

Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России

С. Б. Артемьева¹, Л. М. Кузенкова², Е. С. Ильина³, Ю. А. Курсакова³, Л. М. Колпакчи³,
Е. Ю. Сапего⁴, А. А. Голенко⁵, С. Г. Попович², Д. В. Паршин⁵, О. А. Шидловская¹,
Ю. О. Папина¹, А. В. Монахова¹, Д. В. Володавец¹

¹НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

²ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119296 Москва, Ломоносовский проспект, 2/62;

³Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» Минздрава России;
Россия, 620149 Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

⁵КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» Минздрава России;
Россия, 656019 Барнаул, ул. Гущина, 179

Контакты: Светлана Брониславовна Артемьева artemievasb@gmail.com

Введение. Спинальная мышечная атрофия — тяжелое нервно-мышечное заболевание, характеризующееся быстрым прогрессированием мышечной слабости, ранним летальным исходом. Применение патогенетической терапии нусинерсеном может существенно изменить течение болезни и дать возможность пациенту приобрести новые навыки. Изучение эффективности и безопасности терапии нусинерсеном у пациентов со спинальной мышечной атрофией I-го типа необходимо продолжать.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность терапии нусинерсеном пациентов со спинальной мышечной атрофией I-го типа в течение 6 мес в рамках клинической практики в лечебно-профилактических учреждениях федерального и регионального уровней.

Материалы и методы. Пациенты со спинальной мышечной атрофией I-го типа получали терапию препаратом нусинерсен в рамках программы расширенного доступа (NCT02865109). Оценка пациентов проводилась до начала лечения и через 6 мес после начала лечения. Оценивали общее двигательное развитие, моторную функцию — с помощью Шкалы оценки неврологического статуса больницы Хаммерсмит у детей раннего возраста, часть 2, и Шкалы детской больницы Филадельфии для диагностики двигательных функций у новорожденных.

Результаты. Терапию препаратом нусинерсен получил 41 ребенок в возрасте от 6 до 38 мес в период с июля 2019 по март 2020 г. На момент анализа все пациенты были живы и продолжали лечение. Среднее улучшение по Шкале оценки неврологического статуса больницы Хаммерсмит составило 3,7 балла через 6 мес терапии по сравнению с исходным уровнем ($n = 39$, $p < 0,001$). Среднее улучшение по Шкале детской больницы Филадельфии для диагностики двигательных функций у новорожденных составило 9,8 балла через 6 мес терапии по сравнению с исходным уровнем ($n = 30$, $p < 0,001$).

Заключение. Продемонстрированы эффективность и безопасность нусинерсена в условиях реальной клинической практики в России при терапии спинальной мышечной атрофии I-го типа с ранним началом.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, нусинерсен, программа расширенного доступа, ген SMN1

Для цитирования: Артемьева С. Б., Кузенкова Л. М., Ильина Е. С. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. Нервно-мышечные болезни 2020;00(0):35–41.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41



The efficacy and safety of nusinersen within the expanded access program in Russia

S. B. Artemieva¹, L. M. Kuzenkova², E. S. Pyina³, Yu. A. Kursakova³, L. M. Kolpakchi³, E. Yu. Sapego⁴, A. A. Golenko⁵, S. G. Popovich²,
D. V. Parshin⁵, O. A. Shidlovskaya¹, Yu. O. Papina¹, A. V. Monakhova¹, D. V. Vlodavets¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

²National Medical Research Center for Children's Health, the Ministry of Health of Russia; 62 Build. 2, Lomonosovsky prospect, Moscow 119296, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Regional Children's Clinical Hospital No. 1, the Ministry of Health of Russia; 32 Seraphim Deryabina St., Yekaterinburg 620149, Russia;

⁵Altai Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, the Ministry of Health of Russia; 179 Gushchina St., Barnaul 656019, Russia

Introduction. Spinal muscular atrophy is a severe neuromuscular disease characterized by rapid progression of muscle weakness and early death. Pathogenetic therapy with nusinersen can significantly change the course of the disease and enable the patient to acquire new skills. The study of the efficacy and safety of nusinersen therapy in patients with type 1 spinal muscular atrophy should be continued.

The **aim of the study** was to assess the safety and efficacy of nusinersen therapy in patients with type 1 spinal muscular atrophy for 6 months as part of an expanded access program at federal and regional healthcare facilities.

