

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, -
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review

SPINAL MUSCULAR ATROPHY - THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT AND NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES FOR SELECTED GROUPS OF PATIENTS IN POLAND

Katarzyna Kozon*¹, Małgorzata Krzyżanowska¹, Jakub Olszewski², Andrzej Patyra^{3,4,5}

¹ Student's Scientific Group, Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

² Student's Scientific Group, Medical Simulation Center, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

³ Department of Pharmacognosy and Molecular Basis of Phytotherapy, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

⁴ Doctoral School, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

⁵ Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France

*Correspondence: s077311@student.wum.edu.pl

Received: 05.04.2023 / Accepted: 01.06.2023 / Published: 14.06.2023

ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare hereditary neuromuscular disorder caused by a genetic mutation in the Survival of motor neuron 1 (SMN1) gene, which is responsible for the production of a protein essential to motor neurons' survival. Insufficient levels of the SMN protein lead to the loss of motor neurons in the spinal cord, which manifests in progressive muscle wasting. Due to the absence of an effective treatment in the early years, the disease was taking its toll with the respiratory problems being the primary cause of death. Currently, there are multiple approved treatments for SMA, which help to manage the symptoms and to prevent complications, such as nusinersen, risdiplam, and onasemnogene abeparvovec. In Poland, nusinersen treatment has been offered free of charge by the public health service since 2019. It was not until September 2022 that the reimbursement procedure included the other two drugs. The recently published studies on the nusinersen treatment in Poland showed stabilization or slowdown in the progression of symptoms in all patients. In March 2022, Poland implemented an SMA screening program for newborns, which aimed to detect this fatal and disabling disease before the infant displayed any SMA symptoms. The program resulted so far in early diagnosis and intervention providing a better prognosis for patients. Combination of newborn screening and the drug reimbursement program has significantly increased the chances of SMA patients for effective treatment.

KEYWORDS: SMA, nusinersen, risdiplam, zolgensma

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. *Spinal Muscular Atrophy*, SMA) jest rzadką chorobą prowadzącą do przedwczesnego obumierania neuronów ruchowych rdzenia kręgowego, co klinicznie manifestuje się postępującym osłabieniem mięśni, a w konsekwencji ich zanikiem. Jest to choroba neurodegeneracyjna, uwarunkowana genetycznie, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Częstość występowania rdzeniowego zaniku mięśni to około 1 na 7 tys. urodzeń [1]. Szacuje się, że obecnie w Polsce na SMA choruje około 1,2 tys. osób [2, 3]. Przyczyną tej choroby jest niedobór surwiwiny (białka SMN, ang. *Survival Motor Neuron*) spowodowany mutacją w genie warunkującym przeżycie motoneuronów (SMN). Gen ten występuje w dwóch kopiach: SMN1 (kopia telomerowa) oraz SMN2

(kopia centromerowa) [4]. Mutacja w genie SMN1 warunkuje chorobę, natomiast zwielokrotnienie kopii genu SMN2 wiąże się zazwyczaj z późniejszym oraz wolniejszym rozwojem objawów SMA [4]. Spowodowane jest to faktem, iż białko SMN kodowane przez kopię centromerową genu SMN jest w większości niefunkcjonalne, jednak ta stosunkowo niewielka ilość prawidłowego białka kodowanego przez gen SMN2 przy zwielokrotnionej jego ilości może opóźnić oraz złagodzić objawy [5, 6]. Na podstawie naturalnego przebiegu choroby wyodrębniono 5 typów SMA. Postać "zero", bardzo rzadka, którą charakteryzują objawy wiotkości i osłabienia mięśni, a także niewydolności oddechowej już od urodzenia [5]. Typ 1 SMA jest najczęściej występującym typem choroby. Pierwsze objawy są widoczne około 6 miesięcy życia. Pacjent nie jest

w stanie samodzielnie usiąść, a bez leczenia większość dzieci wymaga wentylacji mechanicznej już w 1 r.ż. [7]. Typ 2 SMA zazwyczaj rozpoznawany jest między 7 a 18 miesiącem życia. Dzieci z rozpoznaniem typu 2 są w stanie samodzielnie siadać, jednak postęp choroby uniemożliwia im naukę chodzenia. Typ 2 SMA postępuje wolniej niż typ 1, natomiast część pacjentów, podobnie jak w typie 1, wymaga wentylacji mechanicznej w pierwszych latach życia. Typ 3 SMA rozpoznaje się u dzieci, które osiągnęły umiejętność chodzenia. Wyróżnia się także typ 4 SMA, rozpoznawany w wieku dorosłym, jednak jest on bardzo rzadki. Celem artykułu jest przegląd możliwości leczenia SMA w Polsce. Posiadając sprawnie działający program badań przesiewowych oraz łącząc go z programem lekowym można zyskać narzędzie umożliwiające nie tylko zmniejszenie nasilenia, ale także eliminację większości objawów choroby, która jeszcze niedawno była śmiertelna w pierwszych latach życia.

