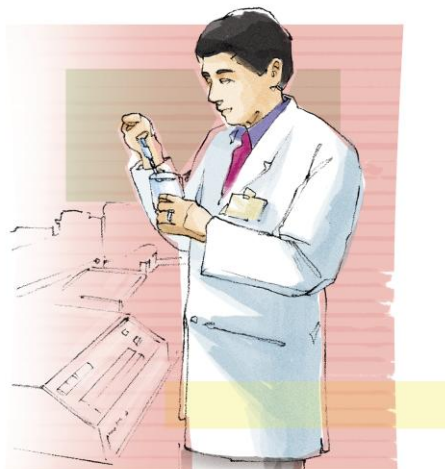


Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

В 1932 году Ж. Помпе, датский патолог, описал 7-и месячного младенца с сильно увеличенным сердцем, который умер вскоре после поступления в клинику. Это было первое описание расстройства, которое позже стало известно как болезнь Помпе.

Тридцать лет спустя, ученый в Бельгии открыл, что у людей с болезнью Помпе отсутствует фермент, который называется **кислая альфа-глюкозидаза** или **кислая мальтаза**. Этот фермент обычно находится в органелле клетки, которая называется **лизосома**. Как и все ферменты, кислая альфа-глюкозидаза выполняет специфическую работу. Она помогает расщеплять гликоген, форму сахара, которая запасается в клетках мышц и освобождается, когда организму нужна энергия. В отсутствие фермента, гликоген накапливается в клетках и мышцы начинают ослабевать. Как только была выявлена связь между кислой альфа-глюкозидазой и болезнью Помпе, исследователи по всему миру начали искать пути замещения недостающего фермента. Хотя в настоящее время еще нет лекарства от болезни Помпе, тем не менее, Миозим, применяемый для ферментной заместительной терапии, позволяет снабдить пациентов отсутствующим ферментом (альфа-глюкозидазой). Активное вещество Миозима – альфа-глюкозидаза, является примерной копией человеческой альфа-глюкозидазы, который производится методом “рекомбинантой ДНК технологии”. Замещающий фермент позволяет расщеплять гликоген и остановить патологическое накопление гликогена в клетках. Европейская Комиссия дала разрешение на коммерциализацию препарата Миозим на территории Европейского Союза 29 Марта 2006 года. Разрешительная организация в США (FDA) дала разрешение на коммерциализацию препарата Миозим (аллглюкозидаза-альфа) на территории США 28 Апреля 2006 года.



Основное действие Миозима, как лекарственного вещества, направлено на замещение отсутствующего или значительно сниженного фермента у людей с диагнозом болезнь Помпе. Этот тип терапии известен под названием Ферментной Заместительной Терапии (ФЗТ). Лечение препаратом Миозим не дает

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

выздоровления от болезни Помпе потому, что не влияет на коррекцию генетической поломки. Это руководство описывает медицинские достижения, которые приблизят нас к другим официально признанным формам лечения, которые в свою очередь будут предложены всем с болезнью Помпе.

Вопрос: Что такое Ферментная Заместительная Терапия? Как она может помочь людям с болезнью Помпе?

Ответ: Люди с болезнью Помпе обладают малым количеством (или же не обладают вовсе) фермента, который называется кислая альфа-глюкозидаза (GAA). Ферментная Заместительная Терапия действует аналогичным образом как и при других лизосомных болезнях накопления, таких как болезнь Гоше 1 типа и болезнь Фабри.

Миозим создан при помощи рекомбинантной генетической технологии, процесса, который позволяет ученым вмешиваться в организм, который продуцирует человеческие белки, включая ферменты. Этот процесс, который имеет место быть в настоящий момент на заводах Джензайм, состоит из трех стадий:

Стадия 1 – рост клеток, продуцирующих фермент:

Производство Миозима начинается путем включения человеческого гена, ответственного за выработку кислой альфа-глюкозидазы (GAA) – фермента, отсутствующего у людей при болезни Помпе, в клетки яичников китайского хомячка (CHO).

Как только клетки яичников китайского хомячка получили ген, они начинают производство человеческого GAA фермента. Чтобы это происходило правильно, клетки содержатся в специальных условиях в больших танкерах, которые называются биореакторами. Ежедневно из биореакторов удаляется получаемый жидкий продукт, который затем собирается и отправляется для очистки.