Materials and methods. Patients with type 1 spinal muscular atrophy received nusinersen therapy under the expanded access program (NCT02865109). Patients were evaluated before starting treatment and 6 months after starting treatment. Overall motor development and motor function was assessed using the Hammersmith Infant Neurological Status Scale Part 2 and the Philadelphia Pediatric Hospital Neonatal Motor Scale.

Results. 41 children aged 6 to 38 months received nusinersen therapy between July 2019 and March 2020. At the time of analysis, all patients were alive and continued treatment. The average improvement on the Hammersmith Hospital Neurological Status Scale was 3.7 points after 6 months of therapy compared to baseline ($n = 39$, $p < 0.001$). The mean improvement on the Children's Hospital of Philadelphia Scale for the Diagnosis of Motor Function in Newborns was 9.8 after 6 months of therapy from baseline ($n = 30$, $p < 0.001$).

Conclusion. The efficacy and safety of nusinersen have been demonstrated in real clinical practice in Russia in the treatment of early-onset spinal muscular atrophy.

Key words: spinal muscular atrophy, nusinersen, expanded access program, SMN1 gene

For citation: Artemieva S.B., Kuzenkova L.M., Ilyina E.S. et al. The efficacy and safety of nusinersen within the expanded access program in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):35–41. (In Russ.).

Введение

Причиной возникновения спинальной мышечной атрофии (СМА) является гомозиготная мутация в гене *SMN1*, которая приводит к дефициту белка выживаемости мотонейронов (SMN). Недостаточность белка SMN вызывает дисфункцию и атрофию мотонейронов и, как следствие, приводит к прогрессирующей атрофии поперечно-полосатой мускулатуры и тяжелым жизнеугрожающим осложнениям со стороны других органов и систем.

Ген *SMN2* практически идентичен гену *SMN1* и также продуцирует белок SMN, однако нуклеотидная замена в 7-м экзоне обуславливает исключение этого экзона при сплайсинге в 90 % продукта. Отсутствие 7-го экзона приводит к тому, что продуцируемый белок SMN Δ 7 не олигомеризуется и быстро разрушается.

Спинальная мышечная атрофия 1-го типа – наиболее тяжелая форма болезни. Манифестирует у детей в возрасте до 6 мес, которые не достигают возможности сидеть самостоятельно. При естественном течении болезни пациенты неуклонно теряют свои двигательные способности. При более тяжелом варианте течения СМА 1-го типа («слабый 1-й тип») пациенты умирают или нуждаются в перманентной искусственной вентиляции легких к возрасту 2 лет; при менее тяжелом течении («сильный 1-й тип») пациенты могут соответствовать уровню развития ближе к СМА 1-го типа и даже доживать до взрослого возраста при адекватной вентилиционной и нутритивной поддержке.

Лекарственный препарат СпинразаTM (международное непатентованное название – нусинерсен) производится компанией Biogen (США) и представлен в России компанией «Янссен», подразделением фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон». Препарат был одобрен в России для лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией 16 августа 2019 г.

Нусинерсен представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, комплементарный регуляторному участку РНК *SMN2* под названием ISS-N1. Этот участок регулирует включение 7-го экзона при сплайсинге пре-мРНК с гена *SMN2*. Связываясь с областью ISS-N1, нусинерсен направляет сплайсинг с гена *SMN2* по пути включения 7-го экзона, таким образом увеличивая синтез полноценного белка SMN.

Нусинерсен продемонстрировал убедительную эффективность в двойном слепом клиническом исследовании у пациентов с СМА 1-го типа с манифестацией в возрасте до 6 мес в исследовании ENDEAR и благоприятный профиль безопасности в этом и других клинических исследованиях (CHERISH, NURTURE, EMBRASE, CS2/12, SHINE) у пациентов с СМА разных типов при продолжительном периоде наблюдения.

Эффективность препарата нусинерсен ранее не была исследована у пациентов в России в условиях реальной клинической практики. В данной работе мы описываем результаты применения препарата нусинерсен в России в лечебных учреждениях вторичного и третичного уровня с позиций эффективности и безопасности.

Материалы и методы

Пациенты с СМА 1-го типа, ранее не получавшие патогенетическую терапию, были включены в Программу расширенного доступа (ПРД; NCT02865109) на базе 5 центров:

- 3 центра федерального уровня в г. Москве (НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФGAU «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Российская детская клиническая больница ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России);

- 2 центра регионального уровня (ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» (Екатеринбург), КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (Барнаул)).

