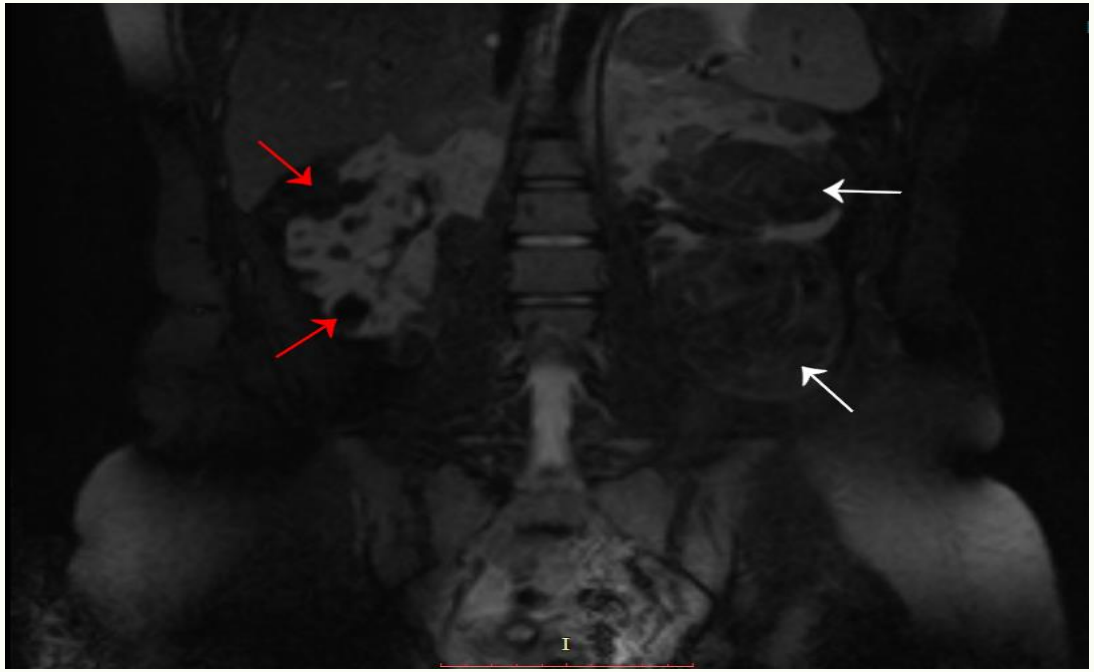
Из архива Дорофеевой М.Ю., предоставлено с разрешения Л.А. Сатанина (НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко РАМН)
Презентация основывается на данных, предоставленных Дорофеевой М.Ю., к.м.н., ведущим научным сотрудником, отделения психоневрологии и эпилептологии, НИКИ педиатрии РНИМУ им. Пирогова, и полученных Дорофеевой М.Ю. в результате врачебной практики.

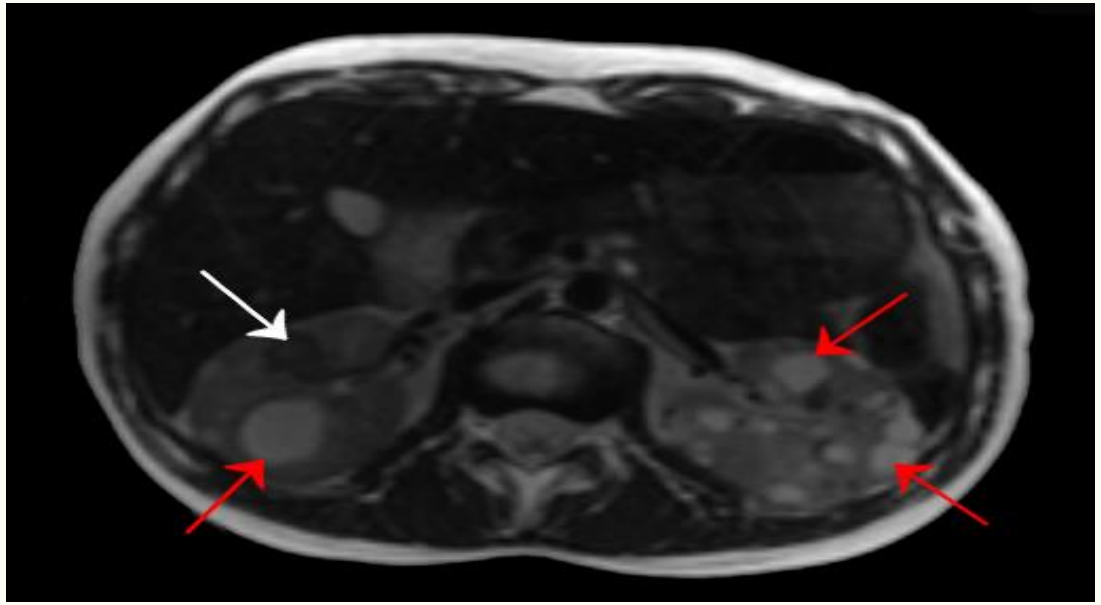
Ангиомолипомы почек
У больных ТС – 48-67%,
В общей популяции – спорадические случаи

