



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России)

119991, Москва
Толмоцкий проспект, д.2, стр.1
ТНН 7736182930
КПП 773601001

Телефон: 8 499 134-30-83
Факс: 8 499 134-04-88
e-mail: info@nczd.ru
www.nczd.ru

« 11 » октября 2021 г.

ПРОТОКОЛ КОНСИЛИУМА ВРАЧЕЙ

«О назначении пациенту лекарственного препарата, не зарегистрированного на территории Российской Федерации, для оказания ему медицинской помощи по жизненным показаниям и необходимости его ввоза»

ЧЛЕНЫ КОНСИЛИУМА:

Врач отд. психоневрологии и психосоматической патологии к.м.н. Подклетнова Т.В.
Начальник Центра психоневрологии, проф., д.м.н. Кузенкова Л.М.
Клинический фармаколог, к.м.н. Петрова Н.В.
Директор ФГАУ «НМИЦ ЗД» МЗ РФ, д.м.н. Фисенко А.П.

МЕСТО, ДАТА И ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОНСИЛИУМА: Название медицинской организации -
ФГАУ НМИЦ здоровья детей, 11.10.2021

№ истории болезни (амбулаторной карты): 14954/21 (амб.карта 16264/21А)

ПРИЧИНА СОЗЫВА КОНСИЛИУМА: «Назначение пациенту лекарственного препарата, не зарегистрированного на территории Российской Федерации, для оказания ему медицинской помощи по жизненным показаниям и необходимости его ввоза».

ДАННЫЕ О ПАЦИЕНТЕ:

Ф.И.О.: Михайлов Константин Дмитриевич

Дата рождения, возраст: 03.07.2014 (7 лет 2 мес)

Адрес места жительства: РФ, Тверская область, Удомельский район, г. Удомля, Весенняя ул., д.1/2, кв.69

Наименование и адрес медицинской организации, к которой прикреплен пациент (полное название, адрес): ФБУЗ, Центральная медико-санитарная часть № 141 ФМБА РФ.

ДАННЫЕ О СОСТОЯНИИ ПАЦИЕНТА:

Диагноз основной клинический: Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (делеция 48-50 экзонов в гене DMD).

Анамнез жизни и заболевания, ранее проводимое лечение и его результаты:

Ребенок от 1 беременности, протекавшей физиологически. Роды 1, срочные, самостоятельные. Масса при рождении 3260гр. Длина при рождении 51см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Раннее развитие: голову держит с 2-х месяцев, переворачивается с 4 месяцев, сидит с 6-7 месяцев, встал с опорой в 1 год и 1 месяц, ходит самостоятельно с 1.5 лет. С самого начала ходил с опорой на носки. При плановом осмотре невролога по месту жительства – в 1г 2 мес выставлен диагноз «Синдром пирамидной недостаточности. Задержка моторного развития». Назначен курс восстановительного лечения, получал курсы ЛФК массаж, физиотерапии по месту жительства. Однако, в связи с прогрессированием симптомов (утомляемость, слабость в ногах, ходьба на носках, невозможность бегать, прыгать) в 6 лет родители повторно обратились к неврологу.

Сдан биохимический анализ крови от 04.10.2020: выявлено повышение КФК до 8088Ед/л.

ЭКГ: без патологии

ЭХО-КГ: эктопические хорды левого желудочка.

ЭНМГ от 06.11.2020г: амплитуда интерференционного паттерна снижена, насыщенность умеренно увеличена. Единичные ПФ. Отношение ребенка негативное, в полном объеме инструкции не выполнены. Достаточное ПДЕ не набрано. Данные обследования могут свидетельствовать в пользу первично-мышечного поражения.

МРТ мышц нижних конечностей от 30.10.2020: патологии не выявлено.

Молекулярно-генетическое исследование от 11.2020: выявлена делеция экзонов 48-50 в гене DMD.

Диагноз миодистрофия Дюшенна был подтвержден.

С ноября 2020г. начат прием преднизолона в дозе 0.75 мг/кг/сут (15мг) через день.

