

К.С. Невмержицкая<sup>1</sup>, Е.Ю. Сапего<sup>1</sup>, Д.А. Морозова<sup>2</sup><sup>1</sup> Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Российская Федерация<sup>2</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

# Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепарвовета у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование

## Контактная информация:

Невмержицкая Кристина Сергеевна, заведующая неврологическим отделением ГАУЗ СО ОДКБ

Адрес: 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32, тел.: +7 (343) 231-92-73, e-mail: nks16@list.ru

Статья поступила: 05.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

**Обоснование.** Эффективность и безопасность онасемноген абепарвовета у больных со спинальной мышечной атрофией (СМА) продемонстрирована в нескольких клинических и наблюдательных исследованиях. Результаты генозаместительной терапии у российских пациентов со СМА остаются неизученными. **Цель исследования** — изучить безопасность и эффективность онасемноген абепарвовета у детей со СМА в реальной клинической практике. **Методы.** В исследование включали пациентов с проксимальной СМА 5q, получивших онасемноген абепарвовет. Диагноз верифицирован по биаллельной делеции экзона 7 гена SMN1. Назначение генозаместительной терапии проводили на основании решения консилиума врачей-неврологов при отсутствии антител к аденоассоциированному вирусу 9-го серотипа. Безопасность терапии оценивали по клиническим и лабораторным данным в стационаре (в течение не менее 7 сут) и амбулаторно (не менее 60 сут). Эффективность оценивали по шкале CHOP INTEND и освоению новых моторных навыков через  $\geq 6$  мес после начала лечения. **Результаты.** Результаты лечения изучены у 10 пациентов со СМА в возрасте 19 (15; 21) мес. В течение первой недели наблюдения у всех пациентов развилось не менее одного клинического события (гипертермия, рвота, вялость и/или жидкий стул), связанного с введением препарата. Повышение активности печеночных трансаминаз и моноцитоз зафиксированы у всех больных, тромбоцитопения — у 9, нейтропения — у 5, повышение концентрации тропонина I — у 3. В трех случаях потребовалось увеличить дозу перорального преднизолона до 2 мг/кг, в одном случае — дозу пульс-терапии дексаметазоном. Эффективность терапии через  $\geq 6$  мес по шкале CHOP INTEND отслежена у 2 больных (увеличение оценки на 32 и 19 баллов), освоение новых моторных навыков — у 8 пациентов (в 7 случаях отмечена положительная динамика). **Заключение.** Препарат онасемноген абепарвовет относительно безопасен и достаточно эффективен при применении в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, дети, онасемноген абепарвовет, безопасность, печеночные трансаминазы, эффективность, CHOP INTEND

**Для цитирования:** Невмержицкая К.С., Сапего Е.Ю., Морозова Д.А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепарвовета у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(6S):589–594. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2367

## ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы совершен значительный прорыв в лечении больных со спинальной мышечной атрофией (СМА) — заболеванием, при котором дефицит белка выживаемости мотонейронов (SMN) приводит к их необратимой дегенерации в спинном мозге и ядрах ствола головного мозга [1]. Сегодня разработаны и внедрены в практику несколько лекарственных препаратов для увеличения содержания SMN в мотонейронах. Особый интерес медицинского сообщества вызывает генозаместительная терапия больных со СМА с переносом гена, кодирующего белок SMN. Основу препарата для такой терапии — онасемноген абепарвовета — составляет аденоассоциированный вирусный вектор, содержащий функциональную копию гена SMN1 [2]. Препарат вводится однократно путем внутривенной инфузии и в дальнейшем, проникая через гематоэнцефалический барьер, достигает клеток-мишеней [3]. Эффективность

и безопасность терапии онасемноген абепарвоветом продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях, убедительно показавших преимущества генозаместительной терапии [4, 5]. Однако исследования генозаместительной терапии СМА в реальной клинической практике единичны [6, 7], а в отечественной практике отсутствуют вовсе. Необходимость таких исследований продиктована актуальностью получения сведений о безопасности генозаместительной терапии и о ее результатах в условиях облегчения доступа к терапии в будущем, в том числе и для разработки алгоритмов ее применения.