АМЛ и кисты почек

T2 FS (подавление жира) коронарный срез

T2 аксиальный срез

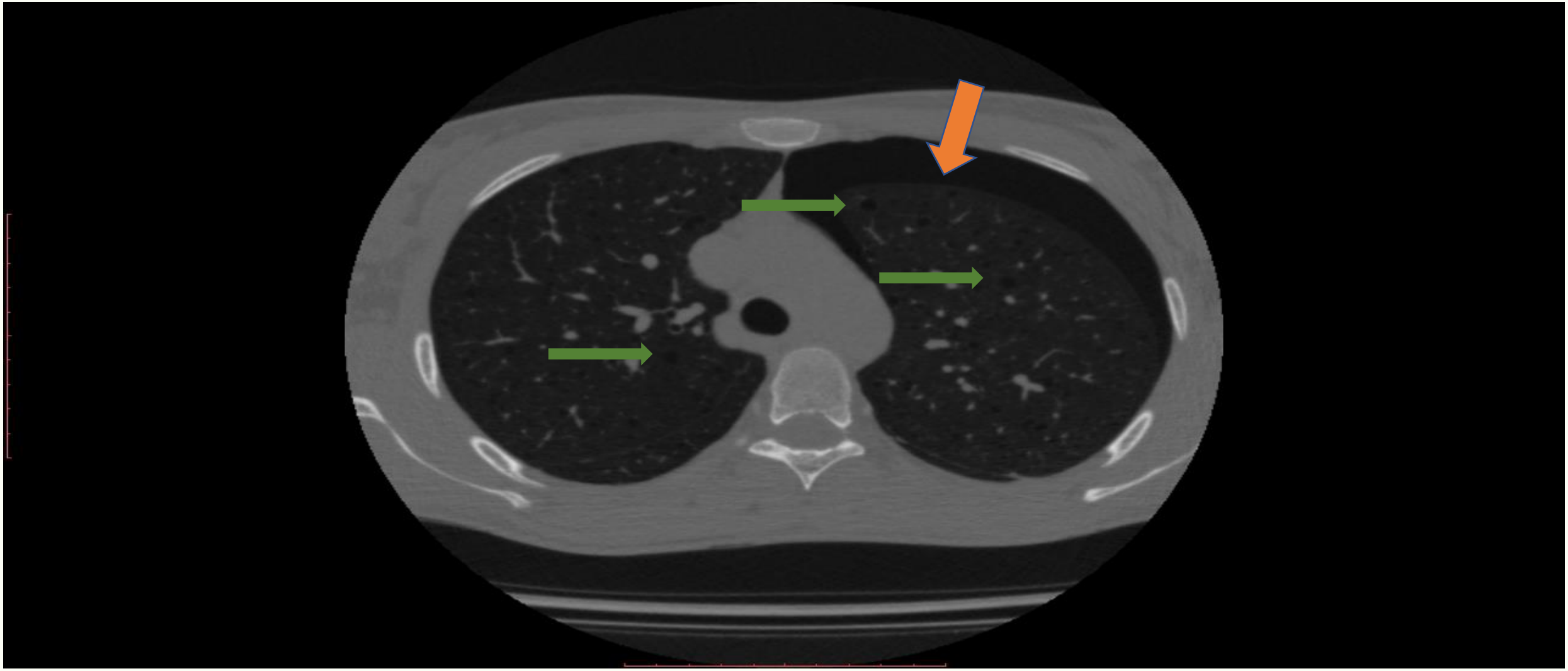




Фотографии из архива Дорофеевой М.Ю. Презентация основывается на данных, предоставленных Дорофеевой М.Ю., к.м.н., ведущим научным сотрудником, отделения психоневрологии и эпилептологии, НИКИ педиатрии РНИМУ им. Пирогова, и полученных Дорофеевой М.Ю. в результате врачебной практики. ООО «Новартис Фарма» не несет ответственности за достоверность данных, использованных в презентации.

Лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ)

Диагностируется во взрослом возрасте у 30-40% женщин с ТС



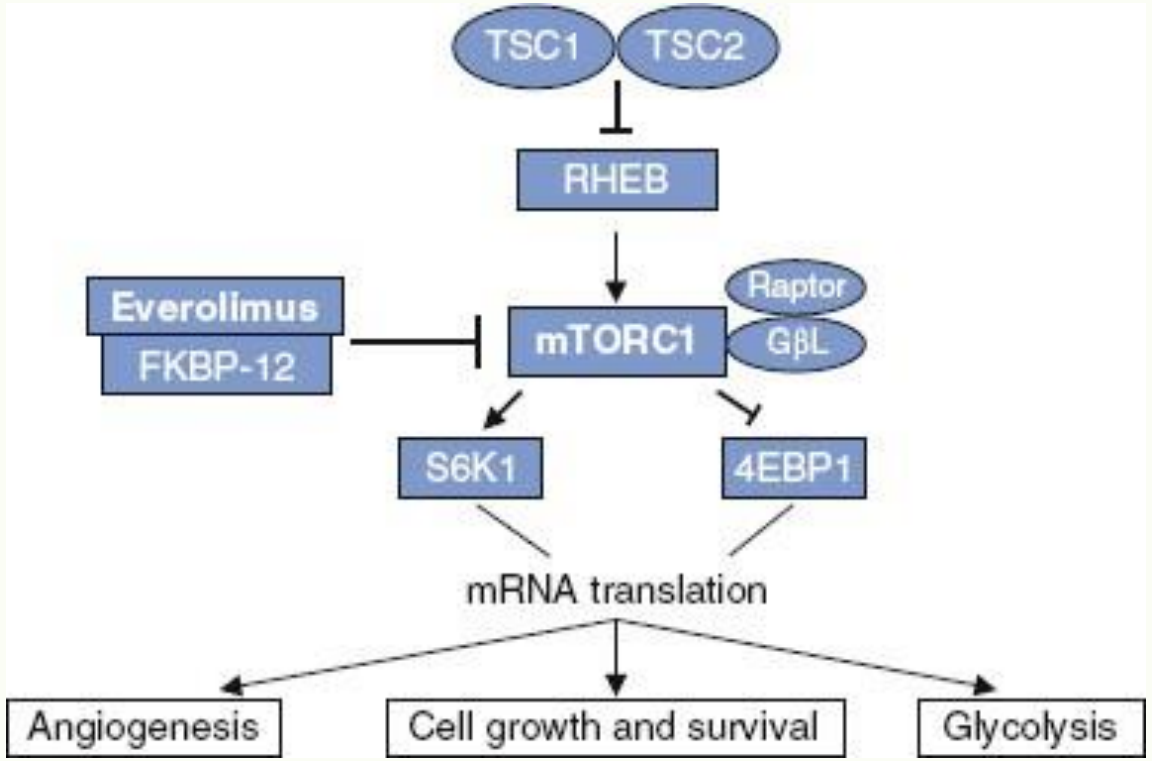
Механизм действия эверолимуса

- Эверолимус представляет собой пероральный селективный ингибитор серин-треониновой киназы mTOR, специфически воздействующий на комплекс mTORC1. Эверолимус проявляет свою активность за счет высоко аффинного взаимодействия с внутриклеточным рецепторным белком FKBP12. Комплекс FKBP12-эверолимус, в свою очередь, связывается с mTORC1, ингибируя его способность к передаче сигналов[1-4]

- Прямое ингибирующее действие эверолимуса на основное звено патогенеза развития комплекса симптомов ТС позволяет отнести его к классу таргетной терапии.

1. Hasskarl J. Everolimus. Recent Results Cancer Res. 2018;211:101-123. 2. Curatolo P, Moavero R, van Scheppingen J, Aronica E. mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy. Expert Rev Neurother. 2018 Mar;18(3):185-201. 3. Belousova E. D., Vlodavets D. V., Pivovarova A. M., Katysheva O. V., Dorofeeva M. Yu. Targeted therapy for tuberous sclerosis complex. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 106–112 (in Russ). 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Афинитор. Регистрационное удостоверение: ЛСР-002260/10 от 18.10.2019

Механизм действия эверолимуса



Изображение заимствовано из статьи: Curran, M.P. Everolimus. Pediatr Drugs 14, 51–60 (2012).

