

Nusinersen w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni – praca poglądowa

Nusinersen in the treatment of the spinal muscular atrophy

Ewa Grędowska¹ , Sandra Modrzejewska² , Maria Mazurkiewicz-Betdzińska² 

¹ Biogen Polska, ul. Salsy 2, 02-823 Warszawa

² Klinika Neurologii Rozwojowej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

DOI:10.20966/chn.2019.56.436

STRESZCZENIE

Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym wpływającym na alternatywny splicing genu SMN2, który wpływa na produkcję pełnowartościowego białka przeżycia neuronów ruchowych. W roku 2016 lek został zarejestrowany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) 5q w Stanach Zjednoczonych a w roku 2017 na obszarze Unii Europejskiej. Rdzeniowy zanik mięśni jest jedną z wiodących, genetycznych chorób będących przyczyną śmierci niemowląt. Choroba związana z dziedziczeniem autosomalnym recesywnym cechuje zapadalność na poziomie 10,3–13,5 przypadków na 100 000 żywych urodzeń. Do momentu rejestracji a później refundacji wąską grupę, 30 pacjentów leczono w Polsce, w ramach programu rozszerzonego dostępu do leku. Refundacja nusinersenu weszła w życie od 1. stycznia 2019 roku zapewniając pacjentom z SMA szeroki dostęp do leczenia, z możliwością włączenia pacjentów przedobjawowych i każdego typu SMA niezależnie od wieku i stanu funkcjonalnego. Kryteria leczenia pacjentów z SMA są ujęte w programie lekowym „Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (B.102)”, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. Aktualnie w programie lekowym, na dzień 31 sierpnia 2019 jest leczonych 280 pacjentów.

Słowa kluczowe: Nusinersen, rdzeniowy zanik mięśni, oligonukleotyd antysensowny

ABSTRACT

Nusinersen is an antisense oligonucleotide that affects the alternative splicing of the SMN2 gene, hence the production of the fully functional survival motor neuron protein. In 2016, the drug was registered for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) 5q in the United States and in 2017 in the European Union. Spinal muscular atrophy is one of the leading genetic diseases that causes infants death. The disease associated with autosomal recessive inheritance is characterized by an incidence of 10.3–13.5 cases per 100,000 live births. Until registration and reimbursement, a narrow group of 30 patients was treated in Poland within expanded access program. The reimbursement of nusinersen was granted on January 1, 2019, providing SMA patients with wide access to treatment, with the option of including pre-symptomatic patients and any type of SMA; regardless of age or functional status. Criteria for the treatment of patients with SMA are outlined in the drug program “Treatment of Spinal Muscular Atrophy (B.102)”; based on the Health Minister Declaration from December 27, 2018. Currently, 280 patients are treated in the drug program as of August 31, 2019.

Keywords: Nusinersen, spinal muscular atrophy, antisense oligonucleotide

WSTĘP

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, z ang. spinal muscular atrophy) jest rzadką, genetyczną chorobą z grupy chorób nerwowo-mięśniowych, będącą wiodącą przyczyną śmierci niemowląt, a u dzieci i pacjentów z późniejszym początkiem, chorobą postępującą i prowadzącą do znacznej niepełnosprawności. Choroba jest wywołana homozygotyczną mutacją lub delecją genu SMN1 (z ang. survival motor neuron) zlokalizowaną na ramieniu dłuższym chromosomu 5. W jej wyniku, u pacjentów dochodzi do niewystarczającej produkcji białka przeżycia neuronów ruchowych, inaczej surwiwiny, które jest niezbędne do ich funkcjonowania. Nusinersen, oligonukleotyd antysensowny, który został zatwierdzony m.in. w Stanach Zjednoczonych i w Unii Europejskiej do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q, ma za zadanie zwiększenie produkcji białka SMN poprzez bezpośrednie oddziaływanie na bliźniaczy do genu SMN1 gen SMN2, zlokalizowany na tym samym ramieniu chromosomu 5, a różniący się od genu SMN1 sekwencją 11 nukleotydów [1, 2]. Zapadalność na rdzeniowy zanik mięśni w Polsce odnotowano na poziomie 10,3–13,5 przypadków na 100 000 żywych urodzeń w zależności od rocznika zbieranych danych odpowiednio z 2010 lub z 2015 roku [3].

