



# Синдром Хантера

## Основная информация

Информация предназначена исключительно  
для медицинских работников

# Идурсульфаз бета (Хантераза)

## Общая информация

*Идурсульфаз бета* является рекомбинантным протеином, получаемым биотехнологическим методом на культуре генномодифицированных клеток яичников китайского хомячка (CHO DG44)

В процессе выделения из культуральной среды идурсульфаз бета подвергается серии последовательных этапов отчистки, что позволяет признать *идурсульфазу бета* *высокоочищенной рекомбинантной формой* естественного человеческого лизосомального энзима идуронат-2-сульфатазы



# Идурсульфаз бета (Хантераза)

## Общая информация

Оригинальный препарат

Показан для длительного лечения больных с синдромом Хантера (МПС II типа) в качестве ферментозаместительной терапии

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 2 мг\мл 3 мл во флаконе

Режим дозирования- 0,5 мг\кг веса пациента

Включен в программу 12 высокзатратных нозологий (Постановление правительства от 26.11.2018 № 1416)

Включен в перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (утвержден распоряжением Правительства от 10.12.2017 № 2738-р)

Включен в Стандарты специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе II типа ( утверждены приказом Минздрава России от 29.12.2018 № 951н)

Включен в проект Медицинских клинических рекомендации для лечения мукополисахаридозов II типа у детей

Хантераза, МНН- Идурсульфаз бета, РУ ЛП 004673 от 25.01.2018

ООО «Нанолек»

[https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3334face-2652-45a4-8b41-ebcc7d203459&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3334face-2652-45a4-8b41-ebcc7d203459&t=)



# Идурсульфаз бета (Хантераза)

## Клинические исследования

Фаза КИ	№ КИ в ГринКросс	№ КИ международ- ный	Стадия КИ	Ссылка на сайте clinicaltrials.gov
<b>Основные клинические исследования</b>				
Фазы 1/2	GC1111_P1/2*	NCT01301898	Завершено, в февраль 2012 г	На сайте clinicaltrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01301898?cond=MPS+II&amp;rank=8">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01301898?cond=MPS+II&amp;rank=8</a> на сайте cochranelibrary.com <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00908140/full?highlightAbstract=hunteras%7Cwithdrawn%7Chunterase">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00908140/full?highlightAbstract=hunteras%7Cwithdrawn%7Chunterase</a>
3 фаза	GC1111C (GC1111C_P3b)**	NCT01645189	Завершено в июль 2014 года	На сайте clinicaltrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01645189?cond=NCT01645189&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01645189?cond=NCT01645189&amp;rank=1</a>
<b>Дополнительные исследования</b>				
Осерв ацио нное	GC1111_OS ***	NCT02044692	Исследование продолжается, окончание исследования планируется в январе 2020 года	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044692?term=NCT02044692&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044692?term=NCT02044692&amp;rank=1</a>

**В исследованиях подтвержден сопоставимый профиль эффективности и безопасности препарата**

# Идурсульфаз бета (Хантераза)

Данные фармакоэкономического исследования лекарственных препаратов Идурсульфазы и Идурсульфазы бета

- Применение **Идурсульфазы бета (Хантеразы)** для ФЗТ пациентов с МПС II типа является более экономически выгодной схемой терапии при равной эффективности сравниваемых препаратов
- Экономия денежных средств при переводе одного пациента с идурсульфазы на идурсульфазу бета составляет в течение одного года – **7 377 746** рублей, за пять лет **36 888 728** рублей
- В ходе анализа «влияния на бюджет» определено, что увеличение доли пациентов до 50% на препарате идурсульфаз бета позволит достичь общей экономии в размере **796 845 270** рублей за 5 лет

Проведенный анализ «упущенных возможностей» показал, что на сэкономленные деньги вследствие смены стратегии терапии можно было бы **дополнительно** пролечить 28 пациентов с МПС II типа



[https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article\\_671.html](https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_671.html)