Стадия 2 – Очистка фермента

Миозим должен соответствовать высоким стандартам очистки и безопасности. Фермент подвергается очистке с помощью метода колонной хроматографии. Хроматография это метод разделения и удаления ненужных частиц из раствора. По мере прохождения фермента через множественные хроматографические колонки, он становится все более очищенным.

Стадия 3 – Наполнение и окончание процедуры

После очистки, фермент помещается в стерильные стеклянные флаконы. После того, как флаконы заполнены ферментом, они помещаются в холодную сушку на 48

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

часов. В отделении холодной сушки, вода испаряется из фермента и остается субстанция, которая похожа на пирожное. В этой форме фермент представляет собой наиболее устойчивую форму. Различные тесты, сопровождающие процесс изготовления фермента, подтверждают, что Миозим соответствует наивысшим стандартам. Каждый флакон проверяется до того как он поступит к пациенту.

Производство Миозима это комплексный процесс, который занимает несколько месяцев и стал возможным спустя много лет разработок и тестов.

Миозим назначается внутривенно (вводится непосредственно в кровяное русло) и таким образом достигает мышц, где расщепляет гликоген, который вызывает поражение клеток, накапливаясь в них. В настоящее время ФЗТ не является лечением болезни Помпе, а только лишь замедляет прогрессирование мышечной слабости и улучшает функцию мышц. ФЗТ это длительная терапия которая назначается через регулярные интервалы (иногда раз в неделю, иногда 2 раза в месяц). Доза препарата зависит от веса пациента.

Миозим одобрен к применению и разрешен к коммерческой реализации во многих странах мира.

Только для пациентов в США:

Миозим продается в США в обеих формах – Миозим (160 L) и Люмизим (4000 L).

Название изменено с Миозима на Люмизим по требованию американской разрешительной системы (FDA) постому, что Миозим производимый в биореакторе большого объема (4000 L) имеет несколько отличные биохимические свойства по сравнению с первичным Миозимом, который производится в биореакторе с меньшим объемом (160 L) и, соответственно, является другим лекарственным препаратом и должен иметь другое название.

В брошюре Миозим и Люмизим именуются одинаково – Миозим.

Дальнейшая информация в этой брошюре рассказывает о медицинском прогрессе в области болезни Помпе. Информация представлена биотехнологическими компаниями и относится к философии этих компаний.

Вопрос: Что такое NeoGAA и как это работает?

Ответ: NeoGAA это исследуемая молекула; она является внутренним достижением работ Джензайм в области рекомбинантной ферментной заместительной терапии для лечения болезни Помпе. NeoGAA была создана для

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

улучшения доставки человеческой рекомбинантной кислой альфа глюкозидазы (rhGAA) в лизосомы мышечных клеток, путем увеличения маннозо-6-фосфатной углеводородной группы на поверхности белковой молекулы (мембраны) и тем самым улучшает соединение с маннозо-6-фосфатными рецепторами для проникновения в клетку.

Джензайм проводит всесторонние исследования уже многие годы с целью улучшения родства rhGAA к мышечным клеткам для улучшения эффективности. Было опубликовано несколько научных статей об использовании неоGAA для терапии Помпе в моделях на лабораторных мышах; было показано, что это реальная возможность для избавления клеток от гликогена, которая даже более эффективна, чем Миозим (аллглюкозидаза альфа). В дополнение ко всему было обнаружено, что при болезни Помпе смоделированной на мышах использование неоGAA улучшало силу и функцию мышц значительно сильнее, чем Миозим'. Джензайм активно работает над завершением обработки данных, которые необходимы для IND (заявка на исследование нового лекарства) для неоGAA с целью начала клинического исследования, посвященного эффективности и безопасности неоGAA у людей.

Вопрос: Что такое исследование EMBASSY?

Ответ: EMBASSY это исследование компании Джензайм с использованием аллглюкозидазы альфа у взрослых пациентов с болезнью Помпе и является аббревиатурой букв Исследование Мышц путем Биопсии и Определение Биомаркеров. Целью исследования является оценка расщепления гликогена в мышечной ткани у взрослых с болезнью Помпе, путем анализа ткани в образцах и биомаркерах. Это исследование позволит больше выяснить о реакции пациентов на проводимую ферментную заместительную терапию и даст информацию для схемы клинических исследований при дальнейших исследованиях болезни Помпе. За дополнительной информацией можно обратиться на интернет сайт www.clinicaltrials.gov или в Регистр Клинических Исследований Европейского Союза.

