

# Синдром Ретта: современное состояние клинических исследований

## Ход рассмотрения темы

- Синдром Ретта и белок MECP2;
- Исследование естественного течения заболевания (Doğal Seyir Çalışması);
- Клинические исследования и их сложности (Klinik Araştırmalar ve Zorlukları);
- Daybue™ (Трофенитид);
- ANAVEX®2-73 (Бларкамезин)®;
- Генная терапия синдрома Ретта;
- Компании Taysha и Neurogene.

## Синдром Ретта (Rett Sendromu)

Для синдрома Ретта существует ограниченное количество вариантов лечения, поэтому существует острая необходимость в эффективных методах вмешательства.

2,3

---

## Синдром Ретта: редкое, прогрессирующее, X-сцепленное нарушение нейроразвития

Синдром Ретта возникает **из-за мутаций в гене MECP2, расположенном на X-хромосоме**. Этот ген играет критически важную роль в развитии нейронов и функционировании мозга. Заболевание приводит к нарушению нейронального развития, что негативно сказывается на развитии и функционировании мозга. **Чаще всего встречается у девочек.**

### Стадии заболевания:

1. **I стадия — задержка развития (Developmental Arrest):**
  - возраст: 6–18 месяцев (типично), может начинаться и раньше — до 6 месяцев (раннее начало);
  - характеризуется началом проявления симптомов.
2. **II стадия — быстрое ухудшение (Rapid Deterioration):**
  - возраст: 1–4 года;
  - отмечается прогрессирование симптомов.
3. **III стадия — условно стабильный период (Pseudo Stationary):**
  - возраст: 4–10 лет;
  - симптомы частично стабилизируются.
4. **IV стадия — позднее ухудшение моторики (Late Motor Deterioration):**
  - возраст: после 10 лет;

- происходит потеря мышечной массы, усугубляются двигательные нарушения.

## Клинические исследования (Klinik Araştırmalar)

**Клиническое исследование** — это проспективное исследование, проводимое для оценки эффективности и ценности определённого подхода или лечения в клинических условиях.

Этапы клинического исследования:

1. **Наблюдения и накопление данных (GÖZLEMLER ve BİRİKİMLER)** — сбор первичной информации.
2. **Формулировка «научного вопроса» (SORULMASI)** — определение проблемы, которую необходимо решить.
3. **Преобразование проблемы в гипотезу (HİPOTEZ'e dönüşmesi)** — формулировка предположения, которое будет проверяться.
4. **Определение цели исследования (AMACIN belirlenmesi)** — чёткая постановка задач исследования.
5. **Проверка гипотезы (Hipotezin test edilmesi)** — проведение экспериментов или наблюдений для подтверждения или опровержения гипотезы.
6. **Сбор и анализ данных (VERİlerin toplanması ve ANALİZ edilmesi)** — систематизация и анализ полученной информации.
7. **Определение конечной точки исследования (Sonlanım noktası / end-point)** — фиксация результатов и выводов по итогам исследования.

4,5

---

### Особенности клинических исследований

Как предотвратить предвзятость исследователя (bias)? Как избежать предвзятости при отборе пациентов? — **Рандомизация (RANDOMİZASYON)**.

Как избежать предварительных предположений об эффективности лекарства? — **Использование плацебо (PLASEBO KULLANIMI)** и слепой метод (кёрлеме / маскирование) (MASKELEME) — **Открытый метод (AÇIK)**.

Предвзятость исследователей или центра, влияющая на результаты исследования, не ограничивается только материальными или нематериальными выгодами. Предвзятость исследователей часто связана с их склонностью видеть или стремиться к результатам, которые подтверждают их гипотезы.

Для устранения таких предвзятостей в дизайне исследования используются различные методы:

1. **Рандомизация (Randomizasyon)** — распределение участников по различным группам лечения случайным образом, что даёт исследователю возможность оценивать результаты без предвзятости. Этот метод уравнивает эффект лечения.
2. **Использование плацебо (Plasebo kullanımı)** — в исследованиях с контролем плацебо учитывается эффект плацебо для определения реального действия лекарства. Эффект плацебо — это улучшение или изменения, которые испытывают участники, полагая, что они получают лечение.
3. **Слепой метод (көрлеме / маскирование) (Maskelenme)** — обеспечивает ситуацию, когда исследователи или участники не знают, какое лечение применяется. Это снижает предвзятость, связанную с информацией, и позволяет более объективно оценивать результаты.

## Этапы клинических исследований

**Фаза 0 (Preklinik Çalışmalar)** — исследование препарата на **лабораторных животных** для изучения его свойств.

**Фаза 1** — изучаются **фармакокинетические свойства** препарата, его **токсичность, биодоступность и фармакологическое действие**. Основная цель этой фазы — **оценка безопасности**.

**Фаза 2** — исследуются **эффективные дозировки препарата, его клиническое действие, биологическая активность, польза и безопасность** на небольшой группе пациентов. Рассчитываются оптимальные дозировки и интервалы между приёмами. Основная цель — **оценка клинического эффекта и надёжности**.

**Фаза 3** — препараты, прошедшие первые две фазы, тестируются на **более широкой группе пациентов**. Проводится исследование надёжности с использованием плацебо и сравнение эффективности препарата. Основная цель — **доказательство эффективности и мониторинг побочных эффектов**.

**Фаза 4** — препараты, прошедшие первые три фазы, получают разрешение на применение и выводятся на рынок. Все исследования, проводимые после выхода препарата на рынок, относятся к **четвёртой фазе**.

6,7

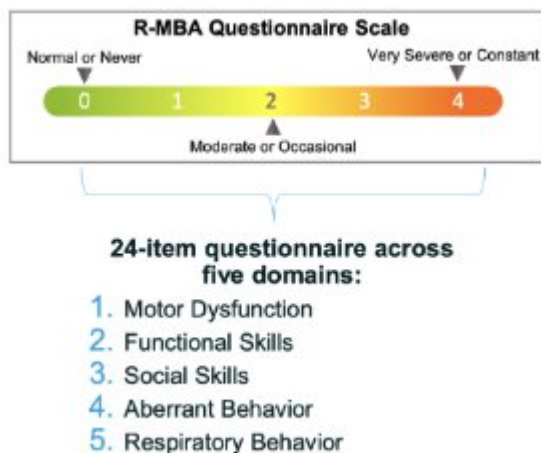
---

**Международный фонд синдрома Ретта (International Rett Syndrome Foundation)**  
Слоган: «Ускорение исследований. Расширение возможностей семей».

**Исследование естественной истории заболевания (Natural History Study, NHS)**  
Фонд управляет крупнейшей и наиболее обширной базой данных о естественном течении синдрома Ретта в мире.

## **R-MBA — Оценка моторно-поведенческих функций при синдроме Ретта (Rett Syndrome Motor-Behavioral Assessment)**

(«Шкала оценки моторно-поведенческих функций при синдроме Ретта» — Rett Sendromu Motor-Davranış Değerlendirme Ölçeği)



R-MBA измеряет:

- начало регресса заболевания, темпы роста и развития;
- моторные и коммуникативные навыки у людей с синдромом Ретта;
- поведение, связанное с заболеванием.

Цель шкалы — зафиксировать степень и частоту различных симптомов, отражая фенотипические различия. Шкала использовалась в исследовании естественного течения синдрома Ретта.

### **Анкета R-MBA (24 вопроса, 5 областей оценки):**

- 1. Нарушение моторики (Motor Dysfunction):**
  - брадикинезия;
  - дистония;
  - сколиоз;
  - гипертония/ригидность.
- 2. Функциональные навыки (Functional Skills):**
  - неуклюжесть рук;
  - не тянется за предметами или людьми;
  - нарушения моторики;
  - речевые нарушения;
  - трудности с общением;
  - проблемы с приёмом пищи, жеванием.
- 3. Социальные навыки (Social Skills):**
  - не реагирует на устную речь (ведёт себя как глухой);
  - плохой зрительный/социальный контакт;
  - отсутствие устойчивого интереса.
- 4. Аномальное поведение (Aberrant Behavior):**
  - самоповреждение (выдёргивание волос, царапание ушей);



- агрессивное поведение;
- кусание себя и других.

#### 5. Респираторные проявления (Respiratory Behaviors):

- бруксизм (скрежетание зубами);
- задержка дыхания;
- гипервентиляция;
- выделение слюны/слюнотечение.

### Клиническая глобальная оценка (Clinical Global Impression — CGI)

(«Клиническая глобальная оценка» — Klinik Global İzlenim — Klinik Ölçeği (CGI))

CGI состоит из двух подшкал:

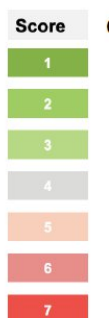
- **CGI-Severity (Шкала тяжести)** — оценивает степень тяжести заболевания.
- **CGI-Improvement (Шкала улучшения)** — оценивает клиническое улучшение независимо от исходного уровня.

#### Шкала CGI-Severity (оценка тяжести):

Score
1
2
3
4
5
6
7

- 1 — норма, не болен;
- 2 — на грани болезни;
- 3 — лёгкая степень болезни;
- 4 — умеренная степень болезни;
- 5 — выраженная степень болезни;
- 6 — тяжёлая степень болезни;
- 7 — крайне тяжёлая степень болезни.

#### Шкала CGI-Improvement (оценка улучшения):



- 1 — значительное улучшение;
- 2 — заметное улучшение;
- 3 — лёгкое улучшение;
- 4 — без изменений;
- 5 — лёгкое ухудшение;
- 6 — заметное ухудшение;
- 7 — значительное ухудшение.

#### Публикации:

- **Neul et al., Journal of Neurodevelopmental Disorders 2014, 6:20** — исследование задержки развития при синдроме Ретта.
- **Neul et al., Journal of Neurodevelopmental Disorders 2023** — исследование основных проблем, волнующих лиц, осуществляющих уход за пациентами с синдромом Ретта и родственными расстройствами (данные исследования естественной истории в США).

#### Ключевые исследования:

- «Задержка развития при синдроме Ретта: данные исследования естественной истории» (Neul et al., 2014).
- «Основные проблемы, волнующие лиц, осуществляющих уход за пациентами с синдромом Ретта и родственными расстройствами: данные исследования естественной истории в США» (Neul et al., 2023).

8,9,10

---

## Клиническая глобальная оценка — улучшение (CGI)

Таблица 1. Оценка по клиническим доменам (Clinical Domains)

Клинический домен	CGI-S: 1 (CSS = 0)	CGI-S: 2 (CSS < 5)	CGI-S: 3 (CSS 5–10)	CGI-S: 4 (CSS 10–20)	CGI-S: 5 (CSS 20–25)	CGI-S: 6 (CSS 25–35)	CGI-S: 7 (CSS 35–40)
<b>Язык / Коммуникация (Language/Communication)</b>	Нормальная	Адекватный. Могут быть необычные особенности, такие как персеверация/эхолалия. Нарушение чтения/дислексия	Фразы/предложения. Могут вести беседу или эхолалию	Слова (<5). Лепет. Делает выбор в 25–50% случаев	Нет слов. Лепет. Делает выбор <25% случаев	Вокализации. Иногда кричит. Практически не делает выбор или делает его крайне редко	Нет слов. Нет вокализации. Кричит. Не делает выбор
<b>Способность ходить (Ambulation)</b>	Нет нарушений	Норма, могут быть лёгкие признаки дистонии/атаксии/диспраксии при тщательном осмотре	Ходит, может подниматься по лестнице/бегать. Может кататься на трёхколёсном велосипеде или лазить	Ходит самостоятельно, не может подняться по лестнице или бегать	Ходит с помощью	Стоит с поддержкой или самостоятельно. Может ходить с поддержкой. Сидит самостоятельно или с поддержкой	Не может сидеть. Не стоит и не ходит
<b>Использование рук (Hand Use)</b>	Полностью нормальный, нет	Норма, могут быть лёгкие нарушения мелкой моторики	Двусторонний щипковый захват. Может использовать	Дотягивается до предметов, овладевает захват	Дотягивается, но не захватывает	Редко/иногда дотягивается, не захваты	Нет

Клинический домен	CGI-S: 1 (CSS = 0)	CGI-S: 2 (CSS < 5)	CGI-S: 3 (CSS 5–10)	CGI-S: 4 (CSS 10–20)	CGI-S: 5 (CSS 20–25)	CGI-S: 6 (CSS 25–35)	CGI-S: 7 (CSS 35–40)
	нарушения		ать ручку для письма, но есть некоторые нарушения мелкой моторики, например, тремор	«гребком» или односторонний щипковый захват. Может использовать столовые приборы/чашку		ваает	

Таблица 2. Клиническая глобальная оценка — улучшение (CGI)

Параметр	Норма	Периодическое избегание зрительного контакта	Адекватный зрительный контакт (>30 сек)	Зрительный контакт (<20 сек)	Зрительный контакт (<10 сек)	Зрительный контакт непостоянный (5 сек)	Нет зрительного контакта
Социальный контакт (взгляд в глаза) (Social (Eye Contact))	Норма	Периодическое избегание зрительного контакта	Адекватный зрительный контакт, >30 сек	Зрительный контакт <20 сек	Зрительный контакт <10 сек	Зрительный контакт непостоянный, 5 сек	Нет зрительного контакта
Автономные функции (Autonomous functions)	Нет	Минимальные	Нет или минимальные нарушения	Нарушение ритма дыхания <50%. Нет цианоза.	Нарушение ритма дыхания 50–100%, возможно с	Нарушение ритма дыхания	Нарушение ритма дыхания,

Параметр	Норма	Периодическое избегание зрительного контакта	Адекватный зрительный контакт (>30 сек)	Зрительный контакт (<20 сек)	Зрительный контакт (<10 сек)	Зрительный непостоянный (5 сек)	Нет зрительного контакта
mic)			ния дыхания (<5% случаев наблюдения). Тёплые, розовые конечности	Кожные покровы конечностей прохладные, розовые	Нет цианоза. Кожные покровы конечностей прохладные, розовые	цианозом. Кожные покровы конечностей могут быть синюшными	постоянно с цианозом. Кожные покровы конечностей холодные, синюшные, пятнистые
Судороги (Seizures)	Нет	Нет или контролируются	Нет, с лекарствами или без	Ежемесячно/еженедельно	Еженедельно	Еженедельно – ежедневно	Ежедневно
Внимательность (Attentiveness)	Полностью нормальна	Периодическое отвлечение внимания	Внимателен к разговору и выполняет команды	50–100% времени	50% времени	Менее 50% времени	0%

## Термин — Перевод

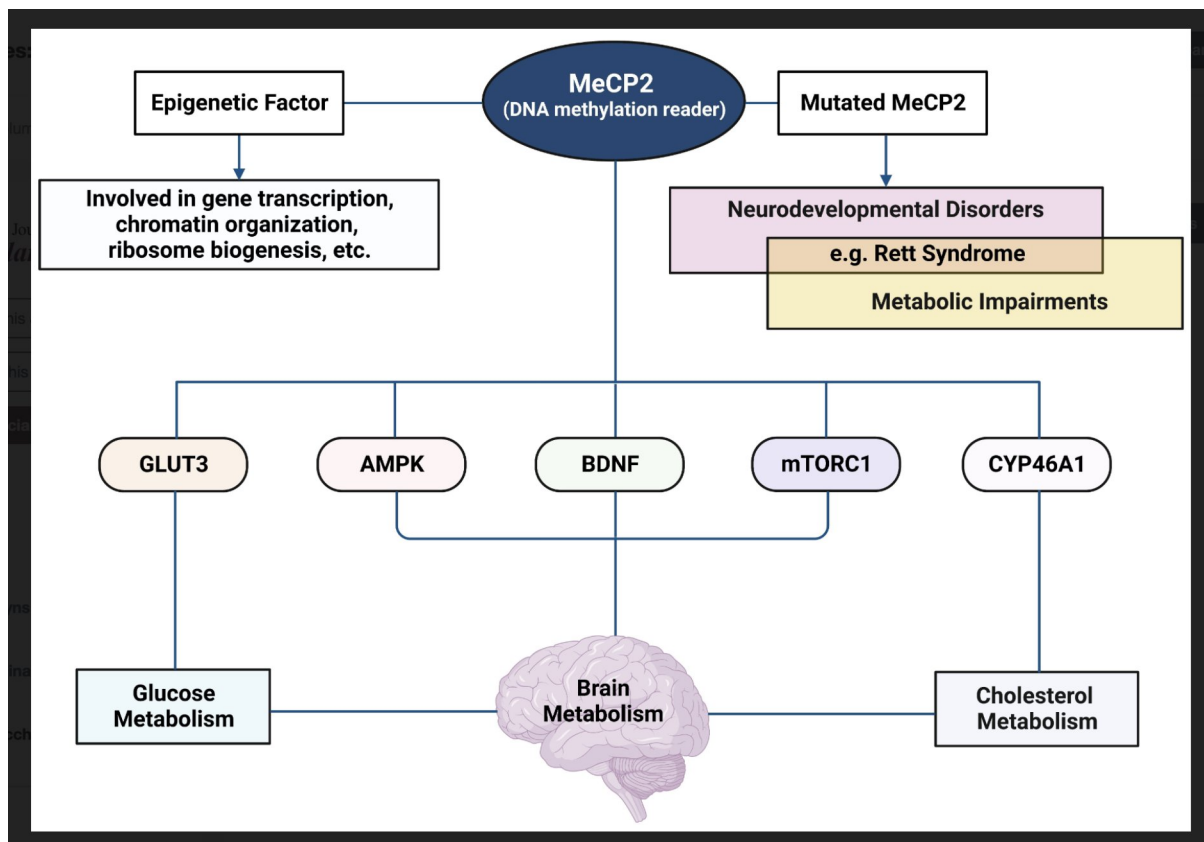
- **Adverse Event (AE)** — Нежелательное явление  
*Описание:* Явление, наблюдаемое в ходе клинических исследований, причина которого не имеет значения, но считается связанным с приёмом препарата. Используется в фармаконадзоре и оценке клинической безопасности.
- **Adverse Effect** — Побочный эффект / Нежелательное действие
- **Adverse Reaction** — Нежелательная реакция / Неблагоприятная реакция  
*Описание:* Реакция, оцениваемая в рамках фармаконадзора и оценки клинической безопасности.

## Термин — Перевод (нижняя часть таблицы)

- **Adverse Event (AE)** — Нежелательное явление
- **Serious Adverse Event (SAE)** — Серьёзное нежелательное явление
- **Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE)** — Нежелательное явление, связанное с лечением / Нежелательное явление, возникшее в процессе лечения



# Схема работы белка MeCP2 и его роль в метаболизме мозга



## 1. MeCP2 — эпигенетический фактор

- **MeCP2 (DNA methylation reader)** — белок, «считывающий» метилирование ДНК.
- Участвует в:
  - транскрипции генов;
  - организации хроматина;
  - биогенезе рибосом и других процессах.

## 2. Мутации в MeCP2

- приводят к **нарушениям нейроразвития**, например, синдрому Ретта (**Rett Syndrome**);
- вызывают **метаболические нарушения**.

## 3. Влияние на метаболизм мозга

Ключевые пути, связанные с MeCP2:

- **GLUT3** — связан с **метаболизмом глюкозы**;
- **AMPK** — регулирует энергетический баланс клеток;
- **BDNF** — влияет на рост и выживание нейронов;

- **mTORC1** — регулирует клеточный рост и синтез белка;
- **CYP46A1** — связан с метаболизмом холестерина.

Эти пути в совокупности регулируют **метаболизм мозга** (центральная часть схемы — изображение мозга).

#### 4. Метаболизм глюкозы и холестерина в мозге (подробности из текста справа)

- **Глюкоза:**
  - поступает в мозг через **гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)**;
  - используется для:
    - выработки АТФ (энергия для клеток);
    - поддержания баланса нейромедиаторов;
    - регуляции аутофагии (процесса «самоочистки» клеток).
- **Холестерин:**
  - в зрелом мозге синтезируется в **астроцитах**;
  - транспортируется к нейронам с помощью белка «**ApoE**»;
  - играет ключевую роль в:
    - миелинизации нервных волокон;
    - формировании синапсов (контактов между нейронами);
    - регуляции аутофагии.

#### 5. Особенности MeCP2

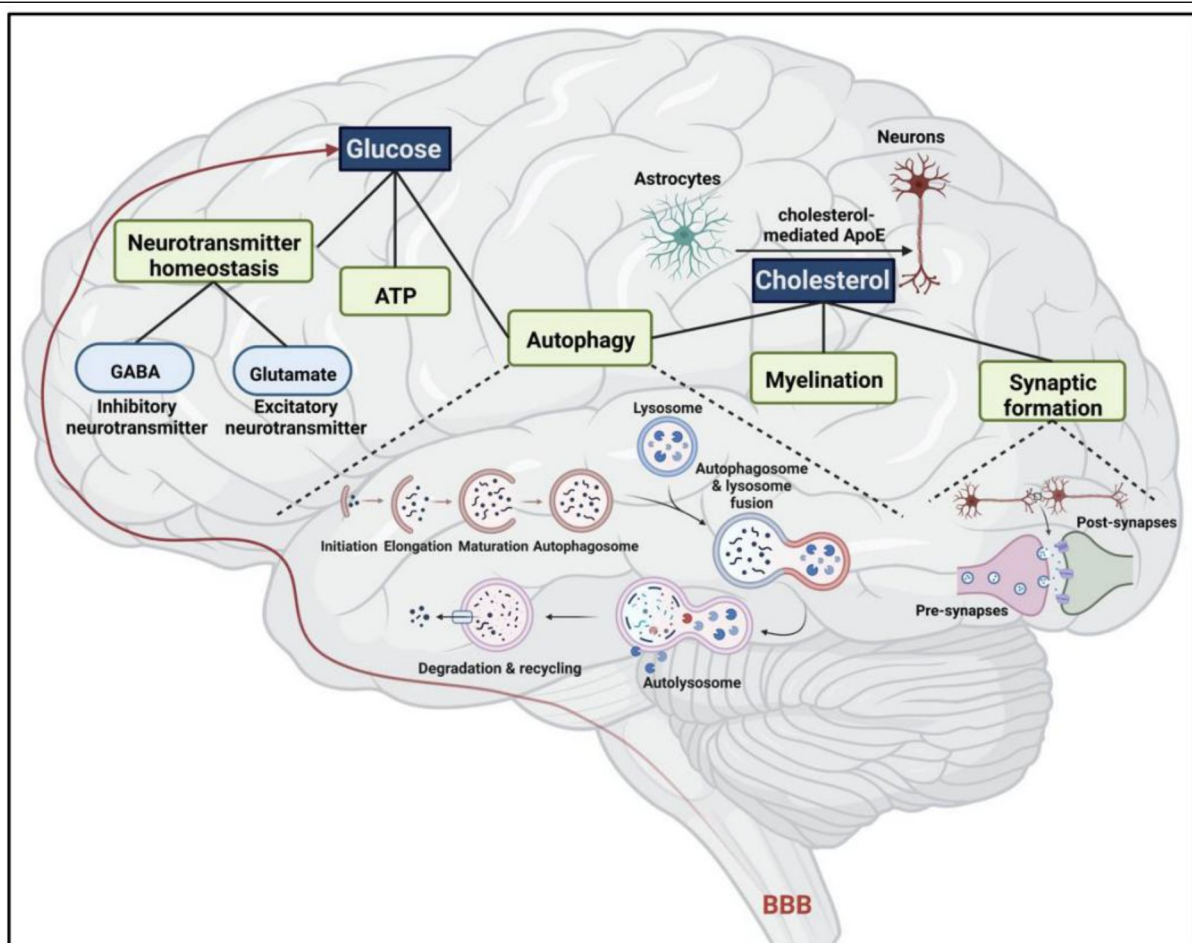
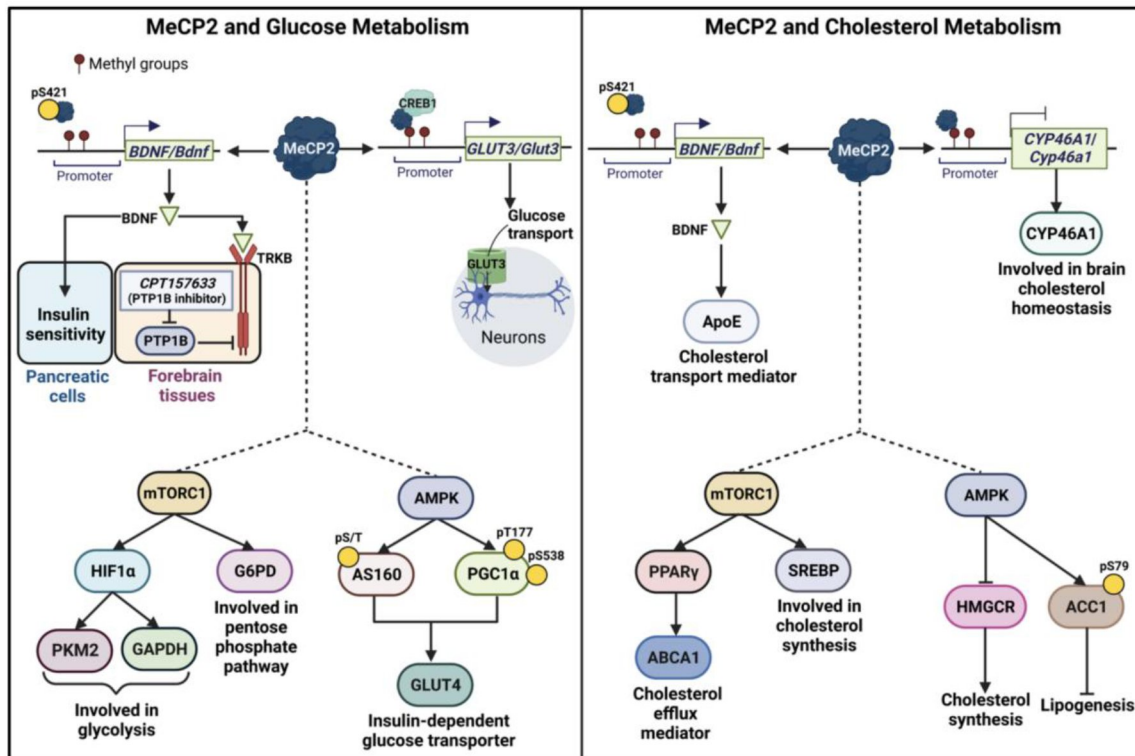
- **MeCP2** — это белок, связывающийся с метилированными участками ДНК (CpG).
- Регулирует работу многих генов, отвечающих за синаптическую функцию.

#### 6. Вывод (из подписи к изображению)

MeCP2 связывает метилирование ДНК с метаболизмом мозга (исследование опубликовано в *Int J Mol Sci*, 2023 г.).

**Итог:** MeCP2 — ключевой регулятор, связывающий эпигенетику (метилирование ДНК) с энергетическим обменом и структурными процессами в мозге. Его мутации приводят к серьезным неврологическим расстройствам.





---

## MeCP2 и метаболизм глюкозы

**Methyl groups (метильные группы)** — взаимодействуют с промотором гена.

**pS421** — фосфорилированная форма, связанная с регуляцией активности белков.

**BDNF/Bdnf (Brain-Derived Neurotrophic Factor)** — нейротрофический фактор головного мозга, влияет на экспрессию генов через **MeCP2**.

**MeCP2 (метил-СpG-связывающий белок 2)** — центральный элемент схемы, регулирует транскрипцию генов, связанных с метаболизмом глюкозы.

**CREB1 (cAMP Response Element-Binding Protein 1)** — белок, связывающийся с элементами ответа cAMP, участвует в регуляции экспрессии генов.

**GLUT3/Glut3 (Glucose Transporter Type 3)** — транспортер глюкозы в нейроны, регулируется через промотор.

**Транспортировка глюкозы (Glucose transport)** — процесс поступления глюкозы в нейроны (показаны нейроны).

**BDNF (нейротрофический фактор)** — влияет на рецептор **TRKB**, что может регулировать активность MeCP2.

**CPT157633 (ингибитор PTP1B)** — соединение, подавляющее активность фермента **PTP1B**, что влияет на чувствительность к инсулину.

**PTP1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B)** — фермент, регулирующий чувствительность к инсулину в клетках поджелудочной железы и тканях переднего мозга.