# Мукополисахаридоз II типа. Определение. Этиология.

- **Мукополисахаридоз II типа (МПС II, синдром Хантера)** - наследственная лизосомная болезнь накопления, с X-сцепленным рецессивным типом наследования, которая характеризуется снижением активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (IDS)<sup>1,2</sup>.
  - **Причина синдрома Хантера** - мутация в гене IDS<sup>3</sup> X хромосомы.
- 

1. Wraith J.E., 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 Mar;167(3):267-77. Epub 2007 Nov 23. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*, Volume 50, Issue suppl\_5, 1 December 2011, Pages v4–v12 (abstract).
2. Клинические рекомендации Мукополисахаридоз II типа у детей МЗ РФ 2016.
3. Timms KM, Lu F, Shen Y, Pierson CA, Muzny DM, Gu Y, Nelson DL, Gibbs RA (1995) 130 kb of DNA sequence reveals two new genes and a regional duplication distal to the human iduronate-2-sulfate sulfatase locus. *Genome Res* 5:71–78.

# МПС II типа. Распространенность

- **Пациенты:**

Синдром Хантера встречается почти всегда у мальчиков, генотип XY<sup>1,2</sup>.

Описано несколько случаев синдрома Хантера у девочек)<sup>2,3</sup>.

- **Распространенность МПС II приблизительно одинаковая в Европе**

В Германии<sup>1</sup>, Северной Ирландии<sup>4</sup>, Голландии<sup>5</sup> 1:140 000 - 1:156 000 живых новорожденных мальчиков.

Такую же распространенность можно предполагать в России. На 2019 год официально зарегистрировано 133 человека из них 80% дети

- 
1. Baehner F., Schmeideskamp C., Krummenauer F., et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1011-7. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology, Volume 50, Issue suppl\_5, 1 December 2011, Pages v4-v12*
  2. Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA (2005) Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol* 32:270-272
  3. Mossman J., Blunt S., Stephens R., Jones E. E., Prembrey M. Hunter's disease in a girl: association with X:5 chromosomal translocation disrupting the Hunter gene. *Arch Dis Child.* 1983 Nov; 58(11): 911-915. doi: 10.1136/adc.58.11.911
  4. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet.* 1997 Dec;101(3):355-8.
  5. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J., Groener J.E. et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6.

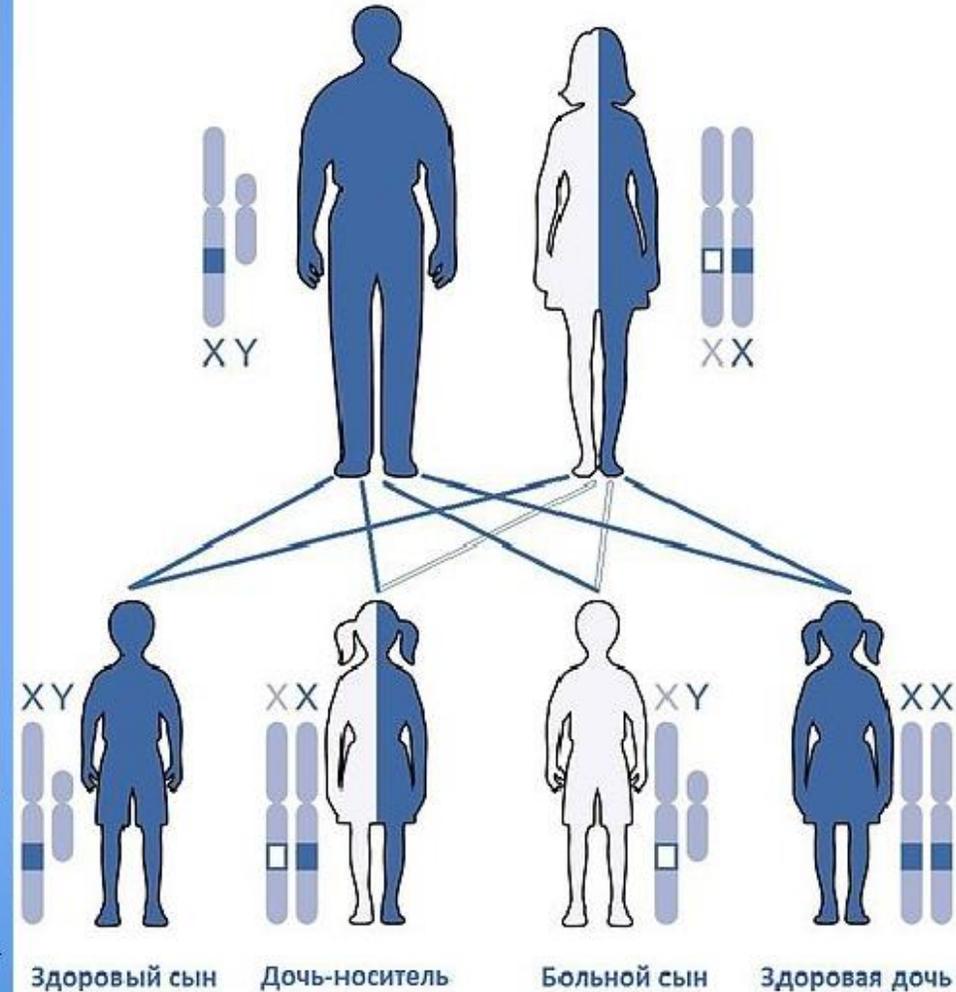
Синдром Хантера – болеют только мальчики



