DOI: 10.2478/pielxxiw-2023-0037
© 2023 Author(s). This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution 4.0 licence (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Newborn screening program and advanced therapies as a chance for the youngest patients – based on spinal muscular atrophy (SMA)

Program badań przesiewowych i nowoczesne terapie szansą dla najmłodszych pacjentów – na podstawie rdzeniowego zaniku mięśni (SMA)

Martyna Agnieszka Śliwińska[1,A-B,D-F,K], **Anna Rakuś-Kwiatosz**[2,A,D-E,G,L]

[1]Students Scientific Association at the Department of Paediatric Propedeutics of I Department of Pediatrics, Medical University of Lublin, Poland/ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Propedeutyki Pediatrii I Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
[2]Department of Paediatric Propedeutics of I Department of Pediatrics, Medical University of Lublin, Poland/ Zakład Propedeutyki Pediatrii I Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

CORRESPONDING AUTHOR/AUTOR DO KORESPONDENCJI:
Martyna Agnieszka Śliwińska
Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Propedeutyki Pediatrii I Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
e-mail: sliwinskama@wp.pl

A – Development of the concept and methodology of the study/Opracowanie koncepcji i metodologii badań; B – Query - a review and analysis of the literature/Kwerenda – przegląd i analiza literatury przedmiotu; C – Submission of the application to the appropriate Bioethics Committee/Złożenie wniosku do właściwej Komisji Biotycznej; D – Collection of research material/Gromadzenie materiału badawczego; E – Analysis of the research material/Analiza materiału badawczego; F – Preparation of draft version of manuscript/Przygotowanie roboczej wersji artykułu; G – Critical analysis of manuscript draft version/Analiza krytyczna roboczej wersji artykułu; H – Statistical analysis of the research material/Analiza statystyczna materiału badawczego; I – Interpretation of the performed statistical analysis/Interpretacja dokonanej analizy statystycznej; K – Technical preparation of manuscript in accordance with the journal regulations/Opracowanie techniczne artykułu zgodne z regulaminem czasopisma; L – Supervision of the research and preparation of the manuscript/Nadzór nad przebiegiem badań i przygotowaniem artykułu

STRESZCZENIE

PROGRAM BADAŃ PRZESIEWOWYCH I NOWOCZESNE TERAPIE SZANSĄ DLA NAJMŁODSZYCH PACJENTÓW – NA PODSTAWIE RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI (SMA)

Wprowadzenie. Powszechnie stosowane programy badań przesiewowych noworodków są profilaktycznym postępowaniem mającym na celu wczesne wykrycie ciężkich, często śmiertelnych chorób w ich presymptomatycznym stadium. Warto nadmienić, że nakłady finansowe, jakie ponosi państwo na program badań przesiewowych noworodków, są mniejsze w porównaniu z koniecznością utrzymania obywateli, u których choroby ujęte w programie nie zostawały wykryte. Każdy etap, począwszy od momentu uzyskania koniecznych zgód od opiekunów, przez pobranie krwi na specjalne bibuły przez pielęgniarki, po moment zakończenia programu, został opracowany i jest nadzorowany przez Instytut Matki i Dziecka w Warszawie. W marcu 2022 r. cała populacja nowonarodzonych dzieci uzyskała możliwość diagnostyki w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA). Choroba ta, niewykryta na wczesnym etapie życia, prowadzi do stopniowego pogorszenia sprawności dziecka, a w wielu przypadkach także do śmierci. Przełomowym lekiem okazała się, okrzyknięta najdroższym dostępnym preparatem na świecie, Zolgensma. Obecnie w Polsce terapia ta finansowana jest w ramach programu lekowego dla wybranej grupy pacjentów.

Cel pracy. Celem pracy jest przedstawienie zagadnienia dotyczącego programu badań przesiewowych noworodków oraz nowoczesnych terapii SMA.

Materiał i metody. Artykuł powstał w oparciu o analizę opracowań naukowych, dostępnych w bazie danych PubMed oraz krajowych programach badań przesiewowych noworodków.

Podsumowanie. Wczesne wdrożenie leczenia daje największe szanse jego powodzenia, a najwcześniejszą diagnozę umożliwiają właśnie badania przesiewowe noworodków.

Słowa kluczowe: badania przesiewowe noworodków, rdzeniowy zanik mięśni, przedwczesna śmierć, zatwierdzenie nowego leku, nowoczesne terapie

ABSTRACT

NEWBORN SCREENING PROGRAM AND ADVANCED THERAPIES AS A CHANCE FOR THE YOUNGEST PATIENTS – BASED ON SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA)

Introduction. Newborn screening programs, commonly conducted, are prophylactic procedures with the aim to detect serious, often lethal diseases in their presymptomatic stage. It should be emphasized that the costs of the program are lower than medical care and treatment costs for sick citizens without diagnosis of these disorders. Every step, starting from receiving the parental consent, taking a dried blood spot sample by the nurses and finally testing was fully prepared and is under the supervision of the Institute of Mother and Child in Warsaw. In March 2022 screening for spinal muscular atrophy (SMA) among all newborns was introduced. This disorder leads to progressive deterioration of motor skills and sometimes even to death. The breakthrough of the SMA therapy was Zolgensma, called the most expensive drug in the world. Currently, this treatment is fully funded for some patients under the national drug program.

sciendo

Aim. The aim is to present issues related to the newborn screening program and advanced SMA therapies.
Material and methods. Analysis of scientific studies in the PubMed database and national newborn screening programs.
Conclusions. Early implementation of the appropriate treatment gives the chance to improve the quality of life, especially if the earliest detection is provided by newborn screening program.

Key words: newborn screening, spinal muscular atrophy, premature death, new drug approval, advanced therapies

INTRODUCTION

Newborn screening program is a prophylactic action with the aim to diagnose disorders leading to progressive mental retardation, deterioration of life quality and sometimes even premature death [1,2]. Detection of patients in the presymptomatic stage lets us implement the most appropriate treatment in the first days of their life. Thanks to that, we can sometimes avoid rapid deterioration of health in the neonatal period.