Инструкции по применению препарата Афинитор

РУ	Дозировки	Показания	Противопоказания
ЛСР-002260/10	Таблетки, 5 мг и 10 мг	• Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии. • Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы. • Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии. • **Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли.** • **Ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства.**	• Повышенная чувствительность к эверолимусу, другим производным рапамицина или любому из вспомогательных веществ препарата. • Беременность и период кормления грудью. • Нарушение функции печени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью) у пациентов от 3-х до 18 лет с СЭГА • Возраст до 3-х лет (СЭГА), до 18 лет (по остальным показаниям).
ЛП-001690	Таблетки, 2,5 мг	• Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии. • Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы. • Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии. • **Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли.** • **Ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства.**	• Повышенная чувствительность к эверолимусу, другим производным рапамицина или любому из вспомогательных веществ препарата. • Беременность и период кормления грудью. • Нарушение функции печени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью) у пациентов от 3-х до 18 лет с СЭГА. • Возраст до 3-х лет (СЭГА), до 18 лет (по остальным показаниям).

Инструкции по применению препарата Афинитор

РУ	Дозировки	Показания	Противопоказания
ЛП-002288	Таблетки диспергируемые по 2, 3 и 5 мг	• Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. • В качестве адъювантной терапии при рефрактерной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 2 лет.	• Повышенная чувствительность к эверолимусу, другим производным рапамицина или любому из вспомогательных веществ препарата. • Нарушение функции печени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью) у пациентов до 18 лет с СЭГА и рефрактерной эпилепсией, ассоциированными с ТС. • Беременность и период грудного вскармливания. • Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 1 года с СЭГА, ассоциированными с ТС, и у детей до 2 лет с рефрактерной эпилепсией, ассоциированной с ТС, не установлена, в связи с чем применение препарата у данной категории пациентов не рекомендовано.

Преимущества диспергируемой лекарственной формы

- Пациенты с ТС часто имеют когнитивные нарушения, обуславливающие неумение или сниженную способность глотать
- Прием обычных таблеток затруднителен для детей до 3 лет
- Пациенты с ТС, имеющие СЭГА, сталкиваются с такими неврологическими проявлениями болезни, как тошнота, рвота, измененное поведение и зрительные нарушения.[1] В случае развития такого рода симптомов, прием обычных таблеток может быть затруднен для пациента.

1. Jóźwiak, Sergiusz et al. “Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations.” European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society vol. 17,4 (2013): 348-52. doi:10.1016/j.ejpn.2012.12.008

Клинические исследования препарата Афинитор (EXIST-1)

Задача	Описание	Критерии включения	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Ключевые результаты	Профиль НЯ
Исследование эффективности и переносимости эверолимуса при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом	Международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы	Пациенты в возрасте 0-65 лет **(N = 117**) с подтвержденным туберозным склерозом согласно критериям Gomez, имеющие ≥1 целевой очаг СЭГА диаметром ≥1 см, подтвержденный методом МРТ, и один или несколько из следующих критериев: множественное прогрессирование СЭГА, появление нового очага диаметром ≥1 см и/или появлением / усилением гидроцефалии на 4-ой неделе после рандомизации. Пациенты находились в стабильном состоянии, им не требовалось проведение хирургического удаления СЭГА.	Частота ответов со стороны СЭГА: определялась как снижение суммы объемов целевых очагов на ≥50% от исходных значений (при отсутствии ухудшения со стороны других очагов, появления новых очагов диаметром ≥1 см или появления / усиления гидроцефалии)	1.Изменение частоты эпилептических приступов от исходных значений к 24 неделе 2.Время до прогрессирования со стороны СЭГА 3. Частота ответов со стороны кожных очагов (только у пациентов с их наличием)	111 пациентов получили ≥1 дозы эверолимуса были включены в финальный анализ результатов исследования. На момент рандомизации у 100% пациентов диагностировался СЭГА, у 71 (64%) пациента диагностировалась ангиомиолипома в качестве основного очага (у 41 пациента (36,9%) обнаруживалось >1 ангиомиолипомы) и у 105 (94,6%) пациентов был ≥1 кожный очаг. На момент окончания исследования, медиана приема эверолимуса составила 47,1 месяц (ДИ 1,9 – 58,3); медиана интенсивности получаемой дозы составила 5.89 мг/м2/день (1.0-13.8). На момент окончания исследования 64 пациента достигли ответа со стороны СЭГА (частота ответа 57,7% (95% ДИ, 47,9-67,0)). Медиана времени до ответа со стороны СЭГА составила 5.32 мес. (95% ДИ, 3.02-5.59). Из 41 пациентов а с диагностируемыми ангиомиолипомами на момент включения в исследование, 30 пациентов (частота ответа 73,2%, 95% ДИ, 57,1-85,8) достигли ответа со стороны ангиомиолипом, медиана длительности ответа составила 42,3 мес. (95% ДИ, 27,8 – NA). У 105 пациентов с ≥1 кожным очагом на исходном уровне, частота ответов со стороны кожных очагов составила 58,1% (95% ДИ, 48,1 – 67.7).	У 99,1% пациентов наблюдались НЯ на протяжении всего исследования. Наибольшие проявления НЯ наблюдались, как правило, в первый год приема эверолимуса, со временем интенсивность НЯ снижалась. Наиболее распространенные НЯ (>10% пациентов): стоматит (43,2%), язвенный стоматит (32.4%), пневмония (13.5%), повышение уровня холестерина крови (11.7%), ринофарингит (10.8%) и лихорадка (10.8%). У 36,0% от общего числа пациентов наблюдались НЯ 3 степени. Из них наиболее частыми (>5% пациентов) были стоматит (10.8%), пневмония (8.1%) и нейтропения (5.4%). Только у 4 пациентов (4.5%) наблюдались НЯ 4 степени, связанные с приемом эверолимуса, среди которых нейтропения (2 пациента, 1.8%), пневмония, инфекционная лихорадка, гастроэнтерит, и пневмоторакс (1 пациент, 0,9%). Большинству пациентов (n = 101 [91.0%]) требовалось прерывание приема препарата или сокращение дозировки. 11 пациентов (9,9%), у которых наблюдались НЯ, завершили терапию эверолимусом досрочно.

Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost MD, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Berkowitz N, Niolat J, Jóźwiak S. Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. PLoS One. 2016 Jun 28;11(6):e0158476. doi: 10.1371/journal.pone.0158476.

Клинические исследования препарата Афинитор (EXIST-2)

Задача	Описание	Критерии включения	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Ключевые результаты	Профиль НЯ
Исследование эффективности и переносимости эверолимуса в лечении ангиомиолипом (АМЛ), ассоциированных с туберозным склерозом, или спорадического лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ)	Международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы.	Пациенты в возрасте ≥18, имеющие установленный диагноз туберозный склероз согласно критериям Gomez и ≥1 ангиомиолипому ≥3 см в диаметре или спорадический ЛАМ (подтврежденный биопсией или КТ грудной клетки). Оперативное вмешательство по поводу АМЛ не показано; за последние 6 месяцев должны были отсутствовать связанные с АМЛ кровотечения, а также не должна была проводиться эмболизация	Частота ответов со стороны АМЛ: доля пациентов с подтвержденным общим ответом (снижение суммы объемов всех целевых очагов АМЛ на ≥50%) от исходных значений, в отсутствие: появления новых очагов размером ≥1 см по максимальному диаметру; увеличения объема почек на >20% от минимальных значений; кровотечений степени ≥2, связанных с АМЛ	Время до прогрессирования АМЛ; частота ответов со стороны кожных очагов (улучшение значений PGA на ≥50%); изменение уровней ангиогенных молекул плазмы от исходных значений; функция почек, оцениваемая на основании расчетного значения клиренса креатинина; безопасность	Медиана времени участия в исследовании составила 47,2 мес, медиана времени приема эверолимуса составила 46,9 мес. Большинство (82,1%) пациентов принимали эверолимус в течение ≥2,8 лет, а 12,5% - в течение ≥4,5 лет. Из 112 пациентов с ≥1 почечной ангиомиолипомой на момент рандомизации, подтвержденный ответ был достигнут у 65 пациентов (58,0%; 95% ДИ: 48,3% -67,3%). Медиана времени до ответа со стороны АМЛ составила 2,89 месяца (95% ДИ: 2,79 до 3,19). Уменьшение объема почечной ангиомиолипомы на ≥30% сохранялось у ≥75% пациентов на протяжение всего исследования. Доля пациентов, достигших уменьшения объема АМЛ на ≥50%, со временем увеличивалась. Из 107 пациентов, имевших ≥1 кожное проявление ТС на момент рандомизации, у 73 пациентов был отмечен клинический ответ (68,2%; 95% ДИ: 58,5% -76,9%); у 1 пациента отмечен полный клинический ответ (0,9%; 95% ДИ: 0,0% -5,1%) и частичный ответ от ≥50% до <100% отмечен у 72 пациентов (67,3%; 95% ДИ: 57.5%-76.0%); у 29 (27.1%; 95% ДИ: 19%-36,6%) пациентов отмечена стабилизация заболевания. У 29 пациентов с ЛАМ, получавших эверолимус, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионная способность легких по моноксиду углерода (DLCO) со временем несколько снизились. Среднее процентное изменение ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем составило -3,45% на 24-й неделе, -5,88% на 96-й неделе и -9,00% на 192-й неделе. Среднее процентное изменение ФЖЕЛ составило 0% на 24-й неделе, -1,25% на 96-й неделе и -4,29% на 192-й неделе. Среднее процентное изменение DLCO составило -2,69% на 24-й неделе, -10,19% на 96-й неделе и -10,62% на 192-й неделе.	Побочные эффекты эверолимуса, так же как в исследовании EXIST-1, были преимущественно 1–2-й степени тяжести. Наиболее распространенными НЯ, предположительно связанными с эверолимусом (встречались у ≥20% пациентов), были стоматит (42%), гиперхолестеринемия (30,4%), акне (25,9%), афтозный стоматит и назофарингит (по 21,4%). Появление отдельных НЯ было самым высоким в первый год и снижалось с каждым последующим годом лечения. Серьезные НЯ наблюдались у 37,5% пациентов: чаще всего эпилепсия (5,4%) и пневмония (2,7%). Отдельные НЯ 3-й степени встречались с частотой ≤4,5%, наиболее частыми из них были: снижение уровня фосфора в крови (лабораторное отклонение; 4,5%), гипофосфатемия (на одного исследователя; 2,7%), аменорея (3,6%) и эпилепсия (2,7%). Отдельные НЯ 4-й степени встречались редко; наиболее распространенным было повышение уровня мочевой кислоты в крови (2,7%).

