

Lek. Karolina Aragon-Gawińska

Tytuł : "Ocena skuteczności i ograniczeń terapii nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni - dane z rzeczywistej praktyki (real-world experience)"

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne.**

Promotor: dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik

KLINIKA NEUROLOGII

WYDZIAŁ LEKARSKI

KIEROWNIK KLINIKI: PROF. DR HAB. N. MED. ANNA KOSTERA-PRUSZCZYK



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

Słowa kluczowe

- w języku polskim – rdzeniowy zanik mięśni, nusinersen, oligonukleotyd antysensowny,

- w języku angielskim – spinal muscular atrophy, nusinersen, antisense oligonucleotide

Pragnę serdecznie podziękować

Kierownikowi Kliniki Neurologii, Pani Profesor Annie Kosterze-Pruszczyk za umożliwienie mi rozwoju naukowego i wsparcie w codziennej pracy zgodnie z najwyższymi standardami

Mojemu Promotorowi, Pani dr hab. n. med. Annie Potulskiej-Chromik za bycie prawdziwym mentorem – inspirującym, motywującym i dyscyplinującym, kiedy trzeba

Profesorowi Laurent Servais za wprowadzenie w świat publikacji naukowych i badań klinicznych oraz za nieustanną pracę na rzecz pacjentów

Mojemu Mężowi i Dzieciom za to, że są i za zrozumienie i wytrwałość w towarzyszeniu mi w mojej intensywnej ścieżce zawodowej

Mojej Rodzinie za obdarzenie mnie wiarą we własne siły oraz bezwarunkową miłością

Dziękuję Koleżankom i Kolegom z Kliniki Neurologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu

Medycznego, innym Badaczom uczestniczącym w tworzeniu niniejszych publikacji oraz Pacjentom i ich Rodzinom. za pomoc i udział w przeprowadzeniu niniejszych badań.

Pracę dedykuję Mojemu Tacie

Wykaz publikacji będących podstawą cyklu tematycznego pracy doktorskiej.

<u>Publikacja</u>	<u>Rodzaj pracy</u>	<u>Czasopismo</u>	<u>IF</u>	<u>MNiSW</u>
Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: a cohort study.	Praca oryginalna	Neurology 2018	8,689	45
Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen.	Praca oryginalna	Developmental Medicine and Child Neurology 2020	5,449	100
Leczenie nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w trakcie pandemii COVID-19 — własne doświadczenia i wnioski	Praca oryginalna	Polski Przegląd Neurologiczny 2022	-	40

Podsumowanie pozostałego dorobku naukowego:

Zaharieva IT, Scoto M, **Aragon-Gawinska K**, Ridout D, Doreste B, Servais L, Muntoni F, Zhou H. Response of plasma microRNAs to nusinersen treatment in patients with SMA. Ann Clin Transl Neurol. 2022 Jul;9(7):1011-1026. doi: 10.1002/acn3.51579. Epub 2022 May 18. PMID: 35584175; PMCID: PMC9268869.

Aragon-Gawinska K., Potulska-Chromik A., Kostera-Pruszczyk A. Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa (FSHD) – aktualny stan wiedzy Neurol Dziec 2016; 25, 50: 73-77

Potulska-Chromik A, Ryniewicz B, **Aragon-Gawinska K**, Kabzinska D, Seroka A, Lipowska M, Kaminska AM, Kostera-Pruszczyk A. Are electrophysiological criteria useful in distinguishing childhood demyelinating neuropathies? J Peripher Nerv Syst. 2016 Mar;21(1):22-6. doi: 10.1111/jns.12152. Erratum in: J Peripher Nerv Syst. 2016 Jun;21(2):117. PMID: 26663344.

Spis treści

I. Wykaz stosowanych skrótów

II. Streszczenie w języku polskim

III. Streszczenie w języku angielskim

IV. Wstęp

V. Założenia i cel pracy

VI. Kopie opublikowanych prac:

VII. Podsumowanie i wnioski

VIII. Bibliografia

IX. Opinia Komisji Bioetycznej lub Etycznej - nie dotyczy

X. Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład (udział merytoryczny i procentowy) każdego z nich w ich powstanie

I. Wykaz stosowanych skrótów

SMA – spinal muscular atrophy

SMN – survival motor neuron

HINE-2 – Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2 (HINE-2)

CHOP-Intend – Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

EAP – expanded access programme

II. Streszczenie w języku polskim

Rdzeniowy zanik mięśni (spinal muscular atrophy, SMA) to ciężka, uwarunkowana genetycznie, choroba prowadząca do postępującej niepełnosprawności ruchowej, a także niewydolności oddechowej i zgonu w pierwszych latach życia w postaci o wczesnym początku. SMA występuje z częstością ok. 1:9000 urodzeń i jest związana z mutacją genu *SMN1*, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Charakteryzuje się szerokim spektrum fenotypowym, które zależy od wieku wystąpienia pierwszych objawów. Jednym z czynników determinujących postać kliniczną SMA jest liczba kopii genu *SMN2*, który produkuje białko SMN, jednak w znacznie mniejszych ilościach niż gen *SMN1*.

Nusinersen był pierwszym lekiem zarejestrowanym na świecie do leczenia SMA. Mechanizm jego działania opiera się na zwiększeniu produkcji funkcjonalnego białka SMN z genu *SMN2* poprzez korektę splicingu. W cyklu publikacji analizowano przebieg leczenia nusinersenem w populacji „rzeczywistej”. Potwierdzono, że leczenie nusinersenem pacjentów z SMA typu 1 powyżej 7 miesiąca życia jest skuteczne i bezpieczne oraz wykazano, że lepszy wyjściowo status ruchowy oraz wyższa odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach są pozytywnymi czynnikami prognostycznymi pozycji siedzącej u chorych. Ponadto udowodniono, że wprowadzenie odpowiednich działań organizacyjnych oraz dostosowanie harmonogramu leczenia, a przede wszystkim, mobilizacja środowiska medycznego i priorytetowość nadawana leczeniu SMA w trakcie trwania pandemii COVID 19 sprawiły, że pacjenci nie doświadczyli istotnych opóźnień w podawaniu leku w tym okresie.

III. Streszczenie w języku angielskim

“Evaluation of efficacy and limitations of nusinersen therapy in patients with spinal muscular atrophy - data from real-world experience”

Spinal muscular atrophy (SMA) is a severe, genetically determined disease leading to progressive motor disability, as well as respiratory failure and death in the first years of life in the early-onset form. SMA occurs in about 1:9,000 births and is associated with the SMN1 gene mutation, inherited in an autosomal recessive manner. It is characterized by a wide phenotypic spectrum, which depends on the age of onset of symptoms. One of the factors determining the clinical form of SMA is the number of copies of the *SMN2* gene, which produces the SMN protein, but in much smaller amounts than the SMN1 gene.

Nusinersen was the first drug registered for the treatment of SMA. Its mechanism of action is based on increasing the production of functional SMN protein from the *SMN2* gene by correcting splicing. The series of publications analyzed the course of treatment with nusinersen in the "real-world" population. It has been demonstrated that treatment with nusinersen in patients with SMA type 1 over 7 months of age is effective and safe, and that better motor status at baseline and a higher response to treatment after 6 months are positive prognostic factors of the acquisition of sitting position in patients. In addition, it has been shown that introduction of appropriate organizational measures and adjustment of the treatment schedule, and above all, mobilization of the medical community and the priority given to the treatment of SMA during COVID-19 pandemic ensured that patients did not experience significant delays in drug administration during this period.

IV. Wstęp

Rdzeniowy zanik mięśni (spinal muscular atrophy, SMA) to postępująca, uwarunkowana genetycznie, choroba prowadząca do ciężkiej niepełnosprawności ruchowej, a także niewydolności oddechowej i zgonu w pierwszych latach życia w postaci o wczesnym początku. SMA występuje z częstością ok. 1:9000 urodzeń (1) i jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Charakteryzuje się szerokim spektrum fenotypowym, które zależy od wieku wystąpienia pierwszych objawów

SMA spowodowana jest defektem genu *SMN1* (*survival motor neuron*) – w większości przypadków jest to delecja w obydwu allelach genu (95%) (2). W pozostałych przypadkach możemy mieć do czynienia np. z mutacją punktową w jednym z alleli. Gen *SMN1* produkuje białko SMN, odpowiedzialne za m.in. za procesy regulacji transkrypcji i kluczowe do prawidłowego funkcjonowania motoneuronów. (3). Jego niedobór uszkadza te komórki, co prowadzi do postępującego osłabienia i zaniku mięśni. Obraz kliniczny SMA zależy od wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby oraz najwyższej osiągniętej umiejętności w rozwoju ruchowym. Przebieg kliniczny stał się podstawą podziału i klasyfikacji SMA na poszczególne typy. W SMA typu 1 objawy pojawiają się w pierwszych 6 miesiącach życia, niemowlęta nie osiągają zdolności samodzielnego siedzenia, a bez żadnej interwencji medycznej choroba prowadzi do zgonu przed ukończeniem 2 roku życia w 90% przypadków (4). W SMA typu 2 objawy występują zwykle między 6 a 18 miesiącem życia, w rozwoju ruchowym osiągnięta jest umiejętność utrzymywania pozycji siedzącej, ale pacjent nie nabywa samodzielnego chodu. SMA typ 3 rozpoznaje się u pacjentów, u których doszło do wystąpienia objawów po osiągnięciu zdolności chodzenia, najczęściej po 18 miesiącu życia. Wymieniony powyżej podział jest najbardziej klasyczny, w toku badań nad SMA wyodrębniono również podtypy dotyczące SMA typu 1 oraz 3, a także bardzo rzadkie formy skrajne – SMA typ 0 o początku objawów w wieku prenatalnym i bardzo złym rokowaniu oraz SMA typu 4, kiedy objawy zaczynają się w wieku dorosłym, a pacjent utrzymuje zdolność samodzielnego chodzenia przez całe życie. (5)

Jednym z czynników modyfikujących przebieg choroby jest liczba kopii genu *SMN2* – strukturalnie bardzo podobnego do genu *SMN1* jednak w naturalnych warunkach produkującego w większości niefunkcjonalne białko SMN. Dzieje się tak dlatego, że w genie *SMN2* dochodzi do nieprawidłowego procesu splicingu białka z powodu niewielkiej zmiany nukleotydowej. Jednak ok. 10 % białka jest składana prawidłowo i potrafi „łagodzić”

przebieg choroby. (2) Liczba kopii genu *SMN2* dobrze koreluje z typem choroby – 86 % chorych z SMA typu 1 ma 2 kopie genu *SMN2*, podobnie 87% pacjentów z SMA typu 2 ma 3 kopie. Wśród pacjentów z SMA typu 3 64 % ma 3 kopie genu *SMN2* a 31% 4 kopie. Nie jest to jednak jedyny czynnik determinujący przebieg choroby, chociażby ze względu na fakt, że pacjent z 3 kopiami genu *SMN2* może chorować według wszystkich trzech typów choroby (6,7).

Nieprawidłowy splicing genu *SMN2* stał się punktem uchwytu dla pierwszego leku zarejestrowanego w terapii SMA – nusinersen. Nusinersen jest lekiem z grupy oligonukleotydów antysensownych. Mechanizm jego działania polega na wiązaniu się z nieprawidłowym miejscem w genie, co promuje prawidłowe włączenie do transkrypcji eksonu 7 i tym samym zwiększa produkcję funkcjonalnego białka SMN. Lek podawany jest dokanałowo, drogą nakłucia lędźwiowego.

Pierwsze próby kliniczne nusinersenu rozpoczęły się w 2013 r. W 2016 r. lek osiągnął spodziewany punkt końcowy w randomizowanych badaniach III fazy z udziałem najciężej chorych pacjentów – niemowląt z SMA typu 1. Nusinersen spowodował zmniejszenie o 60% śmiertelności w tej grupie chorych, co doprowadziło do zakończenia badania randomizowanego i rozpoczęcia procesu rejestracyjnego leku (8). W tym samym czasie uruchomiono program rozszerzonego dostępu (expanded access programme, EAP), który umożliwił wczesny dostęp do leczenia w okresie przedrejestracyjnym, przede wszystkim dla najciężej chorych pacjentów z SMA typu 1. Stanowili oni jednak dużo bardziej heterogenną grupę niż uczestnicy badania klinicznego, dlatego od początku rozpoczęto zbieranie danych nt. rzeczywistej skuteczności z leczenia „real world experience”. Pojawienie się nowych możliwości terapeutycznych skłoniło do rozpowszechnienia skal fizykalnych pozwalających na obiektywną ocenę stanu pacjenta, co było i jest niezbędne w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Należą do nich: HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination Section-2) – skala oceny rozwoju neurologicznego niemowląt do 2-go roku życia, a szczególnie jej część dotycząca ruchowych kamieni milowych oraz CHOP-Intend – Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders – skala opracowana specjalnie dla pediatrycznych pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi.

W prezentowanym cyklu publikacji, który składa się z 3 prac oryginalnych, przedstawiono dane dotyczące skuteczności oraz ograniczeń napotykaných w praktyce klinicznej podczas leczenia nusinersenem pacjentów z SMA.

W pierwszej pracy analizie poddano grupę 33 pacjentów z SMA typu 1 leczonych nusinersenem w wieku powyżej 7 miesięcy, którzy z uwagi na kryteria wiekowe nie byli leczeni w ramach badania klinicznego III fazy (8). Badanie objęło okres bezpośrednio po wprowadzeniu nusinersenu do programu rozszerzonego dostępu (EAP), włączeni zostali wszyscy kolejno leczeni pacjenci, a okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy. Mediana wieku w momencie rozpoczynania terapii wyniosła 21 miesięcy (zakres 8-113), pacjenci w większości prezentowali 2 lub 3 kopie genu *SMN2* (odpowiednio 15 i 17, pozostały pacjent miał stwierdzone 4 kopie). W pracy wykazano, że w 6-miesięcznej obserwacji pacjenci odnieśli istotnie statystycznie korzyści ruchowe mierzone w skali HINE-2 – poprawa o 1.5 punktu. Pięciu pacjentów uzyskało zdolność samodzielnego siedzenia, co nigdy nie ma miejsca w naturalnym przebiegu choroby, podobnie jak jakiegokolwiek zdobywanie nowych umiejętności ruchowych. Charakterystyczną cechą SMA jest zatrzymanie i regres rozwoju ruchowego od pojawienia się pierwszych objawów. W trakcie badania status oddechowy pacjentów uległ pogorszeniu – 3 pacjentów zostało włączonych do stałej wentylacji w tym jeden miał wykonaną tracheotomię. Większe zapotrzebowanie na wsparcie oddechowe można również tłumaczyć lepszą kontrolą nad pacjentami i większą dbałością o standard opieki w momencie rozpoczynania leczenia. Status wsparcia żywieniowego nie zmienił się istotnie dla obserwowanych pacjentów. Żaden z pacjentów nie zmarł w trakcie obserwacji, nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla poprawy ruchowej lub zmiany statusu oddechowego w zależności od liczby kopii genu *SMN2*. Wyniki badania pokrywały się z wynikami badania randomizowanego oraz innymi doniesieniami z praktyki klinicznej.

