

# Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q

Куцев С.И.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

# Проксимальная спинальная мышечная атрофия, обусловленная мутациями в гене SMN1 на хромосоме 5q

- Самый распространенный аутосомно-рецессивный вариант SMA (85% всех случаев)<sup>1</sup>
- SMA 5q –одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний, приводящих к младенческой смертности<sup>1</sup>
- По данным МГНЦ частота гетерозиготного носительства в России составляет 1 на 36 человек (2,8%)<sup>2</sup>
- Частота встречаемости заболевания, согласно литературным данным – от 1 на 6,000 до 1 на 10,000<sup>2</sup> новорожденных

SMA, спинальная мышечная атрофия; МГНЦ, Медико-генетический научный центр

1. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. Lancet. 2008;371:2120-33;
2. A. D'Amico et al. Spinal muscular atrophyOrphanet Journal of Rare Diseases 2011 6:71

# Клиническая классификация СМА 5q

Тип СМА	Возраст начала	Продолжительность жизни	Двигательные навыки
СМА 0	внутриутробно	до 6 месяцев	нет
СМА I (б. Верднига-Гоффмана)	до 6 месяцев	до 2-х лет	Могут держать голову, но не способны переворачиваться и сидеть без поддержки
СМА II (б. Дубовица)	6-18 месяцев	70% доживают до 25 лет	Способны сидеть без поддержки, но не ходить
СМА III (б. Кугельберга-Веландер)	с 18 месяцев до 20 лет	10-40 лет после манифестации	Способны стоять и ходить без поддержки
СМА IV	20-40 лет	нормальная продолжительность жизни	Способны ходить без поддержки

СМА, спинальная мышечная атрофия.

1. Wang CH, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol. 2007;22:1027-49;
2. Prior TW, Russman BS. GeneReviews®. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>. Accessed Sep 2016;

# Молекулярно-генетические причины СМА 5q

**95%**

делеция экзонов 7 и/или 8  
гена *SMN1* в гомозиготном  
состоянии



**5%**

делеция экзонов 7 и/или 8 гена  
*SMN1* на одной хромосоме 5 в  
компаунд-гетерозиготном  
состоянии с малой мутацией в  
гене *SMN1* на другой



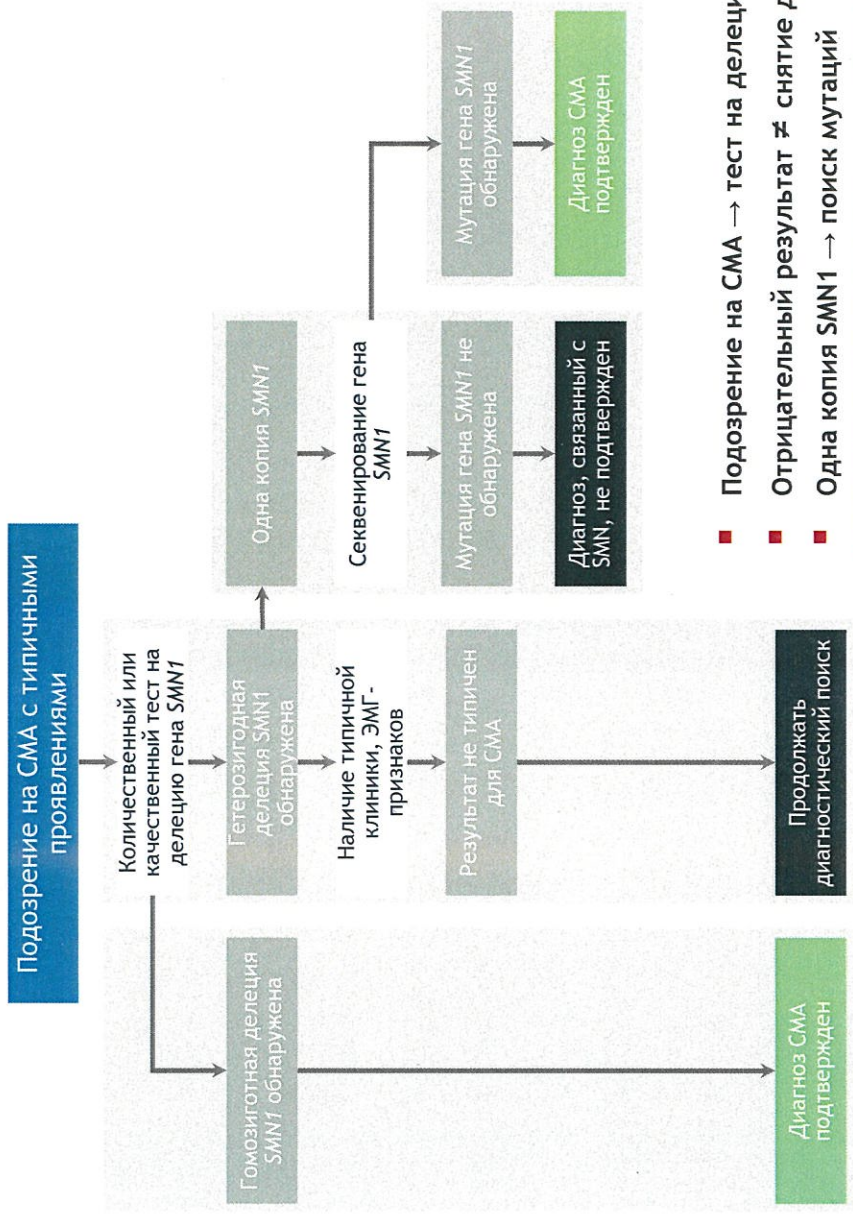
**очень  
редко**

сочетание двух малых мутаций  
гене *SMN1* в гомозиготном или  
компаунд-гетерозиготном  
состоянии



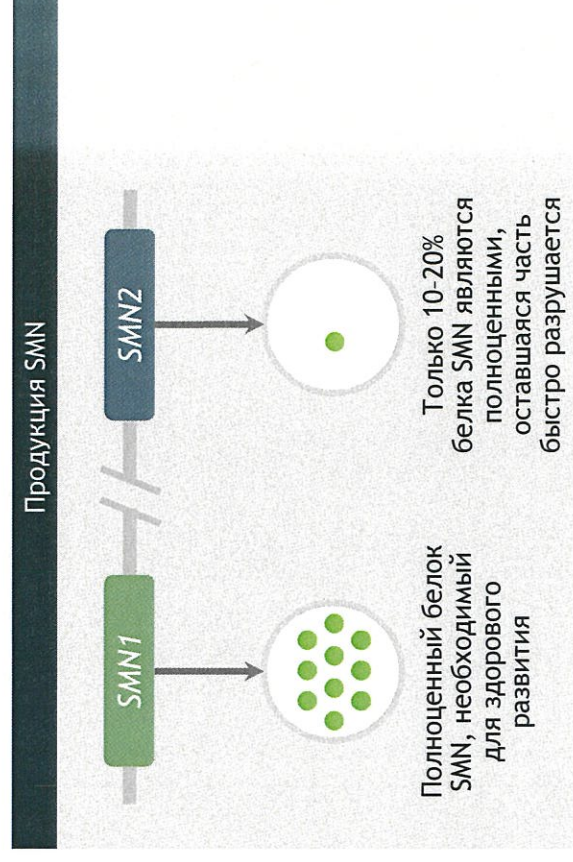
Все клинические формы  
заболевания обусловлены  
мутациями в гене *SMN1*

# СМА подтверждается молекулярно-генетическими методами



# Белок SMN синтезируется двумя генами: SMN1 и SMN2

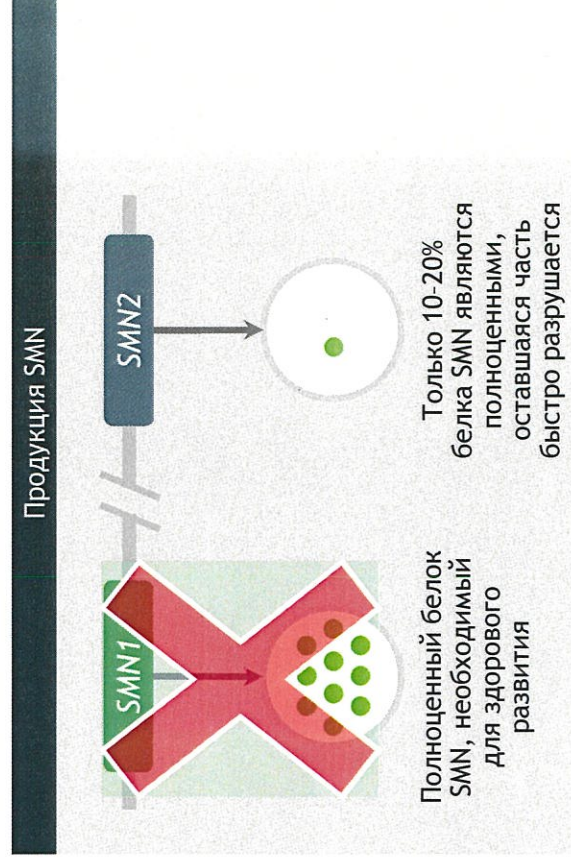
- **SMN1**: в норме полностью покрывает потребность в белке SMN<sup>1</sup>
- **SMN2**: синтезирует в основном (80–90%) не функциональный белок SMN<sup>1</sup>
- Чаще всего, у людей **две** копии **SMN1** и **различное** число копий **SMN2**<sup>1</sup>



СМА, спинальная мышечная атрофия; SMN, survival of motor neuron - фактор выживания мотонейронов.  
1. Wang CH, Lunn MR. Spinal muscular atrophy: advances in research and consensus on care of patients. Curr Treat Options Neurol. 2008;10:420-8. 2. Prior TW, Russman BS. GeneReviews®. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>. Accessed Mar 2016; 3. Arnold WD, et al. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve. 2015;51:157-67.

# Белок SMN синтезируется двумя генами: SMN1 и SMN2

- У пациента с СМА продукция белка SMN геном SMN1 невозможна<sup>2</sup>
- Единственным источником белка SMN становится «неполноценный» ген SMN2<sup>2</sup>
- Если копий гена SMN2 мало, продуцируется меньше белка SMN и степень тяжести СМА возрастает<sup>2</sup>



СМА, спинальная мышечная атрофия; SMN, survival of motor neuron - фактор выживания мотонейронов.

1. Wang CH, Lunn MR. Spinal muscular atrophy: advances in research and consensus on care of patients. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:420-8. 2. Prior TW, Russman BS. GeneReviews®. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>. Accessed Mar 2016; 3. Arnold WD, et al. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51:157-67.

# Число копий гена SMN2 - главный модификатор тяжести заболевания

- Возраст манифестации и степень тяжести заболевания зависят в том числе и от количества копий гена SMN2 (и, как следствие, содержания белка SMN)<sup>1</sup>
- Связь между количеством копий гена SMN2 и подтипом СМА точно не установлена, поэтому количество копий не играет решающей роли при определении клинического варианта СМА<sup>2</sup>

Тип СМА	Число копий гена SMN2				
	1	2	3	4	5
СМА I (n=204)	2,5% (n=5)	79% (n=161)	16,6% (n=34)	1,9% (n=4)	-
СМА II (n=154)	-	16,9% (n=26)	70,8% (n=109)	12,3%(n=19)	-
СМА III (n=150)	-	11,3% (n=17)	54% (n=81)	32% (n=48)	2,7% (n=4)

СМА, спинальная мышечная атрофия; SMN, survival of motor neuron - фактор выживания мотонейронов.

1. Arnold WD, et al. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51:157-67.
2. S. Tisdale et al. Disease Mechanisms and Therapeutic Approaches in Spinal Muscular Atrophy. *J Neurosci*. 2015 Jun 10; 35(23): 8691-8700.