2. Mechanizm działania leków

Zrozumienie mechanizmu działania leków zarejestrowanych do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni, wymaga dokładnego przeanalizowania mechanizmu mutacji genetycznej zachodzącej w tej chorobie. Prowadzi ona do niedoboru białka SMN (surwiwiny), co w konsekwencji powoduje degradację neuronów ruchowych w rogach przednich rdzenia kręgowego. Surwiwina kodowana jest przez dwie kopie genu SMN: SMN1 i SMN2. Kopia centromerowa genu (SMN2) ma prawie identyczną sekwencję co kopia telomerowa (SMN1). SMN2 różni się występowaniem substytucji cytozyna - tymina (C-T) w pozycji 6 w eksonie 7, która prowadzi do alternatywnego splicingu i wykluczenia eksonu 7. Skutkiem tego w translacji transkryptu SMN2 powstaje niestabilne i częściowo niefunkcjonalne białko SMN Δ 7 [8]. Mechanizmy polegające na włączeniu eksonu 7 do transkryptu matrycowego RNA (mRNA) SMN2, a także dostarczeniu genu SMN1, są celem terapii stosowanej w leczeniu SMA. Obecnie w Polsce w leczeniu SMA zarejestrowane są trzy leki: nusinersen, rysdyplam i onasemnogene abeparvovec.

Nusinersen został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) oraz Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) odpowiednio w 2016 i 2017 roku [8]. Lek ten to antysensowny oligonukleotyd (ASO), który prowadzi do włączenia eksonu 7 do prekursora mRNA (pre-mRNA) SMN2 poprzez wiązanie się do miejsca intronowego wyciszacza splicingu (ISS-N1) znajdującego się w intronie 7 pre-mRNA, a więc wypierając czynniki splicingowe, powoduje supresję splicingu i utrzymanie eksonu 7 w mRNA SMN2. Umożliwia to produkcję pełnowartościowego białka SMN poprzez translację mRNA SMN2. W badaniu ENDEAR, do którego włączono 122 niemowlęta z objawowym SMA, zaobserwowano istotnie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu wykazano także akceptowalny profil bezpieczeństwa [9]. Lek podawany jest dokanałowo, gdyż nie przenika bariery krew-mózg. Początkowo pacjent otrzymuje trzy dawki nasycające w odstępach dwutygodniowych, następnie jedną po miesiącu, a kolejne dawki podtrzymujące co cztery miesiące.

Rysdyplam to lek o podobnym mechanizmie działania co nusinersen. Koryguje on składanie SMN2 i powoduje

włączenie eksonu 7 do produkcji białka SMN [10]. O skuteczności terapii rysdyplamem dowodzi badanie FIREFISH, w którym po 16-miesięcznej terapii stwierdzono znaczącą poprawę u 93% pacjentów z SMA1 w wieku od 1 do 7 miesięcy [11]. Rysdyplam został zatwierdzony przez FDA w sierpniu 2020 roku do leczenia pacjentów z mutacją w SMN1, którzy skończyli drugi miesiąc życia. Obecnie jest dopuszczony do leczenia chorych w każdym wieku, także dorosłych [12, 13]. Lek ten podawany jest codziennie doustnie w postaci syropu [14]. Rysdyplam przenika przez barierę krew-mózg, dzięki czemu może być podawany doustnie, w przeciwieństwie do nusinersenu, który każdorazowo wymaga podania dokanałowego [15].