Критерии включения в ПРД для учреждений:

1. Центр имеет доступ к следующим специалистам или службам:
 - детский невролог с опытом ведения младенцев/детей с СМА 1-го типа;
 - пульмонолог;
 - физиотерапевт;
 - координатор медицинской помощи (координатором может являться лечащий врач).
2. Центр имеет соответствующий квалифицированный и обученный персонал и соответствующие протоколы для проведения интратекальных инъекций младенцам, при которых может потребоваться седация или анестезия.
3. Специалист сферы здравоохранения, который будет назначать препарат нусинерсен, осведомлен о рисках интратекальной инъекции и анестезии/седации у младенцев и детей с СМА и рассмотрит вопрос о добавлении протоколов седации или анестезии в зависимости от ситуации.
4. Доступны следующие методы для постановки диагноза СМА:
 - тест на делецию *SMN1*;
 - тест на точечную мутацию *SMN1*.
5. Соглашается принять Стандарты ведения пациентов с СМА [1].

Критерии включения в ПРД для пациентов:

1. Наличие задокументированной, генетически подтвержденной гомозиготной делеции 5q, гомозиготной мутации или сложной гетерозиготы гена *SMN1*.
2. Появление клинических признаков и симптомов заболевания в возрасте до 6 мес включительно (180 дней), что соответствует СМА 1-го типа (младенческого).
3. По мнению лечащего врача лечение пациента соответствует и будет соответствовать рекомендациям, изложенным в Согласованном заявлении по стандартам терапии СМА 2017 г. [1].

Критерии не включения в ПРД для пациентов:

1. Наличие признаков и симптомов СМА на момент рождения.
2. Возраст пациента ≥ 24 мес (≥ 2 лет) на момент регистрации в ПРД.
3. Пациент с трахеостомой или вентиляционной поддержкой в течение ≥ 16 ч в день > 21 календарного дня при отсутствии обратимого острого нарушения.
4. Пациент включен в текущее клиническое исследование препарата нусинерсен.

5. Пациент участвовал в предыдущем исследовании препарата нусинерсен.
6. Пациент ранее получал препарат нусинерсен.
7. Наличие в анамнезе заболевания головного или спинного мозга, способного препятствовать выполнению люмбальной пункции или циркуляции спинномозговой жидкости.
8. Наличие имплантированного шунта для дренирования спинномозговой жидкости или имплантированного в центральную нервную систему катетера.
9. Пациент участвовал ранее или участвует в настоящее время в клиническом испытании экспериментальной генной терапии СМА.
10. Пациент участвовал в программе экспериментальной терапии СМА в течение последних 6 мес или 5 периодов полувыведения экспериментального препарата (в зависимости от того, что дольше) до введения 1-й дозы нусинерсена.

В соответствии с обозначенными выше критериями в программу было отобрано 43 пациента, 2 не были включены из-за соответствия критериям не включения: 1 пациент – в связи с применением другой экспериментальной терапии СМА, 1 – не был способен следовать рекомендациям согласно международным стандартам терапии СМА по мнению лечащего врача.

Оценка двигательного развития осуществлялась по шкале двигательного развития, часть 2 (Hammersmith infant neurological examination, part 2, HINE-2) [2] и шкале оценки двигательных функций (Children’s hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders, CHOP INTEND) [3].

Оценка безопасности осуществлялась на основе сообщений о безопасности от центров, участвующих в программе.

Схема работы с пациентами в рамках ПРД представлена на рис. 1.

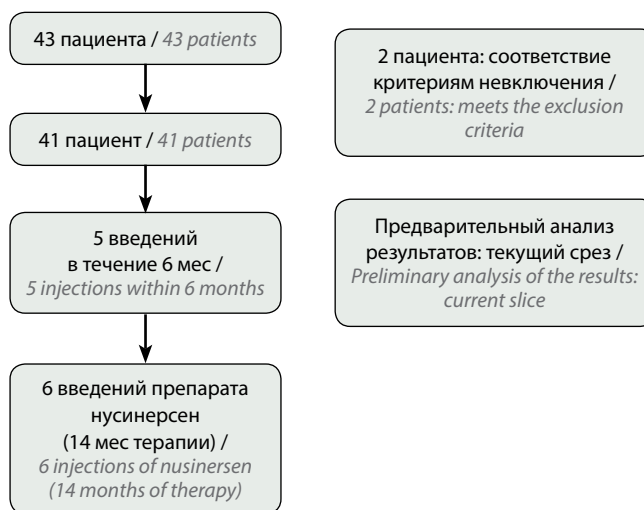


Рис. 1. Схема программы расширенного доступа к препарату нусинерсен в России

Fig. 1. Scheme of the nusinersen expanded access program in Russia

Характеристики выборки

В рамках скрининга было отобрано 43 пациента, из которых 41 соответствовал критериям включения.