Вопрос: Что такое BMN 701? Каков принцип действия этого лечения?

Ответ: 17 Августа 2010 года компания BioMarin Inc. Купила компанию ZyStor Therapeutics, Inc. (ZyStor) – частную биотехнологическую компанию, которая разрабатывала ФЗТ для лечения лизосомных болезней накопления. ZC-701 стал называться BMN-701 с того времени. 30 Августа 2010 года BioMarin получила от американской разрешительной системы (FDA) определение на сиротский (орфаный) препарат для BMN-701, ново-синтезированный инсулиноподобный

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

фактор роста 2 с альфа глюкозидазой (IGF2-GAA) для развивающегося направления терапии болезни Помпе.

Как часть исследований в области лекарственных препаратов для Редких Заболеваний, FDA определила BMN-701 как препарат, который существенным образом отличается от алглюкозидазы альфа (Миозима) и поэтому было принято решение дать собственное название для BMN-701.

Потенциально BMN-701 может доставлять больше фермента в лизосомы по сравнению с обычным маннозо-6-фосфатным путем; и в данном случае используется технология GILT.

Гликозилирование Независимых Лизосомальных Рецепторов (GILT) технология, это первая основанная на рецепторах белковой природы, которая позволяет ферменту при заметительной терапии эффективно проникать лизосомальный отдел клеток в различных тканях. BMN-701 - это рекомбинантный белок, содержащий GILT рецептор, который соединяется с GAA. Таким образом, достигается более эффективная доставка GAA в лизосомы клеток мышц. В доклинических исследованиях, BMN 701 показал безопасность и высокую эффективность в моделях на животных. В моделях на животных, доклиническая эффективность была продемонстрирована в дозах препарата значительно меньших, чем дозы препарата, который используется в настоящее время для лечения болезни Помпе. Ожидается, что первое исследование на людях препарата BMN 701 будет проходить у пациентов с поздней формой болезни Помпе'.

Одобрение FDA BMN 701 является важным шагом в развитии улучшения лечения для пациентов с болезнью Помпе. Клинические исследования покажут, может ли этот новый вид лечения дать столь положительный результат при использовании у людей, как и на доклинической стадии исследований”.

Если вам интересно узнать больше о препарате для редких заболеваний, то зайдите на интернет сайт:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm094512.pdf>

Вопрос: Что такое терапия Фармакологическими Шаперонами?

Ответ: Amicus Therapeutics разрабатывает таблетированную форму (принимается пероральным путем) лекарства из маленьких молекул, которая называется фармакологические шапероны.

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

Технология фармакологических шаперонов включает использование маленьких молекул, которые избирательно связываются и стабилизируют белки клеток, приводя к улучшению развертывания и перемещения белков, а также увеличивают активность белков. В программе, относящейся к болезни Помпе, Amicus исследует возможность шаперона AT-2220 связывать дестабилизированный GAA фермент (кислую альфа глюкозидазу или кислую α -глюкозидазу), тем самым восстанавливая обозначенную биологическую функцию расщепления гликогена в лизосомах. Amicus продолжает развитие этой программы, изучая использование фармакологических шаперонов в комбинации с ферментной заместительной терапией (ФЗТ) с целью улучшения эффективности технологии фармакологических шаперонов”.

Технология фармакологических шаперонов в медицинской генетике явилась результатом нефункциональности клеточных белков. Amicus использует маленькие молекулы (или шапероны) для избирательного связывания определенных белков и увеличивая их стабильность. Связываясь с молекулой шаперона, белок принимает правильную трехмерную форму. Это дает возможность белку перемещаться из ЭР (эндоплазматического ретикулума) в определенное место клетки, тем самым увеличивая активность белка и клеточной функции, снижая нагрузку на саму клетку”.

