

## NEUROLOGIA

# W SMA potrzebne są różne opcje terapeutyczne

O najnowszych wynikach badań dotyczących leczenia pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (*spinal muscular atrophy* – SMA) oraz o tym, dlaczego stosowanie w niektórych przypadkach łącznie terapii genowej i nusinersenu może przynieść korzyść terapeutyczną, opowiada prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, kierownik Kliniki Neurologii Rozwojowej UCK Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologii Dziecięcej.

**W 2017 r. uruchomiono w Polsce program wczesnego dostępu do leczenia nusinersenem dla dzieci z SMA 1 między 2. a 15. rokiem życia – EAP (Early Access Program). Na podstawie dostępnych wyników badań wiemy, że lek jest skuteczny w każdej grupie wiekowej. Którzy pacjenci odnoszą największą korzyść z tej terapii?**

Program EAP był prowadzony w trzech ośrodkach – w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, Górnośląskim Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach i w Klinice Neurologii Rozwojowej UCK Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Był skierowany do niewielkiej grupy chorych, zanim jeszcze w Polsce został wprowadzony program lekowy. Pacjenci włączani do EAP byli w relatywnie ciężkim stanie, z bardzo słabymi wyjściowo wynikami. Wszyscy odnieśli korzyść z leczenia, u wszystkich nastąpiła poprawa, nie były to jednak tak spektakularne efekty jak u pacjentów, którzy są włączani do leczenia w okresie przedobjawowym albo z lekkimi objawami choroby. W działającym obecnie programie lekowym nusinersenem jest leczonych ok. 700 pacjentów i u wielu z nich obserwujemy spektakularne efekty terapeutyczne.

**Ostatnio rozpoczęto dwuletnie badanie kliniczne IV fazy RESPOND, które ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nusinersenu u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na lek onasemnogen abeparwówek (Zolgensma). Dlaczego zaplanowano takie badanie?**

Prawdopodobnie przyczyną był brak oczekiwanego efektu terapii genowej u niektórych pacjentów. Nie uzyskali oni takiej poprawy w skalach motorycznych po podaniu terapii genowej, aby nie było u nich konieczne ewentualne wspomaganie oddychania czy żywienia. W badaniu RESPOND mają wziąć udział dwie grupy pacjentów. W pierwszej znajdzie się 40 dzieci w wieku do 9 miesięcy z dwoma

kopiami genu *SMN2* (prawdopodobnie rozwinię się u nich SMA typu 1), które przed ukończeniem 6. miesiąca życia otrzymały onasemnogen abeparwówek. Druga grupa będzie obejmować 20 dzieci, które otrzymają nusinersen w wieku do 36 miesięcy. Badanie to opiera się na hipotezie naukowej Kevina D. Foust, że onasemnogen abeparwówek, czyli terapia genowa, działa tylko na subpopulację neuronów ruchowych (transdukcja do 60 proc.), a nusinersen może zwiększać stężenie białka *SMN* w pozostałych, nietransdukowanych neuronach ruchowych, co może przynieść dodatkowe korzyści. Takie są wyniki badań przedklinicznych.

**Na konferencji Amerykańskiego Stowarzyszenia Dystrofii Mięśniowych (MDA Clinical and Scientific Conference) w marcu 2021 r. zaprezentowano wyniki badania SPRINT dotyczące stosowania leku onasemnogen abeparwówek u pacjentów z trzema kopiami *SMN2* w okresie przedobjawowym. W najbliższych miesiącach ukaże się też nowa analiza badania NURTURE dla nusinersenu. Jak pani ocenia te badania?**

W obydwu byli badani pacjenci w okresie przedobjawowym. W badaniu NURTURE wzięło udział 25 dzieci w wieku między prawie 3 a prawie 5 lat. Jakie były wyniki? 100 proc. z nich siedzi samodzielnie, 96 proc. chodzi bez wsparcia, a 88 proc. chodzi samodzielnie. Jeśli pacjenci mieli trzy kopie genu *SMN2*, to osiągnięte przez nich kamienie milowe były takie jak u zdrowych dzieci. Jeśli chodzi o badanie dotyczące pacjentów w okresie przedobjawowym otrzymujących onasemnogen abeparwówek, to większość z nich osiągnęła zdolność samodzielnego siedzenia, a część również samodzielnego chodzenia. Wydaje się, że proces ten przebiega trochę wolniej niż w badaniu NURTURE, ale być może przyczyną jest to, że badanie SPRINT zaczęło się później i pacjenci mają jeszcze trochę czasu do osiągnięcia kamieni milowych rozwoju.



