

DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2023.01.001

# 脊髓性肌萎缩症临床实践指南

## 脊髓性肌萎缩症临床实践指南工作组

脊髓性肌萎缩症(SMA)是由于脊髓前角及 $\alpha$ 运动神经原退化变性,导致近端肢体及躯干进行性、对称性肌无力和肌萎缩的神经变性病。SMA中最常见的类型是运动神经元存活基因1(*SMN1*)突变所导致的常染色体隐性遗传病,即5号染色体长臂突变导致的5qSMA,发病率约为1/10 000,人群携带率约为1/50<sup>[1]</sup>。SMA表型复杂,根据发病年龄及所获得的最大运动里程碑不同,分为5个亚型(0~4型)<sup>[2,3]</sup>。

迄今为止,共有3种SMA的疾病修饰治疗药物(DMTs)上市,包括反义寡核苷酸药物Nusinersen<sup>[4]</sup>、小分子药物Risdiplam<sup>[5]</sup>及基因替代治疗药物Zolgensma<sup>[6]</sup>,但目前缺乏在3种药物中进行疗效及安全性的平行对照的临床研究。

2021年9月复旦大学附属儿科医院神经内科成立了SMA临床实践指南(简称SMA指南)工作组,复旦大学GRADE中心作为SMA指南制作方法学团队。基于WHO临床指南制作手册<sup>[7]</sup>,开展了SMA指南临床问题的构建、PICO的转化、文献检索和筛选、证据提取、偏倚风险评价和证据汇总,邀请了国内10所医院(复旦大学附属儿科医院、北京大学第一医院儿科、中国医学科学院北京协和医院神经科、西安医科大学第二医院儿科、安徽医科大学附属第一医院儿科、福建医科大学附属第一医院儿科、重庆医科大学附属儿童医院、华中科技大学附属同济医学院附属武汉儿童医院神经科、首都儿科研究所和浙江大学附属儿童医院)的12位SMA专家,通过线上会议进行证据到推荐意见(EtD)的讨论和表决<sup>[8]</sup>,产生了SMA药物干预后的生存及运动功能评价的推荐意见。

1 指南使用人群 儿科医生、神经内科医生。

2 指南应用人群 儿童及青少年SMA患者。

### 3 SMA指南相关定义

3.1 生存 Nusinersen、Risdiplam和Zolgensma起始治疗及

其联合治疗后 $\geq 6$ 个月时处于存活的状态。

3.2 无事件生存<sup>[9]</sup> 在Nusinersen、Risdiplam和Zolgensma及其联合治疗的临床研究中,不依赖永久通气支持而存活的状态。永久机械通气是指在非可逆急症下或急症解决后,仍需气管切开维持通气,或连续 $\geq 3$ 周每日需要依赖Bipap机械通气支持 $\geq 16$ h,或气管插管持续 $\geq 3$ 周。

3.3 SMA中位生存时间 基于基因诊断明确为5qSMA病例,随访起点从出生时或明确诊断时,当累积生存率为0.5时所对应的生存时间。

3.4 不良事件 发生在Nusinersen、Risdiplam和Zolgensma及其联合治疗期间的任何不良医学事件,无论能否确定与治疗药物有关。

3.5 严重不良事件<sup>[9]</sup> 发生在Nusinersen、Risdiplam和Zolgensma及其联合治疗期间导致死亡、危及生命、需要住院治疗或延长现有住院时间、导致持续或严重丧失能力或严重破坏正常生活能力的不良医学事件。

3.6 治疗相关不良事件 发生在Nusinersen、Risdiplam和Zolgensma及其联合治疗期间,根据用药时间、药物作用机制、停用药物后不良事件是否消失、与原发病是否存在关联、是否存在其他原因等综合判断为与治疗相关的不良事件。

3.7 导致治疗中断的不良事件 发生在Nusinersen、Risdiplam及其联合治疗期间因任何不良事件导致Nusinersen或Risdiplam无法继续使用或临时中断。

3.8 SMA死亡年龄 基于基因诊断明确为5qSMA病例的死亡时年龄统计,最小至最大年龄范围、中位数、四分位数、均数 $\pm$ 标准差。

3.9 SMA自然病史 基因诊断明确为5qSMA,没有给予Nusinersen、Zolgensma和Risdiplam单药或联合治疗病例的病史,包括Nusinersen治疗SMA的RCT中假鞘内给药病例的病史。

3.10 Hammersmith婴儿神经病学检查第2部分(HINE-2)<sup>[10]</sup> 适用人群为2~24月婴幼儿,使用人群为神经科和康复科医生。包括8个项目,头部控制、坐位、自主

**基金项目** 复旦大学的2022年地高建项目:一流临床医学建设、临床研究中心管理体系建设、附属医院临床研究中心整合平台、脊髓性肌萎缩症多学科诊疗示范项目(DGF501053-2/059);复旦大学附属儿科医院“儿童脊髓性肌萎缩症的多学科诊治与管理”项目(MDT20004)

**通讯作者** 熊晖, email: xh\_bjbj@163.com; 王艺, email: yiwang@shmu.edu.cn

抓握、仰卧位踢腿、翻身、爬行、站立和行走,每项按应答程度计为0~4分,总分0~26分,得分越高表明运动功能越强。中国尚无HINE-2信度和效度研究。修正治疗后HINE-2同时满足以下2个条件为有意义的运动功能应答<sup>[9]</sup>:①至少1项运动里程碑得到改善(抬头、翻身、独坐、爬、站、走等提高≥1分,踢腿提高≥2分或踢腿达到最大分值);②改善的项目多于退步的项目。

3.11 费城儿童医院婴儿神经肌病测试(CHOP-INTEND)<sup>[11]</sup> 适用人群为婴儿和无法独坐的SMA患儿(对低功能婴儿的运动功能量化评估更敏感),使用人群为康复科医生。量表评估自发性、目标导向性和反射性动作3个维度共16个项目,每项按应答程度计为0~4分,总分最高为64分(双侧肢体评分选取更优分计入总分),得分越高表明运动功能越强。中国尚无CHOP-INTEND信度和效度研究。修正治疗后CHOP-INTEND提高≥4分为有意义的运动功能应答<sup>[9]</sup>。

3.12 Hammersmith运动功能量表扩展版(HFMSE)<sup>[12]</sup> 适用人群为SMA 2和3型患儿,使用人群为康复科医生,包含33个项目,测试患者坐位、翻身、移动/爬行、站立/步行、移动/跪、蹲/跳和上/下楼梯的功能。测试工具包括长凳、高/低带衬垫台或地毯、4级标准台阶、地板胶带、尺子等;每项评分0~2分,总分0~66分,评分越高表明运动功能越强。中国尚无HFMSE信度和效度研究。修正治疗后HFMSE提高≥3分为有意义的运动功能应答<sup>[13]</sup>。

3.13 用于SMA的Hammersmith修订量表(RHS)<sup>[14]</sup> 适用人群为SMA 2和3型患者,包含36个项目,测试患者抬头、坐位、翻身、移动/爬行、站立/步行、体位变换、跑、移动/跪、蹲/跳、上/下楼梯等功能,每项计分0~1或0~2分,总分0~69分,评分越高表明运动功能越强。中国尚无RHS信度和效度研究。修正治疗后RHS提高≥2分为有意义的运动功能应答。

3.14 修订版SMA适用上肢模块(RULM)<sup>[15]</sup> 适用人群为SMA患者,使用人群为物理治疗师,量表共20项,1个不评分项(功能分类识别),19个评分项(评估优势手臂的肩部、肘部、腕部和手部功能),18项0~2分,1项0~1分,总分0~37分,评分越高表明运动功能越强。中国尚无RULM信度和效度研究。修正治疗后RULM提高≥3分为有意义的运动功能应答<sup>[16]</sup>。

3.15 6 min步行测试(6MWT)<sup>[17]</sup> 适用人群为心肺疾病、神经系统疾病患者和能走动的SMA 3型患者;使用人群为物理治疗师及经过培训的人员。测量患者在6 min内可以快速行走的距离,场地和设备包括至少25 m走廊、地板胶带、秒表、2个交通锥、旗标,同时配备2名评估员。中国尚无6MWT用于SMA的信度和效度研究。修正治疗后行走距离增加>24 m为有意义的运动功能应答<sup>[18]</sup>。

3.16 WHO运动里程碑<sup>[19]</sup> 适用人群为SMA 2和3型患

儿,使用人群为神经科和康复科医生,内容包含6个项目,即独坐、手-膝位爬、扶站、扶走、独站、独走,每项评为不能完成(1分)、拒绝(2分)和能够完成(3分),总分最高18分,得分越高表明运动功能越强。中国尚无信度和效度研究。修正治疗后WHO运动里程碑提高≥1分为有意义的运动功能应答。

3.17 运动功能测量量表32项(MFM-32)<sup>[20]</sup> 适用人群为5岁以上神经肌病患者,使用人群为康复科医生。分为3个功能区域(D)的分量表:D1站立位和转移(13个项目),D2轴向和近端运动功能(12个项目),D3远端运动功能(7个项目)。每个项目0~3分,总分0~96分,得分越高表明运动功能越强。MFM-32在中国神经肌病患者中具有良好的信度和效度<sup>[21]</sup>。修正治疗后MFM-32总分提高≥3分为有意义的运动功能应答<sup>[22]</sup>。