The history of newborn screening programs started in 1960s, with the introduction of screening for phenylketonuria [1,3]. This test was implemented in Poland five years later by the Institute of Mother and Child [4].The list of the diagnosed disorders was extended gradually during the next years and now the program enables every newborn to be tested for 30 different diseases [2]. Adding a new disease to the screening list demands a few conditions to be fulfilled: the disorder occurs frequently, the disorder is often lethal, there is a simple, inexpensive, fully accepted and sensitive screening test, the disorder is asymptomatic at an early stage of life, there are effective treatment methods, there is a benefit for patient from early diagnosis and it allows to reduce the treatment and living costs of the patient [2, 4]. In Poland there are almost 450 newborns diagnosed with the diseases included in screening program every year [2]. The cost of performing a full testing in one child is compared with the maintenance of an intellectually disabled person for 2-3 years in a health care institution. It makes the investment a profitable project [2]. An average cost of newborn screening program was about PLN 38 milion per year in 2021 and the maintenance cost of patients with undiagnosed phenylketonuria and congenital hypothyroidism is about PLN 260 million. It results in PLN 220 million savings in a national budget [2]. The program is fully funded by the government and the expected cost of program in 2022 was PLN 39 452 635 [2]. Additionally, since 2002, a newborn hearing test has been conducted and partially funded by The Great Orchestra of Christmas Charity [2].

A crucial condition for qualification to the screening program is childbirth in our country [2]. The next essential step is written mother's or legal guardian's consent for a diagnostic procedure and the other one for genetic tests [2]. When the documents are filled in, there is a time for taking dried blood spot samples [1,4]. It is a commonly used method of the newborn screening program in the world [1]. After disinfection, the heel or the side of the foot is pricked with a disposable lancet by a nurse. The first blood drops are discarded and the next ones are collected to fill the circles on the posterior part of a filter paper. Every circle should be completely filled with blood [4]. Then the filter paper is dried for about 2 hours without the access to light and heat [4]. The properly obtained blood sample by the nursing staff is a crucial step to carry out the program. The prepared material is sent by post to the proper diagnostic centre [4]. The samples are delivered 5 times a week and laboratories work 6 days a week [2]. The time of the transport of the samples in the recent editions of newborn screening programs estimated on average from 4 to even 14 days [2]. It had a great impact on the time span from the screening procedure to the proper diagnosis and implementation of a treatment. A mother or a legal guardian may obtain the information about the result by phone, in writing or via e-mail [2]. When the result is correct, the program for a newborn is finished [2]. In case of abnormal diagnostic result, the information is sent to a specialist centre. A mother or other legal guardian are directed there with a newborn to make a final diagnosis [2]. Apart from child's personal data, a centre receives a form which must be filled in by a specialist. It allows to control the whole diagnostic process step by step. The program for every child is finished in case of either the final diagnosis or exclusion of a disease [2].

In case of disagreement, there is an attempt to screen the baby by sending the letter with a filter paper and the statement of refusal again to the newborn's home. Depending on the caregiver's will, appropriate document should be filled and sent back [2]. The person, who is entitled to decide, may disagree for the part of diagnostic procedures including genetic tests. In that case, screening for cystic fibrosis, congenital adrenal hyperplasia and SMA misses the molecular testing stage [2].

Every step of the diagnostic process was created and is still controlled by the Institute of Mother and Child. A computer system is based on labels and filter papers [4]. The label consists of several parts: the part with a barcode is placed on a filter paper, the next part without a barcode is put in the child's health book as a proof of the test, the last one, without a barcode too, stays in the hospital blood donation register [4]. In case of a child's death before testing, a filter paper with an attached barcode and the information about a newborn's death are sent to the diagnostic centre [2].

Many different elements, like a pharmacological treatment or life-saving interventions may influence the diagnostic results [2]. It is crucial to remember about it when the results are out of range [2]. If the newborn's weight is less than 1500 g, the screening is repeated during the first month of life [2].

Spinal muscular atrophy (SMA)- a brief description of the problem

Since 28th March 2021, all children born in Poland are diagnosed for spinal muscular atrophy (SMA) in the newborn screening program [5]. It is a neurodegenerative disease, which often leads to death in infancy [6,7]. The incidence of SMA in worldwide statistics varies from 1:10000 to 1:11000 [6,7,8,9]. A recent study estimates that 1:8400 newborns in Europe is affected [5]. The first description of SMA comes from 1960, when Hoffman and Werdnig presented the cases of hypotonic neonates with muscular atrophy and paralysis [10]. The SMA is an autosomal recessive disorder caused by a deletion or mutation in the survival motor neuron (SMN) gene found on the long arm of chromosome 5 [6]. The product of this gene is survival motor neuron 1 protein. It protects motor neurons and is present mostly during prenatal life [10]. After birth the amount of the protein gradually decreases to the stable level for the rest of life [11]. Studies underline the role of this protein in many functions, for instance: removing introns from pre-mRNA, transporting molecules to the nucleus of the cell, RNA metabolism, protein homeostasis, endocytosis and cytoskeleton dynamics [6]. Therefore, the presence of SMN1 protein was revealed in the brain, liver, kidneys, skeletal muscles and its lack in motoneurons was associated with their vulnerability to degeneration [6]. Last studies on SMA also underline the meaning of malfunction of glial cells in axonal transport. It may be crucial in the pathogenesis of the disease and makes it not only a neurodegenerative but also an inflammatory disorder [7].

In the case of mutation in the SMN1 gene, SMN2 protein is synthesized, which gene is found on the same chromosome. They differ by a single nucleotide in exon 7 [8,12]. In practice this cytosine to thymine transition, results in production of only 10-15% full-length molecule [8,11,12]. Based on the number of SMN2 gene copies, we can estimate the severity of the disease and make an inclusion criteria for certain therapies [8,12]. It is assumed that the more gene copies the patient has, the milder symptoms of the disease presents [12]. However, several studies reveal that individuals with equal number of SMN2 gene copies often present various symptoms and even severity of illness [8]. Most patients have 2 or 3 gene copies, and most of them are classified to SMA type 2 [12]. Taking into account the phenotypes of the children often in the same families, it was noticed that there is no correlation between the number of gene copies and the amount of protein [8]. The recommendations for therapy are based not only on the clinical phenotype but also on the number of SMN2 gene copies [8]. All children with a single gene copy should be immediately treated, even if asymptomatic at birth, patient with 2 or 3 gene copies should receive treatment too. Whereas, the therapy of children with 4 or more gene copies should be delayed [8]. In 2020 the working group recommended that the start of the treatment in infancy would be better, because the delay leads to deterioration of motor function. It was suggested that the therapy should be initiated in patient with 4 gene copies too, especially when it is becoming increasingly available [9]. In regard of the lack of correlation between the number of gene copies and the clinical phenotype of the disease, the question arises: is it reasonable to decide about qualification and initiation of the treatment mainly based on genetic testing [8].

