

01 ноября 2018 г.

Международная конференция
«Реальный путь от научных разработок до лекарственных средств

**Вызовы рынка лекарственных средств,
биомедицинских клеточных продуктов.
Перспективные методы лечения
нервно-мышечных заболеваний**

Влодавец Дмитрий Владимирович

И.о. Руководителя Российского Детского Нервно-мышечного Центра,
Старший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Акад. Ю.Е. Вельтищева»
Доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» МЗ России
г. Москва

Слайд раскрытия интересов

- Эта лекция не поддерживается ни одной из фармацевтических компаний, производящих лекарственные препараты.
- Я являюсь Главным исследователем в нескольких международных клинических исследованиях (PTC Therapeutics, Roche, Novartis, Sarepta Therapeutics, Biogen).
- Я являюсь научным советником компании MARLIN Biotech (Россия).
- Вся информация, представленная на слайдах, взята из открытых источников.
- Ни один из перспективных препаратов для лечения нервно-мышечных заболеваний не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

«Новые» перспективные терапевтические ВОЗМОЖНОСТИ :

- Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна
- Спинальная мышечная атрофия *SMN1* (проксимальная, детская, 5q)
- Митохондриальные заболевания (синдром деплеции митохондриальной ДНК).

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна

- Заболевание названо в честь французского невропатолога **Гийома Бенджамина Амана Дюшенна** (Guillaume Benjamin Amand Duchenne), который впервые описал это заболевание в 1860 году.
- Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – самая распространенная форма ПМД.
- Частота заболеваемости ПМД Дюшенна 1:5000 новорожденных мальчиков
- Частота заболеваемости ПМД Беккера 1:20000 новорожденных мальчиков



Guillaume-Benjamin
Duchenne de Boulogne

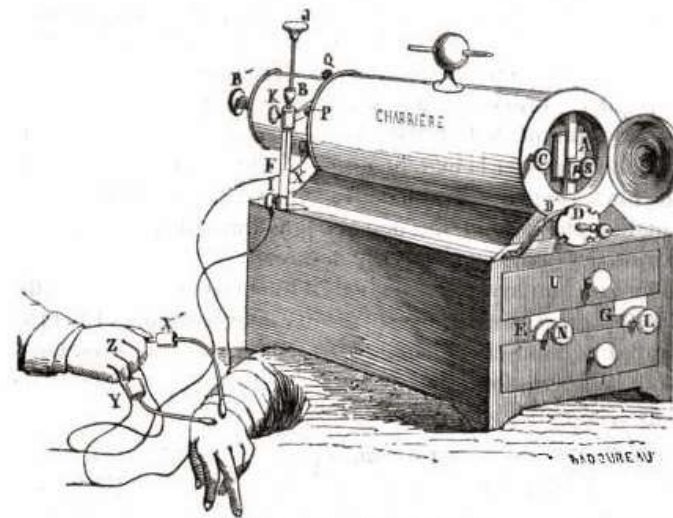
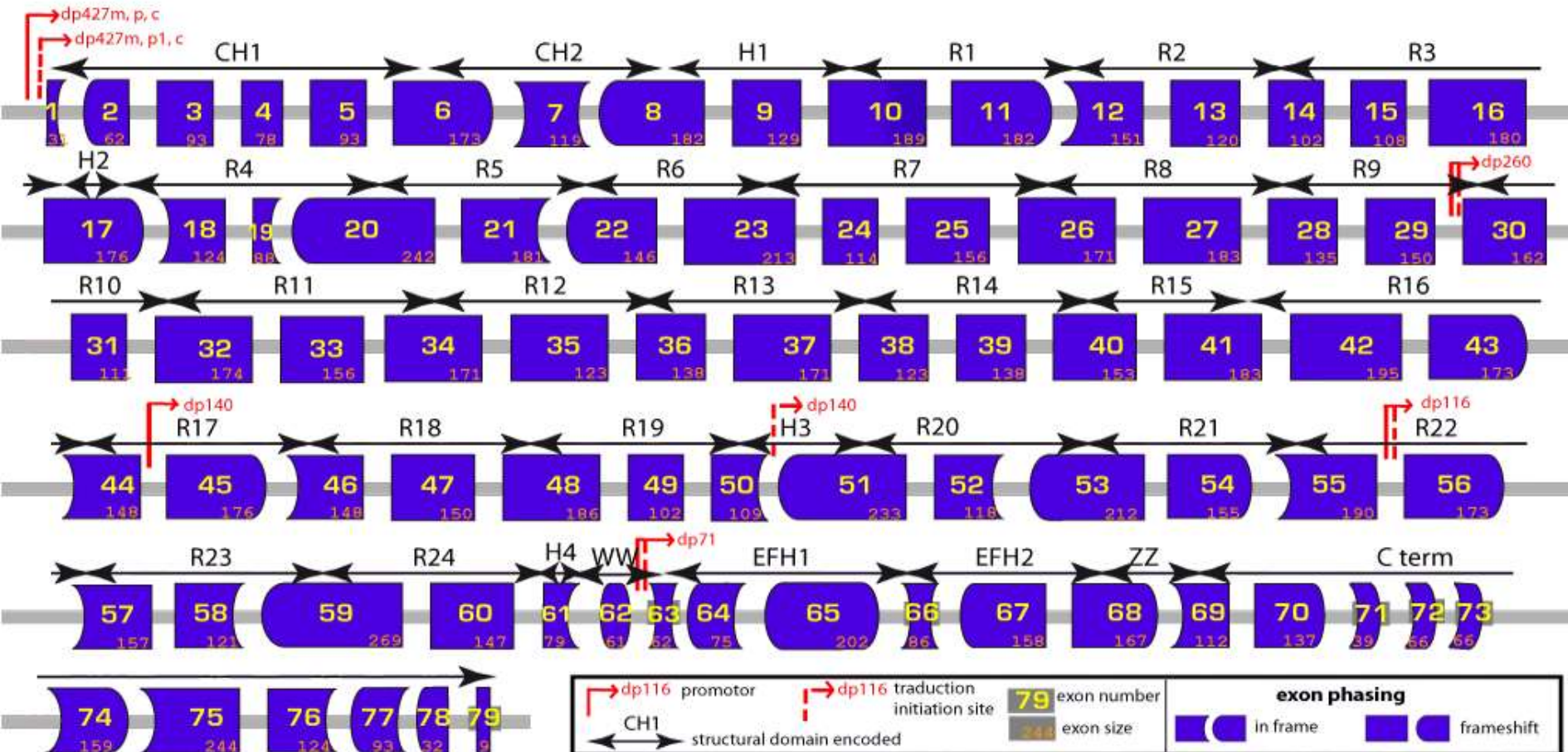


Fig. 45. Appareil perfectionné.

Структура гена *DMD*



Мутации в гене дистрофина

- Наиболее частые мутации – потеря 1 или более экзонов – 60-65% мутаций.
- Дупликации экзонов 5-7%.
- Точечные мутации - около 30% мутаций:
 - ✓ Миссенс мутации – 1%.
 - ✓ Глубокие интронные мутации – 5%.
 - ✓ Сплайсинговые мутации – до 30%.
 - ✓ Инсерции/дупликации – до 7%.
 - ✓ Нонсенс-мутации – до 35%.
 - ✓ Делеции 1 или нескольких нуклеотидов около 25%.

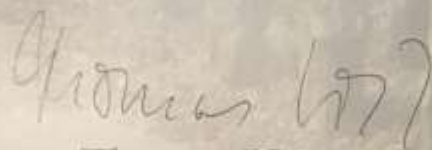
Генетическая база данных Российского Детского Нервно-мышечного Центра WMS 2017 03-07.10.2017 St. Malo, France Poster #105 «DMD Genetic Registry in Russia». Vlodavets D.V., et al. Elsevier Award Prize for best oral or poster presentation! WMS 2017		02.Apr.2016	22.Sep.2016	03.Apr.2017	01.Oct.2017	22.Oct.2018
	All patients	180	262	358	439	588
	DMD phenotype	174	251	343	403	524
	BMD phenotype	6	11	15	36	64
	No genetic data	29	55	77	82	38
	Patients with genetics	151	207	266	357	550
	Point mutations	32 (21,2%)	51 (24,64%)	67 (25,18%)	89 (24,92%)	177 (32,18%)
	STOP mutations	15 (9,9%)	22 (10,6%)	37 (13,9%)	46 (12,88%)	97 (17,64%)
	Duplications	20 (13,2%)	26 (12,56%)	43 (16,17%)	45 (12,60%)	57 (10,36%)
	Exon deletions (total)	99	130	156	177	316 (57,45%)
Applicable for Exon skipping:						
	Exon skipping 51	15 (9,9%)	23 (11,1%)	33 (12,4%)	44 (12,32%)	60 (10,9%)
	Exon skipping 45	12 (7,9%)	19 (9,18%)	22 (8,27%)	26 (7,28)	32 (5,81%)
	Exon skipping 53	6 (3,9%)	9 (4,35%)	16 (6,01%)	15 (4,2%)	31 (5,63%)
	Exon skipping 44	12 (7,9%)	12 (5,79%)	15 (5,64%)	16 (4,48%)	23 (4,18%)
	Exon skipping 52	5 (3,3%)	5 (2,4%)	6 (2,26%)	7 (1,96%)	8
	Exon skipping 50	0	1 (0,48%)	7 (2,63%)	9 (2,52%)	12 (2,18%)
	Exon skipping 43	0	0	0	0	1
	Exon skipping 55	2 (1,32%)	3 (1,45%)	4 (1,5%)	5 (1,4%)	6
	Exon skipping 8	1 (0,66%)	1 (0,48%)	2 (0,75%)	3 (0,84%)	6
	Exon skipping 17	0	0	0	0	3