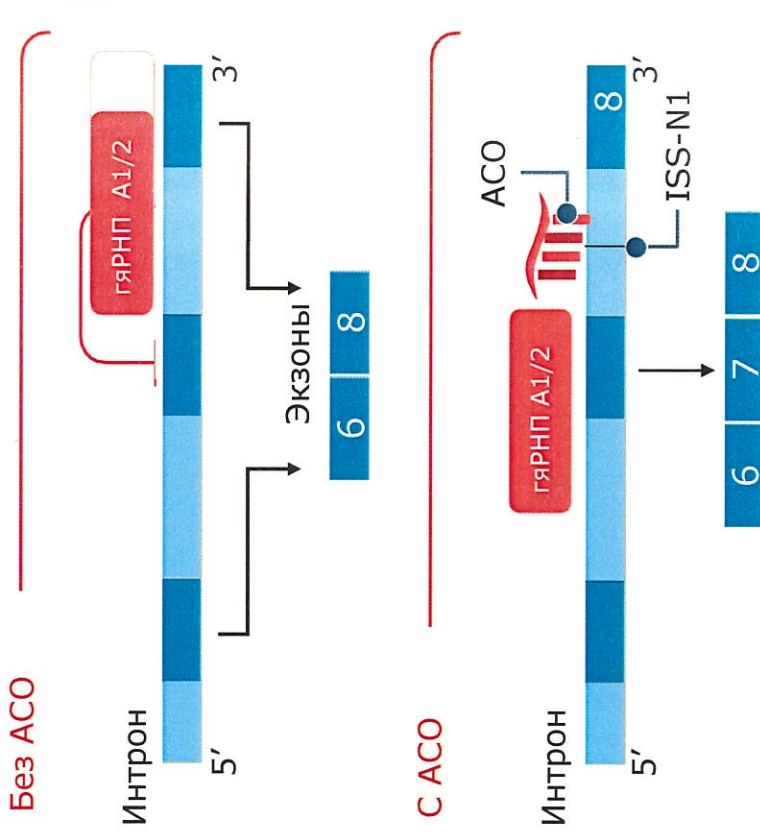
2. Данные из архива д.м.н. Дадали Е.Л., МГНЦ, Москва 2019.



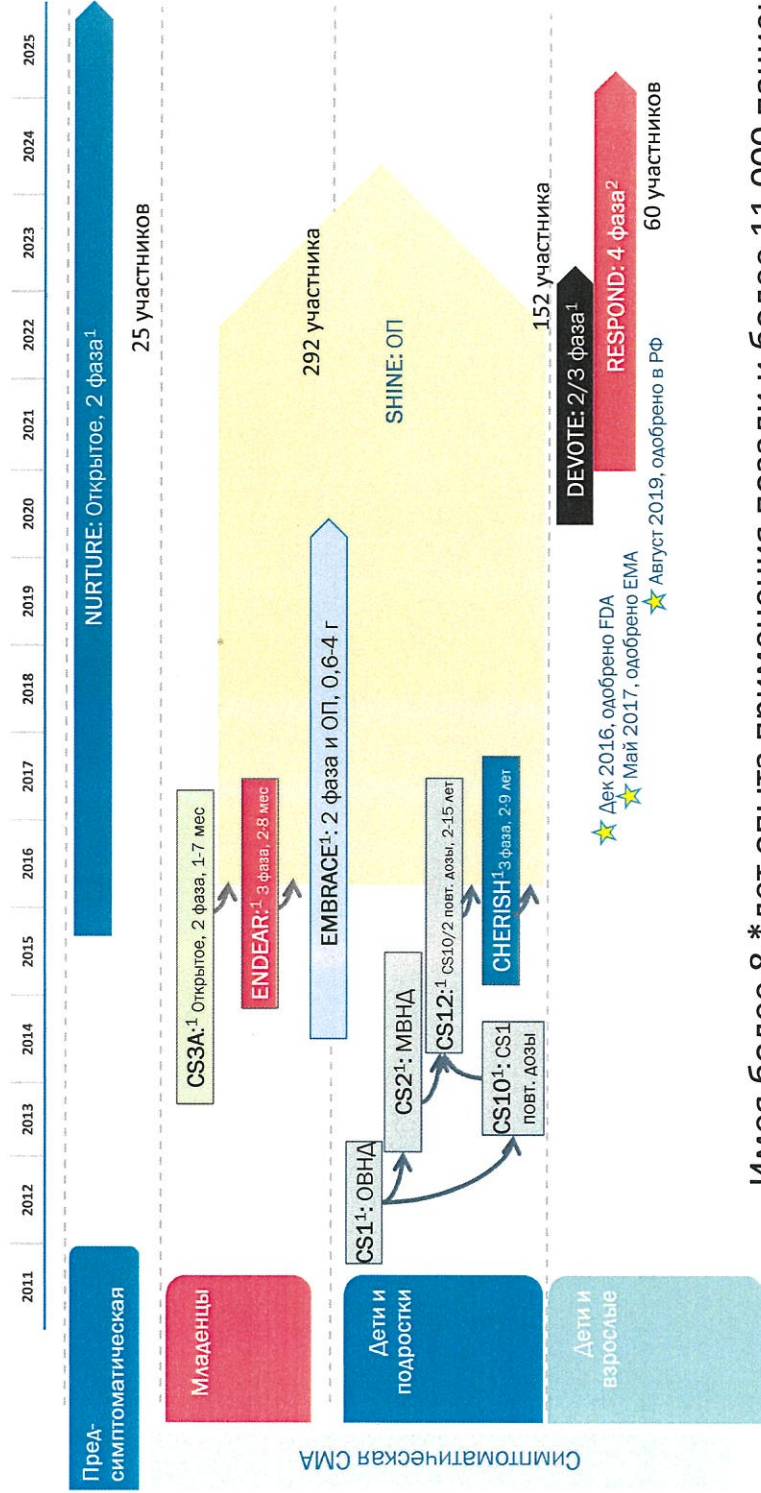
# Нусинерсен, обзор клинических данных и практического опыта

# Нусинерсен – механизм действия

- СМА обусловлена мутациями (обычно гомозиготной делецией) в гене *SMN1*, что приводит к низкому уровню экспрессии белка *SMN1*
- Приблизительно у 90% транскриптов гена *SMN2* отсутствует экзон 7<sup>1</sup>
- мРНК *SMN2* быстро разрушается и поэтому не может выполнять свою функцию<sup>2</sup>
- Нусинерсен представляет собой модифицированный 2'-O-2-метоксиэтилфосфориат антисмысловый олигонуклеотид (АСО)<sup>1</sup>
- АСО - короткие синтетические цепи нуклеиновых кислот длиной 8–50 п.н.<sup>1-3</sup>
- Связываются с РНК по принципу комплементарности<sup>1</sup>
- Нусинерсен **увеличивает количество транскриптов гена *SMN2*, содержащих экзон 7**, посредством:<sup>3,4</sup>
  - Конкурирует с гЯРП A1/2 за связывание с сайтом ISS-N1 в интроне 7
- Было показано, что нусинерсен увеличивает продукцию полноразмерных транскриптов мРНК и белка SMN как в мышинной модели СМА<sup>5,6</sup>, так и у пациентов с СМА.<sup>7</sup>



Программа клинических разработок препарата нусинерсен - более 500 участников в программе клинических исследований до 2025 года



Имея более 8 \* лет опыта применения позади и более 11 000 пациентов в реальной клинической практике в мире, препарат нусинерсен продолжает изучаться для пациентов разных возрастов и состояний.

1. CS1 (NCT01494701), CS2 (NCT01703988), CS10 (NCT01780246), CHERISH (NCT02292537), CS3A (NCT01839656), ENDEAR (NCT02193074), SHINE (NCT02594124), EMBRACE (NCT02462759), DEVOTE (NCT04089566), NURTURE (NCT02386553). Доступно на [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Дата обращения – май 2020.

# Оценка клинических исследований препаратов нусинерсен

Сравниваемый параметр	Enderg (CMA с ранним началом)	Cherish (CMA с поздним началом)
Уровень доказательности	Высокий	Высокий
Количество пациентов	121	126
Наличие группы контроля/сравнения	Да	Да
Продолжительность наблюдения	13 мес + до 5 лет открытая фаза	15 мес + до 5 лет открытая фаза
Достижение первичных и вторичных конечных точек исследования	Да, статистически и клинически значимо	Да, статистически и клинически значимо

<sup>1</sup> Приказ Минздрава России от 28.02.2019 г. № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовых форм клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации";

<sup>2</sup> R.S. Finkel et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-32;

<sup>3</sup> E Mercuri et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378:625-635;

**СМА с началом в младенческом возрасте (соответствует  
1 типу)**

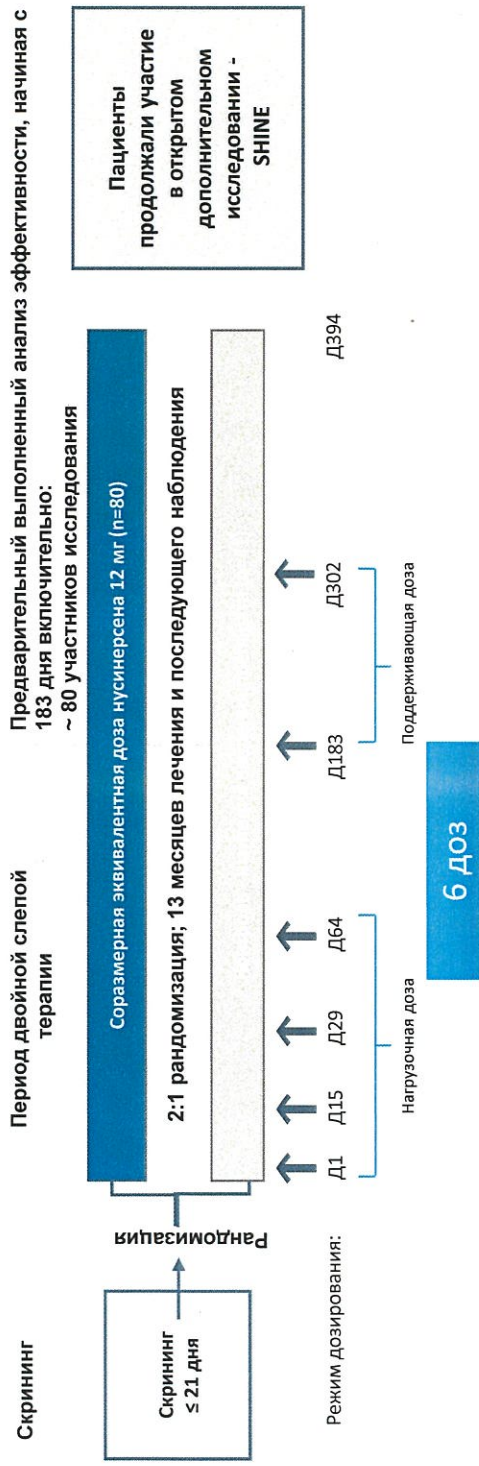
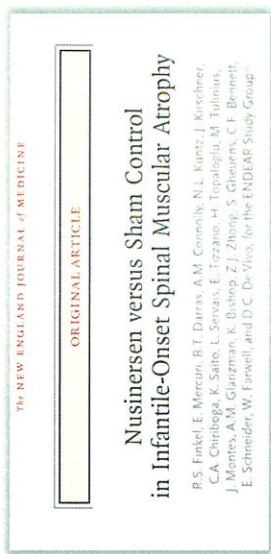
**Исследование ENDEAR**

# ENDEAR: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование имитацией введения препарата исследование 3 фазы у пациентов с СМА с началом в младенческом возрасте

## Первичные конечные точки:

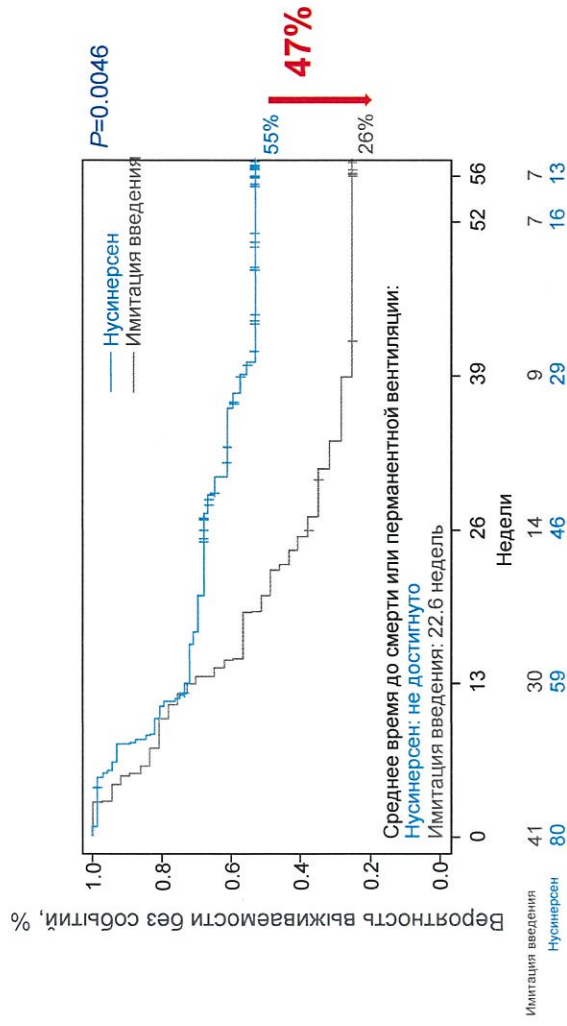
- Доля пациентов с ответом на терапию по шкале HINE
- Выживаемость без событий