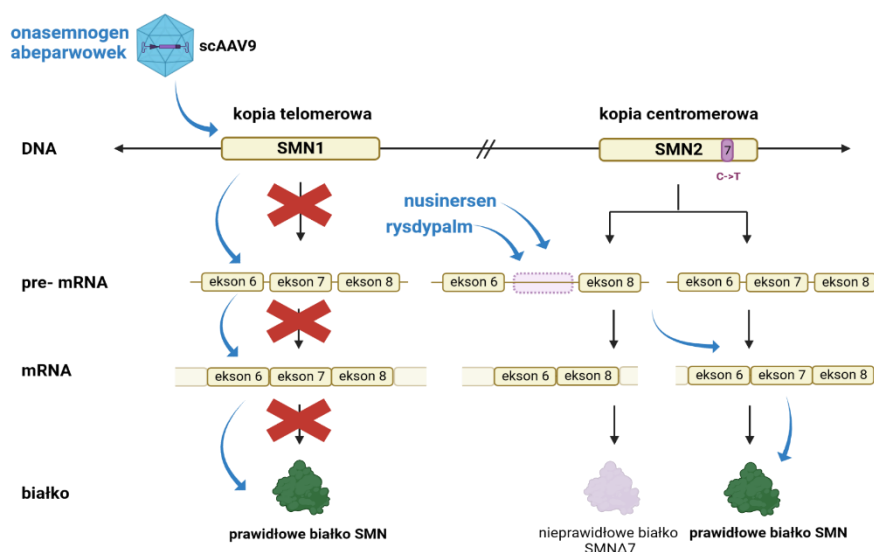
Onasemnogene abeparvovec to pierwsza terapia genu stosowana w leczeniu SMA zarejestrowana przez FDA w 2019 roku do stosowania u dzieci poniżej 2 roku życia [16]. Leczenie polega na wprowadzeniu do organizmu pacjenta fragmentu DNA odpowiadającego genowi SMN za pomocą wektora wirusowego, a dokładnie niereplikującego, rekombinowanego, związanego z adenowirusami wirusa serotypu 9 (scAAV9) [17]. Zaletą serotypu 9 AAV jest to, iż przekracza on barierę krew - mózg. W obserwacjach klinicznych fazy 1/2a zanotowano istotną poprawę w osiąganiu kamieni milowych w rozwoju motorycznym wśród dzieci z SMA1 oraz dwiema kopiami genu SMN2 leczonych między 0,9 a 7,9 miesiącem życia [10]. Lek ten podawany jest dożylnie, w jednorazowej dawce. Jest to możliwe ze względu na zdolność motoneuronów do długiego okresu przeżycia oraz brak możliwości podziału tych komórek [18]. Innowacyjna farmakoterapia SMA zmieniła rokowanie chorych. Z uwagi na to, że najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się u pacjentów, u których lek podano jeszcze przed pojawieniem się pierwszych objawów, bardzo ważne są programy przesiewowe noworodków oraz możliwość szybkiego rozpoczęcia terapii [17]. Schematy działania opisanych leków przedstawione są na rysunku 1.

3. Program "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni" (B.102)

Od marca 2019 roku w Polsce został uruchomiony program "Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni" nusinersenem [19]. Programem lekowym objęci są pacjenci z rozpoznaniem SMA potwierdzonym badaniem genetycznym, niezależnie od stanu zdrowia, wieku pacjenta, typu choroby czy liczby kopii genu SMN2. Do programu możliwe jest włączanie pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali nusinersen w innych mechanizmach finansowania. Schemat podawania leku to trzy dawki nasycające podawane co dwa tygodnie, następnie kolejna dawka po miesiącu i kolejne co cztery miesiące. Lek podawany jest zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego drogą nakłucia lędźwiowego, dopuszczalne jest podanie leku w nakłuciu podpotylicznym, choć ta forma podania nie jest formą zarejestrowaną. W programie lekowym zawarte są także możliwości konsultacji, raportuje się objawy niepożądane, ocenia bezpieczeństwo leczenia. Według raportu "Rdzeniowy zanik mięśni. Efekty leczenia SMA w Polsce. Nowa jakość życia pacjentów i opiekunów" liczba pacjentów zarejestrowanych w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) do 31.07.2022 roku to 791 leczonych, 18 zakwalifikowanych oraz 100 pacjentów, którzy zakończyli udział w programie [4]. W

żadnym przypadku przyczyną zakończenia udziału w programie nie była nieskuteczność leczenia. W 50% był

to wybór innej terapii, a dokładnie zakwalifikowanie do programu wczesnego dostępu do rysdyplamu.