According to the age at onset of first symptoms and ability to achieve milestones, SMA is classified into five types [6,7,8,10,11,12]. In type 0 the first symptoms occur in utero. Patients present respiratory ventilation failure and need mechanical ventilation immediately after birth. The degeneration of alpha motor neurons and progressive muscle weakness leads to death before the age of 6 months. Type 0 accounts for less than 1% of cases [7]. Type 1, called Werdnig and Hoffman disease, includes patients with the onset within first 6 months of life. This type is diagnosed in approximately 60% of all SMA cases. Patients are unable to sit independently, need nutritional support and do not generally survive past 2 years [7,8,10,11,12]. Type 2, called Dubowitz disease, is a less severe form compared with previously mentioned types. The first symptoms are noticed between 6 to 18 months of life, with a possibility to survive into adulthood. Patients are able to sit independently, but they need support to maintain a standing position. Additional complications are skeletal problems, especially scoliosis, which often need interdisciplinary interventions [7,8,10,11,12]. This type of SMA occurs in 20% of patients [7]. Type 3, called Kugelberg- Welander disease, manifests between 18 months and 3 years of age. The life expectancy is normal. Patients are able to sit and walk independently, but they may not be able to maintain these abilities until the end of their lifes. This type accounts for 12% of SMA cases [12]. The mildest form of the disease is type 4. The onset of symptoms is noticed in adulthood, with milder gradual weakening of muscles [7,8,10,11,12]. It occurs in about 1% of cases [12].

SMA therapy and related problems

The management of SMA consists of symptomatic and causative therapy [13]. Strengthening the muscles, or neuroprotective drugs slow the progression of the disease, without addressing its cause [13]. The target for the novel therapies is the SMN2 gene and the process of the protein production [13,14]. As a single-base substitution in 7 exon of a gene results in the decreased amount of the molecule, the target of the therapy is the intervention in this process [8, 12, 14].

The first targeted treatment fully approved in the United States of America in December 2016 was nusinersen. Half a year later it was approved by EMA (European Medicines Agency) [13]. Nusinersen is an example of a synthetic antisense oligonukleotide. It uses a Watson--Crick base pairing to bind to the specific molecules of RNA [11]. In that, it interferes in the pre-mRNA splicing, removal of introns, joining the exons, and restoring proper production of the protein [14]. Antisense oligonucleotides are used in treatment of other diseases caused by genetic mutations, for instance Duchenne muscular dystrophy [13]. Nusinersen is administrated to all patients, independently of their clinical phenotype or their age, by intrathecal injection into cerebrospinal fluid [13,14].

At the beginning of the treatment, the drug is given 4 times in 2 months [13]. The half-life of nusinersen is about 163 days, so the injections need to be repeated [14]. Because it does not cross the blood-brain barrier, nusinersen must be administrated intrathecally. It may be technically challenging, especially in patients with high-grade scoliosis. It is worth to notice, that lumbar puncture as a procedure may have some complications, needs sedation or general anesthesia [11]. Additionally, nusinersen may have side effects; such as neurotoxicity; thrombocytopenia or coagulation abnormalities [11,14]. It should be emphasized that many studies reveal significant progress in motor skills, reduction of symptoms and improvement in life quality during nusinersen therapy. Positive outcomes were noticed independently of clinical phenotype and with good treatment tolerance [11,13]. Starting the therapy in the presymptomatic stage is associated with more significant and long term effect. It emphasizes the importance of early diagnosis [11]. It is worth to mention that since 1st January 2019 nusinersen therapy has been fully funded under the national program in Poland [15].

Another antisense oligonucleotide used in SMA therapy is risdiplam. Similarly to nusinersen, it influences pre-mRNA splicing process [11,14]. In August 2020 it was approved by FDA in SMA as a therapy for adults and children older than 2 months of age [14]. Risdiplam differs from nusinersen in the route of administration. Risdiplam may be given orally, because of its good blood-brain barrier penetration [11,14]. It achieves therapeutic concentration both in central and peripheral nervous system. The disadvantage of this treatment is the need to take the drug every day [11]. Studies revealed that after 12 months of risdiplam treatment, in approximately 90% SMA type 1 patients, life expectancy increased, no one needed ventilation during the treatment and 40% was able to sit independently [11]. Since September 2022 risdiplam therapy has been publicly funded in Poland. The treatment is dedicated to patients at the age of 2 months or older with clinical diagnosis of SMA type 1, 2 and 3 or having from 1 to 4 SMN2 gene copies with contraindications to nusinersen therapy [16].

Onasemnogene abeparvovec, called Zolgensma or AVXS-101 is currently the most innovative SMA therapy [7]. The drug is designed for SMA patients with biallelic SMN1 gene mutation and clinical diagnosis of the disease or for patients with biallelic SMN1 gene mutation and less than three copies of SMN2 gene [17]. Using a viral vector, a human cDNA of SMN1 gene is transmitted into a human body [11]. The viral vector, non-pathogenic for human, adeno-associated virus serotype 9 is not replicated in the cells and has the ability to penetrate to the central nervous system [11,17]. Zolgensma is administrated in a single, intravenous infusion lasting 60 minutes [10,17]. The one hour lasting treatment allows to restore the production of the correct form of the SMN1 protein for the rest of patient's life. It was proved that the administration of the drug to the youngest patients increases their life expectancy, helps to achieve motor milestones, not available without therapy, and reduces the need for assisted ventilation [6]. Moreover, starting the treatment in the symptomatic stage allows patients to maintain the achieved milestones [11]. In all patients, significant improvement in respiratory system function is noticed, regardless of the time of the drug intervention [11]. In 2019, the genetic therapy of Zolgensma was approved by FDA for children younger than 2 years of age, whereas in 2020 EMA conditionally approved the drug [7]. The recommended dose of Zolgensma is 1,1 x 10^{14} vector genomes per kilogram of body weight [6,11,17]. Available studies proved the lack of side effects of the treatment in animals in a dose suitable for patients not exceeding 13.5 kg body weight [6,11]. Therefore, administration of the medicine to the patients exceeding this weight is possible only in clinical trials. Every patient is given the dose adjusted individually for his weight. The highest dose of Zolgensma approved by EMA is suitable for 21 kg of body weight [17]. Before administration, it is required to make laboratory tests including: the presence of pre-existing anti-AAV9 capsid antibodies, assessment of liver function, creatine and troponin I concentration and complete blood count [6,10,17]. In a human body AAV9 viral capsid initiates the immune response. It may lead to hipertransaminasemia, increased troponin I concentration and thrombocytopenia [6,8,10,17]. To prevent these adverse effects, patients receive systemic glucocorticoids 24 hours before and after Zolgensma infusion to suppress the immune response [10,17]. Previously mentioned parameters need to be controlled for three months after therapy and in the case of abnormalities, until their normalization [6,11,17].

