

NEUROLOGIA

Rozmawiała Agata Misiurewicz-Gabi

Skuteczność leków w SMA a wybór terapii

Dlaczego wyniki metaanaliz są tak ważne oraz jaka jest skuteczność terapii nusinersenem i rysdyplamem w różnych grupach wiekowych? Na te i inne pytania odpowiadała prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn, kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Metaanalizy są źródłem medycznych dowodów naukowych najwyższej jakości. Jakie są najważniejsze wnioski z metaanalizy przeprowadzonej przez Giorgię Coratti dotyczącej nusinersenu?

Metaanaliza to najbardziej krytyczny sposób przedstawienia czy opracowania wyników badań. W związku z tym daje nam obraz bardzo rzetelnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa preparatu. Metaanaliza Giorgii Coratti jest pierwszą dla leku stosowanego w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (*spinal muscular atrophy – SMA*). Objęła ona 30 różnych badań, porównano grupy chorych w różnym wieku (dzieci i dorosłych), pacjentów chodzących i niechodzących z SMA typu 2 i 3 leczonych nusinersenem. W analizowaniu skuteczności ruchowej wykorzystano skalę *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE)*, skalę *Revised Upper Limb Module (RULM)*, która ocenia sprawność kończyn górnych, a także test 6-minutowego chodu (*6 minute walk test – 6MWT*). Udowodniono, że po zastosowaniu tych skal w każdej z grup pacjentów – niezależnie od wieku, stopnia zaawansowania objawów klinicznych oraz typu SMA – wynik okazał się korzystny i zauważono poprawę. Wskazano również, że istnieje duża różnica pomiędzy pacjentami leczonymi i nieleczonymi, ale przede wszystkim chodzącymi i niechodzącymi.

Te dane są bardzo obiecujące, co jest niezwykle ważne w kontekście zastosowania tej terapii w przyszłości, ponieważ leczenie SMA powinno być kontynuowane przez całe życie.

Czy dysponujemy tego typu dowodami naukowymi dla innych terapii stosowanych w SMA?

Nie, nie mamy takich metaanaliz. Myślę, że przyczyną jest to, że nusinersen jest lekiem najstarszym i pierwszy został wprowadzony do leczenia SMA. Kolejny lek – rysdyplam, który w ubiegłym roku zarejestrowano na terenie Unii Europejskiej, w Polsce nie jest jeszcze refundowany i nie ma takich opracowań. Podobnie terapia genowa, która także w Polsce czeka na refundację. W związku z tym te leki nie mają tak długich obserwacji jak nusiner-

sen i nie przeprowadzono w ich przypadku metaanaliz.

Wracając do rysdyplamu, o którym pani wspomiała, badania SUNFISH 2 dla podgrup wiekowych nie wypadły korzystnie. Jaka może być tego przyczyna?

Tak, to prawda, znamy już te wyniki. Wraz z moim zespołem brałam udział w tym badaniu. Mieliśmy dużą rekrutację pacjentów, przy czym byli to chorzy od 2. do 25. roku życia. Efekt leczenia też oceniano przy użyciu skali, z tym że była to skala *Motor Function Measure 32 (MFM32)*. Okazało się, że wyraźniejsza poprawa i skuteczność terapii były widoczne u dzieci młodszych, od 2. do 5. roku życia w momencie włączenia do leczenia. Rysdyplam okazał się również skuteczny u pacjentów między 6. a 11. rokiem życia [jednak różnica względem placebo była nieistotna statystycznie – przyp. red.]. U chorych dorosłych, po 18. roku życia, nie zaobserwowano poprawy wyniku w skali MFM32. Mimo że poprawy nie były widoczne, pacjenci byli zadowoleni, bo nastąpiła stabilizacja objawów i dysfunkcji motorycznych. To dlatego, że SMA jest chorobą postępującą, w której w każdej grupie wiekowej, w każdym jej typie dochodzi do degeneracji, utraty komórek ruchowych rdzenia kręgowego. W związku z tym już sama stabilizacja objawów, czyli brak progresji, jest dla pacjentów dobrym efektem. Myślę, że trzeba trochę poczekać, by wysnuć wnioski, skąd się bierze ta różnica.

Czy różnice między podgrupami wiekowymi mogą wynikać z faktu, że dawka rysdyplamu nie jest zwiększana wraz z przyrostem masy ciała powyżej 20 kg i chorzy otrzymują jedną, maksymalną dawkę?

Być może przyczyną było rzeczywiście zastosowanie nieodpowiedniej dawki leku. Dotychczas wszystkim pacjentom, którzy przyjmują rysdyplam, bez względu na to, czy ważą 20 kg czy 100 kg, podaje się taką samą dawkę leku, czyli 5 mg. Na razie nie mamy od firmy Roche informacji, czy będzie ona modyfikowana.



foto: Marek Lapis

”

W metaanalizie dotyczącej nusinersenu niezależnie od wieku pacjentów, stopnia zaawansowania objawów klinicznych oraz typu SMA wynik okazał się korzystny i zauważono poprawę

Być może różnice w wynikach w zależności od wieku chorych wynikają też z drogi podania, ponieważ nusinersen jest podawany dokanałowo, nie ulega żadnemu metabolizmowi i pozostaje w płynie mózgowo-rdzeniowym, natomiast rysdyplam jest lekiem doustnym, który przechodzi do krwi i jest metabolizowany.

Chciałabym zwrócić uwagę, że przydałby się nam oprócz skal ruchowych, które stosujemy, jakiś inny wskaźnik, biomarker, który pozwoliłby ocenić, czy leczenie jest skuteczne, czy może powinniśmy dodać jeszcze jakieś terapie. Na różnych spotkaniach i konferencjach pytam, czy nie należałoby mierzyć również poziomu białka SMN, tzw. surwiwiny. Nie wiemy, czy jego pomiar w ogóle jest możliwy ani czy nale-

żałoby go przeprowadzać z surowicy krwi czy z mięśni. Może różnice w skuteczności leku u pacjentów w różnym wieku wynikają z tego, że u osób starszych poziom tego białka jest za niski?

Czy takie same zależności, czyli różne efekty u pacjentów w różnym wieku, występują także w przypadku innych terapii stosowanych w SMA?

Obecnie mamy pacjentów, którzy przyjmują nusinersen albo otrzymują rysdyplam w badaniu klinicznym lub od firmy w ramach tzw. wczesnego dostępu. Cały czas czekamy na terapię genową i walczymy o to, żeby była w Polsce refundowana. Innych leków na razie nie mamy. W przypadku rysdyplamu nie dysponujemy tak długą obserwacją jak w przypadku nusinersenu. Nie przeprowadzono też obserwacji pacjentów dorosłych. Dwa lata temu prof. Tim Hagenacker opublikował dane, z których wynikało, że im dłużej podaje się nusinersen, tym poprawa w skali Hammersmith jest wyraźnie większa i dotyczy coraz to liczniejszej grupy pacjentów. Myślę, że musimy uzbroić się w cierpliwość, dłużej obserwować chorych i poczekać na wyniki badań dotyczących pozostałych terapii. Porównanie efektu różnych terapii w podgrupach wiekowych nie jest obecnie możliwe. Czy tak będzie w przyszłości? Nie wiadomo. ■