Rysunek 1. Mechanizm działania leków zarejestrowanych w leczeniu SMA. Nusinersen, antysensowny oligonukleotyd, który prowadzi do włączenia eksonu 7 do prekursora mRNA *SMN2*. Rysdyplalm, mała cząsteczka, powodująca włączenie eksonu 7 do mRNA *SMN2*. Onasemnogen abeparwovec, terapia genowa ukierunkowana na dostarczenie genu *SMN1*, przy użyciu wektora wirusowego AAV9. Czerwony znak "x" oznacza usunięty gen *SMN1*. Niebieskie strzałki oznaczają procesy transkrypcji i translacji, prowadzące do uzyskania białka SMN po zastosowaniu leków.

Pierwsze wyniki leczenia polskich pacjentów w ramach programu lekowego leczenia rdzeniowego zaniku mięśni nusinersenem opublikowano w 2022 roku [20]. Publikacja dotyczy oceny skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa programu lekowego, a także opisuje rezultaty rocznej terapii pacjentów poniżej 18. roku życia. Podsumowuje ona dane 298 pacjentów włączonych do programu między marcem a wrześniem 2019 roku. Sześć osób zostało wyłączonych z programu z powodu: zmiany terapii na rysdyplam, głównie z powodu trudności w podaniu nusinersenu (troje dzieci), zgonu niezwiązanego z leczeniem (dwoje dzieci), braku zgłoszenia się na wizyty (jedno dziecko). 292 dzieci (98 procent) ukończyło co najmniej roczny okres obserwacji w programie. Średni wiek rozpoczęcia terapii to 6,9 lat. SMA typu 1 rozpoznano u 127 chorych, SMA typu 2 u 68, a SMA typu 3 u 93. Po roku od rozpoczęcia leczenia u wszystkich pacjentów nastąpiła poprawa lub stabilizacja. Nie zgłoszono działań niepożądanych wymagających odstawienia leczenia. Analizowano także czynniki, które mogą wpływać na efektywność leczenia. Zaobserwowano, że najistotniejszym z nich jest stan funkcjonalny pacjenta w momencie rozpoczęcia terapii. Lepsze wyniki zaobserwowano także u dzieci młodszych oraz z typem 2 i 3 SMA w stosunku do typu 1 SMA. Wyniki tego badania wskazują zatem, że leczenie nusinersenem w ramach programu lekowego jest korzystne dla wszystkich dzieci chorujących na rdzeniowy zanik mięśni, niezależnie od wieku. Należy podkreślić także fakt, iż według danych rejestru TREAT prowadzonego w Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, około 50% chorych na SMA w Polsce stanowią dorośli i jest to 45% wszystkich leczonych w programie B.102 [21]. W żadnym przypadku powodem rezygnacji z udziału w programie lekowym nie była nieskuteczność leczenia. U większości

pacjentów zaobserwowano istotną poprawę funkcjonalną i zatrzymanie postępu choroby [4].

Od 1 września 2022 roku w Polsce w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego B.102 oprócz nusinersenu znalazły się także: onasemnogene abeparvovec oraz rysdyplam [19]. Refundacja dotyczy konkretnych grup wiekowych oraz wymaga spełnienia określonych kryteriów kwalifikacji. Onasemnogene abeparvovec refundowany jest dla dzieci do 6 miesiąca życia w momencie podania leku, rysdyplam natomiast dla pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych. Jest to wielki krok w leczeniu pacjentów z SMA w Polsce, biorąc pod uwagę dostępność oraz ogromny koszt terapii genowej, która wcześniej możliwa była jedynie w ramach komercyjnego dostępu do leku.

4. Badania przesiewowe i kompleksowa, koordynowana opieka nad pacjentem z SMA

W ostatnich latach nastąpił przełom w leczeniu SMA. Skuteczność zarejestrowanych leków jest wysoka, uzależniona jednak od stopnia zaawansowania choroby w momencie podania pierwszej dawki leku [22]. Badanie NURTURE oceniało skuteczność nusinersenu u 25 niemowląt z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni. Piętnaście z nich posiadało dwie kopie *SMN2*, a 10 trzy kopie. Pierwszą dawkę dzieci otrzymywały średnio w 22. dobie życia. W okresie prawie trzyletniej obserwacji 100% z nich osiągnęło zdolność siedzenia, 100% z trzema kopiami genu *SMN2* i 60% z dwiema kopiami osiągnęło zdolność samodzielnego chodzenia, 16% wymagało nieinwazyjnego wsparcia oddechu, a 12% gastrostomii [23].