Fot. Termedia

**Na tej samej konferencji zaprezentowano wyniki terapii genowej w długookresowym badaniu LTFU studies LT-001 (NCT03421977). Czy zastosowanie terapii łąkowej, czyli nusinersenu i terapii genowej, może być potrzebne w przyszłości w SMA?**

Na podstawie wyników badania LTFU (*Long-Term Follow-Up*) wiemy, że 7 z 13 pacjentów, u których zainicjowano terapię genową, poddano następnie leczeniu nusinersenem. To paranoja, że chorzy stosują dwie terapie. Nie wiem, czym to jest spowodowane. My – lekarze nie mamy danych, jak te leki działają razem. Nie wiemy też, co jest lepsze: terapia genowa stosowana samodzielnie, nusinersen stosowany samodzielnie czy może oba te leki stosowane razem. W badaniu tym biorą udział bardzo małe grupy pacjentów, dlatego być może będziemy na ten temat wiedzieć więcej za parę lat. Myślę, że podawanie łącznie terapii genowej i oligonukleotydu antysensownego, czyli nusinersenu, jest warte rozważenia. Nie wiem natomiast, kto miałby za to zapłacić.

**Czy zna pani inne opracowania pokazujące skuteczność terapii genowej stosowanej jednocześnie z nusinersenem? Dlaczego w niektórych przypadkach SMA konieczne jest stosowanie obu terapii, aby zapewnić najlepsze efekty?**

Jest kilka takich publikacji. Jedną z nich jest praca Kyle'a Kusmika, w której opisano 16 pacjentów (57 proc.) otrzymujących nusinersen mimo podania terapii genowej. Według dostępnych danych z badań klinicznych duża liczba chorych stosuje zarówno onasemnogen abeparwówek, jak i nusinersen. Odsetek ten wynosi od 40 proc. do ponad 60 proc. Popatrzmy na Polskę. U nas są organizowane zbiórki na terapię genową, ponieważ te leki nie są refundowane i muszą być kupowane z prywatnych środków. Ich cena wynosi 9 mln zł za kurację! Tymczasem wszystkie dzieci, które otrzymały onasemnogen abeparwówek, wcześniej były leczone nusinersenem i po terapii genowej dalej są nim leczone. Czyli jedna kuracja

”

Myślę, że podawanie łącznie terapii genowej i nusinersenu jest warte rozważenia. Nie wiem natomiast, kto miałby za to zapłacić

ma potęgować efekt drugiej. Załóżmy, że mamy 10 identycznych pacjentów w grupie leczonej tylko nusinersenem, kolejnych 10 stosujących tylko terapię genową i kolejną grupę 10 chorych, którym podawane są oba leki. My jako lekarze nie wiemy, która z tych grup będzie uzyskiwać najlepsze efekty, ponieważ mamy za mało danych. Być może będzie to ta ostatnia grupa. Jeśli są dane, które pokazują, że terapia genowa plus nusinersen działa super, sama terapia genowa mniej super, a sam nusinersen może trochę lepiej, to wiadomo, że matka bez względu na koszty będzie chciała zapewnić dziecku wszystko, co świat wymyślił. Nie wiem natomiast, czy będzie to mądre, ponieważ ciągle nie mamy danych na temat długoterminowych efektów i niepożądanych skutków stosowania terapii łąkowej. Cały czas zadajemy sobie też pytanie, czy nusinersen jest lepszy od terapii genowej.

**Dzięki badaniom przesiewowym będzie można zaraz po urodzeniu wychwycić pacjentów z SMA i wdrożyć u nich leczenie. Skoro terapia genowa nie działa u wszystkich chorych, to czy powinni oni mieć możliwość kontynuowania leczenia nusinersenem dostępnym w programie lekowym?**

Nie mamy obecnie nic innego poza nusinersenem. Terapia genowa nie jest u nas refundowana i obecnie nie możemy mówić o niej jako o opcji terapeutycznej. Jeśli jednak będzie dostępna, to zadaniem zespołu kwalifikującego do leczenia będzie wybranie najlepszej terapii dla danego pacjenta. Myślę, że największym sukcesem wprowadzenia przesiewu jest to, że możemy się zastanowić, jaki lek podać. Uważam też, że chorzy na SMA w porozumieniu z lekarzem prowadzącym powinni mieć możliwość wyboru najlepszej opcji terapeutycznej. Może to być nusinersen, onasemnogen abeparwówek czy doustny risdiplam, który ma już rejestrację w Europie. Jestem też ogromnie szczęśliwa, że dzięki wprowadzeniu badań przesiewowych będziemy mieli możliwość leczenia pacjentów w okresie przedobjawowym, kiedy efekty są zdecydowanie najlepsze. ■

