Johnson & Johnson LLC

17, Krylatskaya str., bld. 2, Moscow, 121614
Tel.: (495) 580-77-77 Fax: (495) 580-78-78

121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 2
Тел.: (495) 580-77-77, Факс: (495) 580-78-78

Исх. № 1510-15119

«15» окт 2019 г.

Кому: Директору БФ «Семьи СМА»
Германенко О.Ю.
Куда: 115184, г. Москва, ул. Борисовские пруды, д. 48 корп. 2 кв. 211

Уважаемая Ольга Юрьевна,

Настоящим письмом я хотела бы в очередной раз выразить признательность работе организации «Семьи СМА» и Вам лично по представлению интересов пациентов со спинальной мышечной атрофией и их близких на территории России.

Регистрация препарата нусинерсен для лечения спинальной мышечной атрофии СМА – это безусловно важный шаг для доступа больных к патогенетическому лечению, и совместно с компанией Biogen мы стремимся сделать эту инновационную терапию доступной для российских пациентов и помочь им повысить качество жизни.

Для нас также важно, чтобы пациентское сообщество имело возможность получить информацию из надежных источников.

В ответ на Ваш запрос от 09.09.2019 мы подготовили ответы на наиболее часто возникающие вопросы, адресованные Вами от лица пациентского сообщества (см. Приложение 1).

С уважением,
Генеральный директор
Екатерина Погодина

Содержание настоящего письма и любых приложений предназначено исключительно для его адресата и может содержать конфиденциальную информацию, охраняемую в порядке, предусмотренном законом.

Johnson & Johnson LLC

17, Krylatskaya str., bld. 2, Moscow, 121614
Tel.: (495) 580-77-77 Fax: (495) 580-78-78

121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 2
Тел.: (495) 580-77-77, Факс: (495) 580-78-78

Приложение 1

1. **Общая информация о препарате Нусинерсен, пути его разработки, данных эффективности, имеющихся на настоящий момент. О состоянии и статусе препарата в России на сегодняшний момент**
   Препарат нусинерсен 16.08.2019 зарегистрирован в Российской Федерации, РУ ЛП-005730.
   В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

2. **О роли компании, функциях и ограничениях. Контактах, куда врачи наших пациентов смогут обращаться в случае необходимости получить разъяснения относительно лекарственного препарата Нусинерсен, а также контактах дистрибьютеров (если возможно), к которым могут обращаться лечебные учреждения по вопросам логистики.**
   Запросы медицинской информации специалисты сферы здравоохранения могут направлять в Янссен, группу фармацевтических компаний ООО «Джонсон & Джонсон». Запросы принимаются по e-mail: janreception@its.jnj.com

3. **Общая информация о препарате Нусинерсен, показания и противопоказания к применению. Кому показано применение препарата? Может ли препарат назначаться врачом любому больному с установленным диагнозом СМА или есть ограничения по возрасту и типу заболевания? Достаточно ли для назначения препарат клинически установленного диагноза СМА или необходима генетическая верификация диагноза?**
   Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 , раздел ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Препарат Спинраза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА).
   i. Раздел ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ.
   ii. В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

4. **Может ли препарат Нусинерсен применяться только у детей со СМА или также у взрослых? Может ли препарат применяться у детей, нуждающихся в длительной вентиляции легких или деформацией позвоночника (в том числе, с установленной металлоконструкцией)?**

Содержание настоящего письма и любых приложений предназначено исключительно для его адресата и может содержать конфиденциальную информацию, охраняемую в порядке, предусмотренном законом.

17, Krylatskaya str., bld. 2, Moscow, 121614
Tel.: (495) 580-77-77 Fax: (495) 580-78-78

121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 2
Тел.: (495) 580-77-77, Факс: (495) 580-78-78

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730,

i. Раздел ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Препарат Спинраза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА).
ii. Раздел МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ: Потенциальные сложности могут возникнуть при введении препарата пациентам в ранней возрастной группе и пациентам со сколиозом. По решению врача могут быть использованы ультразвуковой или иные визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спинраза.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

5. **Необходимо ли провести какие-либо особые дополнительные обследования перед применением препарата?**
Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 ,
   i. Раздел МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ:
   Тромбоцитопения и нарушения свертываемости крови
   Тромбоцитопения и случаи нарушения свертываемости крови, включая острую тяжёлую тромбоцитопению, наблюдались после подкожного или внутривенного введения других АСО. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателей свертываемости крови перед введением препарата Спинраза.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

6. **В связи с механизмом воздействия препарата – зависит ли эффективность препарата от количества копий SMN2 у больного (согласно данных исследований)? Необходимо ли знать точное количество копий SMN2 для применения Нусинерсен**?
Данная информация не приводится в инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730.
В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

7. **Каким образом препарат может помочь больному СМА? Эффективность препарата в клинических исследованиях и клинической практике? Какие ограничения согласно механизму действия препарата? Можно ли ждать влияния терапии только на двигательную функцию или он влияет также на состояние дыхательной системы?**
Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 ,

Содержание настоящего письма и любых приложений предназначено исключительно для его адресата и может содержать конфиденциальную информацию, охраняемую в порядке, предусмотренном законом.