In January 2021 Zolgensma was called the most expensive drug in the world [11]. The therapy cost 2,1 million dollars which, in Poland, had to be raised by patient's families alone [11]. On 22nd August 2022 there was a breakthrough decision to include Zolgensma in reimbursement list and finance the therapy in the drug program [16]. Starting the treatment is possible after fulfilling the qualification criteria: presymptomatic diagnosis of SMA in the newborn screening program (confirmed bi-allelic mutations in the SMN1 gene) with three or less copies of SMN2 gene, the age before 6 months at the drug administration time, no earlier treatment of SMA, preserved swallowing function and informed parent's or legal guardian's consent [16]. These criteria aroused controversy, especially among families of older patients. The Minister of Health argues that the decision was based on evidence based medicine (EBM) guidelines. The criterion about the proper age of the therapy was based on the major registration trail of the drug, which was conducted among infants up to 6 months of age [18]. The European Public Assessment Report of European Medicines Agency indicates this age as the most suitable for therapy [19,20]. The reimbursement decisions may cause sense of injustice among parents of older children or those who got another therapy before. The Minister of Health underlines that there are three efficient and fully funded advanced therapies for SMA [20].

CONCLUSIONS

Screening programs, still developing and including new diseases, gave a chance for some patients to live a normal life. The disorders detected by screening tests usually affect a child's long-term health or survival. It should be emphasized that despite the progress of medicine, even advanced therapies usually do not reverse the damages made by a progressive, undetected disease. An early diagnosis prevent deaths, disabilities and qualify neonates to previously unavailable therapies. An excellent example is SMA treatment, where children who would survive only a few months or years, now have a chance to develop and grow up with health peers thanks to the novel drugs.

Nowadays, the number of diseases involved in a newborn screening program in Poland is an enormous achievement. There are a lot of commonly known disorders, which may be eliminated from the list of diseases leading to severe disability and sometimes even to premature death thanks to the screening program. The huge role of the nursing staff during the newborn screening procedure should be emphasized. The properly obtained blood sample is a crucial step to carry out the program. It is worth to notice that early detection and diagnosis limit the number of hospital admissions in the future, reduce public treatment costs and maintenance costs of disabled citizens.

Program badań przesiewowych i nowoczesne terapie szansą dla najmłodszych pacjentów – na podstawie rdzeniowego zaniku mięśni (SMA)

WSTĘP

Badania przesiewowe noworodków są profilaktycznym postępowaniem, które ma na celu wykrycie, za pomocą dostępnych testów, chorób prowadzących do zaburzeń funkcjonowania całego organizmu, upośledzenia intelektualnego, a często także przedwczesnej śmierci [1,2]. Wyselekcjonowanie pacjentów, zanim pojawią się u nich objawy schorzenia, pozwala rozpocząć odpowiednie leczenie często już w pierwszych dniach ich życia. Dzięki temu możemy skutecznie zapobiec niekiedy szybko postępującemu pogorszeniu stanu zdrowia już w okresie noworodkowym.

Historia powszechnych badań przesiewowych sięga roku 1960, kiedy to jako pierwszą jednostkę chorobową zaczęto diagnozować fenyloketonurię [1,3]. W Polsce badanie to zostało wprowadzone przez Instytut Matki i Dziecka pięć lat później [4]. Stopniowe wydłużanie listy rozpoznawanych schorzeń o kolejne choroby sprawiło, że aktualnie nasze państwo zapewnia możliwość zbadania każdego noworodka w kierunku 30 jednostek chorobowych [2]. Dodanie screeningu danej jednostki do listy masowych badań wymaga spełnienia kilku podstawowych warunków: częstość występowania schorzenia jest znaczna; choroba wiąże się z dużą śmiertelnością; istnieje prosty, niedrogi, akceptowalny i czuły test przesiewowy; choroba jest bezobjawowa na wczesnym etapie życia; dostępne są skuteczne metody leczenia; wczesne wykrycie schorzenia niesie za sobą korzyści dla chorego oraz pozwala zmniejszyć wydatki państwa na jego utrzymanie i leczenie [2,4]. Rocznie w Polsce rodzi się około 450 dzieci obciążonych chorobami, które obejmuje screening noworodków [2]. Przeprowadzenie badań przesiewowych u jednego dziecka równoważy się z utrzymaniem w zakładzie opieki osoby niepełnosprawnej intelektualnie przez około 2-3 lata, co sprawia, że taka inwestycja jest dla państwa opłacalnym przedsięwzięciem [2]. Średni roczny koszt objęcia wszystkich noworodków badaniami przesiewowymi wynosił w roku 2021 około 38 mln złotych, a koszty utrzymania przez całe życie chorych na niewykrytą fenyloketonurię i wrodzoną niedoczynność tarczycy ponoszone przez państwo to około 260 mln złotych. Niesie to za sobą około 220 mln oszczędności dla budżetu państwa [2]. Program w całości finansowany jest ze środków, którymi dysponuje minister właściwy do spraw zdrowia, a prognozowany kosztorys badań na rok 2022 wynosił 39 452 635 złotych [2]. Dodatkowo od 2002 roku przeprowadzane są przesiewowe badania słuchu nowo narodzonych dzieci częściowo finansowane przez Wielką Orkiestrę Świątecznej Pomocy [2].

Podstawowym warunkiem kwalifikacji noworodka do badania przesiewowego w Polsce jest urodzenie dziecka na terenie kraju [2]. Kolejnym niezbędnym krokiem jest wyrażenie pisemnej zgody na przeprowadzenie procedur diagnostycznych przez matkę/opiekuna prawnego pacjenta oraz odrębnej na badania genetyczne [2]. Po dopełnieniu formalności przystępuje się do procedury pobrania krwi z pięty na bibułę przesiewową [1,4]. Jest to powszechnie przyjęta na świecie metoda realizacji masowych badań przesiewowych noworodków [1]. Po zdezynfekowaniu wybranego miejsca pielęgniarka, nakłuwa jednorazowym nakłuwaczem piętę lub boczną część stopy. Pierwszą krople krwi usuwa się, a kolejnymi stopniowo wypełnia okrągłe pola na bibułach przesiewowych, przykładając bibułę jej tylną stroną. Każdy krążek powinien w całości zostać pokryty krwią [4]. Następnie bibułę suszy się około 2 godziny w miejscu bez dostępu światła oraz ogrzewania [4]. Właściwie pobrana przez personel pielęgniarski próbka jest niezbędnym elementem dla prawidłowego przebiegu programu. Tak przygotowany materiał wysyłany jest listownie do odpowiedniego ośrodka przeprowadzającego badania [4]. Próbki odbierane są przez