‘ <http://www.apjohnventures.com/documents/ZyStorPR3Q09.pdf>

” <http://www.pharmpro.com/news/2010/08/agencies-and-organizations-BioMarin-Receives-Orphan-Drug-Designation/>

”” <http://www.amicustherapeutics.com/about/profile.asp>

””” <http://www.amicustherapeutics.com/technology/pharmacologicalchaperones.asp>

Ряд болезней человека определяются мутацией специфичного гена, что, в большинстве случаев, ведет к выработке белка со сниженной устойчивостью. Белки, происходящие в результате таких мутаций, не достигают своей правильной трехмерной структуры и, в большинстве своем, относятся к несворачиваемым (белкам без конформации). Бесформенные белки часто распознаются клеткой как поврежденные и, как следствие, удаляются еще до достижения ими определенных мест в клетке. Сниженная или полностью отсутствующая функция биологической активности этих белков приводит к неправильной функции клетки и далее к гибели последней.

Лизосомные болезни накопления, такие как болезнь Фабри, Гоше и Помпе это лишь пример заболеваний, при которых белок опосредованная поломка является прямой причиной патологии.

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

В дополнение к монотерапии для болезни Фабри, Amicus разрабатывает применение фармакологических шаперонов в комбинации с ферментной заместительной терапией (ФЗТ) для продвижения технологии шаперонов для лечения лизосомных болезней накопления.

Совместное использование Фармакологических Шаперонов с ФЗТ

Ранее Amicus опубликовала данные, подтверждающие, что комбинация фармакологических шаперонов с ФЗТ, возможно, снижает ограничения ФЗТ. Было показано, что Добавление Фармакологических Шаперонов, предотвращает снижение активности ФЗТ в кровотоке, увеличивает тканевую восприимчивость и увеличивает снижение требуемого субстрата в множественных моделях болезни Помпе на тканях животных. Доклинические положительные результаты этого метода были показаны для болезни Фабри и болезни Помпе. В настоящее время компания финансирует Фазу 2А клинических исследований комбинированного использования АТ-1001 и ФЗТ для лечения болезни Фабри.

О АТ2220:

Данные полученные в ходе Фазы I клинических исследований на 72 добровольцах показали, что АТ2220 является безопасным и хорошо переносится в различных дозировках без каких-либо значимых побочных эффектов. Основываясь на этих результатах и поддерживаемый данными о безопасности в ходе доклинических исследований, Amicus начала Фазу 2 клинического исследования АТ2220 в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с болезнью Помпе. Протокол исследования включал начало терапии на высоких дозах АТ2220. У двух пациентов, включенных в исследование, наблюдались значимые побочные эффекты, которые, возможно, были и результатом лечения АТ2220, поэтому исследование было остановлено в Феврале 2009 года. Пациенты впоследствии вернулись на исходную точку.

Amicus провела детальный анализ этих случаев, включая полное доклиническое исследование, а также заново была проведена Фаза 1. В результате компания приняла решение возобновить работу по комбинации АТ2220 и ФЗТ, но отказалась от проведения монотерапии'. Информация, полученная от компании, а также неоднократные обсуждения с FDA (американской разрешительной системой), позволила снять запрет на клиническое использование АТ2220 в марте 2011 года. Программа по болезни Помпе компании Amicus получила дальнейшее развитие, и Фаза 2А клинического исследования была возобновлена в конце 2011 года.

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

Вопрос: Что такое генная терапия? Как она может помочь пациентам с болезнью Помпе?

Ответ: Представления о генной терапии были получены в конце 1970-х годов, после того, как была разработана технология рекомбинантной ДНК. В то время большинство достижений Генной Терапии было получено на животных моделях человеческих болезней и в ходе клинических испытаний. Несмотря на то, что не было полностью успешных проектов для практического применения Генной Терапии у людей, наблюдался значительный прогресс в этой области.

Гены строят основные шаблоны для наследственности. Передаваясь от родителей детям, они содержат определенные последовательности оснований (аденин [A], тиамин [T], Цитозин [C] и гуанин [G]), которые зашифровывают инструкции для построения белков. Таким образом гены дают массу информации, а белки отвечают за большинство жизненно важных функций и за постройку основных структур клетки. Когда гены изменяются так, что шифр для производства белков изменяется, и измененные белки работают неправильно, что и приводит к генетической патологии.

Генная Терапия - это технология, позволяющая проводить исправления в поврежденной гене, отвечающем за развитие болезни.

