



# Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России

С.Б. Артемьева, Ю.О. Папина, О.А. Шидловская, А.В. Монахова, Д.В. Влодавек

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

**Контакты:** Светлана Брониславовна Артемьева [artemievasb@gmail.com](mailto:artemievasb@gmail.com)

**Цель исследования** – проанализировать безопасность и оценить эффективность терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) у пациентов со спинальной мышечной атрофией в реальной клинической практике на основании опыта применения препарата в нервно-мышечном центре ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

**Материалы и методы.** Пациенты со спинальной мышечной атрофией получали терапию препаратом онасемноген абепарвовек на основании назначения препарата по жизненным показаниям консилиумом врачей федеральных учреждений (доступность к препарату осуществлялась в рамках Программы MAP (глобальная программа управляемого доступа MAP к препарату AVXS-101 для пациентов, соответствующих критериям, в странах, где он не был одобрен регулирующими органами (NCT03955679)), за счет финансирования благотворительных фондов, а также за счет финансирования государственным фондом «Круг добра». Проведены оценка переносимости препарата и анализ побочных эффектов после введения препарата на основании критериев нежелательных явлений (Общие критерии терминологии для нежелательных явлений (СТСАЕ) v. 5.0). Оценивались моторная функция пациентов до начала терапии и каждые 3–6 мес после терапии с помощью шкалы детской больницы Филадельфии для диагностики двигательных функций у новорожденных (CHOP INTEND), общее двигательное развитие по шкале оценки неврологического статуса больницы Хаммерсмит у детей раннего возраста, часть 2 (HINE-2), а также приобретение новых двигательных навыков.

**Результаты.** Терапию препаратом онасемноген абепарвовек получил 41 ребенок в возрасте от 5 до 47 мес (с массой тела не более 21 кг) в период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. Нежелательные явления (гипертермия, снижение аппетита, тошнота, рвота) зарегистрированы у всех пациентов с разной степенью выраженности. Повышение уровня трансаминаз более чем в 2 раза от верхней границы нормы было отмечено у 32 (78 %) пациентов, тромбоцитопения – у 9 (22 %); 15 (36 %) пациентам потребовалась коррекция дозы кортикостероидов. Семнадцати пациентам проведена оценка по двигательным шкалам через 6 мес, 10 детям – спустя год. Среднее улучшение по шкале HINE-2 составило 3,3/4,4 балла соответственно. Среднее улучшение по шкале CHOP INTEND составило 7,1/9,4 балла через 6/12 мес терапии.

**Заключение.** Продemonстрированы эффективность и безопасность применения препарата онасемноген абепарвовек в условиях реальной клинической практики при терапии спинальной мышечной атрофии для детей в разных возрастных группах с массой тела не более 21 кг.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, онасемноген абепарвовек, Золгенсма®, безопасность, программа MAP, повышение уровня трансаминаз, ген *SMN1*, генозаместительная терапия

**Для цитирования:** Артемьева С.Б., Папина Ю.О., Шидловская О.А. и др. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России. Нервно-мышечные болезни 2022;12(1):29–38. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38.

## Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia

S.B. Artemyeva, Yu.O. Papina, O.A. Shidlovskaya, A.V. Monakhova, D.V. Vlodavets

Research Clinical Pediatric Institute of Pirogov Russian National Research Medical University;  
2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

**Contacts:** Svetlana Bronislavovna Artemyeva [artemievab@gmail.com](mailto:artemievab@gmail.com)

**Objective:** to analyze the safety and evaluate the effectiveness of therapy with onasemnogene abeparvovec in patients with spinal muscular atrophy in real clinical practice based on the experience of using the drug in the neuromuscular center of Research Clinical Pediatric Institute of Pirogov Russian National Research Medical University.

**Materials and methods.** Patients with spinal muscular atrophy received therapy with onasemnogene abeparvovec based on the prescription of the drug according to vital indications by a council of physicians of Federal institutions (the availability of the drug was carried out within the framework of the MAP Program (global program of managed access MAP to AVXS-101 for eligible patients in countries, where it is not approved by regulatory authorities (NCT03955679), through funding from the charitable foundations, as well as through funding from the state fund "Circle of Kindness". The drug tolerance was assessed and the analysis of side effects after drug administration was based on the criteria for adverse events (General criteria Adverse Event Terminology (CTCAE) v. 5.0) Patient motor function was assessed prior to treatment initiation and every 3–6 months after therapy using the Philadelphia Pediatric Hospital's CHOP INTEND scale, total motor development based on Hammersmith Hospital Neurological Assessment Scale in Young Children, Part 2 (HINE-2), and the acquisition of new motor skills.

**Results.** 41 children aged 5 to 47 months (weighing no more than 21 kg) received therapy with onasemnogene abeparvovec in the period from April 2020 to December 2021. Adverse events (hyperthermia, decreased appetite, nausea, vomiting) were registered in all patients with different degree of severity. Elevated levels of transaminases greater than 2 times the upper limit of the normal range were observed in 32 patients (78 %), thrombocytopenia in 9 patients (22 %). 15 patients (36 %) required a dose adjustment of corticosteroids.

17 patients underwent assessment of motor scales after 6 months, 10 children were assessed after a year. The average improvement on the HINE-2 scale was 3.3/4.4 points, respectively. The average improvement on the CHOP INTEND Scale was 7.1/9.4 points after 6/12 months of therapy.

**Conclusion.** The efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec have been demonstrated in real clinical practice in the treatment of spinal muscular atrophy for children in different age groups with a body weight of no more than 21 kg.