Mediana zachorowalności w latach 2011–2015 odnotowana wg raportów zebranych ze 122 laboratoriów z 27 krajów europejskich wyniosła 11.9 na 100.000 [zakres 6.3–26.7 na 100.000, (1:3900–16.000)] żywych urodzeń. Liczba nowo diagnozowanych pacjentów z SMA w Polsce w 2015 roku wyniosła 54 pacjentów, a łącznie w latach 2011–2015 wyniosła 240 pacjentów [4].

KLASYFIKACJA SMA

Obecnie wyróżnia się pięć typów rdzeniowego zaniku mięśni, od 0 do 4. Ich podział jest ściśle związany z wiekiem, w którym wystąpią pierwsze objawy i najwyższym osiągniętym przez pacjenta kamieniem milowym rozwoju ruchowego. W uwzględnieniu klasyfikacji należy również pamiętać o pacjentach przedobjawowych, czyli tych u których nie doszło jeszcze do wystąpienia objawów klinicznych choroby, a którzy w zależności od liczby kopii genu SMN2 jak i historii rodzinnej byłiby predestynowani do przynależności do któregoś z typów choroby i jej rozwoju zgodnie z przyjętymi ramami klasyfikacji. W przypadku pacjentów z typem 0 objawy choroby występują zaraz

po urodzeniu, lub jeszcze w życiu płodowym. Pacjentów charakteryzuje głęboka hipotonia, ciężka niewydolność oddechowa w pierwszych dniach życia, zaawansowane przykurcze stawowe, brak odruchów ssania czy połykania jak również osłabienie mimiki twarzy [5].

SMA typu I (choroba Werdniga-Hoffmanna), jest najbardziej rozpowszechnione i stanowi ponad 50% wszystkich nowych przypadków rocznie. Charakteryzuje się wystąpieniem objawów do 6 miesiąca życia, jak również brakiem osiągnięcia zdolności samodzielnego siedzenia przez pacjenta. W przypadku braku wdrożenia standardów opieki pacjenci zwykle nie przeżywiają powyżej 2 roku życia. U pacjentów w badaniu obserwowana jest wiotkość, brak odruchów jak również oddech paradoksalny z charakterystyczną dla typu I dzwonowatą kłatką piersiową. Pacjenci nie unoszą głowy, ich płacz jest cichy, a kaszel słaby i nieefektywny [6, 7]. Rozwój ruchowy jest zaburzony, pacjenci nie tylko nie nabywają nowych umiejętności, ale pogarszają się średnio o 1,27 punktu w skali CHOP INTEND rocznie [8, 9].

SMA typu II (choroba Dubovitzza) charakteryzuje wystąpienie objawów między 7 a 18 miesiącem życia, a u pacjentów obserwuje się samodzielne siedzenie, niektórzy będą mogli stanąć ze wsparciem, ale nigdy nie rozwiną oni zdolności samodzielnego chodzenia. Pacjenci mają problemy z odkrztuszaniem i usuwaniem zalegającej wydzieliny. W bardziej zaawansowanym stadium typu II, może dojść do niewydolności oddechowej i wymogu włączenia wentylacji mechanicznej. Przykurcze jak również kifoskoliozy są w typie II dosyć powszechne. Rzadziej obserwuje się zaburzenia opuszkowe i trudności z połykaniem [6, 7].