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination



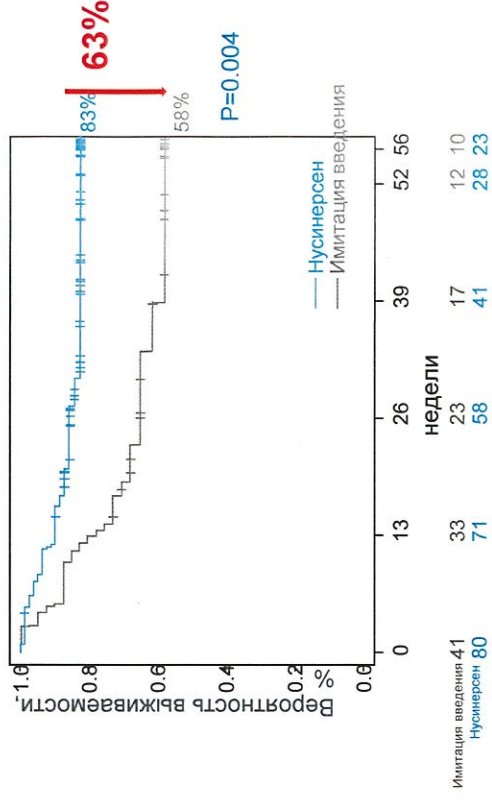
## ENDEAR: Выживаемость без событий и общая выживаемость Снижение риска смерти или постоянной вентиляции легких на 47%

Конечная точка	Имитация введения	Нусинерсен
Смерть или перманентная вентиляция, n (%)	28 (68%)	31 (39%)
Жив и без вентиляции, n (%)	13 (32%)	49 (61%)



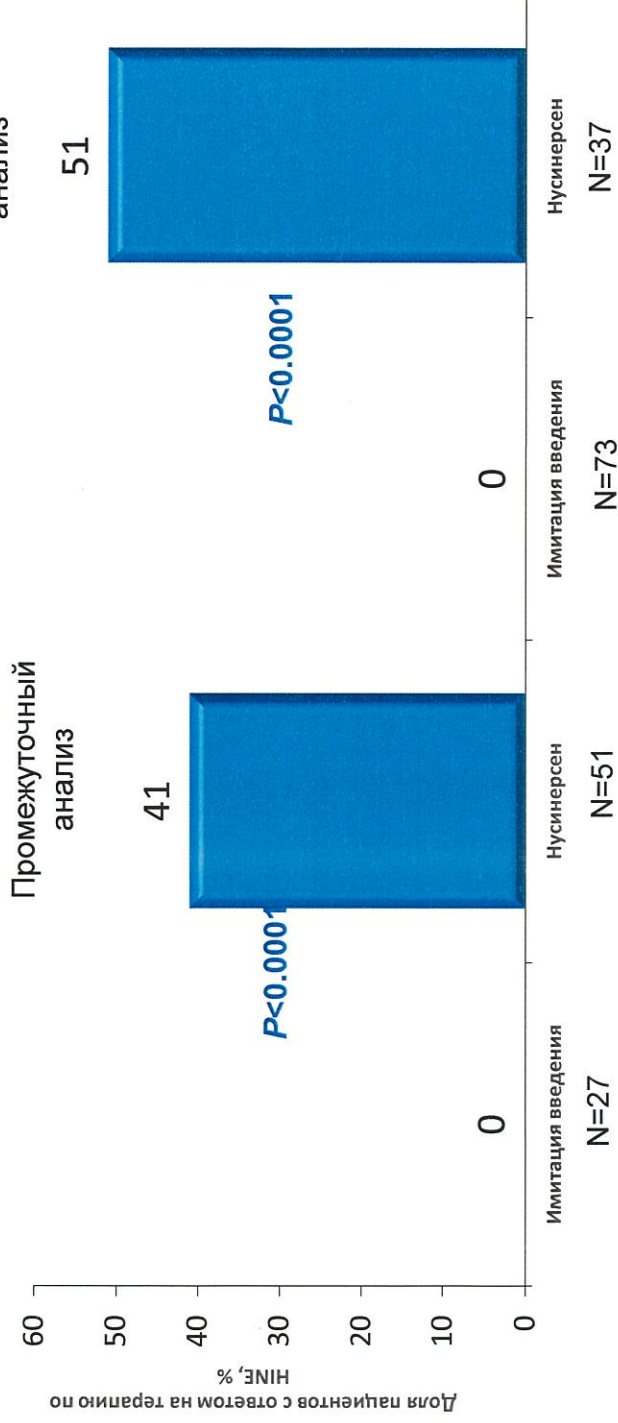
## ENDEAR: Выживаемость без событий и общая выживаемость Снижение риска смерти на 63%

Конечная точка	Имитация введения	Нусинерсен
Смерть, n (%)	16 (39%)	13 (16%)
Жив, n (%)	25 (61%)	67 (84%)



## ENDEAR: Доля пациентов с ответом на терапию\*

\*улучшение двигательных навыков по шкале HINE в 1 категории на 1 балл или на 2 балла для горизонтальных движений ногами и количество категорий с улучшениями превышает количество категорий с ухудшением

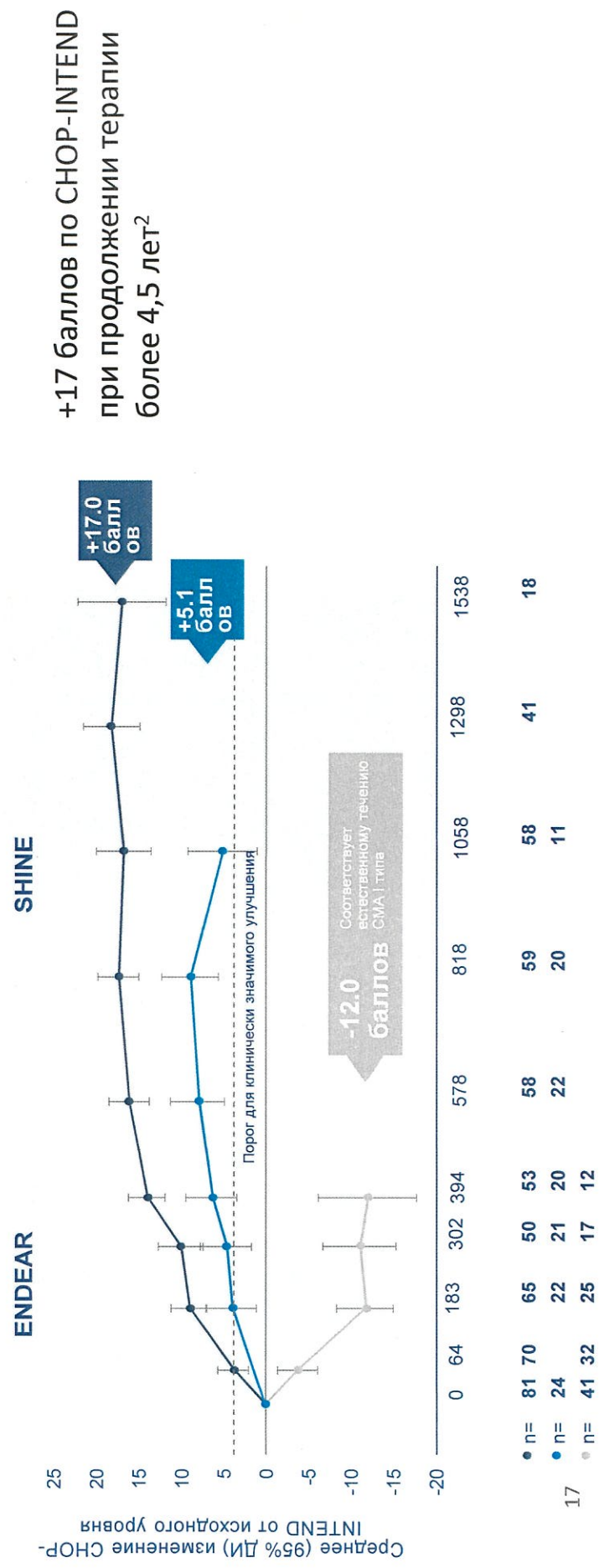


HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination

R.S. Finkel, Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy, N Engl J Med 2017;377:1723-32.



# Исследование SHINE - продолжение наблюдения пациентов из исследования ENDEAR (анализ 4,5 года)

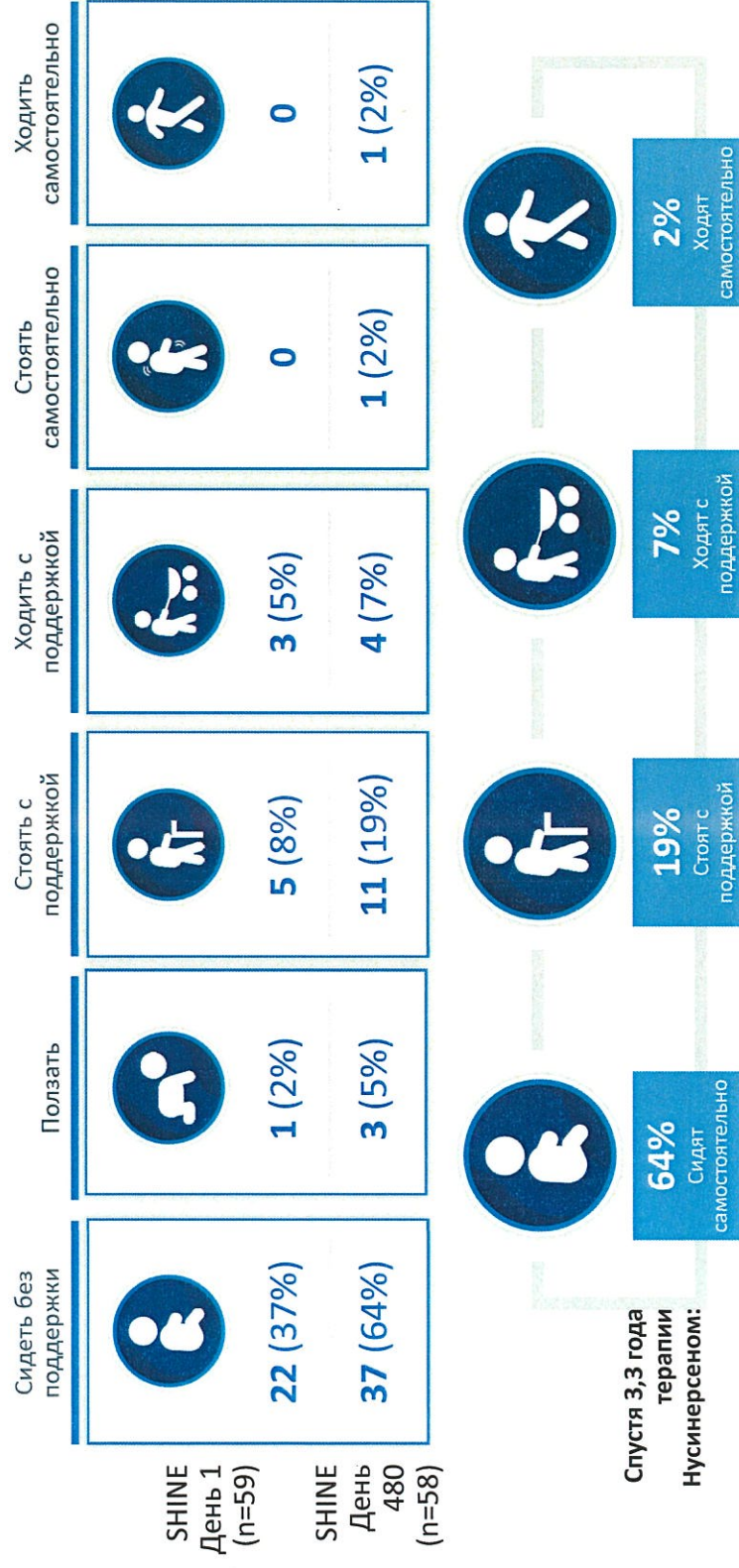


+17 баллов по SHOR-INTEND при продолжении терапии более 4,5 лет<sup>2</sup>

1. Chiriboga CA, et al. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study. P6.5-007. Presented at: 2020 American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; May 18, 2020.  
 2. Castro D, et al. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results From Longer-term Treatment From the Open label SHINE Extension Study. Presented at: 2020 American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; May 18, 2020.  
 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Спинраза, ЛП-005730, 28.02.2020

# Достижение моторных навыков при продолжающемся наблюдении в SHINE

Достижение этапов развития моторики ВОЗ среди участников, получавших Нусинерсен в ENDEAR и SHINE (среднее время от первой дозы Нусинерсена до дня 1 SHINE: 2,08 года)



