

Подразделение генной
терапии компании
«Новартис»

Скрининг новорожденных на СМА

Почему скрининг новорожденных
на СМА так важен?

СМА — необратимое быстро прогрессирующее заболевание¹⁻³

СМА — редкое моногенное заболевание⁴⁻⁶

Для СМА характерна нехватка белка *SMN*, обусловленная делецией или мутацией гена *SMN1*⁷⁻¹⁰

При СМА наблюдается прогрессирующая дегенерация и необратимая потеря мотонейронов спинного мозга, из-за чего в разной степени проявляются^{3, 11, 12}:



Нарушения опорно-двигательного аппарата



Мышечная слабость



Отсутствие или ослабление рефлексов (арефлексия)



Нарушения дыхания



Проблемы с питанием

СМА — ведущая генетически обусловленная причина младенческой смертности¹³


НА КАЖДЫЕ **58** ЧЕЛОВЕК
ПРИХОДИТСЯ КАК МИНИМУМ
1 НОСИТЕЛЬ МУТАЦИИ ГЕНА *SMN1*¹⁴

БОЛЕЗНЬ ВСТРЕЧАЕТСЯ

у **1** из **10 000**

ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ЖИВЫМИ¹⁴

ПРИМЕРНО **60 %**
СЛУЧАЕВ СМА ПРЕДСТАВЛЕНЫ
1-М ТИПОМ⁴ И СОПРОВОЖДАЮТСЯ
БЫСТРОЙ НЕОБРАТИМОЙ ПОТЕРЕЙ
МОТОНЕЙРОНОВ^{13, 15-17}

СМА — второе по распро- 
страненности

СМЕРТЕЛЬНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ЗАБОЛЕВАНИЕ ПОСЛЕ МУКОВИСЦИДОЗА^{18, 19}



Выделяют несколько типов СМА^{3, 20, 21}

Типы СМА различаются по возрасту начала симптомов, тяжести нарушений двигательной функции и клинической картине²⁰

	≤ 6 месяцев	18 месяцев		> 18 лет
Достижение важных этапов развития двигательной активности	СМА 1-го типа ^{20, 21} Неспособность самостоятельно сидеть	СМА 2-го типа ²¹ Способность сидеть и стоять, но не ходить самостоятельно	СМА 3-го типа ^{20, 21} Ходьба без поддержки	СМА 4-го типа ^{20, 21} Ходьба без поддержки во взрослом возрасте
Симптомы	<p>Симптомы обычно появляются в течение первых 6 месяцев жизни, в их числе^{3,21,22;}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Неспособность удерживать голову • Слабость конечностей • Затрудненное дыхание и глотание • Слабые плач и кашель 	<p>Симптомы обычно развиваются в возрасте от 6 до 18 месяцев и включают^{3, 21-23;}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Слабость конечностей • Трудности с сидением без поддержки • Невозможность переворачиваться • Замедление/регресс физического развития 	<p>Симптомы появляются в период с раннего детства (> 18 месяцев) до позднего подросткового возраста и включают^{3, 21, 22, 24;}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проблемы с ходьбой/подъемом по лестнице • Нарушение равновесия • Трудности поддержания вертикального положения 	<p>При самой легкой форме СМА симптомы не проявляются вплоть до взрослого возраста. Люди с этой формой СМА обычно ощущают легкую слабость, не испытывая никаких затруднений с дыханием^{20, 21}</p>
		<p>Симптомы, общие для СМА 2-го и 3-го типов^{3, 21, 22;}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проблемы с глотанием и кашель • Тремор • Боль и затруднение движений в суставах • Искривление позвоночника 		

По материалам Schorling и соавт. 2020²⁰

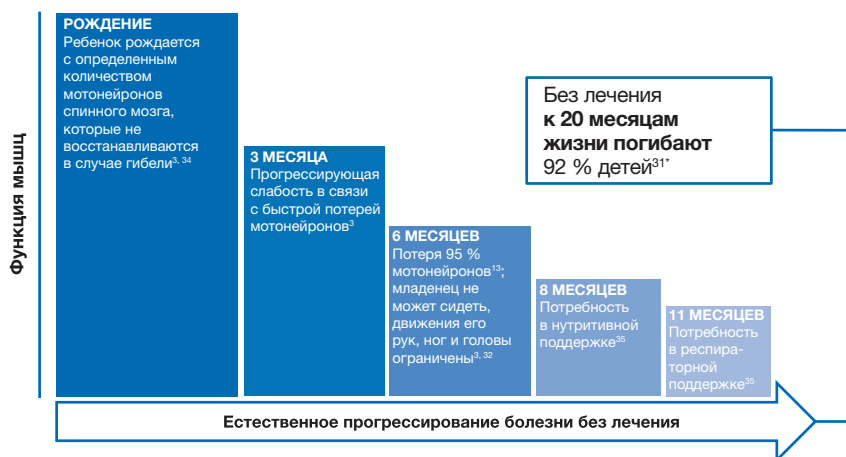
Все варианты болезни значительно влияют на жизнь пациента^{3, 25–28}