3.18 贝莉婴幼儿发育量表-第3版(BSID-III)<sup>[23]</sup> 适用人群为1~42月婴幼儿,使用人群包括临床心理学家、职业治疗师、研究人员、物理治疗师、语言治疗师等。包括认知量表(91项,每项0~1分)、语言量表(接受性49项和表达性48项,每项0~1分)、动作量表(粗大运动72项和精细运动66项,每项0~1分)、社会情感问卷(家长反馈,35项,每项0~5分)和适应性行为问卷(家长反馈,0~3分)。在SMA研究中,往往采用动作量表中粗大运动分测试原始分,或使用其中的项目22(独坐≥5 s)和项目2(独坐≥30 s)作为运动功能观察指标。BSID-III在中国正常人群中有良好的信度和效度<sup>[24]</sup>,以项目22独坐(≥5 s)、项目26独坐(≥30 s)、项目40(独站)和项目42(独立行走)作为有意义的运动功能应答<sup>[25]</sup>。

纳入以复合肌肉动作电位<sup>[26]</sup>检测电生理指标。

#### 4 关于SMA自然病史

SMA指南工作组对SMA自然病史的病例系列报告进行了系统评价/Meta分析<sup>[27]</sup>。基于SMA自然病史的系统评价,仅在英文数据库中检索(PubMed 221篇,Cochrane 1篇,Embase 7篇),最终17篇病例系列报告(1905例)和2篇Nusinersen治疗SMA的RCT中的假鞘内给药的病例(83例)进入系统评价/Meta分析。总体结论:①1型SMA自然病史生存率和无事件生存率:6月龄均为2/3,12月龄分别为1/2和1/3,18月龄分别为1/3和1/6;②中位生存时间为10个月,保守估计中位死亡年龄为7月龄;③SMA自然病史随访12个月后的运动功能应答率:1型无应答,2型尚可维持,3型能保持。以上3个结论作为本指南SMA生存率和运动功能改善病例系列报告证据汇总Meta分析推荐意见的参照。

#### 5 推荐意见

5.1 Nusinersen治疗SMA

### 推荐意见 1 Nusinersen 鞘内给药治疗 1 型 SMA 至少提高了 6 个月的生存率 (1D)

**推荐说明** 1 型 SMA 以 Nusinersen 治疗 ≥6 个月生存结局的 2 项<sup>[28, 29]</sup> RCT (1 组为鞘内给药, 1 组为假鞘内给药) 的 Meta 分析 (附件 1 图 1), 表 1 显示, Nusinersen 鞘内给药 (87/100) 是假鞘内给药 (27/45) 生存率的 1.4 倍, 差异有统计学意义 (RR=1.44, 95%CI: 1.11~1.85, P=0.005), 每 1 000 人增加 264 例 (最少增加 66 例, 最多增加 510 例) 6 个月后的生存结局。

表 2 显示, 24 篇<sup>[30-53]</sup> 以 Nusinersen 治疗 1 型 SMA (862 例) 后 ≥12 个月存活 (808 例) 为结局的病例系列报告数据汇总 Meta 分析 (附件 1 图 2), 生存率 93% (95%CI: 90%~97%), 较自然病史系统评价/Meta 分析<sup>[27]</sup> 的 1 型 SMA 自然病史 ≥12 月龄的生存率 (52%) 提高了 42%。

### 推荐意见 2 Nusinersen 鞘内给药治疗 1 型 SMA 至少提高了 6 个月的无事件生存率 (1D)

**推荐说明** 表 1 显示, 1 篇<sup>[28]</sup> Nusinersen 治疗 1 型 SMA ≥6 个月无事件生存的 RCT, Nusinersen 鞘内给药 (49/80) 是假鞘内给药 (13/41) 无事件生存率的 1.9 倍 (RR=1.9, 95%CI: 1.19~3.13), 差异有统计学意义; 每 1 000 人增加 285 例 (最少增加 60 例, 最多增加 675 例) 6 个月无事件生存。

表 2 显示, 16 篇<sup>[32, 34, 36-40, 42, 43, 54-60]</sup> Nusinersen 治疗 1 型 SMA (484 例) ≥6 个月无事件生存 (263 例) 的病例系列

报告数据汇总 Meta 分析 (附件 1 图 3), 无事件生存率 63% (95%CI: 47%~79%)。较自然病史系统评价/Meta 分析<sup>[27]</sup> ≥6 个月龄无事件生存率 (76%) 降低了 13%、≥12 月龄无事件生存率 (39%) 提高了 24%。

表 2 显示, 9 篇<sup>[32, 34, 36-40, 42, 43]</sup> Nusinersen 治疗 1 型 SMA (306 例) ≥12 个月无事件生存 (170 例) 的病例系列报告数据汇总 Meta 分析 (附件 1 图 4), 无事件生存率 69% (95%CI: 49%~90%)。较自然病史系统评价/Meta 分析<sup>[27]</sup> 的 1 型 SMA 自然病史 ≥12 个月龄无事件生存率 (52%) 提高了 17%。

### 推荐意见 3 Nusinersen 治疗 1 型 SMA 6 个月后运动功能有改善 (1D)

**推荐说明** 表 1 显示, 1 篇<sup>[28]</sup> Nusinersen 治疗 1 型 SMA ≥6 个月的 CHOP-INTEND 应答率的 RCT 系统评价, Nusinersen 鞘内给药 (52/73) 是假鞘内给药 (1/37) CHOP-INTEND 应答率的 26 倍 (95%CI: 3.79~183.18)。表 2 显示, 9 篇<sup>[33, 39, 41, 43, 45, 46, 57, 58, 61]</sup> 1 型 SMA (349 例) 以 Nusinersen 治疗后 ≥6 个月 CHOP-INTEND 分值变化的病例系列报告的 Meta 分析 (附件 1 图 5), CHOP-INTEND 分值升高了 8.02 分 (95%CI: 5.28~10.76)。14 篇<sup>[32, 33, 37, 40, 41, 43-48, 51, 57, 58]</sup> Nusinersen 治疗 1~2 型 SMA (581 例) ≥6 个月的 CHOP-INTEND 应答率 (335 例) 的病例系列报告数据汇总的 Meta 分析 (附件 1 图 6), 应答率

表 1 基于 RCT 的 Nusinersen 治疗 SMA 生存率、无事件生存率、运动功能和不良事件证据概要表

结局; 患儿数量; 研究类型和数量	相对效应 (95%CI)	预期绝对效应值 (事件数/总例数)			证据 质量	升降级说明
		对照组	干预组	风险差		
<b>Nusinersen 治疗 1 型 SMA 生存率</b>						
干预: 鞘内给药 (100 例); 对照: 假鞘内给药 (45 例); 2 项 RCT 的 Meta 分析 <sup>[28, 29]</sup>					极低	
治疗 ≥6 个月生存率	RR=1.44 (1.11~0.85)	27/45	87/100	每 1 000 人增加 264 例 (最少增加 66 例, 最多增加 510 例)		偏倚风险降 2 级, 精确性降 1 级
干预: 鞘内给药 (80 例); 对照: 假鞘内给药 (41 例); 1 项 RCT <sup>[28]</sup>					极低	
治疗 ≥6 个月无事件生存率	RR=1.9 (0.19~3.13)	13/41	49/80	每 1 000 人增加 285 例 (最少增加 60 例, 最多增加 675 例)		偏倚风险降 2 级, 精确性降 1 级
干预: 鞘内给药 (73 例); 对照: 假鞘内给药 (37 例); 1 项 RCT <sup>[28]</sup>					极低	
治疗 ≥6 个月的 CHOP-INTEND 应答率	RR=26.4 (3.8~183.2)	1/37	52/73	每 1 000 人增加 686 例 (最少增加 76 例, 最多增加 1 000 例)		偏倚风险降 2 级, 精确性降 1 级
<b>Nusinersen 治疗 1 型 SMA 运动功能</b>						
干预: 鞘内给药 (87 例); 对照: 假鞘内给药 (44 例); 2 项 RCT 的 Meta 分析 <sup>[28, 62]</sup>					极低	
治疗 ≥12 个月 HINE-2 运动里程碑应答率	RR=8.7 (0.3~266.7)	2/44	48/87	每 1 000 人增加 350 例 (最少增加 32 例, 最多增加 1 000 例)		偏倚风险降 2 级, 精确性降 1 级
<b>Nusinersen 治疗 1 型 SMA 不良事件</b>						
干预: 鞘内给药 (184 例); 对照: 假鞘内给药 (90 例); 3 项 RCT 的 Meta 分析 <sup>[13, 28, 62]</sup>					低	
不良事件	RR=0.98 (0.93~1.03)	88/90	175/184	每 1 000 人减少 20 例 (最少减少 29 例, 最多减少 68 例)		偏倚风险降 2 级
严重不良事件	RR=0.74 (0.57~0.94)	39/90	59/184	每 1 000 人减少 113 例 (最少减少 26 例, 最多减少 186 例)		偏倚风险降 2 级
导致治疗中断不良事件	RR=0.39 (0.21~0.72)	17/90	13/184	每 1 000 人减少 115 例 (最少减少 53 例, 最多减少 149 例)		偏倚风险降 2 级