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD, et al. (2017) Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. PLoS ONE 12(8): e0180939. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939;
Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Whittemore VH, Chen D, Sahmoud T, Shah G, Lincy J, Lebwohl D, Budde K. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):817-24.

Клинические исследования препарата Афинитор (EXIST-3)

Задача	Описание	Критерии включения	Первичные конечные точки	Ключевые результаты	Профиль НЯ
Исследование эффективности и переносимости эверолимуса как дополнительного препарата в лечении рефрактерных эпилептических приступов, ассоциированных с туберозным склерозом	Международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы.	Пациенты в возрасте 2-65 лет с подтвержденным диагнозом туберозный склероз и резистентной к терапии эпилепсией, с 16 и более приступами эпилепсии в течение первого наблюдательного периода (8 недель) и получавших от 1 до 3 противоэпилептических препарата в стабильной дозе в течение 12 недель перед рандомизацией. Исключались пациенты с СЭГА, которым требовалось срочное хирургическое вмешательство; с приступами, вызванными употреблением лекарственных препаратов; психогенными судорогами; активными инфантильными спазмами и перенесшими эпизод эпилептического статуса в течение 1 года до момента включения в исследование	Сокращение частоты эпилептических приступов по сравнению с периодом начального наблюдения. Пациентами, ответившими на препарат, считались те, у которых отмечалось снижение числа приступов на 50% и больше.	Частота ответа в группе эверолимуса составила 28,2% (95% ДИ: 20.3-37.3, p= 0.0077, 33 из 117 пациентов) в группе «низкой» дозы и 40,0% (95% ДИ: 31.5-49.0, p<0.0001, 52 из 130 пациентов) в группе «высокой дозы». В группе плацебо у 18 из 119 пациентов наблюдалось сокращение частоты приступов на ≥50% во время поддерживающего периода по сравнению с исходным уровнем, что соответствует частоте ответа 15.1% (95% ДИ: 9.2 – 22.8). В группе «низкой» дозы эверолимуса частота возникновения судорог (медианное значение) снизилась на 29.3% (95% ДИ: 18.8-41.9, p=0.0028), в группе «высокой» дозы эверолимуса на 39,6% (95% ДИ: 35.0-48.7, p<0.0001), в группе плацебо на 14.9% (95% ДИ: 0,1–21,7).	Наиболее частые НЯ (все степени тяжести), которые возникли у > 15% пациентов, в обеих группах эверолимуса, включают: стоматит, диарея, лихорадка, инфекции верхних дыхательных путей, ринофарингит. У 13 пациентов (11%) в группе плацебо, у 21 пациента (18%) в группе «низкой» дозы эверолимуса и у 31 пациента в группе «высокой» дозы эверолимуса наблюдались НЯ 3 или 4 степени. Стоматит 3 или 4 степени наблюдался у 4 пациентов (3%) в группе «низкой» дозы и у 5 пациентов (4%) в группе «высокой» дозы. Другие наиболее частые НЯ 3-4 степени включают нейтропению (2 пациента из группы «низкой» дозы и 3 пациента из группы «высокой» дозы), пневмонию (1 пациент из группы «низкой» дозы и 3 пациента из группы «высокой» дозы) и нарушение менструального цикла (3 пациента из группы «высокой» дозы). НЯ, в результате которого произошло досрочное прекращение участия в исследовании наблюдалось у 2 (2%) пациентов в группе плацебо, у 6 (5%) пациентов в группе «низкой» дозы и у 4 (3%) пациентов в группе «высокой» дозы; стоматит был самой частой причиной. НЯ, которые требовали сокращения дозы или временного прекращения приема препарата наблюдались у 9 (8%), 28 (24%) и 46 (35%) пациентов в группе плацебо, «низкой» и «высокой» дозы соответственно.