СМА с поздним началом (соответствует 2/3 типу)

Исследование CHERISH

## Исследование CHERISH: двойное слепое рандомизированное контролируемое имитацией введения препарата исследование 3 фазы у пациентов с СМА с более поздним началом

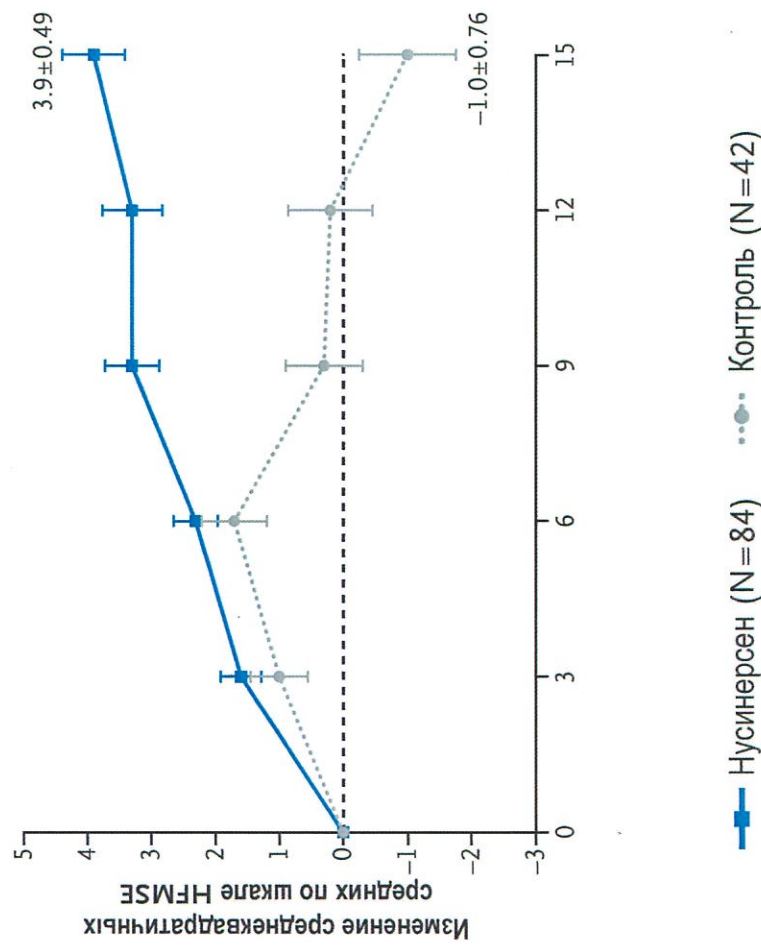
Размер выборки	126 пациентов
Нусинерсен	84 пациента
Имитация введения	42 пациента

Исходные характеристики	Нусинерсен - медиана (диапазон)	Контроль - медиана (диапазон)
Возраст, лет	4,0 (2-9)	3,0 (2-7)
Возраст манифестации, мес	10,0 (6-20)	11,0 (6-20)
Возраст постановки диагноза, мес	18,0 (0-48)	18,0 (0-46)

### Основные критерии включения:

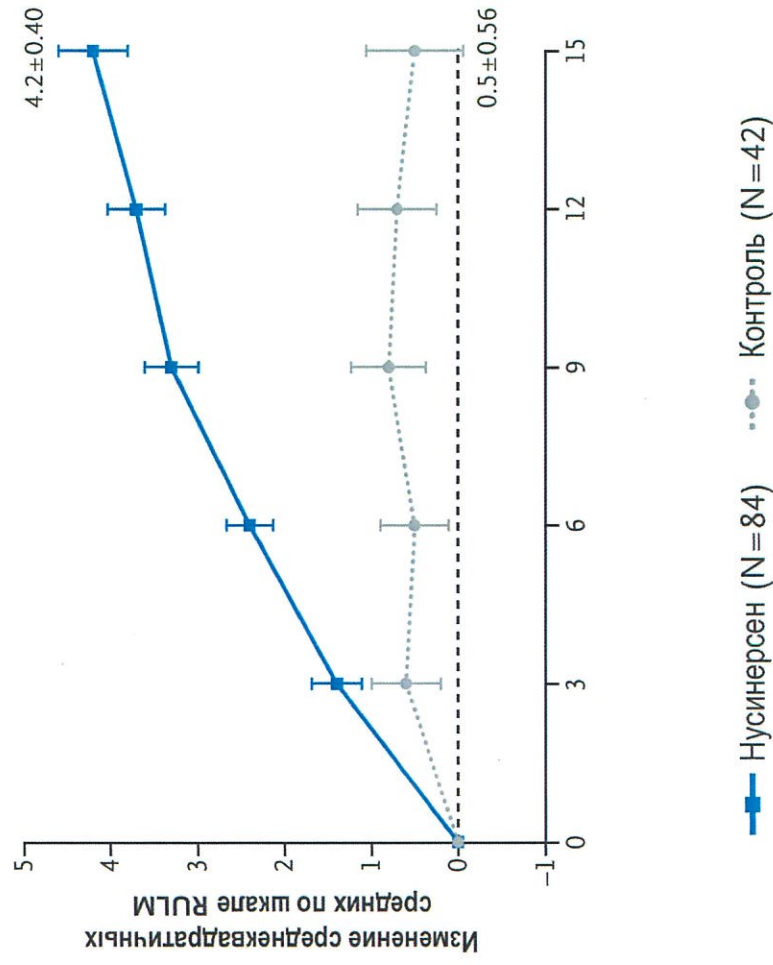
- возраст 2-12 лет
- 5q СМА
- возраст манифестации >6 мес

# Первичная конечная точка – изменение оценки по шкале HFMSSE (окончательный анализ) – достоверное улучшение в группе нусинерсена



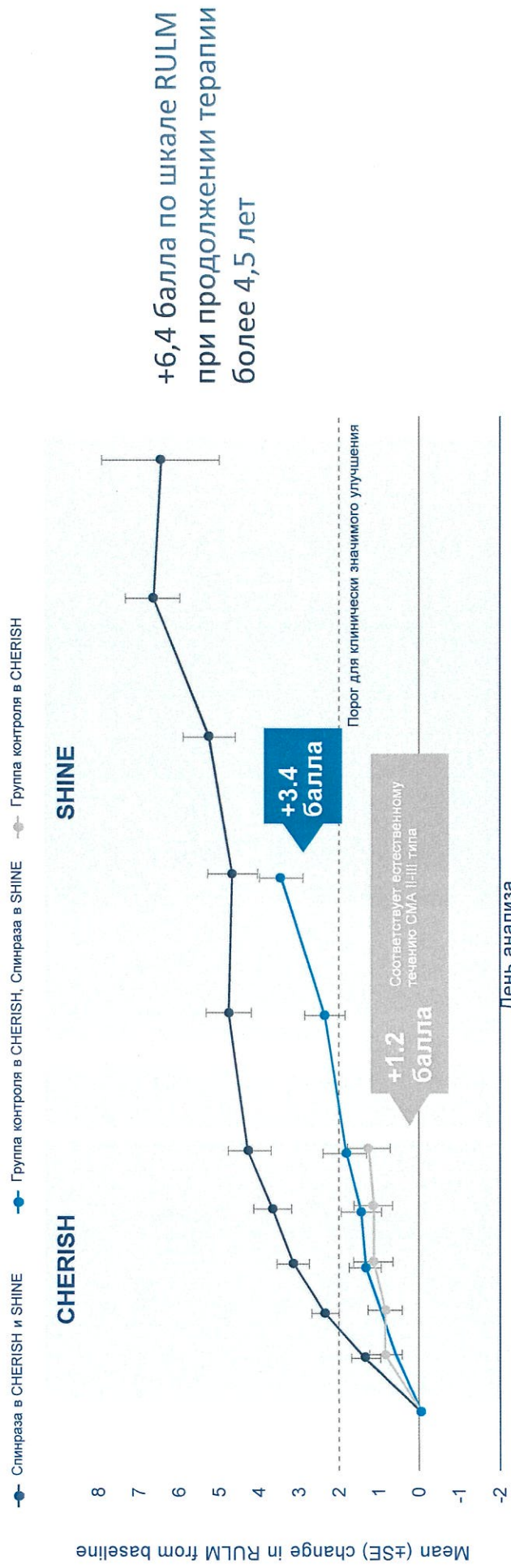
Оценка по шкале HFMSSE может составлять от 0 до 66, более высокие баллы указывают на лучшую двигательную функцию.  
HFMSSE = Hammersmith Functional Motor Scale  
E. Mercuri et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018; 378:625-635

## Изменение оценки по шкале RULM (окончательный анализ) – достоверное улучшение в группе нусинерсена



Показатели RULM варьируются от 0 до 37, более высокие показатели указывают на лучшую функцию.  
RULM = Revised Upper Limb Module  
E. Mercuri et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018; 378:625-635

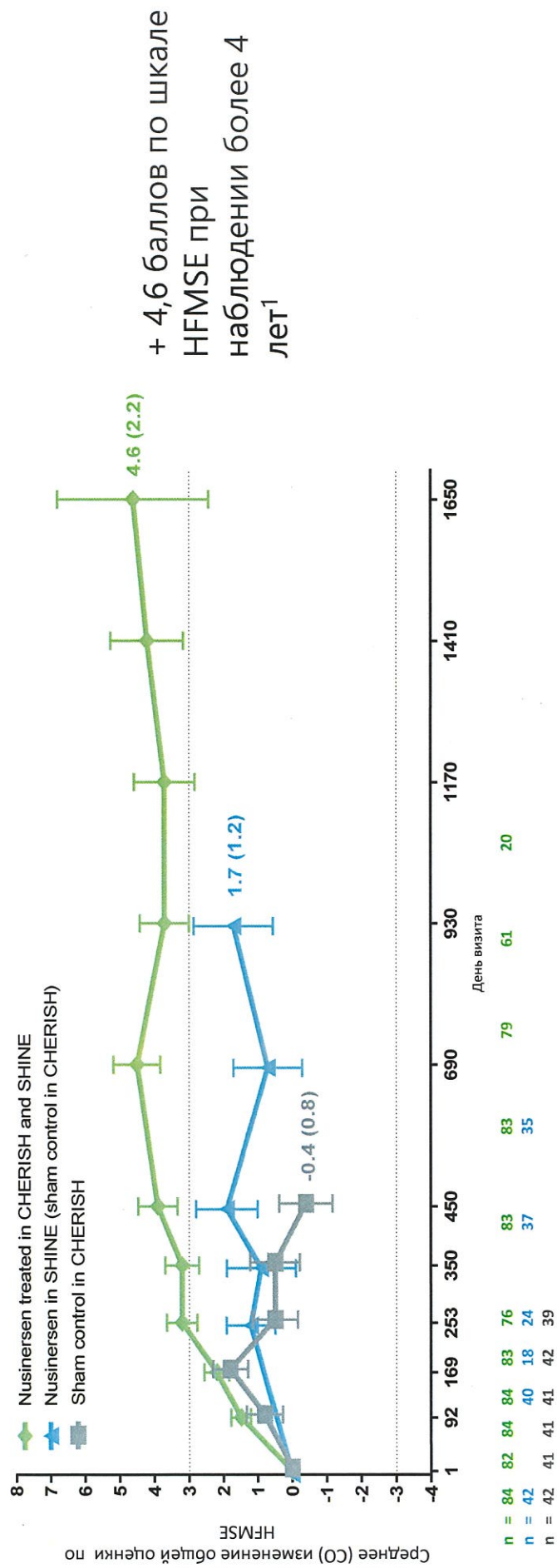
# Исследования SHINE - продолжение наблюдения пациентов из исследования CHERISH (анализ 4,5 года)



1. Chiriboga CA, et al. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study. P6.5-007. Presented at: 2020 American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; May 18, 2020.
2. Castro D, et al. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results From Longer term Treatment From the Open label SHINE Extension Study. Presented at: 2020 American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; May 18, 2020.