## Bezpieczeństwo i skuteczność trzech zarejestrowanych leków na SMA na podstawie badań klinicznych

Rdzeniowy zanik mięśni (*spinal muscular atrophy* – SMA) jest ciężką chorobą rzadką, w której dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia neuronów ruchowych, odpowiedzialnych za właściwe funkcjonowanie mięśni szkieletowych. Chorzy mają problemy z poruszaniem się, połykaniem czy oddychaniem. W krańcowym stadium choroby może dojść do inwalidztwa, a nawet śmierci. Do niedawna na SMA nie było żadnego lekarstwa. Odkąd jednak odkryto, że przyczyną choroby jest niedobór produkcji białka SMN, stopniowo

zaczęły pojawiać się kolejne terapie. W ciągu zaledwie 4 ostatnich lat zarejestrowano trzy leki: nusinersen, onasemnogen abeparwonek i risdiplam, z czego jedynie ten pierwszy od stycznia 2019 r. jest refundowany w Polsce. Jakie są najnowsze wyniki badań klinicznych poszczególnych leków u pacjentów w okresie przedobjawowym, we wczesnym i późniejszym stadium choroby? Czy te terapie są bezpieczne? Jakie kamienie milowe osiągnęli stosujący je pacjenci? Można się tego dowiedzieć z poniższego zestawienia.