Dруга praca z cyklu miała na celu analizę potencjalnych czynników rokowniczych dla leczenia nusinersenem. Zauważono, że reakcja na leczenie jest zmienna dla różnych pacjentów. Zanalizowano potencjalne czynniki wpływające na osiągnięcie przez pacjentów z SMA typu 1 zdolności samodzielnego siedzenia. W pracy zanalizowano przebieg leczenia nusinersenem po 14 miesiącach (7 dawek leku), włączono 50 pacjentów z SMA typu 1, mediana wieku wynosiła 22 miesiące (2.5-102). Piętnastu pacjentów osiągnęło zdolność samodzielnego siedzenia. Wykazano, że pacjenci, którzy mieli wyższą punktację w wyjściowej ocenie fizjoterapeutycznej w skalach HINE-2 oraz CHOP-Intend (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) oraz progres o 2 punkty lub więcej w skali HINE-2 po 6 miesiącach leczenia, mieli 3-krotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia pozycji siedzącej po 14 miesiącach leczenia.

Trzecia praca z cyklu przedstawia doświadczenia Ośrodka leczącego SMA nusinersenem w ramach Programu Lekowego – Kliniki Neurologii WUM w aspekcie pandemii COVID-19. Wraz z wybuchem światowego zagrożenia wirusem Sars-CoV2 rok 2020 przyniósł nieoczekiwane wyzwania dla całego systemu opieki zdrowotnej. Pacjenci poddawani planowym zabiegom i hospitalizacjom musieli liczyć się z obostrzeniami i wyzwaniami związanymi z pandemią. W pracy analizowano okres od maja 2019 do maja 2021, analizowano dane dla 62 pacjentów. Większość z nich została włączona do leczenia w okresie przed pandemią (n=51), pozostali byli w trakcie dawek nasycających lub rozpoczęli leczenie wkrótce po wybuchu pandemii. Populacja pacjentów stanowiła przekrój chorych – byli w niej zarówno dorośli jak i dzieci, ze wszystkimi typami SMA. Wzięto pod uwagę terminowość podawania kolejnych dawek nusinersenu, odstępy między podaniami, odchylenia od zakładanej daty podania. Pomimo że, w trakcie pandemii dawki leku ulegały częstszym modyfikacjom, nie spowodowało to znaczącego opóźnienia harmonogramu leczenia dla chorych. Największe wyzwania stanowiły okresy zamknięcia Oddziału z powodów epidemiologicznych lub absencje spowodowane kwarantanną lub zakażeniem wśród personelu. W związku z dużymi staraniami i nadaniu priorytetu leczeniu SMA, pacjenci otrzymywali nusinersen praktycznie przez cały okres pandemii. W analizie statystycznej terminowości podawania dawek leku nie było istotnych różnic pomiędzy okresem przed i w trakcie trwania pandemii COVID-19.

V. Założenia i cel pracy

Zbieranie i analiza danych z rzeczywistej praktyki klinicznej stanowią niezwykle cenne i wartościowe uzupełnienie badań klinicznych i wiedzy na temat nowych terapii. W przypadku chorób rzadkich informacje te są szczególnie istotne, ponieważ liczebność badanych grup chorych jest ograniczona.

Celem prac były:

1. Analiza danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej stosowania nusinersenu u pacjentów z SMA typu 1 powyżej 7 miesiąca życia
2. Określenie czynników wpływających na osiągnięcie pozycji siedzącej u pacjentów z SMA typu 1 leczonych nusinersenem
3. Analiza wpływu pandemii COVID-19 na leczenie nusinersenem pacjentów z różnymi typami SMA – doświadczenia Kliniki Neurologii WUM

VI. Kopie opublikowanych prac

This is a non-final version of an article published in final form in Neurology®.

<https://n.neurology.org/content/91/14/e1312.long>

NEUROLOGY/2018/880179

Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 patients older than 7 months: a cohort study

Authors: Karolina Aragon-Gawinska, MD; Andreea M. Seferian, MD; Aurore Daron, MD; Elena Gargaun, MD; Carole Vuillerot, MD, PhD; Claude Cances, MD; Juliette Ropars, MD; Mondher Chouchane, MD; Inge Cuppen, MD, PhD; Imelda Hughes, MD; Marjorie Illingworth, MD; Chiara Marini-Bettolo, MD, PhD; Jerome Rambaud, MD; Jessica Taytard, MD, PhD; Melanie Annoussamy, PhD; Mariacristina Scoto, MD, PhD; Teresa Gidaro, MD, PhD; and Laurent Servais, MD, PhD

Karolina Aragon-Gawinska, Armand Trousseau Hospital, Paris, France, Institute I-motion
Andreea M. Seferian, Armand Trousseau Hospital, Paris, France, Institute I-motion
Aurore Daron, Citadelle Hospital, Liege, Belgium, Neuromuscular Reference Centre
Elena Gargaun, Armand Trousseau Hospital, Paris, France, Institute I-motion
Carole Vuillerot, University Hospital of Lyon, France, Department of Pediatric Physical Medicine and Rehabilitation

Claude Cances, University Hospital of Toulouse, France, Department of Child Neurology
Juliette Ropars, University Hospital of Brest, France, Department of Child Neurology
Mondher Chouchane, University Hospital of Dijon, France, Department of Pediatrics
Inge Cuppen, Brain Center Rudolf Magnus, UMC Utrecht, The Netherlands, Department of Neurology & Neurosurgery

Imelda Hughes, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, United Kingdom

Marjorie A. Illingworth, University Hospital Southampton, United Kingdom, Department of Paediatric Neurology

Chiara Marini-Bettolo, Newcastle University, United Kingdom, The John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Institute of Genetic Medicine

Jerome Rambaud, Armand Trousseau Hospital, Paris, France, Pediatric Intensive Care Unit

Jessica Taytard, Armand Trousseau Hospital, Paris, France, Department of Pediatric Pneumology

Melanie Annoussamy, Armand Trousseau Hospital, Paris, France, Institute I-motion

Mariacristina Scoto, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, United Kingdom, Dubowitz Neuromuscular Centre

Teresa Gidaro, Armand Trousseau Hospital, Paris, France, Institute I-motion

Laurent Servais, Armand Trousseau Hospital, Paris, France, Institute I-motion; Citadelle Hospital, Liege, Belgium, Neuromuscular Reference Centre

Title character count: 89
Number of references: 10
Number of tables: 1
Number of figures: 2
Word count abstract: 243
Word count paper: 1250

Corresponding Author:

Karolina Aragon-Gawinska
I-motion, Trousseau Hospital
26 avenue Docteur Netter
75012 Paris, France
Phone +33171738043
Fax +33 1 44 73 65 83
k.aragon@institut-myologie.org

Andreea M. Seferian a.seferian@institut-myologie.org
Aurore Daron aurore.daron@chrcitadelle.be
Elena Gargaun e.gargaun-ursache@institut-myologie.org
Carole Vuillerot carole.vuillerot@chu-lyon.fr
Claude Cances cances.c@chu-toulouse.fr
Juliette Ropars juliette.ropars@chu-brest.fr
Mondher Chouchane mondher.chouchane@chu-dijon.fr
Inge Cuppen i.cuppen@umcutrecht.nl
Imelda Hughes imelda.Hughes@cmft.nhs.uk
Marjorie A. Illingworth marjorie.Illingworth@uhs.nhs.uk
Chiara Marini-Bettolo chiara.marini-bettolo@newcastle.ac.uk
Jerome Rambaud jerome.rambaud@aphp.fr
Jessica Taytard jessica.taytard@aphp.fr
Melanie Annoussamy m.annoussamy@institut-myologie.org
Mariacristina Scoto, m.scoto@ucl.ac.uk
Teresa Gidaro, t.gidaro@institut-myologie.org
Laurent Servais l.servais@institut-myologie.org

Statistical Analysis conducted by M. Annoussamy, PhD; I-motion Institute, Armand Trousseau Hospital.

Search terms: Spinal muscular atrophy, Nusinersen, Observational study, Cohort study, Anterior nerve cell disease

Disclosures:

The study is sponsored by Association Institute of Myology and AFM-Telethon
Dr K. Aragon-Gawinska received congress funding from SMA Poland Foundation
Dr AM. Seferian reports no disclosures.
Dr A. Daron is principal investigator in Roche and Avexis sponsored trial.
Dr E. Gargaun received travelling and congress funding from Biogen.

This is a non-final version of an article published in final form in Neurology®.
<https://n.neurology.org/content/91/14/e1312.long>

Dr C. Vuillerot is principal investigator in Roche sponsored trial and received consultancy fees from Roche and Biogen.
Dr C. Cances reports no disclosures.
Dr J. Ropars reports no disclosures.
Dr M. Chouchane reports no disclosures.
Dr I. Cuppen reports no disclosures.
Dr I. Hughes received consultancy fees and, travelling and congress funding from Biogen.
Dr M. Illingworth received travelling and congress funding from Santhera.
Dr C. Marini-Bettolo, received consultancy fees and travelling and congress funding from Biogen.
Dr J. Rambaud reports no disclosures.
Dr J. Taytard reports no disclosures.
Mrs M. Anoussamy reports no disclosures.
Dr M. Scoto is co-principal investigator in SMA Reach UK study and Roche sponsored SMA trial, and is peer reviewer for SMA Support UK.
Dr T. Gidaro reports no disclosures.
Dr L. Servais is principal investigator in Biogen, Roche, and Avexis sponsored studies, serves on scientific advisory boards of Biogen, Roche, Avexis and the SMA foundation, and received honorarium for lectures and consultancies from Roche and Biogen.

Authors' Contribution:

Dr K. Aragon-Gawinska's contribution includes drafting/revising the manuscript for content, analysis and interpretation of data, acquisition of data, study coordination
Dr AM. Seferian's contribution includes revising the manuscript for content, analysis and interpretation of data, acquisition of data.
Dr A. Daron's contribution includes revising the manuscript for content, analysis and interpretation of data, acquisition of data, study supervision or coordination
Dr E. Gargaun's contribution includes study concept and design, revising the manuscript for content, acquisition of data
Dr C. Vuillerot's contribution includes revising the manuscript for content, analysis and interpretation of data, acquisition of data
Dr C. Cances' contribution includes revising the manuscript for content, analysis and interpretation of data, acquisition of data
Dr J. Ropars' contribution includes revising the manuscript for content and acquisition of data
Dr M. Chouchane's contribution includes revising the manuscript for content and acquisition of data
Dr I. Cuppen's contribution includes revising the manuscript for content and acquisition of data
Dr I. Hughes' contribution includes revising the manuscript for content and acquisition of data
Dr M. Illingworth's contribution includes revising the manuscript for content and acquisition of data
Dr C. Marini-Bettolo's contribution includes revising the manuscript for content and acquisition of data
Dr J. Rambaud's contribution includes revising the manuscript for content and acquisition of data
Dr J. Taytard's contribution includes revising the manuscript for content and acquisition of data

Mrs M. Annoussamy's contribution includes study concept and design, revising the manuscript for content and analysis and interpretation of data, including statistical analysis

Dr M. Scoto's contribution includes revising the manuscript for content, analysis and interpretation of data, acquisition of data and study coordination

Dr T. Gidaro's contribution includes study concept and design, revising the manuscript for content, analysis and interpretation of data, acquisition of data and study supervision or coordination

Dr L. Servais' contribution includes study concept and design, drafting/revising the manuscript for content, analysis and interpretation of data, acquisition of data, study supervision or coordination, and obtaining funding

Acknowledgements:

We would like to thank Ilhan Said Ali, Diana-Rose Ho, Aurelie Chabanon (Institute I-motion) for database management, Khadija Boukouti (Institute I-motion), Anne-Catherine Defeldre (CHR Citadelle Liege), Tamara Dangouloff, Stephanie Raymond, Sabine Caunois (Kremlin Bicetre Hospital) for coordination of the study, Stephanie Gilabert, Charlotte Lilien (Institute I-motion), Severine Denis, Fabian Del Farra, Oliver Schneider, Ana Ulinici, Erica Marucco (CHR Citadelle Liege), Maya Mahiou, Svetlana Gataullina, Alienor De Chalus, Lorraine Flet Berliac, Helene Armier, Lea Fiedler, Isabelle Bouallaga, Ariane Jaoui, Marjorie Guillaume, Maxime Bacquet (Kremlin Bicetre Hospital) for data acquisition, Adnan Manzur, Pinki Munot, Marion Main (Great Ormond Street Hospital London) for data acquisition, and Jacqueline R. Wyatt for revision of the manuscript. We are grateful to the patients and their parents for participation in the registry.

Abstract

One-sentence objective: To evaluate safety and clinical efficacy of nusinersen in patients with spinal muscular atrophy type 1 (SMA1) older than 7 months.

Methods: Patients with SMA1 were treated with nusinersen by intrathecal injections as a part of the Expanded Access Program (EAP, *NCT02865109*). We evaluated patients before treatment initiation (M0) at two months (M2) and at six months (M6) after treatment initiation. Survival, respiratory, and nutritional data were collected. Motor function was assessed with the modified Hammersmith infant neurological examination part 2 (HINE-2) and physiotherapist scales adjusted to patient age (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) and the Motor Function Measure 20 or 32 (MFM).

Results: We treated 33 children ranging in age from 8.3 to 113.1 months between December 2016 and May 2017. All patients were alive and were continuing treatment at M6. Median progress on the modified HINE-2 score was 1.5 points after six months of treatment ($p < 0.001$). The need for respiratory support significantly increased over time. There were no statistically significant differences between patients presenting with two and three copies of the *SMN2* gene.

