Фенилкетонурия: факты

- жизнеугрожающее, хроническое, прогрессирующее редкое (орфанное) заболевание
- обусловлено нарушением обмена незаменимой аминокислоты - фенилаланина (ФА), поступающей в организм человека с белковой пищей
- одно из немногих орфанных заболеваний, которое входит в систему массового скрининга новорожденных
- Пациенты учитываются в рамках федерального регистра, а изменение их состояния – в рамках регистра АМГ
- Код по МКБ 10: Е70.0, Е 70.1

Фенилкетонурия: цифры

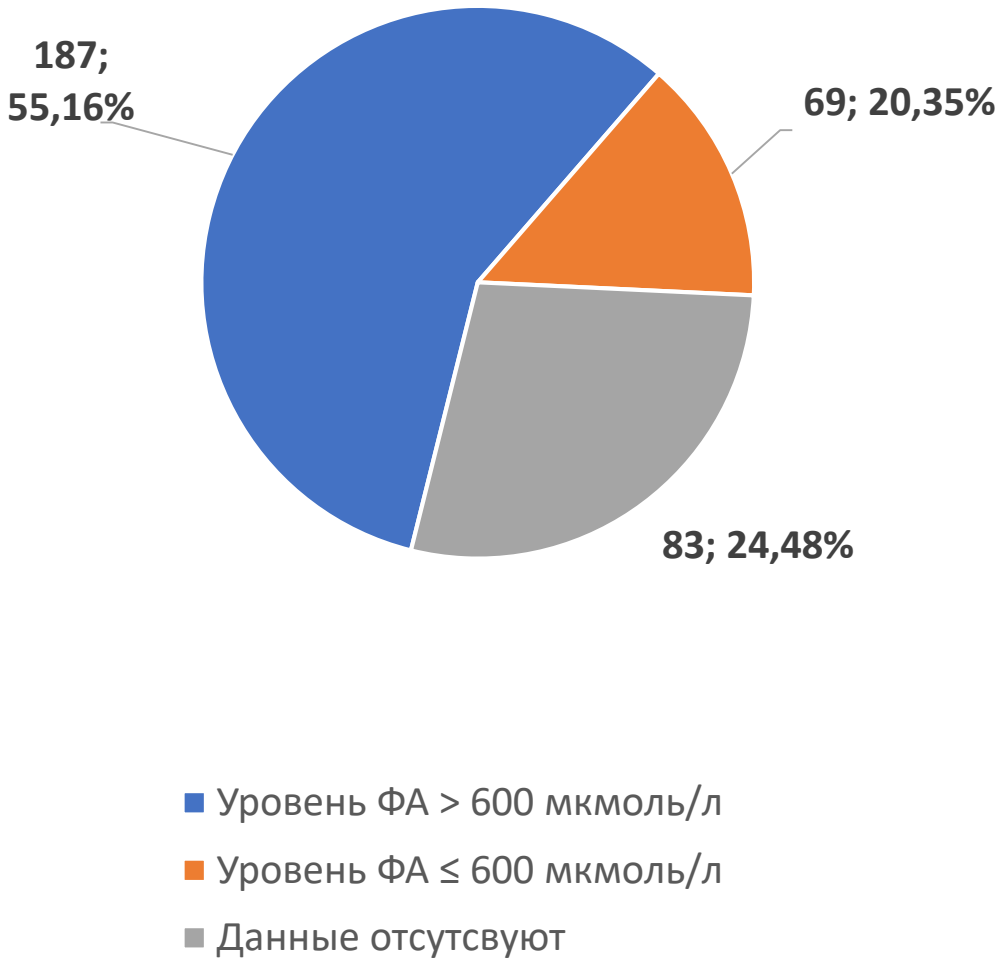
- 4843 пациентов с различными формами ФКУ, 3467 из которых дети
- Ежегодно в РФ в рамках неонатального скрининга выявляется 250-300 новых случаев
- Лекарственная терапия необходима:

- 10% всех пациентов (25-30 детей в год), имеющих остаточную активность фермента и отвечающих на лекарственную терапию кофактором (обеспечение на региональном уровне) – 993 млн руб
- 77 детям в возрасте 16-18 лет, имеющим уровень ФА >600 и мутации с отсутствием остаточной активности фермента – фермент-заместительная терапия (обеспечение за счет средств Фонда). – 1,3 млрд руб