Вирусы различных типов используются для Генной Терапии в различных областях:

- **Ретровирусы** – класс А вирусов, который может создавать двойные цепочки ДНК в своих РНК геномах. Копии этих геномов могут быть включены в хромосомы клеток хозяина для проведения Генной Терапии. Вирус иммунодефицита человека является ретровирусом.
- **Аденовирусы** – класс А вирусов, с геномом из двойной цепочки ДНК, которые вызывают респираторные, пищевые и глазные инфекции у людей. Вирусы, которые наиболее часто вызывают простуду – это аденовирусы.
- **Адено-ассоциированные вирусы** – класс А маленьких вирусов с одинарной цепочкой ДНК, которые могут внедряться в генетический материал в определенном месте 19 хромосомы.

Вопрос: Что сдерживает применение Генной Терапии в качестве эффективного метода лечения генетических заболеваний?

Ответ: следующие факторы являются сдерживающими для начала использования Генной Терапии для лечения генетических заболеваний:

- **Период действия Генной Терапии очень мал.** Перед тем как генная терапия станет лечением для многих состояний, лечебная ДНК, вводимая в

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

определенную клетку, должна сохранять работоспособность и клетки, с введенной ДНК, должны быть функциональны, стабильны и долго живущие. Проблемы с введением лечебной ДНК в геном и быстрое деление многих клеток не позволяют получить от генной терапии длительного эффекта. Пациентов приходится часто подвергать процедуре генной терапии.

- **Иммунный ответ** – иммунная система создана так, что она реагирует и постоянно отторгает любое инородное тело, введенное в человеческий организм. Риск активации иммунной системы каждый раз при использовании генной терапии и, как следствие, снижение эффективности генной терапии является проблемой. В дальнейшем, иммунная система усиливает ответ, по мере увеличения числа проводимых сеансов генной терапии, что приводит к невозможности повторных процедур генной терапии у пациентов.
- **Заболевания с поражением нескольких генов** – Пациенты, у которых наблюдается состояние и расстройство только одного гена, являются идеальными для проведения генной терапии. К сожалению, некоторые из наиболее часто встречающихся патологий, таких, как заболевания сердца, высокое артериальное давление, болезнь Альцгеймера, артриты и диабеты, как правило вызваны комбинированными эффектами нескольких генов. Подобные мультигенные расстройства, особенно трудны для проведения генной терапии.

Вопрос: Как генная терапия помогает пациентам с диагнозом лизосомных болезней накопления?

Ответ: Идея использования генной терапии для лизосомных болезней накопления появилась исходя из того, что эта группа генетических заболеваний наследуется только по рецессивному пути и только один ген отвечает за все первичные проявления болезни. Разумеется, что появляется множество вторичных признаков заболевания, связанных с основным патофизиологическим процессом и не являющихся проявлением первичной мутации.

Важным пунктом в принятии решения о назначении генной терапии при любом состоянии является то, что патофизиология (функциональные изменения, которые связаны или являются результатом заболевания или повреждения) связанная с функцией гена – полностью изучена и известна своей определенностью. Нужно ответить на вопрос – Является ли данное состояние результатом работы только одного гена? Будет ли терапия достаточно для коррекции работы данного пораженного гена? Потребуется ли тканевая экспрессия гена и каковы будут иммунные последствия такой трансгенной экспрессии? Данные о генной

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

коррекции или заместительной терапии являются основными критериями, и они полностью подходят для такого состояния, как болезнь Помпе.

Вопрос: Если болезнь Помпе хорошо лечится с помощью Ферментной Заместительной Терапии, то для чего нужна Генная Терапия?

Ответ: Миозим показал, что улучшает показатели дыхательной функции у пациентов, которые находились на самостоятельном дыхании, хотя более продолжительное исследование показало, что потеря независимого (самостоятельного) дыхания произошло у 22 из 38 пациентов. Более того, дальнейшие исследования показали ухудшение функциональной активности, и прогрессию заболевания остановить не удалось. Эти открытия показали неполную состоятельность ферментной заместительной терапии при лечении пациентов, необходимость поиска дополнительной терапии и дальнейших исследований.

Стратегия успешной генной терапии для лечения болезни Помпе направлена на различные формы манифестации заболевания, которые определены историей заболевания и одобрением ФЗТ. Хотя конечной целью является полная коррекция всех пораженных тканей, начальные исследования нацелены на эффективной и безопасной доставке Адено-Ассоциированных вирусов в ослабленные мышцы с достижением клинического эффекта. В настоящий момент, открытое исследование начато в Фазе 1/2, заключается в ведении rAAV2/1-CMV-hGAA путем внутримышечной инъекции в диафрагму пациентов с болезнью Помпе.