Conclusions: Our results are in line with the phase 3 study for nusinersen in SMA1 patients treated before 7 months of age and indicate that patients benefit from nusinersen even at a later stage of the disease.

Classification of Evidence: This study provides Class IV evidence that for patients with SMA1 older than 7 months, nusinersen is beneficial.

Introduction: Spinal muscular atrophy is caused by a homozygous mutation in *survival motor neuron 1 (SMN1)* that leads to motor neuron loss and axial and proximal muscle weakness. *SMN2*, a nearly identical gene, also produces SMN protein, but around 90% of it is non-functional¹. The number of *SMN2* copies is a known disease modifier¹

SMA type 1 is the most severe form of the disease. It starts before the age of 6 months and patients never acquire a stable sitting position. In nearly all cases there is no motor progress after the onset of symptoms and patient decline systematically after diagnosis^{1,2,3}. The median survival is around 8-13.5 months of age^{3,4}. Some patients, who generally have three copies of *SMN2*, present with a more chronic disease and may live into adulthood with nutritional and ventilatory support³⁻⁷.

Nusinersen (Spinraza®, Biogen Inc. Cambridge, MA) is an antisense oligonucleotide that increases production of functional SMN protein from *SMN2*. SMA1 patients treated with nusinersen have improved event-free survival and achieve motor milestones that sham-treated patients do^{8,9}. All trials so far have included only children aged less than 7 months at the time of enrollment^{8,9}. Precocity of the treatment appears to predict success of nusinersen therapy in type 1^{8,9} as well as in type 2 SMA¹⁰ and the benefit of treatment when initiated in patients older than 7 months was unknown. Here we present results of safety and clinical efficacy after 6 months of follow-up of a cohort of SMA1 patients treated with nusinersen beginning after the age of 7 months.

Methods:

We prospectively observed all drug-naïve SMA1 patients who started treatment with nusinersen in our center after the age of 7 months between December 2016 and May 2017 and who completed 6 months' observation (EAP, *NCT02865109*). All patients within standard of

care and without tracheostomy could be treated. Treatment was administered as previously reported⁸. Patients were assessed before treatment (M0) and at two (M2) and six months (M6) after treatment initiation. We collected clinical history, adverse events, and *SMN2* copy numbers and performed full clinical examinations. We categorized patient respiratory status as no support, support for less than 16 h/day, or permanent support. Nutritional status was categorized as no support, nasogastric tube (NG), or gastrostomy. We used the modified Hammersmith infant neurological examination part 2 (HINE-2) to evaluate motor milestones⁸,⁴. Physiotherapists performed Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) in all patients younger than 2 years. Motor Function Measure 20 (MFM) was performed in patients between 2 and 5 years and MFM 32 above 5 years. All data were recorded in an ERB-approved Registry (ANSM 2017-A02291-52, NCT03339830.). Parents were informed of this registry and signed an informed consent for procedures outside standard of care. Changes over time were analyzed using the Friedman and McNemar tests for quantitative and qualitative variables, respectively. Differences between 2 and 3 *SMN2* copies were assessed using Mann Whitney and chi square tests for quantitative and qualitative variables, respectively, and negative results were confirmed using parametric t-test and Anova. Missing data were not part of the analysis. We used IBM SPSS® Statistics 22 for all analysis.

Primary research question. Is nusinersen safe and efficient in SMA1 patients older than 7 months?

Classification of evidence. This study provides Class IV evidence that nusinersen is safe and efficient on motor symptoms in this population.

Data Availability: Anonymized data not published within this article will be made available by request from any qualified investigator.

Results: We collected and included all data in thirty-three patients (Table 1). At M6, all patients were alive and continuing the treatment. The need for ventilatory support significantly increased over time (Figure 1). Eight patients had worsened their respiratory status at M6 compared to M0. Three patients (two with three *SMN2* copies) started night-time ventilation as a preventive treatment and were motor-milestones responders. Three patients with two *SMN2* copies were placed on full-time ventilation and had no significant motor progress. Two patients with two *SMN2* copies started non-invasive ventilation between M0 and M2 for curative reasons, but presented motor milestones response between M2 and M6. There was no significant change in nutritional support. *SMN2* copy number did not influence need for ventilatory or nutritional support. Median progress in modified HINE-2 was 1.5 points at M6 (n=30) (Table 1, Figure 1A), regardless of the *SMN2* copies number (Table 1, Figure 2A). Five patients (16.6%, 5/30) acquired a stable (>30 sec), support-free sitting position (Figure 1A). Median progress on CHOP-INTEND scale (n=17) was 4 points at M6 (Figure 1B Table 1). Although patients who scored 2 or more points in modified HINE-2 score at baseline presented with an improvement two times higher than patients scoring lower than 2, the difference did not reach statistical significance (Figure 2A).

Seventeen hospitalizations concerning nine patients were recorded. Thirteen were due to respiratory events, and three resulted in respiratory failure. The remaining were caused by fever, vomiting, gastroenteritis, and gastrostomy insertion. No other major events or laboratory abnormalities were reported.

Discussion: In this cohort we found significant motor function improvement after 6 months of treatment and no safety concerns. The response to treatment was highly variable, but new motor acquisitions were attained even in 8-year-old patients. The overall response was comparable to that in the previously studied younger population⁸. In our cohort, increase in

respiratory support was in some cases a result of a more proactive approach motivated by the participation in the EAP. In some patients, respiratory worsening was observed despite motor improvement, suggesting a slower action of nusinersen on the respiratory symptoms and the possible intercurrent infections that might destabilize these weak patients.

Only patients with two *SMN2* copies were included in the previous phase 3 study⁸. In our cohort about half of patients had three *SMN2* copies, which could explain magnitude of response despite the older age at inclusion in comparison with ENDEAR study. Patients with three *SMN2* copies were older and had a longer disease duration than patients with two *SMN2* copies, which may partially explain the absence of copy number effect. The lack of copy number effect could be also related to the small number of patients, the limited follow-up period, the heterogeneity of the population and/or the existence of other, not-yet-identified disease-modifiers. Nevertheless, the absence of *SMN2* copy number effect was also found by others⁷. We did not observe a significant effect of age or HINE-2 scale score at baseline but here also our sample size and heterogeneity could play a role.

The distribution of age in our cohort is unequal as most of our patients (30/33, 90%) were younger than 53 months, which is a limitation for the extrapolation of the results. Another limitation of our study is the single-point baseline assessment, related to technical and ethical reasons and lack of control group, although this is compensated for by recent natural history studies^{3,4,5}. More patients and longer follow-up will be necessary to identify prognostic factors and to determine when a child should be considered as a non-responder. It is likely that there are still unidentified genetic factors that contribute to the large heterogeneity in clinical response in our patients, as well as in patients from the phase 3 studies^{8,10}.

It should be noted that many parents reported improvements during treatment with nusinersen that were not captured by the measures used and that were not pre-defined in data collection,

such as louder voice, better endurance, more efficient coughing. Better definition of these outcomes might be useful for long-term follow up of these patients.

Despite limitations, this study provides Class IV evidence that nusinersen is beneficial for SMA1 patients between 7 and 113 months.

Table 1. Characteristics at baseline and evolution of the patients according to *SMN2* copy number

Characteristics		Total (n=33)	Two copies of <i>SMN2</i> (n=15)	Three copies of <i>SMN2</i> (n=17)
Sex M/F		18 / 15	6 / 9	11 / 6
Age of first symptoms (months), median (range)		4 (1.5-6)	3 (1.5-5)	4 (2-6)
Age at 1 st injection (months), median (range)		21.3 (8.3-113.1)	19.8 (8.3-42.0)	27.7 (8.8-113.1)
Duration since onset (months) median (range)		26.0 (4.3-109.1)	16.0 (4.3-40)	24.7 (4.8-109.6)
Modified HINE-2 score, median (range), n	M0	1 (0-6), n=33	1 (0-6), n = 15	2 (0-6), n = 17
	M2	2 (0-8), n=31	2 (0-8), n = 14	2 (0-7), n = 16
	M6	3.5 (0-11), n=30	3 (0-10), n = 14	4 (0-11), n = 16
Time effect p-value ^u		<i>p</i> = 0.000*	<i>p</i> = 0.058	<i>p</i> = 0.000*
Delta M2-M0		0 (-1-5) <i>p</i> = 0.001*	0 (-1-4) <i>p</i> = 0.033*	0 (0-5) <i>p</i> = 0.017*
Delta M6-M0 ^s		1.5 (-1-9) <i>p</i> = 0.000*	1.5 (-1-4) <i>p</i> = 0.016*	1.5 (0-9) <i>p</i> = 0.001*
CHOP Intend score, median (range), n	M0	31.5 (6-45), n = 20	30.5 (19-36), n = 10	32 (6-45), n = 10
	M2	34 (17-48), n = 19	35 (21-40), n = 9	33 (17-48), n = 10
	M6	35 (19-51), n = 22	36.5 (20-45), n = 12	34.5 (19-51), n = 10
Time effect p-value ^u		<i>p</i> = 0.001*	<i>p</i> = 0.014*	<i>p</i> = 0.040*
Delta M2-M0 ^s		2 (-3-11) <i>p</i> = 0.022*	2 (-3-7) <i>p</i> = 0.173	2 (1-10) <i>p</i> = 0.048*
Delta M6-M0 ^s		4 (-2-14) <i>p</i> = 0.001*	3.5 (-2-11) <i>p</i> = 0.011*	4 (-2-14) <i>p</i> = 0.024*
MFM 20 score, median (range), n	M0	22.5 (16.67 – 25), n=4	25, n=1	21.67 (16.67-23.33), n= 3
	M2	28.33 (11.67- 40), n=8	30 (26.7-40), n=3	28.33 (11.67-31.66), n=5
	M6	30 (13.33-48.33), n=9	32.35 (28.30-48.33), n=4	30 (13.33-36.66), n=5
Time effect p-value ^u		<i>p</i> = 0.039*	<i>p</i> = 0.368	<i>p</i> = 0.097
MFM 32 score, median	M0	25 (19.79 – 30.2), n=2	-	25 (19.79 – 30.2), n=2

(range), n	M2	27.61 (19.79-35.42), n=2			-			27.61 (19.79-35.42), n=2		
	M6	4.16, n=1			-			4.16, n=1		
Ventilation	No	NIV	IV	No	NIV	IV	No	NIV	IV	
M0, n	16	17	0	6	9	0	10	7	0	
M2, n	12	18	3	4	8	3	8	9	0	
M6, n	10	20	3	2	10	3	8	9	0	
p-value ^μ	<i>p</i> = 0.002*			<i>p</i> = 0.009*			<i>p</i> = 0.135			
Nutritional status	No	NG	PEG	No	NG	PEG	No	NG	PEG	
M0	24	3	6	11	2	2	12	1	4	
M2	22	5	6	9	4	2	12	1	4	
M6	21	4	8	9	3	3	12	1	4	
p-value ^μ	<i>p</i> = 0.120			<i>p</i> = 0.273			<i>p</i> = 0.368			

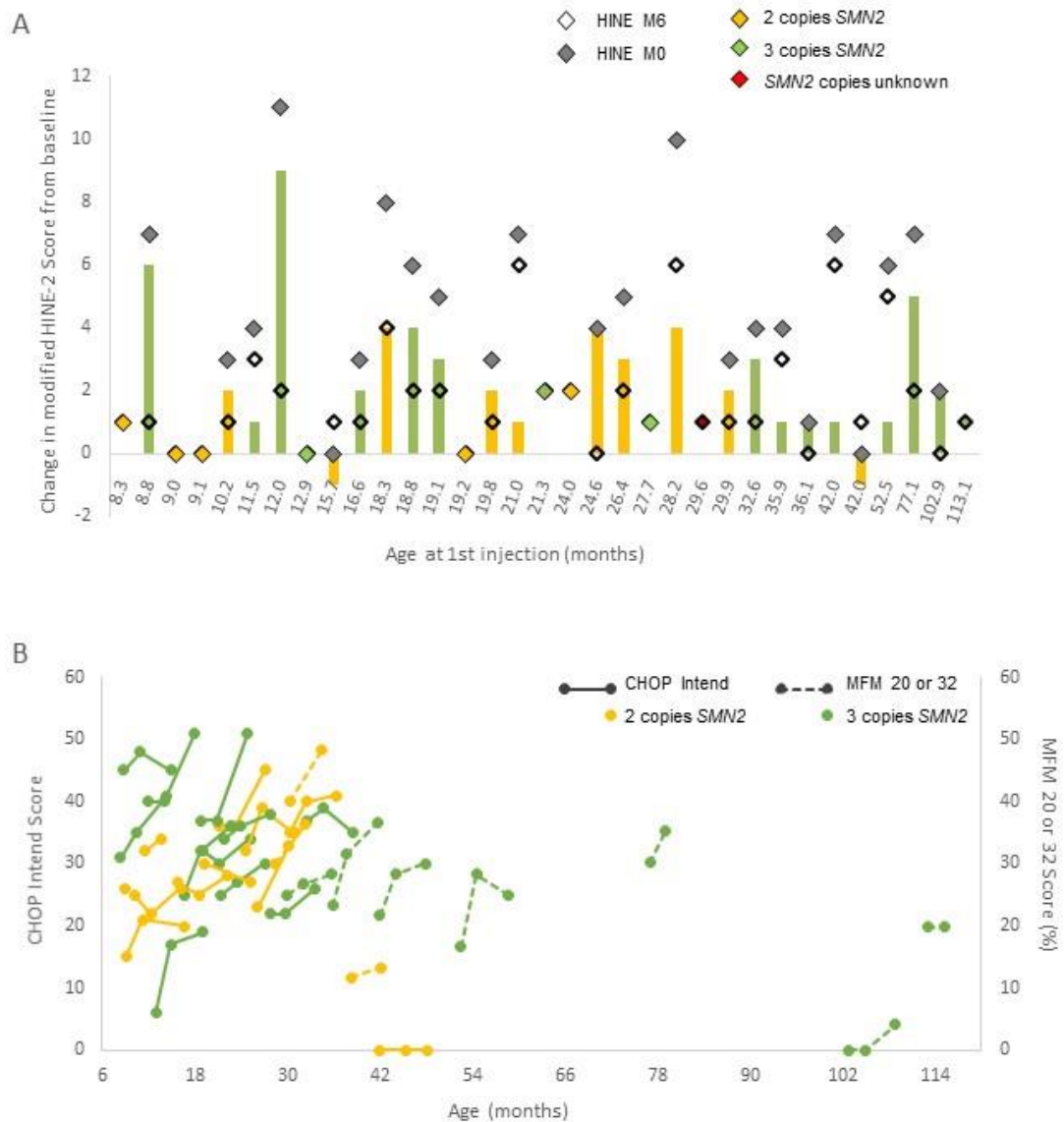
HINE-2, modified Hammersmith infant neurological examination part 2 motor milestones score; CHOP INTEND, Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; MFM, Motor Function Measure; M0, before treatment; M2, two months of treatment; M6, six months of treatment; NIV, non-invasive ventilation <16 h/day; IV, invasive ventilation or non-invasive ventilation ≥16 h/day; NG, nasogastric tube; PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy; μ, Friedman test; \$, Wilcoxon test.; SMN2 copy number effect was not seen in any category. It was calculated by U Mann-Whitney test apart from sex distribution calculated by Pearson’s chi-squared test and respiratory and nutritional support also calculated by Pearson’s chi-squared test, not validated due to too small sample, not significant. Additional parametric statistical tests did not show significant effect of SMN2 copy number in any category

References:

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015;33:831-846.
2. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016;26:754-759.
3. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017;82:883-891.
4. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;83:810-817.
5. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007;69:1931-1936.
6. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Epub* 2018 Mar 16.
7. Pechmann A, Langer T, Schorling D, et al. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscl Dis Epub* 2018 Apr 16.
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-1732.
9. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388:3017-3026.
10. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018;378:625-635.