**Key words:** spinal muscular atrophy, onasemnogene abeparvovec, Zolgensma®, safety, MAP program, increased transaminases, *SMN1* gene, gene replacement therapy

**For citation:** Artemyeva S.B., Papina Yu.O., Shidlovskaya O.A. et al. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1):29–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38.

## Введение

Проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА) — аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся дегенерацией альфамотонейронов в передних рогах спинного мозга, ведущей к прогрессирующей мышечной слабости, атрофии мышц, развитию деформаций позвоночника и суставов [1, 2]. Причина заболевания — в наличии мутации в гене *SMN1* (Survival Motor Neuron), локализующейся на длинном плече хромосомы 5 (5q13), которая ведет к дефициту белка выживаемости мотонейронов SMN [3, 4].

Выделяют несколько типов проксимальной СМА в зависимости от возраста появления первых клинических симптомов и степени тяжести двигательных нарушений [5]. Наиболее тяжелая форма — СМА 1-го типа, она приводит к ранней смертности в детском возрасте и имеет узкое терапевтическое окно для своевременного назначения патогенетической терапии [6–8].

Появление патогенетической терапии дает возможность существенно влиять на степень прогрессирования заболевания, улучшая прогноз пациентов и предотвращая развитие дальнейших осложнений [9]. 24 мая 2019 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) (производитель — AveXis Inc. (с сентября

2020 г. — Novartis Gene Therapies Inc.)) — первый препарат для генозаместительной терапии СМА у детей младше 2 лет [10]. Рекомендуемая доза составляет  $1,1 \times 10^{14}$  вектор-геномов на 1 кг массы тела, вводимых в виде однократной внутривенной инфузии в течение 60 мин [11].

В 2019 г. была инициирована глобальная программа управляемого доступа (GMAP) для препарата Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) [12]. В рамках этой программы препарат стал доступен для подходящих пациентов со СМА в возрасте до 2 лет в странах, где препарат не был зарегистрирован. Европейское агентство по лекарственным средствам в мае 2020 г. зарегистрировало препарат для детей со СМА разного возраста с ограничением по массе тела до 21 кг [13].

Безопасность и эффективность препарата онасемноген абепарвовек продемонстрирована в завершеном исследовании START с участием 15 детей с дебютом СМА в младенческом возрасте (СМА 1-го типа, возраст до 8 мес на момент включения в исследование) [14], а также в клинических исследованиях STRIVE-US (22 пациента в возрасте до 6 мес с 2 копиями гена *SMN2*) и исследовании STRIVE-EU (33 пациента в возрасте до 6 мес с 1–2 копиями гена *SMN2*) [15, 16].

По данным клинических исследований, у детей, получивших онасемноген абепарвовек, были отмечены быстрое развитие терапевтического эффекта,

нарастающего в динамике, увеличение выживаемости и улучшение двигательной функции по шкале CHOP INTEND, а также статистически значимое улучшение в достижении основных этапов двигательного развития (например, способность удерживать голову, способность сидеть без поддержки, у нескольких пациентов – стоять и ходить) по сравнению с естественным течением младенческой формы СМА [14–16].

Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях препарата онасемноген абепарвовета были повышение активности печеночных ферментов, гепатотоксичность, рвота и пирексия [14–16].

В реальной клинической практике при применении онасемноген абепарвовета у детей более старшего возраста, часто имеющих предшествующую терапию препаратами, модифицирующими сплайсинг гена *SMN2* (нусинерсен, ридиплам), сообщают о возможном повышении количества нежелательных явлений, что требует тщательного мониторинга и дальнейшего изучения у расширенной когорты детей [17, 18].

В России ограниченное количество центров имеют опыт применения препарата Золгенсма®. Так, недавно было опубликовано статья по когортному исследованию, изучавшему безопасность и эффективность применения онасемноген абепарвовета у 10 пациентов в центре г. Екатеринбург в краткосрочном периоде [19].

В своей публикации мы хотим представить опыт применения препарата Золгенсма® у 41 пациента с клинически и генетически подтвержденным диагнозом проксимальной СМА 5q в нервно-мышечном центре ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

**Цель исследования** – проанализировать безопасность и оценить эффективность терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовет) у пациентов со СМА в реальной клинической практике.

### Материалы и методы

В анализ включен 41 пациент со СМА, которым была проведена инфузия онасемноген абепарвовета в ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» за период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. Диагноз СМА был установлен на основании клинической картины и подтвержден молекулярно-генетическим анализом в Медико-генетическом центре им. акад. Н.П. Бочкова. С целью определения возможности проведения генозаместительной терапии всем пациентам перед введением препарата Золгенсма® было выполнено тестирование на наличие антител к AAV9 не менее чем за 1 мес перед введением. Антитела к AAV9 в крови определяли методом ELISA в лаборатории Viroclinics (Нидерланды). Законные представители пациентов перед началом терапии подписывали информированное согласие

о применении препарата, не зарегистрированного в Российской Федерации, представители пациентов были проинформированы о механизме действия онасемноген абепарвовета и возможных побочных действиях препарата. Были обсуждены вопросы необходимости проведения активной реабилитации и правильного позиционирования после проведенной терапии, уточнено наличие технических средств реабилитации.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10. Количественные данные представлены в виде средних значений или медианы  $\pm$  средние квадратичные отклонения. Тест Стьюдента был использован для сравнения средних значений для оценки двигательных навыков, проведена оценка уровня статистической значимости  $p$  (приняты 2 допустимых уровня статистической значимости результатов:  $p = 0,01$  – высокая достоверность результата сравнительного анализа;  $p = 0,05$  – достаточная точность).