Проанализированы данные 41 пациента с СМА 1-го типа, полученные из 5 медицинских учреждений. Возраст появления первых клинических симптомов от 2 нед до 6 мес, средний возраст дебюта заболевания – 3,76 мес.

У всех детей определена гомозиготная делеция 7–8-го экзона гена *SMN1*, у 39 пациентов определено количество копий гена *SMN2*: 2 копии ($n = 13$), 3 копии ($n = 23$), 4 копии ($n = 3$).

Перед началом терапии с пациентами подписаны информированные согласия и родители проинформированы о механизме действия препарата и возможных побочных действиях нусинерсена и проведения люмбальной пункции. Все дети осмотрены пульмонологом, диетологом, ортопедом, уточнен первичный легочный статус, проведена оценка нутритивного статуса и наличия средств реабилитации. Обсуждены вопросы необходимости проведения активной реабилитации и правильного позиционирования на фоне патогенетической терапии.

В рамках данного анализа не включалась информация о респираторных нарушениях, функции глотания и белково-энергетическом статусе пациентов.

Медиана (диапазон) возраста начала терапии нусинерсеном составила 20 мес (от 6 до 38 мес).

Первую инъекцию 5 пациентов получили в возрасте до 1 года, от 1 до 2 лет – 18 детей, от 2 до 3 лет – 18 пациентов.

Исходные характеристики выборки представлены в таблице.

Исходные характеристики выборки для Программы расширенного доступа

Initial selection characteristics for the accessibility program

Параметр Parameter	Значение Value
Пол, n Sex, n	
Мужской Male	18
Женский Female	23
Количество копий гена <i>SMN2</i> Number of copies of the <i>SMN2</i> gene	
2	13
3	23
4	3
не определено undefined	2
Возраст манифестации, медиана (диапазон), мес Age at onset, median (range) (months)	4 (0–6)
Возраст при первом введении, медиана (диапазон), мес Age at 1 st injection, median (range), months	20 (6–38)

Оценка двигательного развития по шкале HINE-2 через 6 мес была недоступна у 2 пациентов, в связи с чем они были исключены из анализа эффективности по HINE-2. Оценка моторных функций по шкале CHOP INTEND была недоступна у 11 пациентов, в связи с чем они были исключены из анализа эффективности по CHOP INTEND.

Исходная оценка (перед первым введением нусинерсена) по шкале CHOP INTEND значительно различалась у разных пациентов ввиду разнородности выборки, медиана – 35 баллов (диапазон 5–52 балла). Медиана оценки по шкале HINE-2 в этот же период составляла 6 баллов (диапазон 0–14).

Результаты

За 6 мес наблюдения, описанных в данном анализе, пациенты получили 4 нагрузочные дозы нусинерсена. Последняя оценка выполнялась перед 5-м введением (первое введение поддерживающей терапии).

Введение препарата проводилось в соответствии со стандартной процедурой проведения люмбальной пункции у детей в конкретном лечебном учреждении.

Чаще всего введение препарата осуществлялось под местной анестезией (эмла, крем), в ряде случаев использовали седативные средства (бензодиазепины). При повторных введениях на фоне увеличения двигательной активности некоторым детям потребовалась общая анестезия.

Оценка эффективности

Оценка двигательной активности по шкале CHOP INTEND и HINE-2 проведена до начала терапии и перед 5-м введением препарата (через 6 мес от начала терапии).

Оценка по шкале CHOP INTEND

Была проведена у 30 пациентов. Через 6 мес терапии препаратом нусинерсен показатель средней оценки по шкале CHOP INTEND увеличился от $31,8 \pm 12,9$ до $41,6 \pm 15,2$ балла. Изменение составило 9,8 балла ($p < 0,001$). У 3 пациентов изменение составило 0–3 балла, у 1 пациента – 3 балла (эти изменения рассматриваются как клинически незначимые), 26 (87 %) пациентов имели улучшение на 1–3 балла, 26 пациентов – улучшение на 4 балла или более (рассматривается как клинически значимое изменение [3]).