Figure 1.

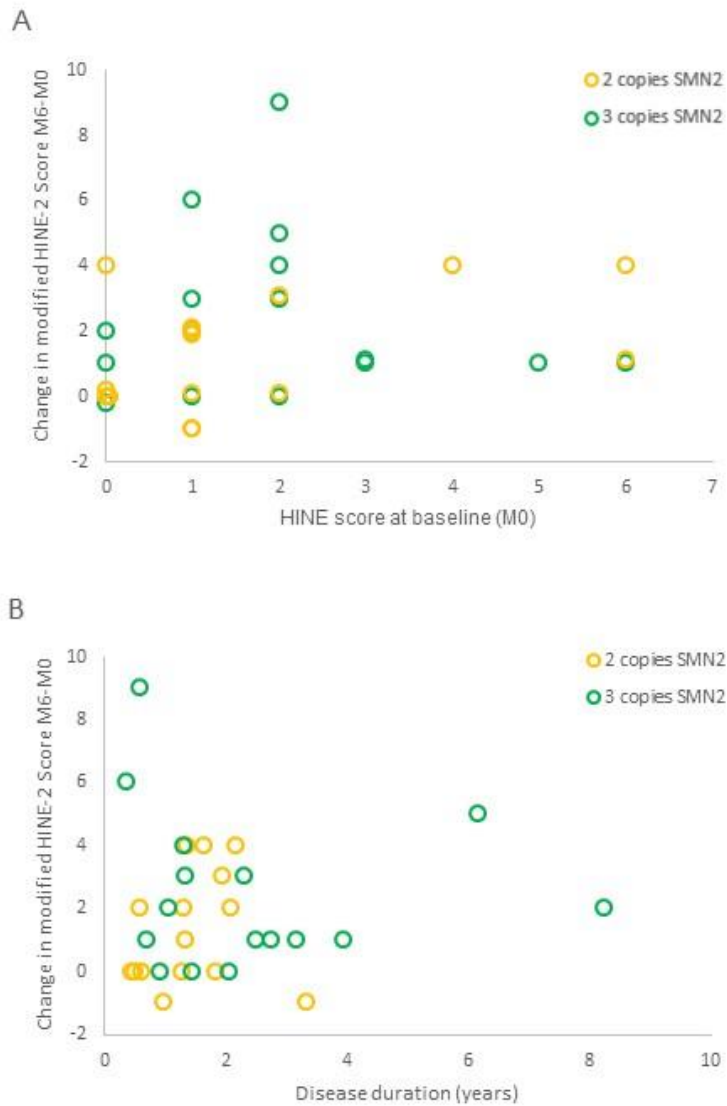
Figure 1. Longitudinal motor function data: modified HINE-2, CHOP-INTEND, and MFM.



(A) Longitudinal motor function data for patients classified by age at first injection from the youngest to the oldest. Bars represent change in modified HINE-2 scores at M6, contoured diamonds represent score at baseline, and filled diamonds score at M6. Data points are color coded for the SMN2 copy number. (B) CHOP Intend scores (full lines, left vertical axis) and MFM scores (dashed lines, right vertical axis) color coded for the SMN2 copy number. The patient for whom the number of SMN2 copies was unknown was not evaluated due to poor cooperation. Nine patients had less than 3 evaluations due to centre change or poor cooperation.

Figure 2.

Figure 2. Change in HINE-2 scores.



(A) Correlation between change in modified HINE-2 score and modified HINE-2 score at baseline. (B) Change in modified HINE-2 score as a function of disease duration in years (as difference between age at first injection and age at first symptoms). Data points are color coded according to SMN2 copy number.

This is a non-final version of an article published in final form in *Neurology*®.
<https://n.neurology.org/content/91/14/e1312.long>

Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen

KAROLINA ARAGON-GAWINSKA^{1,2} | AURORE DARON³ | ANA ULINICI³ | LAURA VANDEN BRANDE¹ | ANDREEA SEFERIAN¹ | TERESA GIDARO¹ | MARIACRISTINA SCOTO⁴ | NICOLAS DECONINCK^{5,6} | LAURENT SERVAIS^{1,3} | SMA-REGISTRY STUDY GROUP*

1 Institute I-motion, Armand Trousseau Hospital, Paris, France. **2** Department of Neurology, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland. **3** Neuromuscular Reference Centre, Citadelle Hospital, Liege, Belgium. **4** Neuromuscular Centre UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK. **5** Department of Paediatric Neurology and Neuromuscular Centre, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF), ULB, Brussels; **6** Department of Paediatric Neurology, Neuromuscular Reference Centre, UZ Gent, Ghent, Belgium.

Correspondence to Laurent Servais at Centre de Référence liégeois des Maladies Neuromusculaires, Centre Hospitalier Régional de la Citadelle, Boulevard du 12ème de Ligne 1, 4000 Liège, Belgium. E-mail: lservais@chuliege.be

*Members of the SMA-Registry Study Group are listed in the Acknowledgements.

PUBLICATION DATA

Accepted for publication 20th October 2019.

Published online

ABBREVIATIONS

CHOP-	Children's Hospital of
INTEND	Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
HINE-2	Hammersmith Infant Neurological Examination, Section 2
SMA1	Spinal muscular atrophy type 1
SMN	Survival motor neuron

AIM To determine factors associated with acquisition of a sitting position in patients with spinal muscular atrophy type 1 (SMA1) treated with nusinersen.

METHOD Using data from the registry of patients with SMA1 treated with nusinersen, we compared the subgroups of sitters and non-sitters after 14 months of therapy as a function of baseline level, *SMN2* copy number, age at treatment initiation, and improvement at 2 and 6 months post-treatment initiation. We used Hammersmith Infant Neurological Examination, Section 2 (HINE-2) and Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders for motor evaluation.

RESULTS Fifty children (22 females, 28 males), mean age 22 months (SD 20.7; range 2.5–102.8mo) were treated. Data on sitting position acquisition were collected for 47 patients at month 14. Fifteen patients were able to sit unassisted; 11 of 15 had a baseline HINE-2 score of at least 2 points and 11 of 14 had an improvement over baseline of at least 2 points at month 6. Patients who improved by 2 or more points at month 6 were three times more likely to be sitters at month 14 than those who did not.

INTERPRETATION High baseline motor function and improvement in HINE-2 score after 6 months of treatment are associated with the probability of acquiring a sitting position in patients with SMA1 treated with nusinersen.

Spinal muscular atrophy type 1 (SMA1) is the most common genetic cause of infant mortality. SMA1 is caused by a homozygous deletion of the *SMN1* gene, which encodes the protein called survival motor neuron (SMN).¹ Symptoms are observed within the first 6 months of life and include global hypotonia and severe muscle weakness.² Patients do not acquire a stable sitting position and only some achieve head control.^{2–4} Patients usually have two or three copies of the pseudogene *SMN2*.^{3,4} Patients with three *SMN2* copies usually have later onset of symptoms and have prolonged survival relative to those with fewer copies.^{3,4}

Nusinersen is an intrathecally injected antisense oligonucleotide approved for treatment of SMA1. The only identified positive prognostic factor of treatment response is initiation of the therapy soon after the onset of symptoms, but patient prognosis remains difficult to predict.^{5–9} Given the high cost of the drug and patient burdens related to

intrathecal injection,⁷ early identification of likely responders is necessary.

To date, patient response has been reported in terms of survival and improvement on motor scales, such as the Hammersmith Infant Neurological Examination, Section 2 (HINE-2) and the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND). HINE-2 is a motor milestone test that assesses eight items: head control, sitting, voluntary grasp, ability to kick, ability to roll, ability to crawl, ability to stand, and ability to walk. The maximum score on the HINE-2 is 26 points. The scale is simple to implement and has been used in a number of SMA clinical trials and reports, with the exclusion of the voluntary grasp section.^{5–7,10} CHOP-INTEND is a 16-item motor scale with each item scored from 0 to 4 points. CHOP-INTEND is a reliable and validated tool of assessment of patients with SMA1.^{11,12} Acquisition of important milestones, such as ability to sit

unassisted or ambulation, is more meaningful to parents and health service providers than a change on a motor scale. In the Phase 3 study of nusinersen, 8% of 73 treated patients were able to sit independently at the end of the study,⁵ but factors that distinguish these patients from the other treated participants have not been identified. We evaluated a cohort of patients with SMA1 treated with nusinersen to identify factors that are predictive of acquisition of the sitting position at 14 months after initiation of treatment.

METHOD

Participants

We analysed data of patients with SMA1 treated with nusinersen in three centres: Paris (France) and Liege and Gent (Belgium). The first patients were treated in October 2016. All patients had clinically and genetically confirmed diagnoses and were treated with the accepted standard of care in addition to nusinersen. All data are part of European Registry of Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (trial no. NCT03339830), which was accepted by the local ethical committee (Comité de Protection des Personnes) Ile de France 3 (3539-NI). According to French law, patients and representatives were informed of data collection and were given the opportunity to drop out. They gave written consent for biological data collection.

Study design

Nusinersen was administered as previously reported.⁵ Data were collected at the following time points: before treatment (month 0), after 2 months of treatment (month 2, end of the loading dose), and after months 6, 10, and 14 of treatment. Patients were assessed using HINE-2, excluding voluntary grasp,⁵ and CHOP-INTEND. A stable sitting position was defined as sitting for at least 30 seconds without support, and patients who scored 3 ('stable sit') or 4 points ('pivots', which indicates that the patient can rotate while in sitting position) in the sitting section of HINE-2 scale were classified as 'sitters'.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed with SPSS software, version 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Differences between sitters and non-sitters were assessed using the Mann-Whitney *U* test and χ^2 tests for quantitative and qualitative variables respectively. Missing data were not taken into account.

RESULTS

Of 53 patients included in the study, 47 completed 14 months of treatment and sitting status was known. Two patients died: one after five injections (month 6) and one after six injections (month 10); in both cases death was due to respiratory failure unrelated to treatment. One patient was withdrawn from the treatment after the loading dose (month 2) because of lack of motor gain and respiratory

What this paper adds

- Fifteen of 47 patients with spinal muscular atrophy could sit unaided 14 months after treatment with nusinersen.
- The number of *SMN2* copies were not predictive of acquisition of a sitting position.
- Baseline condition and clinical response after 6 months of treatment were most predictive of sitting position acquisition.

degradation. HINE-2 scores were obtained for 52 patients at baseline for 51 patients at month 2, 49 at month 6, 50 at month 10, and 47 at month 14. CHOP-INTEND results were obtained for 36 patients at baseline, 35 at month 2, 31 at month 6, 33 at month 10, and 30 at month 14. After month 14 month of treatment 15 of 47 patients were able to sit independently. Five patients were able to sit after only 6 months of treatment. The median age at first symptoms, age at the start of the treatment (and, therefore, disease duration before treatment), and number of *SMN2* copies were similar in both sitters and non-sitters, and there was no statistically significant difference between the two groups in those categories (Table S1, online supporting information). Table 1 shows baseline characteristics of our cohort compared to those of the patients enrolled in the Phase 3 trial and other open-label studies.

Sitters had statistically significantly higher baseline scores in HINE-2 (2 vs 1, $p < 0.01$) and CHOP-INTEND (35.5 vs 26.5, $p < 0.05$) and larger changes in the median HINE-2 score after 6 months of treatment than non-sitters (3 vs 1, $p < 0.05$, Table S1, Fig. 1). We found that a high baseline score was associated with an increased probability of acquisition of the sitting position. Patients with an initial HINE-2 score of greater than or equal to 2 had a three-fold higher likelihood of being able to sit than those patients with lower HINE-2 scores (relative risk 3, 95% confidence interval [CI] 1.1–8.1; odds ratio [OR] 5, 95% CI 2.1–8.7). We found similar correlations between the magnitude of change in HINE-2 score and acquisition of the sitting position. This relationship was more robust for the difference between baseline and month 6 than for the difference between baseline and month 2 (Table S1, Fig. 1). The frequency of sitters was three-fold higher in the group that gained 2 or more points in HINE-2 score at month 6 relative to baseline than in the group without this gain (relative risk 3.06, 95% CI 1.0–9.5; OR 4.8, 95% CI 2.1–6.9). Patients with both an initial HINE-2 score greater than or equal to 2 and a gain of 2 or more points in HINE-2 score at month 6 had a three-fold higher probability of becoming sitters than the remaining patients (relative risk 4.29, 95% CI 1.8–10.4; OR 11.7, 95% CI 2.1–29.7).