Elsevier Award

presented to

Dmitry Vlodavets

**for the Best Oral or Poster Presentation
at the 22nd International Congress of WMS
Saint Malo, France, 3-7 October, 2017**



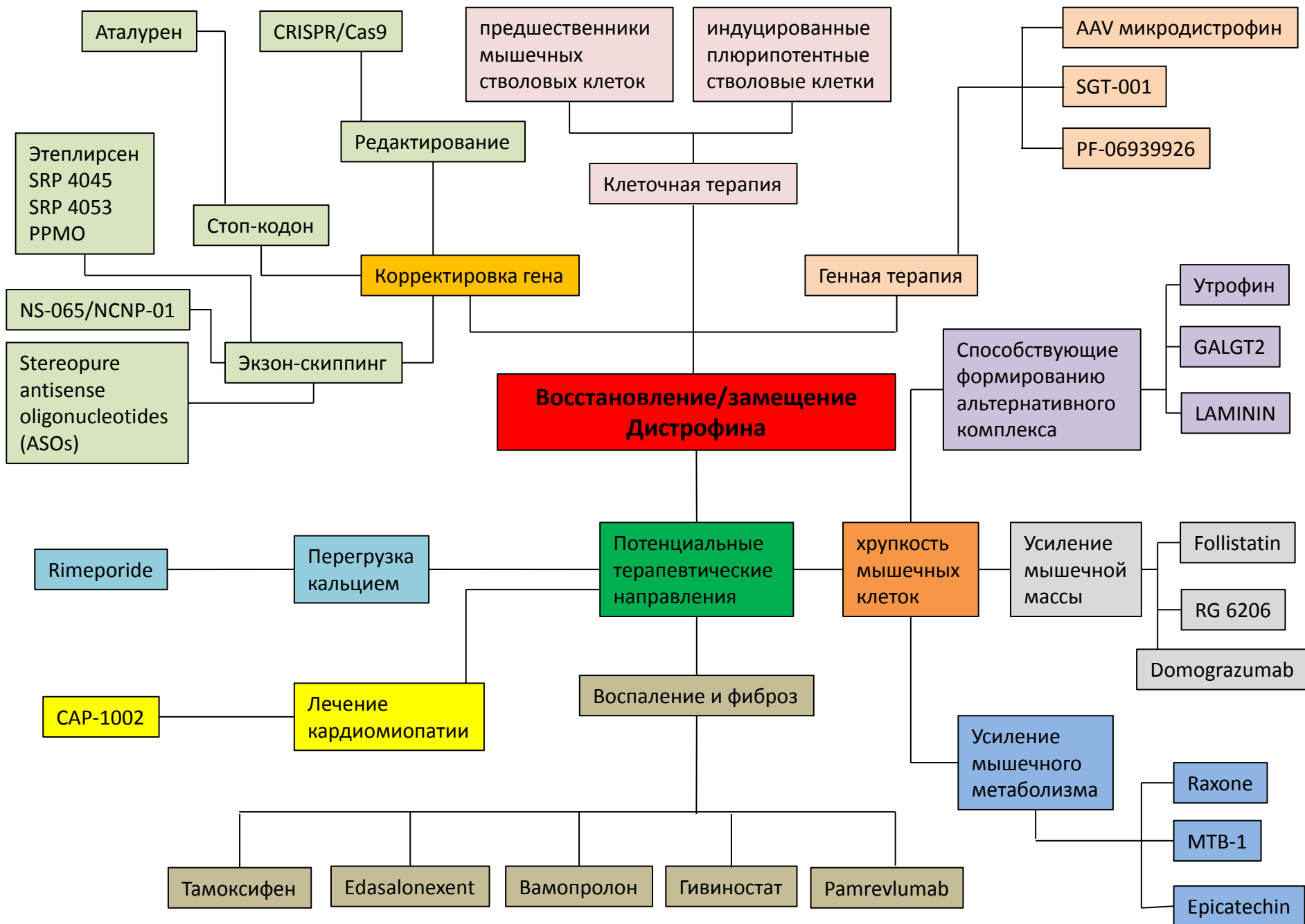
Thomas Voit
President, WMS



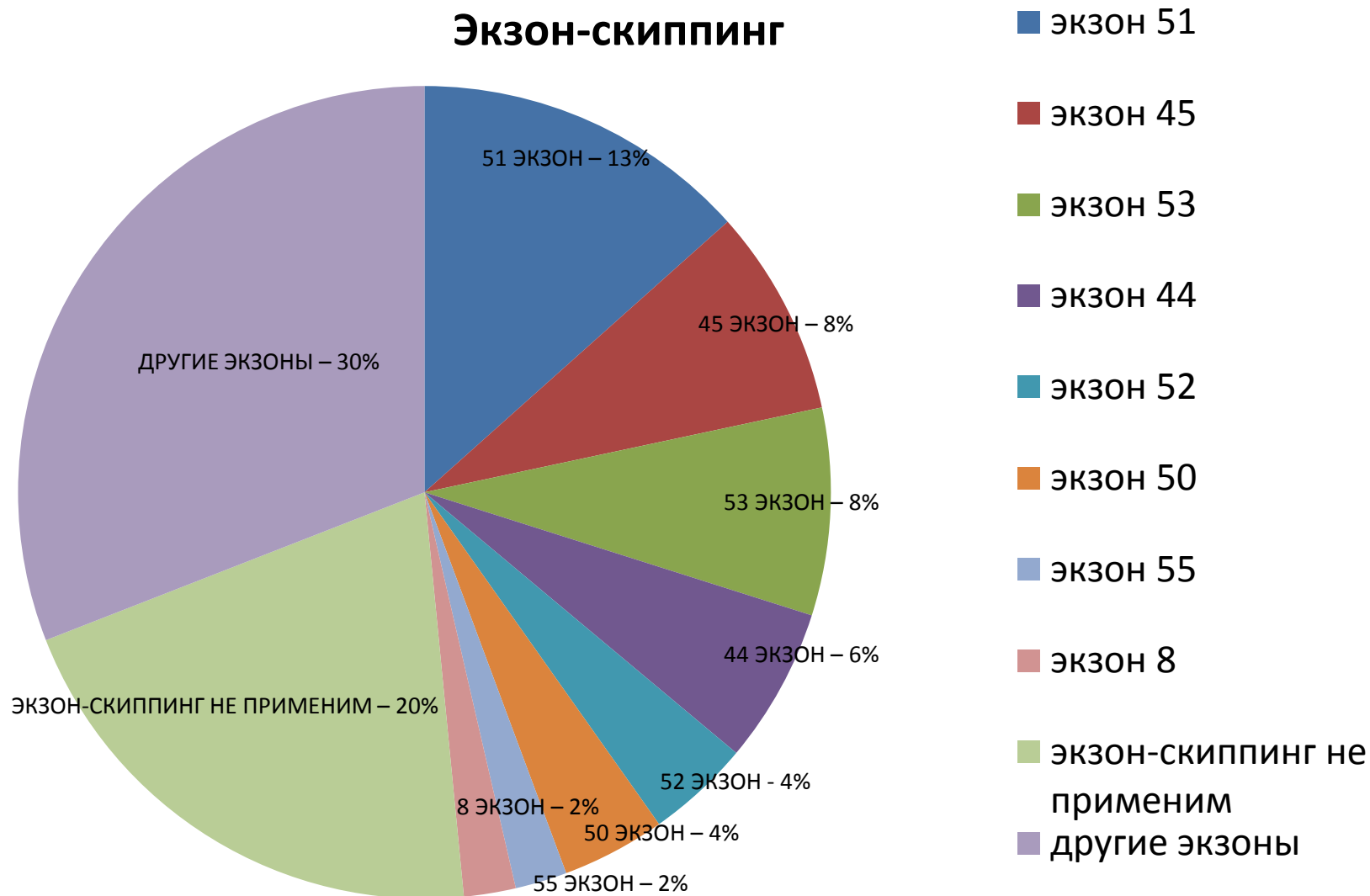
Peter Bakker
Publisher, Elsevier

«Стандартная» медикаментозная терапия:

- Глюкортикоидная терапия – продление самостоятельного хождения на 2-3-4 года.
- Преднизолон средняя дозировка 0,75 мг/кг/сут.
- Может применяться Дефлазакорт (Deflazacort) средняя дозировка 0,9-1,2 мг/кг/сут.
– (не зарегистрирован на территории России)
- Разные курсы: ежедневно, через день, 10 дней+ 10 дней-, и др.
- Показано раннее назначение ингибиторов АПФ для профилактики дилатационной кардиомиопатии.
- Показано раннее назначение селективных бета1-адреноблокаторов.
- Витамин Д3 1000-2000 МЕ/сутки



Теоретическая возможность применения ASO/PPMO для технологии экзон-скиппинга



Мутации, потенциально «чинимые» экзон-скиппингом

POTENTIALLY REPAIRABLE DELETION MUTATIONS	EXON SKIP
45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52, 52-63	51
51, 51-53, 51-55	50
12-44, 18-44, 44, 46-47, 46-48, 46-49, 46-51, 46-53, 46-55	45
10-52, 45-52, 47-52, 48-52, 49-52, 50-52, 52	53
10-43, 19-43, 30-43, 35-43, 36-43, 40-43, 42-43, 45, 45-54	44
3-7, 4-7, 5-7, 6-7	8
47-54, 48-54, 49-54, 50-54, 52-54, 54, 56, 56-62	55
2-6, 8-11, 8-17, 8-43, 8-45	7
53, 53-55, 53-57, 53-59, 53-60	52
12-16, 18, 18-20, 18-22, 18-25, 18-27, 18-29, 18-33, 18-36, 18-38, 18-41, 18-44	17

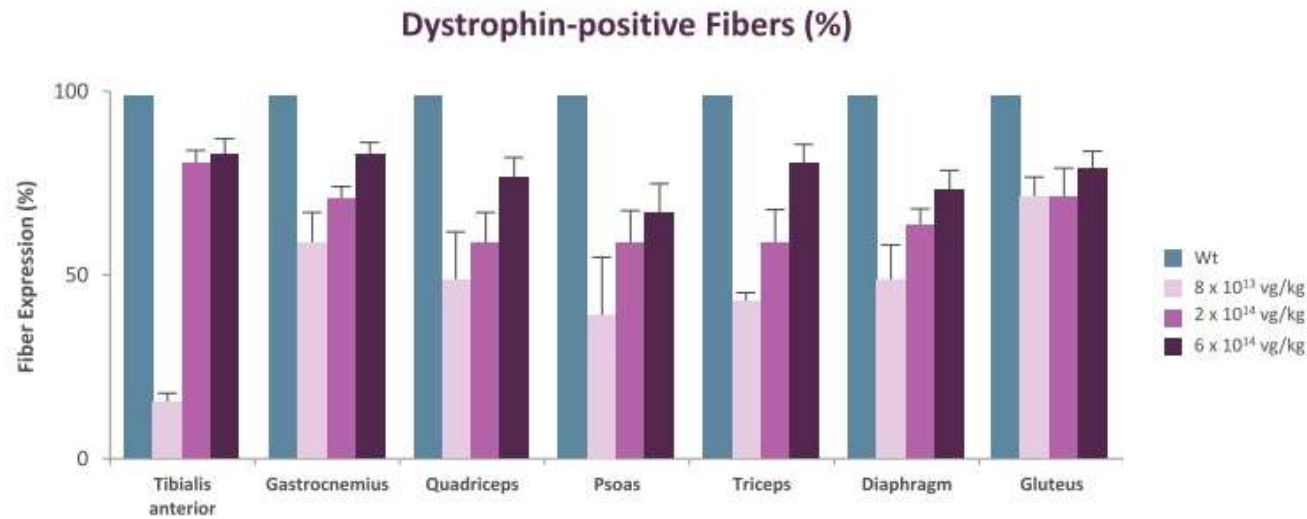
Exondys-51 (Eteplirsen)

- **Применимо к делециям экзонов:** 13-50, 29-50, 43-50, 45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52.
- **Sarepta Therapeutics (США)**
- Одобрен FDA (19.Sep.2016)
- В/в инъекция 30 мг/кг 1 раз в неделю.
- SareptAssist Patient Support
- Не прошел одобрение в Европе
- В России клинических испытаний не проводилось
- Препарат Exondys-51 не зарегистрирован в РФ

Sarepta Therapeutics (CША)



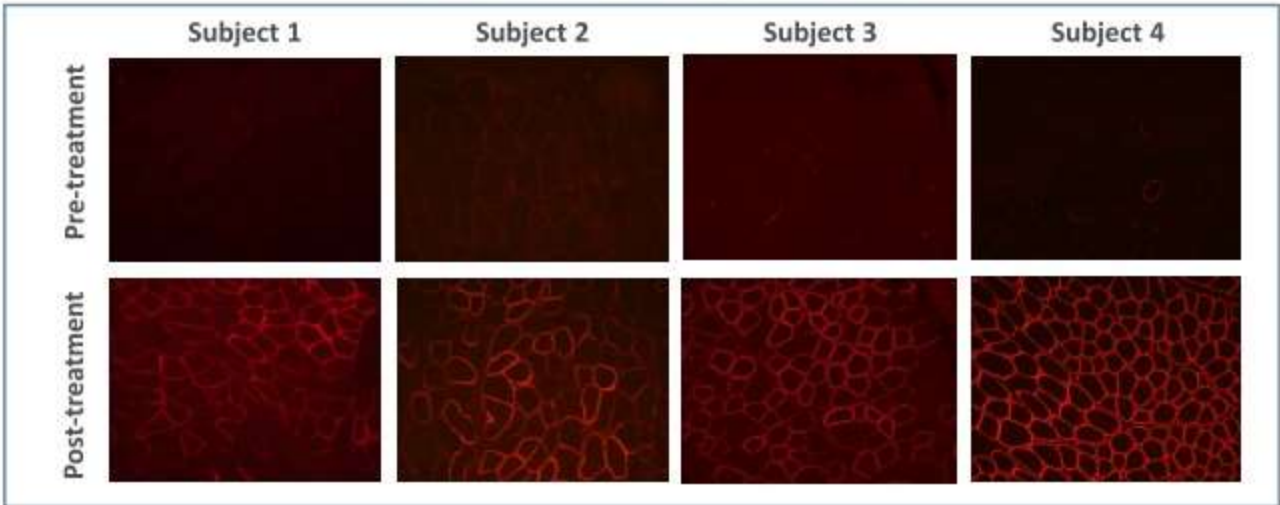
AAVrh74.MHCK7.Micro-dystrophin Widespread Expression after Gene Delivery in *mdx* Mice



Clinical Biopsies Taken from the Gastrocnemius

Micro-dystrophin Expression (IHC)

Normal Control



	Intensity	Percentage of Dystrophin-positive Fibers
Mean (n=4)	96.0%	81.2%

Точечные мутации (Frameshift)

- Приводят к нарушению (сдвигу) рамки считывания

ВОТ ДЕД ЖИЛ СТО ЛЕТ ЭТО ВЕК ЕГО СЫН ПИЛ РОМ ИЛИ НЕТ

Происходит точечная мутация → О

ВОТ ДЕД ЖИЛ СТО ЛЕТ ЭТО ВЕК ЕГО СЫН ПИЛ РОМ ИЛИ НЕТ



Сдвиг рамки считывания

ВОТ ДЕД ЖИЛ СТЛ ЕТЭ ТОВ ЕКЕ ГОС ЫНП ИЛР ОМИ ЛИН ЕТ

СТОП

Нарушается смысл предложения – изменяется последовательность аминокислот в синтезируемом белке.