## Цель исследования

Целью данного исследования является изучение краткосрочной безопасности и эффективности онасемноген абепарвовета у детей со СМА в реальной клинической практике.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено сплошное ретроспективное когортное исследование безопасности и эффективности генозаместительной терапии.

### Условия проведения исследования

В исследование включали больных, госпитализированных в неврологическое отделение Областной детской клинической больницы (г. Екатеринбург) в период с 01 декабря 2020 по 20 августа 2021 г. Запланированные исходы у последнего пациента регистрировали не позднее 30 августа 2021 г. Молекулярно-генетические исследования для выявления биаллельной делеции в гене *SMN1* проведены в лаборатории Медико-генетического научного центра (г. Москва) или молекулярно-генетической лаборатории Республиканского медико-генетического центра (г. Уфа).

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

- Пациенты со СМА 5q.
- Назначение онасемноген абепарвовека.
- Информированное добровольное согласие законного представителя на проведение лечения и обследования.

Все участники имели генетически подтвержденный диагноз СМА, основанный на выявлении биаллельной делеции экзона 7 гена *SMN1* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [8]. В случае дебюта симптомов мышечной слабости в возрасте до 6 мес устанавливали СМА 1-го типа, при дебюте  $\geq$  6 мес жизни — СМА 2-го типа.

Назначение генозаместительной терапии проводили на основании решения консилиума врачей-неврологов. Препарат назначали при отсутствии антител к аденоассоциированному вирусу 9-го серотипа (AAV9) согласно инструкции по применению препарата [3]. Наличие антител к AAV9 в крови определяли методом

ELISA в лаборатории Viroclinics (Нидерланды). В соответствии с протоколом генозаместительной терапии за 24 ч до инфузии онасемноген абепарвовека вводили преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут [3]. Расчет дозы онасемноген абепарвовека проводили по формуле  $1,1 \times 10^{14}$  вирусных геномов на 1 кг массы тела пациента. Всю дозу препарата вводили внутривенно капельно в течение 1 ч [3].

### Критерии не включения

Не запланированы.

### Критерии исключения

Не запланированы.

### Целевые показатели исследования

#### Оценка безопасности терапии

Безопасность генозаместительной терапии оценивалась по клиническим событиям (любое ухудшение в состоянии здоровья больных, связанное, по мнению лечащего врача, с введением препарата) и лабораторным данным после введения онасемногена абепарвовека в стационаре в течение недели и на 7-е сут соответственно, далее — амбулаторно 1 раз в неделю в течение первого месяца наблюдения и далее — не реже 1 раза в 14 дней до достижения референсных значений всех показателей, но не менее 60 сут с момента введения препарата. Серьезными клиническими нежелательными явлениями считали состояния, которые привели к госпитализации и/или смерти пациента.

Лабораторный мониторинг безопасности включал исследование количества тромбоцитов, нейтрофилов, относительного содержания моноцитов, концентрации общего билирубина и тропонина I, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), протромбинового времени (табл. 1). Первый лабораторный контроль проводился в период госпитализации пациентов, дальнейшие

Kristina S. Nevmerzhitskaya<sup>1</sup>, Elena Yu. Sapego<sup>1</sup>, Daria A. Morozova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