kurierów 5 razy w tygodniu, a laboratoria pracują 6 dni w tygodniu [2]. W poprzednich edycjach masowych badań przesiewowych czas transportu próbek wahał się średnio od 4 do nawet 14 dni [2]. Miało to wpływ na wydłużenie czasu, jaki upływał od rozpoczęcia procedury do postawienia wstępnego rozpoznania i rozpoczęcia właściwego leczenia. Matka lub opiekun prawny mogą uzyskać informację o przeprowadzeniu badania telefonicznie, pisemnie lub mailowo [2]. Jeżeli wyniki badań przesiewowych są prawidłowe, program dla danego noworodka zostaje zakończony [2]. W przypadku nieprawidłowych wyników, informacja zostaje przekazana do ośrodka specjalistycznego, do którego kierowana jest matka/opiekun prawny z noworodkiem w celu pogłębienia diagnostyki [2]. Oprócz danych dziecka, ośrodek otrzymuje również formularz postępowania diagnostycznego, który musi zostać wypełniony przez specjalistę. Pozwala to nadzorować całą procedurę krok po kroku. Program dla danego dziecka kończy się w momencie postawienia ostatecznej diagnozy, bądź wykluczenia choroby [2].

W przypadku niewyrażenia wyżej omawianych zgód, ponawiana jest próba przeprowadzenia badania poprzez wysłanie do domu noworodka listu z gotową do wykorzystania bibułą oraz oświadczenia ponownej odmowy wykonania procedury, które powinny zostać, zależnie od woli opiekuna, wypełnione i odesłane [2]. Osoba uprawniona do podjęcia decyzji może nie wyrazić zgody na część procedur obejmujących badania genetyczne. W takim wypadku badania przesiewowe w kierunku mukowiscydozy, wrodzonego przerostu nadnerczy, a także SMA pomijają etap diagnostyki molekularnej [2].

Każdy krok procesu prowadzącego do ostatecznej diagnozy został opracowany i jest nieustannie kontrolowany przez system komputerowy Instytutu Matki i Dziecka, bazujący na etykietach oraz bibułach do pobrań [4]. Etykieta składa się z kilku części: fragment z kodem kreskowym naklejany jest na bibułę lub bibuły diagnostyczne, kolejny bez kodu paskowego trafia do książeczki zdrowia dziecka jako dowód pobrania, a ostatni, również bez kodu, do szpitalnego rejestru pobrań krwi [4]. W sytuacji zgonu dziecka przed wykonaniem badań, do ośrodka wysyłana jest bibuła z naklejonym kodem oraz informacją o śmierci noworodka [2].

Na wynik badań przesiewowych wpływa wiele czynników, jak np. leczenie farmakologiczne czy zabiegi ratujące życie, którym poddawany jest noworodek [2]. Należy o tym pamiętać w przypadku wyniku odbiegającego od szeroko pojętej normy [2]. Jeżeli noworodek rodzi się z masą mniejszą niż 1500 g, badania przesiewowe obligatoryjnie są powtarzane przed ukończeniem przez niego pierwszego miesiąca życia [2].

Rdzeniowy zanik mięśni – krótka charakterystyka problemu

Od 28 marca 2021 r. wszystkie noworodki urodzone na terenie Polski mają zapewnioną w ramach programu badań przesiewowych możliwość diagnostyki w kierunku rdzeniowego zaniku mięśni (*Spinal Muscular Atrophy – SMA*) [5]. Jest to neurodegeneracyjna choroba, która w wielu przypadkach prowadzi do śmierci już w okresie niemowlęcym [6,7]. Częstość występowania tej jednostki waha się w ogólnoświatowych statystykach od 1:10000 do 1:11000 [6,7,8,9]. Ostatnie badania obejmujące kontynent europejski szacują, że 1 na 8400 noworodków rodzi się obciążonych chorobą [5]. Pierwszy odnotowany opis SMA sięga 1960 roku, kiedy to Hoffman i Werdnig przedstawili przypadki hipotonicznych noworodków z zanikiem mięśni i paraliżem [10]. Schorzenie to spowodowane jest dziedziczoną w sposób autosomalny recesywny delecją lub mutacją genu SMN1, leżącego na długim ramieniu chromosomu 5 [6]. Białko będące produktem tego genu (survival motor neuron 1), warunkuje przeżycie neuronów ruchowych i jest obecne w największym stężeniu w czasie rozwoju prenatalnego [11]. Po narodzinach jego ilość stopniowo się obniża do poziomu utrzymywanego później przez całe życie [11]. Badania podkreślają rolę tego białka m. in. w procesach: usuwania intronów z pre-mRNA, transporcie cząsteczek do jądra komórkowego, metabolizmie RNA, homeostazie innych białek, endocytozie, czy aktywności cytoszkieletu komórkowego [6]. Obecność proteiny SMN1 wykazano w mózgu, wątrobie, nerkach, mięśniach szkieletowych, a jej brak w motoneuronach powiązano z ich podatnością na procesy degeneracyjne [6]. Ostatnie badania nad SMA podkreślają również znaczenie nieprawidłowej czynności komórek glejowych w procesie transportu aksonalnego. Może to odgrywać istotną rolę w patogenezie choroby, czyniąc ją nie tylko schorzeniem neurodegeneracyjnym, ale również zapalnym [7].

W przypadku wystąpienia niekorzystnej mutacji w genie SMN1, syntetyzowane jest białko SMN2, którego gen leży na tym samym chromosomie i różni się tylko jednym – 7 eksonem [8,12]. W rzeczywistości ta jedna, pozornie niewielka tranzycja cytozyny na tyminę powoduje, że w procesie produkcji białka SMN2 powstaje tylko 10-15% funkcjonalnej molekuły o pełnej długości [8,11,12]. Na podstawie ilości kopii genu SMN2 szacowana jest ciężkość schorzenia u danej osoby oraz tworzone są kryteria kwalifikacyjne do poszczególnych terapii [8,12]. Przyjmuje się, że wraz ze wzrostem liczby kopii genu, chorzy prezentują łagodniejszą postać choroby [12]. Badania wykazały jednak, że pacjenci posiadający równą ilość kopii genu prezentują często zupełnie inne objawy chorobowe, a nawet różnią się ciężkością schorzenia [8]. Większość pacjentów posiada 2-3 kopie genu, co pozwala zaklasyfikować ich najczęściej do typu 2 choroby [12]. Porównując fenotypy chorych, często dzieci należących do jednej rodziny, zauważono, że ilość kopii genu nie równa się ilości transkryptu, jaki z nich powstaje [8]. Ilość kopii genu SMN2 jest oprócz obrazu klinicznego choroby podstawą tworzenia rekomendacji umożliwiającej włączenie pacjenta do terapii [8]. Osoby posiadające 1 kopię genu, mimo braku objawów chorobowych powinni być leczeni, podobnie jak pacjenci z 2 lub 3 kopiami. Natomiast u chorych z przynajmniej 4 kopiami genu terapia powinna zostać odroczona [8]. W zaleceniach ekspertów z 2020 r. możemy znaleźć informację, że wczesne rozpoczęcie leczenia u niemowląt jest korzystniejsze, ponieważ zwłoka prowadzi do pogorszenia funkcjonowania dziecka. Terapia powinna być włączona także u chorych z 4 kopiami genu SMN2, zwłaszcza, gdy takie leczenie jest coraz

