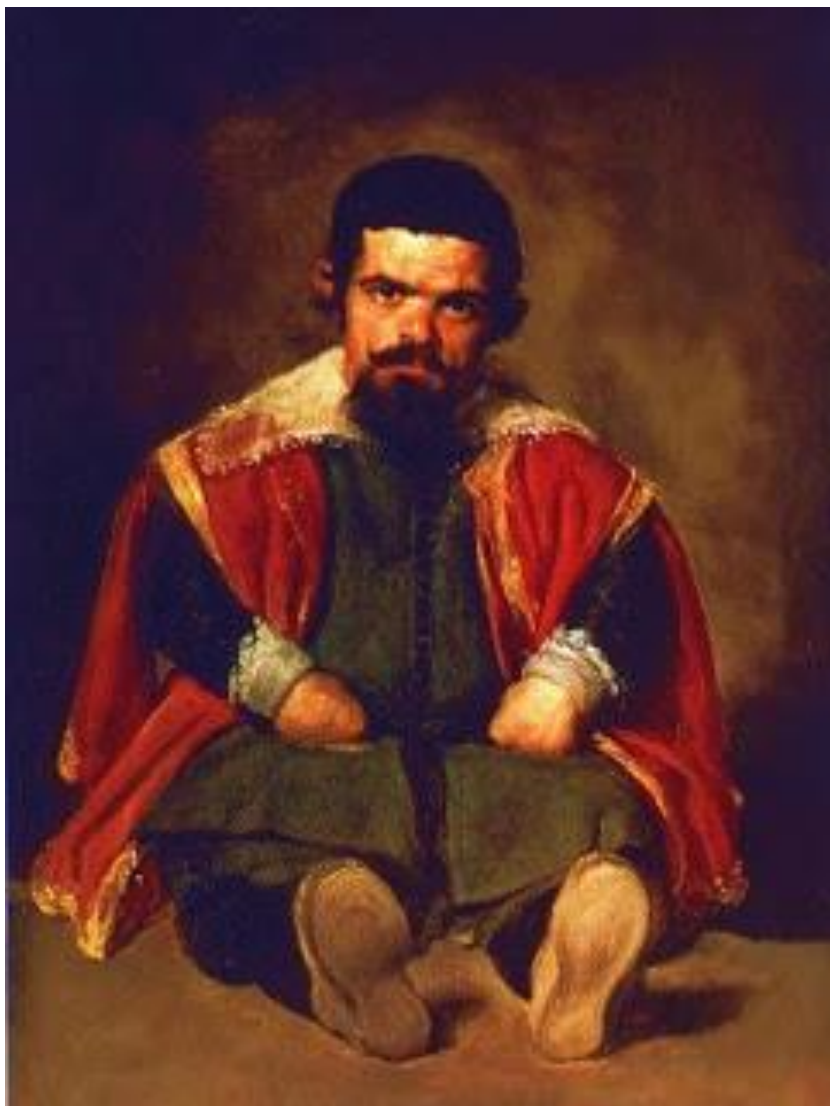


Ахондроплазия

А.Н.Тюльпаков, Е.Е.Петряйкина, А.В.Попков, С.И.Куцев

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России



Д.Веласкес.
Портрет Себастьяна де Морра. 1645.



Питер Динклейдж. Церемония «Золотой глобус», 2012.

Информация о заболевании

- Ахондроплазия. Q77.4 МКБ-10, MIM# 100800
- Распространенность
 - 1:16670 - 1:27780 новорожденных (Waller et al. Am J Med Genet A. 2008; 146A: 2385-9)
 - 1:15000 (www.orpha.net)
- Наследование: аутосомно-доминантное с полной пенетрантностью.
- Гетерозиготная активирующая мутация в гене *FGFR3*.
- 80% случаев – мутация *de novo*.
- >97% - мутация p.G380R.

Ахондроплазия. Патогенез.