Доза онасемноген абепарвовета рассчитывалась следующим образом:  $1,1 \times 10^{14}$  вектор-геномов на 1 кг массы тела пациента, вся доза вводилась в течение 1 ч с помощью инфузomата. Всем пациентам за 24 ч до инфузии препарата Золгенсма® вводили преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут, и продолжали его применение в зависимости от уровня лабораторных параметров.

**Оценка безопасности.** Всем детям проведено комплексное обследование до введения препарата, включающее лабораторные показатели (клинический анализ крови, мочи, биохимические анализы крови с исследованием показателей функции печени, почек, сердца, при необходимости проводились исследования на наличие нозокомиальной инфекции с определением активности процесса), инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек), осмотр специалистами (кардиолог, гастроэнтеролог, пульмонолог, ортопед) на наличие сопутствующей патологии.

При оценке безопасности были применены Общие критерии терминологии для нежелательных явлений (СТСАЕ) версии 5.0 [20]. Степень лабораторных отклонений показателей крови оценивали согласно данным критериям.

После проведенной инфузии препарата пациенты находились под наблюдением в неврологическом отделении от 3 до 7 дней, с последующим динамическим наблюдением за лабораторными показателями 1 раз в неделю в течение 1 мес, далее 1 раз в 2 нед на протяжении последующих 2 мес или до нормализации уровня лабораторных показателей. Дополнительные исследования проводились при наличии показаний.

Оценка двигательного развития осуществлялась по шкале двигательного развития, часть 2 (Hammer-smith infant neurological examination, part 2, HINE-2) [21] и шкале оценки двигательных функций (Children's

hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders, CHOP INTEND) [22] до введения препарата и через 2, 4, 6 мес. Также проведена оценка приобретения возрастных навыков в соответствии с этапами двигательного развития младенцев Всемирной организации здравоохранения [23].

## Результаты

**Характеристики выборки.** Проанализированы данные 41 пациента со СМА, получившего онасемноген абепарвопек в ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева». Масса тела пациентов не превышала 21 кг, средняя масса тела составила 9,8 (7,2–14,5) кг. У 31 пациента диагностирована СМА 1-го типа, средний возраст появления симптомов составил 10 (2–20) нед, у 10 детей – СМА 2-го типа, с дебютом заболевания после 6 мес.

У 40 детей была выявлена гомозиготная делеция 7-го или 7–8-го экзонов гена *SMN1*, у 1 пациента – гетерозиготная делеция 7-го экзона гена *SMN1*, 2 точечные мутации в гене *SMN1*: pThr274Ile (с.821C>T) в 6-м экзоне гена, p.Gln154 = (с.462F>G) в 3-м экзоне. Число копий гена *SMN2* – 1 копия.

У 20 пациентов определены 2 копии гена *SMN2* (все пациенты со СМА 1-го типа), 3 копии – у 19 пациентов (9 детей со СМА 2-го типа, 10 детей со СМА 1-го типа), 4 копии – у 1 пациента со СМА 1-го типа и 1 копия гена *SMN2* у 1 пациента с гетерозиготной мутацией в гене *SMN1*.

Средний возраст начала терапии онасемноген абепарвопек составил 20,3 (5–47) мес.

Семнадцать пациентов до введения онасемноген абепарвопек получали терапию нусинерсоном с положительной динамикой в двигательном статусе. Восемь пациентов принимали ридиплам в рамках раннего доступа к препарату в течение 3–6 мес с положительной динамикой в двигательном статусе и отсутствием побочных эффектов. Один пациент с тяжелым двигательным статусом получил 6 инъекций нусинерсена без положительной динамики, был переведен на ридиплам, который получал на протяжении 3 мес без положительной динамики. Три пациента участвовали в клиническом исследовании препарата бранаплам с положительной динамикой, но в связи с прекращением исследования были переведены на генозаместительную терапию. Двенадцать детей до введения онасемноген абепарвопек не получали никакого патогенетического лечения.

Пациенты получали терапию препаратом онасемноген абепарвопек в рамках Программы GMAP (глобальная программа управляемого доступа MAP к препарату AVXS-101 для пациентов, соответствующих критериям, в странах, где он не одобрен регулирующими органами (NCT03955679)), также за счет финансирования благотворительных фондов и государственного фонда «Круг добра» на основании назначения

препарата консилиумом врачей федеральных учреждений [24].

Характеристика выборки пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n = 41)

Table 1. Baseline patients' characteristics (n = 41)

Параметр Parameter	Значение Value
Пол, n: Sex, n:	
мужской male	20
женский female	21
Спинальная мышечная атрофия 1-го типа, n Spinal muscular atrophy type I, n	31
Спинальная мышечная атрофия 2-го типа, n Spinal muscular atrophy type II, n	10
Средний возраст пациентов на момент введения онасемноген абепарвопек (диапазон), мес Average age at infusion of onasemnogene abeparvovec (range), months	20,3 (5–47)
Количество копий гена <i>SMN2</i> , n: Number of copies of the <i>SMN2</i> genes, n:	
2	20
3	19
4	1
1 + точечные мутации 1 + point mutations	1
Предшествующая патогенетическая терапия, n: Previous pathogenetic therapy, n:	
да yes	29
нет no	12
Масса тела при введении онасемноген абепарвопек, кг Body weight at infusion of onasemnogene abeparvovec, kg	9,8 (7,2–14,5)

**Примечание.** CO – стандартное отклонение.

Note. SD – standard deviation.