У пациентов с 2 копиями *SMN2* изменение оценки по CHOP INTEND составило $10,6 \pm 11,5$ балла, что сравнимо с изменением оценки по CHOP INTEND у пациентов с 3 и 4 копиями гена *SMN2* – $9,6 \pm 5,1$ балла.

Ни у одного пациента не было зарегистрировано клинически значимого уменьшения оценки по шкале CHOP INTEND от исходного уровня.

У детей, которым терапию начали проводить в возрасте до 1 года ($n = 6$), изменение по шкале CHOP INTEND составило $11,3 \pm 8,1$ балла (рис. 2).

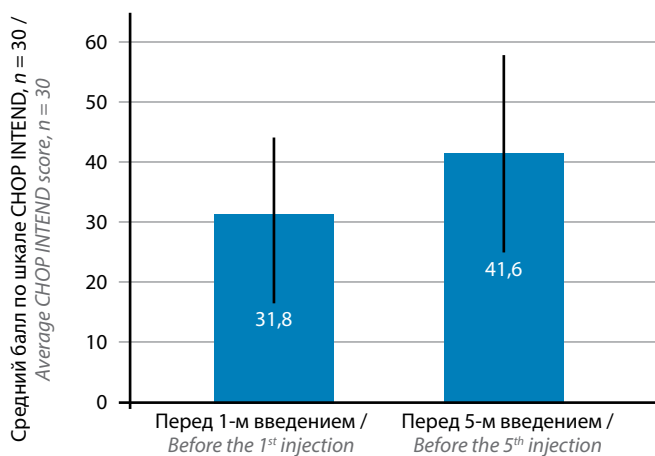


Рис. 2. Оценка двигательной активности по шкале CHOP INTEND перед 1-м и 5-м введением нусинерсена. CHOP INTEND – шкала оценки двигательных функций

Fig. 2. Assessment of motor activity according to the CHOP INTEND scale before the 1st and 5th injections of nusinersen. CHOP INTEND – Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders

Оценка по шкале HINE-2

Была проведена у 39 пациентов. Через 6 мес терапии препаратом нусинерсен 38 (97,5 %) пациентов приобрели новые двигательные навыки при оценке по шкале HINE-2. Ни один пациент не потерял двигательные навыки по этой шкале. Средняя оценка увеличилась с 6 до 9,7 балла. Среднее изменение по шкале HINE-2 составило $3,7 \pm 1,9$ балла ($p < 0,001$).

У детей, которым терапию начали в возрасте до 1 года ($n = 6$), увеличение по шкале HINE-2 составило $3,5 \pm 2,4$ балла.

Оценка безопасности

Люмбальные пункции выполнялись по стандартной процедуре, принятой в каждом центре, с использованием седации или без нее. Осложнений, связанных с люмбальными пункциями, потребовавших специализированных медицинских процедур, зарегистрировано не было.

Нежелательных явлений, которые привели к летальным исходам, не было зарегистрировано.

Наиболее частые нежелательные явления были связаны с заболеванием и осложнениями со стороны дыхательной системы (пневмония, острая респираторная вирусная инфекция).

В целом препарат хорошо переносился.

Профиль нежелательных явлений, которые были зарегистрированы в рамках программы:

1. Связанные с проведением люмбальной пункции:

- головная боль;
- рвота;
- однократный подъем температуры;
- припухлость в области прокола;
- ликворея;
- постпункционный синдром.

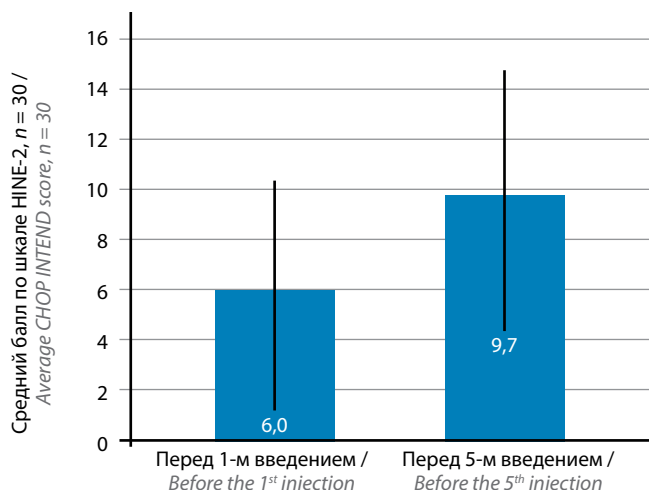


Рис. 3. Оценка двигательной активности по шкале HINE-2 перед 1-м и 5-м введением нусинерсена. HINE-2 – шкала двигательного развития, часть 2