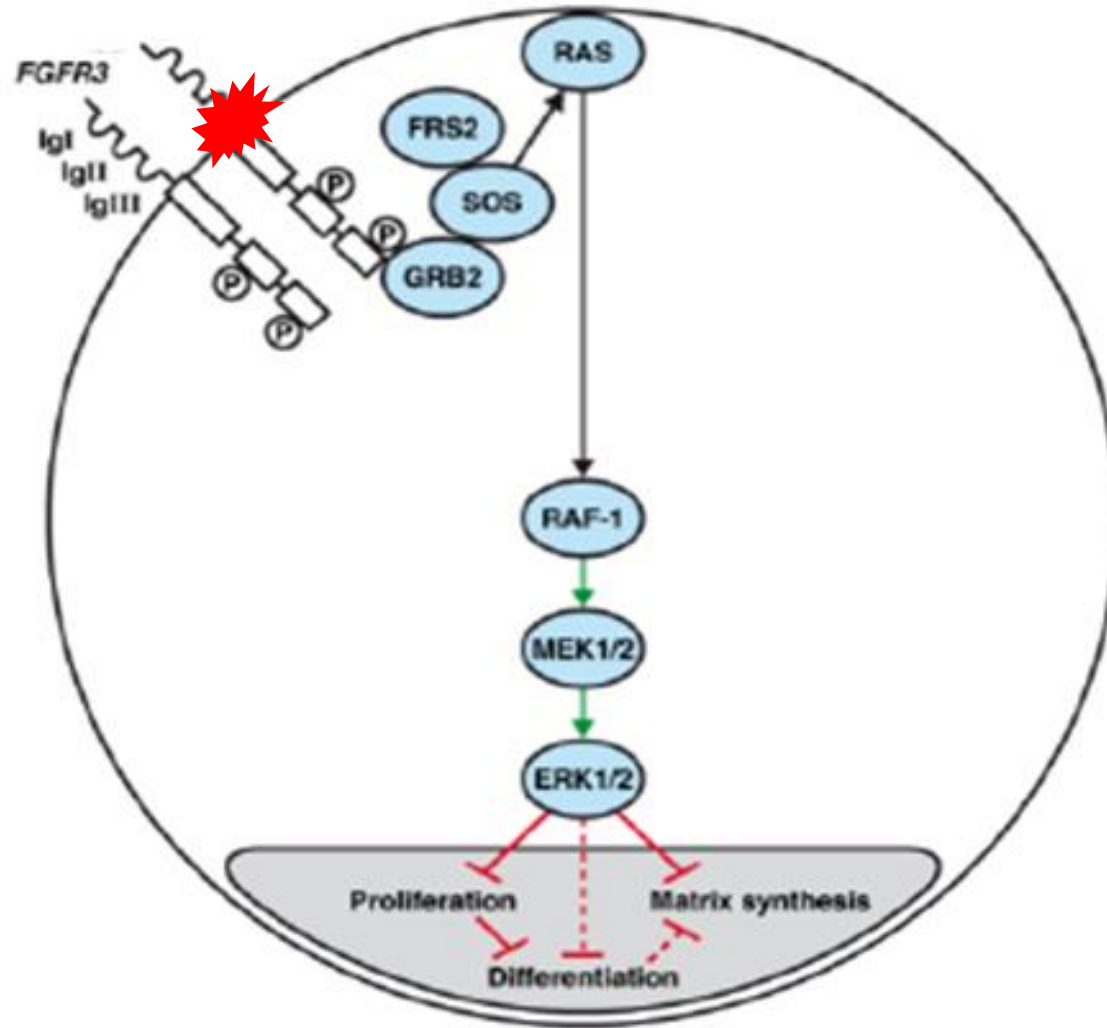
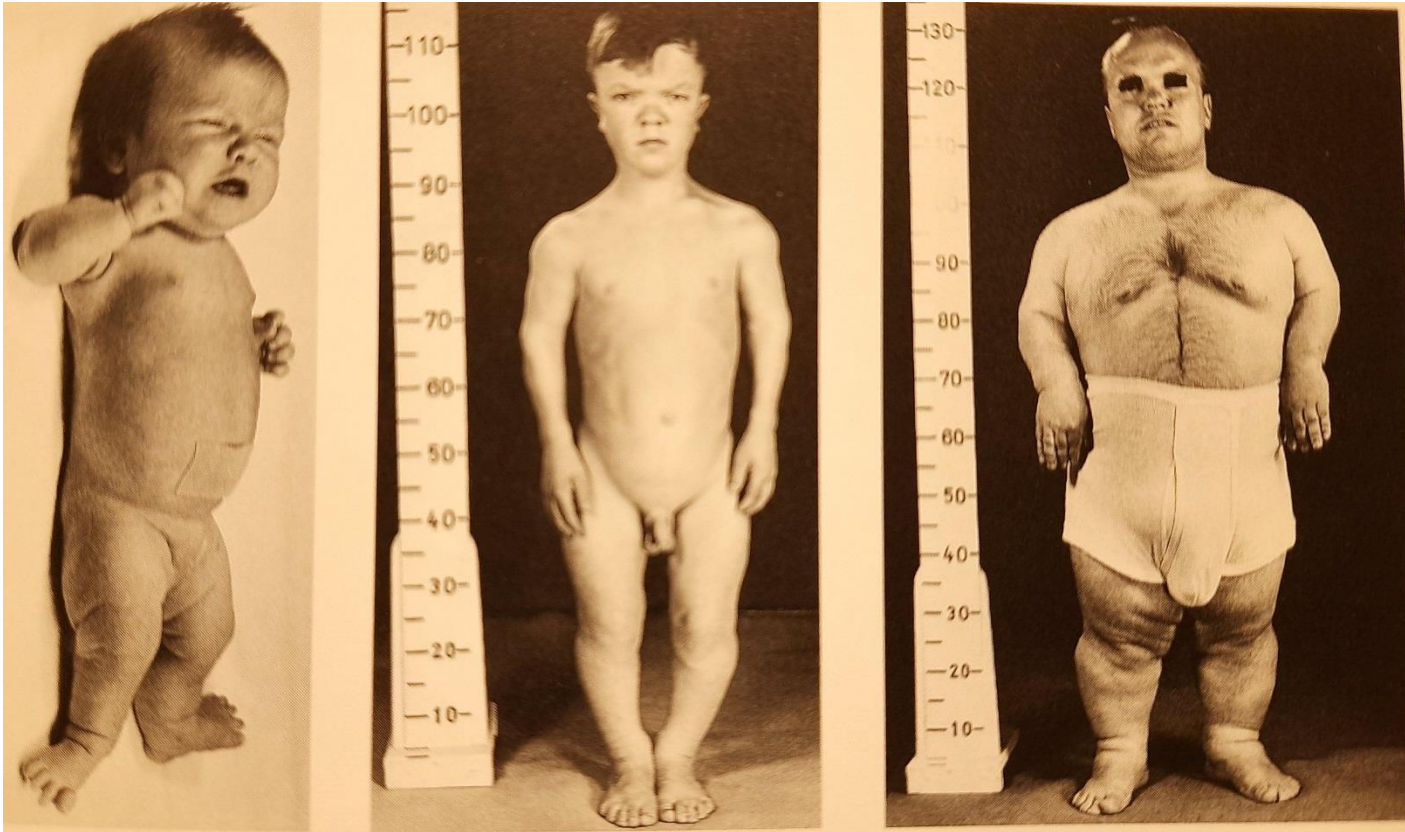


