

Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные возможности выбора ферментной заместительной терапии синдрома Хантера»

9 июня 2021 г. в Москве при поддержке компании «Такеда» состоялся совет экспертов на тему «Современные возможности выбора ферментной заместительной терапии синдрома Хантера».

В заседании приняли участие следующие эксперты:

- 1) Бокова Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, руководитель педиатрического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;
- 2) Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, научный руководитель отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный детский кардиолог СЗФО;
- 3) Вашакмадзе Нато Джумберовна, д.м.н., профессор, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, **председатель**;
- 4) Журкова Наталья Вячеславовна, к.м.н., генетик, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН;
- 5) Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, **председатель**;
- 6) Коталевская Юлия Юрьевна, к.м.н., генетик, заведующая консультативным отделением МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;
- 7) Кузенкова Людмила Михайловна, д.м.н., профессор, начальник Центра детской психоневрологии, руководитель отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, **председатель**;
- 8) Мартынович Наталья Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Иркутского государственного медицинского университета;
- 9) Моисеев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, директор Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), **председатель**;
- 10) Печатникова Наталья Леонидовна, заведующая отделением наследственных нарушений обмена веществ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница»;
- 11) Подклетнова Татьяна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ;
- 12) Карбовский Михаил Юрьевич, к.м.н., руководитель медицинского направления «Генетические заболевания и неврология», компания «Такеда».

Программа совета включала обсуждение следующих вопросов

1. Обсуждение новых клинических рекомендаций для лечения детей с синдромом Хантера.
2. Анализ опыта использования зарегистрированных в Российской Федерации препаратов ферментной заместительной терапии (ФЗТ) для лечения синдрома Хантера.
3. Обсуждение критериев перевода пациентов с синдромом Хантера, получающих ФЗТ, с одного препарата на другой.
4. Обсуждение новых терапевтических возможностей лечения неврологических проявлений синдрома Хантера.

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II, синдром Хантера) — наследственная лизосомная болезнь накопления с X-сцепленным рецессивным типом наследования, обусловленная мутациями в гене *IDS*, которые вызывают снижение/отсутствие активности фермента идуронат-2-сульфатазы (*I2S*). Дефицит фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) гепарансульфата и дерматансульфата в лизосомах и проявляется мультисистемным поражением, включающим в себя изменение фенотипа, прогрессирующие психоневрологические нарушения (при тяжелой форме), костные деформации, патологию паренхиматозных органов, зрительного анализатора, сердечно-сосудистой и дыхательной систем [1–3].

Ген идуронат-2-сульфатазы *IDS* картирован на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq27.1-q28. МПС II обычно болеют только мальчики, однако описано несколько случаев заболевания у девочек, как правило, связанных с хромосомной патологией [1–3].

МПС II встречается с частотой 1 : 140 000 – 1 : 156 000 живых новорожденных мальчиков [1, 4].

В настоящее время выделяют тяжелую (нейропатическую) и легкую (невропатическую) формы МПС II — в зависимости от скорости прогрессирования поражения различных органов и систем [1].

Патогенетическое лечение синдрома Хантера

Всем пациентам с МПС II после установления точного диагноза рекомендовано проведение ФЗТ с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения размеров печени и селезенки, улучшения функции сердца, снижения уровня экскретируемых ГАГ [5–7].

Для проведения ФЗТ при МПС II применяют идурсульфазу и идурсульфазу бета.

Идурсульфаз (Элапраза) — очищенная рекомбинантная форма фермента идуронат-2-сульфатазы, производимая на клеточной линии человека, способная обеспечить профиль гликозилирования, аналогичный природному ферменту.

Элапраза (идурсульфаз) — это оригинальный препарат ФЗТ для лечения МПС II, разработанный компанией «Шайер»/«Такеда», который был зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2006 г. В настоящее время препарат зарегистрирован в 67 странах.

В странах Европы и Америки, а также в России пациенты, получающие терапию идурсульфазой, подлежат тщательному наблюдению с целью быстрого выявления новой информации по безопасности; дополнительная информация по безопасности доступна в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства.

Регистрация препарата Элапраза основана на результатах 4 клинических исследований у 136 пациентов с МПС II (Muenzer et al., 2006; Muenzer et al., 2007; Muenzer et al., 2011; Giugliani et al., 2014), а также данных Международного регистра больных синдромом Хантера (Hunter Outcome Survey; HOS), включающий более 1200 пациентов.

ФЗТ идурсульфазой позволяет значительно улучшить состояние пациентов, добиться уменьшения размеров селезенки и печени, увеличения показателей функции внешнего дыхания, снижения уровней ГАГ в моче. Препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поэтому не позволяет скорректировать неврологические нарушения.

Данные Международного регистра больных синдромом Хантера убедительно продемонстрировали повышение продолжительности и качества жизни пациентов с МПС II на фоне ФЗТ.

Резкое прекращение терапии или перерывы в ФЗТ нежелательны, так как могут привести к ухудшению состояния пациентов [8].

Идурсульфаз бета (Хантераза) — препарат, произведенный из рекомбинантных клеток яичников китайского хомячка.

Хантеразу разработана компанией Green Cross Corp. (Yongin, Южная Корея) и зарегистрирована для продажи в 11 странах, включая Южную Корею (где он и производится). В 2018 г. Хантеразу была зарегистрирована в Российской Федерации.

В настоящее время существует ограниченное число публикаций, посвященных сравнению эффективности двух препаратов для ФЗТ синдрома Хантера и применению препарата у разных пациентов.