X-сцепленное рецессивное заболевание, болезнь Хантера наследуется следующим образом

X-сцепленное рецессивное наследование

Отец: здоров  
Мать: носитель



# МПС II типа. Распространенность

## Пациенты:

Мукополисахаридозом II типа страдают, как правило, только мальчики. Однако описано небольшое число случаев синдрома Хантера у девочек<sup>1</sup>.

## Распространенность:

По данным различных исследований распространенность составляет 1:100 000 - 1:170 000 среди новорожденных мальчиков<sup>2,3</sup>.

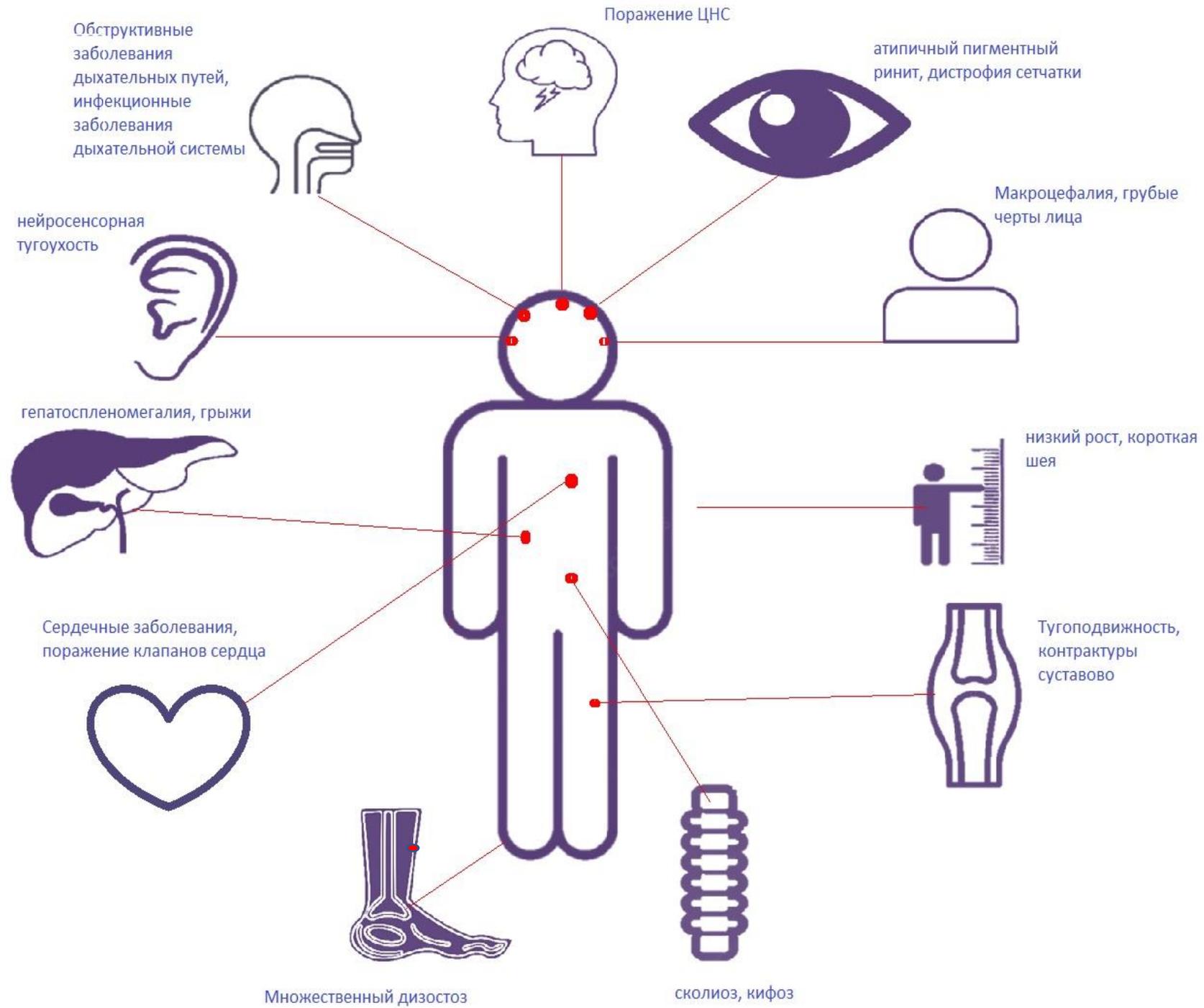
В российском реестре насчитывается более ста пациентов<sup>4</sup>



1. МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза типа II, 2013
2. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A*. 2003;123A(3):310-313.
3. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(6):1011-1017.
4. <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Vse-rossiiskie-pacienty-s-sindromom-Hantera-obespecheny-neobhodimym-lecheniem.html>

# МПС II типа

## Клиническая картина



1. Scarpa M. *Mucopolysaccharidosis Type II*. Initial Posting: November 6, 2007; Last Update: October 4, 2018.
2. Scarpa M., Almássy 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 Nov 7;6:72. doi: 10.1186/1750-1172-6-72.
3. *Клинические рекомендации Мукополисахаридоз II типа у детей МЗ РФ 2016*

# Мукополисахаридоз II типа. Формы течения

Клинические проявления	Легкая форма	Тяжелая форма