## Short-Term Safety and Efficacy of Onasemnogene Apeparovvec in 10 Patients with Spinal Muscular Atrophy: Cohort Study

**Background.** The efficacy and safety of onasemnogene abeparovvec have been demonstrated in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in several clinical and observational studies. Gene replacement therapy results in Russian patients with SMA is not investigated yet. **Objective. The aim of the study** is to study the safety and efficacy of onasemnogene abeparovvec in children with SMA in real clinical practice. **Methods.** The study included patients with proximal 5q SMA administered with onasemnogene abeparovvec. Diagnosis was verified by biallelic deletion in the 7th exon of the *SMN1* gene. Gene replacement therapy was administered according to the decision of neurologists consensus in case of the absence of antibodies to the adeno-associated serotype 9 virus. The therapy safety was estimated via clinical and laboratory data from the hospital (at least 7 days) and from outpatient departments (at least 60 days). Efficacy was estimated via CHOP INTEND scale and mastering new motor skills  $\geq$  6 months after therapy onset. **Results.** Treatment outcomes were studied in 10 SMA patients aged 19 months (15; 21). All patients developed at least one clinical manifestation (hyperthermia, vomiting, lethargy and/or loose stool) associated with drug administration during the first week of follow-up. Increased hepatic transaminases activity and monocytosis was recorded in all patients, thrombocytopenia — in 9, neutropenia — in 5, increased troponin I concentration — in 3. In three cases it was necessary to increase the oral prednisolone dose of to 2 mg/kg, in one case — the dexamethasone pulse therapy dose. The therapy efficacy was monitored  $\geq$  6 months after therapy onset via the CHOP INTEND scale in 2 patients (scores increased by 32 and 19 points, respectively), and via mastering new motor skills in 8 patients (positive dynamics was noted in 7 cases). **Conclusion.** The onasemnogene abeparovvec is relatively safe and quite effective for using in real clinical practice. **Keywords:** spinal muscular atrophy, children, onasemnogene abeparovvec, safety, liver transaminase, efficacy, CHOP INTEND

**For citation:** Nevmerzhitskaya Kristina S., Sapego Elena Yu., Morozova Daria A. Short-Term Safety and Efficacy of Onasemnogene Apeparovvec in 10 Patients with Spinal Muscular Atrophy: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):589–594. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2367

**Таблица 1.** Лабораторные критерии побочных эффектов онасемноген абепарвовека  
**Table 1.** Laboratory criteria for onasemnogene abeparvovec side effects

| Показатели           | Критерии                      |
|----------------------|-------------------------------|
| Тромбоциты           | $< 120 \times 10^9/\text{л}$  |
| Нейтрофилы           | $< 1,3 \times 10^9/\text{л}$  |
| Моноциты             | $> 11\%$                      |
| Общий билирубин      | $> 20 \text{ ммоль}/\text{л}$ |
| АЛТ                  | $> 2 \text{ ВГН}$             |
| АСТ                  | $> 2 \text{ ВГН}$             |
| ГГТП                 | $> 92 \text{ Ед}/\text{л}$    |
| Тропонин I           | $> 1,0 \text{ нг}/\text{мл}$  |
| Протромбиновое время | $< 9,5 \text{ сек}$           |

*Примечание.* ВГН — верхняя граница нормы. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза. Пороговые значения приведены в соответствии с референсными значениями, принятыми в лаборатории Областной детской клинической больницы (г. Екатеринбург).

*Note.* UNL (ВГН) — upper normal level. ALT (АЛТ) — alanine transaminase; AST (АСТ) — aspartate transaminase; GGT (ГГТП) — gamma-glutamyltransferase. Threshold values are given according to reference range used in the laboratory of Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg).

исследования — в лабораториях по месту их проживания. Информация о безопасности терапии была получена из медицинской документации пациентов (протоколы лабораторных исследований).

Для выявления факторов, ассоциированных с более тяжелыми нежелательными явлениями по данным лабораторных исследований, пациенты были разделены на 2 группы по степени максимального повышения активности трансаминаз — АСТ и/или АЛТ — с показателями  $< 5/\geq 5$  ВГН. Группы сравнивали по антропометрическим показателям, возрасту, полу, характеристикам СМА.

#### Оценка эффективности терапии

До начала терапии и через  $\geq 6$  мес после лечения проводили оценку функционального статуса пациентов по шкале CHOP INTEND (Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders) [8]. Эффективность терапии онасемноген абепарвовеком также оценивали по освоению новых моторных навыков (способность удерживать голову, совершать повороты туловища, сидеть с поддержкой, сидеть независимо, стоять с поддержкой, стоять независимо), о которых законным представителям ребенка предлагалось сообщить в ходе свободной беседы по телефону или видеосвязи через  $\geq 6$  мес после введения препарата (оценку по шкале, неструктурированное интервью и расшифровку его результатов проводила К.С. Невмержицкая).