Производство препаратов

Элапраза экспрессируется в виде мономерного белка из 550 аминокислот и секретируется в среду в виде зрелого белка из 525 аминокислот (молекулярная масса примерно 76 кДа) после отщепления сигнального пептида из 25 аминокислот (Инструкция по медицинскому применению препарата Элапраза). Элапраза содержит 2 дисульфидные связи и 8 N-связанных участков гликозилирования, занятых комплексными цепями гибридных олигосахаридов и олигосахаридов с большим содержанием маннозы.

Наличие остатков манноза-6-фосфата (М6Р) позволяет ферменту специфически связываться с рецепторами М6Р на клеточной поверхности, что приводит к проник-

новению его внутрь клеток, воздействию на лизосомы и последующему катаболизму накопленных ГАГ.

Хантеразу — это рекомбинантный белок, продуцируемый методами генной инженерии на линии клеток яичников китайского хомячка. Профиль гликозилирования молекул, получаемых из этой линии клеток, считается «подобным человеческому» (Butler et al., 2014), они могут отличаться от гликанов человека присутствием некоторых структур: терминального Gal I-3Gal (альфа-Gal) и сиаловой кислоты, а также N-гликонейраминной кислоты (Neu5GC).

Молекулярные различия

Отсутствуют публично доступные доказательства того, что препараты Хантеразу и Элапраза одинаковы на молекулярном уровне, поэтому препараты не могут быть заменены друг на друга без серьезных нежелательных явлений.

Препараты идурсульфазы и идурсульфазы бета производятся на разных линиях клеток, имеют разные международные непатентованные наименования (МНН) и не являются взаимозаменяемыми.

По итогам обсуждения современных проблем лечения синдрома Хантера в соответствии с проектом клинических рекомендаций по лечению синдрома Хантера участниками была выработана **резолюция**, включающая пункты, представленные ниже.

1. Лечение пациентов с синдромом Хантера — междисциплинарная проблема, поэтому в нем должны принимать участие различные специалисты: педиатр, терапевт, невролог, оториноларинголог, ортопед, кардиолог, офтальмолог, сурдолог, медицинский психолог, генетик, гастроэнтеролог, хирург и другие.
2. У пациентов с МПС II, получающих ФЗТ, как и при внутривенном введении любого другого белкового препарата, могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа).
3. Из-за риска возникновения аллергических реакций в ответ на инфузию ФЗТ во время первых 12–16 инфузий пациентам следует назначать антигистаминные препараты в сочетании с жаропонижающими средствами непосредственно перед инфузией.
4. При появлении побочных реакций во время и после инфузии в течение 24 ч рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным стандартам оказания медицинской помощи (противовзвотные препараты, антигистаминные средства, антипиретики, глюкокортикостероидные препараты).
5. При возникновении нежелательной реакции во время ФЗТ инфузию нужно остановить до разрешения симптомов и затем продолжить с более низкой скоростью (скоростные параметры подбираются индивидуально). При развитии анафилактической/анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Необходимо придерживаться современных протоколов проведения неотложной терапии при анафилаксии [5, 9].
6. Препараты идурсульфазы и идурсульфазы бета производятся на разных линиях клеток, имеют разные МНН и не являются взаимозаменяемыми. Препараты

- имеют разную доказательную базу и опыт применения в реальной клинической практике.
7. Переключение с одного препарата на другой возможно только в случае возникновения неконтролируемых серьезных нежелательных явлений, повторяющихся несмотря на адекватную премедиацию перед инфузией. Решение о переводе должно приниматься только коллегиальным заключением врачебного консилиума представителей нескольких федеральных лечебных учреждений, имеющих опыт проведения ФЗТ.
 8. Изолированное повышенное содержание ГАГ в моче не является основанием для перевода с одного препарата на другой.
 9. Стабилизация и улучшение соматических параметров — основная задача ФЗТ. Препараты, которые зарегистрированы в Российской Федерации для ФЗТ синдрома Хантера, не проходят через ГЭБ и не могут оказывать влияние на неврологические проявления заболевания. Отсутствие положительной динамики при оценке неврологического дефицита при длительном применении ФЗТ не является основанием для перевода с одного препарата на другой.
 10. Тяжелые или опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения препарата ФЗТ, при введении которого данная реакция наблюдалась.
 11. Резкое прекращение ФЗТ, перерывы в ФЗТ нежелательны и могут привести к ухудшению состояния пациентов.
 12. При наличии рекомендации федерального лечебного учреждения о необходимости проведения ФЗТ нет необходимости ежегодно получать подобные рекомендации в федеральных лечебных учреждениях. Коррекция дозы препарата при изменении массы тела пациента может проводиться врачами как в федеральных лечебных учреждениях, так и в регионах.
 13. Довести до сведения медицинского сообщества основные положения клинических рекомендаций по лечению синдрома Хантера, касающиеся ФЗТ.

Председатели экспертного совета:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, д.м.н., профессор, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН;

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ;

Кузенкова Людмила Михайловна, д.м.н., профессор, начальник Центра детской психоневрологии, руководитель отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ;

Моисеев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, директор Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
2. Scarpa M, Almasy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:72–77. doi: 10.1186/1750-1172-6-72
3. Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymanska A, et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):82. doi: 10.1186/s13023-017-0635-z
4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–254. doi: 10.1001/jama.281.3.249
5. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267–277. doi: 10.1007/s00431-007-0635-4
6. Sampayo-Cordero M, Miguel-Huguet B, Pardo-Mateos A. Agreement between results of meta-analyses from case reports and clinical studies, regarding efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS-II). A new tool for evidence-based medicine in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):230. doi: 10.1186/s13023-019-1202-6
7. Bradley L, Haddow H, Palomaki G. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet Med*. 2017;19(11):1187–1201. doi: 10.1038/gim.2017.30
8. Guffon N, Heron B, Chabrol B. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:43. doi: 10.1186/s13023-015-0259-0
9. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010;33(4):589–604. doi: 10.1590/S1415-47572010005000093