Возраст обнаружения МПС2	2-4 года, иногда старше	С 12 – 18 месяцев
Динамика нарастания симптомов	обычно постепенная	как правило, быстрая
Вовлеченность ЦНС в патологический процесс	психоневрологические симптомы проявляются чаще постепенно	психоневрологические симптомы появляются быстрее; как правило наблюдается выраженная умственная отсталость, эпилепсия, нарушения поведения (гиперактивность, агрессивность)
Продолжительность жизни	До 40 лет и более	До 8 – 18 лет

1. Stapleton M., Kubaski F., Mason R.W., Yabe H., Suzuki Y., Orii K.E., Orii T., Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin. Orphan Drugs*. 2017; 5(4): 295–307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761.
2. Wraith J.E., Scarpa M., Beck M., Bodamer O.A., De Meirleir L., Guffon N., Lund A.M., Malm G., Van der Ploeg A.T., Zeman J. 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.
3. Scarpa M., Almásy Z., Beck M., Bodamer O., Bruce I.A., De Meirleir L., Guffon N., Guillén-Navarro E., Hensman P., Jones S., Kamin W., Kampmann C., Lampe C., Lavery C.A., Teles E.L., Link B., Lund A.M., Malm G., Pitz S., Rothera M., Stewart C., Tytki-Szymańska A., van der Ploeg A., Walker R., Zeman J., Wraith J.E.; Hunter Syndrome European Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease *Orphanet J. Rare Dis*. 2011; 6: 72. doi: 10.1186/1750-1172-6-72.