**Чувствительность к инсулину (Insulin sensitivity)** — ключевой параметр, влияющий на метаболизм глюкозы в клетках поджелудочной железы (**Pancreatic cells**).

**Ткани переднего мозга (Forebrain tissues)** — область, где также проявляется активность PTP1B.

**mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1)** — комплекс, регулирующий клеточный рост и синтез белка, связан с метаболизмом глюкозы.

**AMPK (AMP-activated Protein Kinase)** — киназа, активируемая при низком энергетическом балансе клетки, регулирует метаболизм.

**HIF1α (Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha)** — фактор, индуцируемый при гипоксии, участвует в гликолизе.

**PKM2 (Pyruvate Kinase M2)** — фермент, участвующий в гликолизе.

**GAPDH (Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase)** — фермент гликолиза.

**G6PD (Glucose-6-phosphate Dehydrogenase)** — фермент пентозофосфатного пути.

**AS160 (Akt Substrate of 160 kDa)** — субстрат Akt, участвует в регуляции транспорта глюкозы.

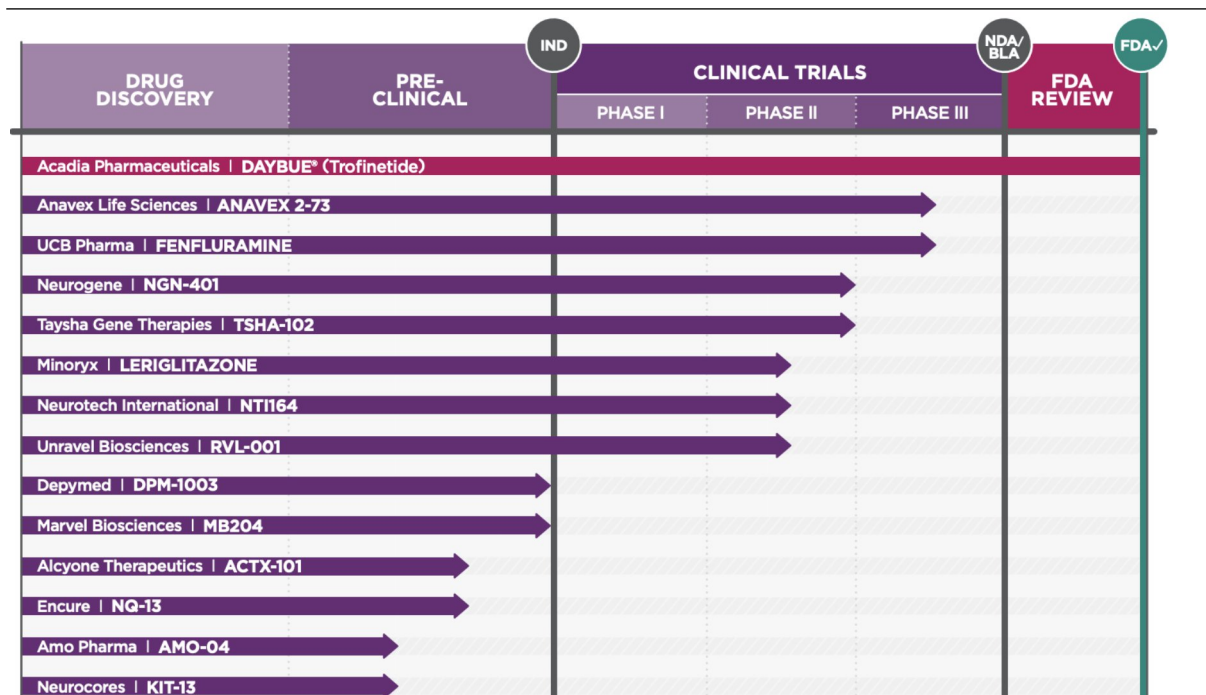
**PGC1 $\alpha$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha)** — коактиватор, регулирующий энергетический метаболизм.

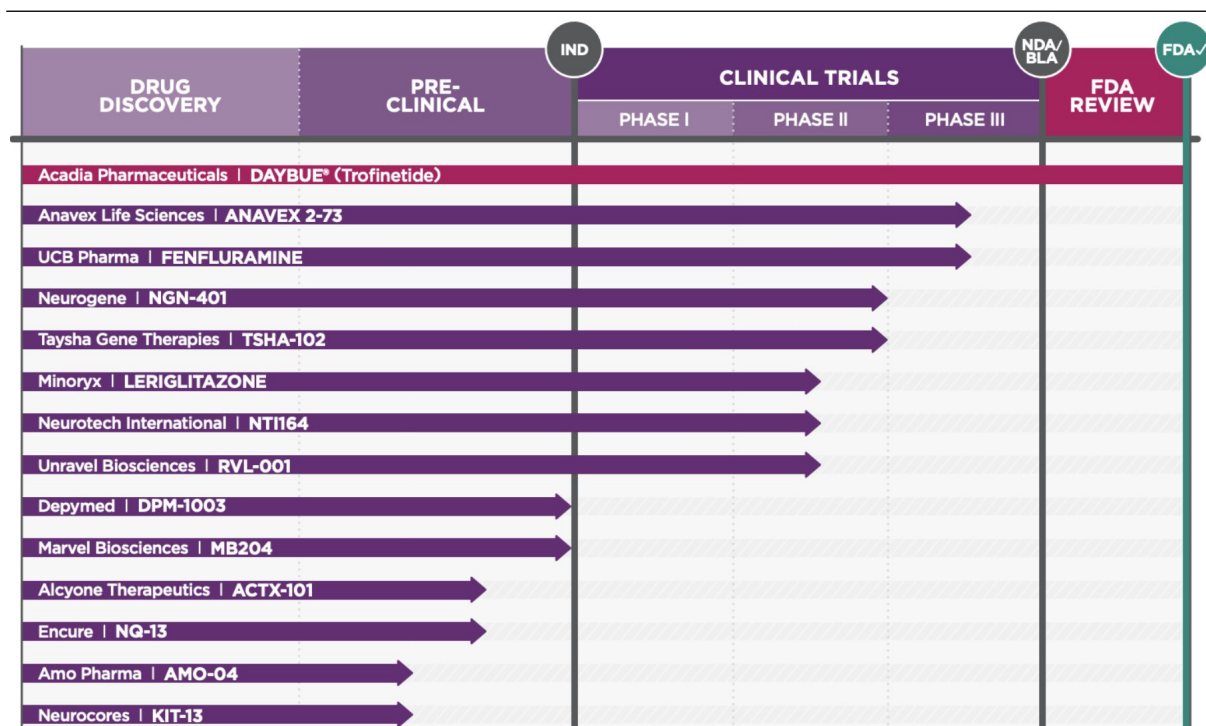
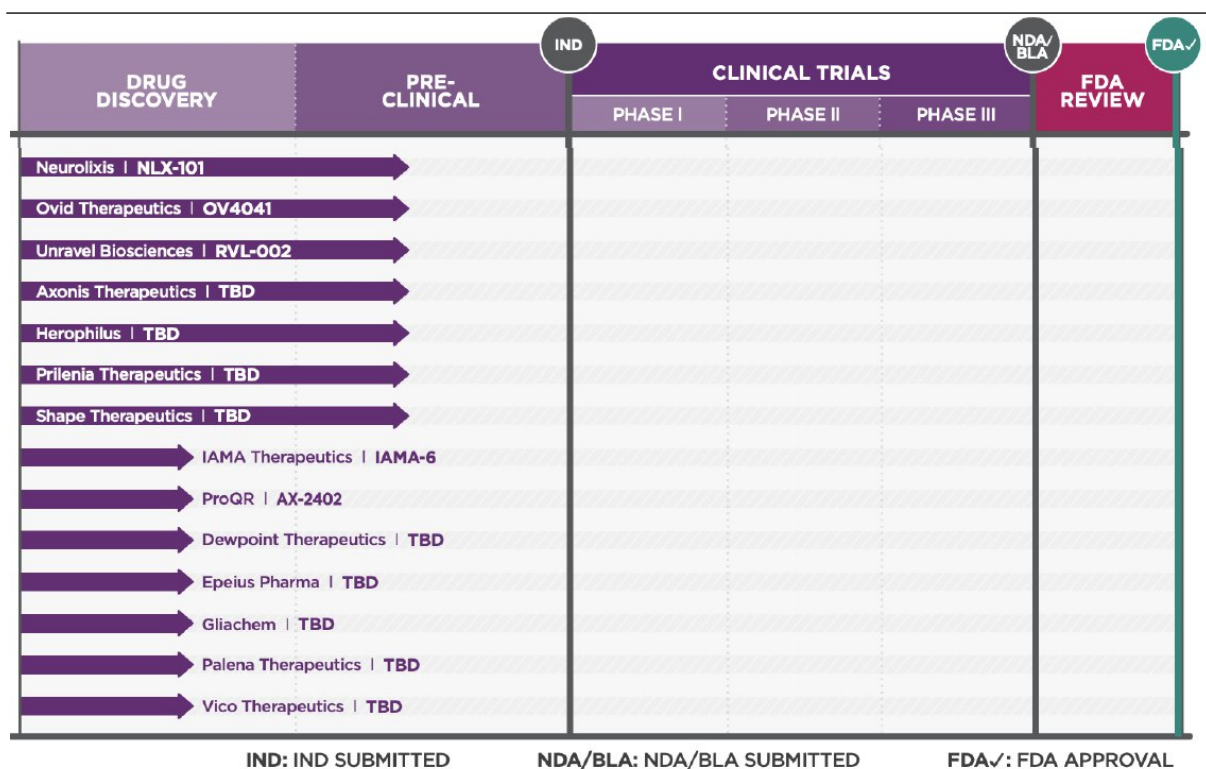
**GLUT4 (Glucose Transporter Type 4)** — инсулинозависимый транспортер глюкозы.

**pS/T, pT177, pS538** — фосфорилированные формы белков, регулирующие активность сигнальных путей.

**Итог:** схема иллюстрирует взаимодействие эпигенетического регулятора **MeCP2** с ключевыми путями метаболизма глюкозы, включая транспорт глюкозы в нейроны, чувствительность к инсулину, гликолиз и пентозофосфатный путь, а также регуляцию энергетического баланса через AMPK и mTORC1.

16





## Ретт-синдром: современные исследования

### Пероральная лекарственная терапия:

- Daybue™ (Трофенитид)
- ANAVEX®2-73 (Бларкамезин)



Генная терапия с использованием AAV-9:

- NGN-401
- TYSH-102

## DAYBUE™ (трофенитид)

Getting Started with  
DAYBUE® (trofinetide)

Henry, age 4  
On DAYBUE since 2023

Nicole, age 29  
On DAYBUE since 2023

Holly, age 11  
On DAYBUE since 2023

Every small improvement with DAYBUE  
may open up more possibilities

DAYBUE is the first and only  
FDA-approved treatment for Rett syndrome

Примеры пациентов:

- Генри, 4 года — принимает DAYBUE с 2023 года.
- Николь, 29 лет — принимает DAYBUE с 2023 года.
- Холли, 11 лет — принимает DAYBUE с 2023 года.

Утверждено FDA (10 марта 2023 г.)

Слоган:

«Каждое небольшое улучшение с DAYBUE может открыть новые возможности».

**DAYBUE** — первое и единственное лекарство, одобренное FDA для лечения Ретт-синдрома.



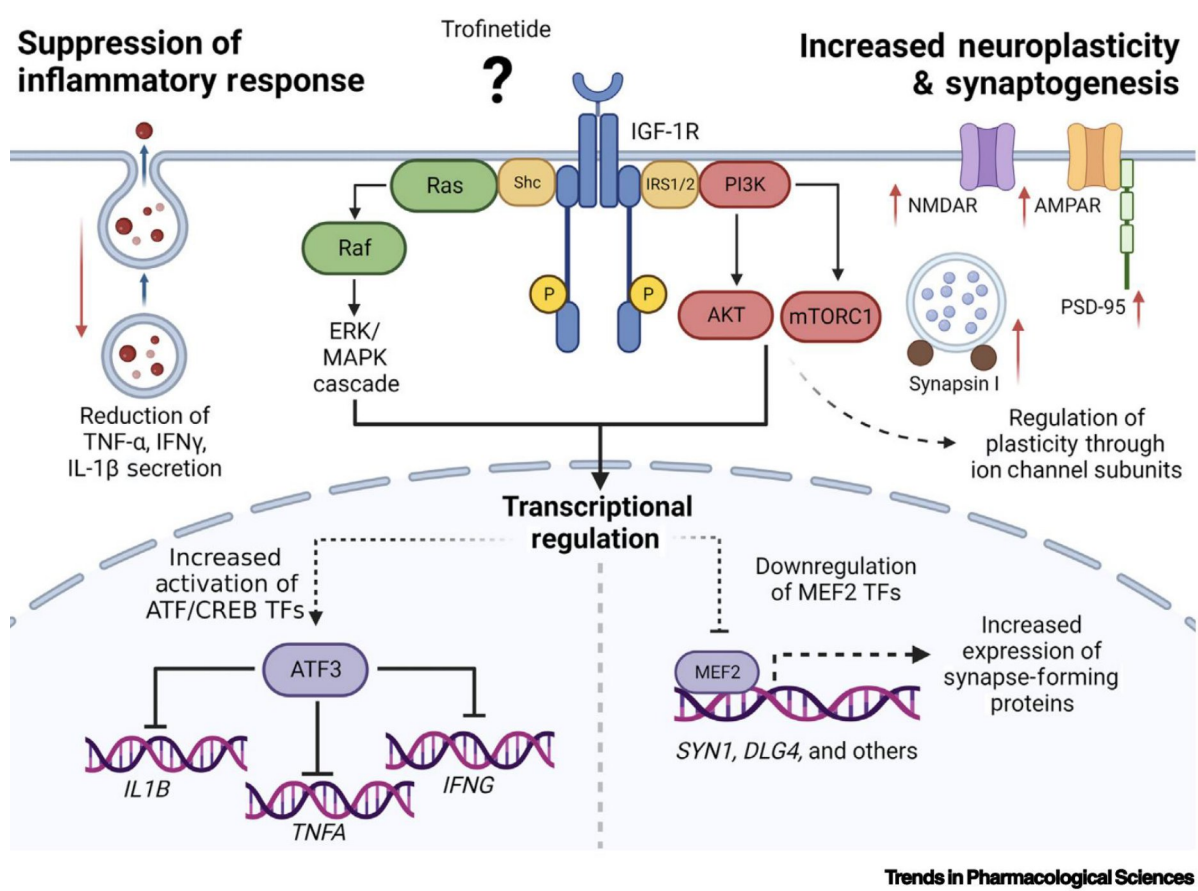
### Трофенид (Daybue)

- Препарат **Daybue (трофенид)** применяется для лечения Ретт-синдрома у детей старше 2 лет и взрослых.
- Безопасность и эффективность препарата для детей младше 2 лет не установлены.
- **Daybue** — первое и единственное лекарство, одобренное FDA для лечения Ретт-синдрома.
- Препарат не воздействует на основную причину Ретт-синдрома, но способствует заметному улучшению симптомов.
- Принимается **два раза в день**:
  - перорально;
  - через гастростому (G-трубку);
  - через гастроеюнальный зонд (GJ-трубку) через G-порт.
- Форма выпуска: **сироп со вкусом клубники**.

## Трофинетид в лечении синдрома Ретта

- Трофинетид — это синтетический аналог инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1).
- Потенциальный терапевтический препарат для лечения синдрома Ретта, подающий большие надежды.
- Точный механизм действия трофинетида до конца не изучен, однако предполагается, что он способствует улучшению нейронной морфологии и синаптической функции.
- Исследования показали, что трофинетид:
  - восстанавливает синаптическую структуру;
  - снижает влияние нейровоспалительных веществ в головном мозге;
  - усиливает антиоксидантный ответ;
  - уменьшает апоптоз (гибель клеток), вызванный повреждениями;
  - нормализует синтез основных белков;
  - восстанавливает гомеостаз головного мозга;
  - повышает концентрацию IGF-1 в центральной нервной системе.

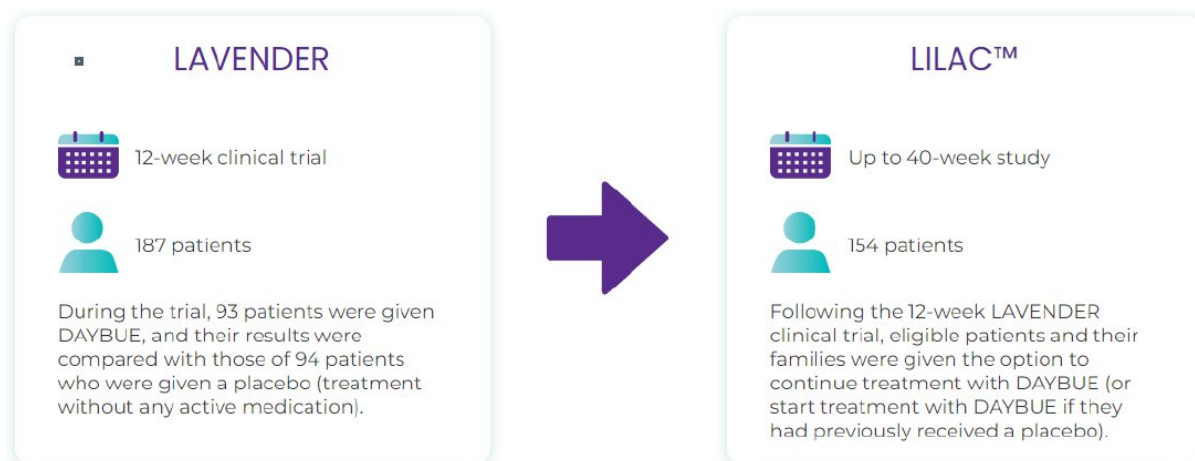
### Схема действия трофинетида:



- подавление воспалительной реакции (снижение секреции TNF-α, IFN-γ, IL-1β);
- активация рецепторов IGF-1R;

- регуляция пластичности через субъединицы ионных каналов;
- усиление транскрипционной регуляции (активация факторов ATF/CREB, таких как ATF3, IL18, IFNG);
- подавление факторов MEF2;
- увеличение экспрессии белков, формирующих синапсы (SYN1, DLG4 и др.).

### Клинические испытания:



#### 1. Исследование «LAVENDER»:

- продолжительность: 12 недель;
- количество участников: 93 пациента получали препарат DAYBUE, результаты сравнивались с группой из 94 пациентов, получавших плацебо (лечение без активного компонента).

#### 2. Исследование «LILAC»:

- проводилось после 12-недельного исследования «LAVENDER»;
- участникам, подходящим по критериям, и их семьям предложили продолжить лечение препаратом DAYBUE или начать лечение DAYBUE, если ранее они получали плацебо;
- продолжительность: до 40 недель;
- количество участников: 154 пациента.

### Оценка результатов лечения:

- **Родственники пациентов и лица, осуществляющие уход:** оценивали изменения симптомов синдрома Ретта с помощью **анкеты поведения при синдроме Ретта (RSBQ)**.
- **Врачи:** оценивали улучшение или ухудшение состояния пациентов с помощью **клинического глобального индекса улучшения (CGI-I)**.

22,23,24,25

---



## Анкета поведения при синдроме Ретта (RSBQ — Rett Syndrome Behaviour Questionnaire)

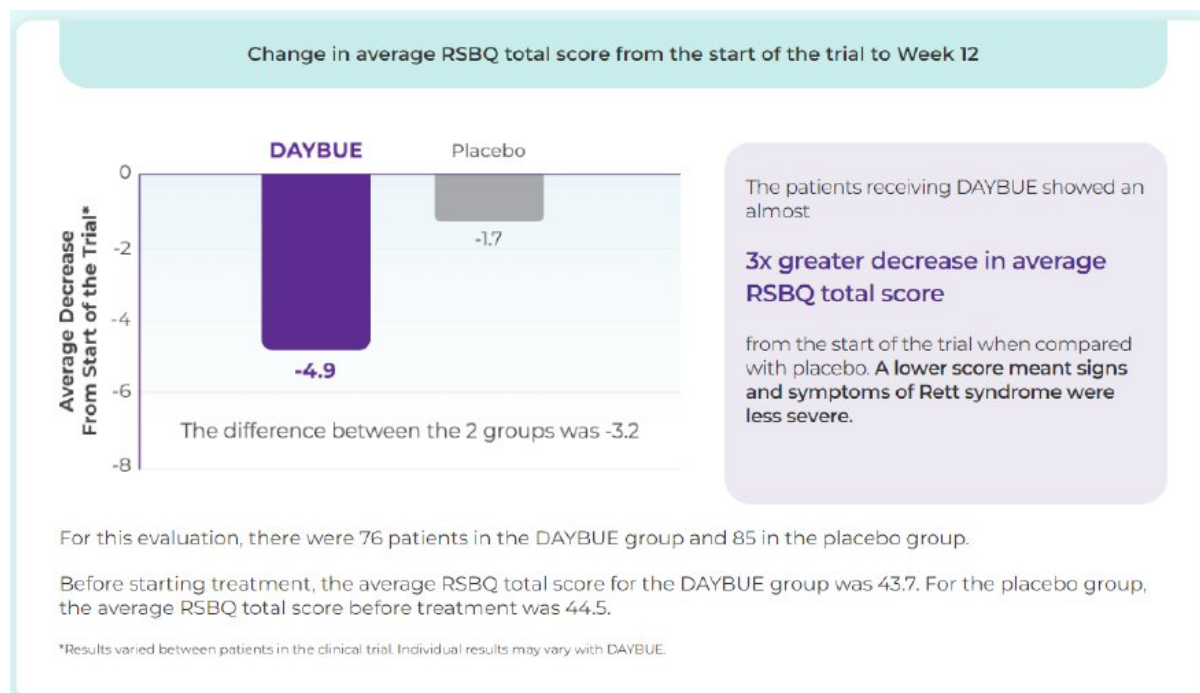
RSBQ — это инструмент измерения, используемый в исследованиях синдрома Ретта. С его помощью лица, осуществляющие уход за пациентами, соотносят 45 элементов, отражающих симптомы синдрома Ретта, с состоянием ребёнка. Каждый элемент оценивается по шкале баллов от 0 до 2:

- 0 баллов — «неверно»;
- 1 балл — «иногда верно» или «частично верно»;
- 2 балла — «полностью верно» или «часто верно».

Примеры оцениваемых симптомов:

- дыхание (Breathing);
- вокализации (Vocalizations);
- движения рук или стереотипии (Hand movements or stereotypies);
- мимика (Facial expressions);
- поведение в ночное время (Nighttime behaviors);
- направление взгляда (Eye gaze);
- настроение (Mood).

## Результаты применения препарата DAYBUE (в сравнении с плацебо)



Пациенты, получавшие препарат DAYBUE, продемонстрировали почти **в 3 раза большее снижение среднего суммарного балла по шкале RSBQ** по сравнению с группой, получавшей плацебо, с начала исследования до 12-й недели.

- Среднее снижение баллов у группы DAYBUE: **−4,9**.
- Разница между группами: **−3,2**.

- В исследовании участвовали 76 пациентов в группе DAYBUE и 85 — в группе плацебо.
- Средний суммарный балл RSBQ до начала лечения:
  - группа DAYBUE: **43,7**;
  - группа плацебо: **44,5**.

### Клинический глобальный индекс улучшения (CGI-I)

С помощью шкалы CGI-I оценивали улучшение или ухудшение состояния пациентов с синдромом Ретта. Результаты показали, что у пациентов, получавших DAYBUE, наблюдалось общее улучшение симптомов по сравнению с группой, получавшей плацебо.

### Шкала тяжести состояния (CGI-S)

Включает оценку по следующим категориям:

- речь/коммуникация (Dil / İletişim);
- ходьба (Yürüme / Амбуляция);
- использование рук (El Kullanımı);
- социальные навыки (включая зрительный контакт) (Sosyal / Глазной контакт);
- автономные функции (Otonomik);
- судороги (Nöbetler);
- уровень внимания (Dikkat düzeyi).

### Степени тяжести состояния (по шкале CGI-S):

Score
1
2
3
4
5
6
7

1. норма, не болен (Normal, hiç hasta değil);
2. на грани болезни (Sınırdaki hasta);
3. лёгкая степень тяжести (Hafif derecede hasta);
4. умеренная степень тяжести (Orta derecede hasta);
5. выраженная степень тяжести (Belirgin şekilde hasta);
6. тяжёлая степень тяжести (Ağır derecede hasta);
7. крайне тяжёлая степень тяжести (Aşırı derecede hasta).

## Шкала улучшения (CGI-I)

Оценивает степень улучшения или ухудшения состояния:

Score
1
2
3
4
5
6
7

1. очень заметное улучшение (Çok belirgin iyileşme);
2. заметное улучшение (Belirgin iyileşme);
3. лёгкое улучшение (Hafif düzeyde iyileşme);
4. без изменений (Değişiklik yok);
5. лёгкое ухудшение (Hafif düzeyde kötüleşme);
6. заметное ухудшение (Belirgin kötüleşme);
7. очень заметное ухудшение (Çok belirgin kötüleşme).

## Клиническое улучшение (Klinik İyileşme)

Данные опубликованы в журнале «Neul J. Journal of Child Neurology» (2015 г.).

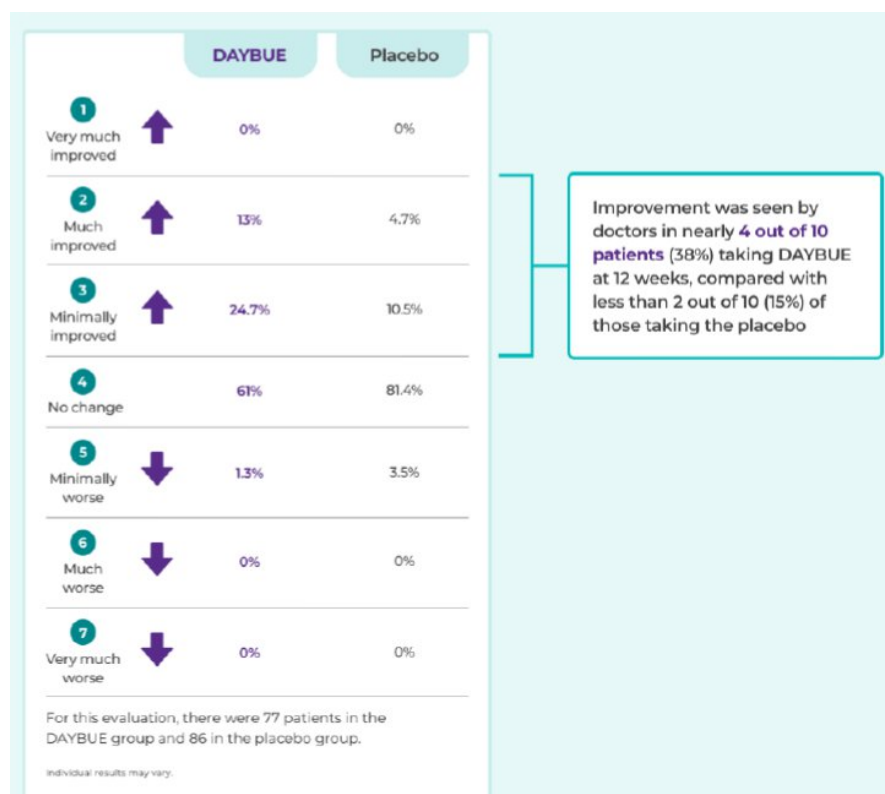
26,27,28

---

## CGI-I (Клинический глобальный индекс улучшения)

У пациентов, принимавших препарат DAYBUE, улучшение состояния наблюдалось почти у **4 из 10 пациентов (38%)** в течение 12 недель. Для сравнения: у пациентов, получавших плацебо, улучшение отмечено менее чем у 2 из 10 (15%).

Таблица результатов по шкале CGI-I:



Категория улучшения	DAYBUE	Плацебо
Значительное улучшение (Very much improved)	0%	0%
Заметное улучшение (Much improved)	13%	4,7%
Минимальное улучшение (Minimally improved)	24,7%	10,5%
Без изменений (No change)	61%	80,4%
Минимальное ухудшение (Minimally worse)	1,3%	3,5%
Заметное ухудшение (Much worse)	0%	0%
Значительное ухудшение (Very much worse)	0%	0%

Детали оценки:

- В группе DAYBUE участвовало 77 пациентов.
- В группе плацебо — 86 пациентов.