Самой тяжелой и распространенной формой является СМА 1-го типа^{3, 25–28}

- СМА 1-го типа вызывает быструю и необратимую денервацию — в течение 6 месяцев гибнут 95 % мотонейронов, что приводит к тяжелым последствиям^{15, 16, 29, 30}
- Без лечения не достигается ни один из важнейших этапов развития двигательной активности^{31, 32}

Из-за поздней диагностики состояние пациентов ухудшается настолько, что польза от лечения сильно уменьшается^{15, 33}

Прогрессирование тяжелой формы СМА

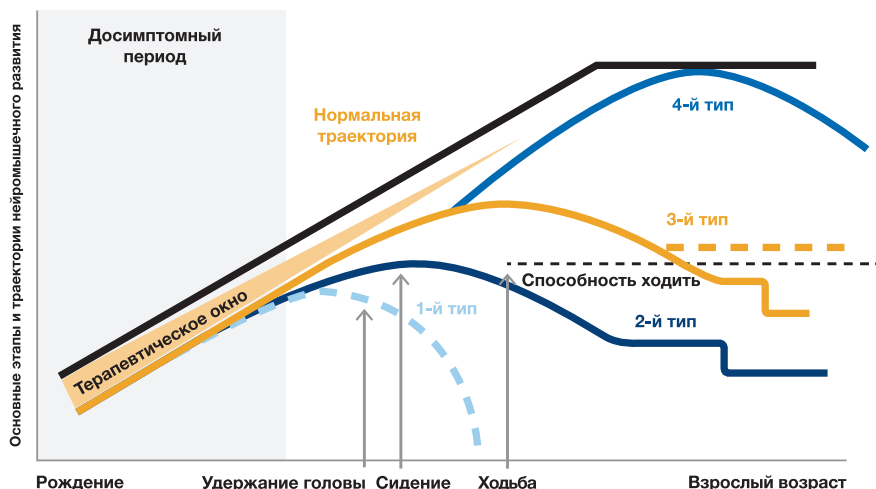


*Без респираторной поддержки

Ранняя диагностика и быстрое начало лечения имеют огромное значение для замедления быстро прогрессирующего ухудшения состояния, так свойственного для пациентов со СМА 1 типа.^{7, 33}

Для СМА характерно узкое терапевтическое окно¹¹

Лечение дает наилучшие результаты, если его начать до появления симптомов^{11, 36, 37}



По материалам Serra-Juhe C и Tizzano EF¹¹.

«Терапевтические вмешательства, эффективные до появления симптомов или на ранних стадиях болезни, требуют повышения информированности, ускорения диагностики и рассмотрения вопроса о скрининге новорожденных»³⁸

— проф. Эдуардо Тиццано, 2019 г.

Имеются зарегистрированные препараты, ожидается появление новых перспективных лекарств^{15, 36, 39, 40}

«В условиях наличия эффективных препаратов нельзя допускать потерю даже небольшого количества мотонейронов, поскольку она необратима, но может быть предотвращена с помощью раннего лечения»⁴