С 13.01.2021 по 27.01.2021года находился на стационарном лечении в НИКИ Педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева с диагнозом: Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (делеция экзонов 48-50 в гене DMD).

Проведен тест с 6 минутной ходьбой – 398м.

Б/х анализ крови от 18.01.2021года: повышение КФК 21530Ед/л, АСТ 298Ед/л и АЛТ 421Ед/л, ЛДГ 2237Ед/л.

УЗИ органов брюшной полости от 19.01.2021г гепатомегалия. Диффузные изменения паренхимы печени. Увеличение количества и размеров л/у в воротах печени. Реактивные изменения поджелудочной железы.

ФВД от 19.01.2021 – умеренные рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания.

По данным ЭХО-КГ от 25.01.2021 и ЭКГ от 18.01.21 патологии не выявлено.

Проведена коррекция терапии преднизолоном – перерасчет с учетом прибавки массы тела 0.75мг/кг/сут (12.5мг/сут) ежедневно. В настоящее время получает терапию преднизолоном в дозе 12.5мг/сут, что составляет 0.5мг/кг/сут.

Данные осмотра:

Неврологический статус:

Общемозговой и менингеальной симптоматики на момент осмотра нет. Окружность головы 51.5 см. Ребенок в сознании, на осмотр реагирует адекватно. Зрительный контакт устанавливает, стеснителен при общении, нуждается в периоде адаптации.

Целенаправленное внимание привлекается, удерживается. Импрессивная речь – понимает обращенную речь в полном объеме. Навыки самообслуживания в процессе формирования, навыки опрятности сформированы. Выполняет простые команды, называет свое имя, возраст по просьбе. Экспрессивная речь – сложная фразовая, элементы дизартрии.

ЧН: I- обоняние не нарушено, II – зрение сохранено, D=S, III, IV, VI – движения глазных яблок не ограничены. Конвергенция достаточная. Глазные щели симметричные. OS=OD. Зрачки: округлой формы, D=S, реакция на свет прямая, содружественная сохранены. V – движения нижней челюсти, трофика жевательных мышц не нарушены. VII – иннервация мимических мышц лица: не нарушена. VIII – острота слуха не снижена. Нистагма нет, D=S. IX, X – фонация не нарушена. Мягкое небо при фонации подвижно. Глоточные и небные рефлексы не нарушены, симметричные. XI – Грудинно-ключично-сосцевидные мышцы симметричны. XII-положение языка – в полости рта, по срединной линии.

Двигательная сфера: Объем активных движений ограничен в голеностопных суставах. Псевдогипертрофия икроножных мышц. При попытке встать с пола использует приемы Говерса. Походка «утиная». Ходьба на носочках не нарушена, на пятках ограничена. Мышечная сила снижена в руках (на 4-5 баллов) в ногах снижен умеренно, преимущественно в проксимальных отделах, на 3-4 балла. Мышечный тонус симметричный, снижен. Сухожильные рефлексы живые, равные. Координаторные пробы выполняет без интенции. Чувствительность: болевая и тактильная не нарушены, глубокую проверить невозможно. Тазовые функции: не нарушены.

Тест с 6 минутной ходьбой – 312 метров. Тест «Северная звезда» -27баллов.

Соматический статус:

Общее состояние средней тяжести по основному заболеванию, стабильное. Температура 36,2 С. Положение активное. Вес 24,6 кг. Рост стоя 117,5 см. Физическое развитие среднее, гармоничное. Состояние питания удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Слизистые оболочки чистые. Зев, миндалины: розовый. Подкожная клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Лимфатическая система без системного увеличения. Костная система: контрактуры в голеностопных суставах, псевдогипертрофии мышц голеней. Органы дыхания: носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД – 23 в минуту. Органы кровообращения: Границы сердца не расширены. Тоны ясные, громкие, ритмичные. ЧСС – 98 в мин, АД – 110/60 мм/рт/ст. Шумов нет. Органы пищеварения: Аппетит сохранен. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Стул оформленный, регулярный. Мочеполовая система: мочеиспускание свободное, безболезненное. Органы чувств: зрение не снижено, слух в норме.