#### Статистические процедуры

##### Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводили.

##### Статистические методы

Для описания данных использовали пакет статистических программ STATISTICA, версия 10 (StatSoft Inc, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

#### Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристики выборки (групп) исследования

В период исследования для проведения генозаместительной терапии препаратом онасемноген абепарвовека было госпитализировано 10 пациентов со СМА в возрасте 19 (15; 21) мес. У шести детей была диагностирована СМА 1-го типа, у четырех больных обнаружено 2 копии гена SMN2 (табл. 2). Длительность заболевания от момента возникновения первых симптомов болезни до введения препарата составила 12,5 (9; 14) мес. Четверо детей до онасемноген абепарвовека получали терапию нусинерсеном. Медиана массы тела на момент начала терапии составила 9,3 (8,8; 10,3) кг.

### Оценка безопасности генозаместительной терапии

Все пациенты удовлетворительно перенесли процедуру внутривенного введения онасемноген абепарвовека. В первые 7 сут после инфузии у всех детей возникло хотя бы одно клиническое событие, связанное, по мнению лечащего врача, с введением препарата, в том числе гипертермия (38,2–39,4 °C) — у 9, рвота — у 7, снижение аппетита и ухудшение общего самочувствия — у 5, жидкий стул — у одного больного. В каждом случае продолжительность этих симптомов составила не более 3 сут, во всех случаях потребовалась симптоматическая терапия (жаропонижающие препараты — 9 больным, противорвотные средства — трем пациентам). Отслеживание клинических симптомов безопасности терапии проводилось весь период наблюдения за пациентами (медиана 7 (4; 8) мес), но ни в одном случае клинические события не повторялись.

Мониторинг лабораторных показателей безопасности проводился до полной нормализации всех исследуемых лабораторных параметров, его продолжительность составила 5 (4; 7) мес. У 9 из 10 пациентов мониторинг безопасности был завершен к моменту последнего среза данных. Наблюдение одного пациента было продолжено в связи с сохраняющейся повышенной активностью трансаминаз. У всех пациентов за время наблюдения отмечались изменения от 3 до 6 лабораторных показателей (табл. 3). Ранее других регистрировали тромбоцитоз

**Таблица 2.** Характеристика пациентов со СМА на момент начала терапии онасемноген абепарвовеком  
**Table 2.** Characteristics of SMA patients at onasemnogene abeparvovec therapy initiation

| №  | Пол | Тип СМА | Копии SMN2, абс. | CHOP INTEND, баллы | Возраст дебюта симптомов СМА, мес | Возраст, мес* | Масса тела, кг* |
|----|-----|---------|------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------|-----------------|
| 1  | Ж   | 2       | 3                | 22                 | 10                                | 23            | 11,5            |
| 2  | Ж   | 1       | 3                | 10                 | 5                                 | 18            | 8,8             |
| 3  | Ж   | 2       | 2                | 38                 | 10                                | 21            | 9,5             |
| 4  | Ж   | 2       | 2                | 34                 | 6                                 | 20            | 8,5             |
| 5  | М   | 2       | 3                | 43                 | 7                                 | 15            | 10,3            |
| 6  | М   | 1       | 3                | 18                 | 3                                 | 15            | 9,1             |
| 7  | Ж   | 1       | 3                | 6                  | 1                                 | 9             | 6,6             |
| 8  | М   | 1       | 3                | 20                 | 4                                 | 20            | 8,8             |
| 9  | Ж   | 1       | 2                | 24                 | 1                                 | 8             | 11,8            |
| 10 | М   | 1       | 2                | 47                 | 3                                 | 36            | 10,3            |

*Примечание.* Порядок пациентов в списке приведен согласно очередности проведения инфузии онасемноген абепарвовека. Ж — женский пол; М — мужской пол. СМА — спинальная мышечная атрофия. CHOP INTEND — Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders. <\*> — на момент начала генозаместительной терапии.