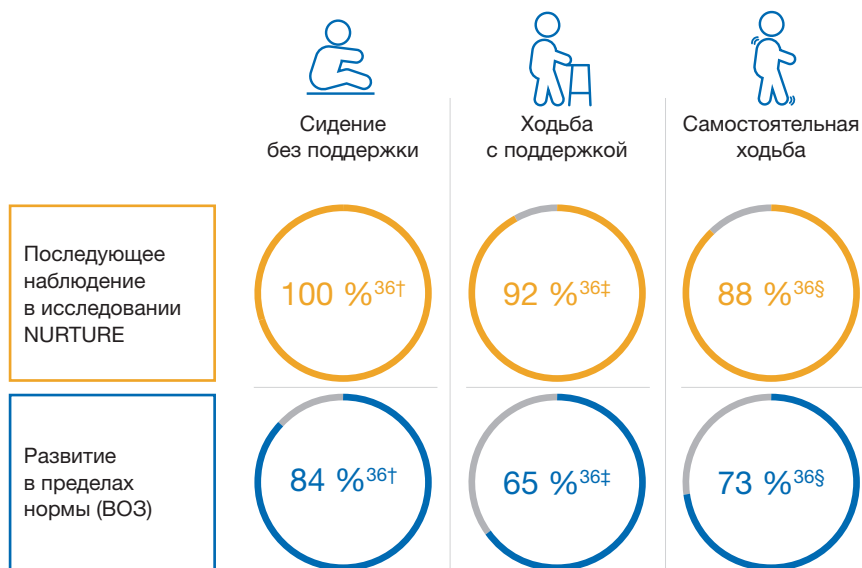
— Междисциплинарная рабочая группа по скринингу новорожденных на СМА, 2020 г.

СМА — спинальная мышечная атрофия.

В настоящее время зарегистрированы препараты, способные существенно изменить естественное течение СМА^{36, 37}

Раннее лечение обеспечивает наилучшие результаты и развитие двигательной активности пациента в соответствии с возрастными нормами^{15, 36}

Промежуточный анализ данных продолжающихся исследований свидетельствует о том, что применение уже зарегистрированных препаратов в досимптомный период обеспечило у некоторых пациентов развитие двигательной активности, практически соответствующее возрастным нормам³⁶



Раннее начало лечения СМА может замедлить или остановить прогрессирующее ухудшение состояния и дать возможность развиваться ребенку со СМА в соответствии с возрастными нормами³⁶

[†]Промежуточные результаты клинического исследования NURTURE с применением нусинерсена у n = 25 пациентов в досимптомный период СМА (n = 15 с 2 копиями гена *SMN2*, n = 10 с 3 копиями гена *SMN2*). На момент окончания сбора данных (29 марта 2019 года) детям, участвующим в исследовании NURTURE, было 25,7–45,4 (медиана 34,8) месяца³⁶. [†]В исследовании NURTURE «сидение без поддержки» по ВОЗ достигли 25/25 младенцев. Из них n = 21 детей уложились во временные рамки, установленные ВОЗ для здоровых детей³⁶. [‡]Этапа «ходьба с поддержкой» достигли в исследовании NURTURE n = 23/25 младенцев. Из них n = 15 детей уложились во временные рамки, установленные ВОЗ для здоровых детей³⁶. [§]Самостоятельно ходить в исследовании NURTURE научились n = 22/25 участников. Из них n = 16 детей вошли в 99-й перцентиль ВОЗ по возрасту достижения этого этапа³⁶. СМА — спинальная мышечная атрофия; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

СМА часто диагностируется на поздних стадиях^{15, 30, 33, 41}

Состояние пациентов ухудшается настолько, что польза от лечения сильно уменьшается^{15, 33}

Средний срок от появления симптомов до установления диагноза⁴¹:

> 7 недель
СМА 1-ГО ТИПА

> 24 недель
СМА 2-ГО ТИПА

> 46 недель
СМА 3-ГО ТИПА

Из-за отсутствия скрининга новорожденных на СМА и задержке в постановке диагноза большинство пациентов начинают лечение уже после окончания периода его наибольшей эффективности¹⁵



Скрининг новорожденных может стать самым эффективным способом завершить диагностическую одиссею больных со СМА³⁰

Скрининг новорожденных (СН) способствует более быстрому оказанию медицинской помощи^{15, 33, 42}

Программы скрининга новорожденных на СМА могут помочь³³:



Проведение скрининга новорожденных может повысить эффективность лечения СМА без увеличения его стоимости и существенно снизить затраты на помощь пациентам с инвалидностью^{15, 42}

Скрининг новорожденных позволяет выявить СМА до развития симптомов^{34, 43, 44}

Разработаны надежные методы скрининга СМА, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью^{34, 43, 44}

	Тайвань ³⁴	Австралия ⁴⁵	Бельгия ⁴⁶	Германия ⁴⁷
Год начала	2016	2018	2018	2018
Прошли скрининг	120 267 ↓	103 903 ↓	94 463 ↓	278 970 ↓
Выявлено случаев СМА	7	9	9	38

Последние успехи в выявлении СМА позволили пациентским организациям говорить о необходимости проведения массового скрининга новорожденных на это заболевание^{40, 48}