表 2 基于病例系列报告的 Nusinersen 治疗 SMA 生存率、无事件生存率、运动功能和不良事件发生率证据概要表

结局	研究数量和类型	事件数/总数	率(95%CI)/分值变化	证据质量
<b>1 型 SMA 以 Nusinersen 治疗生存率</b>				
≥12 个月存活 <sup>[30-53]</sup>	24 项病例系列报告	808/875	94%(91%~97%)	极低
≥6 个月无事件生存 <sup>[32,34,36-40,42,43,54-60]</sup>	16 项病例系列报告	263/484	63%(47%~79%)	极低
≥12 个月无事件生存 <sup>[32,34,36-40,42,43]</sup>	9 项病例系列报告	170/306	69%(49%~90%)	极低
<b>1 型 SMA 以 Nusinersen 治疗运动功能情况</b>				
≥6 个月 CHOP-INTEND 分值变化 <sup>[33,39,41,43,45,46,57,58,61]</sup>	9 项自身前后对照研究	349	CHOP-INTEND 分值升高了 8.02 分(5.28~10.76)	极低
≥6 个月 HINE-2 分值变化 <sup>[41,43,56,61]</sup>	4 项自身前后对照研究	278	HINE-2 分值升高了 1.39 分(1.08~1.69)	极低
≥6 个月 HINE-2 应答率 <sup>[30,39,41-43,45,56,59,61,63]</sup>	10 项病例系列报告	139/293	60%(41%~79%)	极低
<b>1 和 2 型 SMA 以 Nusinersen 治疗运动功能情况</b>				
≥6 个月的 CHOP-INTEND 应答率 <sup>[32,33,37,40,41,43-48,51,57,58]</sup>	14 项病例系列报告	335/584	63%(49%~78%)	极低
<b>2 和 3 型 SMA 以 Nusinersen 治疗运动功能情况</b>				
≥10 个月 RULM 分值变化 <sup>[33,64-67]</sup>	5 项自身前后对照研究	105	RULM 分值升高了 3.25 分(1.69~4.81)	极低
≥12 个月通过 RULM 应答率 <sup>[44,64,65,68]</sup>	4 项病例系列报告	40/95	46%(20%~73%)	极低
≥9 个月的 6MWT 改善情况 <sup>[65,68,69]</sup>	3 项自身前后对照研究	9/25	改善率 58%(13%~100%)	极低
<b>1~3 型 SMA 以 Nusinersen 治疗运动功能情况</b>				
≥6 个月 HFMSE 应答率 <sup>[32,44,45,48,64-66,68-70]</sup>	11 项病例系列报告	151/273	50%(31%~69%)	极低
≥6 个月 HFMSE 分值变化 <sup>[33,45,57,64-66,71]</sup>	7 项自身前后对照研究	147	HFMSE 分值升高了 4.63 分(2.55~6.70)	极低
<b>Nusinersen 治疗 SMA 不良事件</b>				
不良事件发生率 <sup>[36,37,39,42,46,58,65,72-75]</sup>	11 项病例系列报告	263/387	71%(55%~87%)	极低

65%(95%CI:50%~50%) ,较自然病史系统评价/Meta 分析<sup>[27]</sup>的 1 型 SMA 12 月时 CHOP-INTEND 应答率(0) 有明显进步。

表 1 显示 ,Nusinersen 治疗 1 型 SMA ≥12 个月 HINE-2 反应运动里程碑应答率的 2 项<sup>[28,62]</sup> RCT(1 组为鞘内给药 ,1 组为假鞘内给药)的 Meta 分析(附件 1 图 7) ,Nusinersen 鞘内给药(48/87)的应答率较假鞘内给药(2/44) 应答率差异无统计学意义(RR=8.67,95%CI:0.28~266.70, P=0.22)。表 2 显示 ,4 篇<sup>[41,43,56,61]</sup> Nusinersen 治疗 1 型 SMA(278 例)后 ≥6 个月 HINE-2 分值变化的病例系列报告的 Meta 分析(附件 1 图 8) ,HINE-2 分值升高了 1.39 分(95%CI:1.08~1.69); 10 篇<sup>[30,39,41-43,45,56,59,61,63]</sup> Nusinersen 治疗 1 型 SMA(293 例) ≥6 个月 HINE-2 应答率(139 例)的病例系列报告数据汇总的 Meta 分析(附件 1 图 9) ,HINE-2 应答率 60%(95%CI:41%~79%) ,高于自然病史系统评价/Meta 分析<sup>[27]</sup>的 1 型 SMA 自然病史的 12 月龄 HINE-2 应答率(0) 和 WHO 运动里程碑独坐率(0)。

**推荐意见 4 Nusinersen 治疗 2 和 3 型 SMA 6 个月后至少可维持原有的运动功能(1D)**

**推荐说明** 表 2 显示 ,5 篇<sup>[33,64-67]</sup> Nusinersen 治疗 2 和 3 型 SMA(105 例)后 ≥10 个月 RULM 分值变化的病例系列报告的 Meta 分析(附件 1 图 10) ,RULM 分值升高了 3.25 分(95%CI:1.69~4.81)。高于自然病史系统评价/Meta 分析<sup>[27]</sup>的 2 和 3 型 SMA 自然病史随访 ≥12 个月龄后 RULM

分值。基于 4 篇<sup>[44,64,65,68]</sup> Nusinersen 治疗 2 和 3 型 SMA(95 例) ≥12 个月后 RULM 应答率(40 例)的病例系列报告数据汇总的 Meta 分析(附件 1 图 11) ,应答率为 46%(95%CI:20%~73%)。

表 2 显示 ,3 篇<sup>[65,68,69]</sup> Nusinersen 治疗 2 和 3 型 SMA(25 例) ≥9 个月的 6MWT 改善情况(9 例)的病例系列报告数据汇总的 Meta 分析(附件 1 图 12) ,改善率为 58%(95%CI:13%~100%)。好于自然病史系统评价/Meta 分析<sup>[27]</sup>的 2 和 3 型 SMA 6MWT 呈现逐年下降趋势。

表 2 显示 ,10 篇<sup>[32,44,45,48,64-66,68-70]</sup> Nusinersen 治疗 1~3 型 SMA(273 例) ≥6 个月 HFMSE 应答率(151 例)的病例系列报告数据汇总的 Meta 分析(附件 1 图 13) ,HFMSE 应答率为 50%(95%CI:31%~69%)。7 篇<sup>[33,45,57,64-66,71]</sup> Nusinersen 治疗 1~3 型 SMA(147 例)后 ≥6 个月 HFMSE 分值变化的病例系列报告的 Meta 分析(附件 1 图 14) ,HFMSE 分值升高了 4.63 分(95%CI:2.55~6.70)。好于自然病史系统评价/Meta 分析<sup>[27]</sup>的 2 和 3 型 SMA 随访 ≥12 月龄后 HFMSE 下降趋势。

**推荐意见 5 Nusinersen 治疗 SMA 期间 ,严重不良事件发生率降低了 1/4 ,导致治疗中断的不良事件发生率降低了 3/5(2C)**

**推荐说明** 表 1 显示 ,Nusinersen 治疗 SMA 0.5~33 个月 3 项 RCT<sup>[13,28,62]</sup>的 Meta 分析(附件 1 图 15~17) ,Nusinersen 鞘内给药(175/184)的不良事件发生率与假鞘

内给药(88/90)差异无统计学意义(RR = 0.98, 95% CI: 0.93 ~ 1.03)、Nusinersen鞘内给药(59/184)的严重不良事件发生率与假鞘内给药(39/90)差异有统计学意义(RR = 0.74, 95% CI: 0.57 ~ 0.94)、导致治疗中断不良事件发生率 Nusinersen鞘内给药(13/184)与假鞘内给药(17/90)差异有统计学意义(RR = 0.39, 95% CI: 0.21 ~ 0.72)。表2显示, 11篇<sup>[36, 37, 39, 42, 46, 58, 65, 72-75]</sup> Nusinersen治疗SMA(387例)2~36个月的不良事件(263例)的病例系列报告数据汇总的Meta分析(附件1图18), 不良事件发生率为71%(95% CI: 55% ~ 87%)。

### 5.2 Zolgensma 治疗 SMA

#### 推荐意见 6 Zolgensma 治疗 1 型 SMA 后至少 90% 患儿可生存 12 个月 (2D)

**推荐说明** 表3显示, 3篇<sup>[6, 76, 77]</sup> Zolgensma 治疗 1 型 SMA (67例) ≥ 12 个月存活(65例)的病例系列报告数据汇总的Meta分析(附件1图19), 生存率97%(95% CI: 93% ~ 100%)。高出自然病史系统评价/Meta分析<sup>[27]</sup>的1型SMA ≥ 12 月龄生存率(52%) 55%, 也高出1型SMA ≥ 18 月龄生存率(32%) 65%。

表3显示, 2篇<sup>[6, 76]</sup> Zolgensma 治疗 1 型 SMA (34例) ≥ 12 个月存活(32例)的病例系列报告数据汇总的Meta分析(附件1图20), 无事件生存率96%(95% CI: 87% ~ 100%)。1项病例系列报告<sup>[77]</sup>以Zolgensma 治疗 1 型 SMA (33例)在14月龄时31例(96.8%)为无事件生存, 高出自然病史系统评价/Meta分析<sup>[27]</sup>的1型SMA ≥ 12 月龄生存(39%) 62%和 ≥ 18 月龄生存(21%) 80%。

#### 推荐意见 7 Zolgensma 治疗 1 型 SMA 14 个月运动功能有改善, 至少有 44% 的患儿获得了独坐(≥ 30 s) 能力(2D)

**推荐说明** 表3显示, 3篇<sup>[6, 76, 77]</sup> Zolgensma 治疗 1 型 SMA

表 3 基于病例系列报告的 Zolgensma 治疗 SMA 生存率、无事件生存率、运动功能和不良事件证据概要表

结局	研究数量和类型	事件数/总数	率(95% CI)	证据质量
<b>Zolgensma 治疗 1 型 SMA 生存率</b>				
≥ 12 个月存活 <sup>[6, 76, 77]</sup>	3 项病例系列报告	65/67	97% (93% ~ 100%)	极低
≥ 12 个月无事件存活 <sup>[6, 76]</sup>	2 项病例系列报告	32/34	96% (87% ~ 100%)	极低
<b>Zolgensma 治疗 1 型 SMA 运动功能</b>				
治疗 ≥ 14 个月 CHOP-INTEND ≥ 40 分应答率 <sup>[6, 76, 77]</sup>	3 项病例系列报告	59/67	89% (74% ~ 100%)	极低
WHO 运动里程碑(独坐 ≥ 30 s)的应答率 <sup>[6, 76, 77]</sup>	3 项病例系列报告	38/67	59% (44% ~ 73%)	极低
<b>Zolgensma 治疗 1 型 SMA 不良事件</b>				
与治疗相关的不良事件发生率 <sup>[6, 76-79]</sup>	5 项病例系列报告	57/96	57% (40% ~ 73%)	极低
与治疗相关的严重不良事件发生率 <sup>[6, 76-79]</sup>	5 项病例系列报告	10/96	7% (0 ~ 14%)	极低
严重不良事件发生率 <sup>[6, 76-79]</sup>	5 项病例系列报告	47/96	49% (28% ~ 70%)	极低