17, Krylatskaya str., bld. 2, Moscow, 121614
Tel.: (495) 580-77-77 Fax: (495) 580-78-78

121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 2
Тел.: (495) 580-77-77, Факс: (495) 580-78-78

i. раздел МЕРЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Фармакодинамика
Фармакодинамические эффекты соответствуют биологическим эффектам нусинерсена.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

8. **Частота и режим применения препарата. С учетом необходимости длительного пожизненного применения препарата с определенной частотой – можно ли прерывать лечение на время и есть ли данные о последствиях таких перерывов в лечении и каким образом прерванная терапия может сказаться на состоянии пациента?**

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 , раздел СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

i. Режим введения препарата Спинраза:
   - в первый день лечения (день 0)
   - в 14, 28, 63 день лечения

   В случае задержки или пропуска введения дозы препарат Спинраза следует ввести как можно ранее, при этом интервал между дозами должен быть не менее 14 дней; далее следует продолжить введения с назначенной частотой.
   - Далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца.

   В случае задержки или пропуска введения дозы препарат Спинраза следует ввести как можно ранее, и далее продолжить введения с назначенной частотой. Препарат Спинраза должен применяться постоянно и длительно.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

9. **Препарат вводится интратекально. В каких ситуациях препарат технически не сможет быть введен пациенту? Могут ли рассматриваться иные способы введения препарата, если область для стандартного введения недоступна ввиду тяжелого сколиоза или установленной металлоконструкции?**

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 , раздел МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ:

i. Процедура люмбальной пункции
   Потенциальные сложности могут возникнуть при введении препарата пациентам в ранней возрастной группе и пациентам со сколиозом. По решению врача могут быть использованы ультразвуковая или иные визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спинраза.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

Содержание настоящего письма и любых приложений предназначено исключительно для его адресата и может содержать конфиденциальную информацию, охраняемую в порядке, предусмотренном законом.

17, Krylatskaya str., bld. 2, Moscow, 121614
Tel.: (495) 580-77-77 Fax: (495) 580-78-78

121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 2
Тел.: (495) 580-77-77, Факс: (495) 580-78-78

10. Существуют ли инструкции/публикации для оперирующих хирургов по установке металлоконструкций с оставлением «окна» в области, необходимой для введения препарата?

Данная информация не приводится в инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

11. Какие строгие противопоказания к применению препарата? Относительные противопоказания? В каких состояниях введение препарата лучше отложить?

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 , раздел ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ.

Раздел СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Не допускается проводить инъекцию на тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

12. Безопасны ли многократные интратекальные введения препарата?

Данная информация не приводится в инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

13. Обязательна ли анестезия при проведении терапии препаратом Нусинерсен? Какие виды анестезии достаточны и рекомендованы при проведении терапии? Можно ли проводить терапию без анестезиологического пособия?

Данная информация не приводится в инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

14. Какие побочные эффекты могут быть на фоне терапии препаратом Нусинерсен и каким образом можно с ними бороться (предупредить или скорректировать при возникновении)?

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 , раздел ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Оценка безопасности препарата Спинраза основывалась на результатах двух клинических исследований 3 фазы с участием младенцев (CS3B) и детей (CS4) со СМА, а также на результатах открытых исследований с участием младенцев с генетически

Содержание настоящего письма и любых приложений предназначено исключительно для его адресата и может содержать конфиденциальную информацию, охраняемую в порядке, предусмотренном законом.

диагностированной СМА до появления симптомов, а также младенцев и детей со СМА. Из 260 пациентов, получавших препарат Спинраза на протяжении максимум 4 лет, 154 пациента получали его в течение как минимум 1 года.