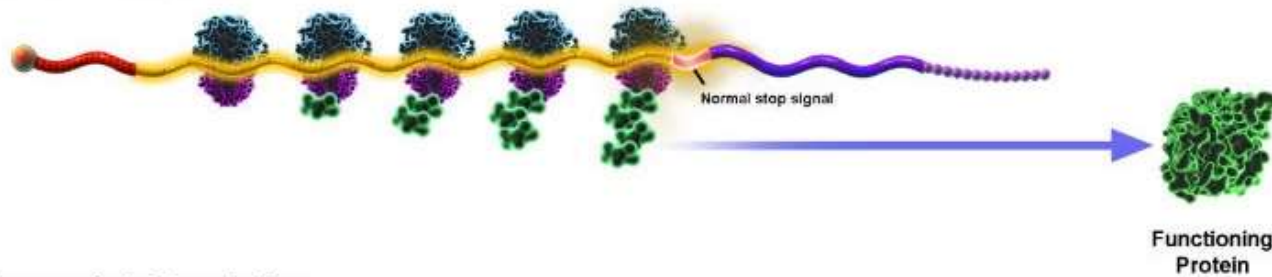
- Стоп-кодоны UAA, UAG, UGA

ВОТ ДЕД ЖИЛ СТЛ - **СТОП** - синтез белка остановлен

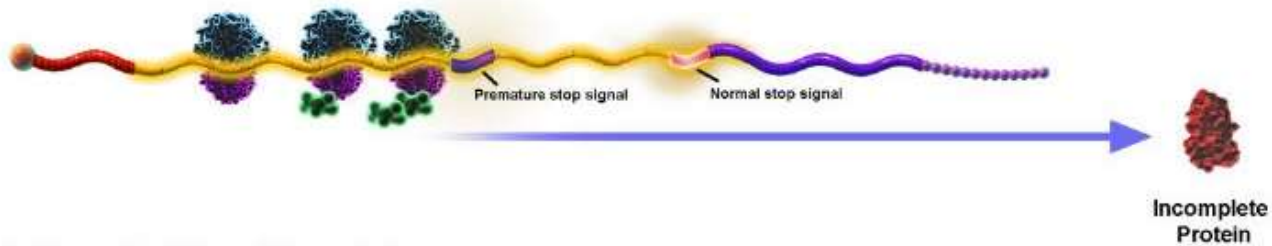
Translarna или Ataluren (PTC Therapeutics)

Подходят только пациенты со стоп-мутациями (до 10%)

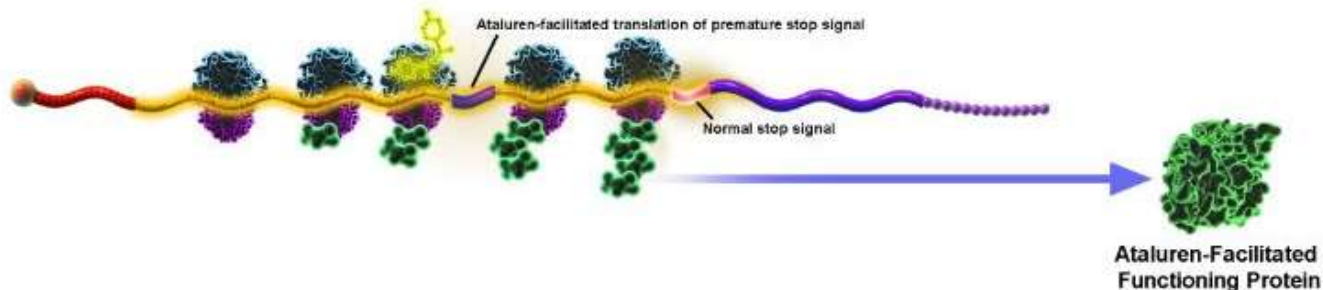
Normal Translation



Incomplete Translation



Ataluren-Facilitated Translation

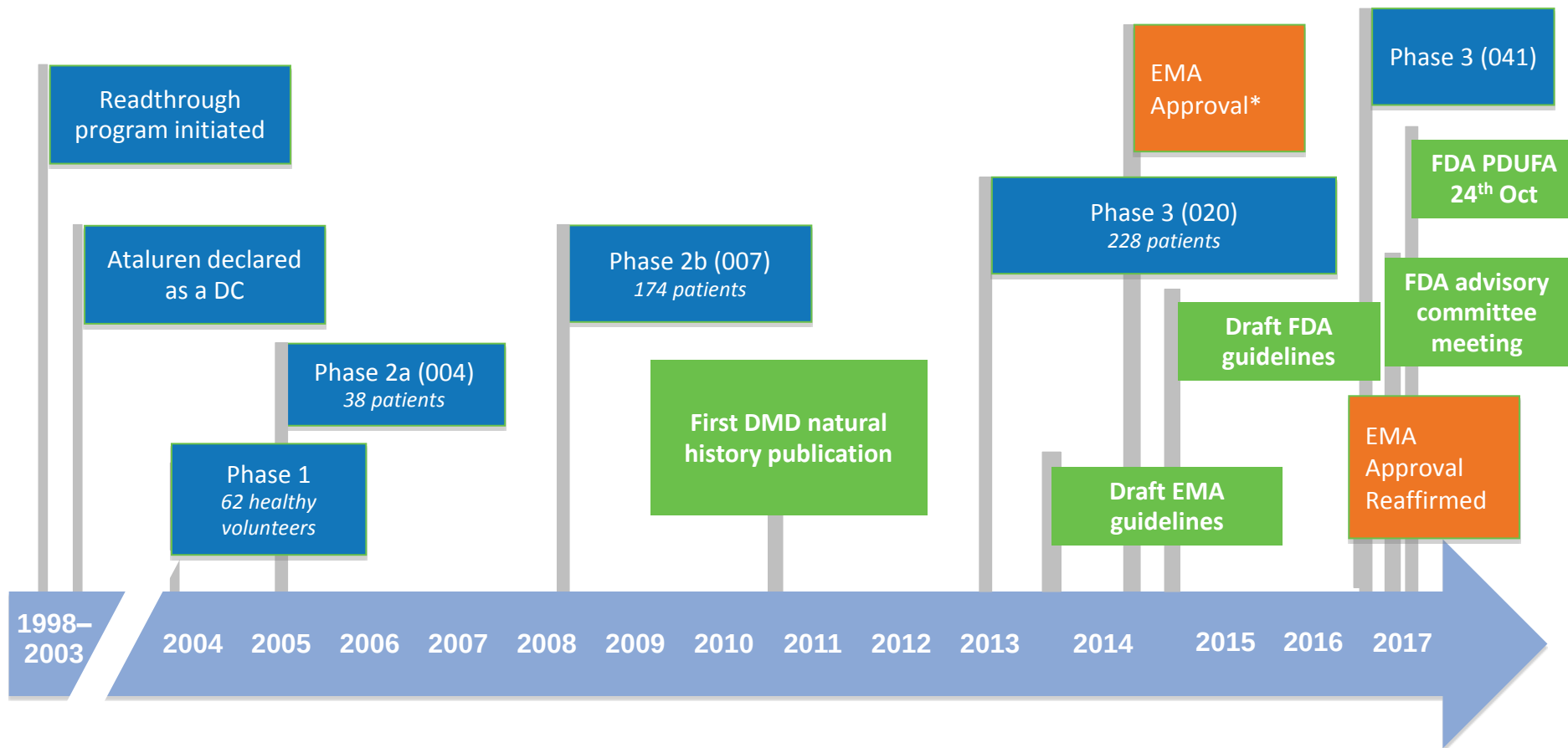


Стоимость лечения пациента с ПМД Дюшенна весом ~ 25 кг составляет 600 000 Euro/год

Препарат Translarna не зарегистрирован на территории РФ!

Влодавец Дмитрий Владимирович

История изучения Аталурена (Ataluren)



*Subject to annual review and renewal by the EMA and the European Commission, respectively

DC, development candidate; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; PDUFA, Prescription Drug User Fee Act



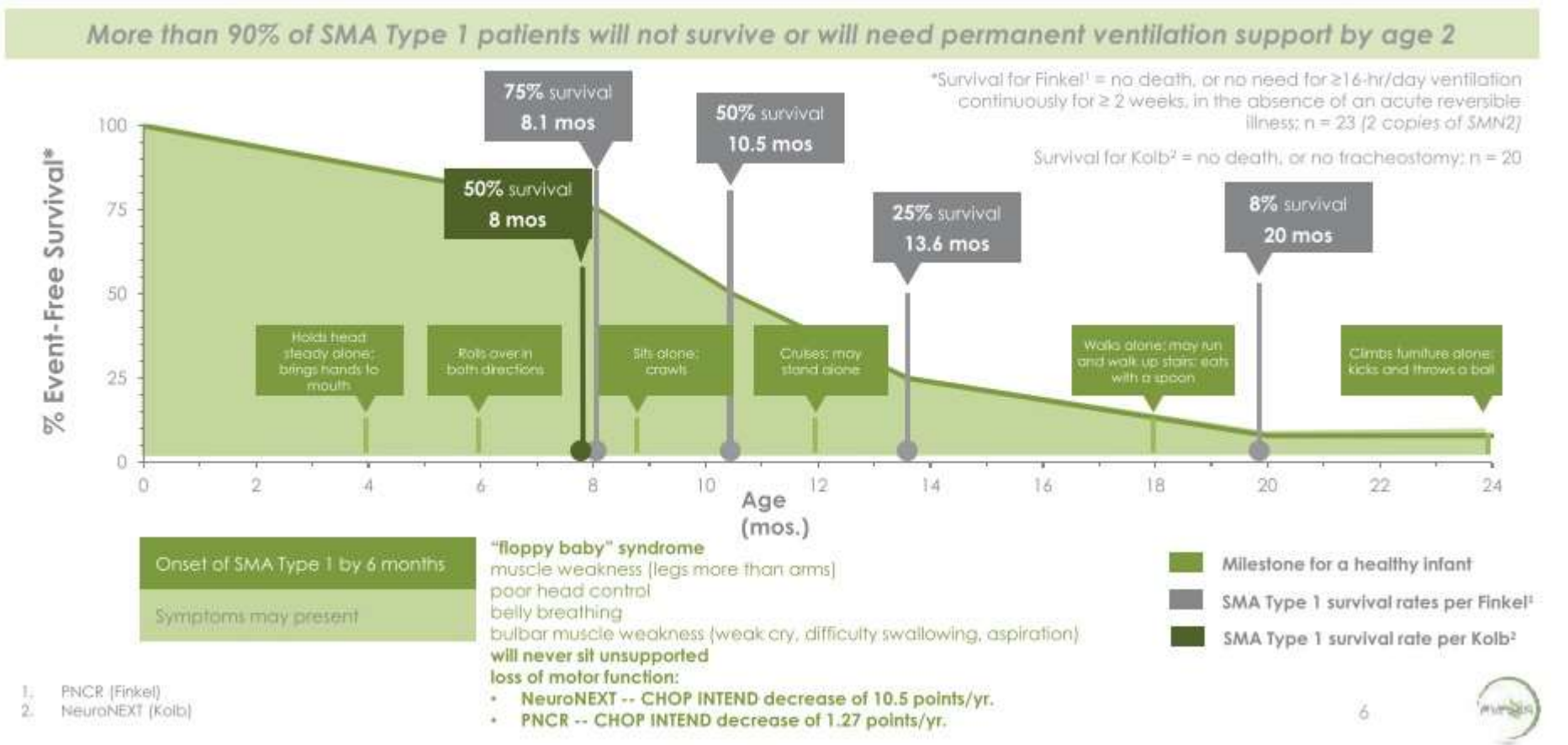
Спинальные мышечные атрофии
– группа клинически и
генетически гетерогенных
наследственных заболеваний,
вызванных прогрессирующей
дегенерацией мотонейронов
передних рогов спинного мозга.