powszechniej dostępne [9]. W związku z brakiem prostej korelacji pomiędzy ilością kopii genu SMN2 a fenotypem choroby nasuwa się pytanie, czy decyzje odnośnie rozpoczęcia terapii oraz samej kwalifikacji podejmowane na tej podstawie są zasadne [8].

Z klinicznego punktu widzenia SMA dzielony jest na 5 typów, w zależności od wieku ujawnienia się pierwszych objawów oraz osiągania przez chorego kluczowych kamieni milowych [6,7,8,10,11,12]. Typ 0 charakteryzuje ujawnienie się choroby jeszcze podczas życia płodowego. Noworodki po urodzeniu wymagają mechanicznej wentylacji, a postępująca degeneracja mięśni doprowadza do śmierci przed 6 miesiącem życia [7,8,10,11,12]. Pacjenci Ci stanowią mniej niż 1% ogółu chorych [7]. Typ 1, nazywany typem Werdniga i Hoffmana, obejmuje pacjentów, których symptomy ujawniają się przed ukończeniem 6 miesiąca życia dziecka. Do tej kategorii zalicza się ponad 60% wykrytych przypadków SMA. Pacjenci nigdy nie osiągają umiejętności siedzenia, wymagają wspomagania odżywiania, a czas ich przeżycia wynosi do 2 lat [7,8,10,11,12]. Typ 2, zwany chorobą Dubowitza, charakteryzuje się mniejszą ciężkością niż poprzednie. Schorzenie ujawnia się pomiędzy 6 a 18 miesiącem życia dziecka, z prognozą przeżycia nawet do okresu dorosłości. Pacjenci osiągają zdolność samodzielnego siedzenia, ale utrzymanie pozycji stojącej możliwe jest tylko przy wspomaganiu tej czynności. Dodatkowy problem stanowią postępujące powikłania ortopedyczne, zwłaszcza skolioza, która niejednokrotnie wymaga interwencji wielospecjalistycznych [7,8,10,11,12]. Ten zespół objawów prezentuje 20% osób chorujących na SMA [7]. W typie 3, nazywanym zamiennie chorobą Kugelberga-Welander, pierwsze objawy SMA pojawiają się po ukończeniu 18 miesiąca, a przed ukończeniem 3 roku życia. Długość życia pacjentów nie odbiega od średniej. Chorzy potrafią samodzielnie siedzieć oraz chodzić, ale umiejętności te mogą nie zostać utrzymane przez cały okres funkcjonowania. Do tej kategorii zalicza się 12% pacjentów chorujących na SMA [12]. Najłagodniejszą postacią jest typ 4. Charakteryzuje się początkiem objawów w okresie dorosłości, z łagodnym obniżeniem siły mięśniowej [7,8,10, 11,12]. Stanowi on około 1% przypadków [12].

Terapia i problemy z nią związane

Leczenie SMA można podzielić na działanie objawowe oraz przyczynowe [13]. Wzmacnianie mięśni, poprawa jakości i wydajności ich pracy czy też leki neuroprotekcyjne łagodzą przebieg choroby, ale nie mają wpływu na jej czynnik etiologiczny [13]. Nowoczesna terapia stawia sobie za cel gen SMN2 i ingerencję w proces produkcji białka [13,14]. Ponieważ powodem obniżonej ilości molekuły jest substytucja w eksonie 7 genu, to celem leczenia jest ingerencja w ten proces [8,12,14].

Pierwszym lekiem o takim mechanizmie działania, zaakceptowanym na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki w grudniu 2016 roku był nusinersen. Pół roku później został on dopuszczony przez EMA (*European Medicines Agency*) do stosowania na terenie Europy [13]. Antysensowne nukleotydy, do których należy nusinersen, to tworzone syntetycznie molekuły, łączące się zgodnie z regułą komplementarności Watsona-Cricka z odpowiednimi nukleotydami [11]. Dzięki temu ingerują one w procesy splicingu pre-mRNA, czyli wycinania intronów i łączenia eksonów, przywracając prawidłowy proces produkcji danego białka [14]. Takie podejście terapeutyczne zastosowano nie tylko w SMA, ale także w innych chorobach wywołanych błędem genetycznym, jak np. dystrofii mięśniowej Duchenne'a [13]. Nusinersen podawany jest dooponowo wszystkim pacjentom, niezależnie od ich wieku czy fenotypu chorobowego [13, 14]. Początkowo otrzymują oni w ciągu 2 miesięcy 4 dawki leku [13]. Okres półtrwania nusinersenu wynosi około 163 dni, co sprawia, że pacjenci wymagają regularnego podawania kolejnych dawek [14]. Ze względu na brak penetracji leku przez barierę krew-mózg do ośrodkowego układu nerwowego, konieczna jest podaż preparatu dooponowo. Może to stanowić istotny problem, zwłaszcza u pacjentów, którzy cierpią na znaczną skoliozę, wywołaną postępem choroby. Warto zaznaczyć, że sama procedura nakłucia lędźwiowego obarczona jest ryzykiem wystąpienia powikłań, wymaga sedacji oraz anestezji pacjentów [11]. Dodatkowo nusinersen może okazać się neurotoksyczny, wywołać trombocytopenię czy zaburzenia krzepnięcia krwi [11,14]. Warto jednak zaznaczyć, że liczne badania wykazały znaczącą poprawę umiejętności motorycznych, redukcję objawów chorobowych i poprawę jakości życia pacjentów podczas stosowania nusinersenu. Efekty opisywano niezależnie od fenotypu chorobowego, przy zadowalającej tolerancji leczenia [11, 13]. Rozpoczęcie terapii przed okresem ujawnienia się symptomów wiąże się z bardziej dostrzegalną długofalową poprawą stanu zdrowia pacjenta, co podkreśla wagę wczesnej diagnozy [11]. Istotne jest, że od 1 stycznia 2019 roku leczenie pacjentów chorych na SMA nusinersenem jest w Polsce finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego [15].