**Результаты оценки переносимости препарата.** Клинические проявления в раннем периоде наблюдения в течение 7 дней после инфузии представлены в табл. 2.

У всех детей в течение 3–5 дней отмечалось снижение аппетита, у 11 детей отмечалась рвота после приема таблеток преднизолона, что потребовало заменить пероральный прием на внутримышечные инъекции преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела. Четырем пациентам потребовалось проведение инфузионной терапии 5 % раствором глюкозы с целью восполнения водного баланса. Кратковременное повышение температуры тела до 38,0–38,5° С на 2–3-й день отмечалось у 35 детей, что не требовало назначения дополнительной терапии.

Преходящие клинические симптомы в течение 1-й недели после введения препарата отмечались чаще у детей старшего возраста.

Лабораторные отклонения представлены в табл. 3. Динамическое наблюдение за лабораторными изменениями выявило у всех пациентов повышение уровня трансаминаз различной степени (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза).

У 9 пациентов повышение уровня трансаминаз не сопровождалось увеличением более чем в 2 раза от верхней границы нормы, им было проведено лечение кортикостероидами в течение периода, не превышающего 3 мес.

У большинства пациентов отмечалось повышение уровня трансаминаз без значимого нарушения функции печени при нормальных показателях уровня билирубина, кроме 1 пациента.

Из 41 пациента в данной когорте 6 детей имели тяжелый соматический статус и нозокомиальную инфекцию. У этих пациентов в анамнезе были отмечены повторные пневмонии, длительное пребывание в условиях

**Таблица 2.** Ранние клинические проявления побочных реакций после введения онасемноген абепарвоэка в зависимости от возраста введения препарата

Table 2. Early clinical manifestations of adverse reactions after onasemnogene abeparvoec administration depending on the age at infusion

Клинический симптом Clinical symptom	Возраст на момент введения до 1 года (n = 7) Age at infusion less than 1 year (n = 7)	Возраст на момент введения старше 1 года (n = 34) Age at infusion over 1 year (n = 34)
Повышение температуры в течение 1–3 дней Pyrexia within 1–3 days	2	33
Снижение аппетита Decreased appetite	7	34
Рвота Vomiting	1	10
Сыпь кратковременная Short-term rash	2	—

**Таблица 3.** Изменения лабораторных показателей после введения препарата онасемноген абепарвоэка

Table 3. Changes of laboratory parameters after infusion of onasemnogene abeparvoec

Лабораторный показатель Laboratory parameter	Число пациентов Number of patients	Комментарии Comments
АЛТ, АСТ <5 ВГН ALT, AST <5 ULN	12	Клинических симптомов не было отмечено, уровень билирубина был в норме. Не требовалось изменения дозы кортикостероидов Clinical symptoms were not registered, bilirubin level was within normal range. Corticosteroids' dosage wasn't modified
АЛТ, АСТ >5 ВГН <20 AST, ALT >5 ULN <20	11	Клинических симптомов не было отмечено, уровень билирубина был в норме. Требовалось изменение дозы кортикостероидов до 2 мг/кг у 7 пациентов Clinical symptoms were not registered, bilirubin level was within normal range. Corticosteroids' dosage was modified to 2 mg/kg in 7 patients
АЛТ, АСТ >20 ВГН ALT, AST >20 ULN	8	Клинических симптомов гипербилирубинемии не было зафиксировано у 7 пациентов. Всем детям проводилась пульстерапия метилпреднизолоном Clinical symptoms were not registered, levels of bilirubin were within normal range in 7 patients. All children received pulse-therapy with methylprednisolone
ГГТ >2 ВГН GGT >2 ULN	14	Повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы отмечалось через 2–3 нед после повышения уровня трансаминаз более чем в 5 раз An increase in gammaglutamyltransferase level was registered 2–3 weeks after an increase in transaminase levels >5 times
Тромбоциты <100 × 10 <sup>9</sup> /л Thrombocytes <100 × 10 <sup>9</sup> /l	9	У 7 пациентов тромбоцитопения отмечалась на 1-й неделе после инфузии, не сопровождалась клиническими симптомами и не требовала дополнительного лечения. У 2 пациентов — сопровождалась клинически значимыми симптомами Thrombocytopenia was observed in the first week after infusion in 7 patients, wasn't accompanied by clinical symptoms and didn't require additional treatment. 2 patients had clinically significant symptoms
Тропонин I Troponin I	3	Всем пациентам были проведены электрокардиография и эхокардиография, ни у кого не было выявлено осложнений со стороны сердца, показатели нормализовались при проведении повторных тестов All patients underwent electrocardiography and echocardiography, none of them had heart complications, parameters returned to normal during re-tests
Протромбин Prothrombin	1	Изменение уровня протромбина отмечалось у 1 пациента с клиническими проявлениями лекарственно индуцированного поражения печени A change in the level of prothrombin was registered in 1 patient with clinical symptoms of drug-induced liver injury

**Примечание.** ВГН — верхняя граница нормы; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.  
Note. ULN — upper limit of normal; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

реанимации на искусственной вентиляции легких, длительное зондовое питание или питание через гастростому, а также исходно низкий двигательный статус (низкая оценка по двигательным шкалам). После тщательного обследования и лечения воспалительных проявлений на фоне нозокомиальной инфекции пациентам проведена инфузия онасемноген абепаровека. Характеристика этой группы пациентов представлена в табл. 4.