# Исследование SHINE - продолжение наблюдения пациентов из исследования CHERISH (анализ 4,5 года)

Изменение общей оценки по шкале HFMS в CHERISH/SHINE



1. Castro D et al. Longer-term Assessment of the Safety and Efficacy of Nusinersen for the Treatment of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Interim Analysis of the SHINE Study, 2018 AAN Poster ES.003 (SHINE)  
 \*со времени начала исследования CS1



## Безопасность

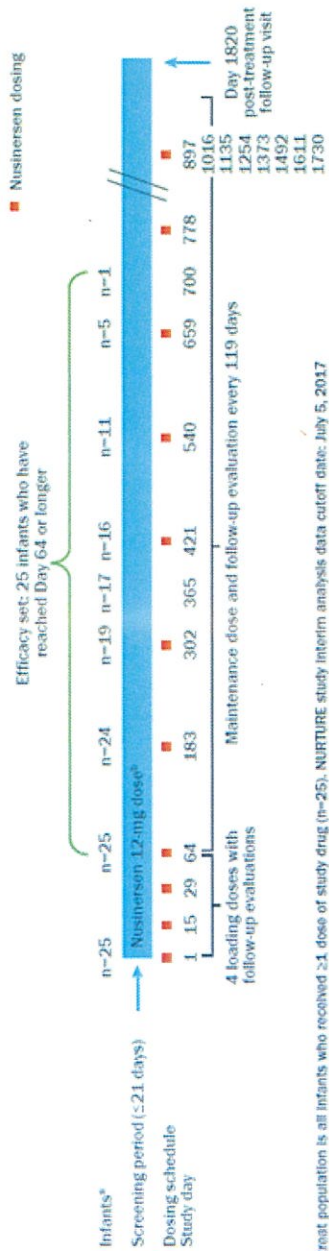
НЯ	Нусинерсен	Контроль
Любое НЯ	93%	100%
Любое тяжелое НЯ	5%	7%
Любое СНЯ	17%	29%
Выбывание или отмена по причине НЯ	0	0

НЯ, более частые в группе Нусинерсена	Нусинерсен	Контроль
Повышение температуры тела	43%	15%
Головная боль	29%	7%
Рвота	29%	12%
Боль в спине	25%	0%
Носовое кровотечение	7%	0%

Результаты исследования NURTURE:  
предсимптоматическая терапия СМА

# NURTURE

- Возраст ≤ 6 недель на момент первого введения препарата
- США, Австралия, Германия, Италия, Катар, Тайвань, Турция



Intention-to-treat population is all infants who received ≥1 dose of study drug (n=25). NURTURE study interim analysis data cutoff date: July 5, 2017

\*Infants who attended or had the opportunity to attend the visit

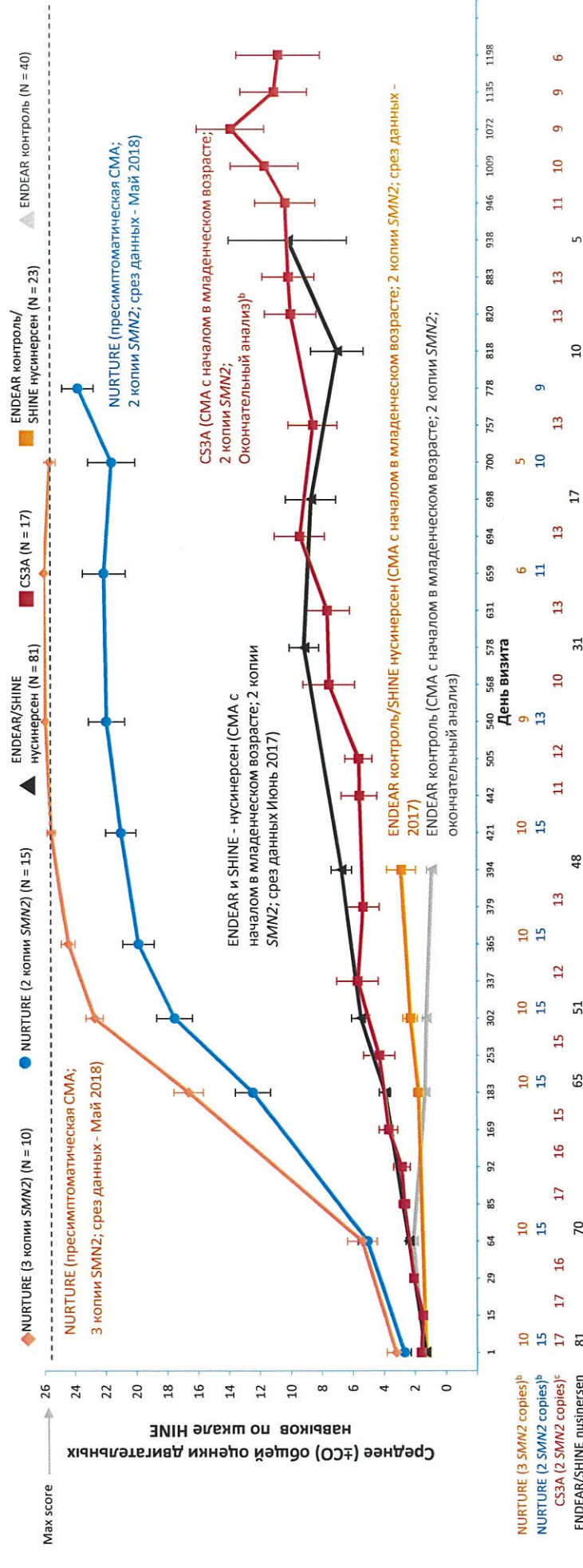
†Infants treated with nusinersen 12 mg; some infants received 12-mg scaled equivalent dose before the protocol being revised in March 2017

Выборка	25 младенцев
2 КОПИИ SMN2	n = 15
3 КОПИИ SMN2	n = 10

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553?term=NURTURE&cond=spinal+atrophy&rank=1>

De Vivo DC et al., Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study, Muscular Dystrophy Association Clinical Conference 2018 | March 11–14, 2018 | Arlington, VA, 40

# Наибольшее улучшение общей оценки двигательных навыков по разделу 2 шкалы HINE наблюдали у младенцев, которые в ходе исследования NURTURE получили нусинерсен на стадии СМА до развития клинической симптоматики









Дата среза промежуточных данных NURTURE: 15 мая 2018; дата среза данных интегрированного анализа ENDEAR-SHINE: 30 июня 2017. <sup>a</sup> Данные различных исследований не являются сравнительными. <sup>b</sup> HINE-2 оценивалась у участников NURTURE до Дня 778 исследования. <sup>c</sup> Данные на момент окончания исследования CS3A для подгруппы с 2 копиями SMN2 copies. Участники ENDEAR с 2 копиями SMN2 в популяции ITT. Приведены только данные при n ≥ 5. СМА, спинальная мышечная атрофия; HINE, Hammersmith Infant Neurological Examination Swoboda KJ, et al. Nusinersen in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of Spinal Muscular Atrophy(SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study. 23rd international conference of WMS, October 6, 2018. WMS 2018.

# Исследование NURTURE - Достижение навыков развития по ВОЗ и безопасность

## Достижение навыков участниками NURTURE

НЯ, связанные или возможно связанные с люмбальной пункцией у участников NURTURE<sup>1</sup>

Навыки	3 копии SMN2	2 копии SMN2
 Сидеть самостоятельно	10/10 (100%)	15/15 (100%)
 Стоять с поддержкой	10/10 (100%)	15/15 (100%)
 Ползать	10/10 (100%)	14/15 (93%)
 Ходить с поддержкой	10/10 (100%)	14/15 (93%)
 Стоять самостоятельно	10/10 (100%)	12/15 (80%)
 Ходить самостоятельно	10/10 (100%)	12/15 (80%)

НЯ, n (%)	Всего N = 25
Любые НЯ	25 (100)
Легкие	6 (24)
Умеренные	13 (52)
Тяжелые	6 (24)
Серьезные НЯ <sup>a</sup>	12 (48)
Прекращение лечения из-за НЯ	0
Серьезные НЯ, связанные с лечением	0
НЯ, связанные с лечением	0
НЯ, возможно связанные с лечением <sup>b</sup>	11 (44)

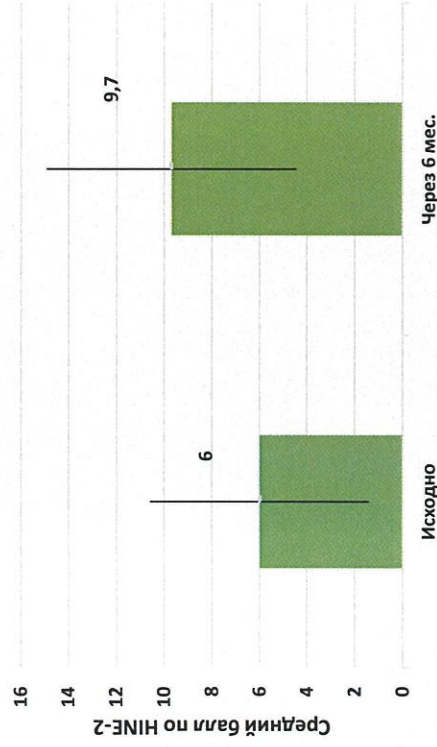
1. Swoboda KJ, et al; NURTURE Study Group. Nusinersen Effect in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of SMA: NURTURE Results. Presented at CureSMA clinical conference 2020, USA.

# Нусинерсен – программа расширенного доступа в России

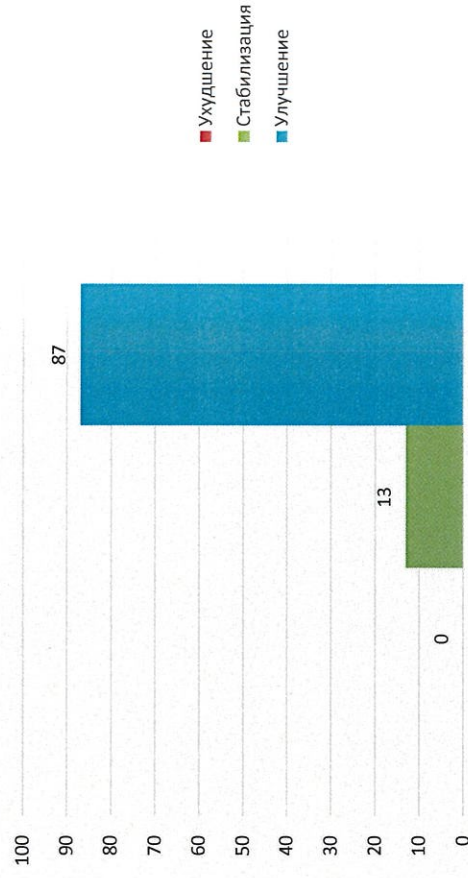
доступны результаты наблюдения 41 пациента, средний возраст манифестации - 4 мес, средний возраст при введении – 20 мес

Результаты программы в Российской Федерации коррелируют с результатами KI ENDEAR: Среднее изменение (+/- CO) по HINE-2 в ПРД РФ составило +3,7 балла за полгода терапии, 87% пациентов продемонстрировали улучшение моторных функций, 13% продемонстрировали стабилизацию<sup>1</sup>

Изменение баллов по HINE-2 (n=39):  
**+3,7 (±2,4) балла (p<0,001)**



Доля пациентов с клинически значимым ответом\* по шкале CHOP-INTEND % (n=30)<sup>1</sup>



1. Артемьева С.Б. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. Нервно-мышечные болезни. 2020;10(3):35-41. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41>

# Нусинерсен – безопасность по итогам программы расширенного доступа в России – не выявлено новых нежелательных явлений

доступны результаты наблюдения 41 пациента, средний возраст манифестации - 4 мес, средний возраст при введении – 20 мес

Результаты ПРД: безопасность за 6 мес.<sup>1</sup>

Нусинерсен : инструкция по медицинскому применению<sup>2</sup>

**Зарегистрированы нежелательные явления, связанные с проведением люмбальной пункции:**

- Головная боль
- Рвота
- Однократный подъем температуры
- Припухлость в области прокола
- Ликворея
- Постпункционный синдром

Нежелательные явления, в основном, разрешились самостоятельно.  
Их частота уменьшалась в ходе исследования.