Risdiplam to kolejny lek należący, podobnie jak nusinersenu, do grupy antysensownych nukleotydów. Wpływa on na splicing pre-mRNA, w niemal identyczny sposób, w jaki działa nusinersen [11,14]. W sierpniu 2020 roku został on zaakceptowany przez FDA do leczenia SMA u dorosłych oraz dzieci od 2 miesiąca życia [14]. Risdiplam różni się od nusinersenu drogą podania. Risdiplam może być podawany doustnie, ponieważ penetruje przez barierę krew-mózg [11,14]. Stężenie terapeutyczne osiąga zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym. Do wad terapii należy konieczność przyjmowania preparatu regularnie, każdego dnia, do końca życia [11]. Badania wykazały, że u 90% pacjentów z typem 1 SMA, leczonych przez 12 miesięcy risdiplamem, osiągnięto poprawę długości życia, żadne z dzieci nie wymagało stosowania wspomagania wentylacji w okresie leczenia, a 40% osiągnęło podczas terapii zdolność samodzielnego siedzenia [11]. Od września 2022 r. terapia risdiplamem finansowana jest w Polsce ze środków publicznych. Leczenie to można zastosować u pacjentów w wieku 2 miesięcy i starszych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, 2 lub 3, lub posiadający od 1 do 4 kopii genu SMN2, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem [16].

Onasemnogene abeparvovec, powszechnie znany jako Zolgensma lub AVXS-101 jest aktualnie najbardziej

zaawansowaną formą terapii SMA [7]. Lek ma zastosowanie u pacjentów z SMA z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem choroby oraz u pacjentów z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2 [17]. Leczenie polega na wprowadzeniu do organizmu chorego cDNA genu SMN1 przy pomocy wirusowego wektora [11]. Wykorzystany do tego niepatogenny dla człowieka serotyp 9 adenowirusa nie ulega replikacji w naszym organizmie oraz ma zdolność penetracji do OUN [11,17]. Zolgensma podawana jest pacjentowi w postaci jednorazowego, dożylnego, trwającego 60 minut wlewu [10,17]. Leczenie, trwające tylko godzinę, pozwala przywrócić produkcję właściwego białka SMN1 już do końca życia chorego. Udowodniono, że podanie preparatu u najmłodszych pacjentów poprawia ich przeżycie, zwiększa szansę osiągnięcia zdolności motorycznych nieosiągalnych bez leczenia i ogranicza potrzebę wspomagania wentylacji [6]. Natomiast włączenie terapii u pacjentów w okresie objawowym zapobiega utracie osiągniętych przez nich kamieni milowych [11]. Znaczna poprawa funkcji układu oddechowego zauważalna jest u wszystkich chorych, niezależnie od momentu podania leku [11]. Terapia genowa Zolgensmą została zaakceptowana przez FDA w 2019 roku dla dzieci poniżej 2 roku życia, natomiast w 2020 roku EMA warunkowo dopuściła lek do stosowania [7]. Dawka podawana choremu wynosi 1,1 x 10^{14} cząsteczek wirusa na kilogram masy ciała [6,10,17]. Dostępne badania udowodniły brak szkodliwości działania substancji u zwierząt w dawce przeznaczonej dla pacjenta o masie ciała równej 13,5 kg [6,11]. Dlatego podanie preparatu chorym ważącym więcej dopuszczalne jest jedynie w ramach badań klinicznych. Każdy pacjent otrzymuje lek w dawce odpowiednio dostosowanej do jego masy ciała. Największa dawka leku dopuszczona przez EMA, jest odpowiednia dla pacjenta ważącego 21 kg [17]. Przed podaniem preparatu należy wykonać badania laboratoryjne obejmujące: określenie miana przeciwciał przeciwko kapsydowi AAV9, wskaźniki czynności wątroby, stężenie kreatyniny, morfologię krwi, stężenie troponiny I [6,10,17]. Ludzki organizm reaguje immunologicznie na kapsyd wirusa AAV9 po wprowadzeniu go do krwiobiegu. Może to w konsekwencji prowadzić do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych, wzrostu stężenia troponiny I oraz zmniejszania liczby płytek krwi [6,10,11,17]. W celu zapobiegnięcia tym niepożądanym działaniom, pacjenci otrzymują glikokortykosteroidy 24 godziny przed podaniem leku, a także po wlewie w celu stłumienia odpowiedzi immunologicznej [10,17]. Wymienione parametry należy kontrolować przez trzy miesiące po terapii, a w przypadku nieprawidłowości do momentu ich normalizacji [6,11,17].

W styczniu 2021 r. okrzyknięto Zolgensmę najdroższym wówczas dostępnym lekiem świata [11]. Terapia kosztowała 2,1 mln dolarów, a fundusze rodzice pacjentów gromadzili wówczas w Polsce samodzielnie [11]. Jednak 22 sierpnia 2022 r. podjęto przełomową decyzję o ujęciu Zolgensmy w wykazie leków refundowanych i finansowaniu w ramach programu lekowego [16]. Leczenie preparatem jest możliwe po spełnieniu przez pacjenta szeregu kryteriów kwalifikacyjnych, m. in.: przedobjawowego rozpoznania SMA w trakcie badań przesiewowych u chorych z nie więcej niż trzema kopiami genu SMN2, wieku poniżej 6 miesiąca życia w momencie podania leku, braku jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia z powodu SMA, zachowania zdolności połykania oraz świadomej zgody rodziców lub opiekunów prawnych [16]. Powyższe kryteria wywołały wiele kontrowersji wśród społeczeństwa, zwłaszcza rodzin dzieci z wcześniej rozpoznaną chorobą. Minister Zdrowia argumentuje swoją decyzję kierowaniem się zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM). Decyzja odnośnie wieku pacjentów, u których można zastosować terapię oparta została na głównym badaniu rejestracyjnym leku, przeprowadzonym w grupie niemowląt do 6 miesiąca życia [18]. Na ten wiek, jako najwłaściwszy do podawania preparatu, wskazuje również Publiczny Raport Oceniający Europejskiej Agencji Leków [19, 20]. Decyzje refundacyjne mogą wzbudzić poczucie niesprawiedliwości wśród rodziców dzieci starszych oraz tych, które wcześniej otrzymały terapię innym lekiem. Jak podkreśla Minister Zdrowia, istnieją trzy możliwe do zastosowania, skuteczne oraz finansowane ze środków publicznych zaawansowane terapie przeznaczone do leczenia SMA [20].