Это исследование сфокусировано на форме болезни Помпе с дыхательной недостаточностью с выраженной, угрожающей жизни манифестацией заболевания. Основной группой в этом исследовании составляют дети от 3 до 14 лет, которые находятся на искусственной вентиляции, несмотря на проводимую ФЗТ. Группа пациентов для этого заболевания хорошо определяется, поскольку прогрессия заболевания заметна на фоне усугубляющейся дыхательной недостаточности. Эти дети являются пациентами, наиболее сильно пораженными болезнью и которые нуждаются в улучшенной тактике лечения.

В проводимом исследовании по генной терапии, ученые вводят правильный ген, продуцирующий GAA в адено-ассоциированный вирус, который содержится в организме большинства людей, а затем вводят инъекцию в диафрагму пациентов. Целью данного “инфицирования” клеток пациентов с болезнью Помпе является генетическая коррекция, которой пациенты были лишены с рождения.

Было выявлено, что метод генной терапии позволяет значительно усилить существующее лечение для пациентов с болезнью Помпе, которое включает внутривенную инфузию недостающего GAA фермента.

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

Вопрос: Можно ли использовать пересадку костного мозга для лечения болезни Помпе?

Ответ: Костный мозг, это мягкая ткань, которая находится внутри костей; в нем производятся новые стволовые клетки. Стволовые клетки – это незрелые клетки в костном мозге, которые дают начало всем вашим клеткам крови.

Ваша кровь состоит из:

- Эритроцитов (переносят кислород к вашим тканям)
- Лейкоцитов (борются с инфекцией)
- Тромбоцитов (отвечают за свертывание крови)

Нормальные стволовые клетки могут создавать новые клетки, способные к выработке фермента, который отсутствует при болезни Помпе. Трансплантация костного мозга (ТКМ) – это способ замены костномозговых стволовых клеток, которые в дальнейшем не создают клеток для нормальной продукции фермента, на нормальные стволовые клетки, которые в дальнейшем будут снабжать мышцы кислой альфа-глюкозидазой. Этот метод используется, но пока не приносит значительного успеха.

Вопрос: Каков процесс разработки нового метода лечения?

Ответ: Процедура разработки, тестирования и получения одобрения для нового метода лечения включает много критических этапов и, в среднем, продолжается около 10 лет с преклинической стадии до одобрения лекарственного средства. Далее идет общее описание процедуры одобрения лекарственного средства в США

Преклиническая стадия:

Преклиническая стадия руководствуется исследованиями по безопасности исследуемого лекарственного средства, чтобы в дальнейшем начать использование у людей и определением возможности влиять на заболевание. На этом этапе ученые проводят опыты, ставят эксперименты на моделях животных с целью сбора данных по безопасности и определения биологической активности против исследуемого заболевания.

Клинические исследования:

В ходе клинических исследований определяется, насколько новое медицинское достижение работает на человеческом организме. Каждый шаг исследования отвечает на научные вопросы, ищет пути наилучшего противостояния, наблюдения, диагностики и лечения болезни. Целью клинического исследования также может являться сравнение нового вида терапии с уже существующим.

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

Каждое клиническое исследование имеет протокол или план действий для проведения исследования. Этот план описывает, что будет сделано в ходе данного исследования, как оно будет контролироваться, и почему каждая часть исследования важна. В каждом исследовании заранее правилами определены участники. При некоторых исследованиях требуются добровольцы с определенными заболеваниями. При других исследованиях нужны здоровые люди. Некоторые исследования требуют участия только мужчин, или только женщин.

В США независимый комитет врачей, статистиков и членов общества должен одобрить и наблюдать за протоколом исследования. Они должны быть уверены, что риск минимален и присутствуют неоспоримые преимущества.