Данные проведенного лабораторного и инструментального обследования:

Клинический анализ крови – без патологических изменений.

Общий анализ мочи – без патологических изменений.

БХ крови: АЛТ – 486,04 Ед/л, АСТ – 234,82 Ед/л, КФК – 9 427 Ед/л, КФК-МБ 147,7 нг/мл, ЛДГ 1 014,17 Ед/л. ТТГ 6,68 мМЕд/л, витамин ДЗ – 28,22 нг/мл.

УЗИ органов брюшной полости - УЗ-признаки вторичных изменений поджелудочной железы.

ЭХО-КГ - Полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме. Данных за ВПС нет.

ЭКГ – Желудочки: высоковольтные к-сы QRS в отведениях V2-V5, нельзя исключить гипертрофию миокарда левого желудочка и МЖП. Внутривентрикулярное проведение: некоторое нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса.

Рентгенография костей рук с оценкой костного возраста: костный возраст соответствует примерно 3 года 6 месяцам, отстает от календарного на 3 года 8 месяцев.

УЗИ щитовидной железы: патологии не выявлено.

Консультирован эндокринологом: Субклинический гипотиреоз. Недостаток витамина Д

ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ ДАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА:

Критерии эффективности:

Во второй части комбинированного исследования фазы II (202) через 4 года у участников, получавших этеплирсен, по результатам теста 6-минутной ходьбы (6MWT) наблюдалось статистически достоверное преимущество в 165 метров ($p=0,001$)(3,5) по сравнению с подобранной контрольной группой сторонних пациентов. Результаты промежуточной оценки в исследовании фазы III 4658-US-301 (PROMOVI) (4) показали, что к 96 неделе показатель теста 6-минутной ходьбы умеренно снизился на -68,9 метра от исходного этапа ($n=42$). В соответствующей внешней контрольной группе пациентов ($n=12$) это снижение составило -133,5 метра. После публикации С. McDonald и соавт. в 2013 г. (18) такую разницу в 64,6 метра между результатами теста 6-минутной ходьбы, можно расценивать как «минимальную клинически значимую разницу». В комбинированном исследовании фазы II 201/202 в выборке пациентов, получавших этеплирсен, утрата способности ходить (UCX, LoA) наблюдалась у меньшего числа пациентов (17%), при сравнении с внешней контрольной выборкой (88%) (5). Промежуточная оценка результатов исследования фазы III 4658-US-301 (PROMOVI) также показала низкое число пациентов с UCX на 96 неделе (18% в исследовании PROMOVI) (4). Анализ доступной на соответствующий момент выборки, включавшей всех пациентов из трех исследований (201/202/405), показал, что у пациентов, получавших этеплирсен ($n=12$), в 7-летнем периоде наблюдалось достоверное клинически значимое замедление потери дыхательной функции (годовая скорость изменения ФЖЕЛ%р составила -3,3) в сравнении с контрольной группой пациентов, не получавших лечения

(годовая скорость изменения ФЖЕЛ%р составила -6,0) ($P < 0.0001$) в когортах CINRG / DNHS Exon 51 ($n=20$) (17). Промежуточный анализ результатов исследования фазы III 4658-US-301 (PROMOVI) (4) в группе лечения препаратом этеплирсен (67 пациентов - возраст: $9,0 \pm 2,1$ года) также выявил лишь незначительное снижение показателя ФЖЕЛ%р с 90,439 (СО 15,9502) до 87,268 (СО 16,3234) ($\Delta = 3,44$) к 96 неделе. В исследовании 201/202 (20) у пациентов, получавших этеплирсен, с использованием 3 комплементарных методов наблюдалось постепенное и устойчивое увеличение выработки дистрофина: А, согласно результатам вестерн-блот анализа процентные уровни дистрофина увеличились в 11,6 раз до значения 0,93% от среднего процентного уровня дистрофина (11 пациентов), в то время как у нелеченых участников этот показатель составлял лишь 0,08% (9 пациентов). В. Результаты иммуногистохимического анализа, проведенного патоморфологами (PDPF), средние процентные уровни дистрофина увеличились в 15,5 раз до значения 17,39% (11 пациентов), в то время как у 9 нелеченых пациентов из группы сравнения этот показатель составил 1,12%. С, интенсивность дистрофина у 11 пациентов, получавших этеплирсен, увеличилась в 2,4 раза до величины 22,61% от среднего % дистрофина, в то время как у 9 не получавших препарат участников этот показатель составил 9,41%. Промежуточный анализ результатов исследования фазы III 4658-US-301 (PROMOVI) (4) показал 7,02-кратное увеличение % уровня дистрофина (измеренного с помощью вестерн-блоттинга) от среднего % нормального уровня дистрофина 0,224% на исходном этапе (78 пациентов) до 0,63% к 96 неделе (была дана оценка результатов у 16 пациентов). Пропуск экзона (измеренный с помощью количественной цифровой капельной полимеразной цепной реакции) достиг показателя 1,091 к 96 неделе (была дана оценка результатов у 16 пациентов), что было на 18,74 больше по сравнению с показателем 0,186 на исходном этапе (78 пациентов).