## Побочные эффекты трофинетида (Trofinetid Yan Etkileri)

1. **Диарея** — наиболее распространённый побочный эффект, иногда протекающий в тяжёлой форме. Диарея может привести к значительной потере жидкости организмом (дегидратации).
2. **Потеря веса** — препарат может стать причиной снижения массы тела.
3. **Наиболее частые побочные эффекты:** диарея и рвота.
4. **Другие побочные эффекты:**
  - повышение температуры тела (лихорадка);
  - судороги;
  - тревожность;
  - снижение аппетита;
  - усталость;
  - симптомы, похожие на простуду (гриппоподобные состояния).

29,30

---

## Лечение синдрома Ретта с помощью трофинетида

**Мета-анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований по оценке безопасности и эффективности трофинетида у пациентов с синдромом Ретта**

Авторы: Аббас и соавт., BMC Pediatrics (2024) 24:206  
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04526-3>

### Исследование с открытым доступом

**Безопасность и эффективность трофинетида при синдроме Ретта: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований**

**Авторы:** Абдаллах Аббас, Айя М. Файуд, Мостафа Хоссам Эль Дин Моавад, Абдулла Ашраф Хамад, Хеба Хамуда, Эман А. Фуад.

### Аннотация

#### Введение

Синдром Ретта — редкое генетическое нарушение нейроразвития, которое преимущественно поражает девочек. Характеризуется потерей приобретённых навыков, нарушением коммуникации и стереотипными движениями рук. Поскольку варианты лечения синдрома Ретта ограничены, существует острая необходимость в эффективных методах терапии.

## Цель исследования

Оценить безопасность и эффективность трофинетида в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с участием пациентов с синдромом Ретта.

## Методы

- Проведён поиск 109 статей в четырёх базах данных: Scopus, PubMed, Web of Science и Cochrane CENTRAL.
- После исключения дубликатов отобрано 59 статей для дальнейшего анализа.
- Включены РКИ, оценивающие эффективность и безопасность трофинетида у пациентов с синдромом Ретта.
- Отобрано три подходящих исследования.
- Два независимых эксперта проанализировали заголовки, аннотации и полные тексты отобранных исследований, извлекая релевантные данные.
- Качество исследований оценено с помощью инструмента Cochrane Risk of Bias (RoB) 2.0.
- Проведён мета-анализ с использованием модели фиксированных эффектов (при незначительной гетерогенности) или модели случайных эффектов.
- Анализ включал расчёт средней разницы или отношения шансов в зависимости от типа результата.
- Анализ выполнен с помощью программы RevMan версии 5.3.

## Результаты

В исследовании участвовали 181 пациент в группе, получавшей трофинетид, и 134 пациента в группе плацебо.

- **Значительное улучшение** показателей по опроснику поведения при синдроме Ретта (RSBQ) при дозировке 200 мг (средняя разница:  $-3,53$ ,  $p = 0,001$ ).
- **Значительное улучшение** по шкале клинического общего впечатления об улучшении состояния (CGI-I) при дозировке 200 мг (средняя разница:  $-0,34$ ,  $p < 0,0001$ ).
- **Существенных изменений** в оценке моторных функций (МВА) или в трёх основных проблемах, отмеченных лицами, осуществляющими уход, не выявлено.
- **Нежелательные явления**, связанные с приёмом препарата: диарея (при дозировке 200 мг), рвота (при дозировке 200 мг), раздражительность (при дозировке 200 мг).
- **Не выявлено значимой связи** между дозировкой препарата и снижением аппетита.

## Вывод

Трофинетид показал потенциал в улучшении показателей RSBQ и CGI-I при дозировке 200 мг. Существенных изменений в оценке моторных функций и трёх основных проблем, отмеченных лицами, осуществляющими уход, не обнаружено. Нежелательные явления были связаны с конкретными дозировками препарата.

## Трофинетид в лечении синдрома Ретта

- В группе, получавшей трофинетид, было 181 пациент, в группе плацебо — 134 пациента.
- В группе, получавшей трофинетид, зафиксировано **значительное улучшение показателей по «Анкете поведения при синдроме Ретта» (RSBQ)** при дозировке 200 мг (средняя разница:  $-3,53$ ,  $p = 0,001$ ).
- Также отмечено **выраженное улучшение по шкале «Клинический глобальный индекс — улучшение» (CGI-I)** при дозировке 200 мг (средняя разница:  $-0,34$ ,  $p < 0,0001$ ).
- **Значимых изменений** в оценке **моторных функций (МВА)** и в трёх основных проблемах, отмеченных лицами, осуществляющими уход (**Top 3 Caregiver Concerns**), не выявлено.

Результаты исследования (Abbas, A. et al., BMC Pediatrics, 2024):

Проведены длительные открытые исследования безопасности и эффективности препарата DAYBUE (LILAC-1 — продолжительность 40 недель и LILAC-2 — продолжительность 32 месяца). У пациентов, получавших лечение препаратом DAYBUE, отмечено **выраженное улучшение показателей по «Анкете поведения при синдроме Ретта» (RSBQ)**.

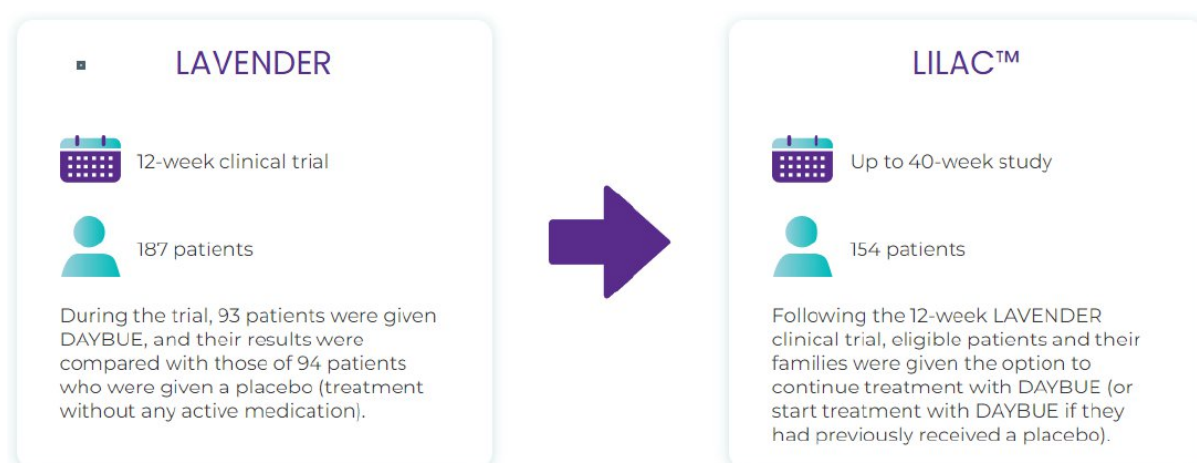
Наиболее заметные улучшения наблюдались в следующих областях:

- **Взаимодействие с окружающими** — улучшение у 46,2% пациентов;
- **Использование рук** — улучшение у 42,3% пациентов;
- **Зрительный контакт (контакт глаз)** — улучшение у 30,8% пациентов.

Кроме того, **около 20% участников исследования начали издавать новые звуки или произносить новые слова.**

**Наиболее распространённый побочный эффект — диарея лёгкой или средней степени тяжести.**

## Схема исследований:



- **LAVENDER** — клиническое исследование продолжительностью 12 недель, 187 участников. В ходе исследования 93 пациента получали препарат DAYBUE, результаты сравнивались с группой из 94 пациентов, получавших плацебо (лечение без активного компонента).
- **LILAC™** — исследование продолжительностью до 40 недель, 154 участника. Пациентам, прошедшим 12-недельное исследование LAVENDER, и их семьям была предоставлена возможность продолжить лечение препаратом DAYBUE или начать лечение DAYBUE, если ранее они получали плацебо.

32,33

---

## Реальные преимущества и переносимость трофинетида для лечения синдрома Ретта: исследование LOTUS

### Авторы:

- Луиза Косанд (Acadia Pharmaceuticals, Сан-Диего, Калифорния, США);
- Хая Майман (Acadia Pharmaceuticals, Сан-Диего, Калифорния, США);
- Дженни Даунс (Институт детских исследований Австралии, Центр исследований здоровья детей, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия; Школа смежных медицинских наук Кертина, Факультет медицинских наук, Университет Кертина, Перт, Австралия);
- Виктор Аблер (Acadia Pharmaceuticals, Сан-Диего, Калифорния, США).

### Аннотация

**Цель:** описать реальные эффекты применения трофинетида у пациентов с синдромом Ретта (CP) на основании 18-месячного наблюдения в рамках исследования LOTUS.

### Метод:



- В исследовании участвовали лица, осуществляющие уход за пациентами, которым трофинетид был назначен в рамках обычной клинической практики.
- Для оценки использовались:
  - опросник улучшения поведения (BIQ — Behavioral Improvement Questionnaire);
  - опросник качества жизни с учётом инвалидности (QI-Disability — Quality of Life Inventory-Disability);
  - опросник здоровья желудочно-кишечного тракта;
  - мониторинг безопасности.
- Данные представлены за 12 месяцев с момента начала приёма трофинетида.

### **Результаты:**

- В исследовании приняли участие 227 лиц, осуществляющих уход за пациентами.
- Средняя доза трофинетида на 1-й неделе составляла 36,0% от целевой дозы, к 10-й неделе она увеличилась до более 80%.
- 55,2% пациентов принимали полную рекомендованную суточную дозу трофинетида.
- 71–90% лиц, осуществляющих уход, сообщили об улучшении поведения пациентов в период с 1-го по 12-й месяц (по данным BIQ).
- Наиболее заметные улучшения отмечены в следующих областях:
  - невербальная коммуникация (48–71%);
  - уровень бодрствования (внимательность, 44–70%);
  - социальное взаимодействие и связь (33–58%).
- Среднее изменение суммарного балла по опроснику QI-Disability составило от 4,7 до 4,6 баллов в период с 1-го по 12-й месяц.
- Частота диареи варьировалась:
  - с 1-й по 12-ю неделю: 23–50%;
  - с 4-го по 12-й месяц: 26–38%.
- Большинство случаев диареи ограничивалось пределами подгузника пациента.
- Отчёты о безопасности соответствовали результатам предыдущих клинических испытаний трофинетида.

### **Выводы:**

- Результаты исследования LOTUS демонстрируют улучшение симптомов СР.
- Полученные данные дают предварительное представление о способах управления желудочно-кишечными симптомами в реальных условиях ухода за пациентами.
- Результаты LOTUS согласуются с данными предыдущих исследований (LAVENDER, LILAC и DAFFODIL) и подтверждают эффективность трофинетида в облегчении симптомов, а также в улучшении коммуникации и социального взаимодействия у пациентов.

## Начало приёма DAYBUE® (трофинетид)

**Getting Started with  
DAYBUE® (trofinetide)**

**Henry, age 4**  
On DAYBUE since 2023

**Nicole, age 29**  
On DAYBUE since 2023

**Holly, age 11**  
On DAYBUE since 2023

**Every small improvement with DAYBUE  
may open up more possibilities**

DAYBUE is the first and only  
FDA-approved treatment for Rett syndrome

- Генри, 4 года — принимает DAYBUE с 2023 года.
- Николь, 29 лет — принимает DAYBUE с 2023 года.
- Холли, 11 лет — принимает DAYBUE с 2023 года.

**Каждое небольшое улучшение при приёме DAYBUE может открыть новые возможности.**

**DAYBUE — это первое и единственное средство, одобренное FDA для лечения синдрома Ретта.**

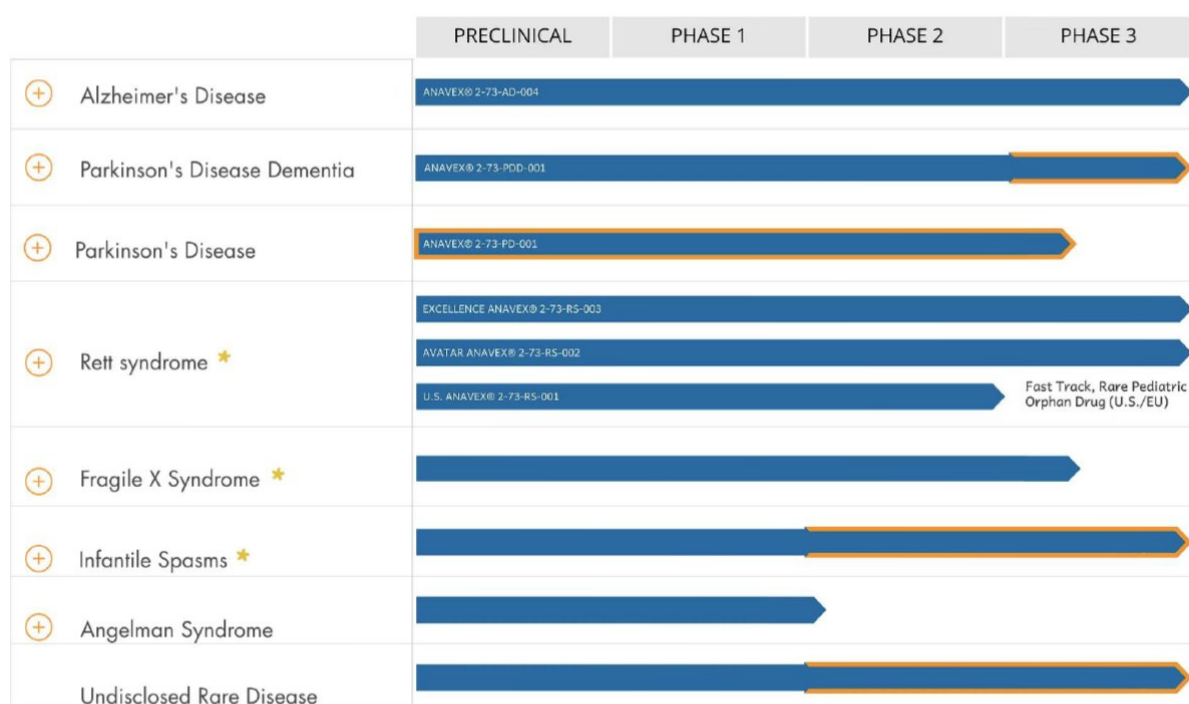
**Одобрено FDA**  
**Acadia Pharmaceuticals**  
Для лечения синдрома Ретта.  
Трофинетид.  
10 марта 2023 г.

# ANAVEX®2-73 (Бларкамезин)

## Этапы разработки препарата:

- Доклинический этап (PRECLINICAL);
- Фаза 1 (PHASE 1);
- Фаза 2 (PHASE 2);
- Фаза 3 (PHASE 3).

## Заболевания, для лечения которых исследуется препарат:



\* = Orphan Drug Designation by FDA

— = Orange outline indicates planned clinical studies

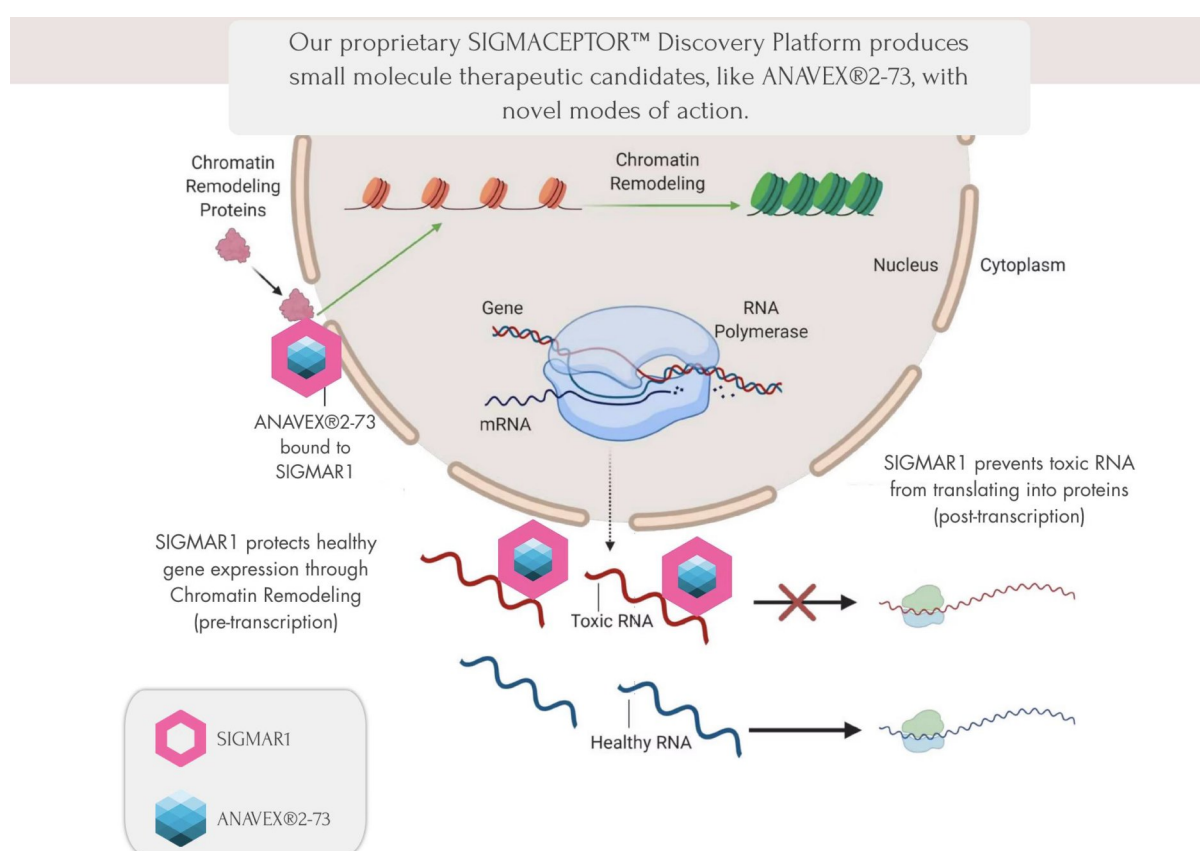
1. **Болезнь Альцгеймера** (Alzheimer's Disease) — исследование ANAVEX 2-73-AD-004.
2. **Деменция при болезни Паркинсона** (Parkinson's Disease Dementia) — исследование ANAVEX 2-73-PD-001.
3. **Болезнь Паркинсона** (Parkinson's Disease) — исследование ANAVEX 2-73-PD-002.
4. **Синдром Ретта** (Rett syndrome):
  - исследование ANAVEX 2-73-RS-001;
  - имеет статус «Fast Track» и отнесён к категории редких педиатрических орфанных препаратов (U.S./EU).
5. **Синдром ломкой X-хромосомы** (Fragile X Syndrome).
6. **Инфантильные спазмы** (Infantile Spasms).
7. **Синдром Ангельмана** (Angelman Syndrome).
8. **Нераскрытое редкое заболевание** (Undisclosed Rare Disease).

### Обозначения на схеме:

- Звёздочка (\*) — препарат получил статус орфанного препарата по решению FDA (Orphan Drug Designation by FDA).
- Оранжевая обводка — запланированные клинические исследования (Orange outline indicates planned clinical studies).

37

**SIGMACEPTOR™ Платформа открытий** создаёт низкомолекулярные терапевтические кандидаты с новыми механизмами действия, такие как **ANAVEX®2-73**.



### Перестройка хроматина (Chromatin Remodeling)

#### Обозначения на схеме:

- Ядро (Nucleus);
- Цитоплазма (Cytoplasm);
- Ген (Gene);
- РНК-полимераза (RNA Polymerase);
- мРНК (mRNA);
- ANAVEX®2-73, связанный с SIGMAR1;
- Токсичная РНК (Toxic RNA);

- **Здоровая РНК (Healthy RNA).**

#### **Ключевые функции SIGMAR1:**

1. **После транскрипции:** SIGMAR1 препятствует превращению токсичной РНК в белок.
2. **До транскрипции:** SIGMAR1 поддерживает здоровую экспрессию генов путём перестройки хроматина.

#### **Итог:**

- SIGMAR1 играет двойную роль: контролирует как до-, так и посттранскрипционные процессы.
- ANAVEX®2-73 взаимодействует с SIGMAR1, влияя на эти механизмы.
- В результате блокируется синтез вредных белков из токсичной РНК, а экспрессия здоровых генов сохраняется.

38

---

#### **ANAVEX®2-73 (Бларкамезин)**

Предыдущие исследования были сосредоточены на **IGF-1 (инсулиноподобном факторе роста 1)**.

**ANAVEX®2-73** активирует **белок рецептора Sigma-1 (S1R)**, который играет роль функционального регулятора, участвующего в восстановлении клеточного баланса.

**В исследовании фазы 2а при болезни Альцгеймера** препарат ANAVEX®2-73 продемонстрировал улучшение когнитивных функций и повседневной активности в зависимости от дозы.

В экспериментах на мышах с **мутацией MECP2-null**, имитирующей симптомы синдрома Ретта, оценивали действие ANAVEX®2-73 с помощью тестов на **автоматические зрительные реакции и дыхание**. Четырёхнедельное лечение препаратом значительно улучшило зрительные реакции ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, **ежедневное применение ANAVEX®2-73 в течение 6,5 недель (начиная с возраста около 5,5 недель)** было протестировано на мышинной модели синдрома Ретта. В этом исследовании оценивали такие ключевые дефициты синдрома Ретта, как **координация мышц, равновесие, моторное обучение и мышечная сила**. ANAVEX®2-73 продемонстрировал **значительное улучшение в большинстве поведенческих тестов в зависимости от дозы**.

(Kaufmann и соавт., Pharmacology, biochemistry, and behavior, 2019)

#### **Завершённые исследования ANAVEX2-73 при синдроме Ретта (AVATAR)**

- **Идентификатор ClinicalTrials.gov:** NCT03941444

- **Спонсор:** Anavex Life Sciences Corp.
- **Информация предоставлена:** Anavex Life Sciences Corp. (ответственная сторона)
- **Последняя дата обновления:** 27.01.2022
- **Дата начала исследования (фактическая):** 06.05.2019
- **Первичное завершение (фактическое):** 30.09.2021
- **Завершение исследования (фактическое):** 30.09.2021
- **Количество участников (фактическое):** 33
- **Тип исследования:** интервенционное
- **Фаза:** 3

#### **Завершённое исследование ANAVEX2-73 у пациентов с синдромом Ретта**

- **Идентификатор ClinicalTrials.gov:** NCT03758924
- **Спонсор:** Anavex Life Sciences Corp.
- **Информация предоставлена:** Anavex Life Sciences Corp. (ответственная сторона)
- **Последняя дата обновления:** 12.01.2021
- **Дата начала исследования (фактическая):** 28.02.2019
- **Первичное завершение (фактическое):** 30.10.2020
- **Завершение исследования (фактическое):** 30.10.2020
- **Количество участников (фактическое):** 31
- **Тип исследования:** интервенционное
- **Фаза:** 2

39,40,41

---

#### **Завершённое исследование: ANAVEX2-73 у детей с синдромом Ретта (EXCELLENCE)**

- **Идентификатор ClinicalTrials.gov:** NCT04304482
- **Спонсор:** Anavex Life Sciences Corp.
- **Информация предоставлена:** Anavex Life Sciences Corp. (ответственная сторона)
- **Последнее обновление:** 21 августа 2023 г.

#### **Даты исследования:**

- **Начало исследования (фактическая дата):** 1 июля 2020 г.
- **Первичное завершение (фактическая дата):** 1 июня 2023 г.
- **Завершение исследования (фактическая дата):** 30 июня 2023 г.

#### **Другие параметры:**

- **Количество участников (фактическое):** 92
- **Тип исследования:** интервенционное (с вмешательством)
- **Фаза исследования:** фаза 2, фаза 3

---

## ANAVEX2-73

Проведено исследование безопасности, переносимости и эффективности ANAVEX2-73 у пациентов с синдромом Ретта в возрасте от 5 до 17 лет. Исследование представляло собой фазу 2/3, было двойным слепым, рандомизированным, с плацебо-контролем и включало поэтапное увеличение дозы. В ходе исследования оценивались многочисленные клинические, молекулярные и биохимические параметры.

### ANAVEX®2-73 (Бларкамезин)

- По **опроснику поведения при синдроме Ретта (RSBQ)** группа, получавшая ANAVEX®2-73, показала большее улучшение по сравнению с группой плацебо. Однако в окончательном анализе этот результат **не достиг уровня статистической значимости ( $p = 0,063$ )**.
- **Клинический глобальный индекс улучшения (CGI-I)** не был достигнут.
- По **шкале тревожности, депрессии и настроения (ADAMS)** у группы, получавшей ANAVEX®2-73, наблюдалась тенденция к положительным изменениям. В частности, улучшились показатели повторяющихся движений, ночных пробуждений, нарушений сна и социального избегания.
- В исследовании был отмечен **высокий эффект плацебо**, который мог скрыть реальную эффективность лечения. По мнению компании Anavex, это могло быть связано с различиями в степени тяжести заболевания между группами лечения в начале исследования и соотношением рандомизации 2:1.

### ANAVEX®2-73 (Бларкамезин), Anavex Life Sciences Corp.

- **Безопасность:** новых побочных эффектов не выявлено. Наиболее частые побочные эффекты — сонливость и слабость (в основном лёгкой и умеренной степени).
- **Продлённое применение:** 91% пациентов, завершивших первоначальное исследование, приняли участие в 48-недельном этапе открытого расширенного исследования (OLE). 93% детей, участвовавших в OLE, продолжили программу. У некоторых пациентов общий период применения ANAVEX®2-73 (включая этап сострадательного использования) превысил 4 года.

### Результаты и планы на будущее:

Компания Anavex позиционирует ANAVEX®2-73 как **потенциальный, практичный вариант лечения**. Также Anavex изучает эффективность ANAVEX®2-73 при других нарушениях нейроразвития и нейродегенеративных заболеваниях, таких как синдром хрупкой X-хромосомы и болезнь Паркинсона.

# Генная терапия синдрома Ретта

В генной терапии целью является устранение основной патофизиологии заболевания.

Для доставки генной терапии к целевым клеткам используются носители — **векторы**, представленные вирусами.

## AAV-9

### Инtrateкальное / интрацеребровентрикулярное введение:

Рассматриваются наиболее сложные симптомы, основные проблемы пациентов, а также вопросы, которые не удаётся решить с помощью поддерживающей терапии и других методов лечения.

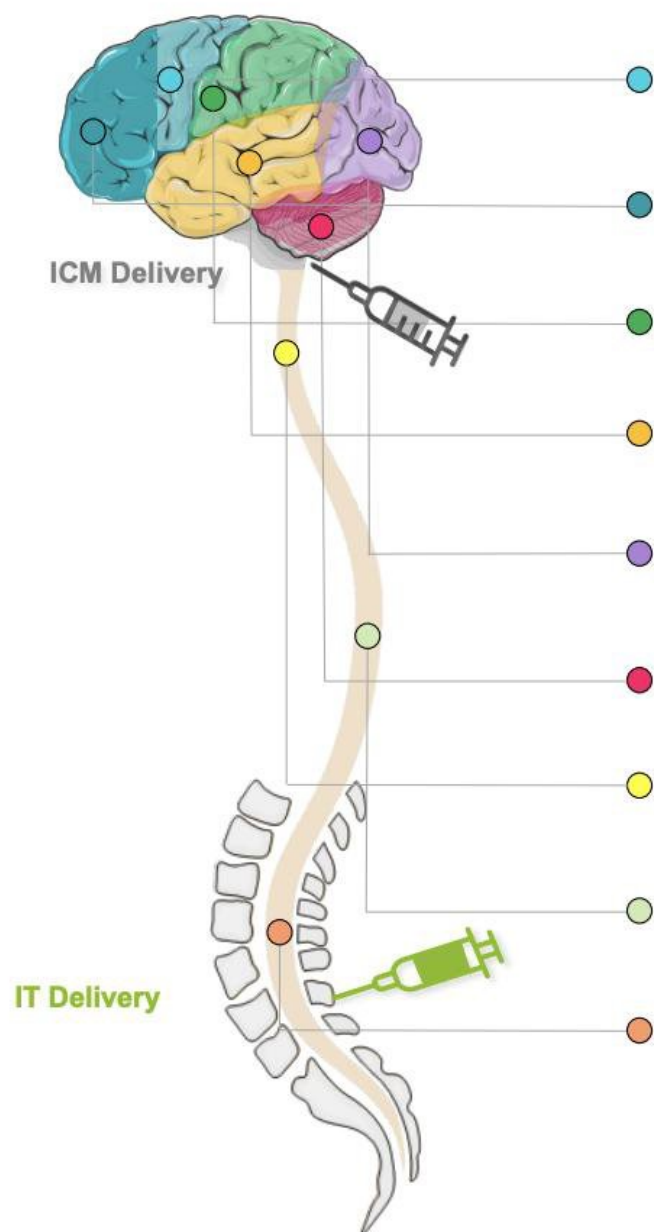
## NGN-401

### Доклинические и клинические исследования

- Оценка **безопасности** (выявление нежелательных явлений, побочных эффектов — AE, SAE, TEAE).
- Оценка **эффективности** (изучение действенности терапии).
- Помимо оценки безопасности и эффективности, исследуются:
  - количество переданного гена;
  - контроль за тем, чтобы количество переданного гена не превышало допустимый уровень;
  - определение наиболее безопасных способов применения.