SMA typu III (choroba Kugelberga-Wellander) jest grupą dosyć heterogenną z wystąpieniem pierwszych objawów po 18 miesiącu życia. Pacjenci osiągają zdolność samodzielnego chodzenia, ale w miarę progresji choroby część pacjentów tą zdolność traci. W przypadku pacjentów o wczesnym początku typu III czyli między 18 miesiącem a 3 rokiem życia, klasyfikowanym jako podtyp IIIa, aż 29,7% i 78% straci zdolność samodzielnego chodzenia odpowiednio po 10 i 40 latach od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Pacjenci z podtypem IIIb, u których objawy wystąpią po 3 roku życia, mają znacznie większe prawdopodobieństwo zachowania zdolności chodzenia, po 10 latach od wystąpienia objawów choroby zachowują 96,7% a po 40 latach 58,7% [10,11]. U pacjentów w miarę postępu choroby dochodzi do pogorszenia funkcji ruchowych, rozwijają się skoliozy i przykurcze. Zaburzenia połykania, kaszlu i hipowentylacja nocna są o wiele rzadsze niż w typie II, ale mogą wystąpić. Długość życia pacjentów z typem III jest taka sama jak w populacji ogólnej.

SMA typu IV jest najrzadziej spotykaną formą, objawy choroby występują zwykle w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. U pacjentów obserwuje się symetryczne proksymalne osłabienie mięśni i brak lub zniesione odruchy ścięgniaste [6, 7].

MECHANIZM DZIAŁANIA LEKU

Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ASO, ang. antisense oligonucleotide), zwiększającym proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwa-

su rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko SMN. Działanie leku koncentruje się na genie SMN2 z którego, zwykle produkowane jest niepełnowartościowe, skrócone białko SMN Δ 7 [12, 13]. Gen SMN2, który jest prawie identyczny z genem SMN1, jest zlokalizowany centromerowo na dłuższym ramieniu chromosomu 5. W przypadku homozygotycznej delecji lub mutacji genu SMN1, przejmuje on w pewnym zakresie produkcję białka SMN, aczkolwiek tylko 10–15% produkowanego białka jest pełnowartościowe. Mała zmiana w sekwencji nukleotydów w eksonie 7 genu SMN2, konkretnie zamiana cytozyny na tyminę wpływa na alternatywny splicing eksonu 7, usunięcie go z większości transkryptów mRNA i redukcję produkcji pełnowartościowego białka SMN [14–16]. Nusinersen wiążąc się do miejsca intronowego wyciszacza splicingu (ISS-N1) znajdującego się w intronie 7 prekursorowego mRNA, wypiera czynniki splicingowe, zachowując ekson 7 w mRNA dla SMN2 i prowadząc do prawidłowej translacji do funkcjonalnego białka SMN [17].

Liczba kopii genu SMN2 jest jednym z najważniejszych modyfikatorów fenotypu choroby. U większości pacjentów, im więcej kopii genu SMN2, tym łagodniejszy fenotyp choroby w ramach danego typu choroby [18–20]. Liczba kopii genu SMN2, w populacji ogólnej osób zdrowych waha się od 0 do 4 kopii. W przypadku pacjentów z typem 0 zwykle dostępna jest tylko jedna kopia genu SMN2, w typie I w większości przypadków będą to 2 kopie, w typie III będzie to 3 lub więcej kopii genu SMN2 [21, 22].