Классификация часто встречающихся спинальных мышечных атрофий, связанных с делециями в гене ***SMN1*** основывается на возрасте начала и характере клинических проявлений.

Тип СМА	Возраст дебюта заболевания	Максимальная функция	Естественный возраст наступления смерти	Типичные проявления
Тип 1 Болезнь Верднига-Гоффмана	0-6 месяцев	Не сидит	До 2-х лет	Глубокая слабость и гипотония, трудности контроля головы, слабый крик и кашель, трудность глотания и выделения слюны, осложненное течение заболеваний из-за дыхательной недостаточности и аспирационной пневмонии
Тип 2 Хронический инфантильный (Болезнь Дубовица)	6-18 месяцев	Не стоит	Более 2-х лет	Задержка моторного развития и набора веса, слабый кашель, тремор рук, тремор рук, контрактуры и сколиоз
Тип 3 Болезнь Кугельберга-Веландер	Старше 18 месяцев	Стоит и ходит	Зрелый возраст	Мышечная слабость различной степени выраженности, крампи, контрактуры и гипермобильность суставов, потеря способности ходить с некоторого момента жизни
Тип 4 Поздний	В подростковом или взрослом возрасте	Могут потерять способность к самостоятельному передвижению	Зрелый возраст	Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, снижение сухожильных рефлексов, фасцикуляции

Естественный ход течения спинальной мышечной атрофии 1 типа

Natural History of SMA Type 1



Генетические изменения при СМА

КАЖДЫЙ
40



Каждый 40 житель нашей планеты - здоровый носитель заболевания

10 000



Каждый 10000 младенец в мире рождается с таким диагнозом

25%



Вероятность рождения ребенка со СМА у двух носителей

300



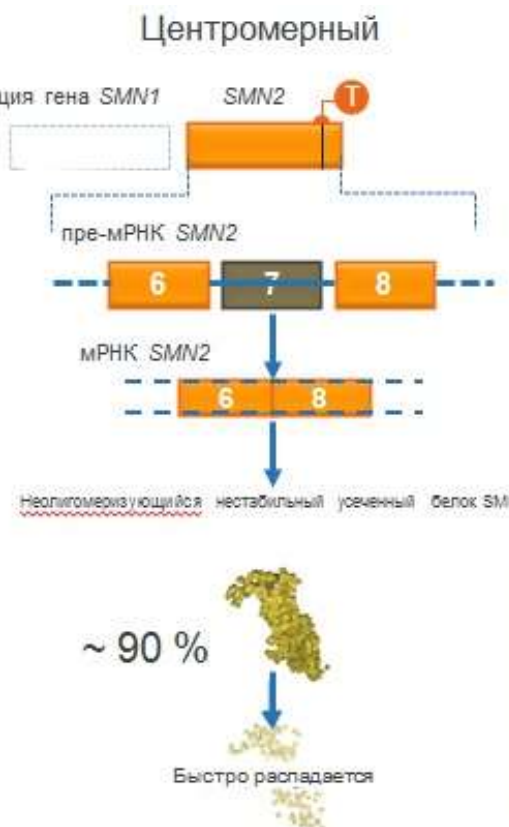
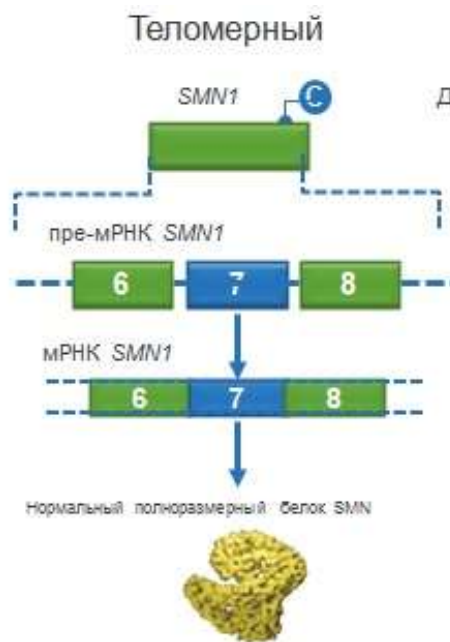
В России рождается 300 детей со СМА каждый год

~7000



В России приблизительно 5000-7000 человек со СМА

- В геноме человека содержится множество копий гена *SMN*: одна копия гена *SMN1* (теломерная) и несколько копий гена *SMN2* (центромерных)¹
- У 95–98 % пациентов с СМА наблюдаются нарушения в гене *SMN1* в результате делеции, перестройки или мутации²
- Ген *SMN2* кодирует усеченную изоформу мРНК¹
 - В результате C > T нуклеотидного перехода в мРНК *SMN2* образуется нефункциональный неустойчивый белок (SMNΔ7)¹
- Примерно 10 % пре-мРНК *SMN2* подвергаются надлежащему сплайсингу с образованием полноразмерного белка SMN³
- Степень тяжести СМА коррелирует с числом копий гена *SMN2* в геноме¹



Спинальные мышечные атрофии (*SMN1*)

Данные регистра БФ «Семьи СМА» (на сентябрь 2018 г.): **626** пациентов

- СМА 1 типа (Болезнь Верднига-Гоффманна) – **128** пациентов (21,4%);
- СМА 2 типа (Болезнь Дубовитца) – **310** пациентов (51,7%);
- СМА 3 типа (Болезнь Кугельберга-Веландер) – **161** пациентов (26,8%).
- Дистальная форма СМА – 26 пациентов (18 из них не генотипированы).
- Только **218** пациентам было проведено исследование количества копий псевдогена *SMN2*.
- 0 пациентов обследовано на различные модификаторы заболевания (например, полиморфизм с.859G>C и др.).
- У **8** пациентов была выявлена делеция 7 экзона в гетерозиготном состоянии в гене *SMN1* +1 точечная мутация в гене *SMN1*.
- Пациенты из регистра набираются в различные международные клинические исследования, проводимые в НИКИ Педиатрии (РНИМУ)

	 AVXS-101	 SPINRAZA® (nusinersen)	 branaplam	   RG7916	 olesoxime	 CK-2127107
Механизм	Повышают SMN белок				Не влияют на SMN белок	
Стратегия	Внедрение гена SMN	SMN2 Сплайсинг модулятор			Нейропротектор	Мышечный активатор
Тип препарата	Генная терапия	Антисенс олигонуклеотиды	Малые молекулы			
Метод доставки	В/в	Инtrate-кально	Перорально			
Дозирование	Однократно	4 загрузочные дозы, затем 1р/4 мес	1 р/нед.	1 р/день		2 р/день
Распределение	Системное	Только ЦНС	Системное			
Текущие показания	Тип I	Все типы	Тип I	Типы I-III	Типы II-III	Типы II-IV

Владеев Дмитрий Владимирович

Препарат Spinraza (Nusinersen)