Все 6 пациентов получали кортикостероидную терапию в дозе 1 мг/кг, 3 из них увеличили дозу до 2 мг/кг в связи с повышением уровня трансаминаз. У 1 пациента из этой группы потребовалось проведение пульс-терапии, однако состояние продолжало ухудшаться, появились желтушность кожных покровов, отеки, повышение уровня билирубина, развились анемия, нарушения свертываемости крови с тенденцией к гиперкоагуляции. Пациент консультирован гепатологом, выставлен диагноз лекарственного поражения печени. С целью коррекции нарушений пациент получал инфузии плазмы, эритроцитарную массу, антитромбин 3 с целью профилактики тромботических и тромбоэмбо-

лических осложнений. Через 3 нед состояние ребенка стабилизировалось, через 2 мес показатели трансаминаз не превышают уровня 3 верхних границ нормы. Пациенту планируется продолжение приема кортикостероидов в дозе 5 мг/сут.

Ни у одного из пациентов на фоне кортикостероидной терапии не отмечалось активизации хронической инфекции, однако за период наблюдения у пациентов отмечались частые острые респираторные вирусные инфекции, на фоне чего ухудшались показатели уровня ферментов печени.

У 3 пациентов была проведена оценка двигательной функции через 2 мес после инфузии, отмечается медленная положительная динамика, несмотря на исходно низкий двигательный статус.

**Оценка эффективности терапии препаратом онасемноген абепаровек.** Оценка двигательной активности по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 проведена исходно до начала терапии, через 6 и 12 мес от начала терапии.

**Оценка по шкале CHOP INTEND.** Была проведена у 17 пациентов через 6 мес после инфузии онасемноген

**Таблица 4.** Тяжелые пациенты с исходной нозокомиальной инфекцией

Table 4. Severe patients with baseline nosocomial infection

Возраст на момент введения онасемноген абепаровека, мес Age at infusion of onasemnogene abeparovvec, months	Предшествующая патогенетическая терапия Previous pathogenetic therapy	HINE-2 до/через 2 мес HINE-2 before/after 2 months	CHOP INTEND до/через 2 мес CHOP INTEND before/after 2 months	Повышение уровня трансаминаз (кратность) Increased transaminases level (upper limit of normal)	Значимые нежелательные явления Significant adverse events	Дозы гормонов Dosages of steroids
17	Рисдилам Risdiplam	2/2	18/21	>5	Анемия, коагулограмма в норме Anemia, coagulogram was normal	1 мг 1 mg
13	Нусинерсен Nusinersen	1/1	8/9	<2	Нет None	1 мг 1 mg
15	Рисдилам Risdiplam	2/4	31/40	>20	Нет None	1,2 мг 1.2 mg
28	Нусинерсен (6), рисдилам Nusinersen (6), risdiplam	1/—	12/—	>20	Лекарственное поражение печени с умеренными нарушениями, нефропатия, отечный синдром, коагулопатия, анемия Drug-induced liver injury with moderate changes, nephropathy, edema, coagulopathy, anemia	1,2 мг, пульс-терапия 1.2 mg, pulse therapy
24	Нусинерсен с 5 мес Nusinersen since 5 months	7/—	39/—	>8	Нет None	1 мг 1 mg
20	Рисдилам с 3 мес Risdiplam since 3 months	7/—	34/—	>10	Нет None	1,2 мг 1.2 mg

**Примечание.** «—» — оценка пациентов по двигательным шкалам пока не была проведена.

Note. “—” — assessment of patients' motor skills has not been carried out.

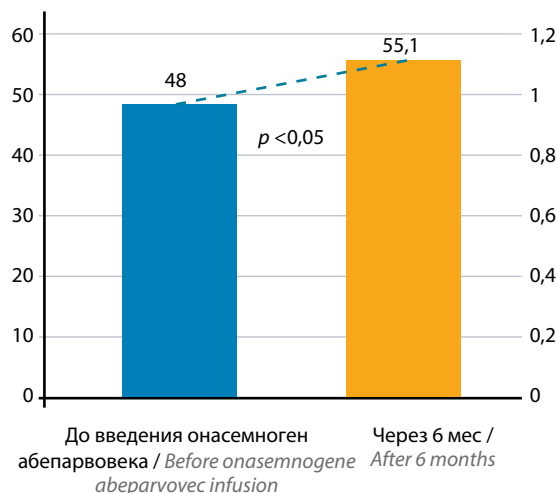
абепаровека. Показатель средней оценки по шкале CHOP INTEND увеличился с  $48,0 \pm 11,8$  до  $55,1 \pm 8,9$  балла (рис. 1). Изменение составило 7,1 балла ( $p < 0,05$ ). Улучшение  $>4$  баллов (рассматривается как клинически значимое изменение [22, 25]). Двое пациентов достигли максимального количества баллов по шкале (64 балла), у 1 ребенка не отмечалось улучшения по баллам, несмотря на увеличение мышечной силы в конечностях, в связи с нарастанием деформаций (сколиоза и контрактур), у 1 пациента было отмечено уменьшение баллов по шкале CHOP INTEND, но при этом наблюдалось увеличение по шкале HINE-2.

**Оценка по шкале HINE-2.** Была проведена у 17 пациентов через 6 мес после инфузии препарата онасемноген абепаровека (рис. 2). Ни один пациент не потерял двигательные навыки по этой шкале. Средняя оценка увеличилась с  $10,3 \pm 5,4$  до  $13,6 \pm 5,3$  балла. Среднее изменение по шкале HINE-2 составило 3,3 балла ( $p < 0,01$ ).