Данные регистра Ассоциации медицинских генетиков по состоянию на май 2021

Фенилкетонурия: данные регистра

- 339 пациентов в возрасте 16-18 лет (включительно)
- 77 пациентов имеют тяжелые мутации и уровень ФА больше 600 мкмоль/л:
  - Пациенты проживают в 31 регионе РФ
  - В крупных городах – 47 пациентов



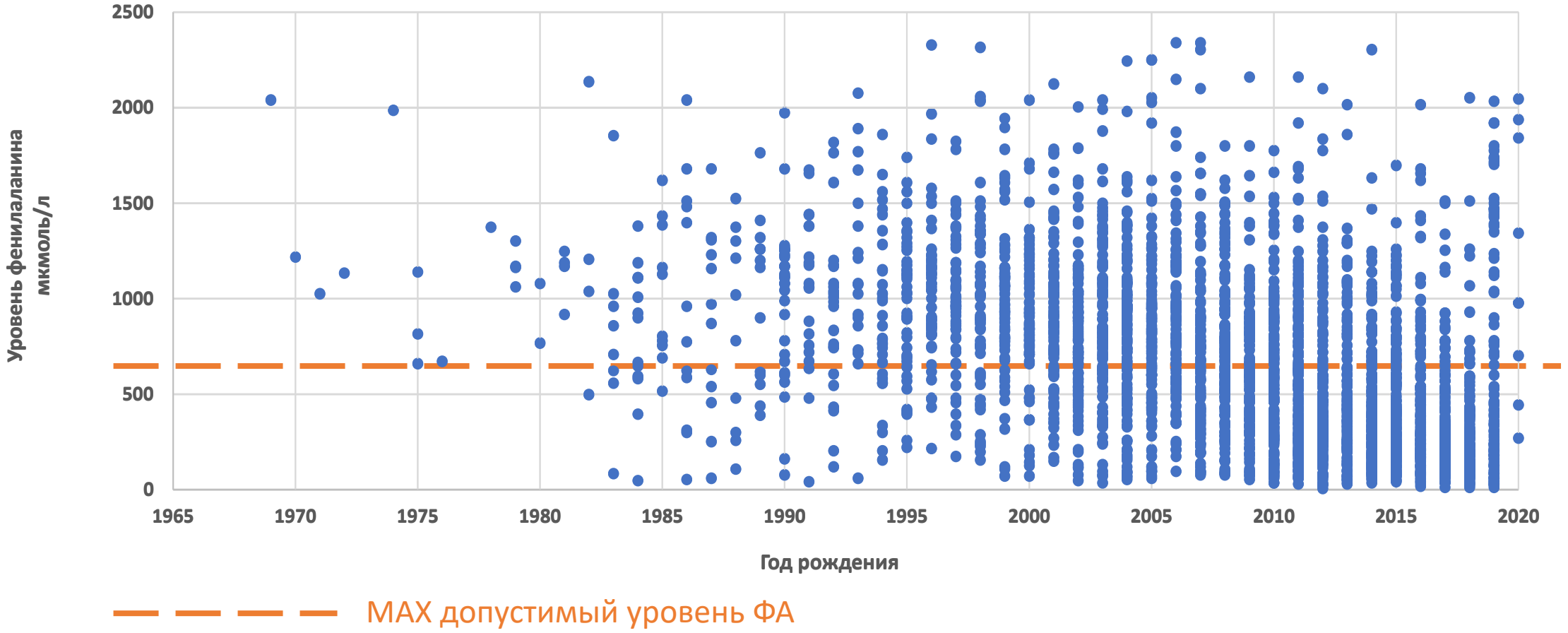
Данные регистра Ассоциации медицинских генетиков по состоянию на май 2021

Фенилкетонурия: исходы без лечения

- В основе патогенеза ФКУ лежит нарушение гидроксилирования фенилаланина и превращения его в тирозин, что приводит к накоплению фенилаланина в крови
- Без соответствующей дието- и лекарственной терапии избыток фенилалнина приводит к **поражению центральной нервной системы разной степени тяжести**, проявляющемуся в виде нарушения умственного развития (тяжелая олигофрения и практически полное отсутствие речи), повышенной возбудимости, судорог
- имеющиеся виды не медикаментозной терапии позволяют достичь **целевых показателей лечения лишь у 50% больных**