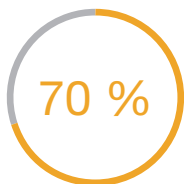
- Организация SMA Europe создала Европейский альянс по скринингу новорожденных на СМА в поддержку его широкого внедрения⁴⁸
- Подразделение генной терапии компании «Новартис»* входит в состав Европейского альянса по скринингу новорожденных на СМА и разделяет его позицию относительно планового скрининга новорожденных⁴⁸



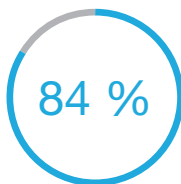
*Ранее компания «Авексис»¹⁴
СМА — спинальная мышечная атрофия.

Пациентские организации активно поддерживают широкое внедрение скрининга новорожденных^{48, 49}

Большинство пациентов и их родственников, а также представителей общественности высказались в пользу скрининга новорожденных⁴⁹

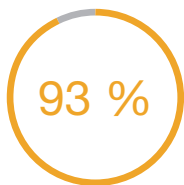


БОЛЬНЫХ СМА (n = 236/337)⁴⁹

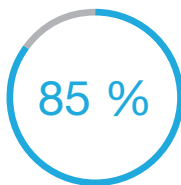


ВСЕГО НАСЕЛЕНИЯ (n = 196/232)⁴⁹

В пилотных программах скрининга согласны участвовать 9/10 родителей⁴⁴



УЧАСТВУЮЩИЕ (n = 3 826/4 114)
Пилотный проект по скринингу новорожденных в штате Нью-Йорк⁴⁴



УЧАСТВУЮЩИЕ (n = 120 267/141 874)
Пилотный проект по скринингу новорожденных в Больнице Национального университета Тайваня³⁴

«Имеются убедительные данные о том, что раннее начало лечения (в идеале — до развития клинических проявлений заболевания) сопровождается заметно лучшими клиническими исходами по сравнению с более поздним началом терапии. Таким образом, включение СМА в программы скрининга новорожденных представляется целесообразным»⁵⁰

— Kirschner, 2020 г.

Начать скрининг новорожденных на СМА необходимо уже сейчас^{42, 51, 52}



Спинальная мышечная атрофия (СМА) — быстро прогрессирующее заболевание, вызывающее необратимую денервацию, при котором раннее вмешательство крайне важно^{15, 29, 33}



СМА свойственно узкое терапевтическое окно¹¹: только **раннее лечение может дать наилучшие результаты** и развитие двигательной активности пациента в соответствии с возрастными нормами^{15, 36}



Скрининг новорожденных позволяет выявить СМА до развития симптомов^{34, 41, 42} и начать оказание специализированной медицинской помощи, включая применение лекарственной терапии, максимально быстро^{15, 33, 42}



Пациентские организации **активно поддерживают** широкое внедрение скрининга новорожденных на СМА^{48, 49}

Широкое внедрение скрининга новорожденных на СМА может помочь пациентам и их семьям получить помощь как можно раньше!