**Оценка по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 через 12 мес.** Через 12 мес после инфузии онасемноген абепаровека пациенты продолжают улучшать моторные навыки (рис. 3). Проанализированы данные 10 пациентов, средние значения оценки двигательной активности по шкале CHOP INTEND увеличились с  $50,5 \pm 9,1$  до  $59,9 \pm 3,7$  балла, изменение составило 9,4 балла ( $p < 0,05$ ). По шкале HINE-2 – от  $10,8 \pm 5,1$  до  $15,2 \pm 4,2$  балла, изменение составило 4,4 балла ( $p < 0,01$ ).

### Обсуждение

Данная работа представляет российский опыт применения генозаместительной терапии у пациентов со СМА.

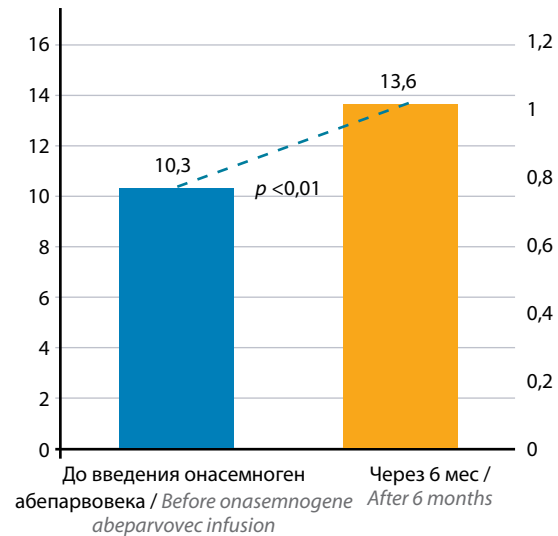


**Рис. 1.** Оценка двигательной активности по шкале CHOP INTEND до введения онасемноген абепаровека и через 6 мес, средний балл ( $n = 17$ ). CHOP INTEND – шкала оценки двигательных функций

**Fig. 1.** Assessment of motor activity according to the CHOP INTEND scale before the infusion of onasemnogene abeparovvec and after 6 months, average score ( $n = 17$ ). CHOP INTEND – Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders

Проведена оценка эффективности и безопасности применения препарата онасемноген абепаровека у пациентов со СМА в условиях рутинной клинической практики. Описаны изменения двигательной функции у пациентов со СМА через 6 и 12 мес.

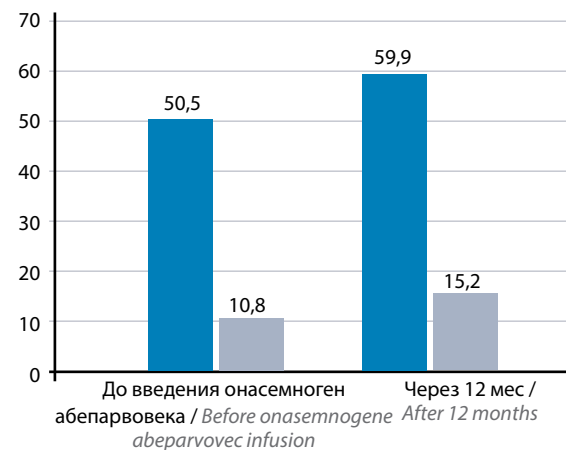
Следует отметить, что выборка пациентов, получивших генозаместительную терапию в нашем центре,



**Рис. 2.** Оценка двигательной активности по шкале HINE-2 перед введением онасемноген абепаровека и через 6 мес, средний балл ( $n = 17$ ). HINE-2 – шкала двигательного развития, часть 2

**Fig. 2.** Assessment of motor activity according to the HINE-2 scale before the infusion of onasemnogene abeparovvec and after 6 months, average score ( $n = 17$ ). HINE-2 – Hammersmith infant neurological examination, part 2

■ Сумма баллов по шкале CHOP INTEND / CHOP INTEND score results  
■ Сумма баллов по шкале HINE-2 / HINE-2 score results



**Рис. 3.** Динамика двигательной активности по шкалам HINE-2 и CHOP INTEND до и через 1 год после введения онасемноген абепаровека ( $n = 10$ ). HINE-2 – шкала двигательного развития, часть 2; CHOP INTEND – шкала оценки двигательных функций

**Fig. 3.** Assessment of motor function score results according to the HINE-2 and CHOP INTEND scales before and in 1 year after onasemnogene abeparovvec infusion ( $n = 10$ ). HINE-2 – Hammersmith infant neurological examination, part 2; CHOP INTEND – Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders

была разнородна по возрасту и массе тела и включала пациентов с исходно разным двигательным статусом. 70 % детей получали предшествующую патогенетическую терапию различными препаратами.

Повышение уровня трансаминаз было выявлено у всех пациентов, однако клинически значимое поражение печени с нарушением метаболизма билирубина и синтетической функции печени зарегистрировано только у 1 пациента. Семи пациентам (17 %) потребовалось увеличение дозы кортикостероидов до 2 мг/кг, 8 (19 %) пациентам с повышением уровня трансаминаз более чем в 20 раз потребовалось проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 20 мг/кг в течение 3 дней с последующим снижением дозы по мере нормализации уровня ферментов печени. Хотя точный механизм гепатотоксичности неясен, предполагается, что это иммунная реакция, связанная с захватом вирусных векторов гепатоцитами. Для нивелирования данного эффекта за 24 ч до введения и после инфузии генозаместительной терапии применяется преднизолон [26, 27].