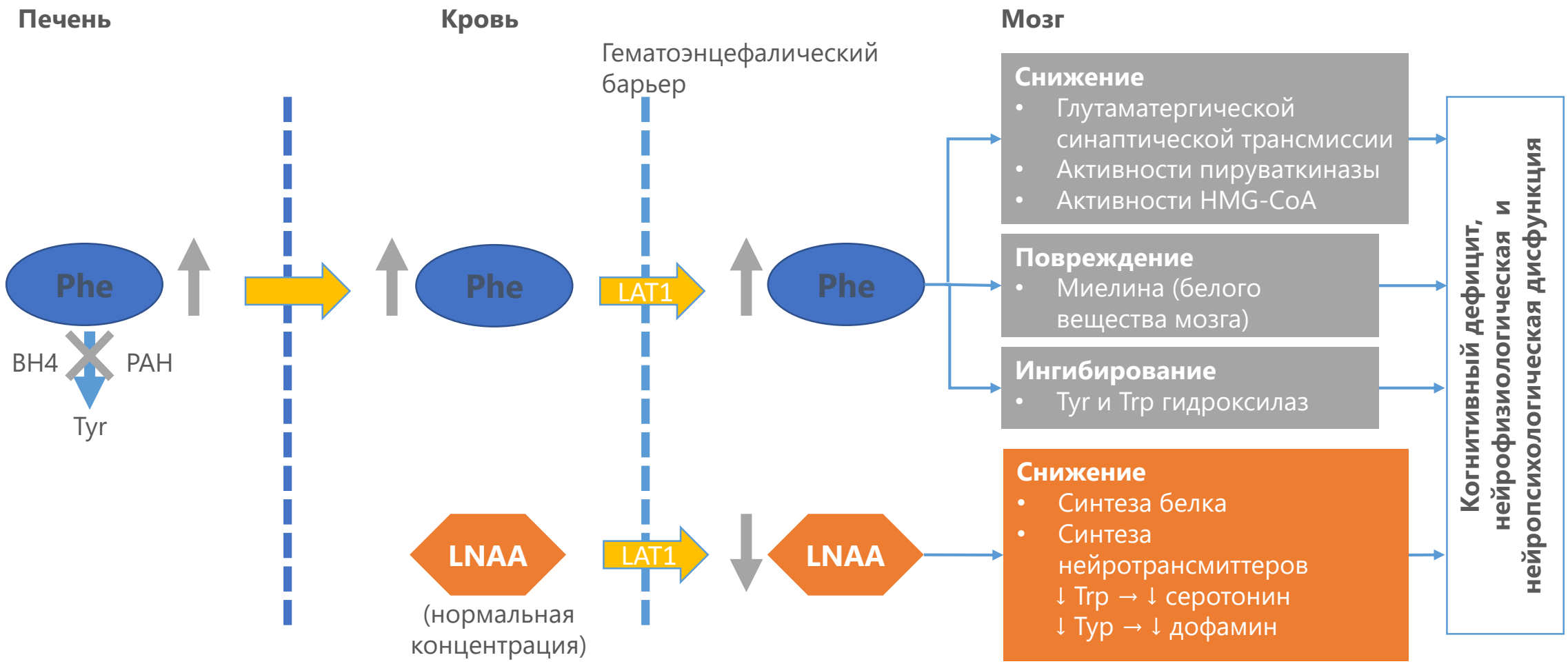
Фенилкетонурия: цели лечения

Менее 50% пациентов достигают рекомендованного уровня концентрации ФА в крови 600 ммоль/л



Данные регистра Ассоциации медицинских генетиков

Последствия повышения концентрации ФА в крови



- BH4 - тетрагидробиоптерин; HMG-CoA - 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А; LAT1 - носитель аминокислот L-типа; LNAA - крупные нейтральные аминокислоты; Phe - фенилаланин; Trp - триптофан; Tyr - тирозин. van Spronsen et al. Lancet. 2017;5:743–756.