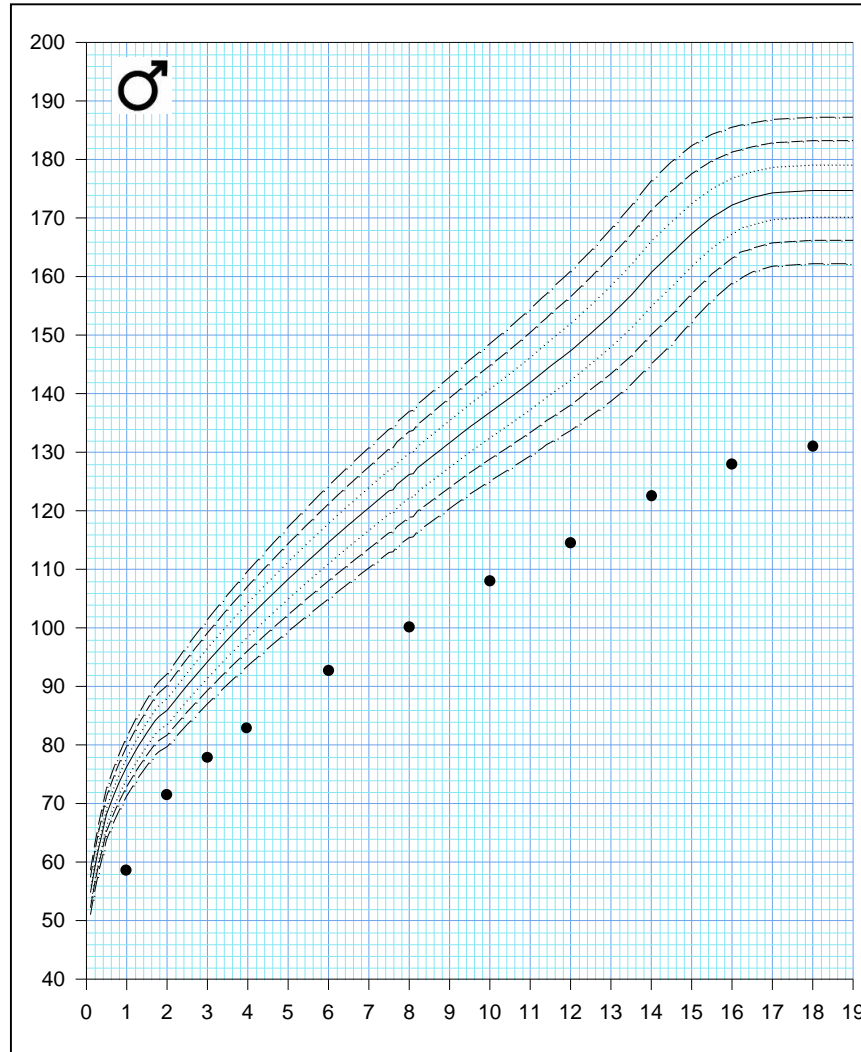
схема сигнальных путей: Lorget et al. Am J Hum Genet. 2012; 91: 1108-14.

Информация о заболевании



- Диспропорциональная низкорослость (ж – 124 см, м – 131 см)
- Цервико-медуллярная компрессия
- Обструкция ВДП
- Частые отиты
- Боли в спине
- Боли в ногах.
-

Усредненная (50-я перцентиль) кривая роста пациента с ахондроплазией



Ахондроплазия. Более высокая смертность.

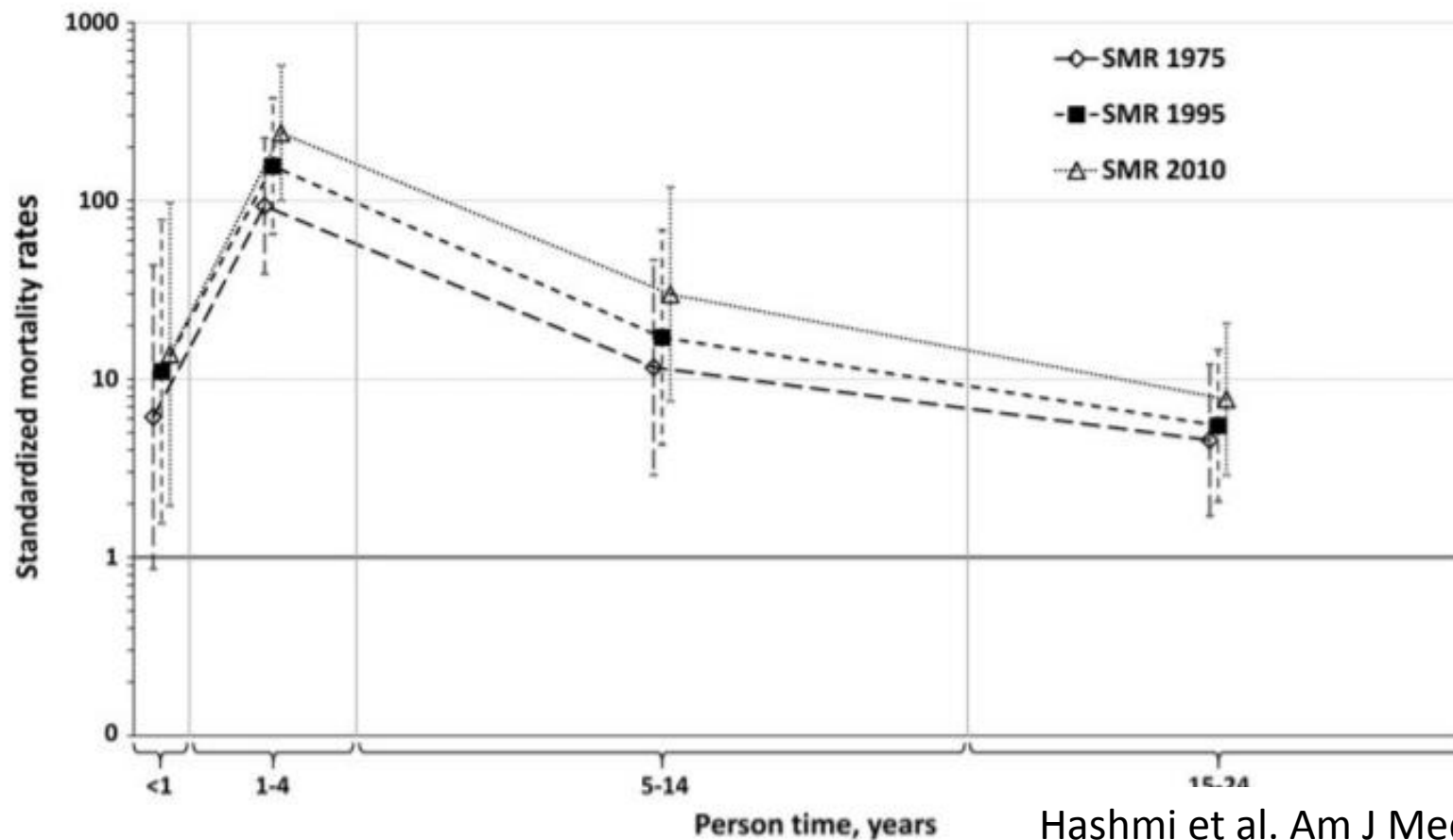
Received: 30 January 2018 | Revised: 20 June 2018 | Accepted: 4 August 2018