DISCUSSION

We found that high baseline motor function and improvement in HINE-2 score by more than 2 points after 6 months were positive predictive factors for the acquisition of a sitting position in patients with SMA1 treated with nusinersen. Previously, the only positive predictive factor of nusinersen treatment efficacy in SMA1 was the time between symptom onset and treatment initiation.^{5,6}

Table 1: Baseline characteristics of patients with spinal muscular atrophy (SMA1) treated with nusinersen in our cohort and in recent studies

	Present study		ENDEAR ⁵ (n=73)	Italy ⁸ (n=104)	Germany ⁶ (n=61)	Australia ⁷	
	Sitters (n=15)	Non-sitters (n=32)				New (n=8) ^a	Chronic (n=8) ^b
Age at initiation treatment initiation	21.9mo	23.3mo	5.4mo ^c	0–19y	21.08mo	7.5mo	102.4mo
≤2 SMN2 copies, %	53	62	100	65	62	50	25
Respiratory support, %	20 (NIV)	50 (44 NIV/6 IV)	26 (NIV)	50 (IV) ^d	58 (28 NIV/30 IV)	None	88 (NIV)
Nutritional support, %	13 (PEG)	22 (9 NG/13 PEG)	9 (NG)	NR	56 (NG and PEG)	None	75 (PEG)
HINE-2 score	3.07	1.23	1.29	0.82	0.8	NR	NR
CHOP-INTEND score	33.7	26.9	26	15	22	NR	NR

^aNew diagnosis of SMA1 made during the expanded access programme (EAP). ^bSMA diagnosis made preceding the EAP. ^c7.9 weeks (converted to months to facilitate comparisons). ^dUnpublished data, presented by E. Bertini at EVELAM, December 2018. SMN, survival motor neuron; NIV, non-invasive ventilation <16h/d; IV, invasive ventilation or NIV >16h/d; NG, nasogastric tube; PEG, percutaneous gastrostomy; NR, not reported; CHOP-INTEND, Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2, Hammersmith Infant Neurological Examination, Section 2.

Recent publicly disclosed follow-up data from the open-label extension study, SHINE, suggests that age at treatment initiation (<5.5mo) is the main predictive factor of motor improvement.¹³ The importance of early treatment in the efficacy of gene therapy and small-molecular splicing modifiers has also been reported.¹⁴

In the present study, patients who would go on to sit independently had a 1-point higher median score in HINE-2 at baseline and almost 10 points more in the CHOP-INTEND scale than non-sitters. In the ENDEAR Phase 3 study of nusinersen, 8% of 73 treated patients achieved an independent sitting position at the end-point analysis.⁵ Although baseline features of independent sitters corresponded more closely to those of our group of non-sitters than to the sitters, in the follow-up study of ENDEAR, the sitters have characteristics between those of our groups of sitters and non-sitters (Table 1, Fig. 2). In the German⁶ and Australian⁷ open-label studies, 3.3% (2 of 61) and 3 of 16 patients treated with nusinersen were able to sit independently respectively after 6 months.

Because of a longer follow-up of 14 months, we observed a remarkably higher percentage of sitters (15 of 47) than reported for previous studies. Indeed, only five of our patients had achieved an independent sitting position at 6 months. It is worth noting that the majority of sitters showed no objective motor progress after 2 months of treatment as measured by the HINE-2 scale. Yet, sitters had a significantly higher HINE-2 score after 6 months of treatment compared to non-sitters. Therefore, we recommend that patients should be treated for at least 6 months before it is determined whether or not a patient has responded to treatment.

In the clinical trial of the gene therapy onasemnogene abeparvovec, the baseline CHOP-INTEND score in conjunction with age was demonstrated to be a strong predictive factor of walking acquisition.¹⁵ However, correlation was based on two infants who had very high baseline function at 1 month of age, who are not representative of the population of postsymptomatically identified patients.^{16,17}

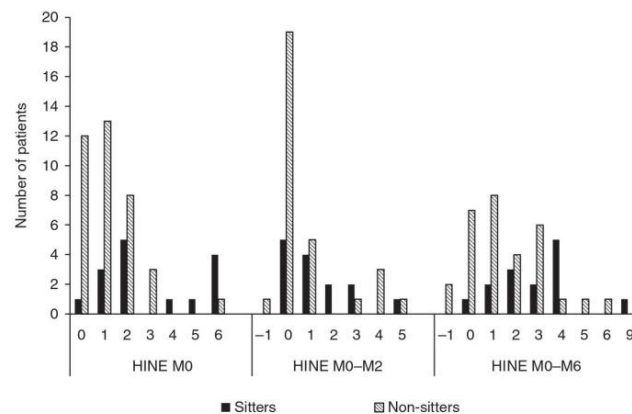


Figure 1: Hammersmith Infant Neurological Examination, Section 2 (HINE-2) scores before treatment (HINE M0), change in HINE-2 at 2 months (HINE M0-M2), and change in HINE-2 at 6 months (HINE M0-M6).

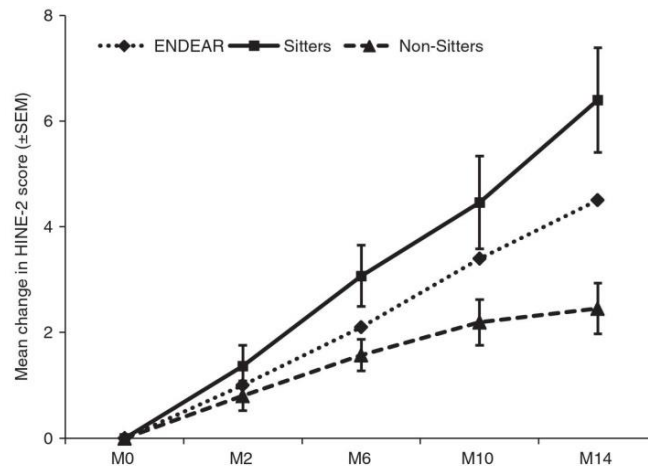


Figure 2: Results for nusinersen-treated cohort in the ENDEAR study ($n=73$ at baseline, $n=26$ at M14) adapted from Finkel et al.⁵ SEM, standard error of the mean; M0, baseline; M2, 2 months of treatment; M6, 6 months of treatment; M10, 10 months of treatment; M14, 14 months of treatment.

SMN2 copy number was not significantly correlated with attainment of the sitting position. Although three copies of *SMN2* are not associated with a better prognosis in patients with symptomatic SMA1 treated with nusinersen,^{6,8,9} preliminary results from a study of infants treated presymptomatically with nusinersen indicated that patients with three *SMN2* copies have better improvement than patients with two copies.¹⁸ Neither the median age at first appearance of symptoms nor the age at the start of the treatment was correlated with the achievement of an independent sitting position in our cohort. This is probably related to the fact that our population included patients who were naturally long-term survivors and much younger patients. There is evidence from different clinical trials that early treatment is associated with better outcome, and, therefore, newborn screening for SMA has been initiated in several countries.^{14,19,20}

The limitations of our study are the small number of participants and the broad range of ages, covering newly diagnosed patients and long-term survivors. This is, however, representative of the overall population of patients with SMA1. Choosing a scale for an objective evaluation of this cohort is challenging. Although the HINE-2 was developed for infants aged 0 to 24 months, it has become a widely used assessment tool for patients with SMA.^{5-8,10} In contrast, the CHOP-INTEND was validated in patients of a broad age range.¹² Patients with SMA1 given standard care have not been reported to acquire the ability to sit independently,^{3,4} but it is a reasonable expectation that successful treatment will enable these patients to sit independently. Sitting was chosen as a primary outcome in an open-label trial of a new splicing modifier that will be given orally to treat infants with SMA1 (trial no.

NCT02913482), and it is also the primary endpoint of the Phase 3 trial of the gene replacement therapy onasemnogene abeparvovec (trial no NCT03461289).

Even though acquiring a sitting position constitutes an important milestone, it is worth noting that there are other significant motor milestones, such as the ability to turn around or to better use the upper limbs, that are also of importance to patients, their caregivers, and health service providers. Several open-label studies^{6,8,9,13} have demonstrated that even if treated patients are not able to sit, patients may progress on motor scales. Longer follow-up of larger cohorts will be required to better define predictive factors, not only of sitting position but also of other important outcomes, such as standing, rolling, independent breathing, and independent feeding.

ACKNOWLEDGEMENTS

The members of the SMA-Registry Study Group are as follows: Audrey Benezit, Marie-Laure Mathieu, Claude Cancès, Julien Durigneux, Juliette Ropars, Mondher Chouchane, Peggy Forey, Leila Lazaro, Imelda Hughes, Marjorie Illingworth, Chiara Marini-Bettolo, Inge Cuppen, Sandra Modrzejewska, Zdenka Balintova, Jana Haberlova, Kate Drimtzia, Astrid Blaschek, Gautam Ambegankar, Melanie Anoussamy. We thank Ilhan Said Ali, Diana-Rose Ho, Aurelie Chabanon (Institute I-motion) for database management, Khadija Boukouti and Stephanie Raymond (Institute I-motion) and Anne-Catherine Defeldre and Tamara Dangouloff (CHR Citadelle Liege) for coordination of the study; Charlotte Lilien, Allison Grange, Shotaro Tachibana, and Stephanie Gilabert (Institute I-motion), Severine Denis, Fabian Del Farra, and Oliver Schneider (CHR Citadelle Liege), and Marta Gomez Garcia de la Banda (CHU Raymond-Poincaré), Pinki Munot, Adnan Manzur, and Marion Main, (Dubowitz

Neuromuscular Centre), and Elke de Vos (Gent University Hospital) for data acquisition; and Jacqueline R. Wyatt for revision of the manuscript. We are grateful to the patients and their parents for participation in the registry. The study is sponsored by Association Institute of Myology. Aurore Daron received travel and congress funding from Biogen. Nicolas Deconinck received travel and congress funding from Biogen. Laurent Servais is the principal investigator of the SHINE study (Biogen) and has

consulted for Biogen, Roche, Avexis, and Cytokinetics. He is conducting research programs funded by Roche, Biogen, and Avexis. He is a member of the board of SMA Europe.

SUPPORTING INFORMATION

The following additional material may be found online:

Table S1: Characteristics of sitters and non-sitters 14 months after treatment initiation

REFERENCES

- Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995; **80**: 155–65.
- Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**: 6307–11.
- Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014; **83**: 810–7.
- Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017; **82**: 883–91.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1723–32.
- Pechmann A, Langer T, Schorling D, et al. Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the expanded access program in Germany. *J Neuromuscul Dis* 2018; **5**: 135–43.
- Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 937–42.
- Pane M, Palermo C, Messina S, et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord* 2018; **28**: 582–5.
- Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: a cohort study. *Neurology* 2018; **91**: e1312–8.
- Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the Hammersmith infant neurological exam-Part 2: experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 142–6.
- Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010; **20**: 155–61.
- Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther* 2011; **23**: 322–6.
- Finkel R, Castro D, Farrar MA, et al. Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): updated results from the SHINE Study. *Neurology* 2019; **92** (Suppl. 15): S25.004.
- Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment in spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2019; **15**: 1153–61.
- Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, et al. Impact of age and motor function in a phase 1/2a study of infants with SMA type 1 receiving single-dose gene replacement therapy. *Pediatr Neurol* 2019; **98**: 39–45.
- Servais L, "The Times They Are a-Changin'." In reply to El-Zaidy et al.: AVXS-101 (Onasemnogene Apeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Disord* 2019; **6**: 319–20.
- Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, et al. AVXS-101 (onasemnogene apearvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019; **6**: 307–17.
- De Vivo DC, Topaloglu H, Swoboda KJ, et al. Nusinersen in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of spinal muscular atrophy (SMA): interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE Study (S25.001). *Neurology* 2019; **92**(Suppl. 15): S25.001.
- Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord* 2019; **29**: 343–9.
- Czilbere L, Burggraf S, Fleige T, et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. *Eur J Hum Genet* 2019. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0476-4>. [E-pub ahead of print].

Leczenie nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w trakcie pandemii COVID-19 — własne doświadczenia i wnioski

Karolina Aragon-Gawińska¹, Ivo John², Anna Łusakowska¹, Anna Frączek¹, Anna Potulska-Chromik¹, Anna Kostera-Pruszczyk¹

¹Klinika Neurologii* Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, *spinal muscular atrophy*) to uwarunkowana genetycznie choroba prowadząca do postępującego osłabienia i zaniku mięśni. W 2016 roku zarejestrowano pierwszy lek na SMA, nusinersen, a w Polsce jest on refundowany i dostępny w ramach programu lekowego od 2019 roku. Od czasu wybuchu pandemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) w marcu 2020 roku systemy ochrony zdrowia na całym świecie musiały się zmierzyć z wieloma wyzwaniami oraz ograniczeniami w dostępie do leczenia. Celem niniejszej pracy jest analiza tego, jak okres pandemii wpłynął na dostęp pacjentów z SMA do leczenia nusinersenem. W tym celu zebrano i porównano dane pacjentów z SMA leczonych w ośrodku Autorów niniejszej pracy od maja 2019 do maja 2021 roku. Podano w sumie 373 dawki nusinersenu — 181 przed i 192 po wybuchu pandemii. Badana populacja liczyła 62 pacjentów, dzieci i dorosłych z wszystkimi typami SMA (29 kobiet i 33 mężczyzn); 38 pacjentów leczono drogą zwykłego nakłucia lędźwiowego, a 24 podawano lek pod kontrolą tomografii komputerowej. Sześćdziesięciu pacjentów kontynuowało leczenie przez cały okres obserwacji, 2 pacjentki przerwały terapię — jedna zmarła z powodu nawrotu raka piersi, druga zrezygnowała z leczenia. Mediana odstępu między dawkami nasycającymi wyniosła 124 dni w okresie przed pandemią (112–139, $n = 56$) oraz 120 dni po wybuchu pandemii COVID-19 (28–211, $n = 164$). Trzydzieści jeden dawek było opóźnionych ponad 14 dni w trakcie pandemii, w porównaniu z 5 w okresie przed pandemią. Według uzyskanych danych, mimo wielu trudności, większość pacjentów kontynuowała leczenie w trakcie pandemii.