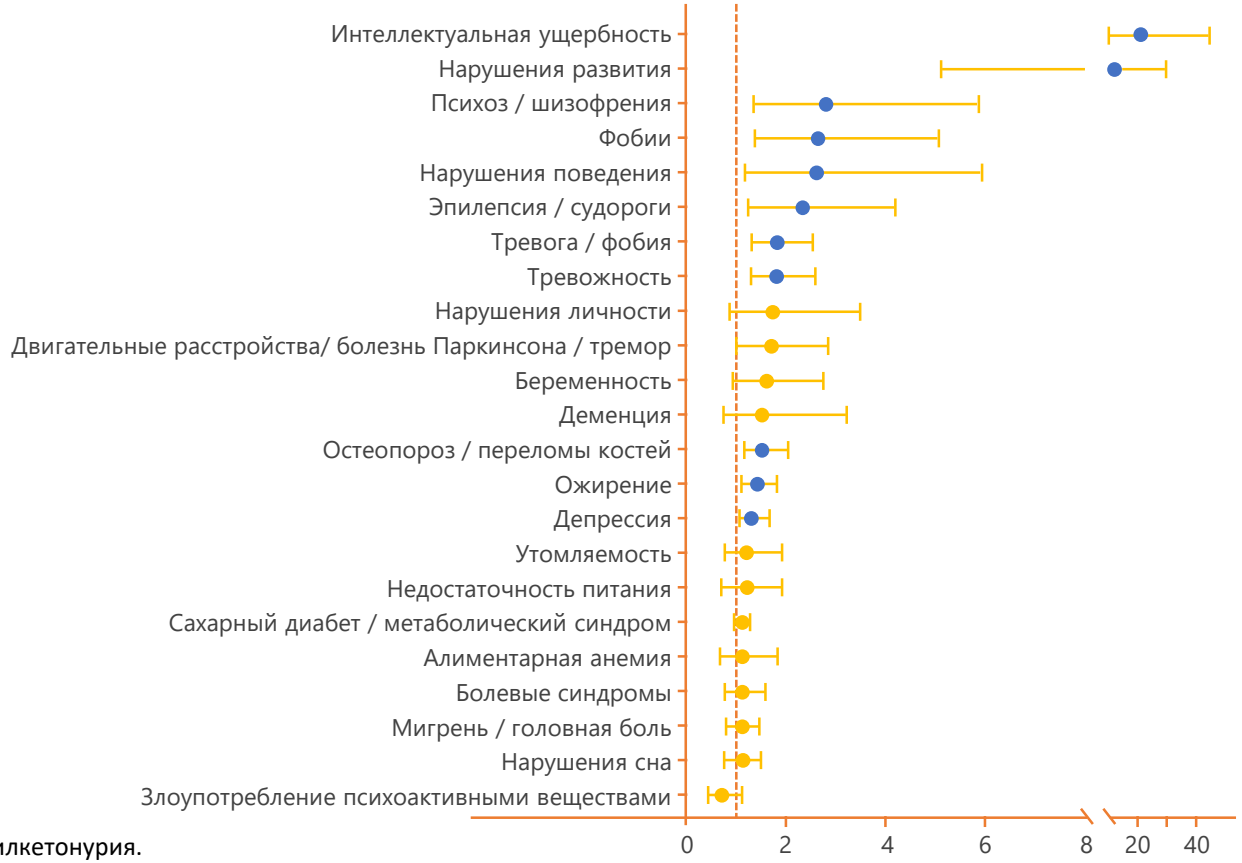
Отсутствие контроля уровней ФА – основная причина низкой эффективности лечения

У взрослых пациентов с ФКУ отмечается цикличность снижения метаболического контроля, когнитивного дефицита и недостаточного контроля заболевания

- Phe - фенилаланин; ФКУ - фенилкетонурия.

Недостаточность потребления натурального белка увеличивает риск возникновения сопутствующих заболеваний

Пациенты с ФКУ характеризовались более высокой распространенностью сопутствующей патологии по сравнению с общей популяцией. Это касается как пациентов, не получавших лечение в ранний период жизни, так и получавших его



	Отношение распространенности	ФКУ n=377 Распростра-ненность (%)	Контроль n=3770 Распростра-ненность (%)
Интеллектуальная ущербность	21,02	5,6	0,3
Нарушения развития	12,21	2,9	0,2
Психоз / шизофрения	2,81	2,4	0,8
Фобии	2,62	2,9	1,1
Нарушения поведения	2,59	1,9	0,7
Эпилепсия / судороги	2,26	3,2	1,4
Тревога / фобия	1,82	10,6	5,8
Тревожность	1,81	9,3	5,1
Нарушения личности	1,73	2,4	1,4
Двигательные расстройства/ болезнь Паркинсона / тремор	1,68	4,2	2,5
Беременность	1,60	4,0	2,5
Деменция	1,54	2,1	1,4
Остеопороз / переломы костей	1,53	13,0	8,5
Ожирение	1,41	16,2	11,5
Депрессия	1,33	19,6	14,8
Утомляемость	1,21	5,3	4,4
Недостаточность питания	1,17	4,5	3,8
Сахарный диабет / метаболический синдром	1,11	42,7	38,4
Алиментарная анемия	1,10	4,2	3,9
Болевые синдромы	1,09	7,7	7,1
Мигрень / головная боль	1,08	11,7	10,8
Нарушения сна	1,05	8,8	8,3
Злоупотребление психоактивными веществами	0,69	6,9	6,9

ФКУ - фенилкетонурия.