*Note.* The order of patients in the list is given according to the order of onasemnogene abeparvovec infusions. F (Ж) — female; M (М) — male. SMA (CMA) — spinal muscular atrophy. CHOP INTEND — Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders. <\*> — at the time of gene replacement therapy initiation.

**Таблица 3.** Лабораторные изменения у пациентов со СМА после инфузии онасемноген абепарвовека ( $n = 10$ )  
**Table 3.** Laboratory changes in SMA patients after onasemnogene abeparvovec infusion ( $n = 10$ )

| Показатель                   | Больные с отклонением показателя, абс. | Значение максимального отклонения | Время возникновения максимального отклонения, медиана (P25; P75) нед | Время нормализации показателя, медиана (P25; P75) нед |
|------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 9                                      | 79 (62; 103)                      | 1 (1; 2)   | 2 (2; 3)  |
| Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л | 5                                      | 1,06 (1,05; 1,09)                 | 3 (1; 7)   | 3 (2; 8)  |
| Моноциты, %                  | 10                                     | 21,4 (17,2; 25,4)                 | 1 (1; 2)   | 5 (3; 6)  |
| Общий билирубин, ммоль/л     | 0                                      | —                                 | —  | —   |
| АЛТ, Ед/л                    | 10                                     | 198,7 (104,0; 545,2)              | 3,5 (1; 5)   | 11,5 (4; 18)  |
| АСТ, Ед/л                    | 10                                     | 201,5 (153,0; 609,7)              | 3 (1; 5)   | 12 (4; 15)  |
| ГГТП, Ед/л                   | 0                                      | —                                 | —  | —   |
| Тропонин I, нг/мл            | 3                                      | 2,6 (2,0; 3,6)                    | 7 (4; 17)  | 18 (8; 22)  |
| Протромбиновое время, с      | 0                                      | —                                 | —  | —   |

*Примечание.* Значения показателей, принятые как пороговые, см. в табл. 1.  
*Note.* You can find threshold values in Table 1.

пению и моноцитоз. У 6 пациентов снижение количества тромбоцитов было выявлено уже при первом лабораторном контроле на 7-е сут после инфузии, при этом и нормализация данного показателя произошла раньше других. Тромбоцитопения не сопровождалась признаками кровоточивости и не потребовала дополнительной терапии. Наиболее существенными и длительными были изменения активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ, но не ГГТП). Различий в исходных характеристиках пациентов с разной максимальной активностью печеночных ферментов не обнаружено (табл. 4).

У двух пациентов было двухволновое повышение активности трансаминаз, когда после первого пика отмечен период снижения активности ферментов с последующим значимым повышением. Трем больным потребовалось увеличить дозу перорального преднизолона до 2 мг/кг на 3-й и 4-й нед после инфузии онасемногена абепарвовека в связи с повышением активности

АЛТ/АСТ  $\geq 10$  ВГН. Одному пациенту при обнаружении повышения активности АЛТ/АСТ  $> 28$  ВГН проведена пульс-терапия дексаметазоном в течение 5 сут со значительным снижением активности печеночных ферментов в последующем.

Общая продолжительность терапии глюкокортикостероидами (ГКС) у больных, у которых мониторинг безопасности был в запланированные сроки ( $n = 9$ ), составила 14 (10,5; 23) нед. Завершали такую терапию после снижения активности печеночных трансаминаз  $< 2$  ВГН. На фоне ГКС-терапии у всех пациентов показатели печеночных трансаминаз вернулись к норме.

Ни у одного пациента не выявлены клинические признаки недостаточности функций органов и систем организма. Не было отмечено ни одного серьезного клинического нежелательного явления, приведшего к госпитализации и/или смерти больного в период отслеживания исходов терапии.