Polski Przegląd Neurologiczny 2022; 18 (2), 120–126

Słowa kluczowe: rdzeniowy zanik mięśni, nusinersen, COVID-19, SARS-CoV-2

WPROWADZENIE

Chorobę koronawirusową 2019, znaną pod akronimem COVID-19 (od ang. *coronavirus disease 2019*), wywołaną przez nowy rodzaj koronawirusa — koronawirus ostrego zespołu niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*), po raz pierwszy zidentyfikowano u pacjentów z zapaleniem płuc o nieznanym etiologii w grudniu 2019 roku w Chinach [1]. Od tego czasu wirus

rozprzestrzenił się na całym świecie i w marcu 2020 roku został ogłoszony światową pandemią przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Zakażenie COVID-19 może powodować szeroki zakres objawów — od przebiegu bezobjawowego lub przypominającego „zwykłe przeziębienie” po zespół ostrej niewydolności oddechowej, takie jak zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) [2]. Głównymi czynnikami

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik, Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel. +48 22 599 28 58, faks +48 22 599 18 57, e-mail: apotulska@wum.edu.pl

Copyright © 2021 Via Medica | ISSN 1734-5251 | e-ISSN 1734-9745 | DOI: 10.5603/PPN.2020.0016

*Klinika Neurologii jest członkiem *European Reference Network of Rare Diseases* (EURO-NMD)

ryzyka związanymi z ciężkim przebiegiem choroby są zaawansowany wiek i obecność innych chorób współistniejących, w szczególności niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i otyłości [3, 4]. W marcu 2022 roku potwierdzono niemal 500 mln przypadków zakażenia SARS-CoV-2 na całym świecie i ponad 6 mln zgonów. Dotychczas nie ma leczenia przyczynowego COVID-19, ale jest już dostępnych kilka szczepionek o wysokiej skuteczności w zapobieganiu zgonom i hospitalizacji w przebiegu choroby [5].

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, *spinal muscular atrophy*) jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie o częstości występowania około 1 na 10 tys. urodzeń [6]. Za jej patomechanizm odpowiada niedobór białka SMN (*survival motor neuron*) spowodowany mutacjami w genie *SMN1* [7, 8], co pozostaje szczególnie szkodliwe dla motoneuronów [9]. Białko SMN jest również produkowane przez homologiczny gen *SMN2*, jednak zmiana jednego nukleotydu w kodującym eksonie 7 w genie *SMN2* skutkuje nieprawidłowym splicingiem, a w rezultacie powstaje białko w większości dysfunkcyjne [10]. Liczba kopii genu *SMN2* jest skolerowana z przebiegiem choroby w sposób odwrotnie proporcjonalny — najciężej chorują pacjenci z małą liczbą kopii [11]. Wyróżnia się trzy główne fenotypy kliniczne SMA — zależnie od czasu wystąpienia objawów i poziomu osiągniętego rozwoju ruchowego. Typ 1 rozpoczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, a pacjenci nigdy nie osiągają zdolności do samodzielnego siedzenia. W typie 2 objawy pojawiają się między 6. a 18. miesiącem życia, a pacjenci nigdy nie chodzą samodzielnie. W przypadku typu 3 większość pacjentów traci zdolność samodzielnego chodzenia w przebiegu choroby [12]. Istnieją jeszcze dwa ekstremalne fenotypy, tj. typ 0 z początkiem prenatalnym i rokowaniem śmiertelnym w pierwszych tygodniach życia oraz typ 4, w którym objawy pojawiają się w wieku dorosłym, a pacjenci przez całe życie zachowują zdolność samodzielnego chodzenia. Od czasu wprowadzenia terapii modyfikujących przebieg choroby pojawiają się nowe fenotypy chorobowe, dlatego obecnie coraz częściej wśród pacjentów z SMA wyróżnia się osoby niesiedzące,

osoby siedzące i pacjentów chodzących, co determinuje dalszy standard opieki nad tymi chorymi.

Zważywszy na to, że u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 może być podwyższone, zwłaszcza jeśli ich choroba obejmuje znaczne osłabienie mięśni, pacjenci z SMA zostali uznani za grupę umiarkowanego do wysokiego ryzyka [13].

Nusinersen był pierwszym zatwierdzonym lekiem na SMA modyfikującym przebieg choroby. Jest to antysensowny oligonukleotyd podawany dokanałowo, który zmienia splicing pre-mRNA *SMN2* w celu promowania ekspresji pełnej długości białka SMN [14, 15]. Nusinersen podaje się drogą nakłucia lędźwiowego w warunkach szpitalnych. Niekiedy podanie leku wymaga dodatkowych procedur medycznych, na przykład sedacji dożylną u małych dzieci lub technik obrazowania w przypadku dużego skrzywienia kręgosłupa lub u pacjentów po operacji skoliozy. Schemat dawkowania obejmuje dawkę nasycającą — cztery dawki w ciągu 2 miesięcy w dniach 0., 14., 28. i 63., a następnie dawki podtrzymujące podawane co 4 miesiące. Jeśli pominięto dawkę, to należy ją podać tak szybko, jak to możliwe, zachowując minimalną przerwę 2 tygodni między dawkami [16].

Pandemia COVID-19 spowodowała globalne zakłócenia i ograniczenia w dostępie do publicznej ochrony zdrowia. W ośrodku Autorów niniejszej pracy wysoki priorytet nadano regularnemu leczeniu nusinersenem. Jednak lokalne wymagania, takie jak kwarantanna osób, które miały kontakt z COVID-19 lub potrzebowały samoizolacji w przypadku zdiagnozowania, oraz dwa okresy (w maju i październiku 2020 r.), w których na oddziale musiano tymczasowo wstrzymać wszystkie przyjęcia z powodu wysokiej absencji personelu, mogły być potencjalnym powodem odchyleń od zaplanowanego harmonogramu podawania leków.

Celem niniejszej pracy jest analiza tego, czy podjęte działania pozwoliły na kontynuowanie leczenia nusinersenem pacjentów z SMA pozostających pod opieką ośrodka Autorów oraz tego, jak okres pandemii wpłynął na dostęp pacjentów z SMA do leczenia nusinersenem.

Tabela 1.

Charakterystyka pacjentów

Pacjenci	WO	SMA1	SMA2	SMA3 Niechodzący	SMA3 Chodzący	SMA4
Dzieci, n = 14 M/K — 10/4 (6–17 lat)	Brak		1	3	8	–
	NIV	1	1	–	–	–
Dorośli, n = 48 M/K — 23/26 (18–67 lat)	Brak	1	5	12 (3*/2**)	18 (3*/2**)	1
	NIV	7 (1*)	1	1*	–	–
	IV	–	2			
Łącznie, n = 62 (6–67 lat)		9	10	16	26	1

*Pacjenci włączeni do leczenia po marcu 2020 r.; **pacjenci otrzymujący dawkę nasycającą w marcu 2020 r.; IV (*invasive ventilation*) — wentylacja inwazyjna; M/K — mężczyźni/kobiety; NIV (*non-invasive ventilation*) — wentylacja nieinwazyjna; SMA1, SMA2... — typ SMA; WO — wspomaganie oddechowe

MATERIAŁ I METODY

Przeanalizowano dane kliniczne wszystkich pacjentów z SMA leczonych nusinersenem w naszym ośrodku Autrów od maja 2019 do maja 2021 roku. Pandemia została ogłoszona przez WHO 11 marca 2020 roku [17]. Obliczenia wykonano na podstawie danych ze wszystkich podanych dawek. Odstępy między datami podania leku, a także odchylenia od zaplanowanych dat policzono jako różnicę między rzeczywistą datą podania a wcześniej zaplanowaną datą według harmonogramu leczenia. Każde podanie leku oceniano indywidualnie, a następnie pogrupowano dawki z 14-dniową przerwą (czyli między 1. a 2. i 2. a 3. dawką) oraz z 4-miesięczną przerwą (dawki podtrzymujące). Dla całości podanych dawek obliczono znormalizowane odchylenia, dzieląc każde odchylenie od pożądanej daty przez długość okresu między dawkami. Następnie wszystkie odchylenia połączono i porównano między okresem przed pandemią i po wybuchu pandemii. Skorelowano również odstępy między dawkami z wiekiem pacjentów. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą aplikacji napisanej w języku Python z użyciem biblioteki SciPy. Wykresy wykonano za pomocą biblioteki Matplotlib.

WYNIKI

We wskazanym okresie leczono łącznie 62 pacjentów z SMA; 14 dzieci (w tym 10 chłopców) i 48 dorosłych (w tym 23 mężczyzn). U 9 pacjentów występowało SMA typu 1, u 10 pacjentów

— SMA typu 2, a u 42 — SMA typu 3, w tym 26 było chodzących. Jeden pacjent chorował na SMA typu 4. Jedna pacjentka zmarła w czasie obserwacji z przyczyn niezwiązanych z SMA ani COVID-19 (nawrót raka piersi). Jedna osoba przerwała leczenie — 47-letnia kobieta z SMA typu 1, której lek podawano pod kontrolą obrazowania metodą tomografii komputerowej ze względu na niedo-
godności związane z podawaniem leku i lęk przed hospitalizacją. Dwunastu pacjentów stosowało wentylację nieinwazyjną (NIV, *non-invasive ventilation*), średnio przez 6 h/dobę, a 2 pacjentów stosowało wentylację inwazyjną (IV, *invasive ventilation*) — odpowiednio 16 i 23 h/dobę. U 51 pacjentów stosowano dawki podtrzymujące, 4 kolejnych otrzymywało dawkę nasycającą, a 7 rozpoczęło leczenie wkrótce po rozpoczęciu pandemii. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Porównano dawki podane przed pandemią i podczas jej trwania, czyli przed i po 11 marca 2020 roku. Obliczono wartość p dla odchylenia od planowanego terminu podania leczenia oraz dla długości przerwy między dawkami. W odniesieniu do dawek podawanych podczas pandemii obserwowano nieco dłuższy odstęp dla D30 i znacznie dłuższy odstęp dla D63. Odchylenia od planowanej daty, choć większe w czasie pandemii, nie były istotne statystycznie. W przypadku dawek podtrzymujących zarejestrowano znacznie szerszy zakres odstępu między dawkami, który powinien wynosić 120 dni (zakres: 28–211 dni). Te skrajne wartości

Tabela 2.

Porównanie dawek nusinersenu podawanych przed i w trakcie pandemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*)

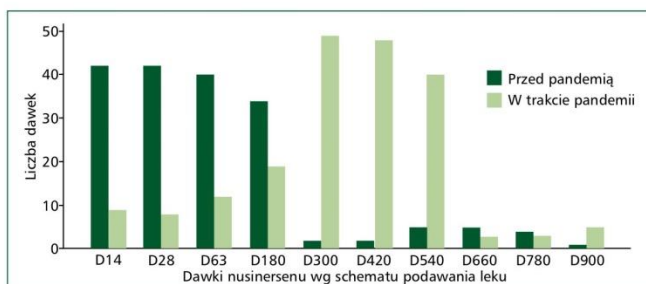
	Odchylenie od planowanej daty			Długość odstępu między dawkami		
	Mediana, zakres (min.–maks.), n		p	Mediana, zakres (min.–maks.), n [#]		p
	Przed	W trakcie		Przed	W trakcie	
D14	0 (-1–8), n = 43	0 (-1–1), n = 8	0,55	14 (13–22)	14 (13–15)	0,08
D28	0 (-1–17), n = 42	6 (0–14), n = 8	0,05	14 (13–31)	20,5 (13–29)	0,06
D63	0 (-7–21), n = 40	0 (-1–7), n = 12	0,71	35 (28–45)	34,5 (21–36)	0,02*
D180	6 (-8–23), n = 37	6 (-9–90), n = 16	0,16	125, (117–138)	123 (112–211)	0,48
D300	2,5 (-9–4), n = 2	9 (-23–48), n = 49	0,12	120,5 (119–122)	121 (28–156)	0,64
D420	-23 (-30–(-16)), n = 2	7,5 (-25–50), n = 48	NC	112 (112)	120 (83–154)	NC
D540	3 (-31–25), n = 5	10,5 (-12–48), n = 40	NC	126 (126–139)	119 (85–159)	NC
D660	4 (-32–24), n = 5	9 (2–51), n = 3	NC	119 (113–119)	125 (112–133)	NC
D780	25 (-19–37), n = 4	-6 (-19–(-5)), n = 3	NC	132,5 (112–133)	119 (112–119)	NC
D900	32 (32), n = 1	-6 (-32–22), n = 5	NA	118 (118)	119 (105–125)	NA
Znormalizowane odchylenia dla wszystkich dawek	0 (-18–34), n = 181	0 (-36–98), n = 192	0,21	NA	NA	NA
Dawki z odstępem 14-dniowym zgrupowane	0 (-1–15), n = 85	3,6 (0–14), n = 16	0,07	14 (13–31)	17,25 (13–29)	0,11
Dawki z odstępem 120-dniowym zgrupowane	0 (-18–34), n = 56	4,3 (-36–98), n = 164	0,06	124 (112–139)	120 (28–211)	0,05

[#]Liczba dawek dla kolumn 'Długość odstępu między dawkami' jest taka sama jak dla kolumn 'Odchylenie od planowanej daty';
*istotne statystycznie, $p < 0,05$; D14, D28, D63... — dawki nusinersenu wg schematu podawania leku; n — liczba dawek w każdej kategorii; NA (*not applicable*) — nie dotyczy; NC (*not calculated*) — nie obliczono z powodu zbyt dużych różnic w liczebności populacji; Przed — okres przed pandemią; W trakcie — okres po wybuchu pandemii COVID-19

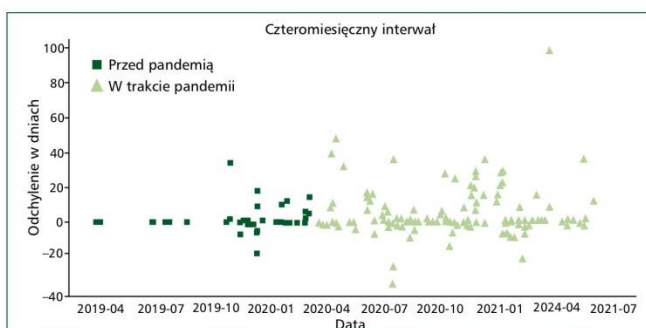
reprezentują jedną pacjentkę — 60-letnią niechodzącą kobietę z SMA typu 3, która była zakażona COVID-19. Nie wymagała hospitalizacji, ale dodatni wynik badania metodą reakcji polimerazy łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*) w kierunku SARS-CoV-2 utrzymywał się u niej przez prawie 3 miesiące. Zgodnie z ówczesnymi procedurami epidemiologicznymi nie można było przyjąć tej chorej na planowane leczenie, dopóki w teście PCR nie stwierdzono wyniku ujemnego. W związku z tym opóźnienie w podaniu dawki D180 wyniosło 91 dni. Kolejną dawkę leku, D300, podano zgodnie z pierwotnym harmonogramem, co oznaczało 28 dni po D180. Poza tym przypadkiem mediana liczby dni odstępu między dawkami oscylowała wokół zalecanych standardowo 120 dni, zarówno w okresach przed pandemią, jak i w jej trakcie. Wartość p nie była istotna statystycznie dla D180 i nie została obliczona dla kolejnych dawek

ze względu na zbyt dużą różnicę między liczbą pomiarów dla obu okresów (tab. 2, ryc. 1). Dla znormalizowanych odchyleń od planowanej daty w odniesieniu do wszystkich dawek różnica nie była istotna statystycznie (tab. 2). Nie zaobserwowano żadnej różnicy statystycznej dla odchyleń ani odstępu w przypadku zgrupowanych dawek D15 i D30 oraz dawek podtrzymujących (tab. 2), jednak różnica w medianach odstępu między dawkami podtrzymującymi była bliska istotności ($p = 0,05$). Trzydzieści jeden dawek było opóźnionych o 14 dni lub więcej podczas pandemii w porównaniu z 5 w okresie przed pandemią (ryc. 2). Nie zaobserwowano istotnej korelacji między wydłużeniem odstępu między dawkami a wiekiem pacjentów.