На схеме также изображены пути доставки терапии:



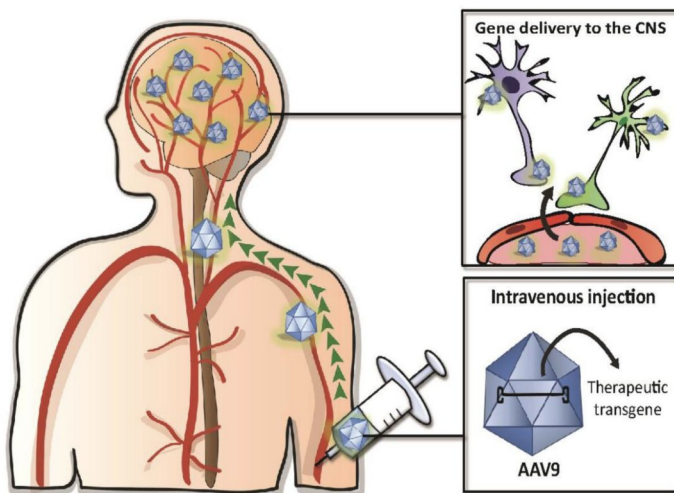


- **ICM Delivery** (доставка в определённые участки мозга);
- **IT Delivery** (доставка через спинномозговой канал).

46,47,48

---

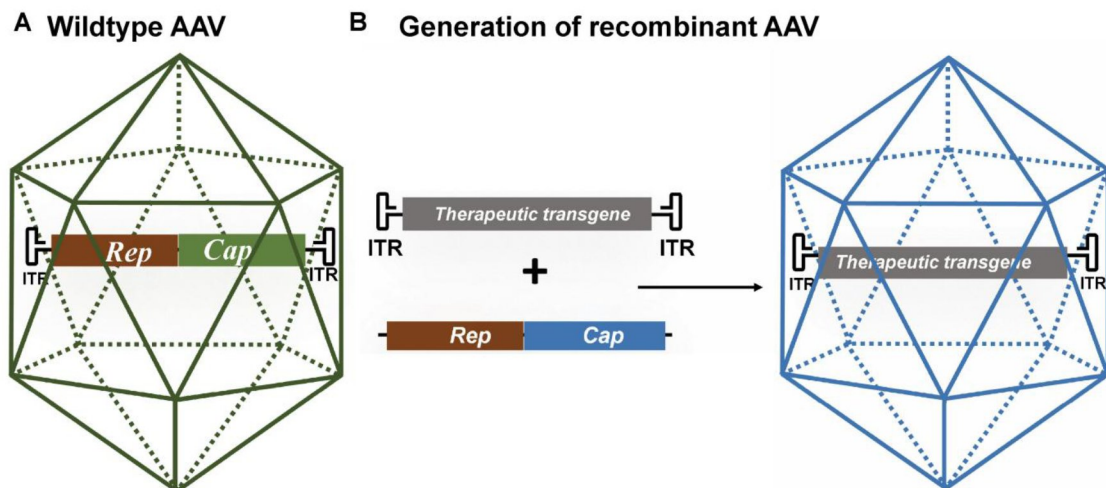
## AAV-9 (аденовирусный вектор, связанный с аденовирусом)



Эти векторы являются потенциальными носителями для генной терапии (АМА):

- малая ёмкость для переноса;
- сложности с доставкой к целевым клеткам;
- токсичность для печени;
- неподвиженный чрезмерный иммунный ответ → риск смертности.

## Схема рекомбинантного AAV (rAAV)



На схеме показан вирус, модифицированный для доставки терапевтического гена. Конструкция включает:

- **ITR** (инвертированные концевые повторы) — ограничивают участок с терапевтическим геном;
- **Rep** и **Cap** — гены, необходимые для формирования капсида (внешней оболочки вируса);

- **терапевтический ген** — участок ДНК, кодирующий нужный белок;
- **промотор** — участок, регулирующий активность гена;
- **сигнал полиаденилирования** — завершающий элемент гена.

### Особенности AAV-9:

- **Отсутствие репликации (размножения) вируса.**
- **Гены капсида (Cap)** необходимы для формирования белковой оболочки вируса.

### Процесс создания rAAV:

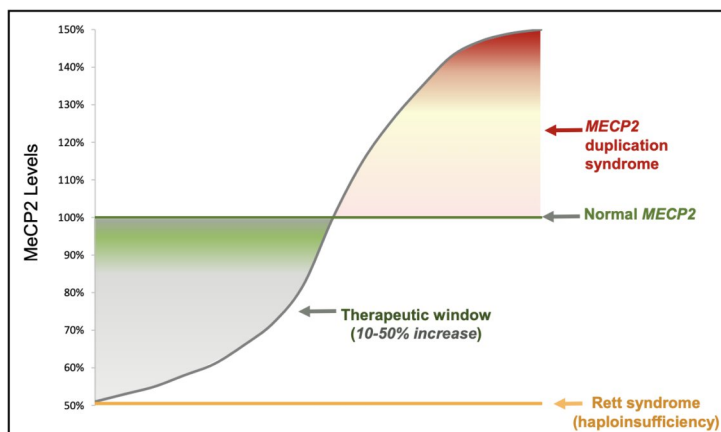
Рекомбинантный AAV создаётся путём совместной трансфекции (внедрения генетического материала) в клетки с использованием:

- аденовирусного вспомогательного плазмиды;
- генов **Rep** и **Cap** для конкретного серотипа AAV;
- кассеты с терапевтическим геном, ограниченной участками **ITR**.

## Исследование уровня белка MECP2

На основании данных экспериментов на мышах установлено, что увеличение уровня белка MECP2 у людей на **10%** может иметь клиническое значение. Однако некоторые нарушения автономной нервной системы могут сохраняться даже при таком увеличении.

**Some autonomic dysfunction may not resolve with 10% increase in MeCP2 protein**



### Phenotype Examples:

**MECP2 duplication syndrome:**

- Hypotonia from infancy
- Speech abnormalities
- Intellectual disability
- Seizures

**Rett syndrome:**

- Slowing and / or regression of development
- Loss of hand function, repetitive movements of hands
- Loss of communication abilities
- Difficulties with walking
- Breathing abnormalities
- Seizures

**Терапевтическое окно:** увеличение уровня MECP2 на **10–50%**.

### Синдромы, связанные с геном MECP2:

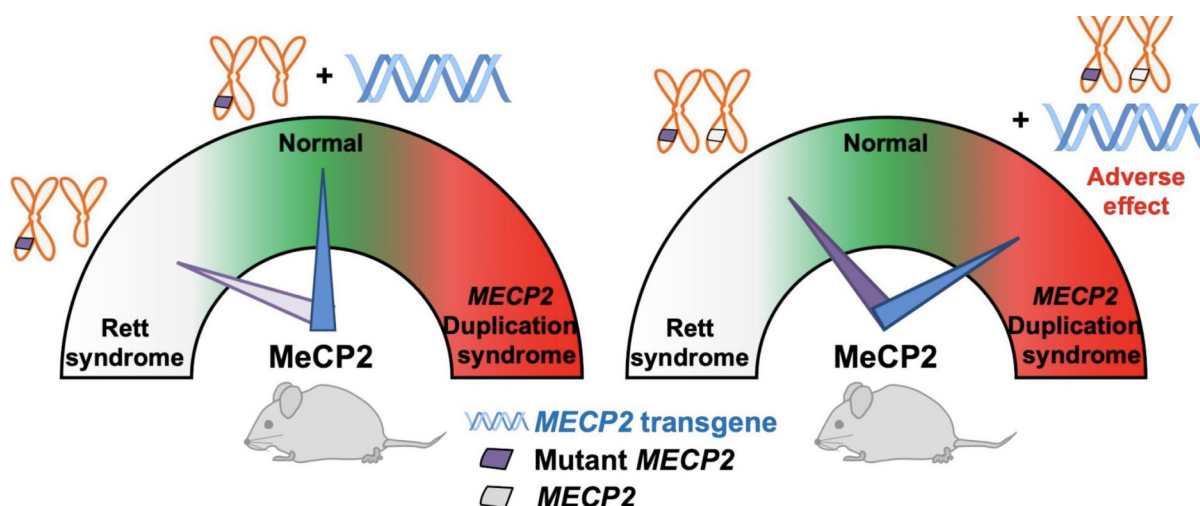
1. **Синдром дупликации MECP2 (удвоения гена):**
  - гипотония с младенчества;
  - нарушения речи;
  - интеллектуальные нарушения;
  - судороги.
2. **Синдром Ретта (недостаточность функции гена):**

- замедление или регресс развития;
- потеря функций рук, повторяющиеся движения рук;
- утрата коммуникативных способностей;
- трудности при ходьбе;
- нарушения дыхания;
- судороги.

**Источник:** корпоративная презентация (модифицировано по данным Shao et al., Genes & Develop., 2021).

49,50,51

**Синдром Ретта** возникает из-за мутаций, приводящих к потере функции белка **MeCP2**; однако **восстановление функционального MeCP2** может привести к **нежелательным эффектам**, связанным с **чрезмерной экспрессией** белка.



На схеме показаны:

- **Нормальное состояние** (зелёная зона);
- **Синдром Ретта** (левая часть шкалы, ближе к зелёной зоне) — недостаток функции гена **MeCP2**;
- **Синдром дупликации MECP2** (правая часть шкалы, красная зона с пометкой «Adverse effect») — избыточная экспрессия гена, приводящая к побочным эффектам;
- **MECP2 трансген** — дополнительный ген **MECP2**, введённый для терапии;
- **Мутантный MECP2** — дефектная версия гена, связанная с синдромом Ретта.

**Корпоративная презентация Taysha, 2024 г.** (модифицировано по данным Shao et al., Genes & Develop., 2021).

## NGN-401 (Neurogene)

**«Новая контролируемая генная терапия для девочек с синдромом Ретта»**

## A Novel, Regulated Gene Therapy (NGN-401) Study for Female Children With Rett Syndrome

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT05898620

Sponsor ⓘ Neurogene Inc.

Information provided by ⓘ Neurogene Inc. (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2024-03-13

### Исследование новой регулируемой генной терапии (NGN-401) для девочек с синдромом Ретта

- Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT05898620;
- Спонсор: Neurogene Inc.;
- Информация предоставлена: Neurogene Inc. (ответственная сторона);
- Последнее обновление: 23 мая 2025 г.

52,53,54

### NGN-401: потенциал стать ведущей генной терапией синдрома Ретта

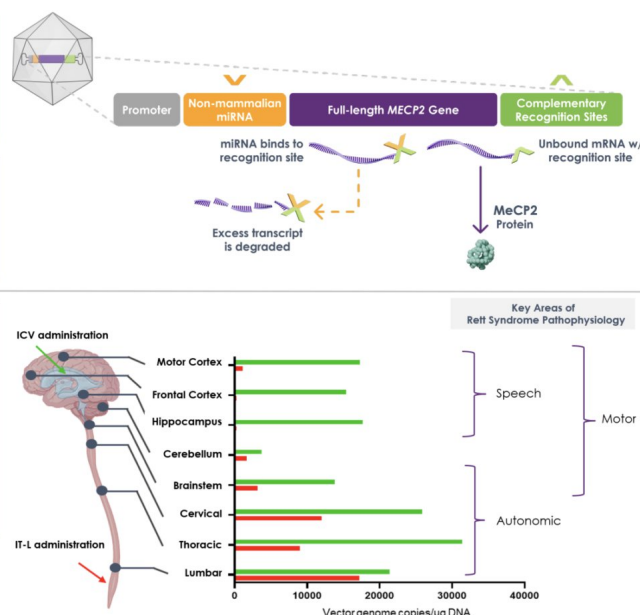
## NGN-401: Potential to be Best-in-Class Gene Therapy for Rett Syndrome

EXACT™ transgene regulation technology designed to deliver consistent and tightly controlled MeCP2 protein expression on a cell-by-cell basis.

NGN-401 uses the full-length human MECP2 gene, which translates a fully functioning MeCP2 protein.

ICV route of delivery has been shown in preclinical models to have the broadest targeting of brain and nervous system regions underlying Rett syndrome pathophysiology.

An estimated 30,000 ICV procedures are performed by neurosurgeons annually in the U.S. and require minimal downtime/recovery.



### Технология регуляции трансгена EXACT™ разработана для обеспечения:

- стабильной и строго контролируемой экспрессии белка MeCP2;
- контроля экспрессии на уровне каждой отдельной клетки.

### Особенности NGN-401:

- использует **полноценный человеческий ген МЕСР2**;
- обеспечивает синтез **полностью функционального белка MeCP2**.

**Путь доставки ICV (интрацеребровентрикулярный)** продемонстрировал в доклинических моделях:

- максимально широкий охват областей головного мозга и нервной системы, связанных с патофизиологией синдрома Ретта.

**Дополнительные сведения:**

- в США ежегодно нейрохирургами выполняется около **30 000 процедур ICV**;
- процедуры требуют **минимального времени на восстановление**.

**Схема работы терапии:**

1. **Промотор** инициирует процесс.
2. **miRNA связывается с сайтом распознавания** — это позволяет контролировать уровень экспрессии гена.
3. **Ген МЕСР2 полной длины** транслируется в функциональный белок MeCP2.
4. **Избыточные транскрипты разрушаются** — это предотвращает избыточную экспрессию белка.

**Ключевые области мозга, затронутые синдромом Ретта (на схеме):**

- моторная кора;
- фронтальная кора;
- гиппокамп;
- мозжечок;
- таламус;
- ствол мозга;
- шейный отдел;
- поясничный отдел.

**Обозначения на схеме:**

- **ICV** — интрацеребровентрикулярный путь доставки (введение непосредственно в желудочки мозга);
- **Vector genome copies/ $\mu$ g DNA** — количество копий генома вектора на микрограмм ДНК (показатель дозировки терапии).

**Вывод:** NGN-401 сочетает точную регуляцию экспрессии гена с эффективным охватом ключевых зон мозга, что делает его перспективным средством лечения синдрома Ретта.

позволяющий доставить полноразмерный ген МЕСР2 человека под контролем технологии EXACT компании Neurogene.

Технология EXACT, используемая в NGN-401, является важным достижением в генной терапии синдрома Ретта. Это особенно важно, поскольку для лечения этого заболевания необходим подход, который обеспечивает целевой уровень экспрессии трансгена МЕСР2, одновременно предотвращая токсические эффекты, связанные с избыточной экспрессией, характерные для традиционной генной терапии.

Надёжный пакет доклинических данных по NGN-401 подтверждает потенциально высокую эффективность и безопасность терапии при синдроме Ретта.

### **«Оценка безопасности, переносимости и эффективности NGN-401 у участников с синдромом Ретта. Фаза 1/2 открытого клинического исследования»**

Цель исследования — оценить профиль безопасности генной терапии NGN-401 (находящейся на стадии разработки) у женщин с синдромом Ретта.

Исследование представляет собой объединённую (гибридную) фазу 1/2 с открытой маркировкой, в рамках которой в рамках одного протокола собираются как первичные данные о безопасности (фаза 1), так и ранние данные об эффективности (фаза 2).

Задача исследования — оценить безопасность, переносимость и эффективность терапии, основанной на векторе AAV9.

NGN-401 использует запатентованную технологию регуляции трансгена компании Neurogene. Терапия содержит полноразмерный ген МЕСР2 человека. Ген сконструирован таким образом, чтобы обеспечить терапевтический уровень экспрессии белка МЕСР2, предотвращая при этом избыточную экспрессию.

Терапия проводится **однократно под общей анестезией интрацеребровентрикулярным путём (ICV)** — то есть генная терапия вводится непосредственно в систему желудочков головного мозга.

Каждый участник исследования будет наблюдаться в течение **5 лет** после процедуры с целью оценки безопасности и ранних показателей эффективности. Затем участники будут включены в **долгосрочное наблюдение (long-term follow-up) продолжительностью 10 лет**.

## Контроль экспрессии гена — ключевая задача

In certain diseases, we need to be EXACT

Many complex genetic diseases are not amenable to conventional gene therapy because gene expression is not adequately controlled. Neurogene is developing EXACT gene therapy technology, reimagining what is possible for complex genetic diseases.



**Too little**  
gene expression can cause  
disease.



**CONTROLLED GENE  
EXPRESSION**



**Too much**  
gene expression can cause toxicity.

Многие сложные генетические заболевания не поддаются традиционной генной терапии из-за недостаточного контроля экспрессии генов.

Компания Neurogene разрабатывает технологию генной терапии EXACT, расширяя границы возможного в лечении сложных генетических заболеваний.

- Недостаточная экспрессия гена может привести к заболеванию.
- Чрезмерная экспрессия гена может вызвать токсичность.

**Вывод:** в некоторых случаях для успешного лечения необходимо точно контролировать экспрессию генов.

56,57,58

---

### Ослабление экспрессии через настройку конструкции (EXACT)

Эта технология направлена на контроль уровня экспрессии гена с целью минимизации нежелательных побочных эффектов. В частности, чрезмерная экспрессия гена обычно приводит к токсичности и другим нежелательным последствиям. Технология EXACT позволяет контролировать и регулировать уровень экспрессии гена, поддерживая его на желаемом уровне. Таким образом повышается безопасность и эффективность генной терапии и других генетических вмешательств.



## Наша платформа генной терапии (технология EXACT™)

### Our Gene Therapy Platform Technology (EXACT™)



Delivers highly controlled, consistent levels of transgene expression. Our lead gene therapy candidate utilizing this technology is for Rett syndrome (MECP2).



Using modular elements, EXACT technology can be tuned to enable optimized levels of transgene expression.

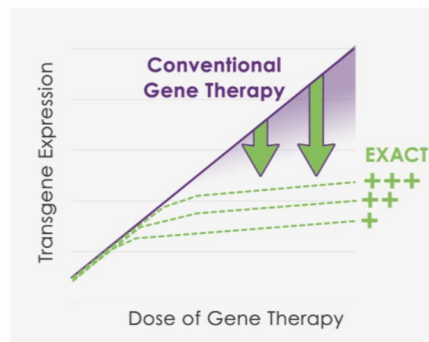


May be employed with any therapeutic transgene that can be packaged into adeno-associated virus (AAV) or used in other viral and nonviral delivery platform technologies.



By providing a safety valve against overexpression toxicity, EXACT has demonstrated a superior safety profile over conventional gene therapy in multiple preclinical models.

#### EXACT\* Concept



\*EXACT = Expression Attenuation via Construct Tuning

Обеспечивает высококонтролируемый и стабильный уровень экспрессии трансгена. Наш основной кандидат для генной терапии, использующий эту технологию, предназначен для лечения синдрома Ретта (MECP2).

Используя модульные элементы, технология EXACT может быть настроена для достижения оптимального уровня экспрессии трансгена.

Технология может применяться с любым терапевтическим трансгеном, который можно упаковать в аденоассоциированный вирус (AAV) или использовать в других вирусных и невирусных системах доставки.

Благодаря механизму «предохранительного клапана» против токсичности, вызванной чрезмерной экспрессией, технология EXACT продемонстрировала превосходный профиль безопасности по сравнению с традиционной генной терапией в многочисленных доклинических моделях.

### Концепция EXACT

Сравнивается с традиционной генной терапией:

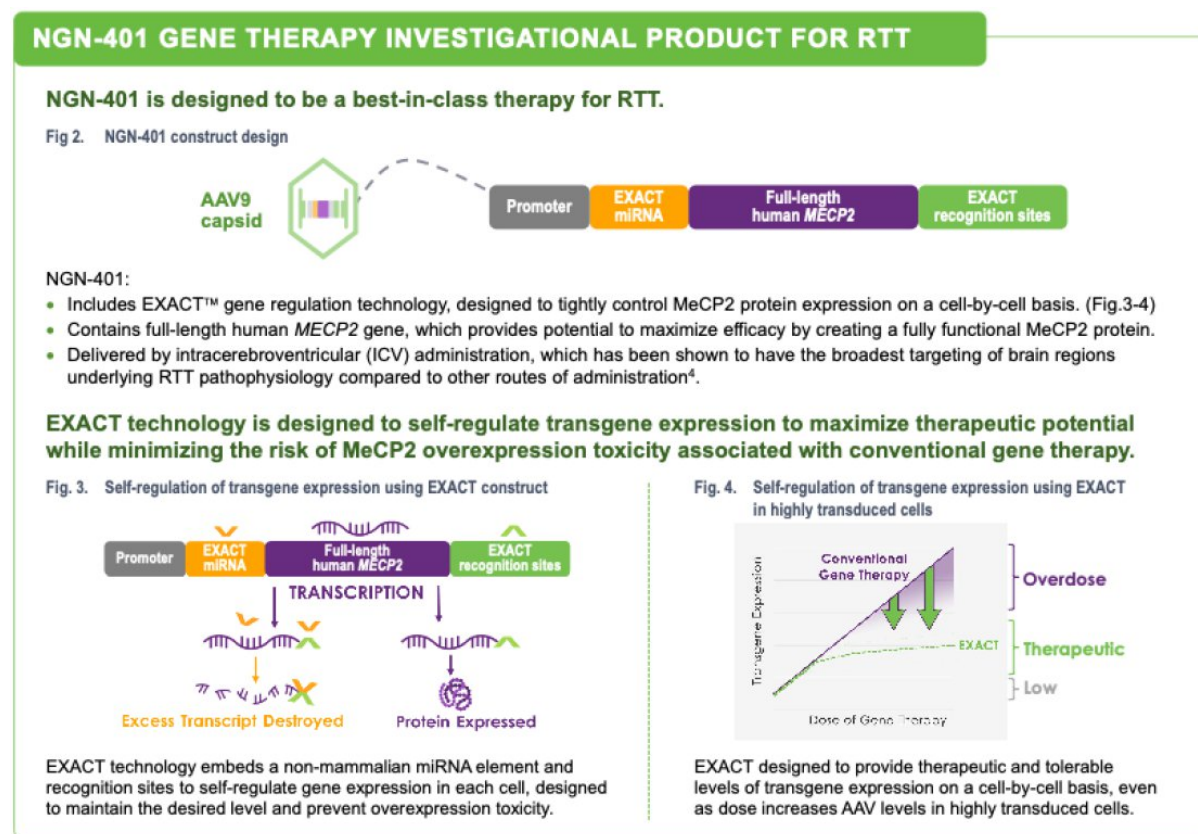
- Показан уровень экспрессии трансгена.
- Представлена доза генной терапии.

**Предварительные результаты фазы 1/2 исследования NGN-401 — регулируемой генной терапии синдрома Ретта (май 2024 г.)**

**NGN-401: новая регулируемая генная терапия синдрома Ретта — предварительные результаты первого исследования на людях (ноябрь 2024 г.)**

## Предварительные результаты по безопасности исследования фазы 1/2 генной терапии NGN-401 — инновационного регулируемого лечения синдрома Ретта

### NGN-401 — исследуемый продукт генной терапии для лечения синдрома Ретта (RTT)



NGN-401 разработан как передовая терапия для лечения синдрома Ретта (RTT).

#### Конструкция NGN-401 (рис. 2):

- капсид AAV9;
- промотор;
- полноразмерный ген MECP2;
- элементы технологии EXACT.

#### Особенности NGN-401:

1. Включает **технологиию регуляции экспрессии генов EXACT™**, которая позволяет точно контролировать экспрессию белка MeCP2 на уровне отдельных клеток (см. рис. 3–4).
2. Содержит **полноразмерный человеческий ген MECP2**, что обеспечивает максимальную эффективность за счёт создания полностью функционального белка MeCP2.

3. Вводится **интрацеребровентрикулярно (ICV)** — этот способ доставки обеспечивает наиболее широкое воздействие на области головного мозга, связанные с патофизиологией синдрома Ретта, по сравнению с другими методами введения.

**Технология EXACT** разработана для **саморегуляции экспрессии трансгена** — это позволяет:

- максимально использовать терапевтический потенциал;
- минимизировать риск токсичности, связанной с избыточной экспрессией MeCP2 (типичной для традиционной генной терапии).

**Принцип работы технологии EXACT (рис. 3):**

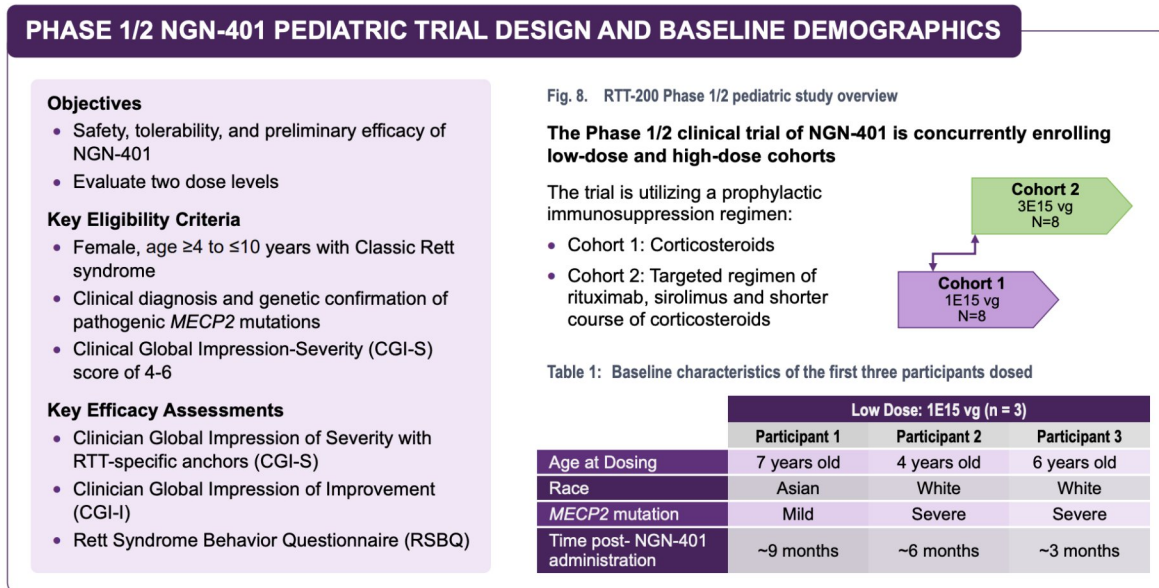
- встраивает элемент **микроРНК (miRNA)** неживотного происхождения и участки распознавания;
- регулирует экспрессию гена в каждой клетке;
- поддерживает необходимый уровень экспрессии и предотвращает токсичность от избыточной экспрессии;
- разрушает избыточные транскрипты, обеспечивая синтез нужного белка.

**Саморегуляция экспрессии трансгена с помощью EXACT в клетках с высокой трансдукцией (рис. 4):**

- технология обеспечивает **терапевтический и переносимый уровень экспрессии трансгена** для каждой клетки;
- сохраняет эффективность даже при увеличении дозы и уровня вектора AAV в клетках с высокой трансдукцией;
- позволяет избежать «передозировки» (overdose) и оставаться в терапевтическом диапазоне (therapeutic).

**Презентация:** Американское общество генной и клеточной терапии (American Society of Gene and Cell Therapy), май 2024 г., Балтимор, Мэриленд.