Нежелательные явления изложены по классам систем органов и согласно категориям частоты, основываясь на следующих определениях: очень часто (≥1/10); неизвестно (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Таблица 1: Нежелательные реакции, связанные с люмбальной пункцией, зарегистрированные в исследовании CS4 (поздняя манифестация СМА), наблюдавшиеся с частотой как минимум на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спинраза, по сравнению с пациентами из контрольной группы, получавшими плацебо

Класс систем органов MedDRA	Термин предпочтительного употребления MedDRA	Категория частоты в группе препарата Спинраза, n = 84
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*	Очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота*	Очень часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в спине*	Очень часто

*Нежелательные явления, которые расценивались как связанные с процедурой люмбальной пункции. Эти нежелательные явления могут быть расценены как проявления постпункционного синдрома.

Пострегистрационное применение

В пострегистрационном периоде применения препарата Спинраза выявлен ряд нежелательных реакций. У пациентов, которым препарат Спинраза вводился посредством люмбальной пункции, наблюдались серьезные инфекции, например, менингит. Также имелись сообщения о случаях гидроцефалии. Частота возникновения подобных реакций неизвестна, поскольку все они наблюдались в пострегистрационном периоде.

Описание серьезных нежелательных реакций

При введении препарата Спинраза посредством люмбальной пункции наблюдались нежелательные реакции. Большинство подобных реакций зарегистрировано в течение 72 часов после процедуры. Частота возникновения и степень тяжести подобных явлений соответствует прогнозируемой частоте нежелательных явлений, возникающих при выполнении люмбальной пункции. Серьезные осложнения люмбальной пункции, например, серьезные инфекции, в клинических исследованиях препарата Спинраза не наблюдались.

Содержание настоящего письма и любых приложений предназначено исключительно для его адресата и может содержать конфиденциальную информацию, охраняемую в порядке, предусмотренном законом.

Некоторые нежелательные явления, часто сопровождающие люмбальную пункцию (например, головная боль и боль в спине), невозможно оценить в популяции младенцев, которым вводится препарат Спинраза, ввиду ограниченных коммуникативных возможностей данной возрастной группы.

Иммуногенность

Иммуногенные реакции на нусинерсен изучались на 229 пациентах, у которых проводилась оценка образцов плазмы, взятых до и после начала введения препарата, на содержание антилекарственных антител (АЛА). В целом, частота формирования АЛА была низкой, лишь у 13 (6%) появились АЛА на фоне лечения, из них у 2 пациентов они были транзиторными, у 5 были охарактеризованы как персистирующие, а у 6 не были подтверждены. При этом не выявлено достоверное влияние формирования АЛА на клинический ответ, нежелательные явления или фармакокинетический профиль нусинерсена.

Раздел МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Процедура люмбальной пункции

Процедура люмбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций, таких как, головная боль, боль в спине, рвота. Потенциальные сложности могут возникнуть при введении препарата пациентам в ранней возрастной группе и пациентам со сколиозом. По решению врача могут быть использованы ультразвуковой или иные визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спинраза.

Тромбоцитопения и нарушения свертываемости крови

Тромбоцитопения и случаи нарушения свертываемости крови, включая острую тяжёлую тромбоцитопению, наблюдались после подкожного или внутривенного введения других АСО. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателей свертываемости крови перед введением препарата Спинраза.

Нефротоксичность

Нефротоксичность наблюдалась после подкожного или внутривенного введения других АСО. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи). В случае стабильного повышения содержания белка в моче рекомендуется дальнейшее обследование.

Гидроцефалия

Сообщалось о гидроцефалии, не связанной с менингитом и кровотечением, у пациентов, получающих нусинерсен. Некоторым пациентам был имплантирован вентрикулоперитонеальный шунт. Следует провести оценку развития гидроцефалии у пациентов со сниженным сознанием. Преимущества и риски лечения нусинерсеном пациентов с вентрикулоперитонеальным шунтом в настоящее время неизвестны, и необходимо тщательно оценить необходимость в продолжении лечения.

Содержание настоящего письма и любых приложений предназначено исключительно для его адресата и может содержать конфиденциальную информацию, охраняемую в порядке, предусмотренном законом.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

15. Есть ли данные по совместимости с другими препаратами, в том числе поддерживающей терапии, ранее применявшихся для коррекции симптомов СМА (например, вальпроевая кислота, сальбутамол, L-карнитин и пр.)? Могут ли эти препараты продолжать применяться на фоне лечения Нусинерсен?

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 , раздел ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

Клинических исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось. нусинерсен метаболизируется нуклеазами, а не ферментами цитохрома P450.

Результаты исследований in vitro говорят о том, что нусинерсен не является индуктором или ингибитором метаболизма, опосредованного ферментами цитохрома P450.