Fig. 3. Assessment of motor activity according to the HINE-2 scale before the 1st and 5th injections of nusinersen. HINE-2 – Hammersmith infant neurological examination, part 2

2. Не связанные с процедурой люмбальной пункции:

- транзиторная протеинурия;
- пневмония;
- бронхиты;
- респираторно-вирусные заболевания.

Данный профиль безопасности в целом соответствует профилю, описанному в клинических исследованиях препарата [4] и инструкции по медицинскому применению [5].

Обсуждение

Данная работа является первой публикацией, представляющей российский опыт оценки эффективности и безопасности препарата нусинерсен у пациентов с СМА в условиях рутинной клинической практики. Описаны изменения двигательной функции у пациентов с СМА, получающих терапию препаратом нусинерсен в течение 6 мес.

Выборка пациентов, получавших патогенетическую терапию, была разнородна и включала как «сильных» пациентов с более сохранными двигательными функциями, так и «слабых» больных, в значительной степени утративших большинство двигательных навыков. Общее заключение, подтверждающее результаты рандомизированных клинических исследований препарата: лучший ответ может быть достигнут при наиболее раннем начале терапии и меньшей исходной степени тяжести заболевания.

У всех пациентов продемонстрирован ответ на терапию по мнению лечащего врача, при этом 97,5 % продемонстрировали улучшение двигательных навыков по шкале HINE-2. Клинически значимые улучшения (4 балла или более по шкале CHOP INTEND) наблюдались у 85 %.

Такие результаты в целом соответствуют данным исследований препарата нусинерсен при терапии СМА с ранним началом [6].

У пациентов, не достигших критериев ответа по шкалам CHOP INTEND и HINE-2, тем не менее, были описаны положительные изменения. Таким образом, по нашему мнению, требуется более продолжительное наблюдение для оценки ответа у более слабых пациентов в реальной клинической практике. Это заключение соответствует имеющимся данным о долгосрочном наблюдении при терапии нусинерсеном в рамках клинических исследований [7].

Общее впечатление родных, осуществляющих уход за пациентами, от терапии препаратом нусинерсен, положительное. Отмечен ряд изменений, значительно влияющих на качество жизни пациентов и их семей, не отраженных в формальных шкалах двигательного развития, таких как: увеличение активности и выносливости, увеличение безопасности кормления, усиление голоса и кашлевого толчка, увеличение веса, снижение необходимости в санации верхних дыхательных путей, увеличение объема движений нижней челюсти и конечностей, увеличение интереса к внешнему миру и т.д. Требуются дополнительные исследования для оценки влияния терапии препаратом нусинерсен на качество жизни пациентов с СМА.

Оценка дыхательной функции в данном исследовании формально не проводилась. Оценка влияния

терапии на дыхательные функции дополнительно осложняется тем, что подход к использованию неинвазивной вентиляции легких во многих центрах изменился с реактивного на проактивный в соответствии с современными стандартами ведения [1], ее назначение и коррекция не всегда отражают и коррелируют с изменениями в траектории заболевания.

Актуальной проблемой остается обеспеченность пациентов с СМА необходимым оборудованием для респираторной поддержки. В нескольких центрах отмечалось отсутствие доступа к такому оборудованию, несмотря на наличие клинических показаний.