Термин предпочтительного употребления MedDRA	СПИНРАЗА Категория частоты
Головная боль	Очень часто ( $\geq 1/10$ )
Рвота	Очень часто ( $\geq 1/10$ )
Боль в спине	Очень часто ( $\geq 1/10$ )

1. Артемьева С.Б. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. Нервно-мышечные болезни. 2020;10(3):35-41. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41>

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Спинраза, ЛП-005730, 28.02.2020

Рисдиглам (ЭВРИСДИ)



## Международная программа клинических исследований FISH

Каждое исследование по программе FISH разработано специально для того, чтобы расширить представления о безопасности и клинической эффективности рисидиплама в лечении широкого круга людей с СМА с учетом возраста и уровня моторных функций.<sup>1-4</sup>

Набор  
завершен



*firefish*

### СМА 1 ТИПА

от 1 до 7 месяцев

62

#### ЧАСТЬ 1

21 участник

Подбор дозы, безопасность, переносимость и движение/действие рисидиплама в организме

#### ЧАСТЬ 2

41 участник

Эффективность и безопасность рисидиплама

Набор  
завершен



*sunfish*

### СМА 2 ИЛИ 3 ТИПА

от 2 до 25 лет

231

#### ЧАСТЬ 1

51 участник

Подбор дозы, безопасность, переносимость и движение/действие рисидиплама в организме

#### ЧАСТЬ 2

180 участников

Эффективность и безопасность рисидиплама

Набор  
завершен



*jewelfish*

### СМА 1, 2 ИЛИ 3 ТИПА

от 6 месяцев до 60 лет

Старые средства лечения СМА

180 участников

ФЖ/ФД, безопасность и переносимость рисидиплама

Набор  
продолжается



*rainbowfish*

### ПРЕДСИМПТОМАТИЧЕСКАЯ СТАДИЯ СМА

от рождения до 6 недель

25 участников

Эффективность и безопасность рисидиплама

1. [ClinicalTrials.gov: NCT02913482 \(FIREFISH\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482). Доступно по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482> (по состоянию на январь 2020 г.).  
2. [ClinicalTrials.gov: NCT02908685 \(SUNFISH\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685). Доступно по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685> (по состоянию на январь 2020 г.).  
3. [ClinicalTrials.gov: NCT03032172 \(JEWELFISH\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172). Доступно по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172> (по состоянию на январь 2020 г.).  
4. [ClinicalTrials.gov: NCT03779334 \(RAINBOWFISH\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334). Доступно по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334> (по состоянию на январь 2020 г.).

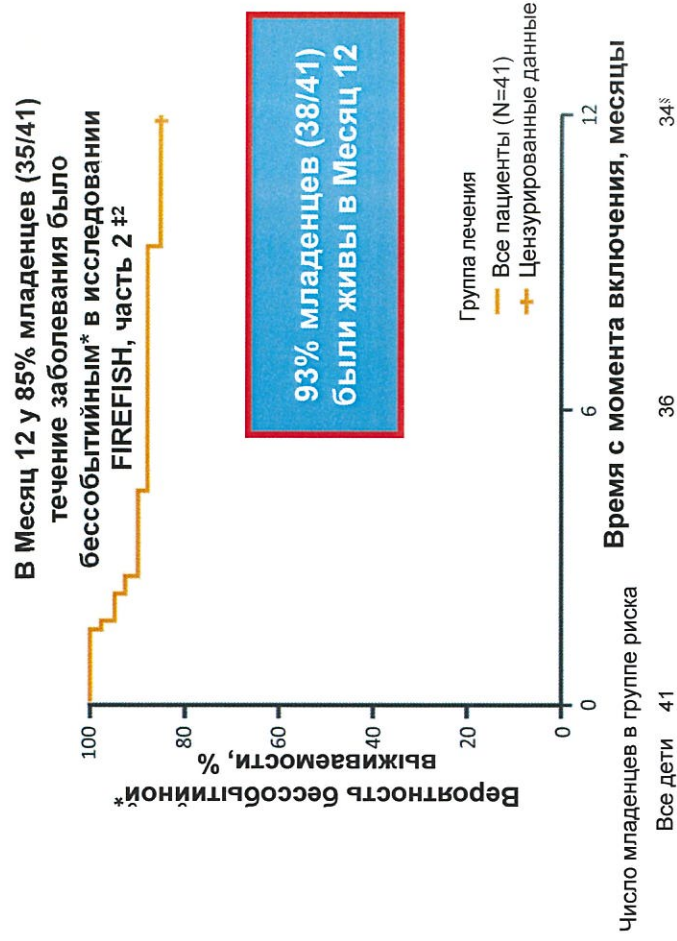
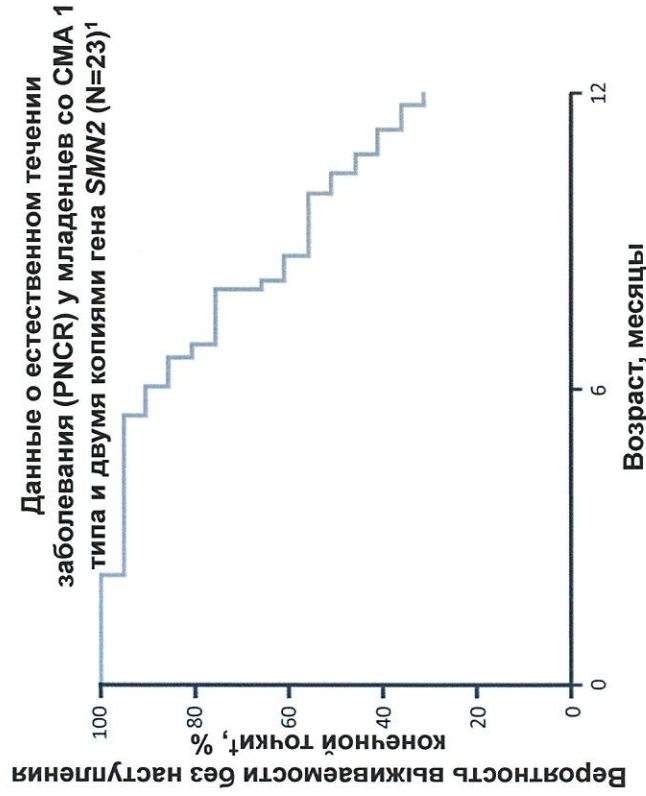
## Рисдиплам у пациентов со СМА 1 типа в КИ FIREFISH часть 2: характеристики на этапе включения в исследование характерны для СМА 1 типа

Характеристика	Рисдиплам (N = 41)
Медиана возраста на этапе включения, месяцы (диапазон)	5,3 (2,2–6,9)
Пол, n (%) Мужской Женский	19 (46) 22 (54)
Медиана продолжительности заболевания*, месяцы (диапазон) ≤3 месяцев, n (%) >3 месяцев, n (%)	3,4 (1,0–6,0) 14 (34) 27 (66)
Медиана оценки по шкале CHOP-INTEND (диапазон)	22,0 (8,0–37,0)
Медиана оценки по шкале HINE-2 (диапазон)	1,0 (0,0–5,0)

\* Продолжительность заболевания — это время между появлением симптомов и первым лечением.

CHOP-INTEND — тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у младенцев; HINE-2 — шкала оценки неврологического статуса детей младшего возраста, разработанная в больнице Хаммерсмит, модуль 2.  
Servais L et al. Представлено на онлайн-заседании, 28 апреля 2020 г.

# Рисдиплам у пациентов со СМА 1 типа в КИ FIREFISH часть 2: бессобытийная\* выживаемость значительно улучшилась у детей, получавших рисдиплам, по сравнению с детьми с естественным течением заболевания † 1,2



В исследовании естественного течения заболевания медиана возраста (МКР) наступления смерти или постоянной вентилиции у детей с двумя копиями гена SMN2 составляла 10,5 (8,1–13,6) месяцев<sup>1</sup>

Дата окончания сбора данных: 14 ноября 2019 г. \*Бессобытийность в исследовании FIREFISH — это выживаемость без постоянной вентилиции (т.е. отсутствие трахеостомии или ВПАР ≥16 часов в сутки непрерывно в течение >3 недель или непрерывной интубации >3 недель, в отсутствие или после разрешения острого обратимого состояния); †Выживаемость без наступления конечной точки в исследовании естественного течения заболевания — выживаемость при отсутствии необходимости неинвазивной вентилиции не менее 16 часов в сутки в течение по меньшей мере 2 недель; ‡ Из шести детей, у которых течение заболевания не было «бессобытийным», трое нуждались в постоянной вентилиции, а трое умерли; § Один младенец выполнил визит в Месяц 12 на несколько дней раньше и, следовательно, еще не прошел 12-месячный период с момента включения на момент окончания сбора данных. ВПАР — двухфазная вентилиция с положительным давлением в дыхательных путях; МКР — межквартильный размах; PNCr — клиническое исследование нервно-мышечных заболеваний у детей; ген SMN — ген выживаемости мотонейрона. 1. Finkel R et al. *Neurology* 2014;83:810–817; 2. Servais L et al. Представлено на онлайн-заседании, 28 апреля 2020 г.

В FIREFISH, часть 2, в Месяц 12 среднее время достижения смерти или постоянной вентилиции не оценивалось из-за отсутствия событий<sup>2</sup>

## Рисдиплам у пациентов со СМА 1 типа в КИ FIREFISH часть 2: 29% младенцев (12/41) могли сидеть без поддержки в течение 5 секунд в Месяц 12<sup>†1</sup>



BSID-III, положение сидя без опоры в течение 5 секунд в Месяц 12	Рисдиплам (N = 41)
Младенцы, способные сидеть без опоры, в Месяц 12, n (%) 90% ДИ	12 (29,3) (17,84–43,07)
P-значение <sup>‡</sup> (Критерий эффективности = 5%)	<0,0001

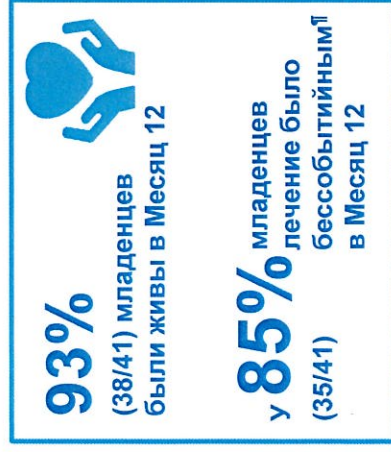
**Без лечения дети со СМА 1 типа никогда не смогут сидеть без опоры<sup>2</sup>**

Дата окончания сбора данных: 14 ноября 2019 г. \* Первичная конечная точка считалась достигнутой, если хотя бы шесть участников достигли способности сидеть без поддержки в течение 5 секунд, <sup>†</sup> В соответствии с оценкой по пункту 22 шкалы оценки крупной моторики BSID-III; <sup>‡</sup> Точный биномиальный критерий.

BSID-III — Шкала общей моторики Бейли по оценке развития младенцев, третья редакция; ДИ — доверительный интервал.

1. Servais L et al. Представлено на онлайн-заседании, 28 апреля 2020 г.; 2. Munsat T & Davies K. *Neuromuscul Disord* 1992;2:423–428.

## Рисдиклам у пациентов со СМА 1 типа в КИ FIREFISH часть 2: Сводные результаты



\*Критерий эффективности=5%; точный биномиальный критерий; †По оценке по шкале CHOP-INTEND; ‡Критерий эффективности=12%; точный биномиальный критерий; §По оценке по шкале HINE-2; ¶Бессобытийность в исследовании FIREFISH — это выживаемость без постоянной вентиляции (т.е. отсутствие трахеостомии или ViPAR ≥16 часов в сутки непрерывно в течение >3 недель или непрерывной интубации >3 недель, в отсутствие или после разрешения острого обратимого состояния).  
‡ViPAR - двухфазная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях; BSID-III — шкала Бейли для оценки развития младенцев и детей раннего возраста, третья редакция; CHOP-INTEND — тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при неврологических заболеваниях у младенцев; HINE-2 — шкала оценки неврологического статуса детей младшего возраста, разработанная в Больнице Хаммерсмит, модуль 2. Servais L et al. Представлено на онлайн-заседании, 28 апреля 2020 г.