(67例) ≥ 14 个月时的 CHOP-INTEND ≥ 40 分应答率(56例)或 WHO 运动里程碑(独坐 ≥ 30 s)的应答率(38例)的病例系列报告数据汇总的Meta分析(附件1图21和22), CHOP-INTEND ≥ 40 分应答率87%(95% CI: 74% ~ 100%), WHO 运动里程碑(独坐 ≥ 30 s)应答率59%(95% CI: 44% ~ 73%), 高于自然病史系统评价/Meta分析<sup>[27]</sup>的1型SMA自然病史 WHO 运动里程碑18月龄和24月龄独坐率。

#### 推荐意见 8 Zolgensma 治疗 1 型和症状前 SMA 严重不良事件发生率 50% (2D)

**推荐说明** 表3显示, 5篇<sup>[6, 76-79]</sup> 1 型 SMA (n = 67) 及症状前 SMA (n = 29) 以 Zolgensma 治疗的与治疗相关的不良事件 (n = 57) 或严重不良事件 (n = 10) 的病例系列报告数据汇总的Meta分析(附件1图23和24), 与治疗相关的不良事件发生率57%(95% CI: 40% ~ 73%), 与治疗相关的严重不良事件发生率7%(95% CI: 0 ~ 14%)。基于5篇<sup>[6, 76-79]</sup> (67例) 1 型 SMA 及(29例) 症状前 SMA 以 Zolgensma 治疗的总的严重不良事件(47例)的病例系列报告数据汇总的Meta分析(附件1图25), 严重不良事件的发生率49%(95% CI: 28% ~ 70%)。

### 5.3 Risdiplam 治疗 SMA

#### 推荐意见 9 Risdiplam 治疗 1 型 SMA 后 ≥ 12 个月至少 6/7 得以生存 (1D)

**推荐说明** 表4显示, 2篇<sup>[25, 80]</sup> 以 Risdiplam 治疗 1 型 SMA (58例) ≥ 12 个月存活(54例)的病例系列报告数据汇总的Meta分析(附件1图26), ≥ 12 个月生存率93%(95% CI: 87% ~ 100%), 高出自然病史系统评价/Meta分析<sup>[27]</sup>的1型SMA ≥ 12 月龄生存(52%) 41%和 ≥ 18 月龄生存(32%) 61%。

#### 推荐意见 10 Risdiplam 治疗 1 型 SMA 后 ≥ 12 个月至少 4/5 还可无事件生存 (1D)

**推荐说明** 表4显示, 2篇<sup>[25, 80]</sup> 以 Risdiplam 治疗 1 型 SMA (58例) ≥ 12 个月无事件生存(51例)的病例系列报告数据汇总的Meta分析(附件1图27), ≥ 12 个月无事件生存率90%(95% CI: 81% ~ 98%)。1篇病例系列报告<sup>[25]</sup>的24个月随访研究<sup>[26]</sup>, Risdiplam 治疗 ≥ 24 个月生存率93%(38例), 无事件生存率83%(34例), 高出自然病史系统评价/Meta分析<sup>[27]</sup>的1型SMA ≥ 12 月龄生存(39%) 56%和 ≥ 18 月龄生存(21%) 74%。

#### 推荐意见 11 Risdiplam 治疗 1 型 SMA 12 个月运动功能有改善; 治疗 24 个月也能维持或改善 (1D)

**推荐说明** 表 4 显示 2 篇<sup>[25, 80]</sup> 1 型 SMA (58 例) 以 Risdiplam 治疗 12 个月时 CHOP-INTEND 总分  $\geq 40$  分 (33 例)、CHOP-INTEND 提高  $\geq 4$  分 (52 例)、HINE-2 应答 (45 例) 和 BSID-III 独坐  $\geq 5$  s (19 例) 为结局的病例系列报告数据汇总的 Meta 分析 (附件 1 图 28~31), CHOP-INTEND 总分  $\geq 40$  分应答率 57% (95% CI: 44%~70%), CHOP-INTEND 提高  $\geq 4$  分应答率 90% (95% CI: 82%~98%), HINE-2 应答率 78% (95% CI: 67%~88%), BSID-III 独坐  $\geq 5$  s 应答率 32% (95% CI: 20%~44%)。1 篇病例系列报告<sup>[25]</sup> 的 24 个

月随访研究<sup>[26]</sup>, Risdiplam 治疗 12 和 24 个月时 CHOP-INTEND 总分  $\geq 40$  分应答率分别为 56% (23/41) 和 76% (31/41), CHOP-INTEND 提高  $\geq 4$  分应答率均为 90% (37/41), HINE-2 应答率分别为 78% (32/41) 和 85% (35/41), BSID-III 独坐  $\geq 5$  s 应答率分别为 29% (12/41) 和 61% (25/41), 高于自然病史系统评价/Meta 分析<sup>[27]</sup> 的 1 型 SMA 12 和 24 月龄时 CHOP-INTEND 应答率, 也高于 1 型 SMA 12 月龄时 HINE-2 应答率和 WHO 运动里程碑独坐率。

表 4 基于病例系列报告的 Risdiplam 治疗 SMA 生存率、无事件生存率、运动功能和不良事件发生率证据概要表

结局	研究数量和类型	事件数/总数	率(95%CI)/分值变化	证据质量
<b>Risdiplam 治疗 SMA 生存率</b>				
$\geq 12$ 个月生存率 <sup>[25, 80]</sup>	2 项病例系列报告	54/58	93% (87%~100%)	极低
$\geq 24$ 个月生存率 <sup>[26]</sup>	1 项病例系列报告	38/41	93%	极低
<b>Risdiplam 治疗 SMA 无事件生存率</b>				
$\geq 12$ 个月无事件生存 <sup>[25, 80]</sup>	2 项病例系列报告	51/58	90% (81%~98%)	极低
$\geq 24$ 个月无事件生存率 <sup>[26]</sup>	1 项病例系列报告	34/41	83%	极低
<b>Risdiplam 治疗 1 型 SMA 运动功能</b>				
12 个月 CHOP-INTEND 总分 $\geq 40$ 分 <sup>[25, 80]</sup>	2 项病例系列报告	33/58	57% (44%~70%)	极低
CHOP-INTEND 提高 $\geq 4$ 分 <sup>[25, 80]</sup>	2 项病例系列报告	52/58	90% (82%~98%)	极低
HINE-2 应答 <sup>[25, 80]</sup>	2 项病例系列报告	45/58	78% (67%~88%)	极低
BSID-III 独坐 $\geq 5$ s <sup>[25, 80]</sup>	2 项病例系列报告	19/58	32% (20%~44%)	极低
12 个月 CHOP-INTEND 总分 $\geq 40$ 分应答率 <sup>[25]</sup>	1 项病例系列报告	23/41	56%	极低
24 个月 CHOP-INTEND 总分 $\geq 40$ 分应答率 <sup>[25]</sup>	1 项病例系列报告	31/41	76%	极低
12 个月 CHOP-INTEND 提高 $\geq 4$ 分应答率 <sup>[25]</sup>	1 项病例系列报告	37/41	90%	极低
24 个月 CHOP-INTEND 提高 $\geq 4$ 分应答率 <sup>[25]</sup>	1 项病例系列报告	37/41	90%	极低
12 个月 HINE-2 应答率 <sup>[25]</sup>	1 项病例系列报告	32/41	78%	极低
24 个月 HINE-2 应答率 <sup>[25]</sup>	1 项病例系列报告	35/41	85%	极低
12 个月 BSID-III 独坐 $\geq 5$ s 应答率 <sup>[25]</sup>	1 项病例系列报告	12/41	29%	极低
24 个月 BSID-III 独坐 $\geq 5$ s 应答率 <sup>[25]</sup>	1 项病例系列报告	25/41	61%	极低
<b>Risdiplam 治疗 2 和 3 型 SMA 的运动功能</b>				
12 个月 MFM-32 评分 <sup>[82]</sup>	1 项自身前后对照研究	44	较基线增加 2.66 (1.53~3.80)	极低
24 个月 MFM-32 评分 <sup>[82]</sup>	1 项自身前后对照研究		较基线增加 2.74 (1.24~4.24)	极低
12 个月 RULM 评分 <sup>[82]</sup>	1 项自身前后对照研究	51	较基线增加 1.72 (0.90~2.54)	极低
24 个月 RULM 评分 <sup>[82]</sup>	1 项自身前后对照研究		较基线增加 2.48 (1.52~3.44)	极低
12 个月 HFMSE 评分 <sup>[82]</sup>	1 项自身前后对照研究		较基线增加 0.54 (-0.53~1.61)	极低
24 个月 HFMSE 评分 <sup>[82]</sup>	1 项自身前后对照研究		较基线增加 0.60 (-0.63~1.83)	极低
MFM-32 提高 $\geq 3$ 分应答率 <sup>[81, 82]</sup>	RCT 和自身前后对照研究各 1 项	71/163	46% (29%~64%)	极低
MFM-32 提高 $\geq 0$ 分应答率 <sup>[81, 82]</sup>	RCT 和自身前后对照研究各 1 项	120/163	76% (63%~90%)	极低
<b>Risdiplam 治疗 SMA 不良事件</b>				
$\geq 12$ 个月不良事件发生率 <sup>[25, 80, 82]</sup>	3 项病例系列报告	110/113	99% (97%~100%)	极低
$\geq 12$ 个月严重不良事件发生率 <sup>[25, 80, 82]</sup>	3 项病例系列报告	43/113	45% (26%~63%)	极低