Заключение

Несмотря на то что данное исследование имеет понятные ограничения, связанные с отсутствием двойного слепого дизайна и рандомизации, в настоящей работе мы описываем важные изменения, которые происходят у более разнородной группы пациентов с СМА в условиях рутинной клинической практики. Результаты подтверждают эффективность патогенетической терапии препаратом нусинерсен пациентов с СМА. Мы продолжаем наблюдение и описание течения заболевания у пациентов с СМА в более долгосрочном периоде и с учетом дополнительных критериев, потенциально влияющих на исходы, таких как, например, качество респираторной помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy part 2: Pulmonary and acute care, medications, supplements and immunizations, other organ systems, and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004. PMID: 29305137.
2. De Sanctis R., Coratti G., Amy Pasternak A. et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016;26(11):754–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.002. PMID: 27769560.
3. Glanzman A.M., Mazzone E., Mainet M. et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010;20(3):155–61. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.11.014. PMID: 20074952.
4. Stull D., Williams V., Houghton K. et al. Minimal clinically important differences in motor function in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: results from the Phase 3 ENDEAR trial. Poster presented at the 2019 AMCP Annual Meeting; March 25, 2019. San Diego, CA. *J Manag Care Spec Pharm* 2019;25(3-a):S55. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.3-a.s1.
5. Darras B.T., De Vivo D., Farrar M. et al. Safety profile of nusinersen in pre-symptomatic and infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): interim results from the NURTURE and ENDEAR/SHINE studies. AAN 2020. [URL: <https://cslide-us.ctimeetingtech.com/aan2020/attendee/eposter/poster/2939>].
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 от 28.02.2020. [Instructions for medical use of the drug Spinraza (INN: nusinersen) LP-005730 dated 02.28.2020. (In Russ.)].
7. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T. et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752. PMID: 29091570.
8. Finkel R.S., Castro D., Farrar M. et al. Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): updated results from the SHINE study. Communication presented at American Academy of Neurology 2019, 71st Annual Meeting; May 4–10, 2019.

Вклад авторов

С.Б. Артемьева, Л.М. Кузенкова, Е.С. Ильина: координация пациентов, анализ полученных данных, написание статьи;
Ю.А. Курсакова, Л.М. Колпакчи: проведение оценки по шкалам HINE2 и CHOP INTEND;
Е.Ю. Сапего: координация пациентов, анализ полученных данных, написание статьи, введение препарата;
А.А. Голенко, С.Г. Попович, Д.В. Паршин, О.А. Шидловская, Ю.О. Папина, А.В. Монахова: введение препарата, проведение оценки по шкалам HINE2 и CHOP INTEND;
Д.В. Влодавец: согласование исследования и информированных согласий с локальным этическим комитетом, написание статьи, редактирование статьи.

Authors' contributions

S.B. Artemyeva, L.M. Kuzenkova, E.S. Ilyina: coordination of patients, analysis of the data obtained, writing an article;
Yu.A. Kursakova, L.M. Kolpakchi: assessment on the HINE2 and CHOP INTEND scales – assessment on the HINE2 and CHOP INTEND scales;
E.Yu. Sapego: coordination of patients, analysis of the data obtained, writing an article, the administration of the drug;
A.A. Golenko, D.V. Parshin, O.A. Shidlovskaya, Yu.O. Papina, A.V. Monakhova: assessment on the HINE2 and CHOP INTEND scales;
D.V. Vlodavets: coordination of the study and informed consent with the local ethics committee, writing an article, editing an article.

ORCID авторов / ORCID authors'

С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
Л.М. Кузенкова / L.M. Kuzenkova: <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Е.С. Ильина / E.S. Ilyina: <https://orcid.org/0000-0002-5496-605X>
Ю.А. Курсакова / Yu.A. Kursakova: <https://orcid.org/0000-0002-8900-9508>
Л.М. Колпакчи / L.M. Kolpakchi: <https://orcid.org/0000-0003-4244-2379>
О.А. Шидловская / O.A. Shidlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2017-1651>
Ю.О. Папина / Yu.O. Papina: <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>
А.В. Монахова / A.V. Monakhova: <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>
Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Препарат нусинерсен поставлен в Россию в рамках программы расширенного доступа компанией Biogen (США) – для каждого пациента на 1 год использования (по 6 флаконов на пациента). Госпитализация пациентов в клиники осуществлялась за счет средств ОМС.

Financing. Nusinersen drug delivered in Russia as part of an expanded access program from Biogen (USA) – for each patient for 1 year of use (6 vials for each patient). Hospitalization of patients in clinics was carried out at the expense of compulsory medical insurance.

Информированное согласие. Родители всех пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Parents of all patients signed informed consent to participate in the study.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» (протокол №6/1 от 24.06.2019 г.).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol and the informed consent form were approved by the Local Ethics Committee of Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol 6/1 dated 24. Jun.2019).