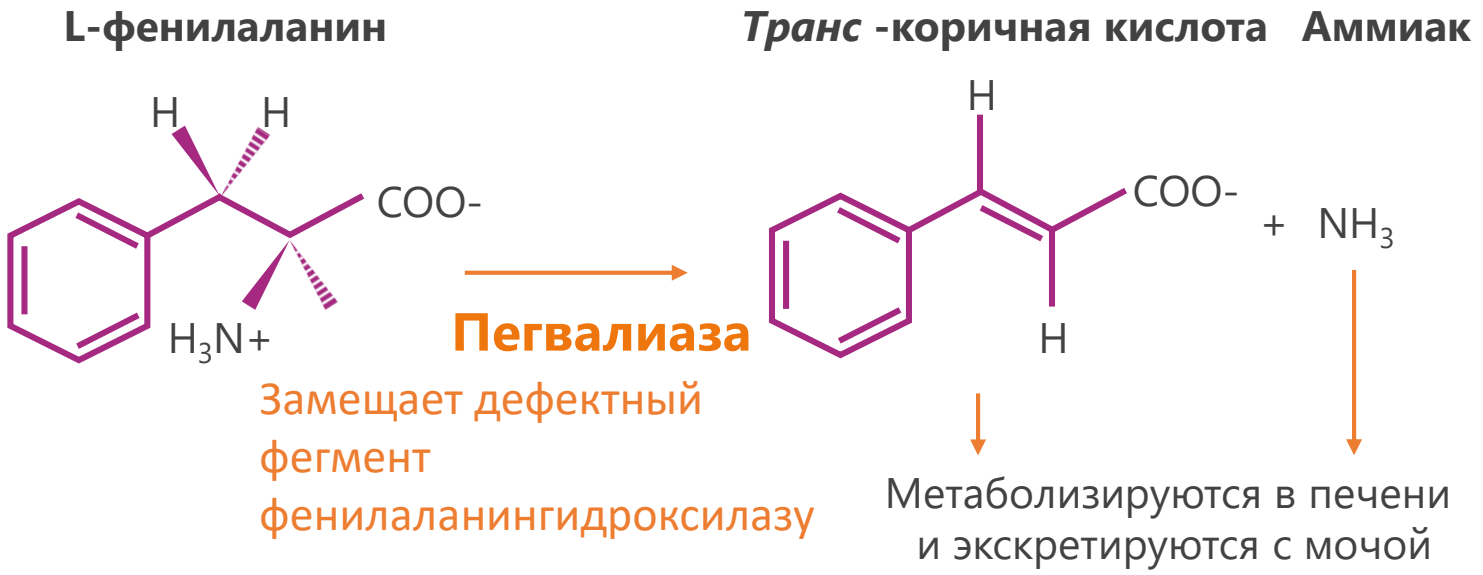
Rutsch et al. Poster P-095. Presented at the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2018 Annual Symposium: 4–7 September, 2018, Athens, Greece.

Фенилкетонурия: исходы на терапии

- Пэгвалиаза (Палинзик) – **патогенетическое** лекарственное средство (субстрат замещающая терапия ФКУ)
- позволяет **нормализовать уровень ФА** у всех пациентов, вне зависимости от остаточной активности фермента и, как следствие, снизить инвалидизирующие последствия влияния высоких уровней фенилаланинана на центральную нервную систему.
- система **здравоохранения освобождается от тяжелых случаев психолого-психиатрических расстройств**, а общество получает социально – адаптированных лиц, готовых к успешной интеграции в общество и участии в формировании внутреннего валового продукта
- **имеет регистрацию EMA** (май 2019 года) и **FDA** (май 2018 года), **планируется к регистрации в РФ**

Пэгвалиаза: механизм действия

первое и единственное средство фермент-замещающей терапии, воздействующее на основную причину ФКУ не зависимо от остаточной активности фермента [1,2]