Литературные данные эффективности:

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-267.
2. Aslesh T, Maruyama R and Yokota T: Skipping Multiple Exons to Treat DMD—Promises and Challenges. *Biomedicines* 2018, 6,1 .
3. Sarepta Therapeutics – Package insert Exondys 51 (Eteplirsen) USA – 07-2020
4. Study 4658-US-301: An Open-Label, Multi-Center, Study With a Concurrent Untreated Control Arm to Evaluate the Efficacy and Safety of eteplirsen in Duchenne Muscular Dystrophy (PROMOVI): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255552?term=4658-301&cond=Duchenne+Muscular+Dystrophy&rank=1>
- McDonald C. et al. – Open-Label Evaluation of eteplirsen in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 51 Skipping: PROMOVI Trial – presented at the virtual poster presentation at the 2020 Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference
5. Shieh PB, Mendell JR, Goemans N, et al. Eteplirsen, a phosphorodiamidate morpholino oligomer for the treatment of Duchenne muscular dystrophy: longitudinal six-minute walk test and loss of ambulation comparison to an external control. SOLANE Latin American Symposium for Neuromuscular Disorders, July 7-9, 2018; Rio d Janeiro, Brazil.
6. Gordish-Dressman H, Henricson E, Khan N, et al. Pulmonary function in patients with advanced Duchenne muscular dystrophy: eteplirsen-treated patients compared with multiple natural history cohorts. Poster presentation at the Muscular Dystrophy Association 2018 Clinical Conference. Arlington, VA. March 11-14.

7. Study 4658-US-204: A phase 2, open-label, single-arm, multicenter study, designed to evaluate the safety and tolerability of 30 mg/kg/wk EXONDYS 51 in patients with advanced DMD and a genetic mutation amenable to exon 51 skipping (N=24): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02286947?term=4658-204+eteplirsen&cond=Duchenne+Muscular+Dystrophy&rank=1>

8. Frank DE, Schnell FJ, Akana C, et al. on behalf of the SKIP-NMD Study Group. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2020;00:1-13. Published online March 5, 2020

9. Charleston, et al. *Neurology*. 2018;90(24):e2146-e2154

10. Aoki, Y.; Nakamura, A.; Yokota, T.; Saito, T.; Okazawa, H.; Nagata, T.; Takeda, S. In-frame dystrophin following exon 51-skipping improves muscle pathology and function in the exon 52-deficient mdx mouse. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 2010, 18, 1995–2005.

11. Wein, N.; Vulin, A.; Findlay, A.R.; Gumienny, F.; Huang, N.; Wilton, S.D.; Flanigan, K.M. Efficient skipping of single exon duplications in DMD patient-derived cell lines using an antisense oligonucleotide approach. *J. Neuromuscul. Dis.* 2017, 4, 199–207.

12. Maruyama, R.; Echigoya, Y.; Caluseriu, O.; Aoki, Y.; Takeda, S.; Yokota, T. Systemic delivery of morpholinos to skip multiple exons in a dog model of Duchenne muscular dystrophy. *Methods Mol. Biol.* 2017, 1565, 201–213.