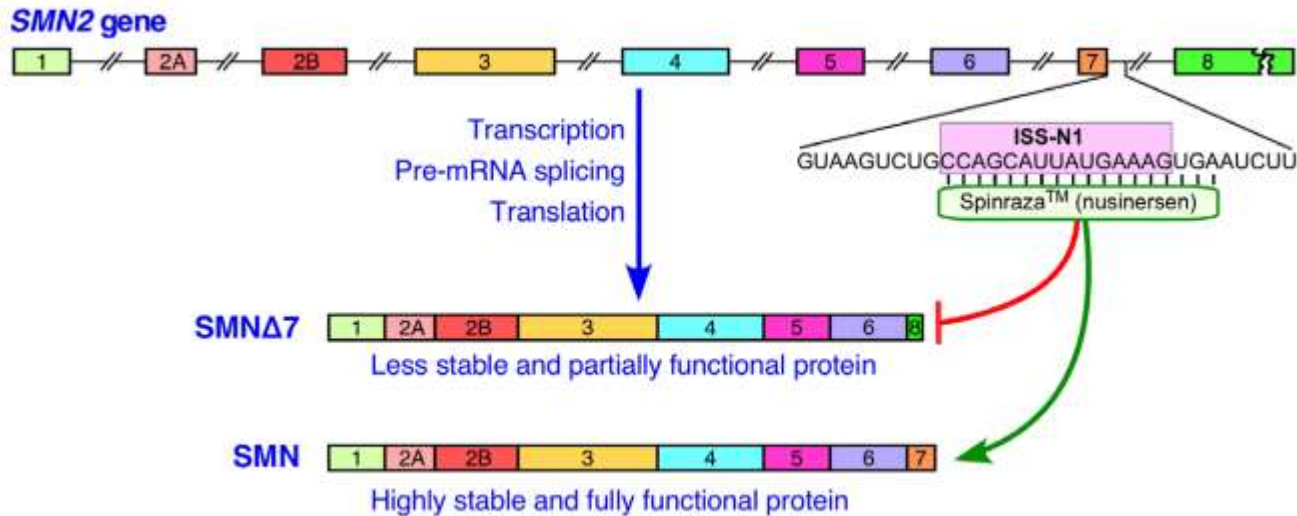
- Олигонуклеотид, стимулирующий выработку белка SMN.
- Выпускается препарат во флаконах с объемом лекарственного раствора 5 мл, предназначенного для интратекального введения (непосредственно в спинномозговой канал).
- Дозировка действующего вещества — 2,4 мг в 1 мл раствора (или 12 мг на весь флакон медикамента).
- Кратность введения: 1-й день, 15-й день, 30-й день, 60-й день, потом поддерживающая доза вводится каждые 4 месяца.
- Пациент находится на поддерживающей терапии пожизненно.
- Одобрен в декабре 2016 года FDA для лечения любых форм спинальных мышечных атрофий.
- Одобрен в Европейском союзе
- Стоимость лечения в США составляет (1):
 - 750 000 \$ - за первый год
 - 375 000 \$ - за 2-й и последующие годы
- Препарат Spinraza не одобрен на территории России.



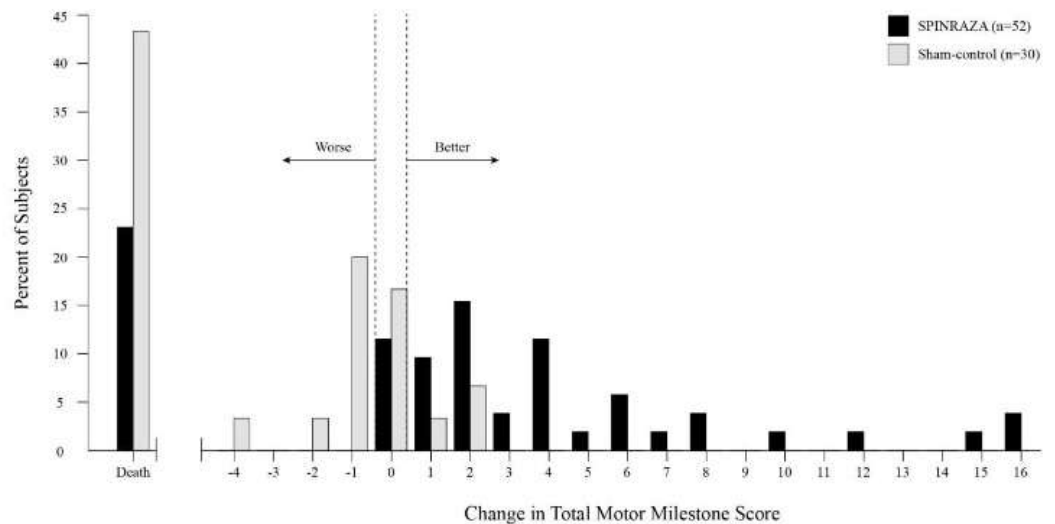
1 упаковка – 125 000\$

(1) <http://www.cbsnews.com/news/the-cost-of-biogens-new-drug-spinraza-750000-per-patient/>

Механизм действия олигонуклеотидов



Baseline HINE Score (HINE) by Percent of Subjects in the Interim Efficacy Set*



*For subjects who were alive and ongoing in the study, the change in total motor milestone score was calculated at the later of Day 183, Day 302, or Day 394.



FIREFISH



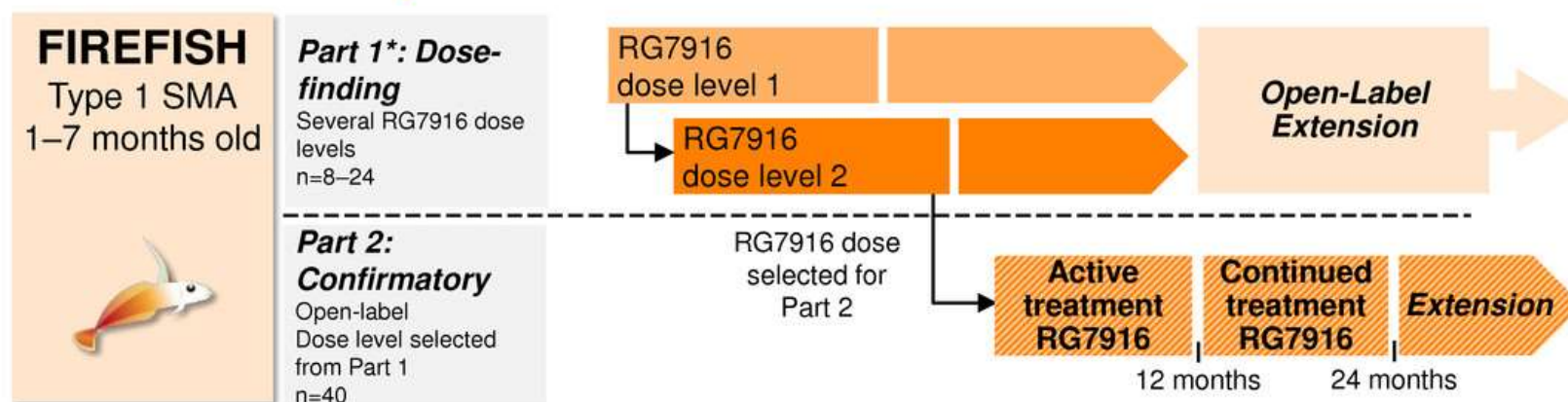
SUNFISH

- Открытое многоцентровое исследование, разделенное на 2 части с непосредственным переходом одной в другую для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности препарата R07034067 у младенцев со спинальной мышечной атрофией типа 1» II фаза (BP39056) FIREFISH
- Многоцентровое рандомизированное плацебо контролируемое двойное слепое исследование, разделенное на 2 части с непосредственным переходом одной в другую для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности препарата R07034067 у пациентов со спинальной мышечной атрофией типа 2 и 3. II фаза (BP39055) SUNFISH

Рисдиплам



FIREFISH: Study overview



Key inclusion criteria

- Genetic confirmation of homozygous deletion or compound heterozygosity predictive of loss of function of SMN1
- Clinical history, signs or symptoms attributable to SMA type 1 after 28 days but prior to 3 months
- Adequate nutrition at time of enrolment and willing to consider tube if required
- Two SMN2 gene copies (confirmed by central testing during screening)

Key exclusion criteria

- Concomitant or previous participation in a SMN2 targeting or gene therapy study
- Invasive ventilation or tracheostomy
- Awake non-invasive ventilation or with awake hypoxemia ($\text{SaO}_2 < 95\%$) with or without ventilator support
- Hospitalization for pulmonary event within the last 2 months, or planned at the time of screening
- Recent history (< 1 year) of ophthalmological disease

Detailed study information:

clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482

www.roche-sma-clinicaltrials.com

*Comprises minimum two dose-ranging cohorts; Patients to be enrolled in a stepwise fashion based on PK findings to minimize exposure.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482>, accessed Jan 2018.



in collaboration with



and



© 2018 F. Hoffmann-La Roche Ltd. All rights reserved.

