

NEUROLOGIA

Terapia nusinersenem przebieg choroby

O tym, jak ważne w rdzeniowym zaniku mięśni (SMA) jest rozpoczęcie terapii w okresie bezobjawowym, a także o ogromnym sukcesie, jakim było zapewnienie leczenia wszystkim chorym na SMA w Polsce, opowiedziała prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak z Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”.

I Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” był pierwszą placówką medyczną w Polsce, która podała nusinersen w ramach „wczesnego dostępu do leku”. Jak przebiegały prace nad wdrożeniem tego programu, kto w nim uczestniczył i ile dzieci zostało nim objętych?

Na początku mieliśmy sporo ograniczeń. Już podczas pierwszego tygodnia, w którym program miał ruszyć, otrzymaliśmy 100 zgłoszeń na zaledwie 10 miejsc. Dopiero włączenie dwóch kolejnych szpitali do programu wczesnego dostępu pozwoliło objąć leczeniem kolejne 20 dzieci, jednak ciągle było to stanowczo za mało i nie zabezpieczało rzeczywistych potrzeb.

I Jaki jest mechanizm działania nusinersenu?

Rdzeniowy zanik mięśni jest spowodowany mutacją w genie *SMN1*, który koduje surwiwinę. Jest to białko dostarczające składniki odżywcze komórkom ruchowym rdzenia kręgowego, dzięki czemu mogą one przekazać sygnały z neuronu do mięśnia. Jeśli tego sygnału nie ma, to mięsień jest nie tylko osłabiony, ale w konsekwencji zanika. W przypadku osób z rdzeniowym zanikiem mięśni, u których nie ma żadnej prawidłowej kopii genu *SMN1*, surwiwiny brakuje. Odkryto jednak, że jest ona w niewielkiej ilości produkowana także przez gen *SMN2*, a nusinersen działa



PAP/Jacek Turczyk

w ten sposób, że pobudza ten gen do zwiększenia jej produkcji.

I Nusinersen otrzymał refundację w ramach programu lekowego w styczniu 2019 r. Czy możemy w związku z tym mówić o sukcesie w zapewnieniu dostępu do innowacyjnej terapii w porównaniu z innymi chorobami rzadkimi?

Mówimy o ogromnym sukcesie. Po pierwsze dlatego, że leczeniem zostali objęci wszyscy pacjenci mający potwierdzony wynik badań genetycznych w kierunku SMA w Polsce. Po drugie dlatego, że udało się ten program uruchomić bardzo szybko. W ciągu pół roku włączyliśmy do leczenia taką samą grupę chorych jak dla przykładu Niemcy w przeciągu 2 lat. Problem, z którym musieliśmy

się zmierzyć, to konieczność podawania leku w warunkach hospitalizacji. W związku z tym przy liczbie chorych, którą w 2018 r. szacowano na mniej więcej 700 osób, wymagało to ogromnej mobilizacji specjalistycznych ośrodków, które nagle musiały znaleźć dla tych dodatkowych pacjentów miejsce i zapewnić im opiekę personelu medycznego.

I W Polsce nosicielem wadliwego genu *SMN1* jest co 35. osoba, chorych na SMA jest ok. 1000 osób. Jest pani przewodniczącą Zespołu Koordynacyjnego, który dokonuje kwalifikacji tych pacjentów do terapii w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni”. Jak przebiega ten proces?

Ośrodek, do którego pacjent się zgłasza, weryfikuje, czy spełnia on wszystkie kryteria konieczne

”

Istnieje duża szansa na zapewnienie dzieciom prawidłowego rozwoju ruchowego albo zbliżonego do prawidłowego, gdybyśmy byli w stanie zidentyfikować pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni przed wystąpieniem objawów. Ministerstwo Zdrowia zapowiedziało wprowadzenie pilotażu badań przesiewowych, które będą prowadzone w Instytucie Matki i Dziecka

zmienienia naturalny

Rozmawiała Agata Misiurewicz-Gabi

do włączenia do programu, czyli przede wszystkim, czy ma rdzeniowy zanik mięśni potwierdzony badaniem genetycznym. Następnie ośrodek wypełnia wniosek o włączenie pacjenta do leczenia. Zespół sprawdza, czy wszystko się zgadza, po czym wydaje decyzję, która w przypadku spełnienia warunków jest już tylko formalnością. Warto w tym miejscu wspomnieć, że program nie ogranicza się do samego podania leku. Jest on również załącznikiem opieki koordynowanej, polegającej na objęciu pacjenta, w zależności od jego stanu, opieką gastroenterologiczną, pulmonologiczną, anestezjologiczną, ortopedyczną czy rehabilitacyjną.