Результаты исследований in vitro говорят о низкой вероятности взаимодействия нусинерсена с другими препаратами на уровне конкуренции за связывание с белками плазмы крови или за использование транспортных систем, либо в связи с ингибированием активности транспортных систем.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

16. Может ли быть лечение Нусинерсен остановлено и возможен ли после начала терапии препаратом переход на лечение другими препаратами для патогенетической терапии СМА? И если да, то через какое время (режим выведения препарата из организма)?

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 ,

i. раздел СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Режим дозирования
Препарат Спинраза должен применяться постоянно и длительно. Необходимость в продолжении терапии должна оцениваться лечащим врачом на основании клинического состояния пациента.

ii. Раздел ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Фармакокинетика. Выведение
Средний расчётный терминальный период полувыведения из ЦСЖ составляет 135-177 дней. Наиболее вероятный основной способ выведения – экскреция нусинерсена и его метаболитов с мочой.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

17. В каких клиниках в России может быть проведена терапия? Есть ли критерии, которым должны соответствовать клиники, которые будут лечить пациентов? Будут

Содержание настоящего письма и любых приложений предназначено исключительно для его адресата и может содержать конфиденциальную информацию, охраняемую в порядке, предусмотренном законом.

ли учреждения, работающие с препаратом как-то специально лицензироваться или проводиться обучение работе с препаратом?

Данная информация не приводится в инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730.

В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

18. **Какие специалисты по профилю смогут осуществлять введение препарата? Должны ли они проходить дополнительное обучение?**

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 , раздел СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Лечение должно проводиться медицинскими работниками, обладающими опытом выполнения люмбальных пункций. В случае, если Вам требуется дополнительная медицинская информация, рекомендуем Вам обратиться к специалистам сферы здравоохранения.

19. **Каким образом будет осуществляться контроль качества препарата и защита от подделок? Можно ли как-то проверить оригинальность препарата и безопасность введения перед процедурой ввода?**

Все заводы, участвующие в производстве лекарственного препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) имеют заключения о соответствии производителя лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики (GMP), выданные уполномоченным органом страны производителя, а также заключения о соответствии производителя лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики, выданные уполномоченным федеральным органом исполнительной власти РФ;

Ввод в гражданский оборот лекарственного препарата Спинраза будет осуществляться в полном соответствии с требованиями законодательства РФ;

На каждую упаковку лекарственного препарата Спинраза будет нанесен сериализационный код (уникальный код продукции) согласно требованиям законодательства РФ;

На картонной пачке лекарственного препарата Спинраза имеется контроль первого вскрытия;

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 при приготовлении дозы необходимо визуально оценить состояние раствора до использования. Использовать можно только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие никаких частиц.

20. **Каким образом пациент может приобрести препарат для применения? Есть ли коммерческая стоимость и логистика для покупки препарата семьями пациентов?**

В соответствии с законодательством РФ в части обращения лекарственных средств розничными продажами лекарственных препаратов уполномочены заниматься аптечные учреждения, которые, в свою очередь, имеют возможность приобрести лекарственный препарат у организаций оптовой торговли (дистрибьюторов). Со стороны ООО «Джонсон &

Содержание настоящего письма и любых приложений предназначено исключительно для его адресата и может содержать конфиденциальную информацию, охраняемую в порядке, предусмотренном законом.

17, Krylatskaya str., bld. 2, Moscow, 121614
Tel.: (495) 580-77-77 Fax: (495) 580-78-78

121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 2
Тел.: (495) 580-77-77, Факс: (495) 580-78-78

Джонсон» для дистрибьюторов, имеющих с Обществом прямой контракт, каких-либо ограничений к закупке лекарственных препаратов не существует.

21. Будет ли препарат поставляться во все регионы России (включая Республику Крым) и доступен к применению на всей территории России логистически?

В соответствии с законодательством РФ в части обращения лекарственных средств оптовыми продажами лекарственных препаратов (в том числе продажами в рамках государственных контрактов на поставку лекарственных средств) уполномочены заниматься организации оптовой торговли (дистрибьюторы). Со стороны ООО «Джонсон & Джонсон» для дистрибьюторов, имеющих с Обществом прямой контракт, каких-либо ограничений к закупке лекарственных препаратов не существует.

Поставки лекарственного препарата будут осуществляться во все субъекты РФ, которые в рамках действующего законодательства и установленного порядка обеспечения пациентов, будут объявлять аукционы на закупку препарата.

Содержание настоящего письма и любых приложений предназначено исключительно для его адресата и может содержать конфиденциальную информацию, охраняемую в порядке, предусмотренном законом.