DOI: 10.1002/ajmg.a.40528

WILEY AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics

ORIGINAL ARTICLE

Multicenter study of mortality in achondroplasia



Ахондроплазия. Более низкое качество жизни

Received: 31 July 2020 | Revised: 23 November 2020 | Accepted: 28 November 2020

DOI: 10.1002/ajmg.a.62018

ORIGINAL ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics **A** WILEY

Quality of life in adults with achondroplasia in the United States

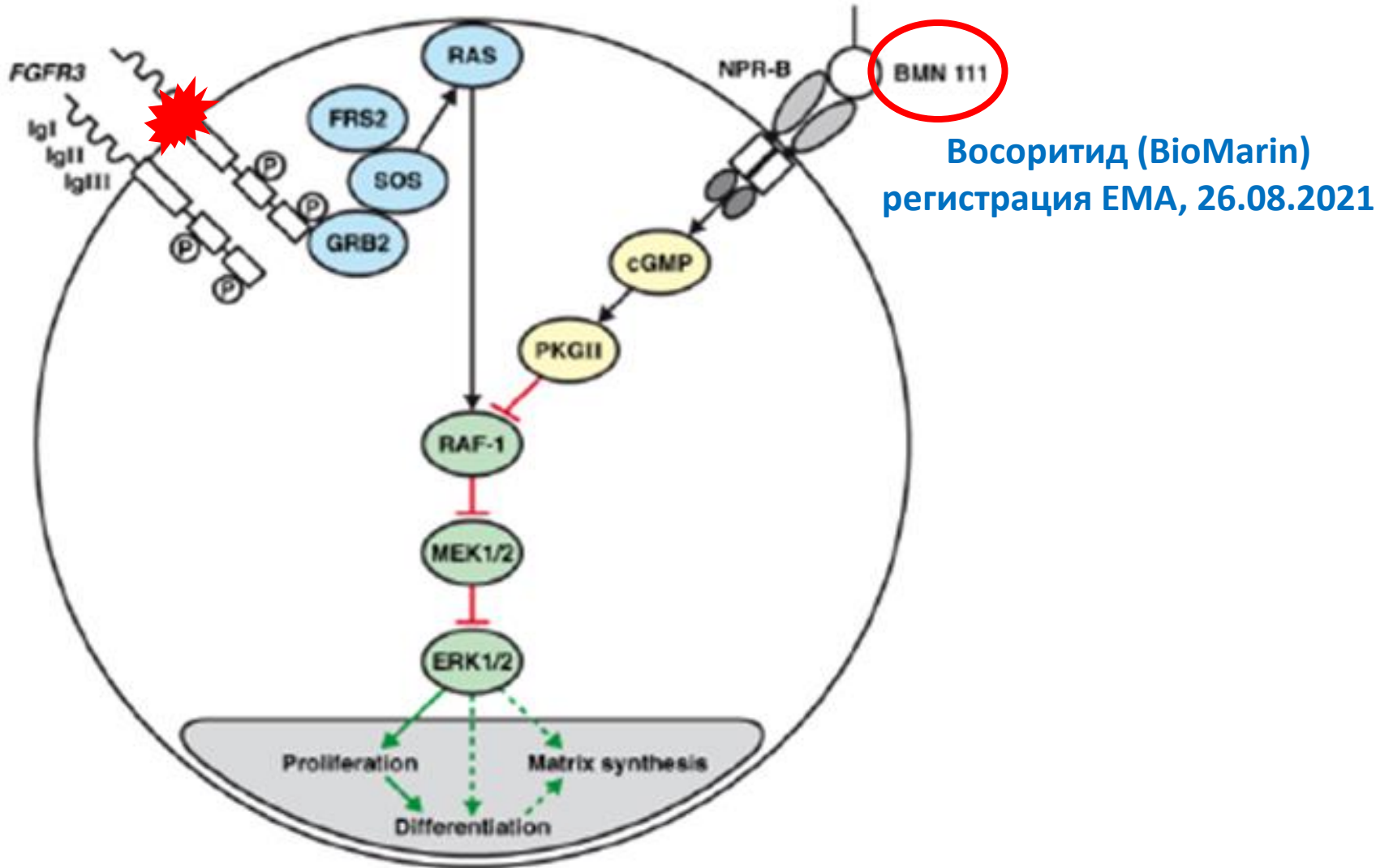
TABLE 3 SF-36 scale and summary scores for achondroplasia and the general US population

SF-36	Achondroplasia (N = 25) mean ± SD	General US population (N = 2,474) (Farivar et al., 2007; Ware et al., 1993) mean ± SD
Scale scores		
Physical functioning	53.5 ± 33.0	84.2 ± 23.3
Limitations physical health	45.0 ± 43.3	81.0 ± 34.0
Pain	47.0 ± 24.4	75.2 ± 23.7
General health	58.6 ± 18.6	72.0 ± 20.3
Energy/fatigue	49.4 ± 20.8	60.9 ± 21.0
Social functioning	41.3 ± 30.3	83.3 ± 22.7
Limitations emotional health	58.7 ± 44.4	81.3 ± 33.0
Mental health	59.7 ± 18.4	74.7 ± 18.1
Summary scores		
Physical component	36.9 ± 14.8	50 ± 10
Mental component	38.9 ± 15.4	50 ± 10

Ахондроплазия. Лечение в настоящее время

- Хирургическое лечение – удлинение конечностей (бедро или бедро + голень)
 - +15-20 см
 - Kim et al. J Bone Joint Surg (Br) 2012, 94B: 128-133.
 - Donaldson et al. 2015, 12: 31-34.
- Гормон роста
 - Первые 2 года лечения:
 - +2,2 см (Tanaka et al. Endocr J 2003; 50: 69-75).
 - +2,4-5,1 см (Hertel et al. Acta Paediatr 2005; 94: 1402-10).
 - Конечный рост:
 - +3,5 см (муж) (Harada et al. Eur J Pediatr 2017; 176: 873-879).
 - +2,8 см (жен) (Harada et al. Eur J Pediatr 2017; 176: 873-879).
 - Супрафизиологические дозы
 - Риски?