## Рисдиплам у пациентов со СМА 2 и 3 типа в КИ SUNFISH часть 2: пациенты в возрасте от 2 до 25 лет с клиническими характеристиками, отражающими популяцию больных в реальной клинической практике

	Рисдиплам (n=120)	Плацибо (n = 60)	Всего (N=180)
Возраст проявления симптомов, месяцы, среднее значение (CO)	14,1 (8,4)	18,5 (21,1)	15,5 (14,1)
Сколиоз, n (%)			
Да	76 (63,3)	44 (73,3)	120 (66,7)
Искривление >40 градусов	34 (28,3)	23 (38,3)	57 (31,7)
Операция по лечению сколиоза перед скринингом, n (%)*			
Да	29 (24,2)	17 (28,3)	46 (25,6)
Нет	63 (52,5)	33 (55,0)	96 (53,3)
Запись отсутствует	28 (23,3)	10 (16,7)	38 (21,1)
Общий балл MFM32, среднее значение (CO)	45,48 (12,09) <sup>†</sup>	47,35 (10,12) <sup>‡</sup>	46,11 (11,46) <sup>§</sup>
Общий балл RULM, среднее значение (CO)	19,65 (7,22) <sup>  </sup>	20,91 (6,41) <sup>¶</sup>	20,06 (6,97) <sup>**</sup>
Общий балл HF MSE, среднее значение (CO)	16,10 (12,46)	16,62 (12,09)	16,27 (12,30)

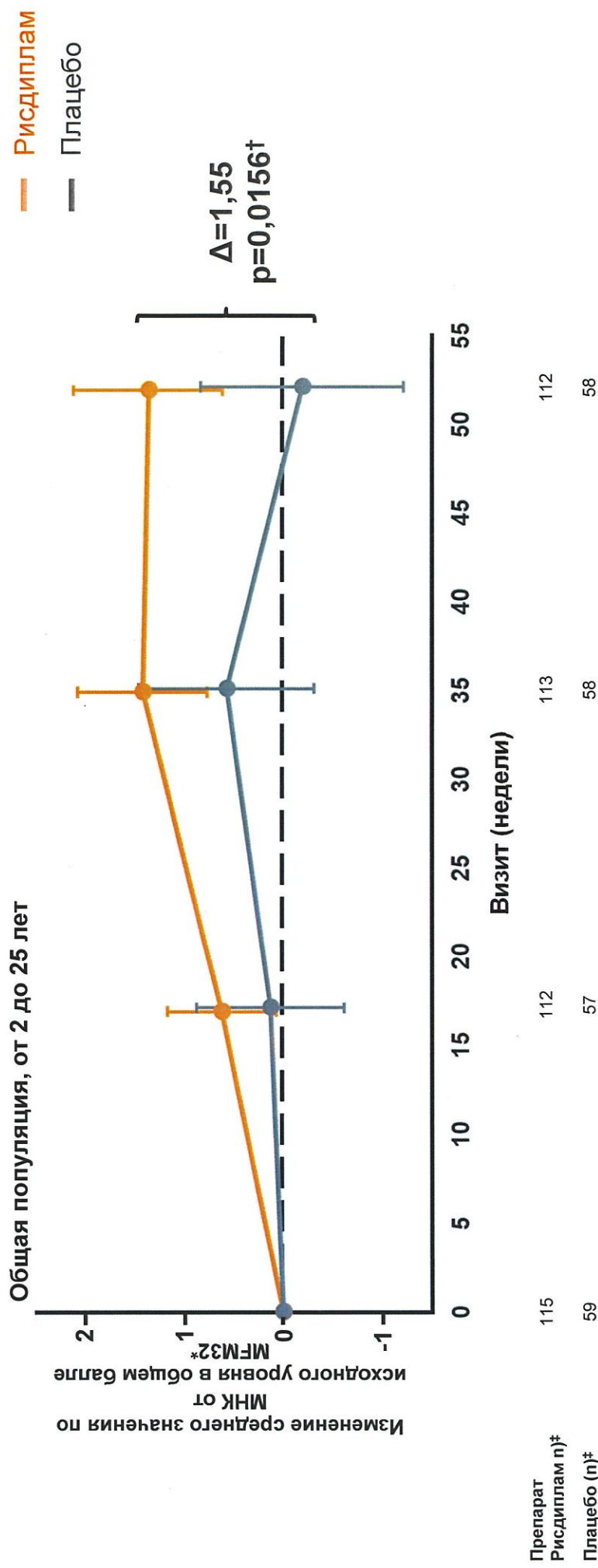
\* Вопрос о перенесенной операции перед скринингом не является обязательным и, следовательно, некоторые данные отсутствуют;

† n=115; ‡ n=59; § n=174; || n=119; ¶ n=58; \*\* n=177.

• Дата прекращения сбора данных: 06 сентября 2019 г. Популяция пациентов согласно назначенному лечению.

• HF MSE = Шкала Функциональной Двигательной Активности Хаммерсмита - Расширенная; MFM32 = Шкала оценки двигательной функции, состоящая из 32 заданий; RULM = Пересмотренный модуль оценки верхних конечностей; CO = Стандартное отклонение.

## Рисдиплам у пациентов со СМА 2 и 3 типа в КИ SUNFISH часть 2: общее изменение MFM32 от базового уровня было значительно больше у пациентов, которые получили препарат Рисдиплам, по сравнению с плацебо

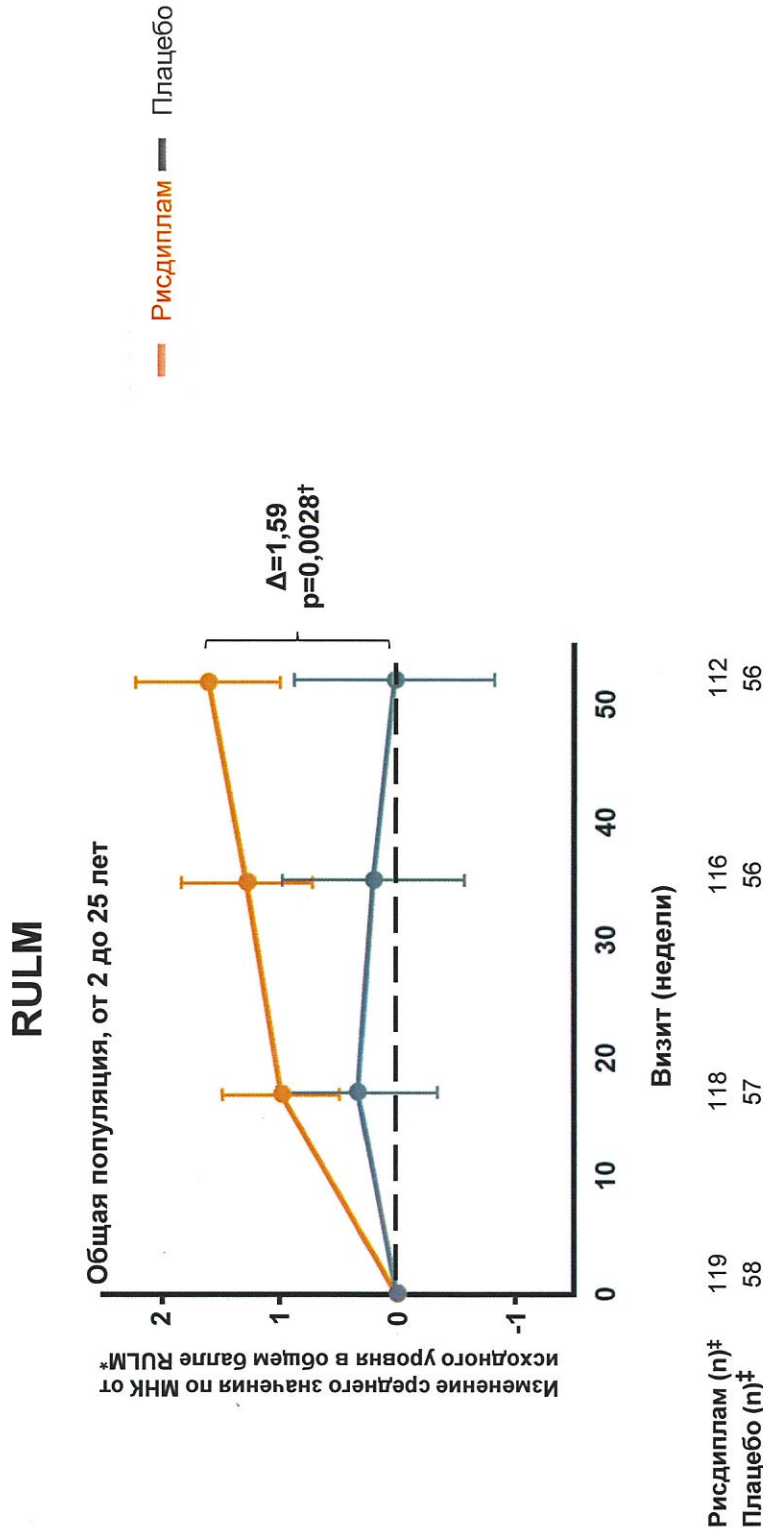


● +/- 95% доверительный интервал. \* Смешанная модель для повторных измерений, нескорректированное значение p при уровне значимости 5%. † Количество пациентов с применимыми результатами = количество пациентов с доступным общим баллом (результатом) в соответствующих временных точках.

● Группа пациентов согласно назначенному лечению. Дата прекращения сбора данных: 6<sup>го</sup> сентября 2019 г.

● МНК = Метод наименьших квадратов; MFM32 = Шкала оценки двигательной функции, состоящая из 32 заданий

## Рисдиплам у пациентов со СМА 2 и 3 типа в KI SUNFISH часть 2: Общее изменение RULM от исходного уровня было значительно больше у пациентов, которые получали препарат Рисдиплам, по сравнению с плацебо



● +/- 95% доверительный интервал. <sup>†</sup> Смешанная модель для повторных измерений, нескорректированное значение p при уровне значимости 5%. <sup>‡</sup> Количество пациентов с применимыми результатами = количество пациентов с доступным общим баллом (результатом) в соответствующих временных точках.

● Группа пациентов согласно назначенному лечению. Дата прекращения сбора данных: 06 сентября 2019 г.

● HFMSSE = Расширенная Шкала Функциональной Двигательной Активности Хаммерсмита - Расширенная; MНК = Метод наименьших квадратов; RULM = Пересмотренный модуль оценки верхних конечностей.



## Рисдиплам у пациентов со СМА 1 типа в КИ SUNFISH часть 2: Сводные результаты



Баллы MFM32 и RULM показали, что препарат Рисдиплам значительно улучшил двигательную функцию через 12 месяцев по сравнению с плацебо



Рисдиплам повысил степень самостоятельности в повседневной жизни, согласно новой модели измерений SMAIS



Никакие события по безопасности, связанные с лечением, не привели к досрочному прекращению исследования SUNFISH. Часть 2.



Препарат Рисдиплам является первым терапевтическим средством, которое показало положительные результаты в базовом плацебо-контролируемом исследовании в широкой популяции детей, подростков и взрослых в поддержке и потенциальном обеспечении самостоятельности двигательной деятельности у пациентов с СМА 2 типа и неходячих пациентов с СМА 3 типа



● MFM32 = Шкала оценки двигательной функции, состоящая из 32 заданий; RULM = Пересмотренный модуль оценки верхних конечностей.

● Чтобы получить доступ к графикам и данным, представленным в настоящей презентации, просканируйте QR-код с помощью приложения для считывания QR-кодов.

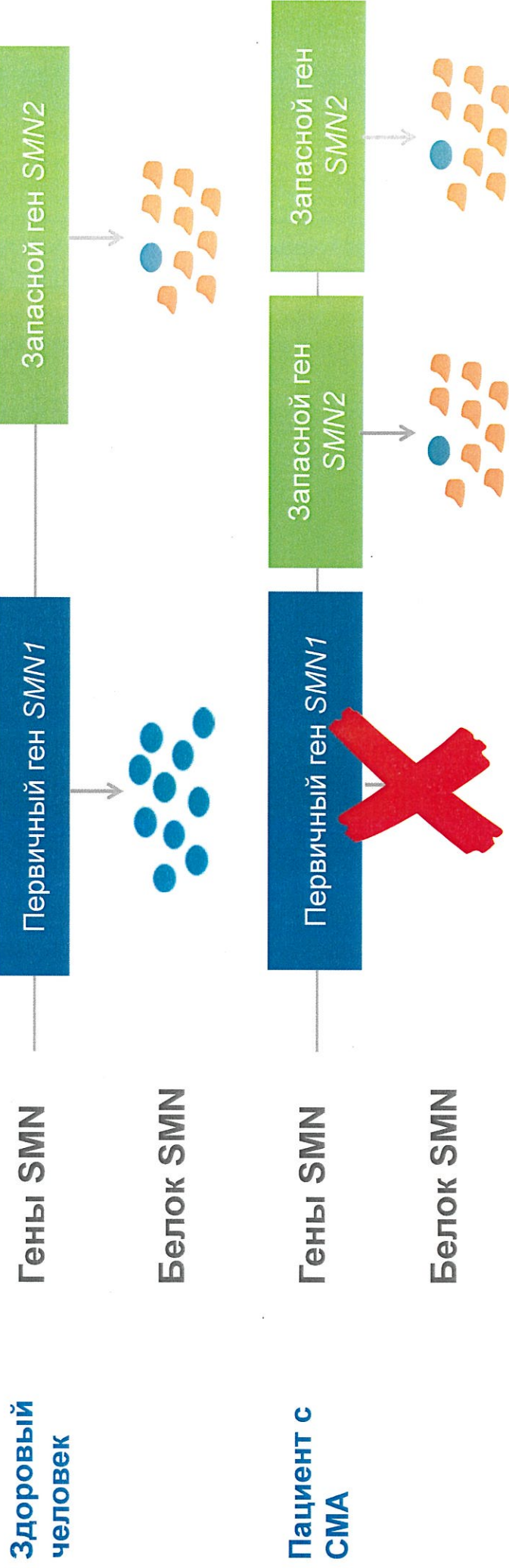
● Примечание: за загрузку данных может взиматься дополнительная плата. Расходы могут быть высокими, если вы пользуетесь своим смартфоном за рубежом. Пожалуйста, проверьте свой тариф мобильной передачи данных или свяжитесь с поставщиком услуг мобильной связи для получения более подробной информации. Также с этими данными можно ознакомиться по ссылке: <https://bit.ly/2QBFrrl>