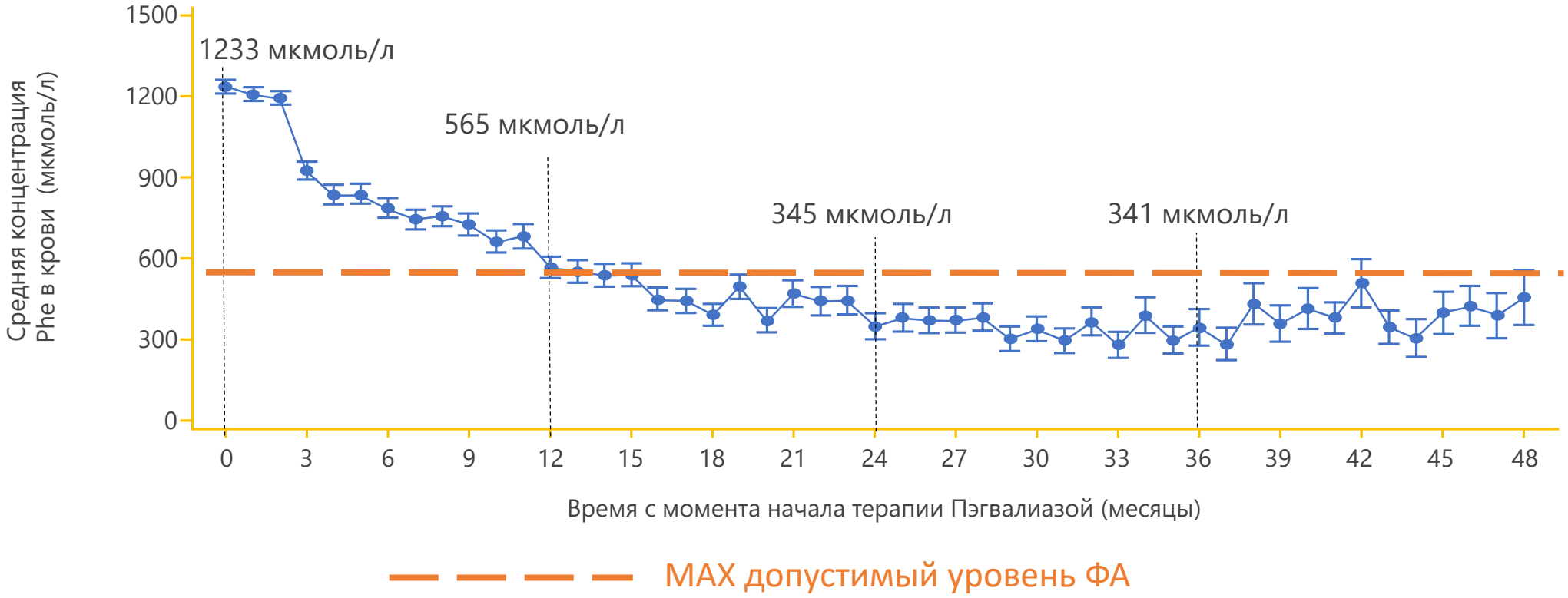


- Пэгвалиаза – пегилированный фермент фенилаланин-аммоний-лиаза (PAL) [1]
- Замещает дефицитарную фенилаланингидроксилазу (PAH) и метаболизирует Phe в крови[1]
- *Воздействует независимо от PAH и может быть активна у всех взрослых пациентов с ФКУ начиная с 16 лет* [1,3]

- 1. PALYNZIQ [package insert]. Novato, CA: BioMarin Pharmaceutical Inc; 2018. 2. Thomas J, Levy H, Amato S, et al, for the PRISM investigators. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). Mol Genet Metab. 2018:124(1):27-38. 3. Bell SM, Wendt DJ, Zhang Y, et al. Formulation and PEGylation optimization of the therapeutic PEGylated phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. PLoS ONE. 2017;12(3):e0173269.