## Дизайн педиатрического исследования фазы 1/2 NGN-401 и исходные демографические данные



### Цели исследования:

- оценить безопасность, переносимость и предварительную эффективность NGN-401;
- оценить два уровня дозировки препарата.

### Ключевые критерии включения в исследование:

- пациент — девочка в возрасте от 4 до 10 лет с классическим синдромом Ретта;
- подтверждённый клинический диагноз и генетическая верификация патогенных мутаций гена *MECP2*;
- оценка тяжести состояния по шкале **Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)** — 4–6 баллов.

### Ключевые показатели эффективности:

- оценка тяжести состояния с использованием шкалы **CGI-S** с учётом специфических признаков синдрома Ретта;
- оценка улучшения состояния по шкале **CGI-I**;
- опросник поведения при синдроме Ретта (**RSBQ**).

### Обзор клинического исследования RTT-200 фазы 1/2 (рис. 8)

В рамках клинического исследования фазы 1/2 проводится одновременный набор участников в группы с низкой и высокой дозой препарата NGN-401.

### Схема иммуносупрессивной терапии:

- **Когорта 1:** кортикостероиды;

- **Когорта 2:** целенаправленная схема с применением ритуксимаба, сиролимуса и короткого курса кортикостероидов.

**Таблица 1. Исходные характеристики первых трёх участников, получивших препарат (низкая доза: 1Е15 вирусных геномов, n = 3):**

Параметр	Участник 1	Участник 2	Участник 3
Возраст на момент введения препарата	7 лет	4 года	6 лет
Раса	азиатская	белая	белая
Мутация МЕСР2	лёгкая	тяжёлая	тяжёлая
Время после введения NGN-401	~9 месяцев	~6 месяцев	~3 месяца

Шкала CGI-S (оценка тяжести состояния)

Score	CGI-S	NGN-401 Clinical Trial Inclusion Criteria
1	Normal, not at all ill	
2	Borderline ill	
3	Mildly ill	
4	Moderately ill	
5	Markedly ill	
6	Severely ill	NGN-401 Clinical Trial Inclusion Criteria
7	Extremely ill	

Оценка	Состояние
1	Норма, нет признаков заболевания
2	Пограничное состояние (лёгкая степень заболевания)
3	Лёгкая степень заболевания
4	Умеренная степень заболевания (соответствует критериям включения в клиническое исследование NGN-401)
5	Значительная степень заболевания
6	Тяжёлая степень заболевания
7	Крайне тяжёлое заболевание

## Предварительные результаты по безопасности исследования фазы 1/2 генной терапии NGN-401 (лечение синдрома Ретта)

### Выводы:

1. **NGN-401** — перспективный препарат генной терапии для лечения синдрома Ретта (RTT).
2. **NGN-401 хорошо переносится** всеми тремя участниками, получившими низкую дозу препарата (наблюдение проводилось через 3, 6 и 9 месяцев после введения).
3. **Не выявлено признаков токсичности**, связанной с избыточной экспрессией белка MeCP2, у любого из трёх участников, включая пациента с лёгкой формой мутации (наблюдение через 9 месяцев после введения препарата).
4. **Отмечены лёгкие, бессимптомные изменения** в лабораторных показателях, которые связаны с известными рисками при введении вектора AAV.
5. **Не зафиксировано серьёзных нежелательных явлений (SAE)**, связанных с лечением или процедурой введения препарата интрацеребровентрикулярно (ICV).
6. **Продолжается набор участников** в группы с низкой и высокой дозой препарата.
7. **Промежуточные клинические данные** (включая данные об эффективности) **ожидаются в четвёртом квартале 2024 года**.

**Место проведения презентации:** Американское общество генной и клеточной терапии (American Society of Gene and Cell Therapy), 7–11 мая 2024 г., Балтимор, Мэриленд.

62,63,64

## Нейроген (Neurogene) информирует о ситуации с клиническим исследованием

Уважаемые участники сообщества людей с синдромом Ретта!

На этой неделе мы сообщили, что девочка, получившая дозу генной терапии NGN-401 (3E15 вирусных геномов) в рамках нашего продолжающегося клинического исследования фазы 1/2, находилась в критическом состоянии.

К сожалению, девочка скончалась от осложнений, вызванных редким и опасным для жизни гипервоспалительным синдромом, связанным с системным воздействием высоких доз генной терапии на основе аденоассоциированного вируса (AAV).

Вся команда Neurogene выражает глубокие соболезнования семье и близким девочки и желает им сил в это тяжёлое время.

Несмотря на эту трагическую ситуацию, миссия Neurogene — разработка новых методов лечения для семей, столкнувшихся с синдромом Ретта — остаётся неизменной.

### Статус клинического исследования

Мы подтверждаем, что планы по клиническому исследованию NGN-401, о которых мы сообщали в письме от 18 ноября, **не изменились**. Мы продолжим работу по программе NGN-401 с дозой **1E15 вирусных геномов** для детей, подростков и взрослых.

Мы внесли изменения в протокол клинического исследования — **исключили дозу 3E15 вирусных геномов**.

### Безопасность пациентов — наш приоритет

Мы подтверждаем нашу приверженность безопасности пациентов:

- у участников, получивших дозу **1E15 вирусных геномов** NGN-401, не было серьёзных побочных эффектов, связанных с лечением;
- все побочные эффекты, связанные с лечением, были лёгкими;
- гипервоспалительный синдром наблюдался только при дозах, превышающих **1E15 вирусных геномов**;
- мы намерены поделиться ключевыми выводами об этом редком иммунном ответе, чтобы продвинуть науку и повысить безопасность генной терапии на основе AAV.

Neurogene вдохновлена улучшениями, наблюдаемыми у участников, получивших дозу **1E15 вирусных геномов**, и обладает всеми ресурсами для дальнейшего развития NGN-401 для лечения синдрома Ретта.

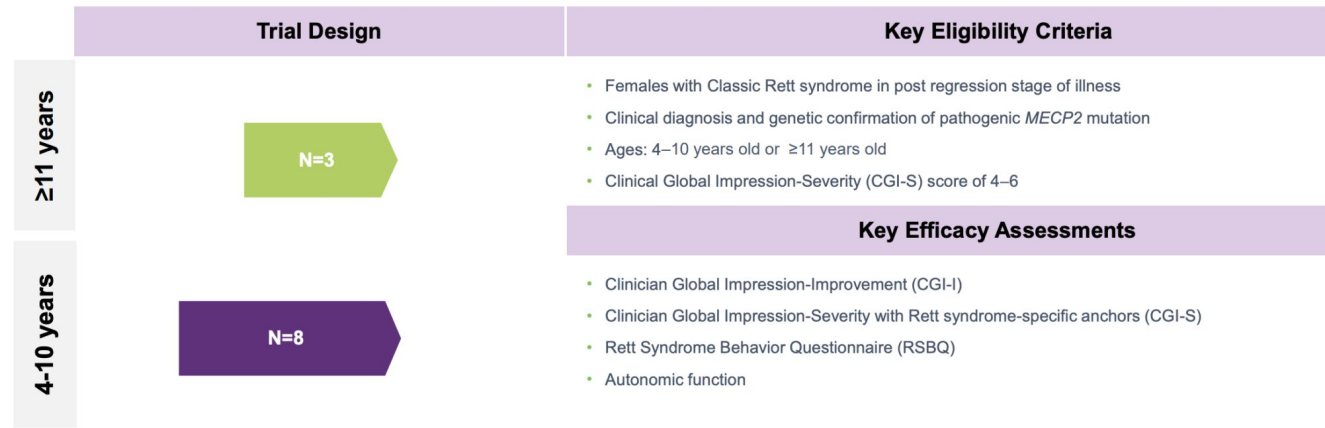
Дата: **21 ноября 2024 г.**

С уважением,

**Рэйчел МакМинн (Rachel McMinn), Ph.D.**

Основатель и главный исполнительный директор Neurogene

**NGN-401 — новая регулируемая генная терапия для лечения синдрома Ретта: предварительные результаты первого исследования на людях**



**Дизайн исследования:**

- группа 1 (2–21 год) — 3 участника;
- группа 2 (4–10 лет) — 8 участников.

**Критерии включения в исследование:**

- девочки с классическим синдромом Ретта в пострегрессивной стадии заболевания;
- подтверждённый клинический диагноз и генетическая верификация патогенной мутации гена **MECP2**;
- возраст: от 4 до 10 лет или 21 год и старше;
- оценка тяжести состояния по шкале **CGI-S (Clinical Global Impression — Severity)** — от 4 до 6 баллов.

**Основные показатели эффективности:**

- оценка улучшения состояния по шкале **CGI-I (Clinician Global Impression — Improvement)**;
- оценка тяжести состояния с использованием шкалы **CGI-S** с учётом специфических признаков синдрома Ретта;
- опросник поведения при синдроме Ретта (**RSBQ — Rett Syndrome Behavior Questionnaire**);
- оценка автономной функции.



Базовые характеристики участников, получивших терапию (степень заболевания — от умеренной до тяжёлой)

Baseline Characteristics of Dosed Participants Range from Moderate to Severe Disease							
Table 1	1E15 vg (Low Dose)					3E15 vg (High Dose)*	
	Participant 1 (LD:1)	Participant 2 (LD:2)	Participant 3 (LD:3)	Participant 4 (LD:4)	Participant 5 (LD:5)	Participant 1 (HD:1)	Participant 2 (HD:2)
Age at Dosing in Years	7	4	6	7	6	5	7
MECP2 Mutation Severity	Mild	Severe	Severe	Severe	Severe	Severe	Unclassified
Baseline Disease Severity as Indicated by CGI-S Score	4 (moderately ill)	5 (markedly ill)	5 (markedly ill)	5 (markedly ill)	5 (markedly ill)	5 (markedly ill)	4 (moderately ill)
Time Post Treatment with NGN-401 in Months	~15	~12	~9	<6	~1	~5	~2
*As of November 11, 2024, Neurogene discontinued use of 3E15 vg dose and has updated the Phase 1/2 protocol to use 1E15 vg dose for all future participants							
Despite Similar CGI-S Scores, Individual Baseline Presentations Vary Widely Across Core Clinical Domains							

Таблица 1. Участники, получившие низкую (1E15 vg) и высокую (3E15 vg) дозы

Параметр	Участн ик 1 (низкая доза)	Участн ик 2 (низкая доза)	Участн ик 3 (низкая доза)	Участн ик 4 (низкая доза)	Участн ик 5 (низкая доза)	Участн ик 1 (высок ая доза)	Участник 2 (высокая доза)
Возраст на момент лечения, лет	7	4	6	7	6	5	7
Степень тяжести мутации MECP2	лёгкая	тяжёла я	тяжёла я	тяжёла я	тяжёла я	тяжёла я	не классифициров ана
Базовая тяжесть заболеван ия (по шкале CGI-S)	умерен но болен	заметн о болен (5 баллов)	заметн о болен (5 баллов)	заметн о болен (5 баллов)	заметн о болен (5 баллов)	заметно болен (5 баллов)	умеренно болен
Время после лечения NGN-401, месяцы	~15	~12	~9	<6	~1	~5	~2

**Важное примечание (на 11 ноября 2024 г.):**  
Neurogene прекратила использование дозы **3E15 vg** и обновила протокол фазы 1/2 — теперь для всех будущих участников будет использоваться только доза **1E15 vg**.

**Вывод:** несмотря на схожие оценки по шкале CGI-S, начальное состояние участников значительно различалось в основных клинических областях.

65,66,67

## Доза 1E15 vg препарата NGN-401 демонстрирует благоприятный профиль безопасности и переносимости

### Доза 1E15 vg:

- не зафиксировано серьёзных нежелательных явлений (SAE), связанных с лечением;
- большинство побочных эффектов (AE) относятся к известным потенциальным рискам, связанным с аденоассоциированным вирусом (AAV). Они поддаются лечению с помощью кортикостероидов и проходят или находятся в стадии разрешения;
- не зарегистрировано побочных эффектов, связанных с процедурой интрацеребровентрикулярного (ICV) введения;
- ни у одного из участников не наблюдалось судорог после лечения препаратом NGN-401.

### Обе дозы (1E15 и 3E15 vg):

- отсутствуют признаки или симптомы, указывающие на избыточную экспрессию белка MeCP2 — это согласуется с данными доклинических исследований;
- у участников, получавших дозу 3E15 vg, зафиксировано одно серьёзное нежелательное явление (SAE), связанное с лечением. Это подтверждает повышенный риск иммунного ответа и системных реакций при увеличении дозы.

1E15 vg Dose of NGN-401 Has a Favorable Safety and Tolerability Profile

1E15 vg dose:

No treatment-related serious adverse events (SAEs)

Most AEs are known potential risks of AAV, have been responsive to corticosteroid treatment and have resolved or are resolving

Both doses:

No signs or symptoms indicative of MeCP2 overexpression, consistent with preclinical data

No intracerebroventricular (ICV) procedure-related AEs

No seizures reported in any participant after treatment with NGN-401

Post-data cut-off date of October 17, 2024, the third participant receiving the 3E15 vg dose of NGN-401 died following complications from a rare hyperinflammatory syndrome associated with systemic exposure to high doses of AAV; Phase 1/2 protocol has been updated to remove the 3E15 vg dose

Table 2

1E15 vg  
Number of Events  
[Number of Participants]

3E15 vg  
Number of Events  
[Number of Participants]

Related TEAE

Grade 1

Grade 2

Grade 3

21 [4]

21 [4]

0

0

22 [2]

16 [2]

4 [1]

2 [1]

Related SAE

0

0

Unrelated SAE

1 [1]

2 [1]

Grade 3 AEs were AST (7X ULN) and ALT (5X ULN) that resolved with corticosteroid treatment

Grade 2 AEs were elevated ALT (1), AST (1), and decreased platelets (1) that all resolved with corticosteroid treatment and anorexia (1) that also resolved

Two Grade 1 AEs of abnormal sural (sensory) nerve conduction study

- 1 LD participant & 1 HD participant, both participants are asymptomatic

Unrelated SAEs were urinary tract infection (2) and sepsis (1)

ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; ULN = Upper limit of normal

TEAE = Treatment-emergent adverse event; SAE = Serious adverse event

Таблица 2. Количество участников и побочные эффекты

Показатель	Доза 1E15 vg (низкая доза)	Доза 3E15 vg (высокая доза)
Связанные побочные эффекты (TEAE)	21 (4 участника)	22 (2 участника)
Побочные эффекты 1-й степени тяжести (Grade 1)	21 (4 участника)	16 (2 участника)
Побочные эффекты 2-й степени тяжести (Grade 2)	—	4 (1 участник)
Побочные эффекты 3-й степени тяжести (Grade 3)	—	2 (1 участник)
Связанные серьёзные нежелательные явления (SAE)	—	—
Несвязанные серьёзные нежелательные явления (SAE)	1 (1 участник)	2 (1 участник)

#### Важное примечание:

По состоянию на 17 октября 2024 года третий участник, получавший дозу 3E15 vg препарата NGN-401, скончался от осложнений, вызванных редким гипервоспалительным синдромом. Этот синдром связан с системным воздействием высоких доз аденоассоциированного вируса (AAV). В связи с этим протокол фазы 1/2 был обновлён — доза 3E15 vg исключена из исследования.

#### Клиническое значение:

- побочные эффекты 3-й степени тяжести (повышение ферментов AST в 7 раз и ALT в 5 раз выше нормы) были купированы с помощью кортикостероидов;
- побочные эффекты 2-й степени тяжести (повышение ALT, AST, снижение тромбоцитов) также разрешились после лечения кортикостероидами;
- два побочных эффекта 1-й степени тяжести (нарушения сенсорной проводимости нервов) — участники асимптоматичны;
- зарегистрированные серьёзные нежелательные явления (SAE) не связаны с лечением: инфекция мочевыводящих путей (у 2 участников) и сепсис (у 1 участника).

Устойчивое улучшение по ключевым шкалам синдрома Ретта, подкреплённое функциональными улучшениями в основных клинических областях

**Таблица 3. Улучшение по шкалам CGI-N, CGI-S и RSBQ, а также приобретение навыков и достижение вех развития**

## Consistent Improvement Across Key Rett Syndrome Scales, Bolstered by Functional Improvements in Core Clinical Domains

**Table 3**

	CGI-I		CGI-S Total Score		RSBQ		Gain of Skills, Developmental Milestones and Symptom Improvement in RIT Clinical Domains				
	Improved?	How many points?*	Improved?	How many points?	Improved?	How many points? (% Change)	Hand Function	Gross Motor	Communication	Autonomic	Attentiveness
<b>LD:1</b> 15 mos. post-NGN-401	✓	2 pts.			✓	10 pts. (-28%)	✓	✓	✓	✓	✓
<b>LD:2</b> 12 mos. post-NGN-401	✓	2 pts.	✓	1 pt.	✓	32 pts. (-52%)	✓	✓	✓	✓	✓
<b>LD:3</b> 9 mos. post-NGN-401	✓	2 pts.			✓	5 pts. (-29%)	✓	✓		✓	✓
<b>LD:4</b> 3 mos. post-NGN-401	✓	2 pts.			✓	8 pts. (-28%)	✓			✓	✓

\*Each participant achieved a 2-point improvement from "no change," or a score of 4

Показатель	Улучшение?	На сколько баллов?	Улучшение?	На сколько баллов?	Улучшение?	На сколько баллов (% изменения)?	Улучшение функций (ручная моторика, крупная моторика, коммуникация, автономные функции, жизнеспособность)
------------	------------	--------------------	------------	--------------------	------------	----------------------------------	---

LD:1  
(низкая доза, участник 1)  
Да  
2 балла — — Да  
10 баллов (-28%) ✓

LD:2  
(низкая доза, участник 2)  
Да  
2 балла Да 1 балл Да  
32 балла (-52%) ✓

LD:3  
(низкая доза, участник 3)  
Да  
2 балла — — Да  
5 баллов (-29%) ✓

Показатель	Улучшение?	На сколько баллов?	Улучшение?	На сколько баллов?	Улучшение?	На сколько баллов (% изменения)?	Улучшение функций (ручная моторика, крупная моторика, коммуникация, автономные функции, жизнеспособность)
—	Да	2 балла	—	—	Да	8 баллов (-28%)	✓

Все участники, прошедшие лечение, достигли оценки «Значительное улучшение» по шкале CGI-I

Таблица 4. Клинически значимое улучшение, наблюдаемое вскоре после лечения, с углублением ответа и устойчивостью во времени

All Treated Participants Achieved CGI-I Rating of "Much Improved"					
Clinically Meaningful Improvement Observed Early After Treatment, with Deepening Response and Durability Over Time					
Table 4	CGI-I Score ≤ 3 = Clinically Meaningful Improvement				
LD:1	3 – Minimally Improved	2 – Much Improved	2 – Much Improved	2 – Much Improved	2 – Much Improved
LD:2	2 – Much Improved	2 – Much Improved	2 – Much Improved	2 – Much Improved	
LD:3	3 – Minimally Improved	3 – Minimally Improved	2 – Much Improved		
LD:4	2 – Much Improved				
	3 mos.	6 mos.	9 mos.	12 mos.	15 mos.
Post Treatment with NGN-401					

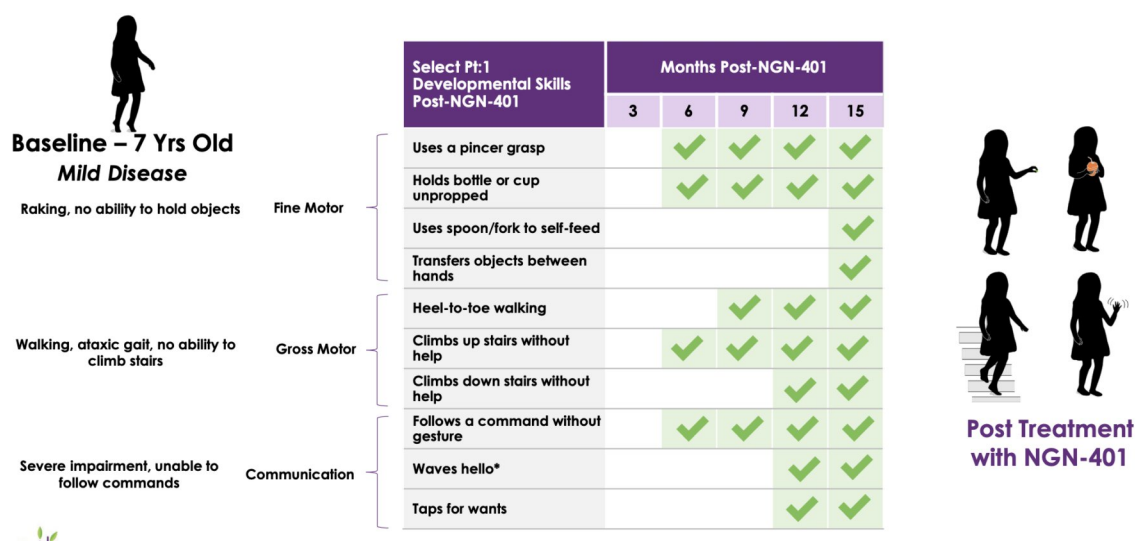
Период наблюдения	после лечения	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	15 месяцев
после лечения NGN-401						

Оценка по шкале CGI-I (3 = минимально улучшено, 2 = значительно)	3 – минимально улучшено	2 – значительно улучшено	2 – значительно улучшено	2 – значительно улучшено	2 – значительно улучшено
--	-------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Период  
наблюдения  
после 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев 15 месяцев  
лечения  
NGN-401

улучшено) улучшено

Пример развития навыков у пациента 1 (7 лет, лёгкая форма заболевания) до и после лечения NGN-401



До лечения (базовый уровень):

- **Мелкая моторика:** не могла удерживать предметы, хватала вещи всей ладонью, имела ограниченные способности к самообслуживанию, часто роняла вещи.
- **Крупная моторика:** ходила с атактической (неустойчивой) походкой, не могла подниматься по лестнице.
- **Коммуникация:** серьёзные нарушения — могла издавать звуки, но не могла произносить слоги, не выполняла команды.

После лечения (развитие навыков, пост-NGN-401):

- захват предметов пальцами (без использования всей ладони);
- самостоятельное удержание бутылочки или чашки без поддержки;
- использование столовых приборов для самостоятельного приёма пищи;
- передача предметов из руки в руку;
- ходьба на носочках;
- самостоятельное преодоление лестницы (подъём и спуск);
- выполнение команд без жестикуляции;
- махание рукой в знак приветствия;
- выражение желаний с помощью постукивания.

## Вывод:

Наблюдается неожиданное для естественного течения синдрома Ретта улучшение состояния пациентов после лечения препаратом NGN-401.

68,69,70

## Исходные данные (до лечения) и прогресс после терапии NGN-401

### 1. Пациент 1 (7 лет) — лёгкая форма заболевания

#### LD:1 From Pre-Treatment to 15 Months Post NGN-401

Hand Function / Fine Motor	<ul style="list-style-type: none"><li>Had a raking grasp, briefly held objects, dropping items quickly, with limited ability to self-feed</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Developed a pincer grasp, able to self-feed, has begun using a fork to eat; uses both hands to drink on her own</li></ul>
Ambulation / Gross Motor	<ul style="list-style-type: none"><li>Walked independently, but would stay on her tip-toes, freeze often and required a parent to help her go up/down stairs or get on/off a bed</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>More fluid gait with heel to toe walking, and does the following on her own: goes up/down the stairs, climbs out of high rimmed bathtub, gets on/off furniture, climbs out of her car seat to exit the car</li></ul>
Language / Communication	<ul style="list-style-type: none"><li>Unable to indicate her wishes, follow simple commands from her parents, or express emotion</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Without being told, navigates her house to the car to go to school, waves hello to her grandfather on daily video calls, taps on food items to express choices, frowns/shouts to show displeasure</li><li>Follows &gt;10 commands such as "give a kiss," "sit down," "give it to me," "put item in trash," "open/close door," "flush toilet"</li></ul>



#### До лечения (исходные данные):

- Мелкая моторика (инце мотор):** не мог удерживать предметы, хватал их всей ладонью, имел ограниченные способности к самообслуживанию, часто ронял вещи.
- Крупная моторика (каба мотор):** ходил с атактической (неустойчивой) походкой, не мог подниматься по лестнице.
- Коммуникация:** серьёзные нарушения — мог издавать звуки, но не мог произносить слоги, не выполнял команды.

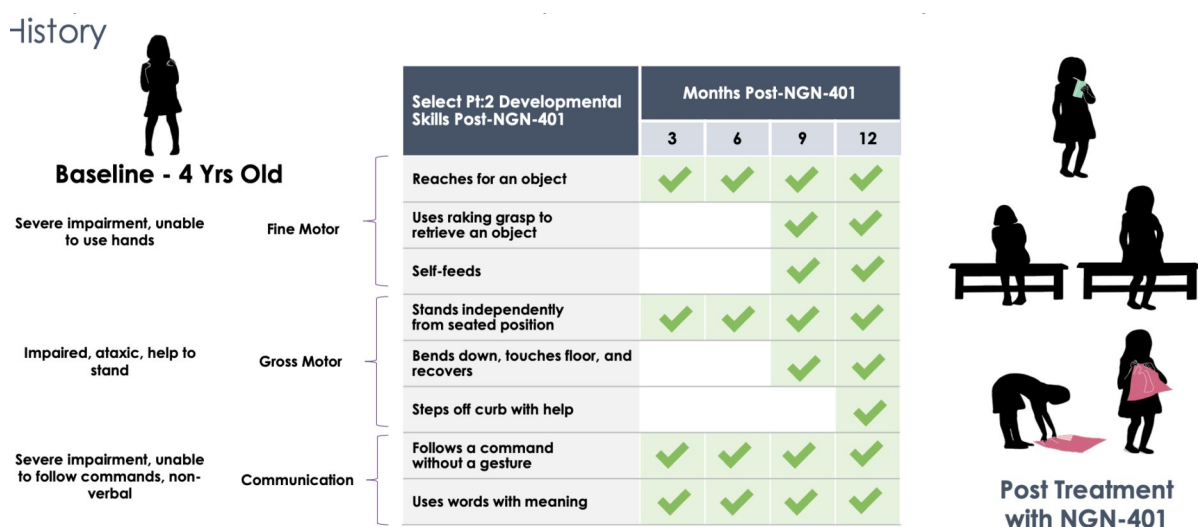
#### После лечения (через 3–15 месяцев после введения NGN-401):

- Мелкая моторика:** научился использовать обе руки для питья, самостоятельно пить, пользоваться вилкой во время еды, развил щипковый захват (вместо хватания всей ладонью).
- Крупная моторика:** походка стала более плавной (передвижение с пятки на носок), самостоятельно:
  - поднимается и спускается по лестнице;
  - вылезает из ванны с высокими бортиками;



- забирается на мебель и слезает с неё;
- самостоятельно вылезает из детского кресла в автомобиле.
- **Коммуникация:**
  - самостоятельно добирается из дома до машины, чтобы поехать в школу;
  - машет рукой в знак приветствия во время видеозвонков с бабушкой;
  - стучит по предметам, чтобы выразить выбор;
  - хмурится или кричит, чтобы показать недовольство;
  - выполняет более 10 команд, например: «поцелуй», «сядь», «отдай мне», «выброси в мусор», «открой/закрой дверь», «спусти воду в туалете».

## 2. Пациент 2 (4 года) — тяжёлые нарушения



### До лечения (исходные данные):

- **Мелкая моторика:** не мог использовать руки.
- **Крупная моторика:** нарушена, атактическая походка, нуждался в помощи, чтобы встать.
- **Коммуникация:** не выполнял команды, не говорил (безречевой).

### После лечения (прогресс через несколько месяцев после NGN-401):

- **Достигнутые навыки (отмечены галочками по месяцам — 3, 6, 9, 12 месяцев после лечения):**
  - тянется к предмету;
  - захватывает предмет ладонью;
  - самостоятельно ест;
  - самостоятельно встаёт с места, на котором сидит;
  - наклоняется, дотрагивается до пола, выпрямляется;
  - с помощью садится/слезает с бордюра;
  - выполняет устные команды без визуальной подсказки;
  - использует осмысленные слова.

### Вывод:

Наблюдается значительное улучшение в разных областях развития после лечения препаратом NGN-401 — вопреки естественному течению синдрома Ретта. Улучшения



отмечены в мелкой и крупной моторике, коммуникативных навыках и самостоятельности пациентов.