NUSINERSEN BADANIA KLINICZNE

Nusinersen jest pierwszym dopuszczonym do obrotu w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych lekiem na rdzeniowy zanik mięśni 5q [2]. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia nusinersenem pochodzą z dwóch badań klinicznych fazy 3, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych procedurą pozorowaną (ENDEAR [CS3B] i CHERISH [CS4]), otwartego badania fazy 2 u objawowych niemowląt (CS3A), badania otwartego u przedobjawowych niemowląt, z rozpoznaniem genetycznym SMA (NURTURE [CS5]), z randomizowanego, podwójnie zaślepienia badania fazy 2 w układzie grup równoległych EMBRACE, jak również ze zintegrowanej analizy czterech otwartych badań u pacjentów w wieku od 2 do 15 lat (przy pierwszej dawce) (badania CS2, CS12, CS1 i CS10) [13, 23–25]. Analizowane dane, z wyłączeniem badań NURTURE i EMBRACE, pochodzą od 323 pacjentów, włączając 240 leczonych nusinersenem (100 pacjentów z postacią niemowlęcą – typ I i 140 pacjentów z postacią późniejszą, głównie typ II), jak również 83 pacjentów z grupy leczenia pozorowanego, którzy po zamknięciu randomizowanych, zaślepionych badań przeszli do otwartego przedłużonego badania SHINE i rozpoczęli aktywne leczenie. Mediana ekspozycji na lek wyniosła 449 (zakres 6–1538) dni [26]. Pacjenci z badania NURTURE (n=25) z obiecującymi pierwszymi wynikami analiz częściowych dotyczących przeżycia, braku wymogu włączenia przewlekłej wentylacji i rozwoju ruchowego, wciąż kontynuują badanie i nie są jeszcze dostępne pełnotekstowe analizy badania [14].

ENDEAR – BADANIE W TYPIE NIEMOWLĘCYM SMA

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy 3 ENDEAR (CS3B) skupiało się na pacjentach z genetycznie potwierdzonym SMA, z pierwszymi objawami choroby ≤ 6 miesiąca życia (SMA typu I). Badanie miało dwa ramiona, do których uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1. Grupę badaną stanowili pacjenci otrzymujący nusinersen w dawce 12 mg (N=80) podawany dokanałowo, a grupę kontrolną pacjenci poddani leczeniu pozorowanemu (N=41). Okres obserwacji wynosił 13 miesięcy. Dawki badanego leku pacjenci otrzymywali w dniach 1., 15., 29., 64., 183. i 302. Badanie ENDEAR zakończono wcześniej niż zakładano, po uzyskaniu pozytywnych wyników w analizie częściowej w odniesieniu do głównego punktu końcowego. Wyniki analizy wskazywały na statystycznie wyższy odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym w grupie otrzymującej nusinersen (41%) w porównaniu do grupy kontrolnej poddawanej leczeniu pozorowanemu (0%), ($p < 0,001$). W analizie końcowej badania wykazano również istotnie statystycznie i klinicznie wyższe prawdopodobieństwo polepszenia funkcji motorycznych o ≥ 4 punkty w skali CHOP-INTEND (ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), wyższą szansę na uzyskanie poprawy w zakresie osiągnięcia kamieni milowych rozwoju ruchowego według sekcji 2 skali HINE (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination) z wynikiem na koniec badania 51% dla grupy leczonej i 0% dla grupy leczenia pozorowanego. Wyniki badania potwierdziły również istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji (HR=0.53 [95% CI 0,32; 0,89]), oraz zmniejszeniem ryzyka zgonu (HR=0,372 [95% CI 0,179; 0,775]) w okresie obserwacji wynoszącym do 13 miesięcy. Brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic odnotowano między innymi w zakresie: szansy na uzyskanie ≥ 1 punktowej poprawy w zakresie stania oraz chodzenia wg sekcji 2 skali HINE, szansy na uzyskanie pełnej kontroli w zakresie siedzenia, kopania, przekręcania się, raczkowania, stania, chodzenia wg sekcji 2 skali HINE. Podobnie brak istotności statystycznej odnotowano w zakresie ryzyka zgonu lub konieczności stosowania stałej wentylacji w podgrupie pacjentów, u których czas trwania choroby był dłuższy od mediany dla wszystkich pacjentów [24].