**推荐意见 12** 2 和 3 型 SMA 在 Risdiplam 治疗后的 12~24 个月期间运动功能尚能维持 (1D)

**推荐说明** 基于 1 项<sup>[81]</sup> 2 和 3 型 SMA 以 Risdiplam 治疗 12 个月运动功能应答率作为结局的 RCT (Risdiplam

组, 安慰剂组), 治疗 12 月时 (最小二乘法平均变化值), MFM-32 评分与基线相比, 治疗组 ( $n = 115$ ) 1.36 (95% CI: 0.61~2.11), 安慰剂组 ( $n = 59$ ) -0.19 (95% CI: -1.22~0.84), 差值 1.55 (95% CI: 0.30~2.81); RULM 评分与基线

相比 治疗组 ( $n = 119$ ) 1.61 (95% CI: 1.00~2.22), 安慰剂组 ( $n = 58$ ) 0.02 (95% CI: -0.83~0.87), 差值 1.59 (95% CI: 0.55~2.62); HFMSE 评分与基线相比 治疗组 ( $n = 120$ ) 0.95 (95% CI: 0.29~1.61), 安慰剂组 ( $n = 60$ ) 0.37 (95% CI: -0.54~1.28), 差值 0.58 (95% CI: -0.53~1.69)。基于 1 项<sup>[82]</sup> 2 和 3 型 SMA 以 Risdiplam 治疗 12 和 24 个月后运动功能应答率作为结局的自身前后对照试验, MFM-32 评分与基线相比 ( $n = 44$ ) 治疗 12 月时平均增加 2.66 (95% CI: 1.53~3.80) 治疗 24 月时平均增加 2.74 (95% CI: 1.24~4.24); RULM 评分与基线相比 ( $n = 51$ ) 治疗 12 月时平均增加 1.72 (95% CI: 0.90~2.54) 治疗 24 月时平均增加 2.48 (95% CI: 1.52~3.44); HFMSE 评分与基线相比 ( $n = 51$ ) 治疗 12 月时平均增加 0.54 (95% CI: -0.53~1.61) 治疗 24 月时平均增加 0.60 (95% CI: -0.63~1.83)。

表 4 显示 2 篇文献<sup>[81, 82]</sup> Risdiplam 治疗 2 和 3 型 SMA 12 个月时 MFM-32 提高  $\geq 3$  分应答率和 MFM-32 提高  $\geq 0$  分应答率的 Meta 分析(附件 1 图 32 和 33), MFM-32 提高  $\geq 3$  分 (71/163) 应答率和 MFM-32 提高  $\geq 0$  分 (120/163) 应答率分别为 46% (95% CI: 29%~64%) 和 76% (95% CI: 63%~90%)。文献[81]为自身前后对照研究, 文献<sup>[82]</sup>为与安慰剂对照的 RCT。

### 推荐意见 13 Risdiplam 治疗 2 和 3 型 SMA 12 个月后不良事件和严重不良事件发生率均与安慰剂相仿 (1D)

**推荐说明** 基于 1 项<sup>[81]</sup> 2 和 3 型 SMA 以 Risdiplam 治疗的 RCT, Risdiplam 和安慰剂相比 治疗 12 个月后不良事件发生率 [93% (111/120) vs 92% (55/60)], 严重不良事件

发生率 [20% (24/120) vs 18% (11/60)] 和治疗相关不良事件发生率 [13% (16/120) vs 10% (6/60)] 的差异均无统计学意义, 无导致退出试验的不良事件发生。

表 4 显示 3 篇<sup>[25, 80, 82]</sup> 以 Risdiplam 治疗 SMA (1 型 62 例、2 和 3 型 51 例)  $\geq 12$  个月后发生不良事件 (110 例) 和严重不良事件 (43 例) 的病例系列报告数据汇总的 Meta 分析 (附件 1 图 34 和 35), 不良事件发生率 99% (95% CI: 97%~100%) 严重不良事件发生率 45% (95% CI: 26%~63%)。

### 5.4 序贯/联合用药治疗 SMA

16 篇文献<sup>[59, 83-97]</sup> 关于 Zolgensma、Nusinersen 和 Risdiplam 各种序贯/联合治疗原因的描述, 或为对联合治疗有更好疗效的期待, 或基于对 SMA 症状加重的控制, 或基于避免腰穿有创操作, 或基于医疗保险获批 Zolgensma 前使用其他药物过渡等原因。现实需考虑药物疗效、SMA 症状、药物可及性和患者及监护人的期待等, 由医生和监护者共同决策是否序贯/联合用药。

### 推荐意见 14 基于有更好运动功能改善的期待时, Nusinersen 序贯/联合 Zolgensma 治疗后 SMA 运动功能有改善 (2D)

**推荐说明** 表 5 显示 14 篇<sup>[59, 83-90, 92-95, 97]</sup> Nusinersen+Zolgensma 序贯/联合治疗 SMA 的病例系列报告 ( $n = 138$ ), 其中 67 例能提取详细运动功能评估数据(符合运动功能应答其中之一)的有: CHOP-INTEND 提高  $\geq 4$  分 36/43 例、HFMSE 提高  $\geq 3$  分 3/4 例、RHS 提高  $\geq 3$  分 1/1 例, WHO 提高  $\geq 1$  分 15/19 例, Nusinersen(使用 0.8~45 个月)序贯/联合 Zolgensma 治疗 基于 Zolgensma 治疗起始 (1.7~48

表 5 基于病例系列报告和自身前后对照的 Nusinersen、Zolgensma、Risdiplam 序贯/联合治疗 SMA 生存率、无事件生存率、运动功能和不良事件证据概要表

结局	研究数量和类型	事件数/总数	结局	证据质量
<b>Nusinersen+Zolgensma 序贯/联合治疗 SMA 运动功能</b>				
Nusinersen 后序贯/联合 Zolgensma 治疗, 基于 Zolgensma 治疗起始至最长观察终点运动功能(符合其中任意 1 项 CHOP-INTEND 提高 $\geq 4$ 分, HFMSE 提高 $\geq 3$ 分, RHS 提高 $\geq 3$ 分, WHO 提高 $\geq 1$ 分) 应答率 <sup>[59, 83-90, 92-95, 97]</sup>	14 项病例系列报告	55/67	88% (79%~97%) <sup>1)</sup>	极低
Nusinersen+Zolgensma 治疗, +Zolgensma 6 个月与 +Zolgensma 时 CHOP-INTEND 评分差值 <sup>[97]</sup>	1 项自身前后对照研究	45	8.8 (7.0~36.0) 分 <sup>2)</sup>	极低
<b>Zolgensma+Nusinersen 序贯/联合治疗 SMA 运动功能</b>				
Zolgensma 治疗 2.5 个月+Nusinersen 7 个月与 Zolgensma 治疗 2.5 个月时 CHOP-INTEND 评分差值 <sup>[59, 85]</sup>	2 项自身前后对照研究		13 分	极低
Zolgensma 治疗 18 个月+Nusinersen 6 个月与 Zolgensma 治疗 18 个月时 CHOP-INTEND 评分差值 <sup>[59, 85]</sup>			9 分	
Zolgensma 联合 Nusinersen 最长观察时间 33 月时运动里程碑 <sup>[96]</sup>	1 项自身前后对照研究	7/7	100%	极低
<b>Zolgensma+Risdiplam 序贯/联合治疗 1 型 SMA 运动功能</b>				
Risdiplam 治疗 2 和 6 个月与 Zolgensma 治疗时(不能独坐) WHO 运动里程碑 <sup>[91]</sup>	1 项自身前后对照研究	2	可独坐	极低
<b>Zolgensma+Nusinersen+Risdiplam 序贯/联合治疗 1 型 SMA 运动功能</b>				
Risdiplam 治疗后 7 个月与 Zolgensma+Nusinersen 时不能自己推轮椅 <sup>[91]</sup>	1 项自身前后对照研究	1	可自己推轮椅	极低
<b>Nusinersen+Zolgensma+Risdiplam 序贯/联合治疗 1 型 SMA 运动功能</b>				
Risdiplam 治疗后 5 个月与 Nusinersen+Zolgensma 时不能自己推轮椅 <sup>[91]</sup>	1 项自身前后对照研究	1	可自己推轮椅	极低

注 1) 率(95% CI); 2) 差值

月龄)为基线与治疗最长观察终点(1~26个月)相比的运动功能应答率为结局指标汇总的Meta分析(附件1图36),运动功能应答率为88%(95%CI:79%~97%)。1篇<sup>[97]</sup>Nusinersen[使用时间12.4个月(范围2~45月)]+Zolgensma治疗后( $n=58$ ,提供数据45例)6个月CHOP-INTEND为结局的病例系列报告,与加Zolgensma时[39.5(10.3,16~64)分]相比,加Zolgensma 6个月时[48.3(9.7,22~64)分],差值为8.8(7.0,-7~36)分。