71,72,73

---

---

## Исходные данные (базовый уровень) — 4 года

### 1. Нарушения мелкой моторики (İnce Motor):

- **Серьёзные нарушения, неспособность использовать руки** (ağır etkilenmiş, ellerini kullanamıyor) — ребёнок не мог пользоваться руками.

### 2. Нарушения крупной моторики (Kaba Motor):

- **Нарушения походки, атаксия, необходимость помощи, чтобы встать** (Yürümede bozukluk, ataksik, ayağa kalkmak için yardıma ihtiyaç duyuyor) — проблемы с ходьбой, неустойчивая походка, нуждался в помощи, чтобы подняться.

### 3. Коммуникативные нарушения (İletişim):

- **Серьёзные нарушения, неспособность выполнять команды, отсутствие речи** (Ağır etkilenmiş, komutları takip edemiyor, konuşamıyor (non-verbal)) — ребёнок не мог выполнять команды и не говорил.

## Развитие навыков после лечения NGN-401 (через 3–12 месяцев)

### 1. Мелкая моторика (El Fonksiyonu / İnce Motor):

- держит коробку с соком и пьёт из неё;
- начинает самостоятельно питаться;
- часто берёт и держит одеяло для самоуспокоения;
- самостоятельно кладёт соску в рот для самоуспокоения;
- включает видео, нажимая на планшет.

### 2. Крупная моторика (Yürüme / Kaba Motor):

- ходит быстрее и устойчивее, реже падает;
- наклоняется, чтобы поднять одеяло с пола;
- спускается с бордюра, держась одной рукой;
- самостоятельно встаёт из сидячего положения.

### 3. Коммуникация (Dil / İletişim):

- чётко произносит слова «мама», «папа» в подходящем контексте;
- выполняет команды («приходи сюда», «подай поцелуй»);
- более осознанно выбирает предпочитаемые продукты питания.

## LD:2 — прогресс с момента начала лечения до 12 месяцев после NGN-401

### LD:2 From Pre-Treatment to 12 Months Post NGN-401

Hand Function / Fine Motor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Had no functional hand use, clenched hands, could not grab, reach, hold objects</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Holds juice box and drinks, starting to self feed, frequently grabs and holds her security blanket, places pacifier in her mouth to self-soothe, turns on videos by tapping tablet</li> </ul>
Ambulation / Gross Motor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Walked independently, but fell frequently, couldn't stand up from seated position without being pulled up, couldn't bend over</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faster, steadier gait with infrequent falls; on her own she can: stand from seated position, bend over and pick up her blanket from the floor, step off a curb with one hand held</li> </ul>
Language / Communication	<ul style="list-style-type: none"> <li>No babbling, no ability to make choices, not able to follow commands</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Says "mama," "dada," and "nana" clearly and in context</li> <li>Follows commands such as "come here" and "give a kiss" and more regularly choosing preferred foods</li> </ul>



31

#### 1. Мелкая моторика (Hand Function / Fine Motor):

- До лечения:** не использовал руки функционально, сжимал кулаки, не мог хватать, дотягиваться, держать предметы.
- После лечения:** держит коробку с соком, начинает самостоятельно питаться, часто хватает и держит одеяло, кладёт соску в рот, включает видео на планшете.

#### 2. Крупная моторика (Ambulation / Gross Motor):

- До лечения:** ходил самостоятельно, но часто падал, не мог встать из сидячего положения без помощи, не мог наклониться.
- После лечения:** походка стала более устойчивой, реже падает; самостоятельно встаёт из сидячего положения, наклоняется, чтобы поднять одеяло, шагает через бордюр, держась за руку.

#### 3. Коммуникация (Language / Communication):

- До лечения:** не лепетал, не мог делать выбор, не выполнял команды.
- После лечения:** произносит «мама», «папа», «нана» чётко и в контексте; выполняет команды («приди сюда», «подай поцелуй»); регулярно выбирает предпочитаемые продукты.

## LD:3 — исходные данные (базовый уровень), 6 лет

#### 1. Мелкая моторика (Hand Function / Fine Motor):

**Table 5**

	LD:3 Baseline - 6 Years Old
Hand Function / Fine Motor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raking grasp</li> <li>• Could not self-feed, on pureed diet due to aspiration; all meals required spoon-feeding by caregiver</li> </ul>
Ambulation / Gross Motor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Could not sit, stand, or walk independently due to poor core strength and lower extremity weakness</li> </ul>
Language / Communication	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vocalized, could not babble</li> <li>• Rarely made choices</li> <li>• Unable to follow commands</li> </ul>

 <p>Baseline: 6 Yrs Old</p> <p>Severe dyspraxia</p> <p>Raking grasp</p> <p>Could not sit, stand or walk</p>	<p>Select PT-3 Developmental Skills</p>	Months Post-NGN-401		
		3	6	9
			✓	✓
				✓
<p>Post Treatment with NGN-401</p> 	<p>Fine Motor</p>	Uses a pincer grasp		✓
		Able to self-feed		✓
	<p>Gross Motor</p>	Sits independently	✓	✓

	Select LD:3 Developmental Skills Post-NGN-401	Months Post-NGN-401		
		3	6	9
Fine Motor	Uses a pincer grasp		✓	✓
	Able to self-feed			✓
Gross Motor	Sits independently	✓	✓	✓

**Additional Improvements Post NGN-401 for LD:3**

**Hand Function / Fine Motor:**

- Able to self-feed solid foods, swallow liquids

**Ambulation / Gross Motor:**

- Improved posture; able to stand with less support; able to advance feet forward better with support

**Language / Communication:**

- Laughs at jokes made by caregiver; makes some choices

- хватал предметы «гребным» захватом;
- не мог самостоятельно питаться, был на протёртой диете из-за риска аспирации;
- все приёмы пищи требовали кормления ложкой от опекуна.

## 2. Крупная моторика (Ambulation / Gross Motor):

- не мог сидеть, стоять или ходить самостоятельно из-за слабости мышц корпуса и нижних конечностей.

## 3. Коммуникация (Language / Communication):

- издавал звуки, но не лепетал;
- редко делал выбор;
- не выполнял команды.

## Развитие навыков LD:3 после NGN-401

### LD:3 From Pre-Treatment to 9 Months Post NGN-401

Hand Function / Fine Motor	<ul style="list-style-type: none"><li>• Raking grasp, required caregiver to spoon feed all meals due to inability to swallow anything safely other than pureed food</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Able to self-feed solid foods, swallow liquids</li></ul>
Ambulation / Gross Motor	<ul style="list-style-type: none"><li>• Could not sit, stand, or walk independently due to poor core strength and lower extremity weakness</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sits independently, improved posture, able to stand with less support, able feet forward better with support</li></ul>
Language / Communication	<ul style="list-style-type: none"><li>• No choice making, babbling; not able to follow commands</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Laughs at jokes made by caregiver</li><li>• Makes some choices</li></ul>



## 1. Мелкая моторика (Hand Function / Fine Motor):

- может самостоятельно питаться твёрдой пищей;
- умеет глотать жидкости.

## 2. Крупная моторика (Ambulation / Gross Motor):

- улучшилась осанка;
- может стоять с меньшей поддержкой;
- лучше продвигает ноги вперёд с поддержкой.

## 3. Коммуникация (Language / Communication):

- смеётся над шутками опекуна;
- может делать выбор.

## LD:3: От исходного состояния до 9 месяцев после лечения NGN-401

### Мелкая моторика (функция рук):

- **До лечения (исходное состояние):** хватание «гребным» захватом, нуждался в помощи опекуна для кормления ложкой, не мог безопасно глотать ничего, кроме протёртой пищи.
- **После лечения (через 9 месяцев):** способен самостоятельно питаться твёрдой пищей, глотать жидкости.

### Крупная моторика (ходьба, общая моторика):

- **До лечения:** не мог сидеть, стоять или ходить самостоятельно из-за слабости мышц корпуса и нижних конечностей.
- **После лечения:** сидит самостоятельно, улучшилась осанка, может стоять с меньшей поддержкой, лучше передвигает ноги вперёд с поддержкой.

### Речь / коммуникация:

- **До лечения:** не мог делать выбор, издавал только лепетные звуки, не выполнял команды.
- **После лечения:** смеётся над шутками опекуна, способен делать некоторые выборы.

## Таблица 5. LD:4 — исходное состояние (7 лет)

Table 5		LD:4 Baseline - 7 Years Old		Select LD:4 Developmental Skills Post-NGN-401		Months Post-NGN-401	
Hand Function / Fine Motor	Raking grasp, unable to hold objects	Fine Motor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raking grasp, some thumb use</li> <li>• Used adaptive utensils because of inability to grasp and hold onto a regular fork or spoon</li> </ul>	Uses a pincer grasp	Can use utensils to self-feed (without assistance)	3	<div>✓</div> <div>✓</div>
Ambulation / Gross Motor			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Could not stand or walk independently</li> </ul>				
Language / Communication			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rarely vocalized, could not babble</li> <li>• Made choices with eye gaze device</li> <li>• Unable to follow commands</li> </ul>				

Additional Improvements Post NGN-401 for LD:4	
<b>Hand Function / Fine Motor:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uses regular utensils to self-feed; reaches with more precision</li> </ul>
<b>Language / Communication:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laughs at appropriate moments while watching favorite movie or listening to audio program; vocalizes to express discomfort or show emotion</li> </ul>

Baseline: 7 Yrs Old		Months Post-NGN-401	
Raking grasp, unable to hold objects	Fine Motor	Select Pt:4 Developmental Skills	3
Post Treatment with NGN-401	Fine Motor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uses a pincer grasp</li> <li>• Can use utensils to self-feed (without assistance)</li> </ul>	<div>✓</div> <div>✓</div>

### Мелкая моторика (функция рук):

- хватание «гребным» захватом, некоторое использование большого пальца;

- использовал специальные столовые приборы из-за неспособности держать обычную вилку или ложку.

#### **Крупная моторика (ходьба, общая моторика):**

- не мог стоять или ходить самостоятельно.

#### **Речь / коммуникация:**

- редко издавал звуки, не мог лепетать;
- делал выбор с помощью устройства для отслеживания взгляда;
- не выполнял команды.

### **Навыки развития LD:4 после лечения NGN-401**

#### **Мелкая моторика (функция рук):**

- использует обычные столовые приборы для самостоятельного питания;
- стал точнее дотягиваться до предметов.

#### **Речь / коммуникация:**

- смеётся в подходящие моменты при просмотре любимого фильма или прослушивании аудиопрограммы;
- издаёт звуки, чтобы выразить дискомфорт или показать эмоции.

### **Улучшение симптомов запоров у участников, страдавших запорами в исходном состоянии**

У трёх участников, страдавших запорами в исходном состоянии, наблюдалось улучшение симптомов в течение 6 месяцев. Уровень запоров оценивался опекунами с помощью **модифицированной шкалы форм стула Бристоля (mBSFS)** (эта шкала оценивает консистенцию и частоту стула).

## Результаты:

### In Participants with Constipation at Baseline, Symptoms Improved within 6 Months as Reported by Caregiver Observation on Modified Bristol Stool Form Scale






- у всех участников наблюдалось заметное улучшение состояния в первые 6 месяцев;
- увеличилась частота дефекации, нормализовалась консистенция стула;
- улучшение началось в первые 3 месяца, продолжалось до 6-го месяца и закрепилось к 9-му месяцу;
- ухудшения состояния в течение наблюдения не отмечалось.

77,78,79



## 28 навыков/вех развития из исследования естественной истории, которые будут оцениваться в испытании «Embolden»

28 Developmental Skills/Milestones from the Natural History Study to Be Evaluated in Embolden Trial

 Fine Motor/Hand Function	 Gross Motor/Ambulation	 Communication
<ul style="list-style-type: none"><li>• Reached for toy</li><li>• Taken a drink from a cup held without assistance</li><li>• Used raking grasp to retrieve an object</li><li>• Used a pincer grasp (either refined or modified)</li><li>• Finger fed</li><li>• Transferred an object from one hand to the other</li><li>• Used a spoon/fork to eat without assistance</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sat with support when placed</li><li>• Sat without support when placed</li><li>• Came to sitting</li><li>• Pulled to standing</li><li>• Stood while holding on</li><li>• Stood independently</li><li>• Cruised around furniture or holding on to someone</li><li>• Walked independently</li><li>• Climbed up stairs with help</li><li>• Climbed up stairs without help</li><li>• Climbed down stairs with help</li><li>• Climbed down stairs without help</li><li>• Ran 10 feet without falling</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Responded to familiar names/words</li><li>• Followed a command with a gesture</li><li>• Followed a command without a gesture</li><li>• Pointed for something they want</li><li>• Waved bye-bye</li><li>• Babbled</li><li>• Used words with meaning</li><li>• Spoken in phrases (2 words or more with meaning)</li></ul>

### Мелкая моторика / функции рук:

- тянулся за игрушкой;
- пил из чашки без посторонней помощи;
- использовал хват «гребным» движением, чтобы достать предмет;
- использовал щипковый захват (в усовершенствованном или модифицированном виде);
- ел пальцами;
- перекладывал предмет из одной руки в другую;
- ел ложкой/вилкой без посторонней помощи.

### Крупная моторика / передвижение:

- сидел с поддержкой, когда его посадили;
- сидел без поддержки, когда его посадили;
- переходил в положение сидя;
- стоял, держась;
- подтягивался, чтобы встать;
- стоял самостоятельно;
- передвигался вдоль мебели или держась за кого-то;
- ходил самостоятельно;
- поднимался по лестнице с помощью;
- поднимался по лестнице без помощи;
- спускался по лестнице с помощью;
- спускался по лестнице без помощи;
- пробежал 10 футов (около 3 метров) без падения.

### Коммуникация:



- реагировал на знакомые имена/слова;
- выполнял команду с жестом;
- выполнял команду без жеста;
- указывал на то, что хотел;
- махал рукой на прощание;
- издавал лепет;
- использовал слова со смыслом;
- говорил фразами (2 слова или больше со смыслом).

## Дизайн исследования фазы 1/2 для регистрации препарата

### Phase 1/2 Data Support Registrational Trial Design



Наблюдались **устойчивые улучшения** по нескольким шкалам, включая улучшение на 2 балла по шкале CGI-I у всех участников, с согласованностью положительных результатов по шкалам.

**Постоянное улучшение** в основных клинических областях: функции рук, крупной моторики и коммуникации, несмотря на неоднородность проявлений.

**Клинически значимые улучшения** навыков и вех развития, выходящие за рамки данных, полученных при изучении естественной истории болезни.

**Объективные улучшения** в автономных областях: сон и запоры.

**Быстрый ответ** после лечения с углублением эффекта со временем.

Доза **1E15 vg NGN-401** считается в целом хорошо переносимой. Отсутствуют признаки HLH\*.

# Письмо сообществу людей с синдромом Ретта

30 июня 2025 г.

Сегодня компания Neurogene объявила ключевые элементы дизайна регистрационного клинического испытания «Embolden» для исследуемой генной терапии NGN-401 при синдроме Ретта. Регистрационное клиническое испытание предназначено для сбора полного набора данных об эффективности и безопасности для рассмотрения регулирующими органами с целью получения разрешения на продажу препарата для пациентов вне рамок клинического испытания. Цель этого письма — предоставить обзор наших планов и ответить на возможные вопросы.

## Какие элементы регистрационного клинического испытания согласованы с FDA?

- **Возраст участников:** девочки от 3 лет и старше с оценкой по шкале CGI-S (Clinical Global Impression — Severity) от 4 до 6.
- **Используемая доза:** 1E15 векторных геномов (vg) — общая доза. Это единственная доза, которая в настоящее время используется в клиническом испытании фазы 1/2.
- **Тип испытания:** открытое, однокрупное, с контролем исходного уровня. Это означает:
  - все участники получают исследуемую генную терапию (группы плацебо нет);
  - каждый участник будет выступать в качестве собственного контроля (любые изменения в его состоянии в ходе испытания будут сравниваться с состоянием до приёма NGN-401).
- **Основной показатель эффективности** будет состоять из двух компонентов:

1. **CGI-I (Clinical Global Impression — Improvement)** — шкала с учётом особенностей синдрома Ретта, которую врач-исследователь будет использовать для определения улучшения или ухудшения общего функционирования участника по сравнению с состоянием до приёма NGN-401.
2. **Приобретение вех развития/навыков**, зафиксированных на видеозаписях. Видеозаписи будут использоваться для фиксации приобретения участником любого из 28 навыков/вех развития в течение 12 месяцев после получения генной терапии.

Анализ, проведённый компанией Neurogene на основе исследования естественной истории синдрома Ретта, спонсируемого NIH (Национальные институты здравоохранения) и Международным фондом синдрома Ретта (IRSF), показал, что пациенты в возрасте 3 лет и старше редко осваивают новые навыки, достигают вех развития или восстанавливают утраченные навыки.

Мы выражаем искреннюю благодарность семьям, которые поделились своим временем и опытом, участвуя в нашем исследовательском опросе и интервью. Семьи подтвердили, что освоение любого из этих 28 навыков крупной/мелкой моторики и коммуникации будет иметь для них важное значение.

## Что будет дальше?

Мы продолжим подготовку к регистрационному испытанию.

Когда регистрационное испытание будет открыто для набора участников, мы опубликуем обновлённую информацию на сайте **www.clinicaltrials.gov**.

На данный момент **нет механизма**, позволяющего семьям выразить заинтересованность в участии в регистрационном испытании, поскольку набор участников ещё не начат.

## Следующие этапы исследования (на турецком языке, перевод):

- Подготовка к этапу регистрации клинического исследования будет продолжена в соответствии с планом.
- Когда исследование будет открыто для набора участников, актуальная информация и объявления будут опубликованы на сайте **www.clinicaltrials.gov**.
- На данном этапе исследование ещё **не начало процесс набора участников**, поэтому официального механизма для подачи заявок на участие от семей пока нет.

80,81,82,83

---

---

### Какие элементы регистрационного клинического исследования ещё не финализированы?

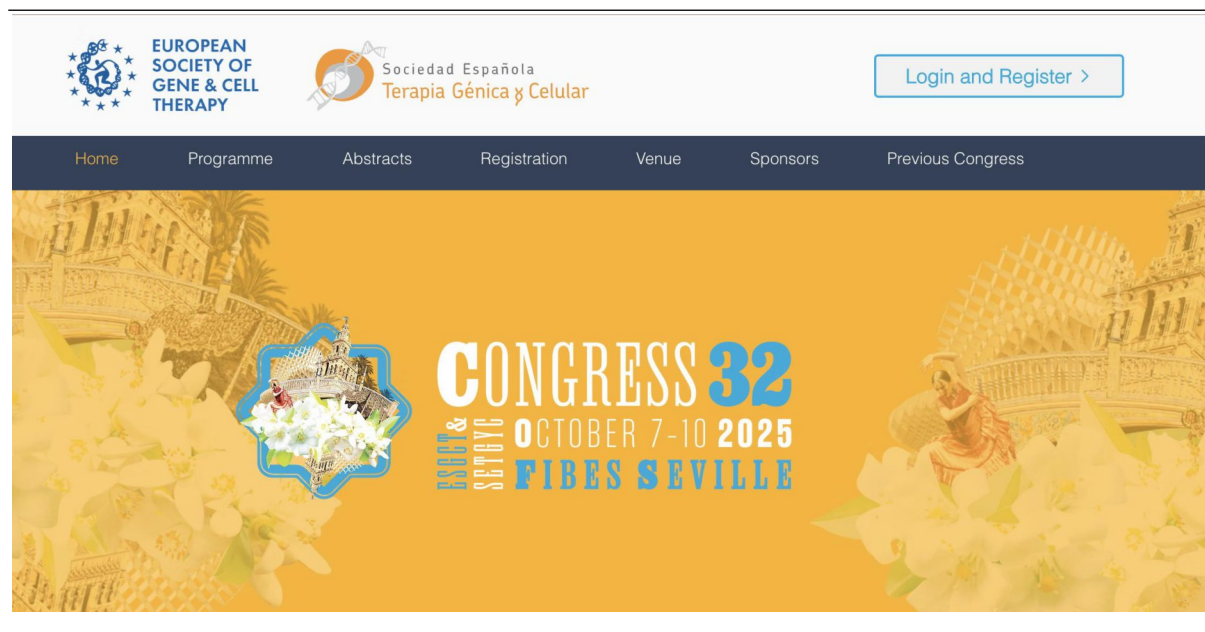
- Мы ведём работу с FDA для определения **общего числа участников** исследования, а также рассматриваем возможность добавления точки оценки (эндпойнта) **через 6 месяцев после введения препарата** (в дополнение к уже согласованному 12-месячному эндпойнту).
- Компания Neurogene предложила привлечь к исследованию **18 участников**, однако окончательное решение будет зависеть от обратной связи со стороны FDA.
- Мы всё ещё уточняем **места проведения регистрационного клинического исследования**, в которых будут набирать новых пациентов.

### Какие аспекты клинического исследования на этапе регистрации пока не определены?

- Мы продолжаем консультации с FDA по вопросам **общего количества участников исследования** и возможности добавления точки оценки через 6 месяцев после введения препарата (в дополнение к 12-месячной точке оценки).
- Neurogene предложила включить в исследование 18 участников, однако окончательное число будет утверждено после получения обратной связи от FDA.
- Также пока не определены **места расположения центров**, в которых будет проводиться исследование и где будут набирать новых пациентов.

Дата: июнь 2025 г.

84



**Маршрут введения имеет значение: интрацеребровентрикулярное (ICV) введение NGN-401 обеспечивает превосходную экспрессию трансгена в ключевых областях мозга по сравнению с люмбальной интратекальной (IT-L) доставкой при клинически значимой дозе — значение для однократной генной терапии синдрома Ретта**

## Результаты

Результаты этого второго исследования биораспределения на нечеловеческих приматах (НЧП) согласуются с нашими предыдущими исследованиями НЧП и однозначно демонстрируют, что **интрацеребровентрикулярное (ICV) введение** в выбранных для клинических исследований трансляционных дозах **обеспечивает более высокую степень распределения AAV9 в головном мозге по сравнению с IT-L введением.**

Сравнение **ICV и IT-L введения** показало, что **системная экспозиция NGN-401 при обоих методах введения схожа.** Это указывает на то, что **IT-L введение не даёт дополнительного преимущества с точки зрения безопасности в отношении воздействия на печень** (известного риска при терапии AAV).

В совокупности эти данные **подтверждают важность использования ICV введения NGN-401 в клинических исследованиях генной терапии синдрома Ретта для максимизации эффективности этого однократного лечения.**

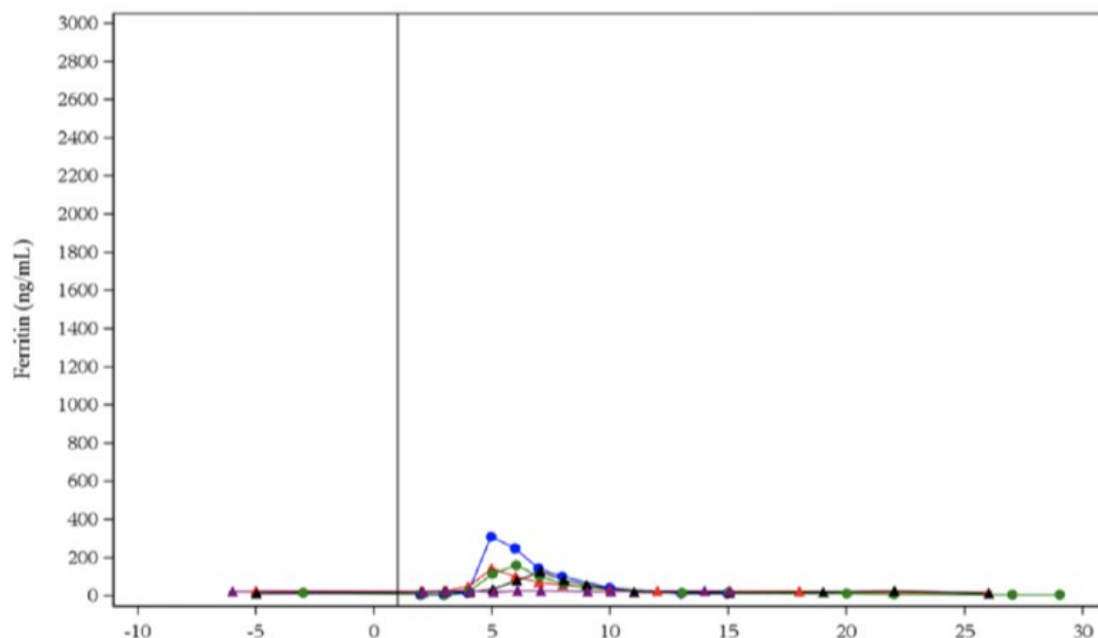
## Испытание фазы 1/2

- В 2025 году проведено лечение **3 участников** из группы **4–10 лет** и **2 участников** из группы **старше 11 лет**.
- **Нет признаков ГЛК** (геперлейкоцитарного лимфоцитоза / HLH).
- В дизайн испытаний фазы 1/2 и регистрационного исследования **включены меры по снижению риска ГЛК**:
  - **Дозы на уровне или выше 1E14 вг/кг запрещены.**
  - **В первую неделю после введения препарата:** ежедневный мониторинг на признаки ГЛК с акцентом на «три F»:
    - **Ferritin (ферритин);**
    - **Fever (лихорадка);**
    - **Falling blood counts (снижение показателей крови, цитопения).**
  - **Исключить участников с любыми заболеваниями в течение 30 дней до введения препарата и с COVID-19 в течение 6 недель до скрининга.**
  - **Перед введением препарата:** потребовать от центров наличия препарата «Анакинра» и рекомендовать наличие местного эксперта по ГЛК.
  - **Алгоритм лечения ГЛК:**
    - **Первая линия** — кортикостероиды в высоких дозах;
    - **Вторая линия** — анакинра.

## Отсутствие признаков ГЛК/гипервоспалительного синдрома при дозе 1E15 вг

- **Ни у одного из участников не наблюдались «три F»** (лихорадка, повышенный ферритин, снижение показателей крови (цитопения)).
- **Временное повышение уровня ферритина** наблюдалось у 4 из 5 недавно пролеченных участников, пик приходился на **5–6 день исследования**, восстановление до исходного уровня — к **10–12 дню без вмешательства**.
- **Клинические симптомы ГЛК/гипервоспалительного синдрома не наблюдались.**

## Ferritin Levels of Most Recently Dosed Participants – 1E15vg



Galletta et al. publication reported case of HLH following high-dose systemic AAV treatment (1.1E14 vg/kg); the patient presented with the "three Fs" - fever, falling blood counts (cytopenia) and ferritin of 2,959 ng/ml 36 hours post-dose. The patient was treated with high-dose steroids and recovered<sup>1</sup>.

### Уровни ферритина у недавно пролеченных участников — 1E15 vg

В публикации Галетты и др. описан случай ГЛК после системного лечения AAV в высоких дозах (1E14 vg/kg). У пациента наблюдались «три F»: лихорадка, снижение показателей крови (цитопения) и уровень ферритина 2 959 нг/мл через 36 часов после введения дозы. Пациент прошёл курс лечения высокими дозами стероидов и выздоровел.

86,87,88

### Ключевые предстоящие этапы (октябрь 2025 г.)

#### Синдром Ретта (NGN-401):

- ✓ предоставить регуляторный отчёт в первой половине 2025 года, касающийся регистрационного исследования;
- ✓ начать деятельность, связанную с регистрационным исследованием;

- ✓ расширить масштабы клинических испытаний (более чем вдвое увеличить присутствие в США);

→ начать введение доз в рамках регистрационного исследования;

→ опубликовать дополнительные данные клинических исследований фазы 1/2 во второй половине 2025 года.

## Taysha TSHA-102.

### Преclinical исследования

В рамках преclinical исследований оценивается безопасность и эффективность, а также:

- контролируется, чтобы перенесённый ген не выходил за пределы допустимых уровней;
- определяются наиболее безопасные способы применения.

### Оценка безопасности и эффективности TSHA-102 у девочек с синдромом Ретта (исследование REVEAL, педиатрическая группа)

Recruiting ⓘ

#### Safety and Efficacy of TSHA-102 in Pediatric Females With Rett Syndrome (REVEAL Pediatric Study)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT06152237

Sponsor ⓘ Taysha Gene Therapies, Inc.