Пэгвалиаза позволяет снизить уровень и обеспечить контроль над ФА

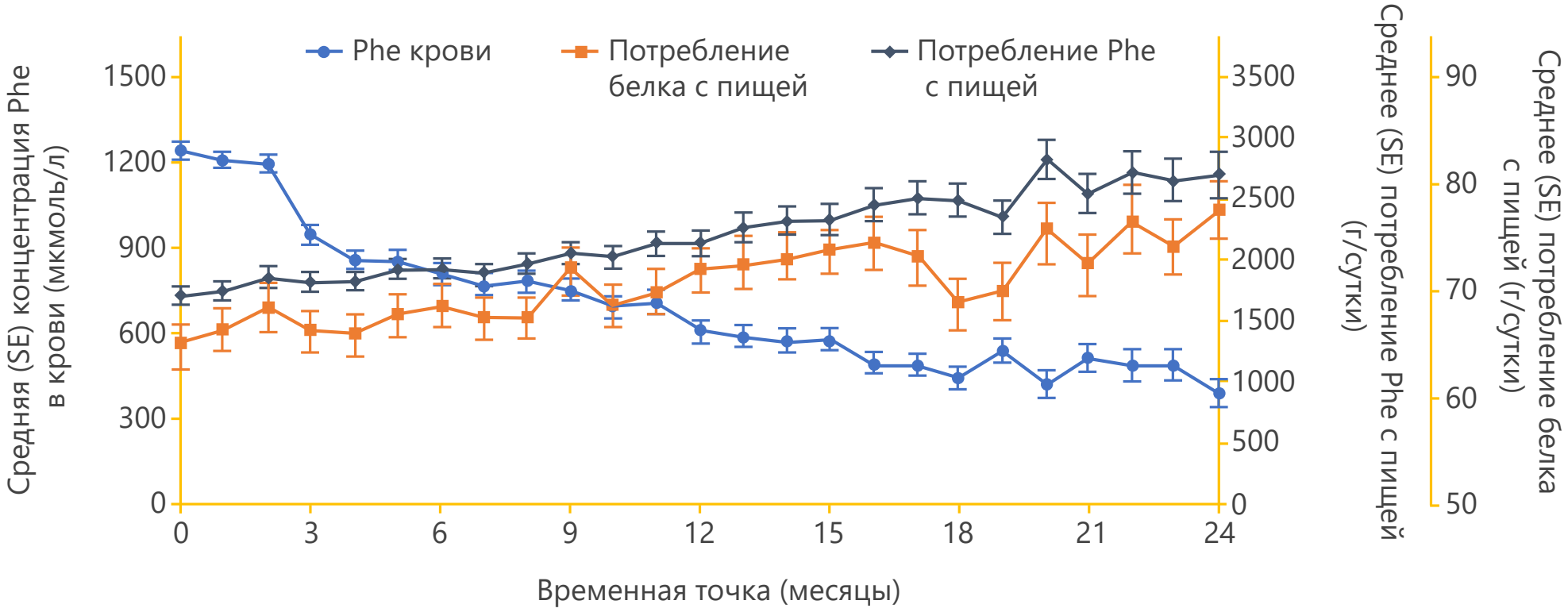
У пациентов получавших терапию пэгвалиазой отмечалось значительное и стойкое снижение концентрации Phe в крови в течение 48 месяцев терапии



PALYNZIQ [European Medicines Agency Summary of Product Characteristics], Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, Ireland: BioMarin International Limited; 2019.

Пэгвалиаза позволяет увеличить суточное потребление естественного белка

В исследованиях пэгвалиазы 3 фазы отмечалось значительное снижение концентрации Phe в крови, несмотря на то, что большинство пациентов не получали диету с ограниченным содержанием Phe [1-5]



Phe крови (n):	261	237	206	180	164	139	125	108	90[a]
Потребление белка/Phe (n):	250	228	209	170	160	126	111	99	84