表5显示,2篇<sup>[59,85]</sup>1型SMA(2例)以Zolgensma治疗后及联合Nusinersen治疗后的CHOP-INTEND评分变化为结局的病例报告,Zolgensma治疗后分别降低5分(治疗2.5个月时)与增加4分(治疗18个月时),以此为基线,加用Nusinersen治疗后,CHOP-INTEND分别提高了13分(治疗7个月时)和9分(治疗6个月时)。1篇<sup>[96]</sup>1型SMA(7例)以Zolgensma联合Nusinersen治疗后(最长观察时间33月)运动功能变化的病例系列报告,7例保持Nusinersen治疗前已获得的运动里程碑。

表5显示,1篇<sup>[91]</sup>1型SMA(2例)在Zolgensma治疗基础上,以Risdiplam治疗后2和6个月时(间隔6和8个月)的运动功能(WHO运动里程碑)应答的病例报告,与Zolgensma时不能独坐相比可以独坐。

表5显示,1篇<sup>[91]</sup>1型SMA(1例)病例报告,3月龄使用Zolgensma,23月龄加用Nusinersen,58月龄换用Risdiplam后观察7个月时与Zolgensma和Nusinersen治疗时不能自己推轮椅相比可以自己推轮椅。

表5显示,1篇<sup>[91]</sup>1型SMA(1例)病例报告,以Risdiplam治疗后5个月时(5月龄使用Nusinersen,23月龄换用Zolgensma,33月龄换用Risdiplam后观察5个月时与Nusinersen和Zolgensma治疗时不能自己推轮椅相比可以自己推轮椅。

## 6 指南制作和过程

6.1 SMA指南注册时间 在国际实践指南注册平台注册(注册号:IPGRP-2022CN053);启动时间:2021年9月2日,定稿时间:2022年10月28日。

6.2 SMA指南制作方法 参考《WHO指南制定手册》<sup>[7]</sup>、指南研究与评价II(AGREE

II)工具<sup>[98]</sup>和国际实践指南报告标准(RIGHT)<sup>[99,100]</sup>。指南计划书见附件2。

6.3 SMA指南利益冲突管控 工作组、EtD专家和审稿专家均签署利益冲突声明。工作组为复旦大学附属儿科医院神经内科医生,无偿自愿地参与工作组会议、文献筛选、证据提取、偏倚风险评价、制作系统评价/Meta分析;方法学团队来自于复旦大学GRADE中心,无偿自愿地为指南方法学提供支持和培训。EtD会议为线上形式,咨询费由复旦大学的2022年地高建项目和复旦大学附属儿科医院“儿童脊髓性肌萎缩症的多学科诊治与管理”项目支持,审稿专家无报酬信函审稿。

6.4 临床问题和主要结局指标的确定 指南中涉及到的3个药物,Nusinersen于2019年在中国上市随后进入医保,Risdiplam于2022年在中国上市,2023年3月进入医保,Zolgensma未在中国上市。经工作组讨论认为,现阶段3个药物在临床应用中的主要问题即主要结局指标包括:①生存和无事件生存率,②运动功能改善率,③不良事件发生率。

### 6.5 文献检索策略

6.5.1 检索数据库 英文数据库:PubMed、Embase和Cochrane,中文数据库:中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(CBM)和万方数据库。

6.5.2 中英文检索词和检索式 见附件3。

6.5.3 检索起止时间 第1次检索:建库至2021年9月8日,考虑到SMA是目前研究的热点和SMA治疗药物价格的下调,近年会有更多的SMA的临床研究被发表,故行第2次检索:~2022年8月2日。

6.5.4 检索结果 图1显示,第1次检索:英文数据库共检索到3854篇,

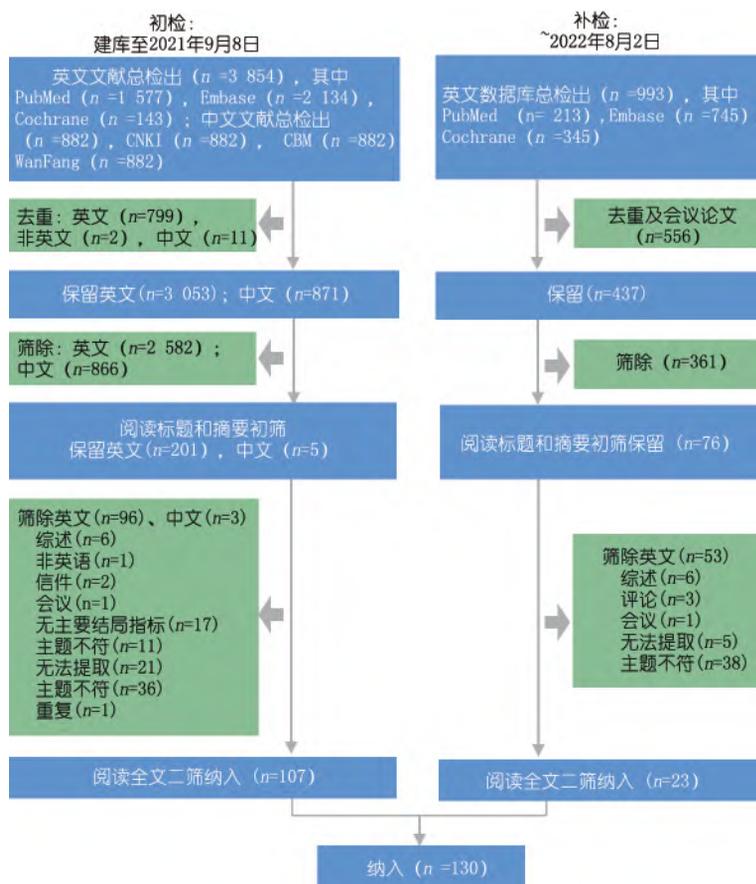


图1 文献检索和筛选流程图

其中 PubMed 1 577 篇, Embase 2 134 篇, Cochrane 143 篇, 去重 799 篇, 3 053 篇文献进入全文筛选; 中文数据库共检索到 882 篇, 其中 CNKI 34 篇, CBM 27 篇, 万方数据库 821 篇, 去重 11 篇, 871 篇文献进入初筛; 第 2 次检索: 英文数据库共检索到 993 篇, 其中 PubMed 213 篇, Embase 745 篇, Cochrane 35 篇, 去重和会议论文 556 篇, 437 篇文献进入初筛。

6.6 文献筛选标准 阅读题目、摘要初筛和全文筛选均由李文辉、胡超平、朱小妹和李奕洁完成。

6.6.1 初筛纳入和排除标准 ①纳入研究人群为 SMA 儿童和成人, 摘要中体现了以 Risdiplam (EVRYSDI)、Nusinersen [ASO-10-27、ISIS-SMN (Rx)、ISIS-SMNRx、ISIS 396443、SPINRAZA] 和 Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec、onasemnogene abeparvovec-xioi、formerly AVXS-101、AVV9) 干预; 与 SMA 相关的系统综述/Meta 分析。②排除: 传统综述; 以动物、细胞为研究对象的文献; 会议摘要。③待定: 述评和通讯(全文筛选前作为对 SMA 临床研究趋势判断)。

英文初筛 2 人背靠背筛选, 意见不一致时讨论决定保留或删除; 中文初筛由李文辉完成。

6.6.2 全文纳入和排除标准 ①纳入: 经基因诊断为 5qSMA 和有明确的分型(0+I 型、II+III 型、IV 型); 年龄 0~24 岁; 至少有上述 3 种药物中的 1 种作为主要治疗手段; 主要结局指标: 生存率和/或运动功能状况, 需要说明的是运动功能是基于量表评估的结局。②排除: 仅体现电生理、生物标记物、吞咽功能、呼吸功能的指标; 述评、讲座、通信、评论、会议摘要。

中、英文全文筛选由 4 人分别完成, 不确定保留和删除的文献在指南方法学团队召集下集体讨论保留或删除。

6.6.3 筛选结果 图 1 显示, 第 1 和 2 次检索进入初筛文献共 4 361 篇, 初筛删除 4 079 篇, 全文筛选删除 152 篇, 130 篇进入数据提取。

6.7 证据提取和证据合成 分别由胡超平(Nusinersen 部分)、李奕洁(Risdiplam 部分)、李文辉(Zolgensma 部分)和朱小妹(3 药序贯/联合部分)完成证据提取和证据合成, 遇有不确定工作组和方法学团队集体阅读全文讨论提取和合成。

6.8 证据的评价与分级 方法学团队培训李文辉、胡超平、李奕洁和朱小妹依据 ROBINS 评估工具<sup>[101]</sup>对 RCT 文献行偏倚风险评价(附件 4), 根据 GRADE 升降级因素<sup>[102, 103]</sup>讨论决定是否升降级(附件 5 和 6)。病例系列报告不行偏倚风险评价。

6.9 指南推荐意见的强度 选择国内主要从事 SMA 临床和研究专家组成 EtD 专家, 在工作组充分展现证据的前提下, 讨论推荐意见, 由方法学团队执行 EtD 表格程序形成推荐强度及理由(附件 5)。①强推荐代表大多数 EtD 专家都

愿意遵循该推荐意见, 用“1”表示; ②有条件推荐代表虽然大多数 EtD 专家也愿意遵循该推荐意见, 但实际应用之前会先咨询专业医护人员, 用“2”表示。

6.10 指南的更新 指南计划每 1~2 年更新 1 次。

6.11 指南制作团队 ①工作组成员: 复旦大学附属儿科医院神经内科王艺、李文辉、胡超平、李奕洁、朱小妹, 北京大学第一医院神经内科熊晖。②方法学团队: 复旦大学 GRADE 中心张崇凡、王慧珊、王瑞、王颖雯。③EtD 专家: 王艺、周水珍、李文辉(复旦大学附属儿科医院), 熊晖(北京大学第一医院儿科), 戴毅(中国医学科学院北京协和医院神经内科), 黄绍平(西安医科大学第二医院儿科), 蒋莉(重庆医科大学附属儿童医院), 许晓燕(安徽医科大学附属第一医院儿科), 胡君(福建医科大学附属协和医院儿科), 孙丹(华中科技大学附属同济医学院附属武汉儿童医院神经内科), 宋昉(首都儿科研究所), 毛姗姗(浙江大学附属儿童医院)。④审稿专家: 洪思琦(重庆医科大学附属儿童医院), 吕俊兰(首都医科大学附属北京儿童医院), 赵重波(复旦大学附属华山医院神经内科)。具体职责见附件 2。