Патогенетическая терапия



Восоритид (BioMarin)
регистрация ЕМА, 26.08.2021

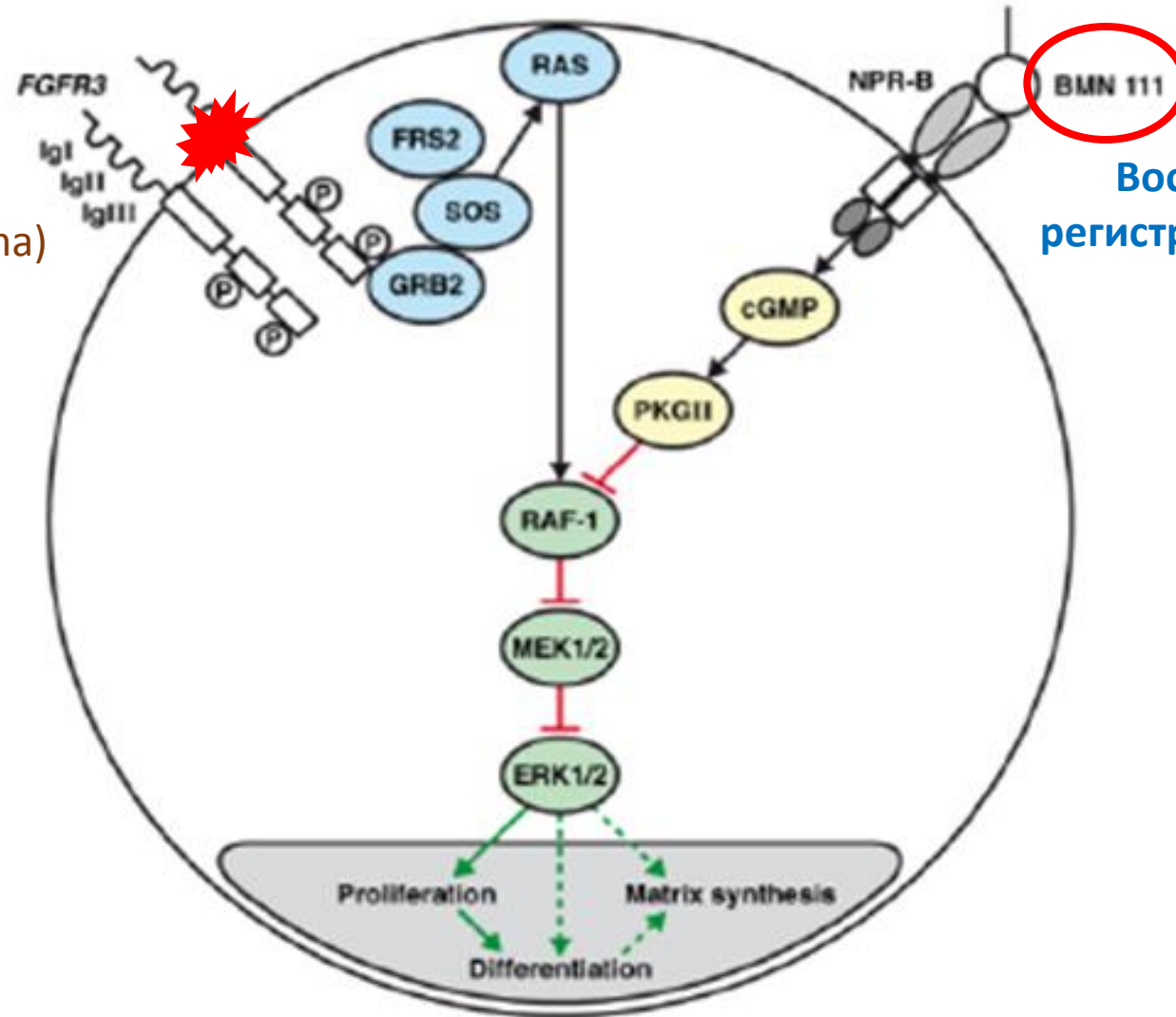
схема сигнальных путей: Lorget et al. Am J Hum Genet. 2012; 91: 1108-14.

Патогенетическая терапия

recifercept (Pfizer)
фаза II

TransCon CNP (Ascendis Pharma)
фаза II

infigratinib (BridgeBio Pharma)
фаза II



Восоритид (BioMarin)
регистрация ЕМА, 26.08.2021

схема сигнальных путей: Lorget et al. Am J Hum Genet. 2012; 91: 1108-14.



Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial

Ravi Savarirayan, Louise Tofts, Melita Irving, William Wilcox, Carlos A Bacino, Julie Hoover-Fong, Rosendo Ullot Font, Paul Harmatz, Frank Rutsch, Michael B Bober, Lynda E Polgreen, Ignacio Ginebreda, Klaus Mohnike, Joel Charrow, Daniel Hoernschemeyer, Keiichi Ozono, Yasemin Alanay, Paul Arundel, Shoji Kagami, Natsuo Yasui, Klane K White, Howard M Saal, Antonio Leiva-Gea, Felipe Luna-González, Hiroshi Mochizuki, Donald Basel, Dania M Porco, Kala Jayaram, Elena Fischeleva, Alice Huntsman-Labed, Jonathan Day

Lancet. 2020;396: 684-692.