Tabela 1. Nusinersen – program badań klinicznych

		Przedobjawowi NURTURE	Wczesny początek ENDEAR/SHINE	Późny początek CHERISH/SHINE
Projekt badania		• badanie otwarte, II faza, jednoramienne, docelowa obserwacja będzie wynosić 8 lat • podanie IT (dokanałowe) [1]	• badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, III faza • podanie IT (dokanałowe) [3]	• badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, III faza • podanie IT (dokanałowe) [5]
Populacje badane		<b>Liczba pacjentów n = 25</b> 2 kopie genu <i>SMN2</i> , n = 15 3 kopie genu <i>SMN2</i> , n = 10 <b>Kryteria włączenia</b> • wiek ≤ 6 tygodni w chwili podania pierwszej dawki leku • klinicznie przedobjawowi • genetycznie rozpoznana delecja 5q/mutacja genu <i>SMA</i> • wiek ciąży: 37–42 (34–42 dla bliźniąt) tygodnie • 2 lub 3 kopie genu <i>SMN2</i> • amplituda CMAP w nerwie łokciowym ≥ 1 mV w punkcie wyjściowym <b>Kryteria wyłączenia</b> • hipoksemia (saturacja O <sub>2</sub> < 96%) • zakażenie w okresie badań przesiewowych lub utrzymujący się stan medyczny niezgodny z procedurami [1]	<b>Liczba pacjentów n = 121 łącznie</b> w tym 80 od początku z aktywnym leczeniem <b>Kryteria włączenia</b> • wszyscy pacjenci z 2 kopiami genu <i>SMN2</i> (typ 1) • wiek pojawienia się objawów choroby ≤ 6 miesięcy • wiek w momencie screeningu ≤ 7 miesięcy • czas trwania choroby 3,3 miesiąca • wiek w momencie rozpoczęcia leczenia 5,4 miesiąca • zaburzenia oddechowe stwierdzone w punkcie wyjściowym (89% oddychanie paradosalne, 35% zapalenie płuc/objawy oddechowe, 26% wsparcie oddechowe) • zaburzenia połykania i karmienia (51%) w punkcie wyjściowym [3] <b>Kryteria wyłączenia</b> • hipoksemia [3]	<b>Liczba pacjentów n = 126 łącznie</b> w tym 84 od początku z aktywnym leczeniem <b>Kryteria włączenia</b> • wszyscy pacjenci z > 2 kopiami genu <i>SMN2</i> (typ 2, 3) • wiek pojawienia się objawów choroby > 6 miesięcy • wiek włączonych pacjentów 2–9 lat w CHERISH • wszyscy niechodzący w badaniu CHERISH/SHINE: HFMSE ≥ 10 i ≤ 54 pkt [5] <b>Kryteria wyłączenia</b> • karmienie przez sondę żołądkową dla pacjentów z ciężką skoliozą i ocenami w skali HFMSE (< 10 i > 54 pkt) [5]
Skuteczność	obserwacja kliniczna	• średni wiek pacjenta w momencie ostatniej analizy częściowej to 3,8 roku (przedział 2,8–4,8 roku) • średni czas obserwacji w badaniu wynosi 3,8 roku (przedział 2,8–4,7 roku) [2]	• nusinersen w ENDEAR/SHINE: 3,57 (0,02–5,02) roku • nusinersen w SHINE (n = 24): 2,96 (0,18–3,62) roku [4]	• nusinersen w CHERISH/SHINE: 4,06 (1,26–4,76) roku • nusinersen w SHINE (n = 42): 2,84 (2,38–3,39) roku [6]
	przeżycie wolne od zdarzeń	100% przeżycie wolne od zdarzeń [2]	odsetek przeżycia wolnego od zdarzenia 61% z medianą obserwacji klinicznej wynoszącą ~ 9,3 miesiąca [4]	N/A [6]
	kamienie milowe w rozwoju ruchowym	• większość niemowląt osiąga właściwe dla wieku kamienie milowe w rozwoju ruchowym, w tym: – samodzielne siedzenie (100%) – chodzenie ze wsparciem (96%) i – samodzielne chodzenie (88%) [2] <b>CHOP INTEND</b> • prawie maksymalne oceny (62–63,4) w obu kohortach liczby kopii genu <i>SMN2</i> osiągnięte po ~ 3,8 roku • 84% pacjentów osiągnęło maksymalną liczbę punktów w skali CHOP [2]	<b>CHOP INTEND</b> wzrost +13,7 pkt po 13 miesiącach [ENDEAR]; +17 pkt po 3,57 roku [ENDEAR/SHINE] ze zróżnicowanym wpływem w zależności od wieku [4]	<b>HFMSE</b> • zakres ocen (+3,9 pkt po 15 miesiącach [CHERISH]; +4,6 pkt po 4,06 roku [CHERISH/SHINE]) • zróżnicowany wpływ na podstawie wieku w momencie rozpoczęcia leczenia w badaniach CHERISH/SHINE • pewna poprawa stania z podparciem i samodzielnego chodzenia wśród młodszych pacjentów z pewną utratą kamieni milowych w rozwoju ruchowym w najstarszej grupie uczestników badań CHERISH/SHINE [6] <b>RULM</b> • poprawa (+4,2 pkt po 15 miesiącach [CHERISH]; +6,4 pkt po 4,06 roku [CHERISH/SHINE]) [6]
	funkcje opuszkowe	większość (88%) pacjentów z dobrym odruchem ssania/funkcją połykania w trakcie ostatniej wizyty według skali HINE-1 [2]	nie były oceniane [4]	nie były oceniane [6]
Bezpieczeństwo		Korzystny profil korzyści do ryzyka; dobrze tolerowane leczenie; brak nowych doniesień bezpieczeństwa po średnio 3,8 roku obserwacji klinicznej. Procedura nakłucia lędźwiowego była dobrze tolerowana. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Obserwowano działania niepożądane być może związane z terapią, m.in.: białkomoc, gorączka, wysypka [2]	Korzystny profil korzyści do ryzyka; większość AE zgodna z dotychczasowymi informacjami na temat zdarzeń występujących w kontekście SMA po średnio 3,57 roku obserwacji klinicznej w ENDEAR/SHINE. Nie odnotowano przypadków bardzo poważnych działań niepożądanych, takich jak uszkodzenie wątroby czy wodogłowie. Zaobserwowano przypadki zespołu popunkcyjnego i obrzęk po procedurze nakłucia lędźwiowego [4]	Korzystny profil korzyści do ryzyka; większość AE zgodna z dotychczasowymi informacjami na temat zdarzeń występujących w kontekście SMA po średnio 4,06 roku obserwacji klinicznej w CHERISH/SHINE. Odnotowano jeden przypadek parestezji u pacjenta, która była przyczyną przerwania leczenia [6]