6.12 指南的不足与局限性 ①3 种药物治疗 SMA 的文献在快速积累中, 第 2 次文献检索距离第 1 次文献检索仅相隔 11 个月就纳入 23 篇文献, 占指南使用文献的 16%, 说明 SMA 文献更新快速, 指南发表时可能又出现新证据, 对推荐意见可能有影响。②SMA 修正治疗的研究对结局(生存率、运动功能、不良反应)影响的证据不多, 质量也不高, 可能影响对推荐意见的信心。③不同药物相继应用于临床, 相较于 Nusinersen, Risdiplam 报告病例数少, 可能存在病例报告不充分带来的偏倚。④行 3 种药物两两比较的网状 Meta 分析的时机尚不成熟。⑤自然病史作为病例系列报告数据汇总的 Meta 分析的对照, 存在人群、时间和地域的异质性。⑥康复和多学科随访的评估及其多学科管理(呼吸、喂养、骨骼、疫苗、心理)对生存率、生存质量影响的文献还不多。⑦基于疾病登记数据库的、特别是 1 型 SMA 的 3 种药物治疗真实世界的结局是值得期待的。

## 7 SMA 指南附件目录

附件 1: SMA 指南系统评价/Meta 分析图, 附件 2: 指南计划书, 附件 3: 不同数据库检索式, 附件 4: 偏倚风险评价表, 附件 5: 证据概要表, 附件 6: 指南 EtD 表。6 个附件均在中国循证儿科杂志官网(<http://www.cjebp.net/CN/10.3969/j.issn.1673-5501.2023.01.001>)查看, 均可免费下载获取。

## 参考文献

- [1] VERHAART I E C, ROBERTSON A, WILSON I J, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy—a literature review. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1).

- [2] MUNSAT T L, DAVIES K E. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscular Disord*, 1992, 2(5-6): 423-428.
- [3] DUBOWITZ V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): An expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neuro*, 1999, 3(2): 49-51.
- [4] HUA Y, VICKERS T A, OKUNOLA H L, et al. Antisense masking of an hnmp a1/a2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(4): 834-848.
- [5] RATNI H, EBELING M, BAIRD J, et al. Discovery of risdiplam, a selective survival of motor Neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). *J Med Chem*, 2018, 61(15): 6501-6517.
- [6] MENDELL J R, AL-ZAIDY S, SHELL R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New Engl J Med*, 2017, 377(18): 1713-1722.
- [7] World Health Organization. WHO handbook for guideline development: WHO, 2014.
- [8] ALONSO-COELLO P, OXMAN A D, MOBERG J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines.
- [9] FINKEL R S, MERCURI E, DARRAS B T, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *New Engl J Med*, 2017, 377(18): 1723-1732.
- [10] HAATAJA L, MERCURI E, REGEV R, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr*, 1999, 135(2 Pt 1): 153-161.
- [11] GLANZMAN A M, MAZZONE E, MAIN M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscular Disord*, 2010, 20(3): 155-161.
- [12] O HAGEN J M, GLANZMAN A M, MCDERMOTT M P, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular Disord*, 2007, 17(9-10): 693-697.
- [13] MERCURI E, DARRAS B T, CHIRIBOGA C A, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *New Engl J Med*, 2018, 378(7): 625-635.
- [14] RAMSEY D, SCOTO M, MAYHEW A, et al. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool. *Plos One*, 2017, 12(2): e172346.
- [15] MAZZONE E S, MAYHEW A, MONTES J, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve*, 2017, 55(6): 869-874.
- [16] PERA M C, CORATTI G, MAZZONE E S, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Muscle Nerve*, 2019, 59(4): 426-430.
- [17] BUTLAND R J, PANG J, GROSS E R, et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J*, 1982, 284(6329): 1607-1608.
- [18] DUNAWAY YOUNG S, MONTES J, KRAMER S S, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*, 2016, 54(5): 836-842.
- [19] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl*, 2006, 450: 86-95.
- [20] BÉRARD C, PAYAN C, HODGKINSON I, et al. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscular Disord*, 2005, 15(7): 463-470.
- [21] HUANG M, CAO J, SUN J, et al. Cross-cultural Adaptation and Multi-centric Validation of the Motor Function Measure Chinese Version (MFM-32-CN) for patients with neuromuscular diseases. *Dev Neurorehabil*, 2020, 23(4): 210-217.
- [22] MERCURI E, DECONINCK N, MAZZONE E S, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): A phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2022, 21(1): 42-52.
- [23] ALBERS C A, GRIEVE A J. Test Review: Bayley, N. (2006). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development—Third Edition*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *J Psychoeduc Assess*, 2007, 25(2): 180-190.
- [24] 徐姗姗, 黄红, 张劲松, 等. 贝利婴幼儿发育量表-第三版评价上海市婴幼儿发育水平的应用初探. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(1): 30-32.
- [25] DARRAS B T, MASSON R, MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA M, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *New Engl J Med*, 2021, 385(5): 427-435.
- [26] MASSON R, MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA M, ROSE K, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): Secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol*, 2022, 21(12): 1110-1119.
- [27] 胡超平, 李文辉, 朱小妹, 等. 脊髓性肌萎缩症自然病史的系统评价/Meta分析. *中国循证儿科杂志*, 2022, 17(6): 420-425.
- [28] FINKEL R S, MERCURI E, DARRAS B T, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*, 2017, 377(18): 1723-1732.
- [29] EDEL L, GRIME C, ROBINSON V, et al. A new respiratory scoring system for evaluation of respiratory outcomes in children with spinal muscular atrophy type 1 (SMA1) on SMN enhancing drugs. *Neuromuscular Disord*, 2021, 31(4): 300-309.
- [30] LEE J, PARK S E, LEE D, et al. Successful weaning from mechanical ventilation in a patient with SMA type 1 treated with nusinersen. *Ann Clin Transl Neur*, 2021, 8(4): 964-967.
- [31] LAVIE M, DIAMANT N, CAHAL M, et al. Nusinersen for spinal muscular atrophy type 1: Real-world respiratory experience. *Pediatr Pulm*, 2021, 56(1): 291-298.
- [32] KARIYAWASAM D, D-SILVA A, HOWELLS J, et al. Motor unit changes in children with symptomatic spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 92(1): 78-85.
- [33] SZABO L, GERGELY A, JAKUS R, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neuro*, 2020, 27: 37-42.
- [34] SANSONE V A, PIROLA A, ALBAMONTE E, et al. Respiratory needs in patients with type 1 spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *J Pediatr*, 2020, 219: 223-228.
- [35] AUDIC F, DE LA BANDA M G G, BERNOUX D, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: A French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1).
- [36] DE VIVO D C, BERTINI E, SWOBODA K J, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disord*, 2019, 29(11): 842-856.
- [37] MODRZEJEWSKA S, KOTULSKA K, KOPYTA I, et al. Nusinersen treatment of Spinal Muscular Atrophy Type 1—results of expanded access programme in Poland. *Neurol Neurochir Pol*, 2021, 55(3): 289-294.
- [38] SAH J P, ABRAMS A W, CHARI G, et al. Hydrocephalus in spinal muscular atrophy: A case report and review of the literature. *J Pediatr Neurol*, 2021, 19(05): 352-354.