Badanie SPR1NT oceniało skuteczność preparatu onasemnogen abeparwovec u 29 niemowląt

z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem SMA i obecnością dwóch lub trzech kopii *SMN2*. Wszystkie dzieci leczenie rozpoczęły przed 6. tygodniem życia. Po okresie obserwacji, w 18. miesiącu życia 100% pacjentów z obecnością dwóch kopii *SMN2* samodzielnie siedziało, a w zależności od przyjętych kryteriów oceny samodzielnego chodu samodzielnie chodziło 64% lub 71% [21, 24]. Pacjentów z SMA i trzema kopiami genu *SMN2* oceniono w 24 miesiącu życia. 100% z nich osiągnęło zdolność samodzielnego stania. Żadne z dzieci, niezależnie od liczby kopii genu *SMN2*, nie wymagało wsparcia żywienia ani oddychania [25, 26].

Badanie RAINBOWFISH oceniające skuteczność leczenia ryśdylpamem trwa. Wstępne wyniki dotyczące pięciu chorych z dwiema i trzema kopiami genu *SMN2* są obiecujące, gdyż 100% dzieci osiągnęło zdolność samodzielnego siedzenia, a 80% zdolność chodzenia, żadne z nich nie wykazuje zaburzeń połykania ani cech niewydolności oddechowej. Nabór do badania trwa, zaplanowano kwalifikację 25 pacjentów poniżej szóstego tygodnia życia z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem SMA, niezależnie od liczby kopii *SMN2* [23]. Wyniki tych badań dowodzą, że niezależnie od stosowanego leku kluczowe dla maksymalizacji efektów leczenia rdzeniowego zaniku mięśni jest jak najszybsze rozpoczęcie terapii, zanim dojdzie do nieodwracalnej utraty motoneuronów rdzenia kręgowego. Aby niezwłoczne wdrożenie terapii SMA było możliwe, musi istnieć narzędzie umożliwiające wczesne rozpoznanie choroby, także w okresie przedobjawowym. Takim narzędziem w Polsce jest Narodowy Program Badań Przesiewowych Noworodków w kierunku SMA [27]. Program ten wdrażano od kwietnia 2021 roku, a od 28 marca 2022 roku każde dziecko urodzone w Polsce ma wykonane przesiewowe badanie genetyczne w kierunku SMA. Do 31 lipca 2022 roku przebadano około 282 tysiące nowo urodzonych dzieci, a SMA potwierdzono u 38 z nich. Wynik badania przesiewowego uzyskuje się średnio do 15 dni od momentu jego wykonania, co umożliwia wdrożenie leczenia już w trzecim tygodniu życia dziecka [4]. Badanie polega na pobraniu próbki krwi na standardową bibułę do badań przesiewowych, z której wykonywane są także badania w kierunku innych wad wrodzonych [28]. W diagnostyce SMA wykorzystuje się komercyjny test molekularny MC002 SMA Newborn Screen oparty na metodzie wysokorozdzielczego topnienia matrycy PCR-HRM (ang. *Polymerase Chain Reaction-High Resolution Melting*). Test ten umożliwia identyfikację tylko homozygotycznej delecji eksonu 7 genu *SMN1*, jest to test ilościowy. Szacuje się, że rocznie jedno dziecko nie zostanie zidentyfikowane w badaniu przesiewowym [4]. Pozytywny wynik testu przesiewowego jest weryfikowany metodą zależnej od ligacji multipleksowej amplifikacji sond (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*, MLPA) z drugiego niezależnego pobrania krwi. W badaniu MLPA oprócz potwierdzenia delecji genu *SMN1* ocenia się liczbę kopii genu *SMN2*. Po potwierdzeniu obecności mutacji w badaniu MLPA wynik badania wraz z danymi kontaktowymi do rodziców dziecka zostaje przekazany do ośrodka zajmującego się terapią SMA zgodnie z miejscem zamieszkania pacjenta. Dalsze działania terapeutyczne podejmowane są uwzględniając decyzję rodziców, liczbę kopii *SMN2* oraz stan dziecka. Leczenie farmakologiczne to bardzo ważny, ale nie jedyny aspekt, na który należy zwrócić uwagę w opiece nad