Genetics
inMedicine

www.nature.com/gim



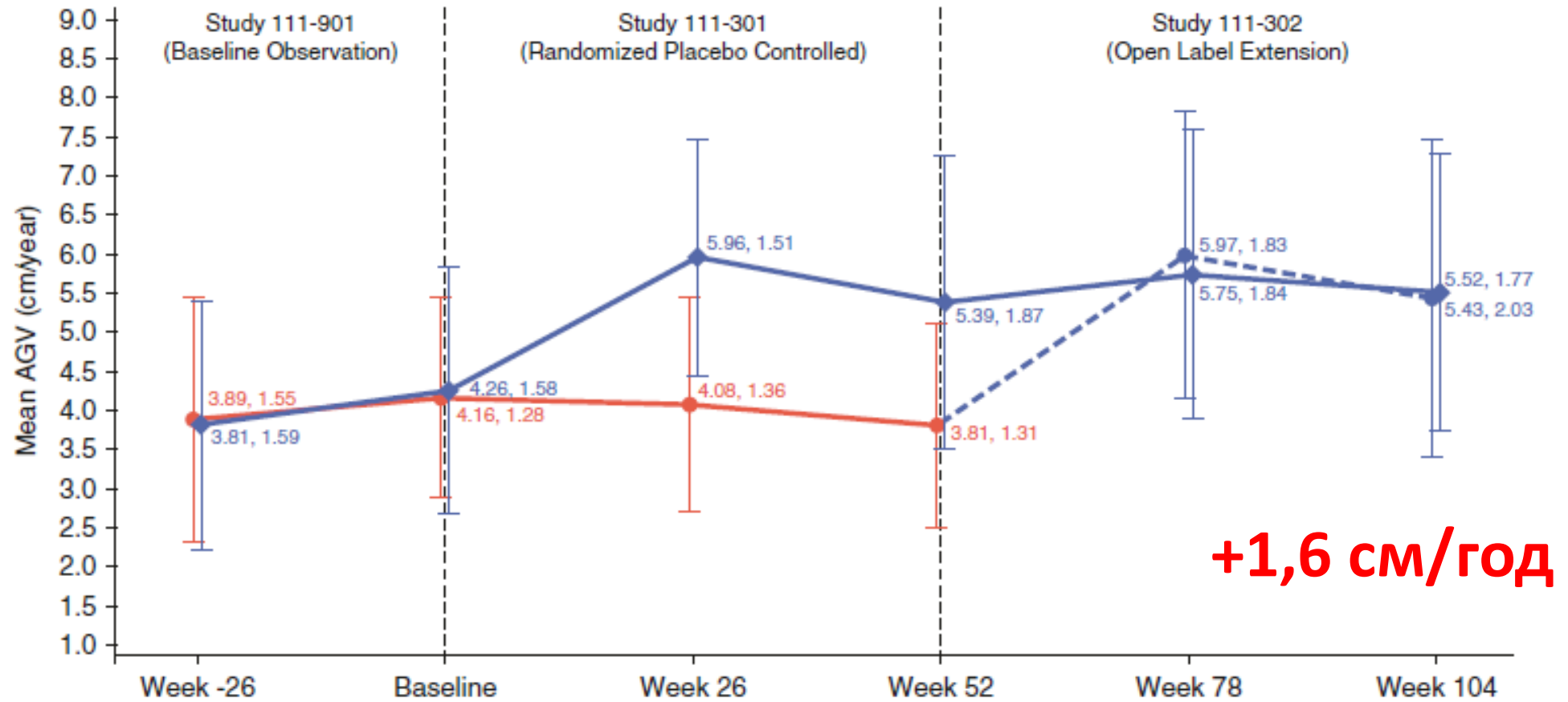
BRIEF COMMUNICATION

Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study

Ravi Savarirayan¹✉, Louise Tofts², Melita Irving³, William R. Wilcox⁴, Carlos A. Bacino⁵, Julie Hoover-Fong⁶, Rosendo Ullot Font⁷, Paul Harmatz⁸, Frank Rutsch⁹, Michael B. Bober¹⁰, Lynda E. Polgreen¹¹, Ignacio Ginebreda¹², Klaus Mohnike¹³, Joel Charrow¹⁴, Daniel Hoernschemeyer¹⁵, Keiichi Ozono¹⁶, Yasemin Alanay¹⁷, Paul Arundel¹⁸, Yumiko Kotani¹⁹, Natsuo Yasui¹⁹, Klane K. White²⁰, Howard M. Saal²¹, Antonio Leiva-Gea²², Felipe Luna-González²², Hiroshi Mochizuki²³, Donald Basel²⁴, Dania M. Porco²⁵, Kala Jayaram²⁵, Elena Fischeleva²⁶, Alice Huntsman-Labed²⁶ and Jonathan R. S. Day²⁶

Genet Med. 2021 Aug 2: 1–5. Epub ahead of print.