**Таблица 4.** Исходная характеристика пациентов со СМА с разной максимальной активностью трансаминаз (АСТ и/или АЛТ) после инфузии онасемноген абепарвовета

**Table 4.** Baseline characteristics of SMA patients with different maximal transaminase activity (AST and/or ALT) after onasemnogene abeparvovec infusion

| Признак                            | Пациенты с АЛТ/АСТ < 5 ВГН, n = 3 | Пациенты с АЛТ/АСТ ≥ 5 ВГН, n = 7 |
|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Пол, м/ж                           | 3/0                               | 6/1                               |
| Возраст, мес                       | 15 (15; 36)                       | 20 (9; 21)                        |
| Масса тела, кг                     | 10,3 (9,1; 10,3)                  | 8,8 (8,5; 11,5)                   |
| Доза онасемноген абепарвовета, мл  | 57,0 (52,6; 57,2)                 | 48,7 (46,7; 63,3)                 |
| Тип СМА, 1/2                       | 2/1                               | 4/3                               |
| Копии SMN2, 2/3                    | 1/2                               | 3/4                               |
| Продолжительность ГКС-терапии, мес | 9 (7; 11)                         | 18 (12; 26)                       |

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды, продолжительность использования до начала генозаместительной терапии.

Note. GCS (ГКС) — glucocorticosteroids, usage period before gene replacement therapy initiation.

**Таблица 5.** Динамика основных моторных навыков через 6 мес после терапии онасемноген абепарвоветом

**Table 5.** Dynamics of basic motor skills 6 months after onasemnogene abeparvovec therapy

| № случая | Уровень двигательных возможностей |                                   |
|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|          | Исходно                           | Через ≥ 6 мес                     |
| 1        | Сидит с поддержкой                | Сидит без поддержки               |
| 2        | Контроль головы                   | Сидит с поддержкой                |
| 3        | Сидит с поддержкой                | Стоит с поддержкой                |
| 4        | Сидит с поддержкой                | Стоит с поддержкой                |
| 5        | Сидит без поддержки               | Стоит с поддержкой                |
| 6        | Контроль головы                   | Сидит с поддержкой                |
| 7        | Отсутствие двигательных навыков   | Отсутствие двигательных навыков   |
| 8        | Контроль головы                   | Сидит с поддержкой                |
| 9        | Контроль головы                   | Недостаточный интервал для оценки |
| 10       | Сидит с поддержкой                | Недостаточный интервал для оценки |

#### Оценка эффективности генозаместительной терапии

Исходно оценка двигательных функций по шкале CHOP INTEND составила 23 (18; 38) балла (подробнее см. табл. 2). Эффективность лечения по шкале CHOP INTEND в период ≥ 6 мес была отслежена у двух больных. Отмечено увеличение оценки на 32 (пациент № 3) и 19 баллов (пациент № 1) соответственно. В остальных случаях обследование больных было недоступно по причине отдаленности проживания и/или в связи с ограничениями в передвижении, связанными с распространением COVID-19.

Большинство детей до начала генозаместительной терапии могли сидеть (один — без поддержки), четверо могли только удерживать голову, у одного ребенка (пациент № 7) не было никаких двигательных навыков. Развитие моторных навыков в период ≥ 6 мес удалось отследить у 8 пациентов (возраст на момент введения генозаместительной терапии составлял от 15 до 23 мес), в 7 случаях зафиксировано формирование новых моторных навыков. Один ребенок (пациент № 7) не продемонстрировал новых двигательных возможностей, так как изначально имел очень низкий уровень двигательной активности в силу быстро прогрессирующего тяжелого течения СМА (табл. 5).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

Генозаместительная терапия препаратом онасемноген абепарвовет детей со СМА в условиях реальной клинической практики при краткосрочном наблюдении является относительно безопасной и достаточно эффективной у большинства пациентов.

##### Ограничения исследования

Представленная выборка исследования, состоящая из 10 участников, с продолжительностью наблюдения менее 1 года позволяет продемонстрировать наиболее частые и ранние нежелательные явления. Кроме того, проблемой может быть получение лабораторных данных из разных лабораторий, находившихся по месту жительства пациентов; динамику таких результатов сложно интерпретировать. Важно также отметить, что данные об эффективности терапии через ≥ 6 мес по шкале CHOP INTEND получены только для двух больных, по оценке моторных навыков — у восьми больных. Соответственно, этих сведений недостаточно для полной оценки эффективности терапии.