## Обратите особое внимание, если:

Вы видите у ребенка сочетание анамнестических данных в виде аденоидэктомии или аденотонзиллэктомии вследствие хронической инфекции, а также паховую грыжу или герниопластику. В таком случае пациент должен быть направлен на анализ мочи на содержание ГАГ (дерматансульфата и гепарансульфата)

Вы можете оказаться тем врачом, кто одним из первых заподозрит признаки синдрома Хантера

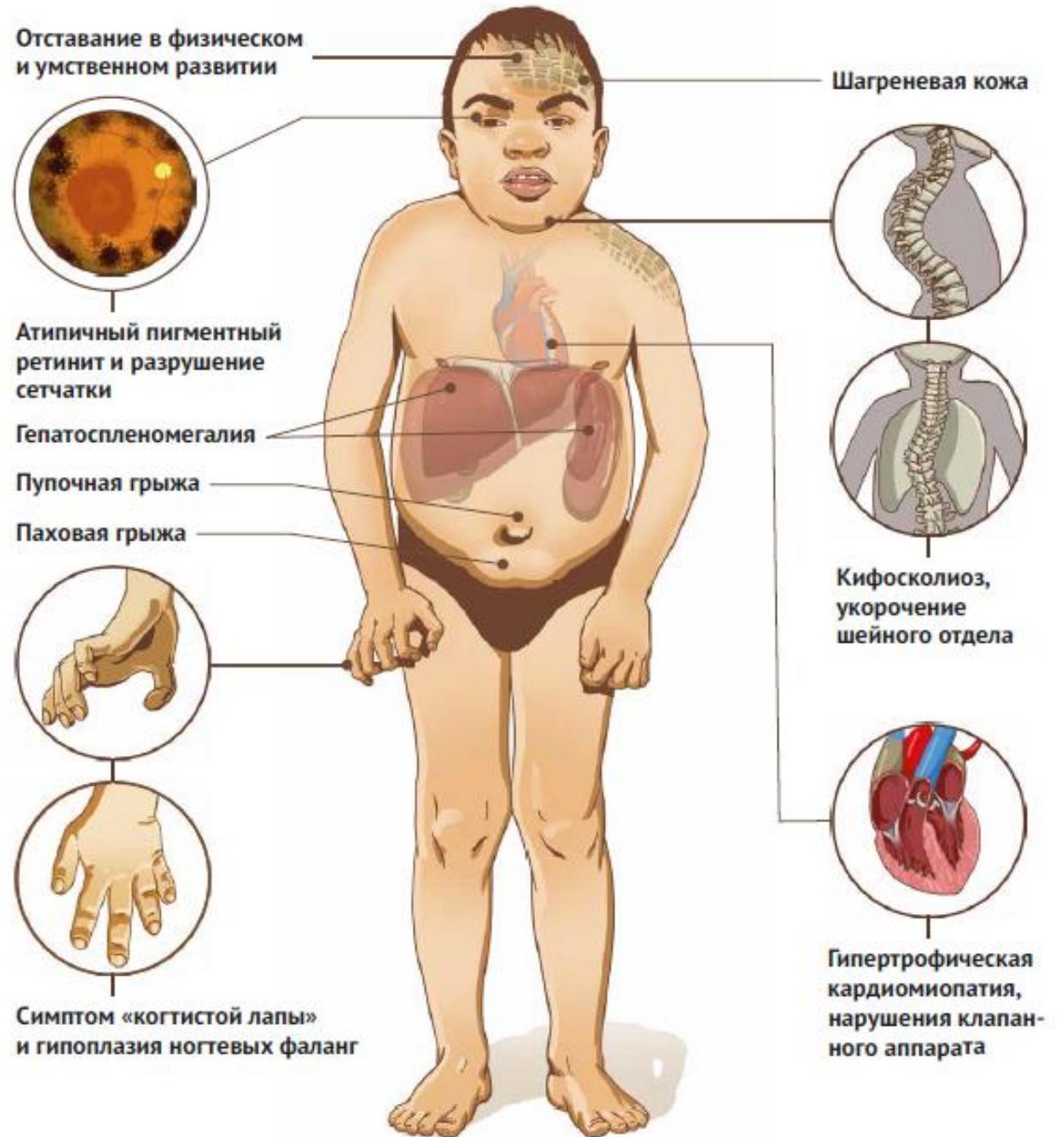
### Смотрите на пациента в целом

Необычные сочетания частых признаков и симптомов

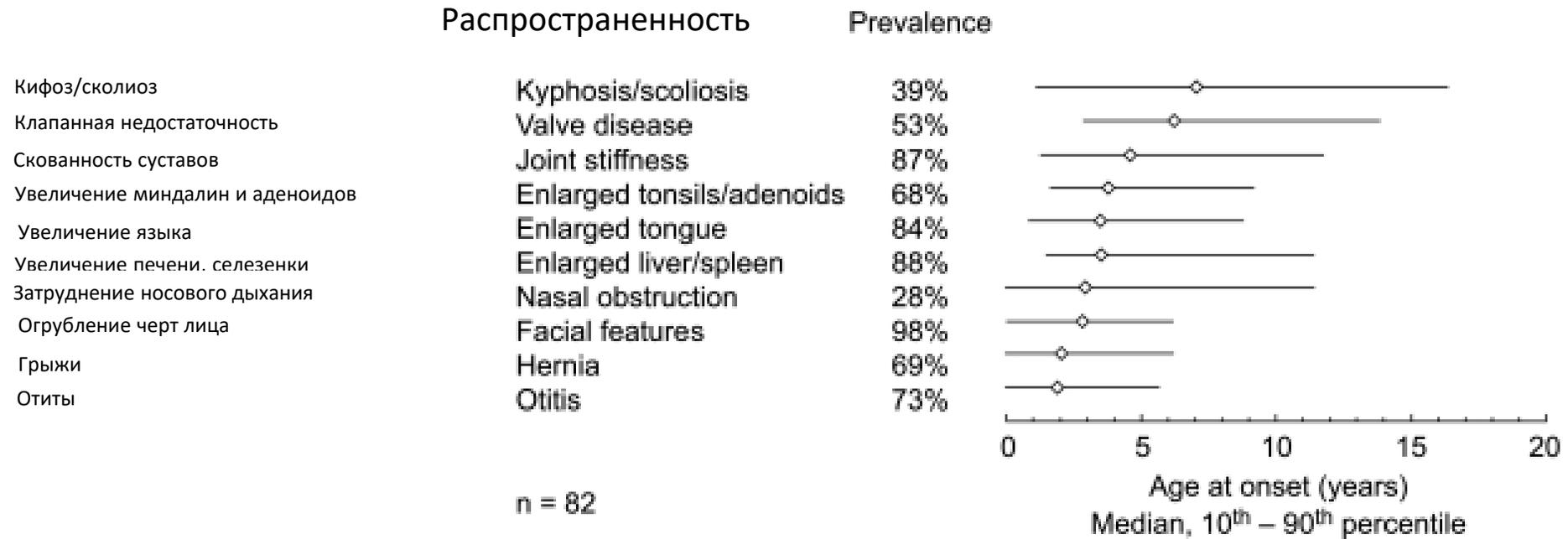
Необычные симптомы у отдельных пациентов

### Вы можете помочь сократить время постановки диагноза

Раннее распознавание признаков и симптомов  
Своевременное направление в специализированный центр