Список литературы

1. Mercuri E и соавт. *Neurology*. 2019;93:e1241–e1247.
2. Mercuri E и соавт. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):84.
3. Prior TW и соавт. *Spinal Muscular Atrophy*. 24 февраля 2000 г. (обновление 14 ноября 2019 г.) Под ред. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA и соавт. GeneReviews® (интернет-ресурс) Сиэтл (штат Вашингтон): Вашингтонский университет, г. Сиэтл; 1993–2020.
4. Verhaart IEC и соавт. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:124.
5. Richter T и соавт. *Value Health*. 2015;18:906–14.
6. Bowerman M. *Future Neurol*. 2019;14(2):FNL10.
7. Coovert DD и соавт. *Hum Mol Genet*. 1997;6(8):1205–14.
8. Anderton RS и Mastaglia FL. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:895–908.
9. Lefebvre S и соавт. *Cell*. 1995;80:155–65.
10. Национальный институт исследований в области здравоохранения (NIH) (2020a). MedlinePlus. Trusted health information for you. SMN1 gene. Ссылка: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/smn1/>. Дата последнего обращения: февраль 2021 г.
11. Serra-Juhe и соавт. *Eur J Human Genet*. 2019;27(12):1774–82.
12. Arnold D и соавт. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157–67.
13. Farrar MA и Kieran MC. *Neurotherapeutics* 2015;12(2):290–302.
14. Verhaart IEC и соавт. Дополнительный файл 2: таблица S1. Overview carrier frequencies of SMA. Дополнительный материал к Verhaart IEC и соавт. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:124. Ссылка: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0671-8>. Дата последнего обращения: февраль 2021 г.
15. Glascock J и соавт. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2): 145–58.
16. Swoboda KJ и соавт. *Ann. Neurol*. 2005;57(5):704–12.
17. Govoni A и соавт. *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):6307–18.
18. Armstrong EP и соавт. *J Med Econ*. 2016;19(8):822–6.
19. D'Amico A и соавт. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:71.
20. Schorling DC и соавт. *J Neuromusc Dis*. 2020;7:1–13.
21. Wang CH и соавт. *J Child Neurol*. 2007;22:1027.
22. Kolb SJ и Kissel JT. *Neurol Clin*. 2015;33(4): 831–46.
23. Chabanon A и соавт. *PLoS One*. 2018;13(7). doi:10.1371/journal.pone.0201004.
24. Kennedy RA и соавт. *J Foot Ankle Res*. 2020;13:10. doi:10.1186/s13047-020-0378-2.
25. Chen T-H. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3297.
26. Qian Yi соав. *BMC Neurology*. 2015;15:217.
27. Wan HWY и соавт. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:70.
27. Belter L и соавт. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:217.
29. Kolb SJ и соавт. *Ann Neurol*. 2017;82(6):888–91.
30. Lin C-W и соавт. *Ped Neural*. 2015;53(4):293–300.
31. Mendell JR и соавт. *New Engl J Med*. 2017;377(18):1713–22.
32. De Sanctis R и соавт. *Neuromusc Disord*. 2016;26(11):754–9.
33. Saffari A и соавт. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(1):197–205.
34. Chien Y-H и соавт. *J Pediatr*. 2017;190:124–9.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.06.042.
35. Finkel RS и соавт. *Neurology*. 2014;83(9):810–7.
36. De Vivo DC и соавт. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842–56.
37. Dangouloff T и соавт. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(1):93–103.
38. Tizzano EF. *Early Hum Dev*. 2019;138:104851. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104851.
39. Европейское агентство лекарственных средств (EMA)(2017). First medicine for spinal muscular atrophy. Ссылка: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-medicine-spinal-muscular-atrophy>. Дата последнего обращения: февраль 2021 г.
40. Spinal Muscular Atrophy UK (2018). Response to the UK National Screening Committee review of screening for SMA. Ссылка: <https://smauk.org.uk/files/files/Research/Our%20Response%20to%20National%20Screening%20Committee%20Review.pdf>. Дата последнего обращения: февраль 2021 г.
41. Pera MC и соавт. *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0230677.
42. Dangouloff T и Servais L. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1153–61.
43. Czibere L и соавт. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(1): 23–30.
44. Kraszewski JN и соавт. *Genet Med*. 2018;20(6): 608–13.
45. Karyawasam DST и соавт. *Genet Med*. 2020;22(3): 557–65.
46. Неопубликованные данные «Подразделения генной терапии компании Новартис».
47. Müller-Felber W. и соавт. *J Neuromusc Dis*. 2020;7(2):109–17.
48. Европейский альянс по скринингу новорожденных на спинальную мышечную атрофию (2020). Opening a new horizon for children born with SMA. Ссылка: <https://www.sma-europe.eu/wp-content/uploads/2020/09/SMA-NBS-Alliance-pages-1.pdf>. Дата последнего обращения: февраль 2021 г.
49. Boardman FK и соавт. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(1):99–108.
50. Kirschner J и соавт. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020; doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001.
51. Federal Advisory Committees (2018). Рекомендована единая скрининговая панель. Ссылка: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/rusp-uniform-screening-panel.pdf>. Дата последнего обращения: февраль 2021 г.
52. German Federal Joint Committee (G-BA) (2018). Neugeborenen-Screening soll um lebensrettenden Test auf Spinale Muskelerkrankung erweitert werden. Ссылка: https://www.initiative-sma.de/wp-content/uploads/2018/11/PM_PatV_SMA_Endversion.pdf. Дата последнего обращения: февраль 2021 г.



Материал подготовлен компанией ООО «Новартис Фарма». Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

ООО «Новартис Фарма», 2023
125315, Москва, Ленинградский пр., д. 70
Тел.: 8 (495) 967 12 70, факс: 8 (495) 967 12 68.