chorymi z rdzeniowym zanikiem mięśni. Być może dzięki farmakologii w przyszłości osoby z SMA będą prowadzić życie nieodbiegające w niczym od ludzi zdrowych. Obecnie jednak stan funkcjonalny większości chorych wymaga wielodyscyplinarnej opieki. Oprócz diagnostyki, finansowania leku oraz pobytu pacjenta w ośrodku prowadzącym program należy zwrócić uwagę na indywidualne potrzeby pacjenta w zakresie wentylacji i żywienia, zasięgnąć opinii dzięki konsultacjom gastroenterologicznym, pulmonologicznym i anestezjologicznym. Niezbędne są także konsultacje ortopedyczne i okulistyczne, które należy powtarzać co rok. Program lekowy nie uwzględnia roli koordynatora, który mógłby być nieocenioną pomocą w ustalaniu terminów i miejsc odbywania rehabilitacji, a także innych świadczeń, nie ma także możliwości finansowania transportu do i z ośrodków, co wiąże się wysokimi kosztami, na jakie narażone są rodziny chorych. Dla wielu pacjentów pomocą byłoby także wsparcie psychologiczne. Biorąc pod uwagę te aspekty, można dojść do wniosku, iż opieka nad chorymi na SMA w Polsce ma solidne fundamenty, aby stać się kompleksową i koordynowaną, jednak wymaga to starannej analizy ekonomicznej oraz oszacowania dostępnych zasobów [4].

5. Wnioski

Rdzeniowy zanik mięśni to choroba rzadka, szacuje się, że zapadalność na SMA w Polsce wynosi około 1 na 7416 urodzeń [20]. Schorzenie to stanowi jednak poważny problem zdrowotny, którego da się uniknąć, wykrywając ją w okresie przedobjawowym i niezwłocznie rozpoczynając leczenie. Leki na rdzeniowy zanik mięśni są skuteczne i mają akceptowalny profil bezpieczeństwa. Dzięki dostępności odpowiedniego testu diagnostycznego możliwe było wprowadzenie w Polsce badań przesiewowych, co umożliwiło maksymalizację efektów terapii SMA. Od marca 2019 roku w Polsce dostępny jest program lekowy leczenia SMA nusinersenem, dzięki któremu wiele chorych, zarówno dzieci, jak i dorosłych, zyskało szansę na dostęp do terapii, która już przyniosła nieoceniony efekt. Od marca 2022 roku każdemu dziecku urodzonemu w tym kraju wykonane jest badanie genetyczne w kierunku mutacji genu *SMN1*, dzięki któremu możliwe jest rozpoczęcie leczenia już w pierwszych tygodniach życia, a od września 2022 roku refundowane są kolejne dwa leki, dzięki którym wiele chorych może zyskać całkiem nowe możliwości terapeutyczne. To wszystko skłania do wyciągnięcia wniosku, iż program badań przesiewowych oraz program lekowy to kamień milowy w opiece i leczeniu chorych z SMA. Do niedawna rdzeniowy zanik mięśni był chorobą nieuchronnie śmiertelną, często w pierwszych latach życia. Dzieci nigdy nie były w stanie zrobić pierwszego kroku, często nie rozwijały umiejętności siedzenia. Dziś, dzięki sprawnie działającym programom, wiele z nich w rozwoju nie będzie odbiegało od rówieśników. Choroba śmiertelna w pierwszych latach życia stała się chorobą przewlekłą.

Wkład autorów: Opracowanie koncepcji, K.K., M.K.; zasoby, J.O., M.K.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, J.O., K.K.; edycja i recenzja, A.P. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Podziękowania: Artykuł zilustrowano rysunkami wykonanymi przy użyciu BioRender.com