○

○

Онасемноген абепарвовек (Золгенсма)

# Генетические аспекты спинальной мышечной атрофии: роль SMN1 и SMN2 в продукции белка SMN

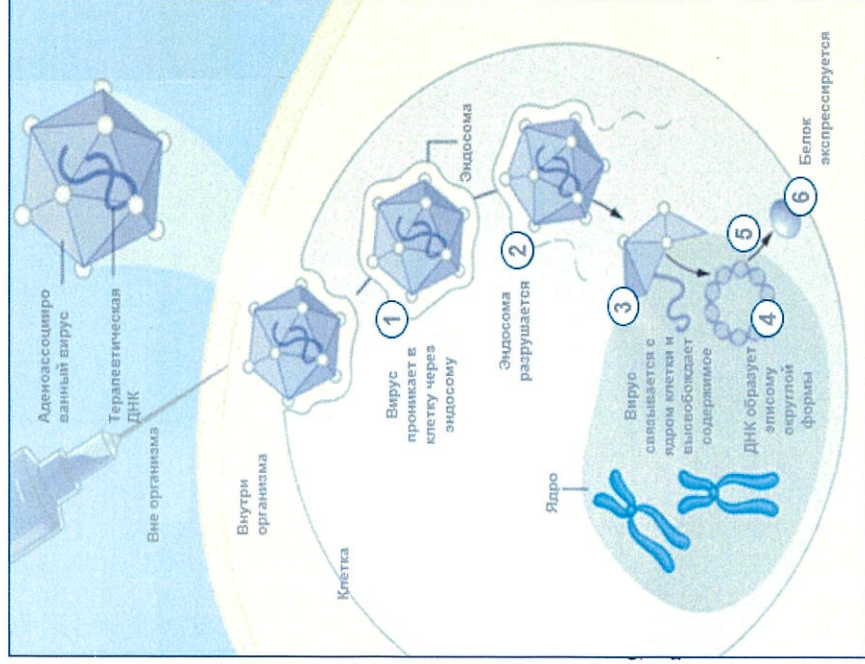


**Генотерапевтический препарат онамсеноген абепарвовек замещает функцию гена SMN1**

Обозначения:

- Белок SMN (Blue circle)
- Нефункциональный белок SMN (Orange shape)

# Механизм действия генотерапевтического препарата онасемноген абепарвовек (Золгенсма)<sup>1</sup>

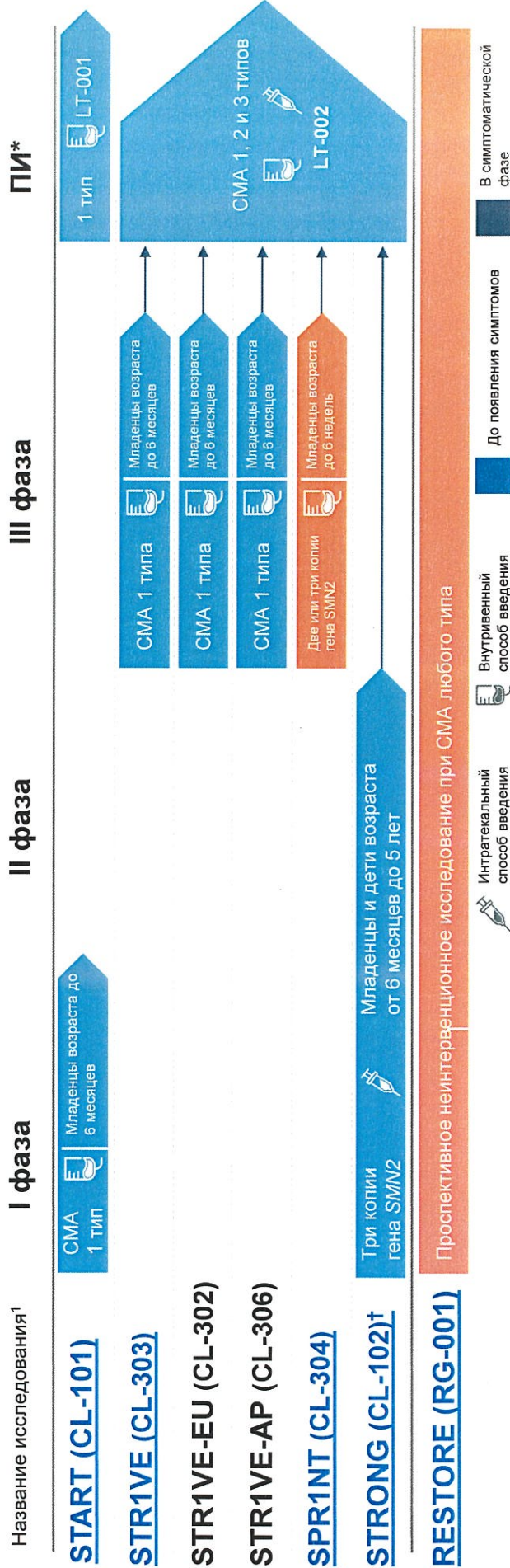


1. Аденоассоциированный вирус 9 серотипа, содержащий функциональную копию человеческого гена **SMN**, попадает в клетку путем образования эндосомы
2. Эндосома разрушается
3. Терапевтическая ДНК проникает в ядро клетки в виде двухцепочечной молекулы, готовой к транскрипции
4. Терапевтическая ДНК образует эписому округлой формы, расположенную вне хромосом
5. После активации промотора начинается транскрипция
6. Полученный транскрипт выходит из ядра и переносится в рибосому для трансляции (синтеза белка)

AAV — аденоассоциированный вирус, SMA — спинальная мышечная атрофия; SMN — белок выживаемости мотонейронов.

1. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf). 2. Nottmeischer M and Weber T. *Gene Ther.* 2012; 19(6): 649-58. 3. Saraiva J., Nobre R.J. and Pereira de Almeida L. *Central Release.* 2016; 241: 94-109. 4. NIH (2020). What are proteins and what do they do? Доступно по ссылке: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/howgeneswork/protein>. Дата обращения: май 2020 г.

# Программа клинических исследований препаратов онасемноген абепарвовек (Золгенсма)



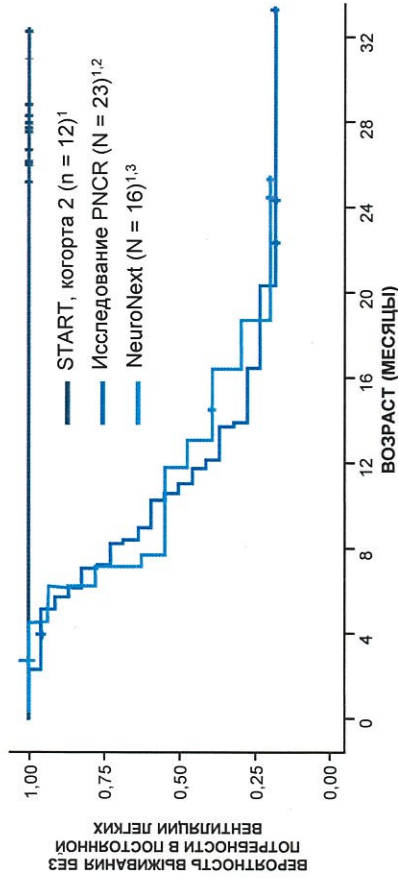
Идентификационные номера исследований в базе данных ClinicalTrials.gov: NCT03306277 (исследование STR1VE-CL-303), NCT02122952 (исследование STR1VE-CL-302), NCT03421977 (ПИ, исследование LT-001), NCT03381729 (исследование STRONG-CL-102), NCT03461289 (исследование STRONG-CL-102), NCT03037184 (исследование STR1VE-AP-CL-306), NCT03505099 (исследование SPR1NT-CL-304), NCT03421977 (исследование LT-001), NCT04042025 (исследование LT-002), NCT04174157 (протокол RESTORE).

1. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>

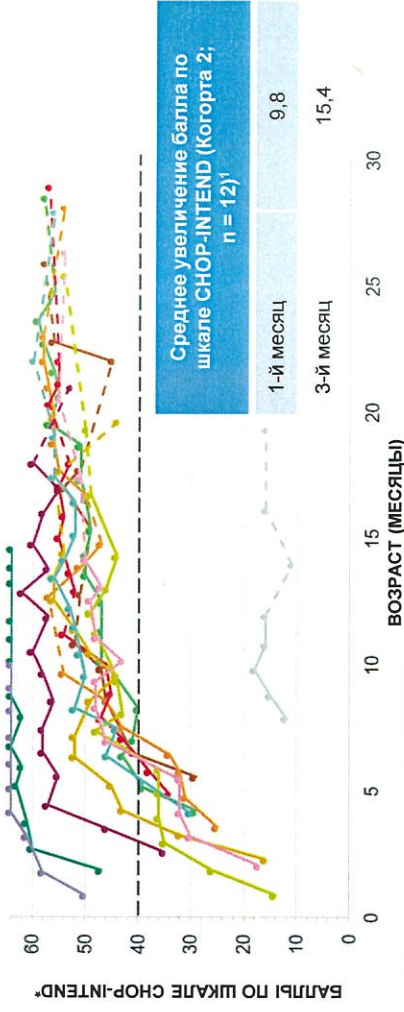
2. <https://www.novartis.com/news-media-releases/novartis-announces-axs-101-intrathecal-study-update>

# Результаты исследования START

У всех пациентов с SMA, включенных в исследование START, наблюдались симптомы заболевания, генетически подтвержденные биаллельные делеции в гене *SMN1* и только по две копии гена *SMN2* без известного генетического модификатора<sup>1</sup>. Когорта пациентов: **SMA 1-го типа в возрасте до 6 месяцев**.



**К концу 24-го месяца последующего наблюдения 100 % пациентов были живы и не нуждались в постоянной вентилиции легких<sup>1</sup>**



**Среднее увеличение количества баллов по шкале CHOP-INTEND в когорте 2, получившей терапевтическую дозу препарата, на момент окончания исследования (n = 12): 24,5 балла<sup>1</sup>**

\*Баллы по шкале CHOP-INTEND варьируются от 0 до 64, где более высокая оценка указывает на более развитую двигательную функцию. Черная пунктирная линия соответствует 40 баллам по шкале CHOP-INTEND. Данные изучения естественного течения болезни указывают на то, что у детей с SMA 1 типа не удается достичь / поддерживать балл по шкале CHOP-INTEND выше 40.<sup>2</sup> НЯ – нежелательное явление; CHOP-INTEND — Шкала оценки нейромышечных заболеваний у детей грудного возраста, разработанная Филадельфийской детской больницей; PNCR — Сеть клинических исследований нейромышечных заболеваний у детей; SMA – спинальная мышечная атрофия; SMN – белок выживаемости двигательных нейронов.

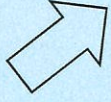
1. Finkel, R.S. и соавт. *Neurology* 2014;83:810–817 [и данные исследований PNCR]; 2. Kolb SJ, и соавт. *Ann Neurol* 2017;82:883–891; 3. Mendell, J.R. и соавт. *N Engl J Med* 2017;377:1713–1722.

# 35 пациентов получили Золгенсма (Онасемноген абепарвовек) в период 2019 - 2021 в России

**35**  
**российских пациентов**

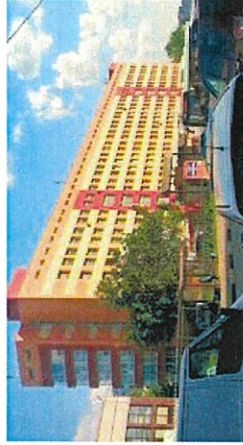


**26**  
пациентов получили Золгенсма за счет благотворительных сборов \*  
\* Включая 5 пациентов, получивших введение в США и 1 в Израиле



**9**  
пациентов получили Золгенсма в рамках программы управляемого доступа \*

# Центры генной терапии



## **НИКИ Педиатрии им. Вельтищева**

- 15 пациентов за счет благотворительных сборов
- 6 пациентов по программе управляемого доступа
- 2 иностранных пациента (1 боснийский и 1 сербский пациент)

Обособленное структурное подразделение "Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева" ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова



## **ОДКБ №1 г. Екатеринбург**

- 5 пациентов по программе управляемого доступа

ГБУЗ СО "Областная детская клиническая больница №1"



## **НМИЦ им. Алмазова**

- 4 пациента за счет благотворительных сборов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



## **НМИЦ Здоровья Детей**

- 1 пациент за счет благотворительных сборов

Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей  
Федеральное государственное автономное учреждение Министерства здравоохранения Российской Федерации