Information provided by ⓘ Taysha Gene Therapies, Inc. (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2025-05-11

### Данные исследования:

- **Идентификатор на ClinicalTrials.gov:** NCT06152237 (номер национального клинического исследования);
- **Спонсор:** Taysha Gene Therapies, Inc.;
- **Информация предоставлена:** Taysha Gene Therapies, Inc. (ответственная сторона);
- **Дата последнего обновления:** 11 мая 2025 г.;
- **Дата начала исследования (фактическая):** 12 декабря 2023 г.;
- **Предполагаемая дата первичного завершения:** 2 ноября 2028 г.;
- **Предполагаемая дата завершения исследования:** 2 ноября 2031 г.;
- **Предполагаемое количество участников:** 20 человек;
- **Тип исследования:** интервенционное;
- **Фаза исследования:** фаза 1, фаза 2.

89,90,91,92

---



## 1. Оценка безопасности и эффективности TSHA-102 у подростков и взрослых женщин с синдромом Ретта (исследование REVEAL для взрослых)

Recruiting ⓘ

### Safety and Efficacy of TSHA-102 in Adolescent and Adult Females With Rett Syndrome (REVEAL Adult Study)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT05606614

Sponsor ⓘ Taysha Gene Therapies, Inc.

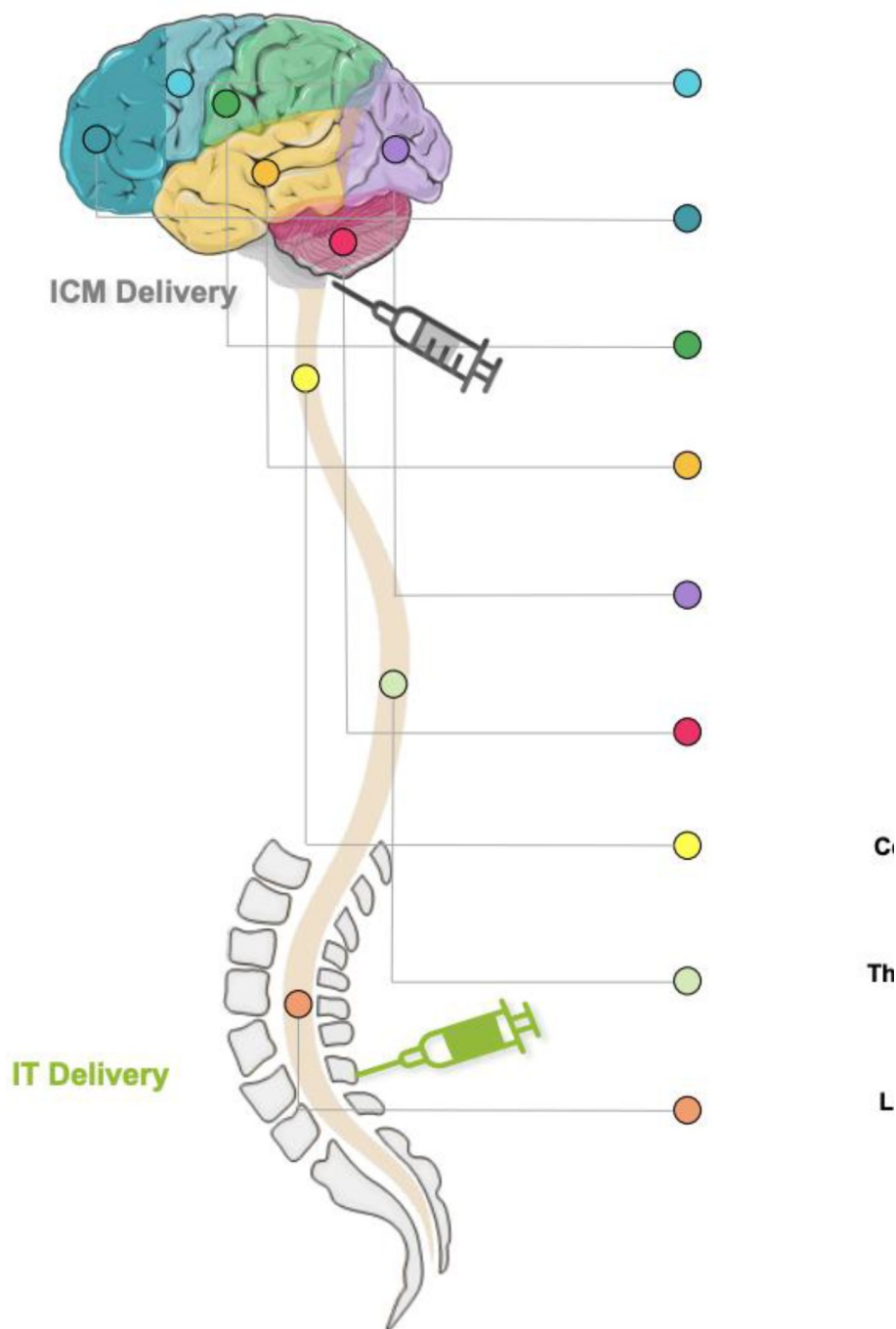
Information provided by ⓘ Taysha Gene Therapies, Inc. (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2025-06-10

- **Дата начала исследования (фактическая):** 6 марта 2023 г.
- **Идентификатор на ClinicalTrials.gov:** NCT05606614
- **Спонсор:** Taysha Gene Therapies, Inc.
- **Информация предоставлена:** Taysha Gene Therapies, Inc. (ответственная сторона)
- **Последнее обновление:** 10 июня 2025 г.
- **Предполагаемая дата первичного завершения:** 2 ноября 2028 г.
- **Предполагаемая дата завершения исследования:** 5 января 2032 г.
- **Предполагаемое количество участников:** 18 человек.
- **Тип исследования:** интервенционное.
- **Фаза исследования:** фаза 1, фаза 2.

## 2. TSHA-102

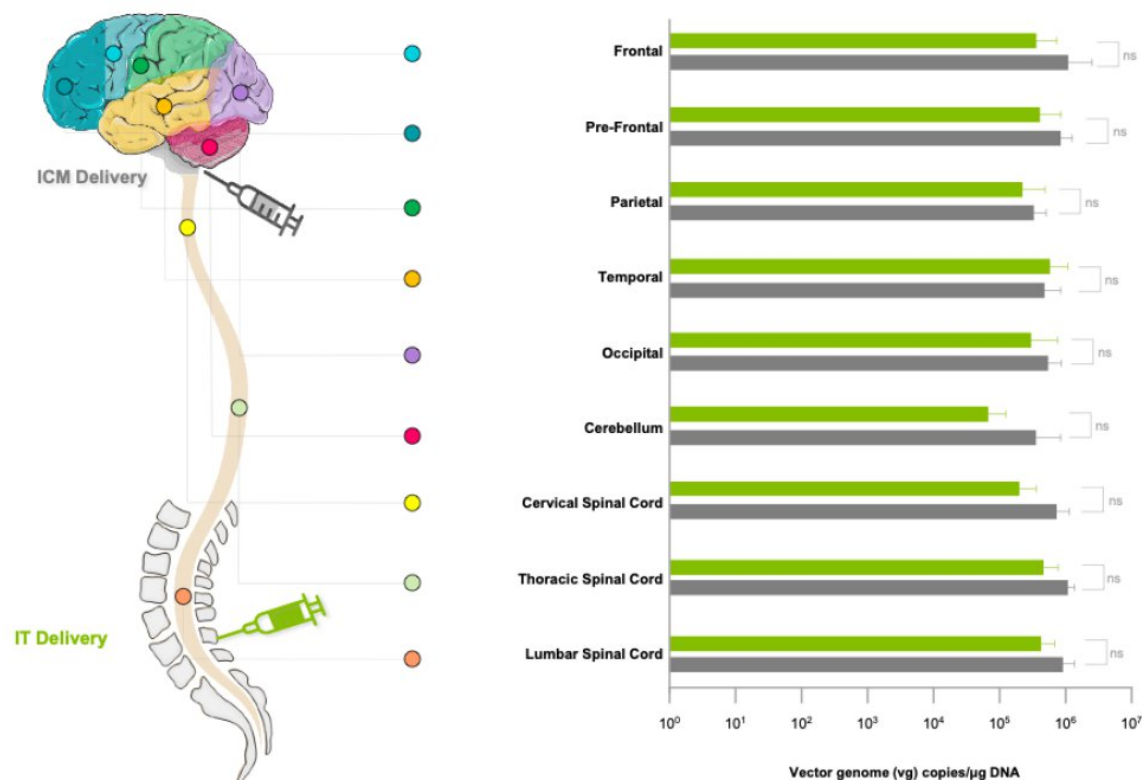




- Это однократная генная терапия.
- Проводится оценка **безопасности и ранней эффективности** при применении **низких и высоких доз** у подростков и пациентов педиатрической группы.
- Цель — обеспечить **контролируемый и оптимальный уровень экспрессии трансгена МЕСР2** по всей длине спинного мозга.
- **Путь введения:** интратекальный (IT Delivery).
- Исследования REVEAL для подростков/взрослых (NCT05606614) и для педиатрической группы (NCT06152237) — **первые клинические испытания TSNA-102 на людях.**

### 3. Распределение вектора rAAV9 в головном мозге и спинном мозге при поясничной интратекальной инфузии у нечеловеческих приматов (NHP)

**Figure 2:** Lumbar IT administration is potentially an effective, safe and minimally invasive delivery approach for broad targeting of the CNS



Авторы: Emdadul Haque, Suku Nagendran, Nino Devidze и др.

**Рисунок 2:** «Поясничная интратекальная доставка потенциально является эффективным, безопасным и минимально инвазивным методом для широкого воздействия на ЦНС».

**Данные исследования:**

- TSHA-102 (ICM):  $2 \times 10^{15}$  общих векторных геномов (vg) HED;
- TSHA-105 (поясничная IT):  $2 \times 10^{15}$  общих векторных геномов (vg) HED.

**Мероприятие:** 2025 IRSF Rett Syndrome Scientific Meeting, 9–11 июня, Бостон, Массачусетс, США.

### 4. Эффективность генной терапии miniMECP2, готовой к применению у человека, в доклиническом моделировании синдрома Ретта

**The Efficacy of a Human-Ready miniMECP2 Gene Therapy in a Pre-Clinical Model of Rett Syndrome**

Авторы: Chanchal Sadhu, Christopher Lyuns, Jiyoung Oh и др., Юго-западный медицинский центр UT (UTSWMC).

**Доклиническое исследование:** изучается эффективность терапии метил-СрG-связывающего белка 2 (MeCP2) при синдроме Ретта.

#### Технология miRARE:

- Разработана докторами Сарой Синнетт и Стивеном Греем из Юго-западного медицинского центра UT.
- Исследует возможность **контроля уровня синтеза белка MeCP2** клетками **без избыточного накопления**.

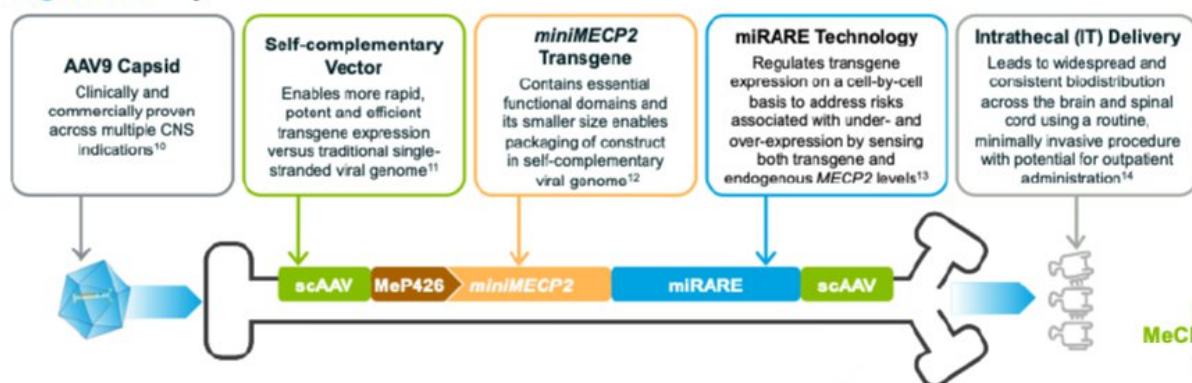
93,94,95,96

Распределение вектора rAAV9 в головном и спинном мозге при поясничной интратекальной инфузии у нечеловеческих приматов (NHP): оценка способа введения, используемого в клинических испытаниях TSHA-102 при синдроме Ретта

**Авторы:** Emdadul Haque, Suku Nagendran, Nino Devidze и др., Taysha Gene Therapies, 3000 Pegasus Park Drive, Suite 1430, Даллас, Техас, 75247.

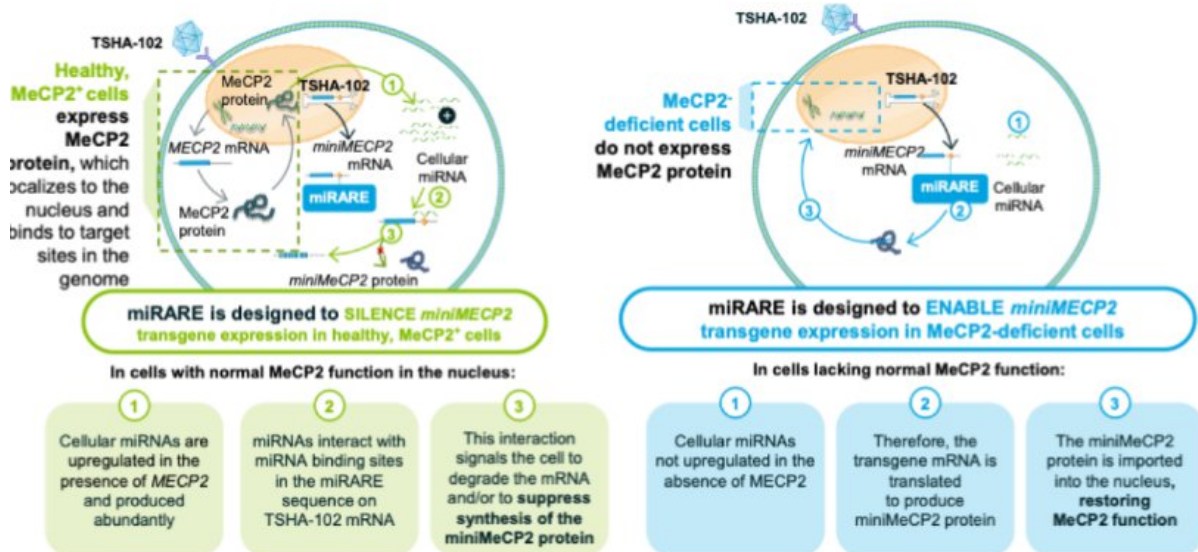
*Ключевые особенности конструкции TSHA-102 с технологией miRARE (Рисунок 1)*

**Figure 1:** Key features of TSHA-102 construct with miRARE



- **Капсид AAV9** — оболочка вектора, доставляющего генетический материал.
- **Самокомплементарность** — особенность конструкции, ускоряющая экспрессию гена.
- **miniMECP2** — уменьшенная версия гена MECP2, содержащая только ключевые участки.
- **Технология miRARE** — механизм регуляции экспрессии гена MECP2.
- **Интратекальное введение (IT)** — способ доставки препарата в спинномозговой канал.

## Как работает TSHA-102:



### 1. В клетках с нормальной функцией MECP2 (здоровые клетки):

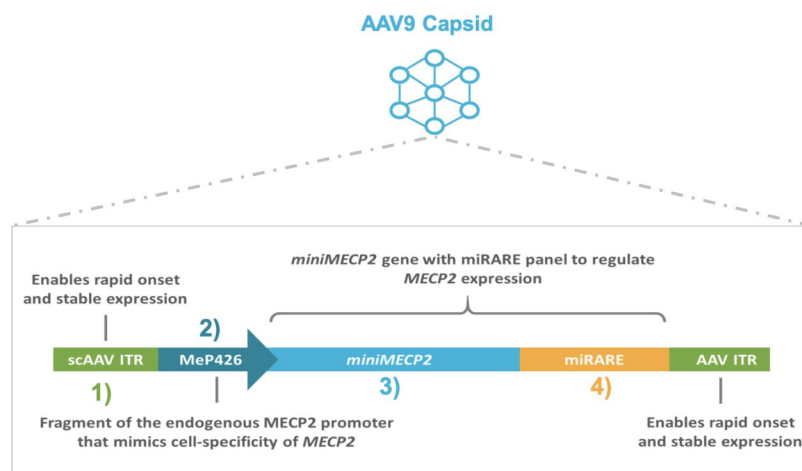
- клеточные микроРНК (miRNAs) активируются в присутствии белка MECP2;
- miRARE взаимодействует с miRNA, что приводит к разрушению мРНК и/или подавлению синтеза белка miniMeCP2;
- таким образом, экспрессия мини-гена MECP2 **подавляется** в здоровых клетках.

### 2. В клетках с дефицитом MECP2:

- микроРНК **не активируются** из-за отсутствия MECP2;
- мРНК минигена MECP2 транслируется, синтезируется белок miniMeCP2;
- белок miniMeCP2 поступает в ядро клетки и выполняет функцию MECP2.

## Конструкция TSHA-102: регулирование экспрессии клеточного MECP2

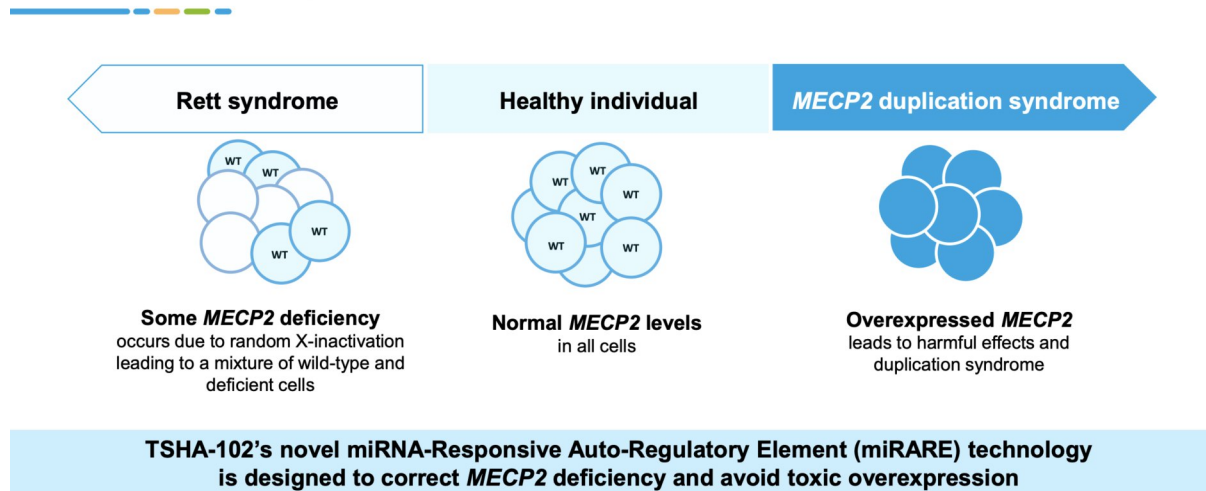
### TSHA-102 construct designed to regulate cellular MECP2 expression



- **miniMECP2** — уменьшенная версия гена MECP2, включающая только ключевые участки;
- **капсид AAV9** — обеспечивает доставку генетического материала;
- **фрагмент эндогенного промотора MECP2** (элемент 1) — имитирует клеточную специфичность экспрессии MECP2;
- **miniMECP2** (элемент 2) — кодирует уменьшенную версию белка;
- **miRARE** (элемент 3) — панель микроРНК для регуляции экспрессии MECP2;
- **ITR AAV** (элемент 4) — инвертированные концевые повторы, обеспечивающие стабильность и быструю экспрессию.

*Сложности генной терапии: уровень MECP2 при синдроме Ретта*

Gene Therapy Challenge: too much or too little *MECP2* expression is harmful in Rett syndrome



- **Синдром Ретта:** дефицит MECP2 из-за случайной инактивации X-хромосомы, приводит к смеси клеток дикого типа и клеток с дефицитом белка.
- **Здоровый индивид:** нормальный уровень MECP2 во всех клетках.
- **Синдром дупликации MECP2:** избыток MECP2 приводит к вредным эффектам.

**Феномен «Золушки» (Goldilocks Phenomenon):**



- слишком высокая экспрессия МЕСР2 вредна;
- слишком низкая экспрессия приводит к синдрому Ретта.

### *Инновация TSHA-102*

Новая технология **miRNA-чувствительного автоматического регулятора (miRARE)** разработана для:

- коррекции дефицита МЕСР2;
- предотвращения токсического избытка экспрессии белка.

Эта технология позволяет **избирательно активировать** экспрессию miniMECP2 **только в клетках с дефицитом МЕСР2**, сохраняя нормальный баланс белка в здоровых клетках.

97,98,99

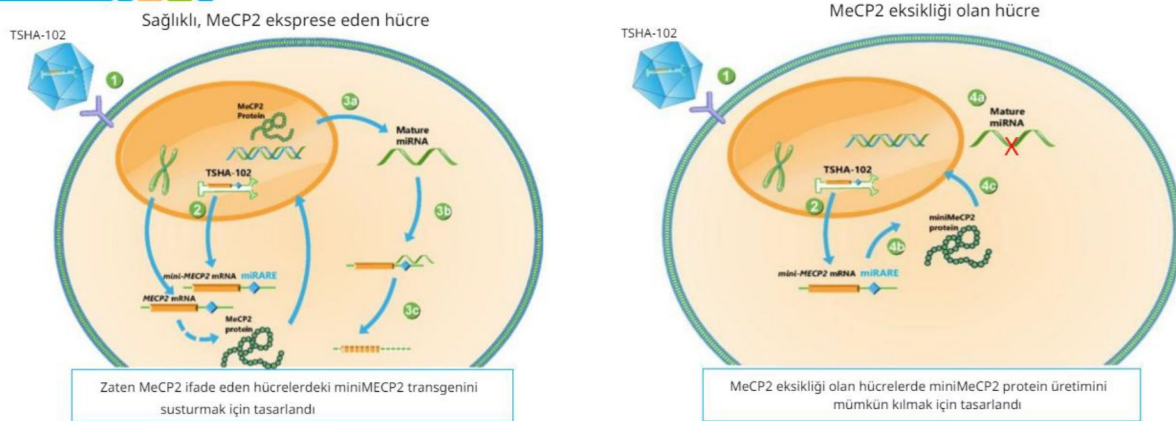
---

### **1. Технология miRARE: принцип действия**

miRARE — технология, которая предотвращает чрезмерную экспрессию гена за счёт вмешательства в участки связывания эндогенных микроРНК, реагирующих на уровень MeCP2.



## miRARE, MeCP2 seviyelerine yanıt veren endojen mikroRNA'nın bağlanma bölgelerine RNA müdahalesi yoluyla aşırı ekspresyonu önler<sup>1</sup>



TSHA-102, klinik öncesi modellerde CNS'de güvenli transgen ekspresyon seviyelerini üretme ve sürdürme yeteneğini göstermiştir<sup>1</sup>

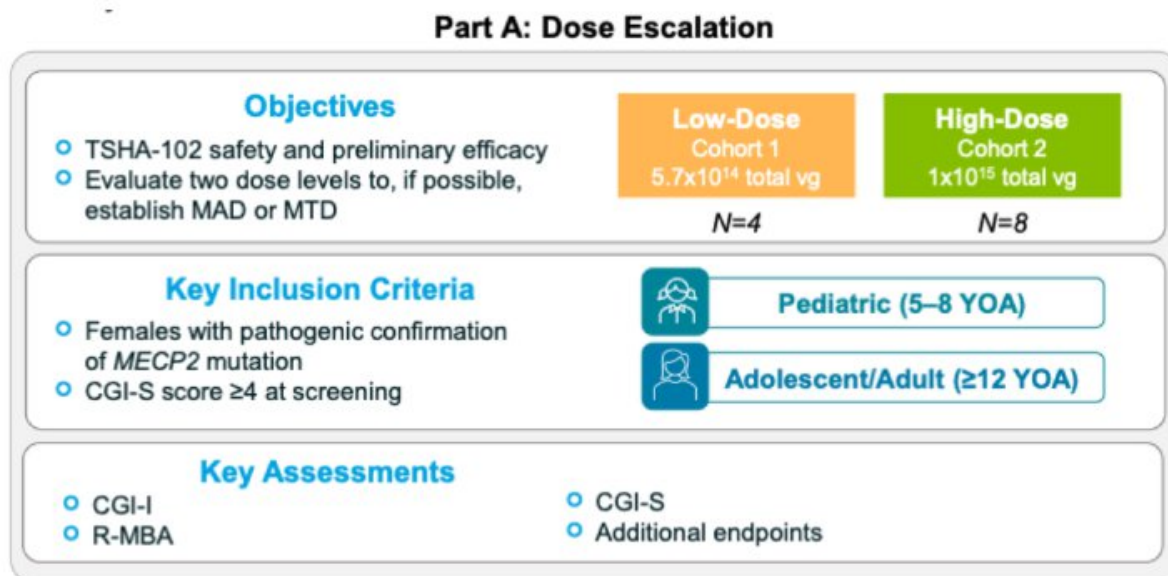
### Механизм работы (на примере клеток):

- **В здоровых клетках (где MeCP2 экспрессируется):**
  - технология miRARE подавляет экспрессию мини-гена miniMECP2;
  - это достигается за счёт активации клеточных микроРНК (miRNAs) в присутствии белка MECP2;
  - miRNA взаимодействует с конструкцией miRARE, разрушая мРНК и/или подавляя синтез белка miniMECP2.
- **В клетках с дефицитом MeCP2:**
  - микроРНК не активируются из-за отсутствия MECP2;
  - мРНК минигена MECP2 транслируется, синтезируется белок miniMeCP2;
  - белок miniMeCP2 поступает в ядро клетки и компенсирует функцию отсутствующего MECP2.

**Результат:** TSHA-102 демонстрирует способность поддерживать безопасные уровни экспрессии трансгена в ЦНС в доклинических моделях.

## 2. Обновление клинических испытаний REVEAL: безопасность и эффективность TSHA-102 (AAV9) при синдроме Ретта

### Часть А: Эскалация дозы



#### Цели:

- оценить безопасность и предварительную эффективность TSHA-102;
- проанализировать две дозировки для определения максимально переносимой дозы (MTD).

#### Ключевые критерии включения:

- пациентки с подтверждённой патогенной мутацией *MECP2*;
- оценка по шкале CGI-S  $\geq 4$  при скрининге.

#### Ключевые оценки:

- CGI-I;
- R-MBA;
- дополнительные конечные точки.

#### Дозовые группы:

- Низкая доза (когорта 1):**  $5,7 \times 10^{14}$  общих векторных геномов (vg) — для детей 5–8 лет (педиатрическая группа);
- Высокая доза (когорта 2):**  $1 \times 10^{15}$  общих векторных геномов (vg) — для подростков и взрослых ( $>12$  лет).

#### Размеры групп:

- педиатрическая группа (5–8 лет) — 4 участника;



- группа подростков/взрослых ( $\geq 12$  лет) — 8 участников.

### 3. Методы исследования

- **Исследования REVEAL** — это продолжающиеся исследования фазы 1/2, открытые, с эскалацией (часть А) и расширением дозы (часть В), рандомизированные, многоцентровые.
- **Процедура:** после начала иммуносупрессии (день –7) однократная доза TSHA-102 вводится интратекально через поясничную пункцию (день 0).
- **Оценка безопасности и эффективности:** проводится в течение 18 месяцев (клинические и лабораторные исследования).
- **Анализ данных:** анализ данных о достижении вех у пациентов с синдромом Ретта показал, что у лиц старше 26 лет вероятность приобретения новых или восстановления утраченных навыков крайне низка (от 0% до  $<6,7\%$ ).
- **Оценка достижений:** улучшение/восстановление навыков у участников части А оценивается независимыми экспертами на основании видеоматериалов по заранее определённым критериям.