Bibliografia

- Vill, K., et al., One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J. Neuromuscul Dis*, 2019. 6(4): p. 503-515. doi: 10.3233/jnd-190428
- Jedrzejowska, M., et al., Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? *Neuroepidemiology*, 2010. 34(3): p. 152-7. doi: 10.1159/000275492
- Lusakowska, A., et al., Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1), Art. No: 150, doi: 10.1186/s13023-021-01771-y
- Kotulska-Jóźwiak, K., K.-P.A., Mazurkiewicz-Beldzińska, M. et al., Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Leczenie SMA w Polsce. *Nowa jakość pacjentów i opiekunów ISBN:978-83-962944-5-6*. 2022: Warszawa.
- Jedrzejowska, M., et al., Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. *Eur J Hum Genet*, 2008. 16(8): p. 930-4., doi: 10.1038/ejhg.2008.41
- Wirth, B., et al., Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet*, 2006. 119(4): p. 422-8., doi: 10.1007/s00439-006-0156-7
- Kolb, S.J., et al., Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*, 2017. 82(6): p. 883-891, doi: 10.1002/ana.25101
- Lejman, J., et al., Gene Therapy in ALS and SMA: Advances, Challenges and Perspectives. *Int J Mol Sci*, 2023. 24(2) Art. No:1130, doi: 10.3390/ijms24021130
- Finkel, R., et al., Efficacy and safety of nusinersen in infants with spinal muscular atrophy (SMA): final results from the phase 3 ENDEAR study. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2017. 21: p. e14-e15, doi: 10.1016/j.ejpn.2017.04.1219
- Abreu, N.J. and M.A. Waldrop, Overview of gene therapy in spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*, 2021. 56(4): p. 710-720, doi: 10.1002/ppul.25055
- Baranello, G., et al., Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*, 2021. 384(10): p. 915-923, doi: 10.1056/NEJMoa2009965
- Dhillon, S., Risdiplam: First Approval. *Drugs*, 2020. 80(17): p. 1853-1858, doi: 10.1007/s40265-020-01410-z
- FDA. CDER Highlights of Prescribing Information: EVRYSDI (Risdiplam) [cited 2023 24.02.2023]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213535s003s005lbl.pdf.
- Ravi, B., et al., Genetic approaches to the treatment of inherited neuromuscular diseases. *Hum Mol Genet*, 2019. 28(R1): p. R55-r64, doi: 10.1093/hmg/ddz131
- Poirier, A., et al., Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect*, 2018. 6(6): Art. No: e00447, doi: 10.1002/prp2.447
- Waldrop, M.A. and S.J. Kolb, Current Treatment Options in Neurology-SMA Therapeutics. *Curr Treat Options Neurol*, 2019. 21(6): Art.No: 25, doi: 10.1007/s11940-019-0568-z
- Majchrzak-Celińska, A.A., A. Warych, and M. Szoszkiewicz, Rdzeniowy zanik mięśni-onasemnogene abeparvovec i inne opcje terapeutyczne. *Farmacja Polska*, 2020. 76(1): p. 10-17, doi: 10.32383/farmopol/118343
- Jączak-Goździak, M. and B. Steinborn, Terapie genowe i genetyczne w chorobach nerwowo-mięśniowych wieku dziecięcego. *Neurologia Dziecięca*, 2020. 29(58): p. 11-18, doi: 10.20966/chn.2020.58.453
- Załącznik B.102 Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni. [cited 2023 24.02]; Available from: <https://www.gov.pl/attachment/7feb6c24-b7f6-4a76-b87b-8064308b6495>.
- Kotulska, K., et al., Safety, tolerability, and efficacy of a widely available nusinersen program for Polish children with Spinal Muscular Atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2022. 39: p. 103-109, doi: 10.1016/j.ejpn.2022.06.001
- Finkel, R.S., et al., Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*, 2017. 377(18): p. 1723-1732, doi: 10.1056/NEJMoa1702752
- Vill, K., et al., Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis*, 2021. 16(1): Art.No: 153, doi: 10.1186/s13023-021-01783-8
- De Vivo, D.C., 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): p. 842-856, doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007
- Finkel, R.S., et al., Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*, 2014. 83(9): p. 810-7, doi: 10.1212/wnl.0000000000000741
- Hale, J.E., et al., Massachusetts' Findings from Statewide Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. *Int J Neonatal Screen*, 2021. 7(2), doi: 10.3390/ijns7020026
- Strauss, K.A., et al., Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*, 2022. 28(7): p. 1390-1397, doi: 10.1038/s41591-022-01867-3
- Przedłużenie Rządowego programu badań przesiewowych w Polsce na lata 2023-2026 [accessed 2023 24.02]; Available from: <https://www.gov.pl/attachment/1b5df5d8-58e0-4ee4-a95fc-8f45fb58914d>
- Óltarzewski, M. Badania przesiewowe noworodków w Polsce, 2018 rok. *Postępy Neonatologii*, 2018. 24(2) p:111-122, doi: 10.31350/postepyneonologii/2018/2/