PODSUMOWANIE

Programy badań przesiewowych, wciąż rozwijane i poszerzane o nowe jednostki chorobowe, stanowią szansę dla najmłodszych pacjentów na normalne życie. Schorzenia ujęte na liście badań są najczęściej chorobami prowadzącymi do postępujących zaburzeń funkcjonowania, a często nawet śmierci. Warto podkreślić, że pomimo postępu jaki nieustannie dokonywany jest w medycynie, nawet zaawansowane terapie najczęściej nie odwracają zniszczeń dokonanych przez postępującą, niewykrytą chorobę. Wczesna diagnoza schorzeń pozwala nie tylko zapobiec zgonom czy niepełnosprawności, ale także zakwalifikować niemowlę do terapii, wcześniej często nieosiągalnej dla rodziców. Doskonałym przykładem jest leczenie SMA, gdzie dzięki najnowszym preparatom dzieci, które jeszcze kilka lat temu często umierały w pierwszych latach życia, mają szansę funkcjonować i rozwijać się ze zdrowymi rówieśnikami.

Liczba jednostek chorobowych, które aktualnie są ujęte w programie badań przesiewowych noworodków w Polsce to ogromne osiągnięcie. Powszechnie znanych jest jednak wiele innych chorób, które dzięki badaniom przesiewowym mogłyby zostać wyeliminowane z listy schorzeń prowadzących do pogorszenia jakości życia, a niekiedy do przedwczesnej śmierci. Istotne jest tutaj podkreślenie ogromnej roli jaką pełni podczas programu badań przesiewowych personel pielęgniarski. Właściwie wypełniona bibuła to bowiem niezbędny element prawidłowo przeprowadzonego programu badań. Warto wspomnieć także, że szybka diagnoza ogranicza liczbę hospitalizacji pacjenta w przyszłości, prowadząc do ograniczenia wydatków publicznych na leczenie i utrzymanie niepełnosprawnego obywatela.

ORCID

Martyna Agnieszka Śliwińska https://orcid.org/0000-0002-4951-1579
Anna Rakuś-Kwiatosz https://orcid.org/0000-0002-3073-7869

REFERENCES/PIŚMIENNICTWO

1. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. Pathology. 2008;40(2):104-115. doi: 10.1080/00313020701813743. PMID: 18203033.
2. Minister Zdrowia. Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata – 2019-2026. Warszawa 2022.
3. Gumienny JD. Badania przesiewowe noworodków w populacji polskiej. Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu. 2016; 22(3): 169-175.
4. Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej Instytut Matki i Dziecka. Badania Przesiewowe Noworodków. https://przesiew.imid.med.pl/badaniaprzesiewowe.html [data dostępu: 16.05.23r.].
5. Minister Zdrowia. Rządowy program badań przesiewowych noworodków Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019-2022. Warszawa; 2020.
6. Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. Muscle Nerve. 2021;64(4):413-427. doi:10.1002/mus.27363.
7. Mirea A, Shelby ES, Axente M, et al. Combination Therapy with Nusinersen and Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy Type I. J. Clin. Med. 2021;10(23):5540. Published 2021 Nov 26. doi:10.3390/jcm10235540.
8. Saffari A, Kölker S, Hoffmann GF, Weiler M, et al. Novel challenges in spinal muscular atrophy – How to screen and whom to treat? Ann. Clin. Transl. Neurol. 2018;13;6(1):197-205. doi: 10.1002/acn3.689. PMID: 30656198; PMCID: PMC6331314.
9. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. J. Neuromuscul. Dis. 2020;7(2):97-100. doi: 10.3233/JND-190468. PMID: 32007960; PMCID: PMC7175931.
10. Naveed A, Calderon H. Onasemnogene Abeparvovec (AVXS-101) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. J. Pediatr. Pharmacol. Ther. 2021;26(5):437-444. doi:10.5863/1551-6776-26.5.437.
11. Ojala KS, Reedich EJ, DiDonato CJ, Meriney SD. In Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy. Brain Sci. 2021;11(2):194. Published 2021 Feb 5. doi:10.3390/brainsci11020194.
12. Chen TH. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand?. Int. J. Mol. Sci. 2020;21(9):3297. Published 2020 May 7. doi:10.3390/ijms21093297.
13. Parente V, Corti S. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2018;11:1756285618754501. doi: 10.1177/1756285618754501. PMID: 29434670; PMCID: PMC5802612.
14. Lejman J, Zieliński G, Gawda P, et al. Alternative Splicing Role in New Therapies of Spinal Muscular Atrophy. Genes (Basel). 2021;12(9):1346. doi: 10.3390/genes12091346. PMID: 34573328; PMCID: PMC8468182.
15. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy: Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni, (ICD-10: G12.0, G12.1). Załącznik B.102. https://www.gov.pl/attachment/7feb6c24-b7f6-4a76-b87b-8064308b6495. [data dostępu: 16.05.23r.].
16. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy: leczenie chorych na rdzeniowy zanim mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1). Załącznik B.102.FM. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r. [data dostępu: 16.05.23r.].
17. Europejska Agencja Leków. Charakterystyka produktu leczniczego: Zolgensma. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pl.pdf. [data dostępu: 16.05.23r.].
18. 19 April 2022 EMA/CHMP/66683/2022 Human Medicines Division Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006 Zolgensma onasemnogene abeparvovec.
19. Rzecznik Praw Obywatelskich. Biuletyn informacji publicznej RPO. Co z refundacją leku stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) u starszych dzieci? Wiceminister Miłkowski wyjaśnia. https://bip.brpo.gov.pl/pl/content/rpo-refundacja-leku-sma-rdzeniowy-zanik-miesni-mz-odpowiedz-milkowski. [data dostępu: 16.05.23r.].
20. Minister Zdrowia. Biuletyn Informacji Publicznej RPO. Odpowiedź MZ Refundacja Leku na SMA 25.08.22r. https://bip.brpo.gov.pl/pl/content/rpo-refundacja-leku-sma-rdzeniowy-zanik-miesni-mz-odpowiedz-milkowski. [data dostępu: 16.05.23r.].

Manuscript received/Praca zgłoszona do czasopisma: 17.07.2023
Manuscript accepted/Praca zaakceptowana do druku: 13.09.2023

Translation/Tłumaczenie: Anna Rakuś-Kwiatosz, Martyna Śliwińska