Влодавец Дмитрий Владимирович

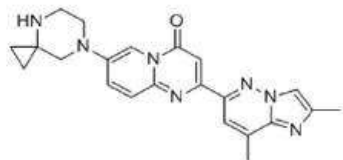
Рисдиплам



Risdiplam in spinal muscular atrophy (SMA)

Early positive efficacy data from Ph II/III study in babies

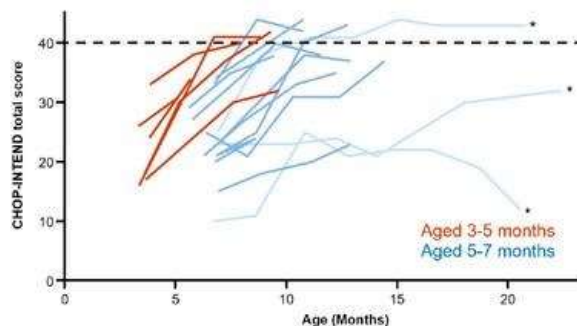
SMN2 splicing modifier



- Oral and systemically available SMN2 splicing modifier
- Durably increases SMN protein both in the CNS and in the periphery
- Potentially best in class efficacy profile
- To date well tolerated at all doses assessed

Phase II/III (FIREFISH) interim Part 1 data in Type 1 SMA:

CHOP-INTEND Score: Individual Patient Plots



Median change from baseline in CHOP-INTEND Score

	Aged 3-5 months	Aged 5-7 months	Overall
Day 56	8.0 (n=6)	4.5 (n=14)	5.5 (n=20)
Day 119	13.5 (n=4)	11.0 (n=12)	12.5 (n=16)
Day 182	20.5 (n=2)	11.0 (n=9)	14.0 (n=11)

- 94% of patients treated for a minimum of 4 months had at least a 4-point improvement
- No patients have lost the ability to swallow or reached permanent ventilation
- Broadest clinical program including Type 1 to 3; Presymptomatic study starting in 2018
- Potential NME filing in 2019

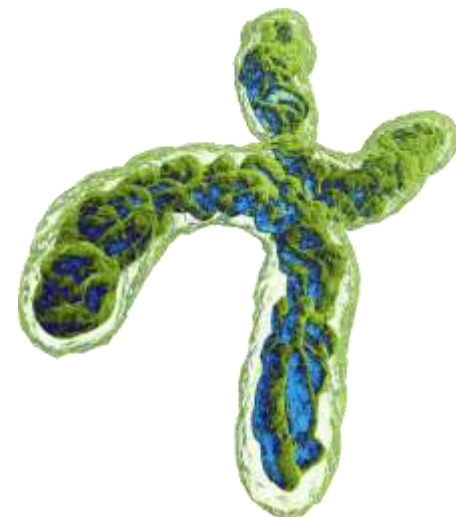
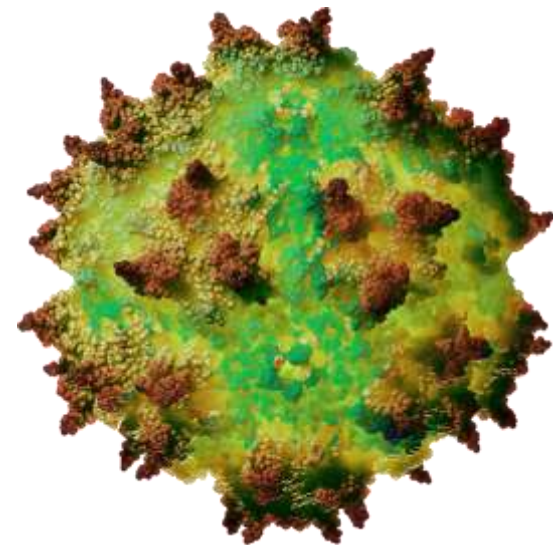
Risdiplam in collaboration with PTC Therapeutics and the SMA Foundation; Khwaja O. et al., CureSMA 2018; SMA=spinal muscular atrophy; CHOP-INTEND=Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (16-item 64-point motor assessment designed specifically to evaluate the motor skills of infants with SMA); * Patients started on low starting dose

Бранаплам

- CLM1070X2201 (Новартис, Швейцария)
- Международное клиническое испытание:
- Открытое, состоящее из нескольких частей, исследование первого применения у человека препарата LM1070 для приема внутрь у младенцев со спинальной мышечной атрофией 1 типа (I/II фаза).

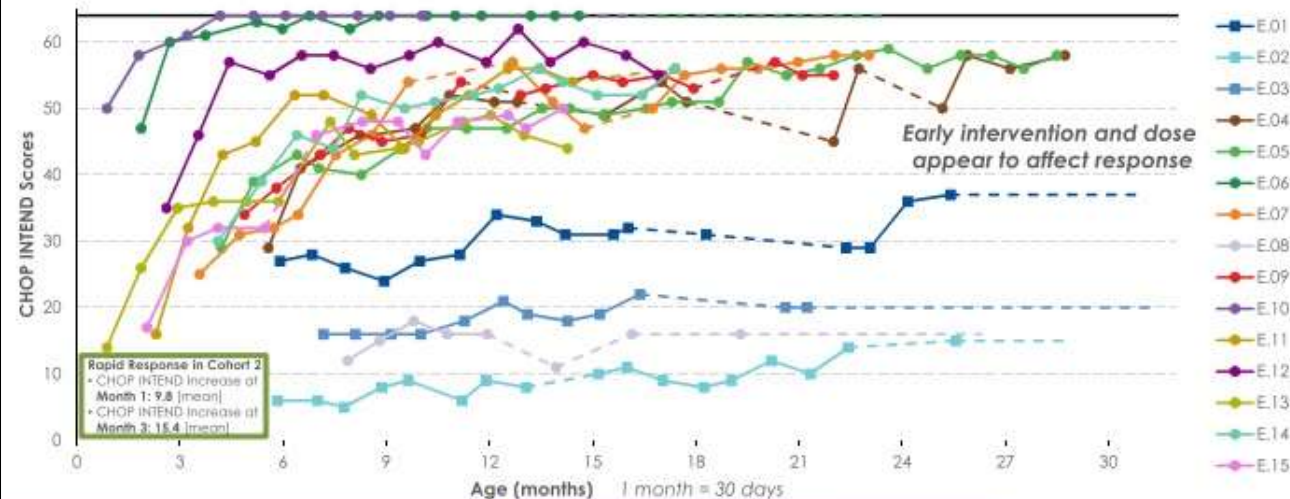
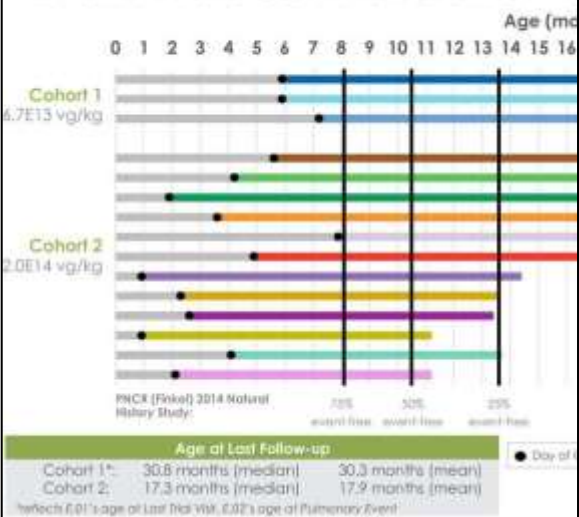
Перспективные разработки

- AveXis (США) (AVXS-101)
- Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion NCT03306277
- AveXis представил данные по Фазе 1 Клинического протокола AVXS-101 у пациентов со СМА 1 типа на Международном Конгрессе Мирового Мышечного Сообщества (World Muscle Society 2017)
 - Все пациенты дожили до 20 месячного возраста
 - 9 из 12 пациентов (75%) смогли сидеть 30 секунд или более.
 - 11 из 12 (92%) пациентов смогли контролировать голову и сидеть с поддержкой.
 - 2 пациента смогли переворачиваться, стоять и ходить.
 - 8 из 12 пациентов могут разговаривать.
 - Пациенты, которые были независимы от ИВЛ и/или питанию через гастростому к 20 января 2017 по-прежнему в них не нуждаются.