CHERISH – BADANIE W TYPIE PÓŹNIEJSZYM SMA

Do badania CHERISH, włączono pacjentów w wieku 2–12 lat z SMA, którego objawy ujawniły się w wieku późniejszym > 6 miesiąca życia (SMA typu II, III). Badanie było wielośrodkowym, randomizowanym i zaślepionym badaniem z grupą kontrolną, z okresem obserwacji trwającym 15 miesięcy. Podobnie jak w badaniu ENDEAR uczestnicy badania zostali rozlosowani do dwóch ramion w stosunku 2:1. W jednym ramieniu znaleźli się pacjenci otrzymujący nusinersen w dawce 12 mg (N=84) w podaniu dokanałowym, w drugim stanowiącym grupę kontrolną pacjenci zostali poddani pozorowanemu leczeniu (N=42). W czasie uczestnictwa w badaniu pacjenci otrzymywali dawki badanego leku 1., 29., 85. i 274. dnia. Badanie ukończono

wcześniej niż planowano, uwzględniając pozytywne wyniki skuteczności nusinersenu zaobserwowane w momencie przeprowadzenia częściowej analizy danych. Analiza częściowa badania wykazała istotną statystycznie i klinicznie poprawę funkcji motorycznych w skali HFMSE (z ang. Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded), z różnicą między grupami na poziomie 5,9 punktu (poprawa o średnio 4 punkty w grupie nusinersenu i pogorszenie o średnio 1,9 punktu w grupie pozorowanej $P < 0,001$). W analizie końcowej różnica między grupami utrzymała się na poziomie 4,9 punktu, ponadto u pacjentów odnotowano istotne statystycznie ($p < 0,05$): większą szansę na uzyskanie poprawy funkcji motorycznych o ≥ 3 punkty w skali HFMSE, wyższą średnią liczbą osiągniętych nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego wg WHO (ang. World Health Organisation), w przeliczeniu na pacjenta, jak również lepszą oceną sprawności kończyn górnych w skali RULM (ang. Revised Upper Limb Module). Brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic odnotowano między innymi w zakresie: proporcji pacjentów, którzy osiągnęli nowy kamień milowy rozwoju ruchowego wg WHO jak również w odsetku pacjentów chodzących ze wsparciem oraz stojących samodzielnie [25].

SMA O PÓŹNIEJSZYM POCZĄTKU – BADANIA CS1, CS2, CS10, CS12

Populacja pacjentów w czterech otwartych badaniach, które oceniały przede wszystkim bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i wczesną skuteczność kliniczną leku uwzględniała przedział wiekowy między 2 a 15 rokiem życia, z potwierdzonym badaniem genetycznym rozpoznaniem SMA. W badaniu CS1 pacjenci zaczynali od pojedynczej dawki leku 1-, 3-, 6- lub 9 mg w okresie do 4 miesięcy. Grupę 18 z 22 pacjentów którzy otrzymali powyżej 3mg włączono do otwartego przedłużonego badania CS10 trwającego do 7 miesięcy, w którym podawano kolejne pojedyncze dawki leku 6-, lub 9 mg. Pacjentów, którzy otrzymali 1mg leku w badaniu CS1 włączono do badania CS2, z wielokrotnymi, rosnącymi dawkami, w grupach 9 mg po dwie dawki leku lub 3-, 6-, lub 12mg po trzy dawki leku w okresie 85 dni. Badanie CS2 trwało do 10 miesięcy i uwzględniało również część pacjentów naiwnych. Pacjenci z poprzednich badań zostali ostatecznie włączeni do badania CS12 (n=47) z okresem obserwacji do 2 lat, otrzymując po cztery 12mg dawki nusinersenu. Dokanałowe podanie leku było dobrze tolerowane bez żadnych zidentyfikowanych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa lub tolerancji. U pacjentów z grupy otrzymującej 9mg w badaniu CS2/12 w 85. dniu badania odnotowano znaczną poprawę o 3,1 punktu w skali HFSME w odniesieniu do poziomu wejściowego, wskazując na 17% poprawę wyniku, a po dziewięciu miesiącach leczenia różnicę na poziomie 5,8 punktu [13, 14].