13. Yokota, T.; Duddy, W.; Echigoya, Y.; Kolski, H. Exon skipping for nonsense mutations in Duchenne muscular dystrophy: Too many mutations, too few patients? *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012, 12, 1141–1152.

14. Lu, Q.L.; Rabinowitz, A.; Chen, Y.C.; Yokota, T.; Yin, H.; Alter, J.; Jadoon, A.; Bou-Gharios, G.; Partridge, T. Systemic delivery of antisense oligoribonucleotide restores dystrophin expression in body-wide skeletal muscles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 198–203.

15. De Feraudy et al. Very low residual dystrophin quantity is associated with milder dystrophinopathy. doi.org/10.1002/ana.25951

16. Khan N, et al. *J Neuromuscul Dis* 2019;6:213-25. & McDonald C, et al. presented at the virtual poster presentation at the 2020 Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference

17. Mittelman O. et al - Combined Prospective and Retrospective Analysis of Duchenne Muscular Dystrophy Patient Outcomes Following 7 Years of Eteplirsen Treatment Compared With Natural History External Control Cohorts - presented at the virtual poster presentation at the 2020 Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference

18. McDonald C. et al – The 6-Minute-walk-Test and other clinical endpoints in Duchenne Muscular Dystrophy: Reliable, concurrent validity, and minimal clinical important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve* 48: 357–368, 2013.

19. Charleston, et al. *Neurology*. 2018;90(24):e2146-e2154

Критерии безопасности

В исследовании 201/202 (20) Этеплирсен характеризовался хорошей переносимостью; количество нежелательных реакций в обеих группах лечения было примерно одинаково низким.

Фармакоэкономический профиль: фармакоэкономический анализ не проводился.

РЕШЕНИЕ КОНСИЛИУМА:

В связи с абсолютными показаниями и отсутствием альтернативных неинвазивных препаратов для лечения данного заболевания, а также в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 29.09.2010 №771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации» (вместе с «Правилами ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации») и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 09.08.2005 №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям»

КОНСИЛИУМ ПОСТАНОВИЛ: разрешить к индивидуальному применению и ввозу не зарегистрированный на территории Российской Федерации лекарственный препарат «Эксондис 51» для оказания медицинской помощи пациенту Михайлову Константину Дмитриевичу по жизненным показаниям.

Расчет количества препарата:

Рекомендованная доза Этеплирсен (Эксондис 51) составляет 30 мг/кг вводимого еженедельно внутривенно. Таким образом, максимальное кол-во флаконов препарата Этеплирсен (Эксондис 51) на год лечения с учетом веса пациента 24.6 кг составит: 8 флаконов 100 мг/2 мл на введение, 416 флаконов по 100 мг/2 мл на год.

120028-00 1700 \$ 960 404

С содержанием решения Консилиума ознакомлен(-а) и был (-а) проинформирован (-а) о назначаемом лекарственном препарате, об его безопасности, об ожидаемой эффективности предлагаемой терапии, возможных рисках и побочных эффектах, а также о действиях в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного препарата на состояние здоровья ребёнка, чьим законным представителем я являюсь, о чём собственноручно расписался (-лась) в «Информированном добровольном согласии о назначении незарегистрированного на территории РФ лекарственного препарата».

Я, законный представитель пациента, предупреждён(-а) о необходимости передачи копии этого документа в поликлинику по месту жительства.

Михайлова Ксения Сергеевна

(Ф.И.О. и подпись пациента или его законного представителя)

ПОДПИСИ УЧАСТНИКОВ КОНСИЛИУМА:

Врач отд. психоневрологии и психосоматической патологии

к.м.н. Подклетнова Т.В.

Начальник Центра психоневрологии, проф., д.м.н.

Кузнецова Л.М.

Клинический фармаколог, к.м.н.

Петрова Н.В.

Директор ФГАУ «НМИЦ ЗД» МЗ РФ, д.м.н.

Фисенко А.П.