Event-Free Survival Data – S

CHOP INTEND vs. Age – January 20, 2017



Event-Free Survival Data

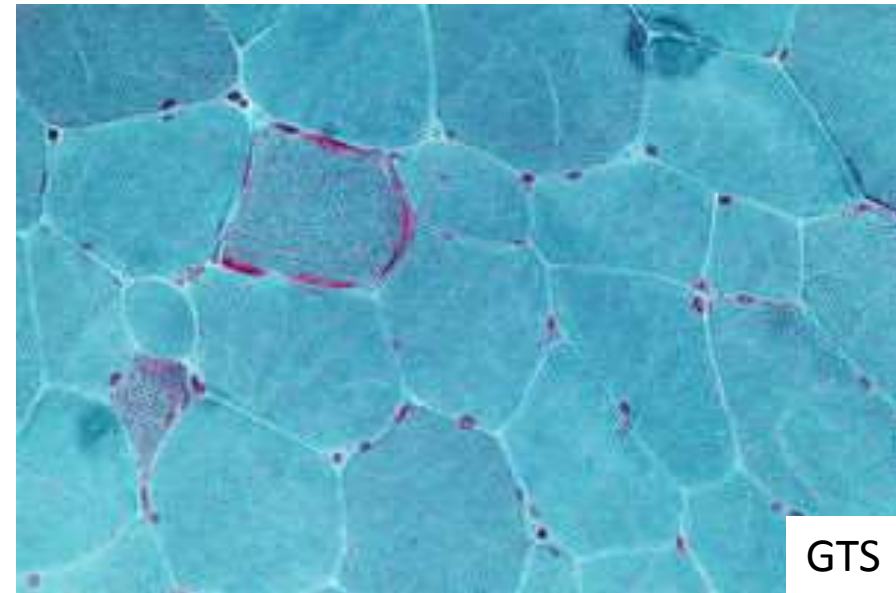


COHORT 1 (n=3)	COHORT 2 (n=12)	Dashed line denotes missed or partial CHOP-INTEND assessments
Baseline Age (months): 5.9 [median], 6.3 [mean]	Baseline Age (months): 3.1 [median], 3.4 [mean]	
Current Age (months): 30.8 [median], 30.4 [mean]	Current Age (months): 20.2 [median], 20.7 [mean]	
Mean CHOP INTEND Increase: 7.7 points	Mean CHOP INTEND Increase: 24.7 points	

SURVIVAL DATA
• 9/9 reached 20 mo. event-free (8% PNCR)
• 15/15 reached 13.6 mo. event-free (25% PNCR)
• 15/15 reached 10.5 mo. event-free (50% PNCR)
• 15/15 reached 8.1 mo. event-free (75% PNCR)

Митохондриальные заболевания

- Синдром MELAS
- Синдром MERRF
- Синдром NARP
- Синдром Лея (Ли)
- Синдром Кернса-Сейра
- Митохондриальная миопатия
- Сахарный диабет и глухота (Синдром DAD)
- Наследственная оптическая невропатия Лебера
- Синдром деплеции митохондриальной ДНК
- Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (MNGIE)
- Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга и спинного мозга и повышенным уровнем лактата



Эпидемиология митохондриальных заболеваний

- Частота рождаемости 1 на 4 000 новорожденных (США).
- Каждый год «заболевает» тем или иным митохондриальным заболеванием в США до 4 000 человек (*).

* [The Mitochondrial and Metabolic Disease Center](#) (США)

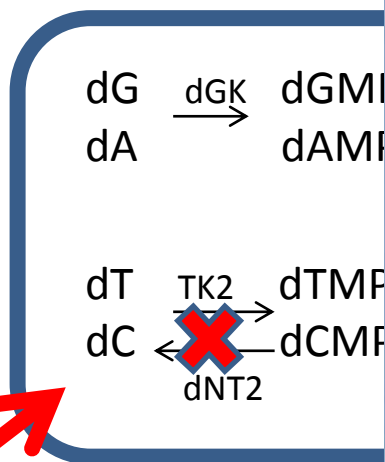
Терапевтические направления лечения митохондриальных заболеваний

- «Митохондриальные коктейли» 1990-2000-е гг.
 - L-карнитин
 - Коэнзим Q10
 - Витамины группы В
- С 2007 года проводятся экспериментальные работы по лечению **нуклеозидами** (1,2)
 - Тимидин
 - Дезоксицитидин, дезокситимидин и др.
 - Группа из 30 пациентов успешно получает лечение более 1 года.
 - Стоимость приема нуклеозидов может составлять 30 000 руб./день!
 - Нуклеозиды не зарегистрированы на территории РФ как лекарственные препараты!

1. Tanaka M, Nishigaki Y, Fuku N, Ibi T, Sahashi K, Koga Y (2007). "Therapeutic potential of pyruvate therapy for mitochondrial diseases". *Mitochondrion*. **7** (6): 399–401.

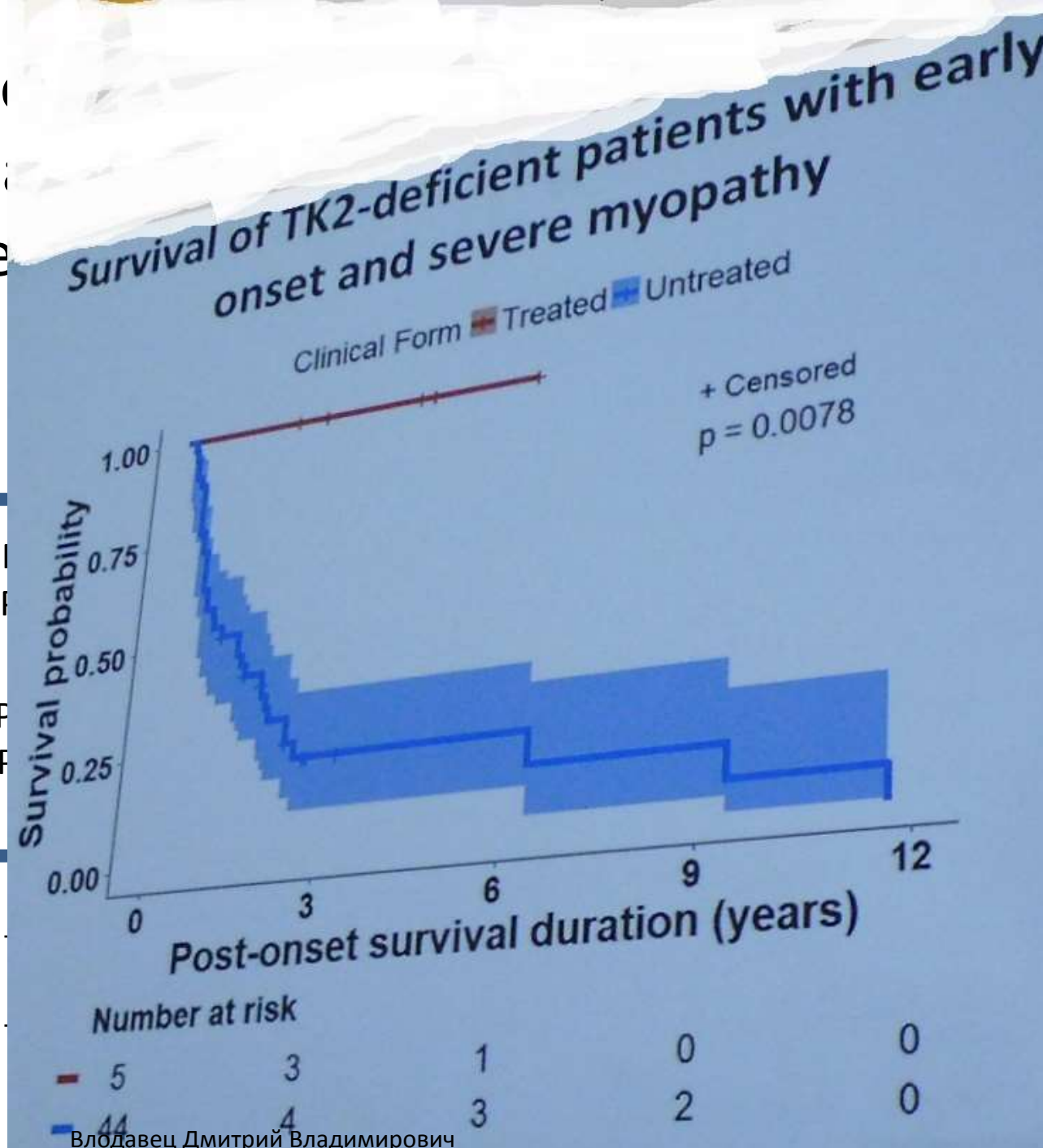
2. Frantz MC, Wipf P. «Mitochondria as a target in treatment». *Environ Mol Mutagen*. 2010 Jun;51(5):462-75.

Дезоксинуклеотидная терапия субстратного дефицита в синдроме де Митохондриал



dT & dC

dT
dC



Выводы

- Появляются первые препараты в области лечения нервно-мышечных заболеваний.
- На их разработку фармкомпании тратят миллиарды (долларов, евро...).
 - Завышенные требования регуляторов (FDA, EMA)
 - Мультицентровые клинические испытания
 - Вывод препаратов на рынок
- Стоимость препаратов, выходящих на рынок «зашкаливает» за рамки «здорового смысла»
- Вызов профессиональному научному сообществу, Министерству Здравоохранения РФ, пациентским организациям, пациентам (их родителям, семьям).



Pirogov Russian National
Research Medical University
(RNRMU)



Спасибо за внимание!

Контактная информация:

Влодавец Дмитрий Владимирович

mityaus@gmail.com

8-905-744-61-03