##### Интерпретация результатов исследования

В статье впервые представлены результаты применения онасемноген абепарвовета в реальной клинической

практике у 10 российских пациентов со СМА. Несмотря на иммунный ответ на AAV9 [9], который проявлялся в транзиторном увеличении печеночных трансаминаз, ни у одного из 10 пациентов в течение всего периода гиперферментемии не было замечено клинических признаков печеночной недостаточности. Не установлено дозозависимого эффекта терапии на степень активности трансаминаз, описанного ранее [6]. После курса ГКС-терапии показатели активности АЛТ и АСТ снизились до референсных значений у разных пациентов через 2–25 нед. Серьезных клинических нежелательных явлений при применении онасемноген абепарвовета зафиксировано не было. Кроме того, наблюдение показало значительную эффективность терапии: у 7 из 8 пациентов, длительность наблюдения которых после генозаместительной терапии составила не менее 6 мес, продемонстрировано значительное улучшение моторных навыков. Дальнейшее накопление данных в долгосрочном наблюдении пациентов с регулярной оценкой эффективности является ценным инструментом формирования профиля оптимального пациента для терапии онасемноген абепарвовета. Своевременность лечения сегодня — безоговорочный тренд, ведь данные клинических исследований и пилотных проектов на выявление СМА продемонстрировали, что наилучшие результаты болезнью-модифицирующая терапия дает у пациентов на досимптомной стадии: моторное развитие таких детей может практически не отличаться от их здоровых сверстников [10–12]. В связи с этим ранняя диагностика СМА, особенно до развития симптомов, при проведении неонатального скрининга, становится особенно актуальной.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генозаместительная терапия — многообещающий метод этиопатогенетического лечения СМА. Наш опыт

показал, что даже у пациентов старше 12 мес со СМА 1-го и 2-го типов терапия онасемноген абепарвоветом способна улучшить моторные навыки, обладая при этом достаточной безопасностью.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not declared.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**К.С. Невмержицкая** — спикер компании Novartis (чтение лекций для целевой аудитории).

**Е.Ю. Сапего** — спикер компании Novartis (чтение лекций для целевой аудитории).

**Д.А. Морозова** подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTEREST

**Kristina S. Nevmerzhtskaya** — speaker in Novartis (lecturing for target audience).

**Elena Yu. Sapego** — speaker in Novartis (lecturing for target audience).

**Daria A. Morozova** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

### ORCID

**К.С. Невмержицкая**

<https://orcid.org/0000-0003-0643-6094>

**Е.Ю. Сапего**

<https://orcid.org/0000-0002-2831-8243>

**Д.А. Морозова**

<https://orcid.org/0000-0002-6699-8040>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy — New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1–13. doi: 10.3233/JND-190424
- Al-Zaidy SA, Mendell JR. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Considerations for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1. *Pediatr Neurol.* 2019;100:3–11. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007
- Instructions for use of the drug onasemnogene abeparvovec. Available online: <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/zolgensma.pdf>. Accessed on September 9, 2021.
- Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, et al. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6:307–317. doi: 10.3233/JND-190403
- Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):834–841. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1272
- Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics.* 2020;146(3):e20200729. doi: 10.1542/peds.2020-0729
- Mathews KD, Iannaccone ST. Combination molecular therapies for spinal muscular atrophy: How much is enough? *Muscle Nerve.* 2021;63:279–281. doi: 10.1002/mus.27109
- Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации. — МЗ РФ; 2020. [Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya 5q: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ.)] Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_1). Ссылка активна на 25.12.2021.
- Naveed A, Calderon H. Onasemnogene Abeparvovec (AVXS-101) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(5):437–444. doi: 10.5863/1551-6776-26.5.437
- Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:38–43. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001
- Vill K, Kölbl H, Schwartz O, et al. One year of newborn screening for SMA — results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):503–515. doi: 10.3233/JND-190428
- De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):842–856. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007