Тромбоцитопения отмечалась на 1-й неделе после инфузии у 9 пациентов, не сопровождалась клиническими симптомами и не требовала дополнительного лечения. У 1 пациента на фоне критичного снижения показателей тромбоцитов в течение 1-й недели после введения онасемноген абепарвока  $11-21-43 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $127-520$ ) развились клинические симптомы на коже в виде подкожных кровоизлияний на бедрах, на животе в местах сдавления. Кровоточивости слизистых и признаков внутренних кровотечений не было отмечено. Показатели коагулограммы оставались в пределах нормы, самочувствие пациента оставалось удовлетворительным. Повышение уровня ферментов печени не требовало модификации дозы кортикостероидов. Через неделю уровень тромбоцитов у данного пациента поднялся до  $150 \times 10^9/\text{л}$ , новых высыпаний не было отмечено.

Повышение уровня трансаминаз средней и тяжелой степени тяжести чаще отмечалось на 2–4-й неделе после введения онасемноген абепарвока с постепенным снижением показателей не более 2 верхних границ нормы.

У 2 пациентов было зарегистрировано повторное повышение уровня ферментов печени на 8-й неделе, что также отмечают и другие исследователи [19, 26].

В литературе описаны единичные случаи развития более серьезных нарушений в виде подострого поражения печени с последующим развитием частичного фиброза, а также единичные случаи развития тромбоцитической микроангиопатии [28, 29], что отражено, в том числе, и в инструкции по медицинскому применению препарата [30].

С целью своевременного выявления возможных осложнений и коррекции гормональной терапии требуется динамическое наблюдение пациентов, получив-

ших генозаместительную терапию, с проведением оценки лабораторных параметров.

В клиническом исследовании SPRINT было показано, что раннее назначение генозаместительной терапии, на этапе до развития симптомов имеет доказанные преимущества в отношении достижения пациентами двигательных функций в соответствии с возрастными нормами [31, 32]. Кроме того, назначение генозаместительной терапии у пациентов со СМА более раннего возраста может снизить риск возникновения нежелательных явлений. Подобный вывод можно сделать и на основании результатов клинического исследования START, в котором применение препарата было изучено у пациентов со СМА 1-го типа в возрасте до 8 мес. Полученные данные говорят о том, что повышение уровня ферментов печени не достигало тяжелой степени и не требовало применения высоких доз кортикостероидов [14]. В нашей когорте только 3 детей получили инфузию онасемноген абепарвока в возрасте до 8 мес, один из которых ранее получал ридиплам, другой пациент — нусинерсен. У всех 3 пациентов не отмечалось повышения уровня ферментов печени более чем в 2 раза, увеличение дозы кортикостероидов не потребовалось никому из пациентов, средняя продолжительность применения кортикостероидов у пациентов данной возрастной группы составила 2,0–2,5 мес.

В реальной клинической практике применение онасемноген абепарвока у детей со СМА более старшего возраста и у детей со СМА с предшествующим применением другой патогенетической терапии сопряжено в ряде случаев с развитием более частых нежелательных явлений, сопровождающихся гиперферментемией и гепатотоксичностью [17, 18, 27]. Опыт нашего центра также показывает тенденцию к повышению уровня печеночных ферментов у этой категории пациентов, но большинство из указанных лабораторных изменений, как ранее было отмечено, не сопровождалось клиническими проявлениями. У тяжелых пациентов — носителей хронической инфекции, имеющих трахеостому, гастростому и исходно низкий двигательный статус, — чаще фиксируются нежелательные явления, как клинические, так и лабораторные, но при этом у них может отмечаться улучшение двигательного статуса. Период наблюдения за этими пациентами на данный момент небольшой, соотношение риска и пользы применения генозаместительной терапии у данной категории пациентов требует дальнейшего наблюдения с последующей оценкой целесообразности проведения данного вида терапии.

Однозначных предикторов развития значимых нежелательных явлений после применения генозаместительной терапии определить на данном этапе не удается. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, на сегодняшний день появляется все больше данных, полученных как в рамках клинических



исследований, так и в реальной клинической практике, говорящих о длительной эффективности и безопасности однократно применяемой генозаместительной терапии у пациентов с различными типами СМА [33, 34], что было подтверждено и в ходе наших наблюдений.