Źródło: materiały informacyjne

Tabela 2. Onasemnogen abeparwonek – program badań klinicznych

		Przedobjawowi SPRINT	Wczesny początek CL-101, START, STRIVE (US)	Późny początek STRONG
Projekt badania		• III faza, badanie otwarte • podanie dożylnie IV [7]	• badania otwarte (CL 101/START), III faza (STRIVE US) • podanie dożylnie IV [9, 10]	• badanie otwarte, I/IIA faza • podanie dokanałowe IT [12]
Populacje badane		<b>Liczba pacjentów n = 29</b> 2 kopie genu <i>SMN2</i> , n = 14 3 kopie genu <i>SMN2</i> , n = 15 <b>Kryteria włączenia</b> • wiek ≤ 6 tygodni w chwili podania pierwszej dawki leku • klinicznie przedobjawowi • genetycznie rozpoznana delecja 5q/mutacja genu <i>SMA</i> • 2 lub 3 kopie genu <i>SMN2</i> • tolerancja doustna płynów • amplituda CMAP w nerwie łokciowym ≥ 2 mV w punkcie wyjściowym [7] <b>Kryteria wyłączenia</b> • masa ciała wyjściowa < 2 kg • hipoksemia • tracheostomia lub nieinwazyjna wentylacja niezależnie od czasu trwania • przeciwciała anti-AAV0 wynoszące > 1 : 50 [7]	<b>Liczba pacjentów (n = 12–22)</b> <b>Kryteria włączenia</b> • CL-101/START: 2 kopie genu <i>SMN2</i> ; STRIVE: 1 lub 2 kopie genu <i>SMN2</i> • wiek pojawienia się objawów choroby oraz rozpoczęcia leczenia ≤ 6 miesięcy • wiek w momencie rozpoczęcia leczenia STRIVE (3,7 miesiąca) > CL-101 (3,4 miesiąca) • czas trwania choroby CL-101 (~2 miesiące) > STRIVE (~1,8 miesiąca) • odsetek pacjentów wymagających wsparcia oddechowego w punkcie wyjściowym w badaniach CL-101 (17%) i STRIVE (0%) • w punkcie wyjściowym badania STRIVE 100% uczestników mogło samodzielnie połykać i otrzymywać żywność wyłącznie doustnie [9, 10] <b>Kryteria wyłączenia</b> • oznaki aspiracji w badaniu funkcji połykania • ciężka skolioza [9, 10]	<b>Liczba pacjentów (n = 31)</b> <b>Kryteria włączenia</b> • 3 kopie genu <i>SMN2</i> , typ 2 • początek pojawienia się objawów < 12 miesiąca • wiek włączonych pacjentów od 6. miesiąca życia do 5. roku życia. • wyjściowo grupę w badaniu STRONG podzielono na 2 podgrupy wiekowe: od 6. miesiąca życia do 2. roku życia oraz od 2. do 5. roku życia i tylko druga podgrupa była oceniana w skali HFMSE [12] <b>Kryteria wyłączenia</b> • kryterium wyłączenia dla pacjentów z ciężką skoliozą • anti-AAV9 miano przeciwciał > 1 : 50 • żywność przez sondę żołądkową [12]
Skuteczność	obserwacja kliniczna	średni wiek pacjenta w momencie ostatniej analizy częściowej – średnio 9,7–11,2 miesiąca; 2 kopie: 11,2 (6,0–18,6) miesiąca, 3 kopie: 9,7 (3,3–15,1) miesiąca [8]	• CL-101: obserwacja do 2 lat • START: 4,5 (4,1–5,2) średni follow-up w momencie analizy częściowej • STRIVE US: do wieku 18 miesięcy (n = 22) [11]	~12 miesięcy (średnia) dla grupy w wieku 2–5. roku życia; n = 12 [13]
	przeżycie wolne od zdarzeń	100% przeżycie wolne od zdarzeń [8]	przeżycie wolne od zdarzenia w badaniu STRIVE: 90,9% w 18. miesiącu obserwacji, 100% w badaniu START po średnio 4,8 roku obserwacji [11]	N/A [13]
	kamienie milowe w rozwoju ruchowym	większość niemowląt jest młodszych lub w przedziale wiekowym dla osiągnięcia kamieni milowych w rozwoju ruchowym; tym samym obecnie wykonanie pełnej analizy nie jest możliwe <b>CHOP INTEND</b> 70% z oceną 60–64 pkt w 3. miesiącu obserwacji klinicznej (2 kopie genu <i>SMN2</i> ) [8]	<b>CHOP INTEND</b> wzrost +14,6 pkt po 6 miesiącach [STRIVE]; +24,6 pkt po 2 latach [CL-101] [11]	<b>HFMSE</b> +6 pkt po 12 miesiącach w grupie 2–5 lat <b>RULM i 6MWT</b> nie były oceniane [13]
	funkcje opuszkowe	100% z prawidłową funkcją połykania z możliwością żywienia wyłącznie drogą doustną po średnio 9,7–11,2 miesiąca obserwacji klinicznej (brak danych, według której skali) [8]	92% może samodzielnie połykać po 2 latach (CL-101), w badaniu STRIVE 86,4% zachowało tę funkcję w 18. miesiącu obserwacji (brak danych, według której skali) [11]	nie były oceniane [13]
Bezpieczeństwo		• długoterminowy profil bezpieczeństwa leku nie został określony • podwyższenie parametrów wątrobowych obserwowano u pacjentów i byli oni leczeni prednizolem [8]	korzystny profil korzyści do ryzyka przy odpowiednim monitorowaniu/steroidoterapii stwierdzony po średniej obserwacji klinicznej wynoszącej 4,5 roku w badaniu START; ale długoterminowy profil bezpieczeństwa leku w dużej kohorcie nie został dobrze określony [11]	• korzystny profil korzyści do ryzyka przy odpowiednim monitorowaniu/steroidoterapii stwierdzony po obserwacji klinicznej wynoszącej ~12 miesięcy; długoterminowy profil bezpieczeństwa leku nie został dobrze określony • podwyższenie aktywności aminotransferaz i przypadek hepatomegalii odnotowany w trakcie podawania leku drogą IT dokanałową [13]