### 4. Краткое описание исследования (на турецком языке, перевод):

#### Часть А: Эскалация дозы

**Цели:** оценить безопасность и предварительную эффективность TSHA-102, определить максимально переносимую дозу (MTD).

#### Ключевые критерии включения:

- подтверждённая мутация MECP2 при синдроме Ретта;
- оценка по шкале CGI-S при клиническом обследовании.

#### Ключевые оценки:

- CGI-I;
- R-MBA;
- дополнительные клинические конечные точки.

#### Дозовые группы:

- **Низкая доза:**  $5 \times 10^{14}$  vg — для детей младше 8 лет (педиатрическая группа);
- **Высокая доза:**  $1 \times 10^{15}$  vg — для лиц старше 12 лет (подростки/взрослые).

100,101,102

---

---

## Обновление клинического исследования REVEAL: безопасность и эффективность генной терапии TSHA-102 (AAV9) при синдроме Ретта (подростковая/взрослая и педиатрическая группы)

### 1. «DMs» (Digital Measures) — цифровые параметры

«DMs» — это цифровые параметры, используемые для оценки функционального развития у людей с синдромом Ретта.

- Основаны на данных исследования естественной истории заболевания (NHS / Natural History Study — «Догоняя естественный ход болезни»).
- Включают **28 цифровых измерений (DM)**, отражающих значимые функциональные достижения, которые в отсутствие лечения к 26 годам практически невозможны (вероятность  $\approx 0\%$ ).
- У детей без лечения после 6 лет значимого прогресса в навыках не ожидается, однако после терапии TSHA-102 прогресс был отмечен.

### 2. Измеряемые навыки (по категориям)

#### а) Коммуникация (Communication):

- указывает на желаемый предмет (жестом);
- машет рукой («пока»);
- выполняет устный приказ без жестов;
- распознаёт части тела (показывает пальцем);
- комбинирует жесты и слова;
- использует осмысленные слова;
- строит осмысленные фразы из двух и более слов.

#### б) Грубая моторика (Gross Motor):

- принимает сидячее положение;
- сидит без поддержки;
- встаёт;
- стоит без поддержки;
- ходит с поддержкой;
- ходит самостоятельно;
- поднимается по лестнице с помощью;
- спускается по лестнице с помощью;
- поднимается по лестнице без помощи;
- спускается по лестнице без помощи;
- пробегает 10 футов ( $\approx 3$  м) без падения.

#### в) Тонкая моторика (Fine Motor):

- тянется к предметам;
- держит бутылочку без поддержки;
- захватывает предметы «гребным» хватом;
- использует пинцетный захват (кончиками пальцев);

- перекладывает предмет из одной руки в другую;
- ест пальцами;
- пьёт из чашки без поддержки;
- ест с помощью ложки/вилки (с поддержкой);
- ест с помощью ложки/вилки самостоятельно.

### 3. Результаты (на 20 мая 2025 г.)

- Всего **12 участников** получили терапию TSHA-102:
  - низкая доза: **4 участника**;
  - высокая доза: **8 участников**.
- Возраст участников: **от 6 до 21 года**.
- Участники имеют **различные клинические истории и мутации МЕСР2**, что отражает реальную популяцию пациентов.

### 4. Безопасность (Safety)

- TSHA-102 **хорошо переносится** как в низкой, так и в высокой дозировке.
- **Не зарегистрировано серьёзных нежелательных явлений (SAE)**, связанных с лечением, или токсичности, ограничивающей дозу (DLT).
- Нежелательные явления, связанные с лечением (TEAE), были **лёгкой или умеренной степени тяжести**. Наиболее частые:
  - повышение печёночных ферментов (n=4, 33%);
  - лихорадка (pyrexia, n=3, 25%);
  - вялость (n=2, 17%);
  - повышение уровня NfL в спинномозговой жидкости (клинически незначимо, n=2, 17%).
- У большинства участников уровень печёночных ферментов оставался **ниже удвоенного верхнего предела нормы (ULN)**.
- Острое повышение ферментов (>5x ULN) наблюдалось редко, было бессимптомным и реагировало на лечение стероидами.
- Судороги после терапии TSHA-102 в целом **находились под контролем**.

### 5. Таблица нежелательных явлений (TEAE) — таблица 1

В таблице представлены данные о нежелательных явлениях у 12 пролеченных участников (подростковая/взрослая и педиатрическая группы, фаза 1/2 исследования REVEAL):

Number of Events Across 12 Pediatric, Adolescent, and Adult Participants Dosed in Part A of the REVEAL Phase 1/2 Trials						
	Low Dose 5.7x10 <sup>14</sup> vg (N=4)		High Dose 1x10 <sup>15</sup> vg (N=8)		Total (N=12)	
	N	E	N	E	N	E
TEAE Related to TSHA-102:	4	[10]	5	[14]	9	[24]
Serious TEAE Unrelated to TSHA-102:	2	[7]	4	[6]	6	[13]
Serious TEAE Related to TSHA-102:	0	0	0	0	0	0

- нежелательные явления, связанные с TSHA-102;
- серьёзные нежелательные явления, не связанные с TSHA-102;
- серьёзные нежелательные явления, связанные с TSHA-102.

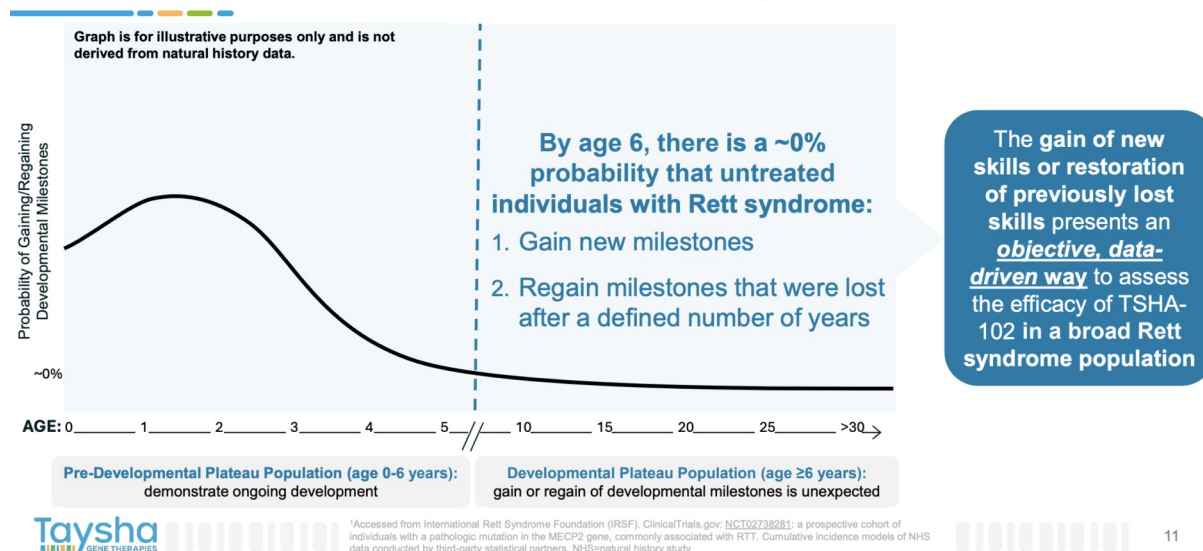
**Вывод:** терапия TSHA-102 показала обнадеживающий профиль безопасности и эффективность в улучшении функциональных навыков у участников исследования.

103,104,105,106

## Анализ данных естественного течения синдрома Ретта (NHS)

Анализ данных естественного течения синдрома Ретта показал, что **после 6 лет вероятность приобретения новых или восстановления утраченных этапов развития практически равна 0%.**

**Rett syndrome NHS data analysis demonstrated that after 6 years of age, there is ~0% likelihood of gaining or regaining developmental milestones<sup>1</sup>**



**График иллюстрирует:**

- **До плато развития (возраст 0–6 лет)** — продолжается развитие.
- **После плато развития (возраст >6 лет)** — приобретение новых этапов развития маловероятно.

**Вывод:** приобретение новых навыков или восстановление утраченных навыков — это объективный способ оценки эффективности терапии TSHA-102 у широкой группы пациентов с синдромом Ретта.

# Эффективность терапии (Efficacy)

По состоянию на **19 мая 2025 года** доступны данные об эффективности терапии для:

- 4 участников с **низкой дозой** препарата;
- 6 участников с **высокой дозой** препарата.

## Ключевые результаты:

1. **100% участников** приобрели или восстановили **как минимум 1 этап развития** (DM — developmental milestone):
  - в группе с высокой дозой — в течение **9 месяцев** после терапии;
  - в группе с низкой дозой — в течение **12 месяцев** после терапии.
2. Этот результат **значительно превосходит** данные естественного течения болезни (NHS), где вероятность достижения подобных результатов  $\approx 0\%$ .

## Результаты оценки эффективности (Figure 4)

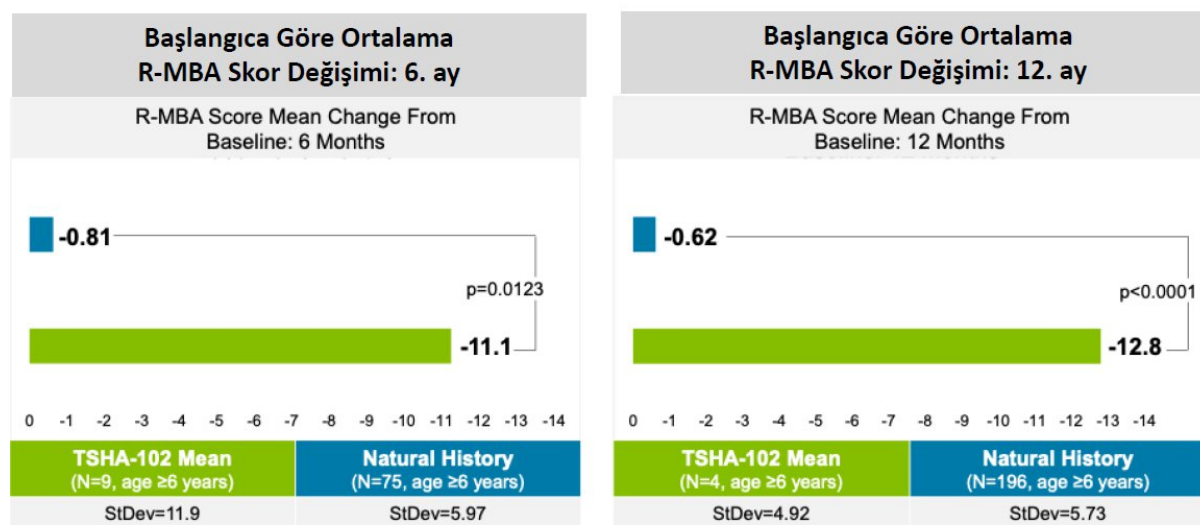
**Figure 4:** 100% of participants (n=10) gained/regained  $\geq 1$  defined DM post-TSHA-102, with a  $\sim 0\%$  likelihood of being achieved without treatment based on NHS data<sup>9</sup>

	Cohort 1: Low Dose 5.7x10 <sup>14</sup> total vg				Cohort 2: High Dose 1x10 <sup>15</sup> total vg					
	LD:P1	LD:P2	LD:P3	LD:P4	HD:P1	HD:P2	HD:P3	HD:P4	HD:P5	HD:P6
AGE AT DOSING (years):	20	21	6	7	15	21	16	8	6	7
POST-TREATMENT FOLLOW-UP:	18 mos.	18 mos.	12 mos.	12 mos.	9 mos.	9 mos.	6 mos.	6 mos.	6 mos.	3 mos.
	Developmental Milestone Gained Post-TSHA-102				Developmental Milestone Gained Post-TSHA-102					

Developmental Milestone gains and regains were assessed by multiple independent central raters, who evaluated functional skills through video evidence at baseline and post-treatment, applying predefined binary criteria.

- **100% участников** (n=10) приобрели/восстановили **более 1 определённого этапа развития** (DM) после терапии TSHA-102.
- Оценка проводилась независимыми экспертами на основании видеоматериалов, с применением заранее определённых бинарных критериев.

## Сравнение показателей R-MBA (шкала оценки моторики и поведения)



\*REVEAL 6 months: N=9 (low-dose cohort: N=4, high-dose cohort: N=5); REVEAL 12 months: N=4, low-dose cohort. MBA NHS data<sup>9</sup> converted to R-MBA; mean scores reported were calculated from baseline to 6 and 12 months.

### Среднее изменение R-MBA по сравнению с исходным уровнем:

1. **Через 6 месяцев после терапии:**
  - **TSHA-102:** среднее изменение = **-0,81** (N=9, возраст участников: 2 года 6 месяцев); стандартное отклонение (StDev) = 11,9; p=0,0123.
  - **Естественное течение болезни (NHS):** среднее изменение = **-11,1** (N=75, возраст участников >6 лет); StDev = 5,97.
2. **Через 12 месяцев после терапии:**
  - **TSHA-102:** среднее изменение = **-0,62** (N=4, возраст участников >6 лет); StDev = 4,92; p<0,0001.
  - **Естественное течение болезни (NHS):** среднее изменение = **-12,8** (N=196, возраст участников >6 лет); StDev = 5,73.

### Дополнительные результаты

- **Значимое улучшение по шкале CGI-I** (Clinical Global Impression — Improvement) в группе с высокой дозой препарата:
  - средний балл CGI-I = **1,0** («значительно улучшилось») у группы с высокой дозой;
  - средний балл CGI-I = **2,8** у группы с низкой дозой (через 9 месяцев после терапии).
- **Выраженный дозозависимый эффект:** группа с высокой дозой демонстрирует **более высокие результаты** по ключевым показателям (DM, R-MBA, CGI-I) по сравнению с группой с низкой дозой через 6 месяцев после лечения.

### Итог

Терапия **TSHA-102** продемонстрировала:

- **статистически значимое улучшение** показателей R-MBA по сравнению с естественным течением болезни как через 6, так и через 12 месяцев наблюдения;
- **выраженное улучшение** по шкале CGI-I в группе с высокой дозой;
- **чёткую зависимость эффективности от дозы** препарата.

107,108,109,110

## Время после применения TSHA-102

Time Post TSHA-102	3 months	6 months	9 months	12 months	18 months
Low Dose	3.0 (N=4)	2.3 (N=4)	3.0 (N=2)	3.3 (N=4)	2.0 (N=2)
High Dose	2.7 (N=6)	2.0 (N=5)	1.0 (N=2)	—	—

\*Mean CGI-I scores based on latest assessment for each patient. No data available at 12 and 18 months in high-dose cohort.

### 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев 18 месяцев

**Низкая доза** 3.0 (N=4) 2.3 (N=4) 3.0 (N=2) 3.3 (N=4) 2.0 (N=2)

**Высокая доза** 2.7 (N=6) (N=5) (N=2) — —

*Средние баллы CGI-I основаны на последней оценке для каждого пациента. Данные за 12 и 18 месяцев в группе с высокой дозой отсутствуют.*

**В группе с высокой дозой средний балл CGI-I составил 1,0 (выраженное улучшение), в то время как в группе с низкой дозой средний балл CGI-I составил 2,8. Эта оценка была проведена через 9 месяцев после применения TSHA-102 и позже.**

Этот результат демонстрирует, что терапия TSHA-102 в высокой дозе обеспечивает более выраженный клинический эффект по сравнению с низкой дозой.

## Таблица результатов



Endpoint		Low Dose Cohort	High Dose Cohort	Dose-Dependent Response?
Developmental Milestones	Responder Rate (%)	100% by 12 months	100% by 9 months	✓
	Responder Rate at 6 Months (%)	75%	83%	
R-MBA <sup>1</sup>	Patients with R-MBA Improvement (%) at latest visit	100%	100%	✓
	Mean Score Improvement at 6 Months	-9.8	-12.2	
	Mean Score Improvement at ≥9 Months	-11.5	-18.0	
CGI-I	Patients with CGI-I Improvement (%) at latest visit	75%	100%	✓
	Mean CGI-I Score at 6 Months	2.3	2.0	
	Mean CGI-I Score at ≥9 Months	2.8	1.0	
CGI-S	Patients with CGI-S Improvement (%) at latest visit	25%	33%	✓

Показатель	Группа с низкой дозой	Группа с высокой дозой	Зависимость от дозы?
<b>Вехи развития (Developmental Milestones)</b>	100% к 12 месяцам 75%	100% к 9 месяцам 83% ✓	
<b>R-MBA</b>	Пациенты с улучшением R-MBA (% на последнем визите) — 100% Среднее улучшение балла за 6 месяцев — -9,8 Среднее улучшение балла за 29 месяцев — -11,5	Пациенты с улучшением R-MBA (% на последнем визите) — 100% Среднее улучшение балла за 6 месяцев — -12,2 Среднее улучшение балла за 29 месяцев — -18,0	
<b>CGI-I</b>	Пациенты с улучшением CGI-I (% на последнем визите) — 75% Средний балл CGI-I за 6 месяцев — 2,3 Средний балл CGI-I за 29 месяцев — 2,8	Пациенты с улучшением CGI-I (% на последнем визите) — 100% Средний балл CGI-I за 6 месяцев — 2,0 Средний балл CGI-I за 29 месяцев — 1,0	
<b>CGI-S</b>	Пациенты с улучшением CGI-S (% на последнем визите) — 25%	Пациенты с улучшением CGI-S (% на последнем визите) — 33%	

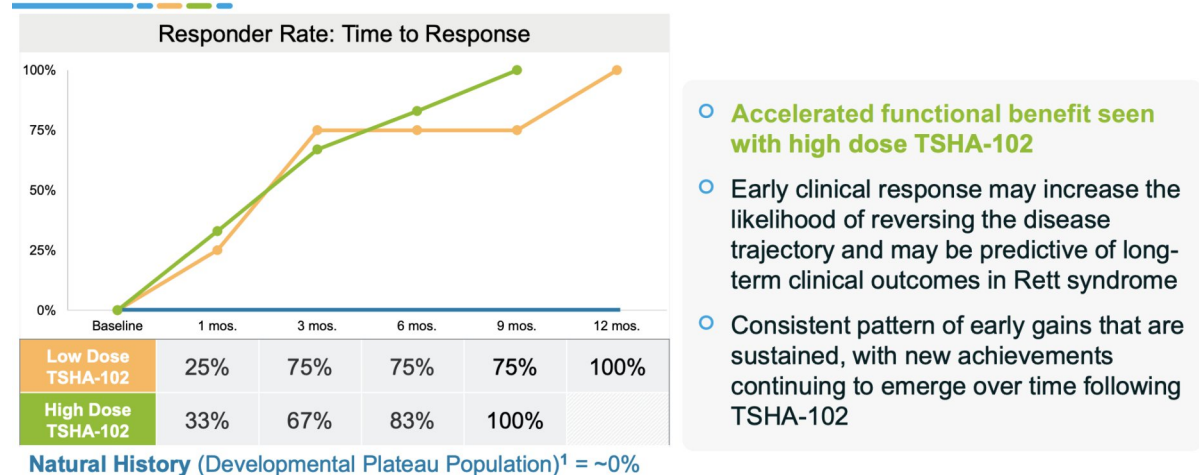
**Вывод:** наблюдается зависимость ответа от дозы, сильная и последовательная.



Группа с высокой дозой демонстрирует **более высокие результаты** по сравнению с группой с низкой дозой через 6 месяцев после лечения по ключевым показателям: **вехи развития (DM), R-MBA и CGI-I.**

Терапия TSHA-102 в высокой дозе достигла **100% ответа на лечение на 25% быстрее**, чем при низкой дозе.

High dose TSHA-102 achieved 100% responder result at a 25% faster rate compared to low dose TSHA-102



## График «Скорость ответа: время до ответа»

- Низкая доза TSHA-102:** 25%, 75%, 75%, 75%, 100% (через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев).
- Высокая доза TSHA-102:** 33%, 67%, 83%, 100% (через 1, 3, 6, 9 месяцев).

## Ключевые выводы:

- Ускорение функциональных улучшений** при применении высокой дозы TSHA-102.
- Ранний клинический ответ** может повысить вероятность изменения траектории заболевания и предсказать долгосрочные клинические результаты при синдроме Ретта.
- Стабильный характер ранних улучшений**, которые сохраняются, а новые достижения продолжают появляться со временем после применения TSHA-102.
- Естественное течение заболевания (группа с плато развития)  $\approx 0\%$ .**

## Навыки, оцениваемые в исследовании:

### 1. Коммуникация (Communication):

- говорил фразами (2 слова или более) со смыслом;
- использовал слова со смыслом;
- выполнял команду без жестов;
- выполнял команду с жестами;
- указывал на то, что хотел;
- называл части тела.

### 2. Мелкая моторика (Fine Motor):

- держал бутылочку без поддержки;
- ел пальцами;
- тянулся к игрушке;
- перекладывал предмет из одной руки в другую.

### 3. Крупная моторика (Gross Motor):

- ходил с поддержкой;
- стоял, держась;
- поднимался, держась;
- сидел без поддержки.

111,112,113,114

---

## Итоги части А исследования TSHA-102 (общая оценка)

- **TSHA-102 хорошо переносится** как в низких, так и в высоких дозах; не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений (SAE) или токсичности, ограничивающей дозу (DLT).
- **100% участников** (включая детей, подростков и взрослых) после лечения TSHA-102 достигли **хотя бы одного цифрового показателя (DM)** в одной из ключевых функциональных областей: мелкая моторика, крупная моторика или коммуникация.
- Согласно данным естественного течения болезни (NHS), **вероятность подобных достижений у нелеченых пациентов близка к 0%**.
- Всего **10 участников достигли 22 цифровых показателей (DM)**. Оценка проводилась на основании видеоматериалов несколькими независимыми экспертами по заранее установленным критериям.
- **Достижения по DM** наблюдались вскоре после лечения, с последующим появлением новых достижений со временем.
- **Группа с высокой дозой** достигла 100% ответа на лечение **на 25% быстрее**, чем группа с низкой дозой, что подтверждает ускорение функциональных улучшений при высокой дозировке.
- Наблюдались улучшения по многим клиническим показателям (например, по шкалам **R-MBA** и **CGI-I**), что подтверждает эффективность лечения TSHA-102.

- Через 6 месяцев после лечения участники группы с высокой дозой показали лучшие результаты по сравнению с группой с низкой дозой; разница становилась более заметной через 9 месяцев и позже.
- Участники исследования (дети, подростки, взрослые) находились в **стадии плато развития**, когда новые достижения или восстановление утраченных навыков не ожидалось. Тем не менее они смогли достичь или восстановить значимые этапы развития (milestone'ы), важные для их семей и врачей.
- На основании данных о безопасности и эффективности планируется **начало ключевой (пivotalной) фазы В** исследования REVEAL.

Два первых взрослых пациента, получивших лечение — стадия IV синдрома Ретта с разной тяжестью генетической мутации и фенотипическим проявлением

First two adult patients dosed had stage four Rett syndrome with different genetic mutation severity and phenotypic expression

Baseline Characteristics	
Patient One	Patient Two
<i>Diagnosed with stage four "late motor deterioration muscle wasting" Rett syndrome</i>	
20 year-old female	21 year-old female
Large <i>MECP2</i> deletion	Missense <i>MECP2</i> mutation
Severe phenotype	Milder phenotype
"Severely ill" – CGI-S baseline score of 6	"Moderately ill" – CGI-S baseline score of 4
Complete loss of ambulation Wheelchair-bound Loss of hand function Mostly non-verbal Frequent apnea, hyperventilation and seizures	Partial loss of ambulation Walks with impaired gait and balance Hand stereotypies with weak grasping Mostly non-verbal Frequent hyperventilation and seizures

#### Пациент 1:

- диагностирован с стадией IV «позднее ухудшение, истощение мышц» синдрома Ретта;
- возраст: 20 лет (женщина);
- **большая делеция гена MECP2;**
- тяжёлая форма заболевания;
- начальный балл по шкале CGI-S — 6 («крайне тяжёлое состояние»);
- полная потеря способности ходить (прикован к инвалидному креслу);
- в основном не разговаривает;
- потеря функции рук;
- частые апноэ, гипервентиляция и судороги.

#### Пациент 2:

- диагностирован с стадией IV синдрома Ретта;
- возраст: 21 год (женщина);
- **миссенс-мутация гена MECP2;**

- более лёгкая форма заболевания;
- начальный балл по шкале CGI-S — 4 («умеренно тяжёлое состояние»);
- частичная потеря способности ходить (ходьба с нарушениями равновесия);
- стереотипные движения рук со слабой хваткой;
- в основном не разговаривает;
- частые гипервентиляции и судороги.

## Устойчивые и новые улучшения у обоих пациентов (по наблюдениям главного исследователя)

### Через 35 недель после лечения (Пациент 1):

- **Вегетативная функция:** улучшились паттерны дыхания, качество и продолжительность сна, кровообращение.
- **Социализация/коммуникация:** улучшился социальный интерес, вокализация, использование устройства для общения с управлением взглядом.
- **Моторика:** улучшилась функция рук, впервые за более чем 10 лет пациент смог сидеть без поддержки и двигать ногами.
- **Судороги:** стабильность приступов при снижении дозы противосудорожных препаратов по сравнению с исходным уровнем.

### Через 19 недель после лечения (Пациент 2):

- **Вегетативная функция:** улучшились паттерны дыхания и кровообращение.
- **Социализация/коммуникация:** улучшился социальный интерес.
- **Моторика:** улучшились стереотипные движения рук.
- **Судороги:** значительно сократилось количество приступов при снижении дозы противосудорожных препаратов по сравнению с исходным уровнем.

115,116,117,118

---

## TSHA-102: ожидаемые события в последние 3 месяца 2025 года!!!

### Четвёртый квартал 2025 года:

- **Начало набора пациентов для ключевого исследования REVEAL (пивотальное исследование).**
  - *REVEAL (пивотальное исследование) — начало набора пациентов.*
- **Публикация новых дополнительных клинических данных части A исследований фазы 1/2 REVEAL, подтверждающих широкий терапевтический эффект TSHA-102.**
  - *Публикация новых клинических данных, подтверждающих широкий терапевтический эффект TSHA-102 в рамках части A исследований фазы 1/2 REVEAL.*

### Финансирование:

- Обеспеченность финансированием через ключевые этапы: ожидается, что имеющихся средств хватит для покрытия операционных расходов и капитальных затрат до 2028 года.

## FDA присвоило TSHA-102 статус «прорывной терапии» («Breakthrough Therapy Designation»)

Этот статус присваивается, если лечение демонстрирует **значительное клиническое улучшение** на ранних этапах по сравнению с существующими методами лечения. Он даёт возможность:

- более частых консультаций с FDA;
- ускоренного процесса одобрения препарата.

### Ключевые обновления (письмо от 2 октября 2025 г. сообществу людей с синдромом Ретта):

1. **FDA присвоило TSHA-102 статус «прорывной терапии»** на основании анализа имеющихся клинических данных о безопасности и эффективности препарата у всех 12 участников, прошедших лечение в рамках части А исследований фазы 1/2 REVEAL.
2. **Компания Taysha завершила согласование протокола ключевого исследования REVEAL и плана статистического анализа с FDA.** Планируется начать набор участников в четвёртом квартале 2025 года.
3. **Ключевое исследование REVEAL будет включать промежуточный анализ через 6 месяцев** по основной конечной точке. Это может ускорить обсуждение с FDA следующих шагов, включая потенциальное одобрение препарата. Основанием для этого послужили результаты оценки этапов развития в части А, которые показали **100%-ную эффективность у всех участников** с периодом наблюдения не менее 6 месяцев после введения TSHA-102.

### Детали исследования REVEAL (пивотальное исследование):

- **Начало набора участников:** четвёртый квартал 2025 года.
- **Промежуточный анализ:** через 6 месяцев. При положительных результатах возможен ускоренный процесс одобрения.
- **Участники:** девочки и молодые женщины с типичным синдромом Ретта в возрасте от 6 до 22 лет.
- **Метод лечения:** однократная интратекальная (IT) инъекция генетического материала.
- **Основная цель:** улучшение хотя бы одного навыка в области использования рук, подвижности или коммуникации.

### Дополнительные планы:

- **Разработка отдельного исследования для девочек младше 6 лет.**
- **Международное расширение:** ведутся переговоры с регулирующими органами за пределами США и Канады.
- **Условия участия** в исследовании будут объявлены в ближайшее время.