Клинические исследования состоят из 4-х Фаз:

- **Фаза 1 клинических испытаний:** исследуемое лечение тестируется впервые у людей. Фаза 1 исследований обычно проводится на здоровых добровольцах (20-80 человек). Целью Фазы 1 является определение безопасной дозировки у людей. В ходе Фазы 1 также готовятся данные фармакокинетики (как тело воздействует на лекарство) и фармакодинамики (как лекарство воздействует на тело).
- **Фаза 2 клинических испытаний:** Фаза 2 включает большее число участников (около 100-300 человек), у которых есть заболевание. Во время Фазы 2 продолжают собираться данные по безопасности и предварительные данные об эффективности лекарственного средства. В ходе этой фазы также разрабатываются и определяются методы дальнейшего исследования лекарства. Если в ходе Фазы 2 становится понятно, что лекарство может быть эффективным, а риск в достаточной степени приемлемым, то исследование переходит в Фазу 3.
- **Фаза 3 клинических испытаний:** Во время Фазы 3 лекарство исследуется на большем числе людей с заболеванием и предоставляет информацию о необходимости использования лечения в общей популяции пациентов. Эта Фаза исследования также собирает информацию об эффективности и учитывает побочные эффекты. Чем больше пациентов исследуется, тем больше вероятность выявления всех побочных эффектов.
- **Фаза 4 клинических испытаний:** В США по окончании клинических испытаний формируется заявка на новое лекарственное средство (NDA) в американскую разрешительную систему (FDA) для рассмотрения. NDA включает все научные данные, которые компания собрала о безопасности и эффективности исследуемого вида лечения. FDA рассматривает NDA и,

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

если одобряет, то новое лекарственное средство может быть допущено к продаже.

После того как лекарственное средство начало продаваться, могут потребоваться дополнительные исследования эффективности и безопасности лекарственного средства для оценки в ходе повседневного использования или возможности использования данного лекарственного средства в новой популяции пациентов.

Вопрос: Какие преимущества и риски участия в клиническом исследовании?

Ответ: Для редких заболеваний, таких как болезнь Помпе, возможность участия в исследовании позволяет пациенту получать экспериментальное лекарство, которое может улучшить, сохранить и продлить жизнь. Дополнительный доступ к таким программам обеспечит пациентов лечением с более тяжелыми заболеваниями, которые не могут другим путем принять участие в клинических исследованиях. Рандомизированные (сделанные без предварительной выборки) исследования, которые включают большие группы пациентов (но распределяются в разные группы в соответствии с принимаемым лечением), дают людям с невыраженными признаками заболевания начать лечение еще до начала прогрессирования мышечной слабости и инвалидизации. Учитывая то, что во время исследования пациенты находятся под всесторонним медицинским наблюдением, это дает возможность общаться со специалистами в области болезни Помпе.

Перед принятием решения об участии в клиническом исследовании нужно оценить все риски и преимущества. Прочитайте протокол исследования и поговорите со своим врачом (или педиатром, который наблюдает вашего ребенка) с целью получения максимальной информации о ваших шансах быть включенными в исследование и о времени начала исследования. Подумайте о том, как участие в исследовании повлияет на ваше здоровье, вашу семью, работу и все остальное, что ежедневно вас окружает. Уточните все вопросы, касающиеся поддержки для вас в случае, если вы примите решение об участии в исследовании. Спросите о возмещении ваших расходов, если вам придется тратить средства на оплату проезда к месту проведения исследования.

Вопрос: Как я узнаю об исследованиях, которые проходят в моем регионе?

Ответ: Чтобы узнать больше о клинических исследованиях в мире и наборе новых пациентов с болезнью Помпе в эти исследования, зайдите на интернет сайт:

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

- **ClinicalTrials.gov:** Это регистр и база данных федеральных и частных клинических исследований, проводимых в США и во всем мире. ClinicalTrials.gov дает информацию о возможностях исследований, о том, кто может участвовать в них, местах проведения, телефонах для связи и других деталях. Эта информация должна использоваться в тесном взаимодействии со специалистами здравоохранения.
www.clinicaltrials.gov
- **EU Clinical Trials Register:** Этот регистр дает вам возможность ознакомления с клиническими исследованиями, проводимыми в Европейском Союзе (EU) и странах Европейского Экономического Пространства (EEA), а также об исследованиях, которые проводятся за пределами EU/EEA в случае, если эти исследования являются частью педиатрического плана исследований (PIP). Эта информация должна использоваться в тесном взаимодействии со специалистами здравоохранения.
<http://www.clinicaltrialsregister.eu>