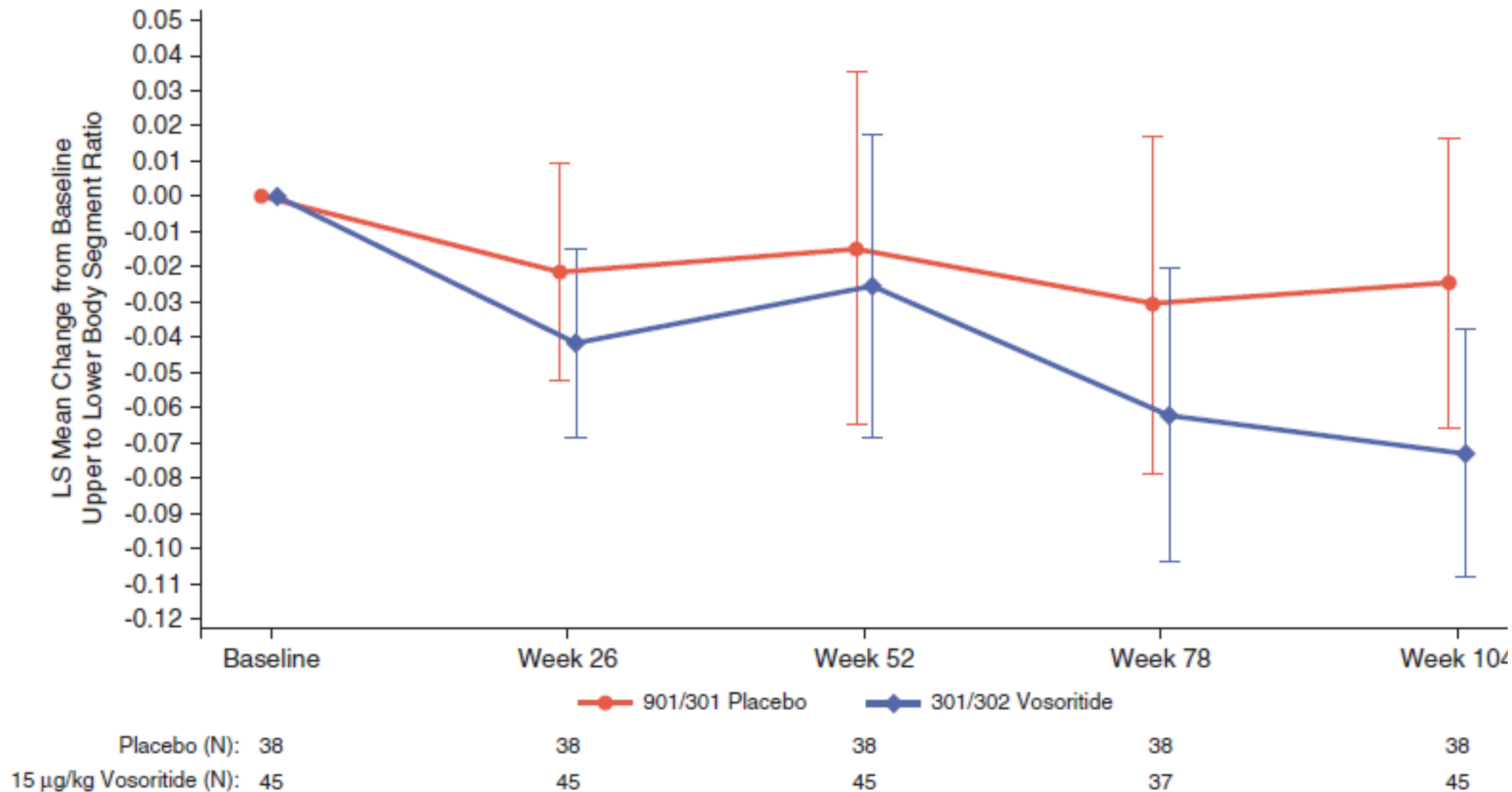
Восоритид. Увеличение скорости роста



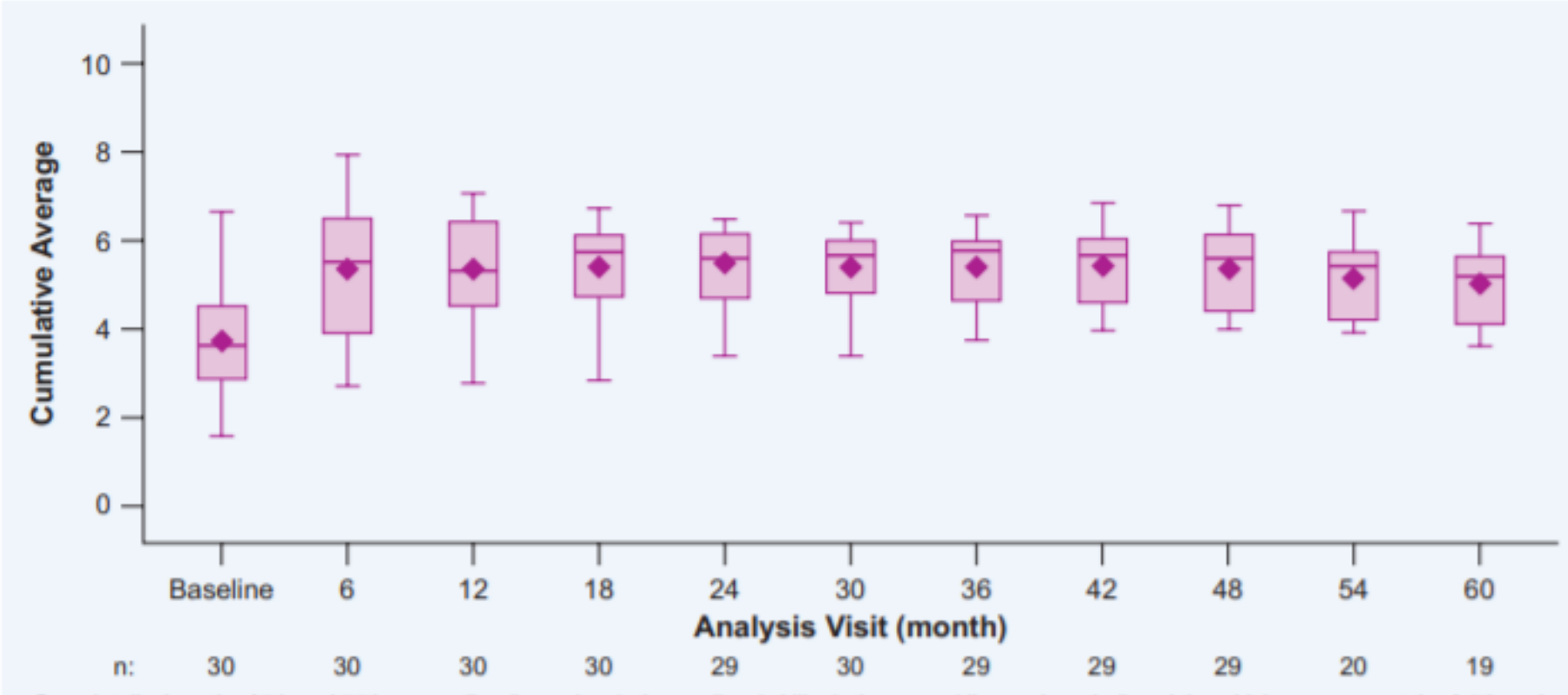
+1,6 см/год

	Week -26	Baseline	Week 26	Week 52	Week 78	Week 104
Vosoritide/Vosoritide (N):	43	60	58	58	49	44
Placebo/Vosoritide (N):	44	61	61	61	54	47