- [39] FINKEL R S, CHIRIBOGA C A, VAJSAR J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5(7): 491-500.
- [40] TOZAWA T, KASAI T, TATEBE H, et al. Intrathecal nusinersen treatment after ventriculo-peritoneal shunt placement: A case report focusing on the neurofilament light chain in cerebrospinal fluid. *Brain Dev*, 2020, 42(3): 311-314.
- [41] PANE M, CORATTI G, SANSONE V A, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol*, 2019, 86(3): 443-451.
- [42] FINKEL R S, CHIRIBOGA C A, VAJSAR J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*, 2016, 388(10063): 3017-3026.
- [43] PANE M, CORATTI G, SANSONE V A, et al. Type I SMA "new natural history": long-term data in nusinersen-treated patients. *Ann Clin Transl Neur*, 2021, 8(3): 548-557.
- [44] CHACKO A, SLY P D, WARE R S, et al. Effect of nusinersen on respiratory function in paediatric spinal muscular atrophy types 1-3. *Thorax*, 2021, 77(1): 40-46.
- [45] OKAMOTO K, MOTOKI T, SAITO I, et al. Survey of patients with spinal muscular atrophy on the island of Shikoku, Japan. *Brain Dev*, 2020, 42(8): 594-602.
- [46] CHEN K, WIDGER J, TENG A, et al. Real-world respiratory and bulbar comorbidities of SMA type I children treated with nusinersen: 2-Year single centre Australian experience. *Paediatr Respir Rev*, 2021, 39: 54-60.
- [47] ARAGON GAWINSKA K, DARON A, ULINICI A, et al. Sitting in patients with spinal muscular atrophy type I treated with nusinersen. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(3): 310-314.
- [48] KOTULSKA K, CHMIELEWSKI D, MAZURKIEWICZ-BEDZIŃSKA M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of a widely available nusinersen program for Polish children with Spinal Muscular Atrophy. *Eur J Paediatr Neuro*, 2022, 39: 103-109.
- [49] LAVIE M, ROCHMAN M, SAGI L, et al. Nonrespiratory complications of nusinersen-treated spinal muscular atrophy type I patients. *Pediatr Pulm*, 2022, 57(3): 686-694.
- [50] MENARD J, SEFERIAN A M, FLEURENCE E, et al. Respiratory management of spinal muscular atrophy type I patients treated with Nusinersen. *Pediatr Pulm*, 2022, 57(6): 1505-1512.
- [51] PECHMANN A, BEHRENS M, DORNBRACK K, et al. Effect of nusinersen on motor, respiratory and bulbar function in early-onset spinal muscular atrophy. *Brain*, 2022.
- [52] ÜNVER O, ÇELİK T, MEMİŞOĞLU A, et al. The outcome of two SMA cases treated with nusinersen at seven hours and at three days of life: the earliest ever. *Neuromuscular Disord*, 2022, 32(7): 575-577.
- [53] WESTSTRATE H, STIMPSON G, THOMAS L, et al. Evolution of bulbar function in spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *Dev Med Child Neurol*, 2022, 64(7): 907-914.
- [54] OGAWA K, OKANARI K, KOBAYASHI O, et al. Respiratory assessment in a spinal muscular atrophy infant treated with nusinersen. *Pediatr Int*, 2019, 61(10): 1051-1053.
- [55] ARAGON-GAWINSKA K, SEFERIAN A M, DARON A, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology*, 2018, 91(14): e1312-e1318.
- [56] DE HOLANDA MENDONÇA R, JORGE POLIDO G, CIRO M, et al. Clinical outcomes in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *J Neuromuscular Dis*, 2021, 8(2): 217-224.
- [57] KIM A, LEE J, MIN Y, et al. Clinical experience of nusinersen in a broad spectrum of spinal muscular atrophy: A retrospective study. *Ann Indian Acad Neur*, 2020.
- [58] 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 Neuromuscular Dis*, 2018, 5(2): 135-143.
- [59] MIREA A, SHELBY E, AXENTE M, et al. Combination therapy with nusinersen and onasemnogene abeparvovec-xioi in spinal muscular atrophy type I. *J Clin Med*, 2021, 10(23): 5540.
- [60] ERGENEKON A P, YILMAZ YEGİT C, CENK M, et al. Respiratory outcome of spinal muscular atrophy type 1 patients treated with nusinersen. *Pediatr Int*, 2022, 64(1).
- [61] PANE M, PALERMO C, MESSINA S, et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *Neuromuscular Disord*, 2018, 28(7): 582-585.
- [62] ACSADI G, CRAWFORD T O, MÜLLER FELBER W, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve*, 2021, 63(5): 668-677.
- [63] GÓMEZ GARCÍA DE LA BANDA M, AMADDEO A, KHIRANI S, et al. Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen. *Pediatr Pulm*, 2021, 56(1): 299-306.
- [64] CORATTI G, PANE M, LUCIBELLO S, et al. Age related treatment effect in type II Spinal Muscular Atrophy pediatric patients treated with nusinersen. *Neuromuscular Disord*, 2021, 31(7): 596-602.
- [65] DARRAS B T, CHIRIBOGA C A, IANNACCONO S T, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*, 2019, 92(21): e2492-e2506.
- [66] JOCHMANN E, STEINBACH R, JOCHMANN T, et al. Experiences from treating seven adult 5q spinal muscular atrophy patients with Nusinersen. *Ther Adv Neurol Diso*, 2020, 13: 1160577252.
- [67] VEERAPANDIYAN A, EICHINGER K, GUNTRUM D, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle Nerve*, 2020, 61(2): 222-226.
- [68] GALLONE A A, MAZZI F F, BONANNO S S, et al. Muscle quantitative MRI in adult SMA patients on nusinersen treatment: A longitudinal study. *Acta Myol*, 2022, 41(2): 76-83.
- [69] PARK J, MIN Y, PARK D, et al. Effect of Nusinersen in a late onset spinal muscular atrophy patient for 14 months. *Medicine*, 2021, 100(1): e24236.
- [70] TOTZECK A, STOLTE B, KIZINA K, et al. Neurofilament heavy chain and tau protein are not elevated in cerebrospinal fluid of adult patients with spinal muscular atrophy during loading with Nusinersen. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5397.
- [71] SAVINI G, ASTEGGLIANO C, PAOLETTI M, et al. Pilot study on quantitative cervical cord and muscular mri in spinal muscular atrophy: Promising biomarkers of disease evolution and treatment? *Front Neurol*, 2021, 12: 613834.
- [72] BECKER L, WEIß C, TIETZE A, et al. Lumbar puncture opening pressure in patients with spinal muscular atrophy. *Neuropediatrics*, 2021, 52(03): 219-223.
- [73] CHIRIBOGA C A, SWOBODA K J, DARRAS B T, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*, 2016, 86(10): 890-897.
- [74] OSREDKAR D, JÍLKOVÁM, BUTENKO T, et al. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Eur J Paediatr Neuro*, 2021, 30: 1-8.



- [75] HACHÉ M, SWOBODA K J, SETHNA N, et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol*, 2016, 31(7): 899-906.
- [76] DAY J W, FINKEL R S, CHIRIBOGA C A, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): An open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 284-293.
- [77] STRAUSS K A, FARRAR M A, MUNTONI F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med*, 2022, 28(7): 1390-1397.
- [78] STRAUSS K A, FARRAR M A, MUNTONI F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med*, 2022, 28(7): 1381-1389.
- [79] MERCURI E, MUNTONI F, BARANELLO G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 832-841.
- [80] BARANELLO G, DARRAS B T, DAY J W, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *New Engl J Med*, 2021, 384(10): 915-923.
- [81] MERCURI E, DECONINCK N, MAZZONE E S, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): A phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2022, 21(1): 42-52.
- [82] MERCURI E, BARANELLO G, BOESPFLUG-TANGUY O, et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24-months of treatment. *Eur J Neurol*, 2022, doi: 10.1111.
- [83] MATESANZ S E, CURRY C, GROSS B, et al. Clinical course in a patient with spinal muscular atrophy type 0 treated with Nusinersen and Onasemnogene Abeparvovec. *J Child Neurol*, 2020, 35(11): 717-723.
- [84] LEE B H, COLLINS E, LEWIS L, et al. Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in SMA type 1. *Neurology*, 2019, 93(14): 640-641.
- [85] HARADA Y, RAO V K, ARYA K, et al. Combination molecular therapies for type 1 spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*, 2020, 62(4): 550-554.
- [86] ALI H G, IBRAHIM K, ELSAID M F, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy: the Qatari experience. *Gene Ther*, 2021, 28(10-11): 676-680.
- [87] FRIESE J, GEITMANN S, HOLZWARTH D, et al. Safety monitoring of gene therapy for spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec - A single centre experience. *J Neuromuscular Dis*, 2021, 8(2): 209-216.
- [88] FELDMAN A G, PARSONS J A, DUTMER C M, et al. Subacute liver failure following gene replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1. *J Pediatr*, 2020, 225: 252-258.
- [89] MATESANZ S E, BATTISTA V, FLICKINGER J, et al. Clinical experience with gene therapy in older patients with spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol*, 2021, 118: 1-5.
- [90] WALDROP M A, KARINGADA C, STOREY M A, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy: safety and early outcomes. *Pediatrics*, 2020, 146(3): e20200729.
- [91] OECHSEL K F, CARTWRIGHT M S. Combination therapy with onasemnogene and risdiplam in spinal muscular atrophy type 1. *Muscle Nerve*, 2021, 64(4): 487-490.
- [92] BITETTI I, LANZARA V, MARGIOTTA G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: A real-world observational study. *Gene Ther*, 2022, doi: 10.1038/s41434-022-00341-6.
- [93] D'SILVA A M, HOLLAND S, KARIYAWASAM D, et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy. *Ann Clin Transl Neur*, 2022, 9(3): 339-350.
- [94] FERRANTE L, MELENDEZ ZAIDI A, LINDSEY W, et al. Novel use of nusinersen as a therapeutic bridge to onasemnogene abeparvovec-xioi in a premature neonate with type 1 spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*, 2022, 66(2): E8-E10.
- [95] LEE S, LEE Y J, KONG J, et al. Short-term clinical outcomes of onasemnogene abeparvovec treatment for spinal muscular atrophy. *Brain Dev*, 2022, 44(4): 287-293.
- [96] MENDELL J R, AL-ZAIDI S A, LEHMAN K J, et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in apinal muscular atrophy. *Jama Neurol*, 2021, 78(7): 834.
- [97] WEIßC, ZIEGLER A, BECKER L L, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(1): 17-27.
- [98] AGREE II: ADVANCING THE GUIDELINE DEVELOPMENT, REPORTING AND EVALUATION IN HEALTHCARE. Parallel publications in progress (AGREE II - AGREE Enterprise website (agreetrust.org)).
- [99] CHEN Y, YANG K, MARUŠIĆ A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: The RIGHT statement. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132.
- [100] SONG Y, DARZI A, BALLESTEROS M, et al. Extending the RIGHT statement for reporting adapted practice guidelines in healthcare: The RIGHT-Ad@pt Checklist protocol. *BMJ Open*, 2019, 9(9): e31767.
- [101] STERNE J A, HERNÁN M A, REEVES B C, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 2016, 355: i4919.
- [102] GUYATT G, OXMAN A D, AKL E A, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394.
- [103] GUYATT G H, OXMAN A D, SCHÜNEMANN H J, et al. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 380-382.

( 收稿日期: 2022-12-02 修回日期: 2022-12-25)  
( 本文编辑: 张崇凡)