Źródło: materiały informacyjne

## ONKOLOGIA

Tabela 3. Risdiam – program badań klinicznych

	Przedobjawowi RAINBOWFISH	Wczesny początek FIREFISH – część 1 i 2	Późny początek SUNFISH – część 1 i 2	
Projekt badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>II faza, badanie otwarte</li> <li>podanie doustne [15]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>II i III faza, badania otwarte</li> <li>podanie doustne [16]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badanie randomizowane</li> <li>podanie doustne [19]</li> </ul>	
Populacje badane	<p><b>Liczba pacjentów ~ n = 25</b> w trakcie rekrutacji, brak szczegółowych danych</p> <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≤ 6 tygodni w chwili podania pierwszej dawki leku</li> <li>klinicznie przedobjawowi</li> <li>genetycznie rozpoznana delecja 5q/mutacja genu SMA</li> <li>dowolna liczba kopii genu SMN2</li> <li>tolerancja doustna płynów</li> <li>amplituda CMAP w nerwie łokciowym ≥ 1,5 mV w punkcie wyjściowym [15]</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie inną terapią SMA</li> <li>wsparcie wentylacyjne [15]</li> </ul>	<p><b>Liczba pacjentów (n = 21 – część 1, n = 41 – część 2)</b></p> <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza SMA 5q typu 1</li> <li>2 kopie genu SMN2</li> <li>wiek ≥ 1 miesiąca i &lt; 7 miesięcy – pojawienie się objawów</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wsparcie wentylacyjne</li> <li>hipoksemia</li> <li>hospitalizacja z powodu zaburzeń oddechowych w ciągu 2 miesięcy przed screeningiem</li> <li>zapalenie płuc lub inne ciężkie zdarzenie oddechowe</li> <li>wiek w momencie przyjęcia pierwszej dawki – 6,7 (3,3–6,9) miesiąca dla części 1 i 5,3 (2,2–6,9) miesiąca dla części 2</li> <li>wiek w momencie pojawienia się pierwszych objawów to 2,0 (0,9–3,0) miesiąca dla części 1 i 1,5 (1,0–3,0) miesiąca dla części 2</li> <li>24% wymagało wsparcia oddechowego oraz 5% miało zaburzenia połykania wyjściowo w części 1</li> <li>średni wynik w skali CHOP INTEND wynosił wyjściowo 24 pkt (10–34 pkt) w części 1 oraz 22 pkt (8–37 pkt) w części 2 [16]</li> </ul>	<p><b>Liczba pacjentów (n = 180; risdiam: 120 i placebo: 60)</b></p> <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy niechodzący</li> <li>typ 2 i typ 3</li> <li>obejmuje pacjentów z ciężką skoliozą (~32%)</li> <li>najszybszy przedział wiekowy i najstarsi pacjenci (2–25 lat)</li> <li>mediana wieku w trakcie przesiewu to 9 lat (2–25 lat)</li> <li>wiek w momencie pojawienia się pierwszych objawów to 14 miesięcy – w ramieniu risdiamu (±8,4 miesiąca)</li> <li>wyjściowa punktacja w skali HFME wynosi 16,10 (±12,46) – w ramieniu risdiamu</li> <li>wyjściowa punktacja w skali RULM wynosi 19,65 (±7,22) – w ramieniu risdiamu</li> <li>wyjściowa punktacja w skali MFM-32 wynosi 45,48 (±12,09) – w ramieniu risdiamu [19]</li> </ul>	
Skuteczność	obserwacja kliniczna	brak danych [15]	krótsza niż 16 miesięcy u 21 pacjentów [17]	~24 miesiące (12 miesięcy – część 1, 12 miesięcy – część 2) [19, 20]