French JA et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016 Oct 29; 388(10056): 2153-2163. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2

Профиль безопасности эверолимуса

- Профиль безопасности препарата соответствует приведенному в инструкции по его применению
- К наиболее частым нежелательным явлениям, возникающим в ходе клинической практики можно отнести: стоматит
- Разработаны алгоритмы действия для минимизации возникновения наиболее частых побочных эффектов

Стоимость годового курса терапии

Средняя суточная доза, мг	Кол-во дней терапии	Потребляемое кол-во препарата в год, мг
6	365	2190
8	365	2920

При суточной дозе 6 мг	Кол-во таб. в упаковке	Кол-во мг в таблетке	Мг в упаковке
	30	2	60
	Кол-во упаковок:	36,5	37
	Зарегистрированная цена упаковки 2 мг:	26 470,47	
	Стоимость годового курса терапии:	979 407,39	

При суточной дозе 8 мг	Кол-во таб. в упаковке	Кол-во мг в таблетке	Мг в упаковке
	30	2	60
	Кол-во упаковок:	48,7	49
	Зарегистрированная цена упаковки 2 мг:	26 470,47	
	Стоимость годового курса терапии:	1 297 053,03	

Регион	Кол-во детей с диагнозом ТС, нуждающихся в терапии эверолимусом 2мг	Кол-во детей, обеспеченных терапией эверолимусом	Кол-во пациентов, нуждающихся в терапии эверолимусом (необеспеченные)
Московская обл	20	13	7
Курск	7	7	
Белгород	5	5	
Калуга	5	5	
Тула	10	5	5
Орел	1	1	
Липецк	4	4	
Тамбов	2	0	2
Кострома	4	4	
Брянск	6	3	3
Воронеж	9	9	
Рязань	4	2	2
Иваново	3	3	
Смоленск	8	0	8
Ярославль	7	2	5
Владимир	7	6	1
Тверь	5	4	1
Ленинградская обл	7	7	
Респ. Карелия	2	0	2
СПБ	12	12	

Регион	Кол-во детей с диагнозом ТС, нуждающихся в терапии эверолимусом 2мг	Кол-во детей, обеспеченных терапией эверолимусом	Кол-во пациентов, нуждающихся в терапии эверолимусом (необеспеченные)
Псков	1	1	
Калининград	6	6	
КОМИ	6	4	2
Ненецкий АО	2	2	
Архангельск	3	1	2
Вологда	4	2	2
Новгород	2	0	2
Волгоград	2	0	2
Саратов	7	3	4
Астрахань	4	4	
Дагестан	3	3	
Краснодарский край	6	0	6
Адыгея	1	1	1
Ставрополь	4	2	2
Кабард- Балкария	3	1	2
Чечня	8	4	4
Ингушетия	3		3
Крым	5	2	3
Ростов н/ д	8	4	4
Киров	3	3	
Мордовия	2	2	
Н. Новгород	11	6	5
Татарстан	11	0	11
Чувашия	2	2	0
Ульяновск	6	5	1
Марий Эл	7	3	4
Удмуртия (Ижевск)	5	5	
Башкортостан	5	0	3

Регион	Кол-во детей с диагнозом ТС, нуждающихся в терапии эверолимусом 2мг	Кол-во детей, обеспеченных терапией эверолимусом	Кол-во пациентов, нуждающихся в терапии эверолимусом (необеспеченные)
Самара	13	5	8
Оренбург	10	7	3
Пенза			
Новосибирск	5	5	
Омск	2	2	
Кемерово	2	2	
Якутск	1	1	
Томск	1	1	
Алтайский край	2	0	2
Хабаровск	3	1	2
Магадан обл	1	1	
Приморский край(Владивосток)	5	2	3
Красноярский край	8	8	
Камчатский край	2	2	
Иркутск	4	1	3
Пермь	5	3	2
Тюмень		0	
ХМАО(Мегион)	1	0	
ЯМАО(Салехард)	3	3	
Свердловская область	15	15	
Челябинск	7	7	
Курган	7	7	
Итого	356	231	125