SMA O WCZESNYM POCZĄTKU – BADANIE CS3A

Badanie CS3A dedykowane pacjentom z postacią niemowlęcą (typ I) było badaniem otwartym, fazy 2 z rosnącym dawkowaniem leku, które dało solidne podstawy do opracowania jednego z dwóch głównych badań fazy 3 – badania ENDEAR. Kryteriami włączenia do badania było

wystąpienie pierwszych objawów choroby pomiędzy trzecim tygodniem a szóstym miesiącem życia, w wieku do siódmego miesiąca życia w momencie włączenia do badania. Pacjenci w badaniu CS3A (n=20) otrzymywali trzy dawki po 6mg a następnie dziewięć dawek (n=4) po 12 mg lub dwanaście dawek po 12 mg (n=16), a okres obserwacji wynosił 1352 dni [23, 26]. Większość pacjentów analizowanych w badaniu CS3A z grupy 12 mg uzyskała zadowalające wyniki w obszarze przeżycia i braku konieczności stosowania stałej wentylacji (p=0.0014), w zakresie uzyskania nowych kamieni milowych rozwoju ruchowego w oparciu o skalę HINE (p<0.0001) i oceny funkcji ruchowych według skali CHOP INTEND (p=0.0013). W okresie obserwacji uzyskano również wyższe od początkowych amplitudy CMAP dla nerwu łokciowego (p=0.103) i strzałkowego (p<0.0001). Dane z autopsji trzech pacjentów, którzy zmarli w trakcie badania, pokazały, że lek jest szeroko dystrybuowany w ośrodkowym układzie nerwowym. Stężenia leku w tkankach docelowych rdzenia kręgowego i mózgu były na poziomie oczekiwanym dla uzyskania efektu terapeutycznego. Barwienie immunohistochemiczne wykazało obecność nusinersenu w neuronach, komórkach śródbłonna naczyniowego, komórkach glejowych, jak również w tkankach obwodowych, takich jak nerki, wątroba czy mięśnie szkieletowe [23].

BEZPIECZEŃSTWO

Opublikowana w ostatnim czasie zintegrowana analiza danych dotycząca bezpieczeństwa leczenia nusinersenem na podstawie siedmiu zakończonych, przeanalizowanych badań dla niemowląt i dzieci z SMA, potwierdziła korzystny profil bezpieczeństwa terapii. Z 323 analizowanych w badaniach pacjentów skupiono się 240, którzy podjęli aktywne leczenie. W sumie u 96% (231/240) pacjentów leczonych nusinersenem zgłaszano co najmniej jedno działanie niepożądane, w grupie kontrolnej działania niepożądane wystąpiły u 99% (82/83) pacjentów. Do najczęstszych raportowanych działań niepożądanych należały: gorączka, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, wymioty ból głowy, zaparcia. Rodzaj i częstotliwość obserwowanych działań niepożądanych była zbieżna z działaniami niepożądanymi obserwowanymi zwykle po nakłuciu lędźwiowym. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych była niższa w grupie leczonej nusinersenem w odniesieniu do pacjentów w leczeniu pozorowanym (41% w odniesieniu do 61%). W przeprowadzonej analizie badań nie było dowodów wpływu leczenia nusinersenem na występowanie małopłytkowości czy toksyczności lub upośledzenia funkcji wątroby lub nerek, zgłaszanych w leczeniu innymi oligonukleotydami antysensownymi. Ogólna częstość występowania zaburzeń kardiologicznych była stosunkowo niska, na poziomie 13% (32/240) we wszystkich grupach. Najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie leczonej nusinersenem była tachykardia na poziomie 6% (15/240). W grupie kontrolnej tachykardia raportowana była łącznie u 8% (7/83) pacjentów [26].