### Заключение

Продемонстрированы эффективность и безопасность применения онасемноген абепарвоэка в условиях реальной клинической практики при терапии СМА для детей в разных возрастных группах с массой тела не более 21 кг.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Verhaart E.C., Robertson A., Wilson I.J. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5qlinked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124. DOI: 10.1186/s13023-017-0671-8.
2. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28:103–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
3. Farrar M.A., Kiernan M.C. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics* 2015;12(2):290–302. DOI: 10.1007/s13311-014-0314-x.
4. Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
5. Российские клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_2). [Russian clinical guidelines “Proximal spinal muscular atrophy 5q”. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_2). (In Russ.)].
6. Finkel R.S., McDermott M., Kaufmann P. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;83:810–7.
7. Serra-Juhe C., Tizzano E.F. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minor. *Eur J Hum Genet* 2019;27(12):1774–82. DOI: 10.1038/s41431-019-0415-4.
8. Messina S., Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges. *J Clin Med* 2020;9:222. DOI: 10.3390/jcm9072222.
9. Al-Zaidy S.A., Mendell J.R. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type I. *Pediatr Neurol* 2019;100:3–11. DOI: 10.1016/j.pediatrneuro.2019.06.007.
10. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>.
11. Hoy S.M. Onasemnogene Abeparvoec: first global approval. *Drugs* 2019;79:1255–62. DOI: 10.1007/s40265-019-01162-5.
12. AveXis Managed Access Program Cohort for Access to AVXS-101. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03955679>.
13. AveXis receives positive CHMP opinion for Zolgensma®, the only gene therapy for spinal muscular atrophy (SMA). Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-receives-positive-chmp-opinion-zolgensma-only-gene-therapy-spinal-muscular-atrophy-sma>.
14. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R. et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198.
15. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A. et al. Onasemnogene abeparvoec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20(4):284–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6.
16. Mercuri E., Muntoni F., Baranello G. et al. STRIVE-EU study group. Onasemnogene abeparvoec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type I (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20(10):832–41. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9.
17. Weiß C., Ziegler A., Becker L.L. et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvoec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6(1):17–27. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00287-X.
18. Matesanz S.E., Curry C., Gross B. et al. Clinical experience with gene therapy in older patients with spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol* 2021;118:1–5. DOI: 10.1016/j.pediatrneuro.2021.01.012.
19. Невмержицкая К.С., Сапего Е.Ю., Морозова Д.А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепарвоэка у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии 2021;20(6S):589–94. [Nevmerzhitskaya K.S., Sapego E.Yu., Morozova D.A. Short-term safety and efficacy of onasemnogene abeparvoec in 10 patients with spinal muscular atrophy: a cohort study. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Issues of modern pediatrics* 2021;20(6S):589–94. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2367.
20. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
21. Haataja L., Mercuri E., Regev R. et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* 1999; 135(2 Pt 1):153–61. DOI: 10.1016/s0022-3476(99)70016-8.
22. Glanzman A.M., Mazzone E., Main 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.
23. Motor Development Milestones. Available at: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/motor-development-milestones>.
24. Фонд «Круг добра». Доступно по: <https://фондкругдобра.рф/>. [Fund “Circle of Kindness”. Available at: <https://фондкругдобра.рф/>. (In Russ.)].
25. Glanzman A.M., McDermott M.P., Montes J. et al. Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther* 2011;23:322–6. DOI: 10.1097/PEP.0b013e3182351f04.
26. Friesse J., Geitmann S., Holzwarth D. et al. Safety monitoring of gene therapy for spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvoec – a single centre experience. *J Neuromusc Dis*

- 2021;8:209–16.  
DOI: 10.3233/JND-200593.
27. Chand D., Mohr F., McMillan H. et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene aberparovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol* 2021;74(3):560–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.001.
28. Feldman A.G., Parsons J.A., Dutmer C.M. et al. Subacute liver failure following gene replacement therapy for spinal muscular atrophy type. *J Pediatrics* 2020;225:252–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.044.
29. Chand D.H., Zaidman C., Arya K. et al. Thrombotic microangiopathy following onasemnogene aberparovec for spinal muscular atrophy: a case series. *J Pediatrics* 2021;231:265–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.11.054.
30. Инструкция по медицинскому применению препарата Золгенсма® (раствор для инфузий). Регистрационное удостоверение № ЛП-007675 от 09.12.2021. [Instructions for medical use of the drug Zolgensma® (solution for infusion). Registration certificate No. LP-007675 dated 12/09/2021. (In Russ.)].
31. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. et al. Onasemnogene Aberparovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPRINT Study Update in Children with 2 Copies of SMN2 (4190). *Neurology* 2021;96(15 Suppl):4190. Available at: [https://n.neurology.org/content/96/15\\_Supplement/4190](https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4190).
32. Strauss K., Farrar M.A., Muntoni F. et al. Onasemnogene Aberparovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPRINT Study Update in Children with 3 Copies of SMN2 (4163). *Neurology* 2021;96(15 Suppl):4163. Available at: [https://n.neurology.org/content/96/15\\_Supplement/4163](https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4163).
33. Lee S., Lee Y.J., Kong J. et al. Short-term clinical outcomes of onasemnogene aberparovec treatment for spinal muscular atrophy. *Brain Dev* 2022;S0387-7604(21)00243-6. DOI: 10.1016/j.braindev.2021.12.006.
34. Mendell J.R., Al-Zaidy A.S., Lehman K.J. et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene aberparovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol* 2021;78(7):834–41. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1272.

#### Вклад авторов

С.Б. Артемьева: курирование пациентов, анализ полученных данных, написание статьи;  
 О.А. Шидловская, А.В. Монахова: проведение оценки по шкалам HINE-2 и CHOP INTEND;  
 Ю.О. Папина: ведение пациентов, проведение оценки по шкалам HINE-2 и CHOP INTEND;  
 Д.В. Володавец: согласование исследования и информированных согласий с локальным этическим комитетом, написание статьи, редактирование статьи.

#### Authors' contributions

S.B. Artemyeva: patient management, analysis of the data obtained, writing the article;  
 O.A. Shidlovskaya, A.V. Monakhova: assessment on the HINE-2 and CHOP INTEND scales;  
 Yu.O. Papina: patient management, assessment on the HINE-2 and CHOP INTEND scales;  
 D.V. Vlodayets: coordination of the study and informed consent with the local ethics committee, writing an article, editing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>  
 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. Володавец / D.V. Vlodayets: <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.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных.  
**Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics.** All patients or their legal representatives signed an informed consent to participate in the study and publish the data.