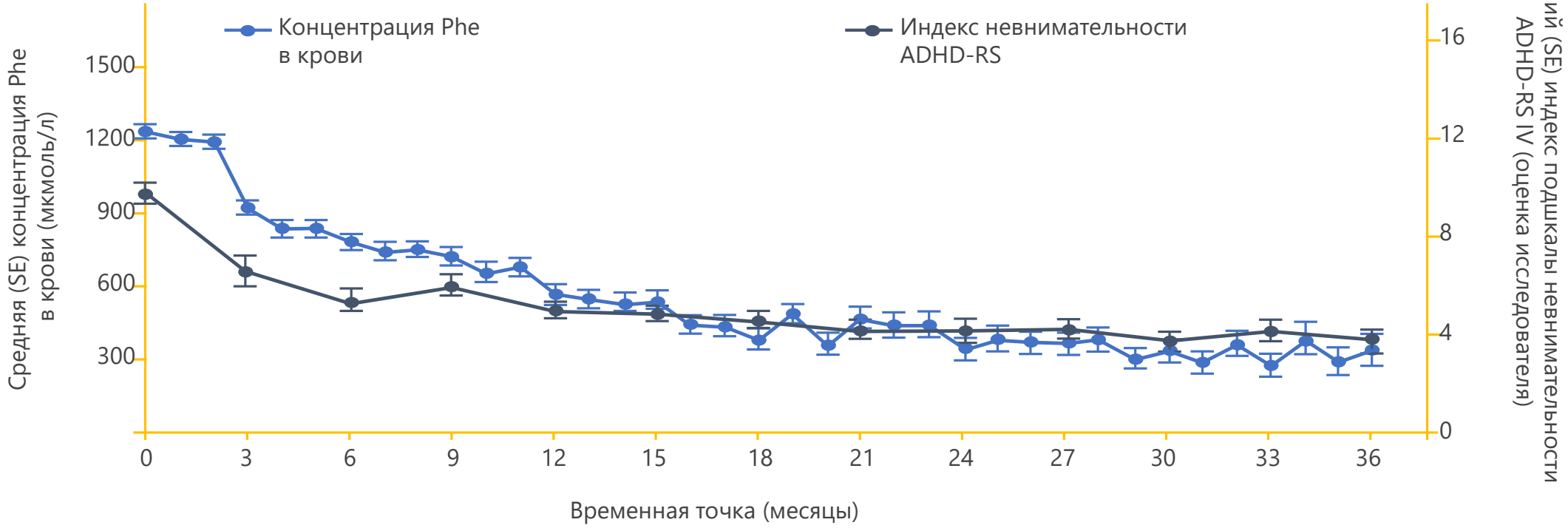
- [a]Показано количество пациентов, достигших 24 месяца терапии на момент анализа данных и имевших результаты плановой оценки концентрации Phe для 24 месяца (по состоянию на февраль 2018 года).

- 1. PALYNZIQ [European Medicines Agency Summary of Product Characteristics], Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, Ireland: BioMarin International Limited; 2019. 2. Thomas J, et al. Mol Genet Metab. 2018;124:27–38. 3. Harding, et al. Mol Genet Metab. 2018;124:20–26. 4. Thomas J, et al. Mol Genet Metab. 2018;124(suppl):1–9. 5. Data on file, BioMarin Pharmaceutical Inc.

Влияние Пэгвалиазы на когнитивную функцию

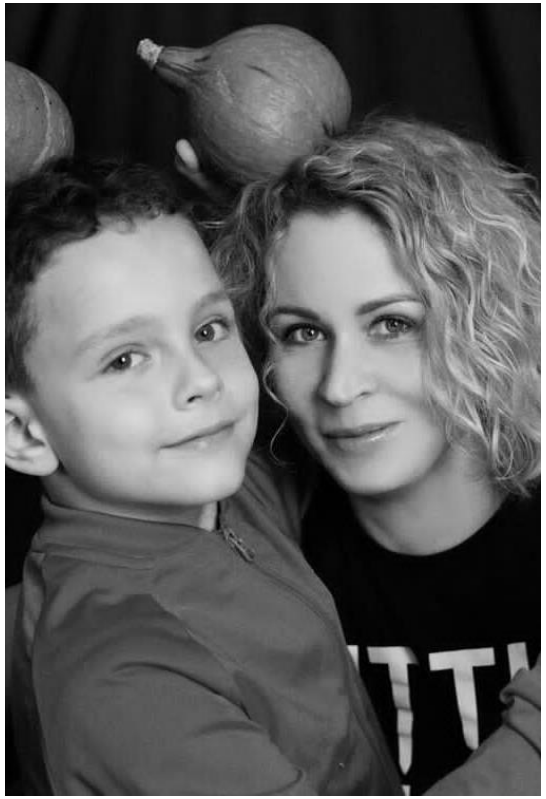
Снижение концентрации Phe в крови на фоне терапии пегвалиазой ассоциировалось с улучшением значений индексов невнимательности

PRISM-2, длительная открытая продленная фаза



261	237	206	180	164	139	125	108	90	100	85	59	48[a]
253	72	120	185	178	181	175	173	167	157	151	118	97

- [a] Показано количество пациентов, достигших 36 месяца терапии на момент анализа данных и имевших результаты плановой оценки концентрации Phe для 36 месяца (по состоянию на февраль 2018 года).
- Thomas J, et al. Mol Genet Metab. 2018;124 (suppl):1–9.



Спасибо!