Spośród opisywanych pacjentów 10 zgłosiło przebycie infekcji COVID-19 potwierdzonej metodą PCR. Jej przebieg był podobny jak w populacji



Rycina 1. Porównanie liczby podanych dawek przed i po wybuchu pandemii choroby koronawirusowej 2019 w przeliczeniu na dawkę



Rycina 2. Odchylenie w dniach od planowanej daty podania nusinersenu zależnie od miesiąca przed i po wybuchu pandemii choroby koronawirusowej 2019

ogólnej. Jeden 67-letni chodzący mężczyzna z SMA typu 3, ze współistniejącymi cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, wymagał 2-tygodniowej hospitalizacji. U wspomnianej już 60-letniej niechodzącej kobiety z SMA typu 3 występowały objawy pod postacią gorączki, kaszlu i ogólnego osłabienia. Warto zaznaczyć, że jest ona pensjonariuszką domu opieki i nie wymagała hospitalizacji. Jednak u tej chorej wyniki badań PCR pozostały pozytywne w kierunku SARS-CoV-2 kilka tygodni po ustąpieniu objawów. Troje dzieci (jeden 12-letni chłopiec z SMA typu 2 chorujący również na cukrzycę typu 1 oraz dwóch braci: 8-letni niechodzący z SMA typu 3 i 10-letni z SMA typu 2) przeżyło infekcję bezobjawowo. U pozostałych (32-letni chodzący mężczyzna z SMA typu 3, 38-letni niechodzący mężczyzna z SMA typu 3, 42-letnia kobieta z SMA

typu 2, 46-letni chodzący mężczyzna z SMA typu 3 i 40-letnia chodząca kobieta z SMA typu 3) objawy były łagodne do umiarkowanych, leczono je w domu. Wszyscy pacjenci wyzdrowieli.

DYSKUSJA

Doświadczenie Autorów wskazuje, że zakłócenia harmonogramu leczenia nusinersenem nie spowodowały znaczącego opóźnienia w opisanym populacji chorych na SMA. Jako główną obserwację należy podkreślić, że większość pacjentów kontynuowała leczenie mimo wybuchu pandemii COVID-19. Wyjątek stanowiły dwie pacjentki — jedna zmarła z powodu nawrotu raka, a druga zrezygnowała z leczenia i ostatecznie zmieniła lek na risdiplam. Chociaż odchylenia odstępów między dawkami były znacznie większe podczas pandemii

(ryc. 2), to nie skutkowało to statystycznie istotną różnicą. Ta obserwacja wynika z kilku powodów. Po pierwsze, dość wcześnie po rozpoczęciu pandemii na oddziale Autorów opublikowano i wprowadzono specyficzny harmonogram „nadrabiania” opóźnionych dawek [18]. Po drugie, chociaż liczba dawek w okresie przed i w trakcie pandemii była podobna, to istniały różnice między poszczególnymi grupami, zwłaszcza pod względem liczby pacjentów przypadających na daną dawkę. Trzeba zauważyć, że większość pacjentów rozpoczęła leczenie przed pandemią, dlatego po wybuchu COVID-19 podawano głównie dawki podtrzymujące. Po trzecie, do sporadycznych zakłóceń harmonogramu dochodziło również przed pandemią. Od początku pandemii w ośrodku Autorów przyjęto zasadę ustalania priorytetów przyjęć do szpitala w celu leczenia nusinersenem i utrzymywano ją z wyjątkiem kilku krótkich okresów kwarantanny oddziału. Takie podejście wymagało jednak szczególnego wysiłku i elastyczności — zarówno ze strony personelu szpitalnego, jak i pacjentów wraz z ich rodzinami.

Niewiele wiadomo na temat przebiegu klinicznego COVID-19 u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi, ponieważ dane dotyczące tej populacji są bardzo ograniczone [19, 20]. Z opinii ekspertów wynika, że stanowią oni grupę podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 [13, 18, 21]. Dotychczasowe doświadczenie Autorów niniejszej pracy wskazuje, że pacjenci z SMA wydają się przechodzić zakażenie COVID-19 podobnie jak populacja ogólna. Jednak w przypadku bardzo słabych, niechodzących pacjentów z niewydolnością oddechową ryzyko ciężkiego przebiegu choroby może być wyższe. Dlatego kluczowe znaczenie ma stosowanie rygorystycznych zaleceń epidemiologicznych w tej populacji [13, 18].

Z jednej strony, leczenie nusinersenem wymaga hospitalizacji, co można uznać za dodatkowy czynnik ryzyka infekcji COVID-19. Z drugiej strony, pacjenci z SMA i ich rodziny mogli stanowić zagrożenie dla personelu medycznego, zwłaszcza w okresie przed udostępnieniem szczepień. Jak dowiedziono, ścisłe przestrzeganie reżimu sanitarnego znacznie ogranicza przenoszenie COVID-19

[22, 23]. Zgodnie z wiedzą Autorów, u żadnego z opisanych pacjentów nie doszło do zakażenia SARS-CoV-2 w związku z przyjęciem do szpitala w celu leczenia nusinersenem.

Należy pamiętać, że pacjentów z SMA można szczepić przeciwko COVID-19 zgodnie z zasadami dla populacji ogólnej. Ponadto w tej populacji zaleca się szczepionki przeciw grypie i pneumokokom [24]. Trzeba również zaznaczyć, że niniejsza obserwacja obejmuje okres, w którym szczepionki przeciw COVID-19 nie były jeszcze powszechnie dostępne.

Niestabilność sytuacji epidemiologicznej potencjalnie zniechęca do włączania nowych pacjentów do leczenia wymagającego hospitalizacji. Należy jednak pamiętać, że SMA jest chorobą postępującą i leczenie farmakologiczne, zwłaszcza u pacjentów z SMA typu 1 lub SMA typu 2, należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe [18]. W ośrodku Autorów niniejszej pracy włączono do leczenia 7 nowych pacjentów od czasu wybuchu pandemii COVID-19, z niewielkimi zakłóceniami harmonogramu podania leku.

Pandemia COVID-19 różnorodnie wpłynęła na leczenie pacjentów. Prawie wszyscy zgłaszali przerwanie lub ograniczenie zabiegów rehabilitacji, a także zmniejszenie ogólnej aktywności fizycznej, co również raportują badacze w innych krajach [25]. Utrzymanie standardów opieki stanowiło i stanowi kolejne wyzwanie dla zespołów zajmujących się terapią schorzeń nerwowo-mięśniowych, opiekujących się pacjentami z SMA podczas pandemii COVID-19.

PODSUMOWANIE

Przedstawione dane wskazują, że przy zachowaniu priorytetu leczenia większość pacjentów kontynuowała terapię nusinersenem bez znaczących przerw podczas pandemii COVID-19. Potwierdza to opinię ekspertów, w myśl której leczenie SMA należy do standardu opieki, a zachowanie jego ciągłości daje szansę na poprawę lub co najmniej utrzymanie stabilności stanu ruchowego chorych na SMA. Ponadto opisane doświadczenia mogą stanowić źródło informacji na temat leczenia innych przewlekłych chorób neurologicznych w ramach programów lekowych.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują Małgorzacie Burlewicz, Jarosławowi Steinhagenowi, Adamowi Sikorskiemu, Marcinowi Sobierajowi, Malwinie Kępie i Zuzannie Wójcik-Gierlak.

KONFLIKT INTERESÓW

KAG — honoraria od firm Biogen, Roche; AŁ — grant od firmy Biogen, honoraria od firm Biogen, Roche; AF — honoraria od firmy Roche; AP-C — honoraria od firm Biogen, PTC, Sanofi, Allergan; AK-P — grant od firmy Biogen, honoraria od firm Biogen, Roche, PTC, Novartis.

FINANSOWANIE

Praca została zrealizowana w ramach grantu od firmy Biogen.

PIŚMIENNICTWO

- Zhu Na, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727–733, doi: 10.1056/NEJMoa2001017, indexed in Pubmed: 31978945.
- Coronaviruses and acute respiratory syndromes (COVID-19, MERS, and SARS) — infectious diseases. In: MSD manual professional edition. <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/respiratory-viruses/coronaviruses-and-acute-respiratory-syndromes-covid-19-mers-and-sars> (December 18, 2020).
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323(16): 1574–1581, doi: 10.1001/jama.2020.5394, indexed in Pubmed: 32250385.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239–1242, doi: 10.1001/jama.2020.2648, indexed in Pubmed: 32091533.
- Lin DY, Gu Yu, Wheeler B, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines over a 9-month period in North Carolina. *N Engl J Med.* 2022; 386(10): 933–941, doi: 10.1056/NEJMoa2117128, indexed in Pubmed: 35020982.
- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy — a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 124, doi: 10.1186/s13023-017-0671-8, indexed in Pubmed: 28676062.
- Prior TW, Nagan N. Spinal muscular atrophy: overview of molecular diagnostic approaches. *Curr Protoc Hum Genet.* 2016; 88: 9.27.1–9.27.13, doi: 10.1002/0471142905.hg0927s88, indexed in Pubmed: 26724723.
- Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995; 80(1): 155–165, doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3, indexed in Pubmed: 7813012.
- Jędrzejowska M, Kostera-Pruszczyk A. Spinal muscular atrophy — new therapies, new challenges. *Neurol Neurochir Pol.* 2020; 54(1): 8–13, doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0068, indexed in Pubmed: 31922583.
- Hua Y, Vickers TA, Baker BF, et al. Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon. *PLoS Biol.* 2007; 5(4): e73, doi: 10.1371/journal.pbio.0050073, indexed in Pubmed: 17355180.
- Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat.* 2000; 15(3): 228–237, doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<228::AID-HUMU3>3.0.CO;2-9, indexed in Pubmed: 10679938.
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol.* 1995; 52(5): 518–523, doi: 10.1001/archneur.1995.00540290108025, indexed in Pubmed: 7733848.
- Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology.* 2020; 94(22): 959–969, doi: 10.1212/WNL.0000000000009566, indexed in Pubmed: 32284362.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. ENDEAR Study Group. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377(18): 1723–1732, doi: 10.1056/NEJMoa1702752, indexed in Pubmed: 29091570.
- Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. ISIS-396443-CS2/ISIS-396443-CS12 Study Groups. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology.* 2019; 92(21): e2492–e2506, doi: 10.1212/WNL.0000000000007527, indexed in Pubmed: 31019106.
- Anonymous. Spinraza. In: European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza> (September 17, 2018).
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (December 18, 2020).
- Veerapandiyani A, Connolly AM, Finkel RS, et al. Spinal muscular atrophy care in the COVID-19 pandemic era. *Muscle Nerve.* 2020; 62(1): 46–49, doi: 10.1002/mus.26903, indexed in Pubmed: 32329921.
- Dhont S, Callens R, Stevens D, et al. Myotonic dystrophy type 1 as a major risk factor for severe COVID-19? *Acta Neurol Belg.* 2021; 121(6): 1761–1765, doi: 10.1007/s13760-020-01514-z, indexed in Pubmed: 33052531.
- Anand P, Slama MCC, Kaku M, et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2020; 62(2): 254–258, doi: 10.1002/mus.26918, indexed in Pubmed: 32392389.
- WMS guidelines on COVID-19 for NMD community — update June 15, 2020 — EAMDA – European Alliance of Neuromuscular Disorders Associations. <http://www.eamda.eu/2020/07/01/wms-guidelines-on-covid-19-for-nmd-community-update-june-15-2020/> (December 22, 2020).
- Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020; 395(10242): 1973–1987, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9, indexed in Pubmed: 32497510.
- Karlsson U, Fraenkel CJ. Covid-19: risks to healthcare workers and their families. *BMJ.* 2020; 371: m3944, doi: 10.1136/bmj.m3944, indexed in Pubmed: 33115772.
- Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(3): 197–207, doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004, indexed in Pubmed: 29305137.
- Di Stefano V, Battaglia G, Giustino V, et al. Significant reduction of physical activity in patients with neuromuscular disease during COVID-19 pandemic: the long-term consequences of quarantine. *J Neurol.* 2021; 268(1): 20–26, doi: 10.1007/s00415-020-10064-6, indexed in Pubmed: 32661716.

VII. Podsumowanie i wnioski

Nusinersen został wprowadzony do praktyki klinicznej na podstawie wyników dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy odpowiednio u niemowląt poniżej 7 miesiąca życia z SMA typu 1 oraz dzieci z SMA typu 2 i 3 w wieku 2-9 lat (8,9). Obydwa badania zostały zakończone przed czasem, przechodząc w badania fazy otwartej ze względu na osiągnięcie spodziewanych punktów końcowych. Stanowiło to ogromny przełom w leczeniu tej śmiertelnej choroby. Nusinersen otrzymał priorytetową ścieżkę rejestracji, pozostawiając jednak wiele pytań otwartych m.in. jak lek ten działa u pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby, niż ten określony w kryteriach badań klinicznych, jakie są czynniki rokownicze skuteczności leczenia ani jego możliwe ograniczenia. Mobilizacja środowiska medycznego, organów rejestracyjnych oraz w dużej mierze organizacji pacjenckich, pozwoliły na dynamicznie wprowadzanie leczenia oraz zbieranie danych z rzeczywistej praktyki, które stara się uzupełnić przedstawiony cykl publikacji.