Эверолимус (АО «Фармасинтез-Норд»)

№ п/п	Номер РКИ	Дата создания РКИ	Наименование ЛП	Организация, проводящая КИ	Страна разраб-ка	Организация, привлеченная разработчиком ЛП	Начало (дата)	Окончание (дата)	№ протокола	Протокол	Фаза КИ	Вид КИ	Колич. мед. орг-й	Колич. пациент.	Области применения	Состояние
10	278	09.06.2018	Эверолимус	Акционерное общество "Фармасинтез-Норд"	Россия	Акционерное общество "Фармасинтез-Норд", 194356, г. Санкт-Петербург, ул. Дорога в Каменку, дом 74, помещение 1-Н, ~	09.06.2018	28.02.2019	EVR-120218	№ EVR-120218 «Открытое рандомизированное перекрестное двухэтапное одноцентровое сравнительное исследование биоэквивалентности препаратов Эверолимус, таблетки 10 мг (АО «Фармасинтез», Россия) и Афинитор®, таблетки 10 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) у здоровых добровольцев после однократного приема каждого из препаратов натощак»	Биоэквивалентность	КИ	1	55	Онкология:Химиотерапия:	Завершено

РКИ №278 (09.06.2018)

Цель клинического исследования

изучение сравнительной фармакокинетики и оценка биоэквивалентности препаратов Эверолимус и Афинитор® у здоровых добровольцев

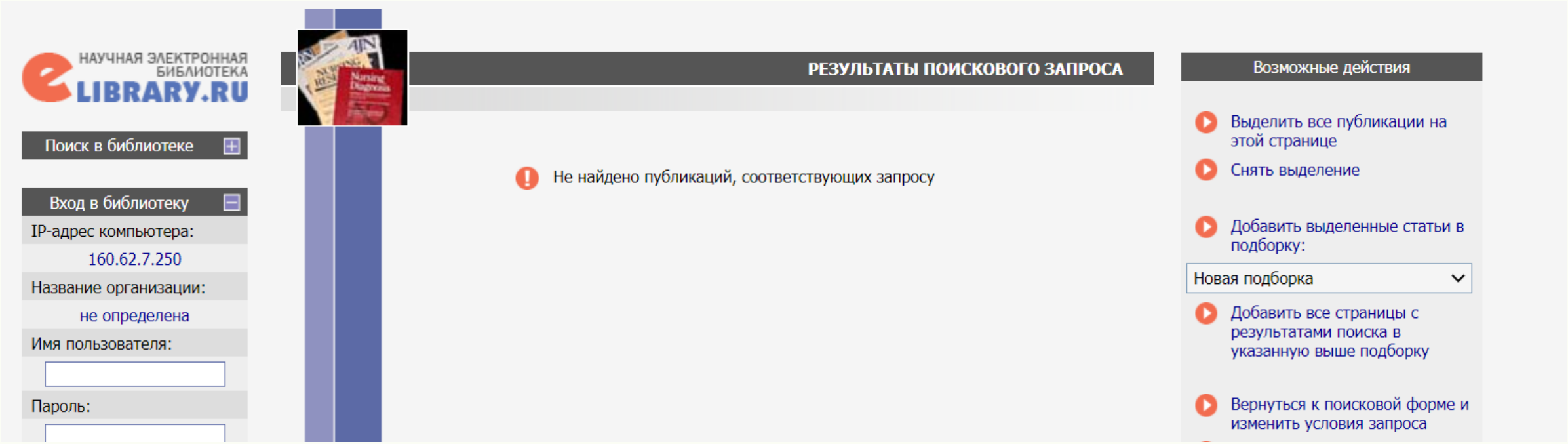
Лекарственная форма и дозировка лекарственного препарата

таблетки, 10 мг

Перечень медицинских организаций, в которых предполагается проведение клинических исследований

№	Название организации, адрес
1	Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль открытого акционерного общества «Российские железные дороги», 150030, г. Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21

Эверолимус (АО «Фармасинтез-Норд»)



- Литературных данных об эверолимусе производства компании АО «Фармасинтез-норд» не выявлено