HORYZONT CZASOWY

W rdzeniowym zaniku mięśni jeszcze do kilku lat wstecz, pacjentom nie można było zaoferować nic poza wdrożeniem poszczególnych elementów opieki, fizjoterapii, wentylacji mechanicznej lub też w ciężkich przypadkach opieki paliatywnej. Badania kliniczne nusinersenu i wykazana w nich skuteczność leczenia jak również korzystny profil bezpieczeństwa, doprowadziły do jego rejestracji, w stosunkowo krótkim czasie w Stanach Zjednoczonych i w Unii Europejskiej. Obecnie dzięki rosnącemu dostępowi do leczenia, rośnie świadomość choroby, diagnostyki jak również wytycznych standardów opieki, co będzie miało wpływ na rozwój kolejnych badań, w tym prowadzone już analizy biomarkerów choroby. Kolejne kraje postulują również wprowadzenie powszechnych badań przesiewowych, które miałyby na celu, na jak najwcześniejszym, jeszcze przedobjawowym etapie zidentyfikować pacjentów i skierować ich do leczenia. Wyniki częściowe badania pacjentów przedobjawowych o akronimie NURTURE, które nie zostało jeszcze ukończony i opublikowane, wskazują na obiecujące efekty leczenia takich pacjentów i potencjalną minimalizację wpływu i rozwoju choroby. Z pewnością pozostaje jeszcze wiele pytań i zagadnień w obszarze leczenia rdzeniowego zaniku mięśni, ale należy przyznać że postęp który dokonał się w tym obszarze w ostatniej dekadzie jest imponujący.

KONFLIKT INTERESÓW

Ewa Grędowska jest pracownikiem firmy Biogen Polska, ul. Salsy 2, 02-823 Warszawa

REFERENCJE:

- Chiriboga C.A., Swoboda K.J., Darras B.T., et al.: Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; 86: 890–897.
- Gidaro T., Servais L.: Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61: 19–24.
- Jedrzejska M., Milewski M., Zimowski J., et al.: Incidence of spinal muscular atrophy in Poland—more frequent than predicted? *Neuroepidemiology* 2010; 34: 152–157.
- Verhaart I.E.C., Robertson A., Leary R., et al.: A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol* 2017; 264: 1465–1473.
- Grotto S., Cuisset J.M., Marret S., et al.: Type 0 spinal muscular atrophy: further delineation of prenatal and postnatal features in 16 patients. *J Neuromuscul Dis* 2016; 3: 487–495.
- Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S., et al.: Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22: 1027–1049.
- D'Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D., et al.: Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6.
- Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P., et al.: Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014; 83: 810–817.
- De Sanctis R., Coratti G., Pasternak A., et al.: Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016; 26: 754–759.
- Zerres K., Rudnik-Schoneborn S.: Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995; 52: 518–523.
- Mercuri E., Finkel R., Montes J., et al.: Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2016; 26: 126–131.
- Hua Y., Sahashi K., Hung G., et al.: Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev* 2010; 24: 1634–1644.

13. Meylemans A., De Bleecker J.: Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg* 2019; 119: 523–533.
14. Chiriboga C.A.: Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother* 2017; 17: 955–962.
15. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J., et al.: A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 6307–6311.
16. Monani U.R., Lorson C.L., Parsons D.W., et al.: A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1177–1183.
17. Kolb S.J., Kisseel J.T.: Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33: 831–846.
18. Prior T.W., Swoboda K.J., Scott H.D., et al.: Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A* 2004; 130A: 307–310.
19. Prior T.W., Krainer A.R., Hua Y., et al.: A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 408–413.
20. Sugarman E.A., Nagan N., Zhu H., et al.: Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 27–32.
21. Mailman M.D., Heinz J.W., Papp A.C., et al.: Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 2002; 4: 20–26.
22. Crawford T.O., Paushkin S.V., Kobayashi D.T., et al.: Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. *PLoS One* 2012; 7: e33572.
23. Finkel R.S., Chiriboga C.A., Vajsar J., et al.: Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388: 3017–3026.
24. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., et al.: Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1723–1732.
25. Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A., et al.: Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378: 625–635.
26. Darras B.T., Farrar M.A., Mercuri E., et al.: An integrated safety analysis of infants and children with symptomatic spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen in seven clinical trials. *CNS Drugs* 2019; 33: 919–932.

Adres do korespondencji:

Sandra Modrzejewska, Klinika Neurologii Rozwojowej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Gdański Uniwersytet Medyczny, 80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7, e-mail: sandra.modrzejewska@gmail.com