Wnioski:

W prezentowanym cyklu publikacji prac uzyskano:

1. potwierdzenie, że leczenie nusinersenem pacjentów z SMA typu 1 powyżej 7 miesiąca życia jest skuteczne i bezpieczne – nie obserwowano zgonów, pięciu pacjentów osiągnęło możliwość samodzielnego siedzenia, a mediana poprawy w skali HINE wyniosła 1,5 punkta dla badanej populacji. Osiągnięcie takich wyników nigdy nie byłoby możliwe bez leczenia, co wiemy z historii naturalnej choroby (4).
2. wykazano, że lepszy wyjściowo status ruchowy oraz wyższa odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach są pozytywnymi czynnikami prognostycznymi pozycji siedzącej u chorych. Wśród 50 analizowanych przypadków 15 (30%) osiągnęło tę umiejętność co stanowi dodatkowo wyjątkową informację dotyczącą skuteczności leczenia.
3. wprowadzenie odpowiednich działań organizacyjnych oraz dostosowanie harmonogramu leczenia, a przede wszystkim, mobilizacja środowiska medycznego i priorytetowość nadawana leczeniu SMA w trakcie trwania pandemii COVID 19 sprawiły, że pacjenci nie doświadczyli istotnych opóźnień w podawaniu leku w tym okresie. Ponadto wskazano również wysokie tempo włączania pacjentów do leczenia – ponad 50 pacjentów w pierwszym roku trwania Programu lekowego w Polsce, w tym włączanie nowych pacjentów do leczenia nawet w okresie trwania pandemii.

Zakończenie

Wprowadzenie pierwszego leku na SMA zapoczątkowało rewolucję w podejściu i leczeniu tej rzadkiej choroby genetycznej. Stosowanie nowatorskich terapii oprócz niewątpliwych korzyści dla pacjentów, stanowi również wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej. Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej stanowią potrzebne uzupełnienie wyników uzyskanych w badaniach klinicznych, co starano się wykazać we wszystkich trzech omawianych pracach.

VIII. Bibliografia:

1. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Zagozdzon P, Kostera-Pruszczyk A, Borkowska J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):152–7.
2. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat*. 2000;15(3):228–37.
3. Aslesh T, Yokota T. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Cells*. 2022 Jan 26;11(3):417.
4. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014 Aug 26;83(9):810–7.
5. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015 Nov;33(4):831–46.
6. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018 Mar;28(3):208–15.
7. Lusakowska A, Jedrzejowska M, Kaminska A, Janiszewska K, Grochowski P, Zimowski J, 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 Mar 24;16(1):150.
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 02;377(18):1723–32.
9. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 15;378(7):625–35.

IX. Opinia Komisji Bioetycznej lub Etycznej - nie dotyczy

X. Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład (udział merytoryczny i procentowy) każdego z nich w ich powstanie

Warszawa, 28.05.2023

(miejsowość, data)

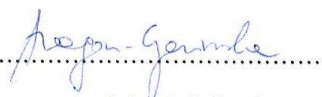
Lek. Karolina Aragon-Gawińska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1." opublikowanej w czasopiśmie Neurology® w 2018 r. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- redagowanie i weryfikacja manuskryptu pod kątem merytorycznym
- udział w pozyskiwaniu danych do badania
- nadzór i koordynacja badania
- analiza i interpretacja danych

Mój udział procentowy w przygotowanie publikacji określam jako 40 %.



(podpis oświadczającego)

04th of April, 2023, Paris
(Date, place)
(Data, miejscowość)

Andreea M. Seferian, MD
Pediatric Neurologist

DECLARATION
OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled "Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1." published in *Neurology®* in 2018,
Jako współautor pracy pt. "Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1." opublikowanej w czasopiśmie *Neurology®* w 2018 r.

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

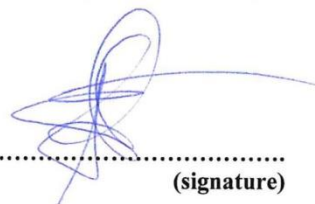
- revising the manuscript for content / sprawdzanie manuskryptu pod kątem merytorycznym
- analysis and interpretation of data / analiza i interpretacja danych
- acquisition of data / zbieranie danych

I define my percentage share in the preparation of the publication as 8 %.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 8 %.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Karolina Aragon-Gawinska, MD.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej.



(signature)

GH. TROUSSEAU - La Roche Guyon
Docteur Andreea SEFERIAN
INSTITUT I-MOTION
26, avenue du Dr A. Netter
75571 Paris Cedex 12
Tél. : 01 44 73 65 37
Fax : 01 44 73 65 83
N° RPPS : 10101157898
N° FINESS : 750712184

Institut I-Motion fondé par l'AIM, l'AFM-Téléthon, l'AP-HP et l'UPMC.
Hôpital Armand Trousseau – Bâtiment Lemariéy Porte 20 * 2^{ème} étage
26 Avenue du Dr Arnold Netter – 75012 Paris – France – Tél : +33 (0)1 44 73 65 44 – Fax : +33 (0)1 44 73 65 83
e-mail : contact.imotion@institut-myologie.org – <https://www.institut-myologie.org/imotion/>

09/04/2023, Liege.....

(Date, place)
(Data, miejscowość)

Aurore Daron, MD
Pediatric Neurologist

DECLARATION OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled "Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1." published in Neurology® in 2018,

Jako współautor pracy pt. "Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1." opublikowanej w czasopiśmie Neurology® w 2018 r.

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- revising the manuscript for content / redagowanie i sprawdzanie manuskryptu pod kątem merytorycznym
- analysis and interpretation of data / analiza i interpretacja danych
- acquisition of data / zbieranie danych
- study supervision and coordination / nadzór i koordynacja badania


I define my percentage share in the preparation of the publication as 8 %.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 8 %.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Karolina Aragon-Gawinska, MD.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej.

DECLARATION
OŚWIADCZENIE
09/04/2023 Liege



(signature)

23/05/2023, Paris...

(Date, place)
(Data, miejscowość)

Teresa Gidaro, MD, PhD

Neurologist

**DECLARATION
OŚWIADCZENIE**

As a co-author of the work entitled "Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1." published in *Neurology®* in 2018,

Jako współautor pracy pt. "Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1." opublikowanej w czasopiśmie *Neurology®* w 2018 r.

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- **revising the manuscript for content** / sprawdzanie manuskryptu pod kątem merytorycznym
- **analysis and interpretation of data** / analiza i interpretacja danych
- **acquisition of data** / zbieranie danych

I define my percentage share in the preparation of the publication as 5 %.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Karolina Aragon-Gawinska, MD.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej.



(signature)

Oxford April 04th 2023

.....
(Date, place)
(Data, miejscowość)

Laurent Servais, MD, PhD

Pediatric Neurologist

DECLARATION
OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled "Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1." published in Neurology® in 2018,

Jako współautor pracy pt. "Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1." opublikowanej w czasopiśmie Neurology® w 2018 r.

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- study concept and design / koncepcja i projekt badania
- drafting and revising the manuscript for content / redagowanie i sprawdzanie manuskryptu pod kątem merytorycznym
- analysis and interpretation of data / analiza i interpretacja danych
- acquisition of data / zbieranie danych
- study supervision and coordination / nadzór i koordynacja badania

I define my percentage share in the preparation of the publication as 15 %.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Karolina Aragon-Gawinska, MD.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej.


.....
Laurent Servais (Apr 4, 2023 15:22 GMT+1).....

(signature)

Włomna, 28.05.2023

(miejscowość, data)

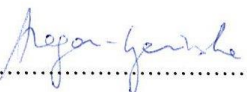
Lek. Karolina Aragon-Gawińska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen" published in " opublikowanej w czasopiśmie Developmental Medicine & Child Neurology w 2019 r. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- redagowanie i weryfikacja manuskryptu pod kątem merytorycznym
- udział w pozyskiwaniu danych do badania
- nadzór i koordynacja badania
- analiza i interpretacja danych

Mój udział procentowy w przygotowanie publikacji określam jako 45 %.



(podpis oświadczającego)

02.04.2023, Liege.....

(Date, place)
(Data, miejscowość)

Aurore Daron, MD

Pediatric Neurologist

**DECLARATION
OŚWIADCZENIE**

As a co-author of the work entitled "Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen" published in *Developmental Medicine & Child Neurology* in 2019,

Jako współautor pracy pt. "Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen" opublikowanej w czasopiśmie *Developmental Medicine & Child Neurology* w 2019 r.

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- **revising the manuscript for content** / redagowanie i sprawdzanie manuskryptu pod kątem merytorycznym
- **analysis and interpretation of data** / analiza i interpretacja danych
- **acquisition of data** / zbieranie danych
- **study supervision and coordination** / nadzór i koordynacja badania

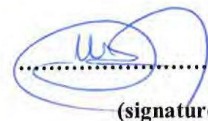
I define my percentage share in the preparation of the publication as 8 %.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 8 %.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Karolina Aragon-Gawinska, MD.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej.

[Faint, illegible stamp]


.....
(signature)

04th of April, 2023, Paris
(Date, place)
(Data, miejscowość)

Andreea M. Seferian, MD
Pediatric Neurologist

DECLARATION
OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled "Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen" published in *Developmental Medicine & Child Neurology* in 2019, Jako współautor pracy pt. "Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen" opublikowanej w czasopiśmie *Developmental Medicine & Child Neurology* w 2019 r.

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes: oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- revising the manuscript for content / redagowanie i sprawdzanie manuskryptu pod kątem merytorycznym
- analysis and interpretation of data / analiza i interpretacja danych
- acquisition of data / zbieranie danych

I define my percentage share in the preparation of the publication as 6 %.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 6 %.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Karolina Aragon-Gawinska, MD.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej.


.....
(signature)
GH. TROUSSEAU - La Roche Guyon
Docteur Andreea SEFERIAN
INSTITUT I-MOTION
26, avenue du Dr A. Netter
75571 Paris Cedex 12
Tél. : 01 44 73 65 37
Fax : 01 44 73 65 83
N° RPPS : 10101157898
N° FINESS : 750712184

Oxford April 04th 2023

(Date, place)

(Data, miejscowość)

Laurent Servais, MD, PhD

Pediatric Neurologist

DECLARATION
OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled "Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen" published in *Developmental Medicine & Child Neurology* in 2019,

Jako współautor pracy pt. "Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen" opublikowanej w czasopiśmie *Developmental Medicine & Child Neurology* w 2019 r.

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- study concept and design / koncepcja i projekt badania
- drafting and revising the manuscript for content / redagowanie i sprawdzanie manuskryptu pod kątem merytorycznym
- analysis and interpretation of data / analiza i interpretacja danych
- acquisition of data / zbieranie danych
- study supervision and coordination / nadzór i koordynacja badania

I define my percentage share in the preparation of the publication as 15 %.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Karolina Aragon-Gawinska, MD.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej.


Laurent Servais (Apr 4, 2023 15:22 GMT+1)

Warszawa, 28.05.2023

(miejsowość, data)

Lek. Karolina Aragon-Gawińska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „ Leczenie nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w trakcie pandemii COVID-19 — własne doświadczenia i wnioski.” opublikowanej w Polskim Przeglądzie Neurologicznym w 2022 r,

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- redagowanie i weryfikacja manuskryptu pod kątem merytorycznym
- udział w pozyskiwaniu danych do badania
- analiza i interpretacja danych

Mój udział procentowy w przygotowanie publikacji określam jako 40 %.

Aragon-Gawinska

(podpis oświadczającego)

26-04-2023 Warszawa

(miejsowość, data)

Ivo John

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „ Leczenie nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w trakcie pandemii COVID-19 — własne doświadczenia i wnioski.” opublikowanej w Polskim Przeglądzie Neurologicznym w 2022 r,

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- analiza statystyczna danych oraz projekt i wykonanie rycin do publikacji
- ocena manuskryptu pod kątem merytorycznym

Mój udział procentowy w przygotowanie publikacji określam jako 12 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej

Ivo John

(podpis oświadczającego)

W-wa 2804 23

(miejsowość, data)

Dr n. med. Anna Łusakowska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „ Leczenie nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w trakcie pandemii COVID-19 — własne doświadczenia i wnioski.” opublikowanej w Polskim Przeglądzie Neurologicznym w 2022 r,

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- udział w pozyskiwaniu danych do badania
- analiza i interpretacja danych
- ocena manuskryptu pod kątem merytorycznym

Mój udział procentowy w przygotowanie publikacji określam jako 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej

dr n. med. Anna Łusakowska
SPECJALISTA NEUROLOG
1355994

(podpis oświadczającego)

Warszawa 28.04.2023

(miejsowość, data)

Lek. Anna Frączek

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Leczenie nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w trakcie pandemii COVID-19 — własne doświadczenia i wnioski.” opublikowanej w Polskim Przeglądzie Neurologicznym w 2022 r,

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- udział w pozyskiwaniu danych do badania
- analiza i interpretacja danych
- ocena manuskryptu pod kątem merytorycznym

Mój udział procentowy w przygotowanie publikacji określam jako 8 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej

Anna Frączek

(podpis oświadczającego)

Womero 19 05 23

(miejsowość, data)

Dr hab. n. med.

Anna Potulska-Chromik

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „ Leczenie nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w trakcie pandemii COVID-19 — własne doświadczenia i wnioski.” opublikowanej w Polskim Przeglądzie Neurologicznym w 2022 r,

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- projekt i nadzór merytoryczny podczas prowadzonego badania
- udział w pozyskiwaniu danych do badania
- analiza i interpretacja danych
- ocena manuskryptu pod kątem merytorycznym

Mój udział procentowy w przygotowanie publikacji określam jako 20 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 18.05.2023r.

(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med.

Anna Kostera-Pruszyk

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „ Leczenie nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w trakcie pandemii COVID-19 — własne doświadczenia i wnioski.” opublikowanej w Polskim Przeglądzie Neurologicznym w 2022 r

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- projekt i nadzór merytoryczny podczas prowadzonego badania
- analiza i interpretacja danych
- ocena manuskryptu pod kątem merytorycznym

Mój udział procentowy w przygotowanie publikacji określam jako 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej.

Anna Kostera-Pruszyk

(podpis oświadczającego)