	przeżycia wolne od zdarzeń	brak danych [15]	wyższy odsetek przeżycia wolnego od zdarzenia (86% po 16 miesiącach) [17]	brak danych
	kamienie milowe w rozwoju ruchowym	brak danych [15]	<p><b>CHOP INTEND</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>większy wzrost (+20,5 pkt po 16 miesiącach)</li> <li>wyższy odsetek pacjentów osiągających kamienie milowe rozwoju ruchowego (np. siadanie, stanie), ale różny okres obserwacji w badaniach [17]</li> <li>po 24 miesiącach 59% (10/17) niemowląt (kohorta B) mogło siedzieć bez podparcia przez co najmniej 5 sekund (BSID-III)</li> <li>88% żyło bez trwałej wentylacji i osiągnęło wiek co najmniej 15 miesięcy</li> </ul>	<p><b>Część 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w części 1 badania SUNFISH stwierdzono zwiększenie wyniku łącznego w skali MFM po 12 miesiącach leczenia, które utrzymało się przez 24 miesiące w porównaniu ze spadkiem wyniku oceny w nielezionej kohorcie komparatora zewnętrznego</li> </ul> <p><b>Część 2</b></p> <p><b>HFME</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>statystycznie nieznamienista różnica 0,58 pkt vs placebo po roku z wyraźnym spadkiem od 36–52. tygodnia w grupie risdiamu</li> </ul> <p><b>RULM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>statystycznie znamienista różnica 1,59 pkt vs placebo po roku</li> </ul> <p><b>MFM-32</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>statystycznie znamienista różnica 1,55 pkt vs placebo po roku oraz istotnie wyższy odsetek pacjentów z poprawą lub ze stabilizacją vs placebo po roku</li> <li>&gt; 20% pacjentów otrzymujących placebo osiągnęło poprawę według MFM-32</li> <li>młodszy pacjenci (2–5 lat) (osiągający ≥ 3-punktową poprawę) uzyskują wyraźniejszą poprawę w porównaniu z placebo</li> <li>starsi pacjenci osiągnęli stabilizację choroby, a tylko w niektórych przypadkach poprawę</li> <li>odsetek pacjentów, u których ustabilizował się przebieg choroby lub których stan zdrowia się poprawił, spadł na przestrzeni czasu (70%/12 miesięcy → 58%/24 miesiące), wartości mierzone w skali MFM, ekspozycja na risdiam zmniejsza się wraz z masą ciała pacjenta nawet o 40% [19, 20]</li> </ul>
	funkcje opuszkowe	brak danych [15]	100% utrzymało zdolność połykania po roku [17]	brak danych [19, 20]
Bezpieczeństwo	brak danych	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzystny profil korzyści do ryzyka po 16 miesiącach obserwacji klinicznej, ale długoterminowy profil bezpieczeństwa i potencjalny niedocelowy wpływ na leki nie zostały dobrze określone</li> <li>nie stwierdzono przedklinicznych sygnałów bezpieczeństwa (np. nieprawidłowości skórnych, siatkówkowych, hematologicznych) [17]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzystny profil korzyści do ryzyka po roku z liczbowym wzrostem przypadków biegunki polekowej [AE] (17% vs 8%) i zapalenia płuc [SAE] (8% vs 2%)</li> <li>brak powikłań siatkówkowych w badaniach przedklinicznych</li> <li>długotrwały profil bezpieczeństwa nie został dobrze określony [19, 20]</li> </ul>	