Восоритид. Уменьшение диспропорции



Stable Mean Increase in AGV of 1.35 cm/Year after 60 Months of Treatment

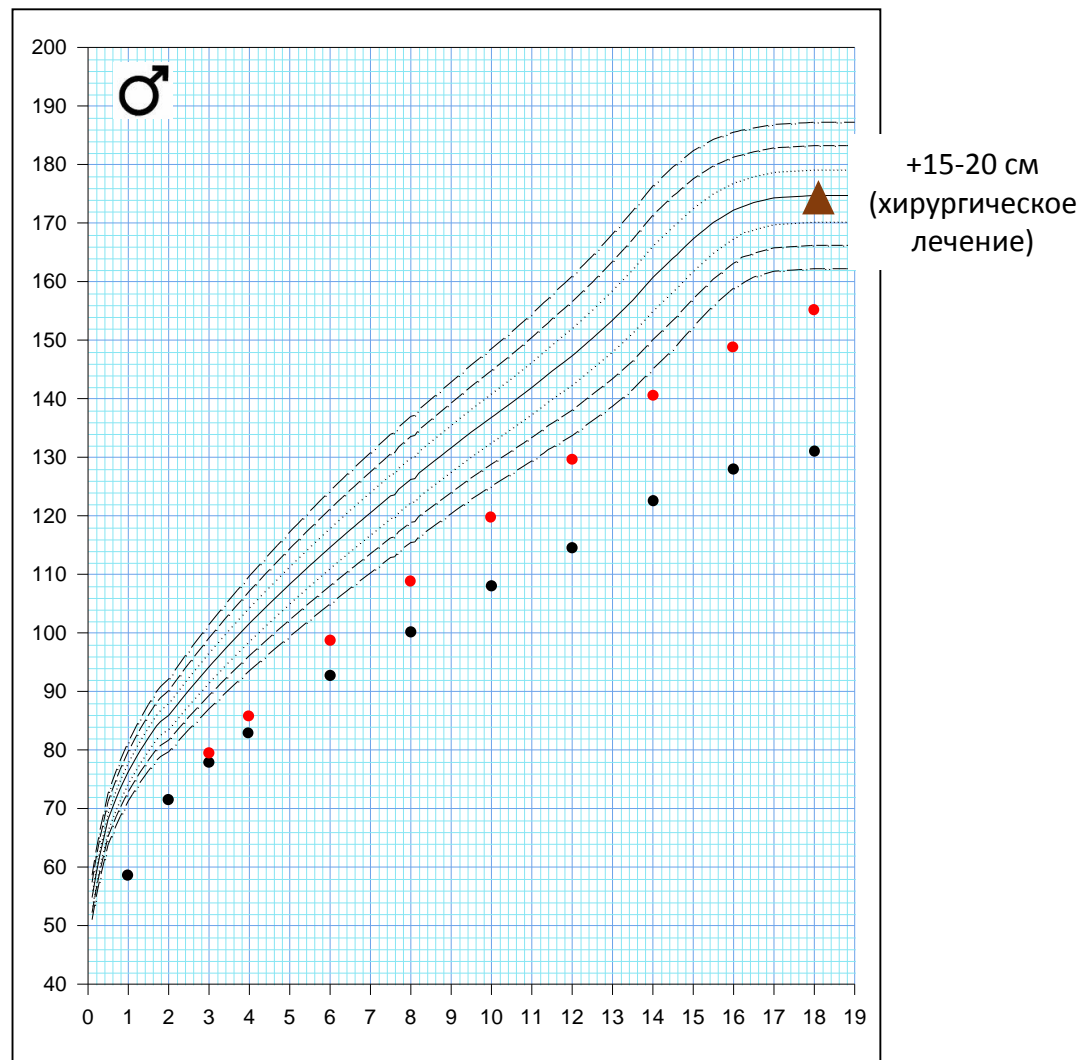


Hoover-Fong et al: Presented at the ACMG Annual Clinical Genetics Meeting: April 13–16, 2021

Восоритид. Данные по безопасности

- До 2 ноября 2020 г зафиксировано 14 серьезных НЯ, ни одно из которых не было связано с лечением восоритидом.
- Серьезные НЯ, наблюдавшиеся в ходе исследования, были связаны с:
 - с детскими инфекциями и интеркуррентными частыми заболеваниями, не связанными с лечением восоритидом.
 - с хирургическими вмешательствами.
- Изменения артериального давления были умеренными, преходящим и не требовали специального лечения.
- Не было сообщений о реакциях гиперсенситивности связанных с восоритидом.
- За следующий год наблюдения новых данных о проблем с безопасностью не выявлено

Расчетный эффект от лечения восоритидом при ахондроплазии при сохраняющемся ускорении роста +1,5 см/год





BRIEF COMMUNICATION

Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study

earlier age might result in sustained enhancement of skeletal growth, with clinically and functionally beneficial consequences. Due to the inherent variability of growth and the lesser magnitude of the pubertal growth spurt in children with achondroplasia, these long-term effects will only be known once these children reach final adult height [2].

The extension study reported here will also provide answers to whether vosoritide treatment will decrease the medical complications associated with achondroplasia, and improve functional outcomes. The study will collect data on other health measures, such as quality of life and incidence of expected complications, and these will be compared with registry data from untreated age-matched children with achondroplasia. This study will have the ability to detect if there are any long-term adverse effects of vosoritide therapy, and the effect of this therapy on pubertal growth acceleration in children with achondroplasia.

Пока не получены данные:

- конечный рост
- другие клинические проявления ахондроплазии (профилактика цервико-медуллярной компрессии - NCT04554940)
- качество жизни
- долгосрочные побочные эффекты
- рост у детей до 2 лет (лечение детей от 3 мес до 5 лет - NCT03583697)

Ахондроплазия. Критерии диагностики

- Диспропорциональная низкорослость с ризомелическим укорочением конечностей

+

- Молекулярно-генетическая верификация (мутация в гене *FGFR3*):
 - **>97%**
 - **с.1138G>A: p.G380R**
 - Крайне редко:
 - с.1138G>C: p.G380R, с.1123G>T: p.G375C, с.1130T>G: p.L377R, с.835A>C: p.S279C, с.473G>A: p.R158G, с.649A>T: p.S217C, с.1031C>G: p.S344C, с.1037G>A: p.G346E, с.1043C>G: p.S348C, с.1181C>A: p.T394K

Восоритид. Критерии назначения

- Критерии назначения
 - Молекулярно-генетически подтвержденный диагноз – мутации в гене *FGFR3*
 - Пациенты с ахондроплазией старше 2 лет.
 - Костный возраст <14 лет у мальчиков и <13 лет у девочек.
- Показания к прекращению лечения
 - Скорость роста < 1,5 см/год или закрытие зон роста
- Доза и метод введения
15 мкг/кг, п/к, 1 раз/день
- Оценка эффективности в процессе лечения
 - Изменение SDS роста (Δ SDS роста)
 - Оценка ростового прогноза: изменение SDS роста на данный хронологический возраст (XB) по отношению к костному возрасту (KB) :
 Δ SDS роста_{XB} / Δ SDS роста_{KB}
 - Оценка пропорций: SDS верхнего сегмента / SDS нижнего сегмента

Восоритид. Количество пациентов в РФ

- Около 200 (оценка фармкомпании по данным пациентского сообщества)
 - Стоимость 1 годового курса препарата 26 672 880 рублей с учетом 20% НДС
 - Стоимость лечения 200 пациентов – 5 334 576 000 рублей в год