ГДЕ УЗНАТЬ БОЛЬШЕ

Этот раздел даст возможность ознакомиться с перспективными исследованиями и новинками в области болезни Помпе:

- Для дополнительной информации о моделях на животных
 1. Ознакомление с исследованиями на животных
http://www.understandinganimalresearch.org.uk/your_health/pompe_disease?print=true
 2. Болезнь Помпе – главная роль для исследований на животных
<http://speakingofresearch.com/2010/01/25/pompe-disease-%E2%80%93-a-starring-role-for-animal-research/>
- За дополнительной информацией о процедуре клинических испытаний зайдите на интернет сайт www.clinicaltrials.gov или <http://www.clinicaltrialsregister.eu>
- **Международная Организация Пациентов с Болезнью Помпе (IPA):** это объединение пациентов с болезнью Помпе по всему миру. Чтобы найти контакт в Вашей стране, посетите интернет сайт www.worldpompe.org. IPA публикует новости о клинических исследованиях и исследований в области лечения болезни Помпе.
- Это регистр и база данных федеральных и частных клинических исследований, проводимых в США и во всем мире. ClinicalTrials.gov дает

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

информацию о возможностях исследований, о том, кто может участвовать в них, местах проведения, телефонах для связи и других деталях. Эта информация должна использоваться в тесном взаимодействии со специалистами здравоохранения. www.clinicaltrials.gov

- **EU Clinical Trials Register:** Этот регистр дает вам возможность ознакомления с клиническими исследованиями, проводимыми в Европейском Союзе (EU) и странах Европейского Экономического Пространства (EEA), а также об исследованиях, которые проводятся за пределами EU/EEA в случае, если эти исследования являются частью педиатрического плана исследований (PIP). Эта информация должна использоваться в тесном взаимодействии со специалистами здравоохранения. <http://www.clinicaltrialsregister.eu>
- **Центр по Помпе Медицинского Центра Эразмус:** Центр Помпе – это инициатива исследователей и врачей Университета Эразмуса, Детской больницы София и Академической Больницы – объединенные в Медицинский Центр Эразмус в Роттердаме. Центр Помпе является экспертным центром в области болезни Помпе. В этой роли центр активно создает, собирает и распространяет информацию, которую считает важной для пациентов и для улучшения знаний о болезни Помпе на молекулярном, клиническом и лечебном уровнях <http://www.pompecenter.nl/en/?Home>
- **Сайт компании Джензайм для пациентского сообщества www.pompe.com:** предлагает сообществу пациентов с Болезнью Помпе информацию о болезни и источники, которые рассказывают о помощи
- **Американский Медицинской Генетики (ACMG) Практическое руководство:** Диагноз болезни Помпе и практические советы 2006 том 8 номер 5. Руководство ACMG было создано как учебник для врачей и других специалистов здравоохранения
- **BioMarin:** BioMarin разрабатывает и продает новые биотехнологические фармацевтические препараты для тяжелых заболеваний и расстройств. <http://www.bmrn.com/about-us/index.php>
- **Центр Генной Терапии Пауэла:** Основной целью Центра Генной Терапии в Университете Флориды является объединение исследований в области молекулярной генетики и медицинских методов лечения с целью создания направления для лечения человеческих заболеваний с помощью переноса генов. Направление генной терапии является логическим и естественным развитием знаний и технологий, накопленных

Прогресс медицины в области терапии болезни Помпе

за последние 20 лет в области медицинской генетики и молекулярной биологии.

- **Amicus Therapeutics:** Это биофармацевтическая компания, основным направлением которой является разработка и коммерциализация новых маленьких молекул, принимаемых перорально (через рот) и известных под названием фармакологических шаперонов, для лечения различных генетических заболеваний человека.

<http://www.amicustherapeutics.com/default.asp>

Эта брошюра разработана с целью предоставления общей информации касающейся болезни Помпе и всей сопутствующей тематики. Она распространяется как общедоступное бесплатное издание Международной Ассоциацией Помпе, с пониманием того, что Международная Ассоциация Помпе не ставит перед собой цель подменять медицинские и другие профессиональные службы. Медицина постоянно изменяется благодаря прогрессу науки. Человеческие ошибки и изменения в практике делают невозможным максимально правильное изложение данных. Требуется подтверждение представленной здесь информации из других источников, предпочтительно от врачей.