Źródło: materiały informacyjne

## Piśmiennictwo

1. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553?term=nurture+nusinersen&draw=2&rank=1> [access: 1.07.2020].  
De Vivo, Bertini E, Swoboda KJ et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from Phase 2 Nurture study. *Neuromuscul Disord.* 2019; 29: 842–56.
2. Swoboda KJ, Kirschner J, Finkel RS et al. Nusinersen Effect in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of SMA: NURTURE Results. Presented at Cure SMA 2020. <https://curesma2020.biogen.com/curesma2020/sma/swoboda> [access: 1.07.2020].
3. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02193074?term=ENDEAR&draw=2&rank=1> [access: 1.07.2020].  
Finkel RS, Mercurio E, Darras BT et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1723–32.
4. Finkel RS, Mercurio E, Darras BT et al. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results From Longer-term Treatment From the Open-label SHINE Extension Study. Presented at CureSMA 2020. *Doniesienia 2019:* [https://aan2019.biogen.com/AAN2019/Nusinersen/Finkel\\_P004/index.html](https://aan2019.biogen.com/AAN2019/Nusinersen/Finkel_P004/index.html) [access: 1.07.2020].  
*Doniesienia 2020:* <https://curesma2020.biogen.com/curesma2020/sma/shine> [access: 1.07.2020].
5. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (CHERISH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537?term=cherish&draw=2&rank=2> [access: 1.07.2020].  
Mercurio E, Darras BT, Chiriboga CA et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018; 378: 625–35.
6. Chiriboga CA, Darras BT, Farrar MA et al. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study. *Neurology.* 94 (15 suppl). Presented at CureSMA 2020.  
*Doniesienia 2019:* [https://aan2019.biogen.com/AAN2019/Nusinersen/Darras\\_P063/index.html](https://aan2019.biogen.com/AAN2019/Nusinersen/Darras_P063/index.html) [access: 1.07.2020].  
*Doniesienia 2020:* <https://curesma2020.biogen.com/curesma2020/sma/shine> [access: 1.07.2020].
7. Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Apeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPRINT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099?term=onasemnogene+abeparvovec&draw=2&rank=2> [access: 1.07.2020].
8. Strauss K, Farrar M, Swoboda K et al. Onasemnogene Apeparvovec-xioi Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: SPRINT Study Update. Presented at MDA 2020. [https://gateway.on24.com/wcc/eh/2249690/lp/2335269/strauss\\_onasemnogene-abeparvovec-xioi-gene-therapy-in-presymptomatic-spinal-muscular-atrophy%3A-spr1nt-study-update](https://gateway.on24.com/wcc/eh/2249690/lp/2335269/strauss_onasemnogene-abeparvovec-xioi-gene-therapy-in-presymptomatic-spinal-muscular-atrophy%3A-spr1nt-study-update) [access: 1.07.2020].
9. Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (START). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03421977?term=CL+101&draw=2&rank=2> [access: 1.07.2020].
10. Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277?term=STRIVE&draw=2&rank=1> [access: 1.07.2020].
11. Day J et al. Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1: Completed Phase 3 US Study (STRIVE) Efficacy and Safety. Presented at MDA 2020; Day et al. Presented at MDA 2020; Munttoni F et al. Presented at EAN 2019. [https://gateway.on24.com/wcc/eh/2249690/lp/2335297/day\\_onasemnogene-abeparvovec-gene-therapy-for-spinal-muscular-atrophy-type-1%3A-copleed-phase-3-us-study-%28strive%29-eficacy-and-safety](https://gateway.on24.com/wcc/eh/2249690/lp/2335297/day_onasemnogene-abeparvovec-gene-therapy-for-spinal-muscular-atrophy-type-1%3A-copleed-phase-3-us-study-%28strive%29-eficacy-and-safety) [access: 1.07.2020].
12. Study of Intrathecal Administration of Onasemnogene Apeparvovec-xioi for Spinal Muscular Atrophy (STRONG). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03381729?term=onasemnogene+abeparvovec&draw=2&rank=4> [access: 1.07.2020].
13. Finkel RS, Day J, Darras BT et al. One-Time Intrathecal (IT) Administration of AVXS-101 IT Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Phase 1 Study (STRONG) Interim Data. Presented at MDA 2020. [https://gateway.on24.com/wcc/eh/2249690/lp/2349668/finkel\\_one-time-intrathecal-%28it%29-administration-of-avxs-101-it-gene-therapy-for-spinal-muscular-atrophy-type-1%3A-phase-1-study-%28strong%29](https://gateway.on24.com/wcc/eh/2249690/lp/2349668/finkel_one-time-intrathecal-%28it%29-administration-of-avxs-101-it-gene-therapy-for-spinal-muscular-atrophy-type-1%3A-phase-1-study-%28strong%29) [access: 1.07.2020].
14. <https://smanewstoday.com/2019/10/30/fda-places-partial-hold-on-avxs-101-strong-trial> [access: 1.07.2020].  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma> [access: 1.07.2020].  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza> [access: 1.07.2020].  
<https://www.novartis.com/news/media-releases/avaxis-receives-ec-approval-and-activates-%22day-one%22-access-program-zolgensma-only-gene-therapy-spinal-muscular-atrophy-sma> [access: 1.07.2020].  
<https://index.miramir.com/AAN2020/PDFfiles/AAN2020-002384.html> [access: 1.07.2020].  
<https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/2019-05-novartis-avaxis-aan-presentation.pdf> [access: 1.07.2020].  
<https://investors.avaxis.com/news-releases/news-release-details/zolgensma-data-shows-rapid-significant-clinically-meaningful-benefit-in-SMA> [access: 1.07.2020].  
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1443.htm> [access: 1.07.2020].
15. A Study of Risdiam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (Rainbowfish). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334> [access: 1.03.2021].
16. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiam (RO7034067) in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482> [access: 1.03.2021].
17. *Doniesienia kongresowe:* AAN 2020. <https://www.roche.com/investors/agenda/roches-audio-webcast-replay-on-new-aan-2020-data.htm> [access: 1.03.2021].
18. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants (SUNFISH). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685> [access: 1.03.2021].
19. <https://medically.roche.com/en/search/pdfviewer.8dce839c-a6fb-42f9-9226-b0ec55c59a5d.html> [access: 1.03.2021].
20. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/213535Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213535Orig1s000TOC.cfm).