# Характерные симптомы выявляемые до постановки диагноза



Возраст проявления, годы

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop\\_pmc/tileshop\\_pmc\\_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=2234442\\_431\\_2007\\_635\\_Fig2\\_HTML.jpg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=2234442_431_2007_635_Fig2_HTML.jpg)

На детских врачах самых различных специальностей лежит большая ответственность по раннему выявлению таких пациентов, так как на сегодняшний день не существует стандартного скрининга новорожденных с диагнозом болезнь Хантера

# Диагностические этапы

Физикальный осмотр. Характерные внешние проявления у пациента

Анализ мочи на ГАГ. Повышенная экскреция дерматансульфата и гепарансульфата с мочой

Биохимические методы. Снижение активности идуронат-2-сульфатазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге.

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене IDS, кодирующем идуронат-2-сульфатазу

1. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, Guffon N, Guillén-Navarro E, Hensman P, Jones S, Kamin W, Kampmann C, Lampe C, Lavery CA, Teles EL, Link B, Lund AM, Malm G, Pitz S, Rothera M, Stewart C, Tytki-Szymańska A, van der Ploeg A, Walker R, Zeman J, Wraith JE; Hunter Syndrome Europea Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease Orphanet J. Rare Dis. 2011; 6: 72. doi: 10.1186/1750-1172-6-72.
2. Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Мукополисахаридоз II типа: клинико-генетическая характеристика и патогенетическая терапия. Педиатрия. 2019; 98 (2): 64–68.

# Методы лечения

## Симптоматическая терапия

Консервативная: медикаментозная терапия, физиотерапия, мануальная терапия<sup>1,2</sup>, и т.д.

Хирургические методы: шунтирование барабанной полости, иссечение грыж, замена клапанов сердца, радиочастотная абляция при аритмии, вентиляция легких и кислородотерапия для предотвращения эпизодов гипоксии, трахеостомия

## Патогенетическая терапия

**\*Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)**

\*Согласно федеральным рекомендациям в России ТГСК не проводится. Наибольшее распространение этот метод получил в Японии. Он позволяет стабилизировать неврологические симптомы, а в случае тяжелых форм — предотвратить развитие выраженных неврологических Нарушений.

## Фермент-заместительная терапия

Идурсульфаза, идурсульфаза бета<sup>6</sup>

## Экспериментальные методы

- Ограничение синтеза субстрата, геницистеин<sup>4</sup>
- Фармакологические шапероны,
- генная терапия с помощью адено- и лентовирусов
- трансфекция здорового гена<sup>4,5</sup>

1. Приказ №950 МЗ РФ от 29 декабря 2018 года Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе II типа (ферментная заместительная терапия)
2. Приказ №951 МЗ РФ от 29 декабря 2018 года Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе II типа (диагностика и инициация ферментной заместительной терапии)
3. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, D'Ang VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Montañó AM, Orii KE, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017; 23 (10): 1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020.
4. Fecarotta S, Gasperini S, Parenti G. New treatments for the mucopolysaccharidoses: from pathophysiology to therapy. *Ital. J. Pediatr.* 2018; 44 (Suppl 2): 124. doi: 10.1186/s13052-018-0564-z.
5. Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. Chaperone effect of sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis type II. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123 (2): 118-122. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.12.428.
6. Scarpa M., Almássy 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 Nov 7;6:72. doi: 10.1186/1750-1172-6-72.

## Если вы заподозрили синдром Хантера?

- Свяжитесь со специализированным (генетическим) центром, чтобы обсудить ваше подозрение с генетиком, провести анализ клинико-генеалогических данных и молекулярно-генетических исследований
- Для лабораторной диагностики Синдрома Хантера (МПС II типа) используются биохимические и генетические исследования

биохимическая диагностика – определение активности фермента идуронатсульфатазы в сухом пятне крови, а также качественный и количественный анализ гликозаминогликанов в моче

генетическое исследование – проводится по результатам биохимической диагностики



# Телефон горячей линии 8(800)100-17-46

Время работы с 10-19 по московскому времени