Ile osób obecnie w Polsce jest zakwalifikowanych do programu? Ilu chorych otrzymuje leczenie, a ilu jeszcze czeka? Jak w procesie włączania do leczenia wypadają dzieci?

Obecnie leczymy 674 osoby w ponad 29 ośrodkach. Liczba ta stale się zmienia, ponieważ część młodszych pacjentów, którzy byli kwalifikowani półtora roku temu do ośrodków dziecięcych, przeszła już do ośrodków dla dorosłych. O ile nam wiadomo, jeśli chodzi o dzieci, to nie ma wśród nich takich, które oczekują na włączenie do leczenia.

Od momentu wdrożenia programu lekowego mija około półtora roku, w związku z tym mamy pacjentów, którzy otrzymują lek blisko 14 miesięcy. Jak ocenia pani korzyści z leczenia w tej grupie chorych? Ilu jest to pacjentów i czy któryś z nich wypadł z programu ze względu na wynik badania w skali oceny efektywności leczenia, czyli z powodu postępu choroby?

Korzyści z leczenia widzimy w raportach w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych – SMPT, do którego wprowadzane są wyniki badania pacjentów w skalach służących ocenie czynności mięśni. W przypadku potwierzonego pogorszenia pacjent powinien być z programu wyłączony. W tej chwili nie mamy w Polsce żadnego takiego przypadku – to znaczy, że żaden pacjent nie został z terapii wyłączony z powodu jej nieskuteczności. Wyniki leczenia, w tym to, czy dochodzi do stabilizacji objawów lub do poprawy i ewentualnie jakiej, zależą w największym stopniu od czasu włączenia terapii. Im wcześniej to nastąpi, tym większa szansa na bardzo dobre wyniki. Najlepsze rezultaty uzyskuje się u pacjentów, u których terapię włączono przed ujawnieniem się

”

Obecnie leczymy 674 osoby w ponad 29 ośrodkach. O ile nam wiadomo, jeśli chodzi o dzieci, to nie ma wśród nich takich, które oczekują na włączenie do leczenia



PAP/Jacek Turczyk

objawów – ta grupa ma szansę na zupełnie prawidłowy rozwój ruchowy i całkowite zapobieżenie niepełnosprawności.

Jakie skale oceny efektywności leczenia stosuje się w przypadku SMA i czy istnieje system, który je monitoruje?

Jest kilka skal powszechnie używanych w ocenie stanu pacjentów ze SMA. Są one dostosowane do wieku chorych i ich stanu. Do oceny niemowląt służy skala CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) i HINE (*Hammersmith Infant Neurological Examination*). Są one również używane w badaniu pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. Skala HFSME (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA*) jest z kolei przydatna w ocenie pacjentów ze SMA typu 2 i 3, z mniej zaawansowanymi objawami. Polski program leczenia SMA finansowany przez NFZ wymaga zastosowania tych właśnie skal do oceny stanu funkcjonalnego pacjentów przed terapią i w jej trakcie. Wyniki wpisywane są do SMPT.

W sierpniu 2020 r. nusinersen został podany dziecku w pierwszej dobie życia, to pierwszy taki przypadek w Polsce. Jakiego efektu terapeutycznego można się spodziewać przy tak wczesnym podaniu leku?

Lek podany wcześniej, najlepiej jeszcze przed wystąpieniem objawów choroby, hamuje ją na etapie przedobjawowym. Mamy na to dowody w postaci badań naukowych NURTURE, które wskazują, że istnieje duża szansa na zapewnienie dzieciom prawidłowego rozwoju ruchowego albo zbliżonego

do prawidłowego, gdybyśmy byli w stanie zidentyfikować pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni przed wystąpieniem objawów. Dotychczas w Polsce identyfikujemy ich tylko w oparciu o występowanie SMA w rodzinie, na podstawie badań prenatalnych. W wielu krajach już działa lub jest uruchamiany program przesiewowy. W Polsce Ministerstwo Zdrowia zapowiedziało wprowadzenie pilotażu badań przesiewowych, które będą prowadzone w Instytucie Matki i Dziecka. Plan jest taki, żeby zidentyfikowane dzieci otrzymały następnie leczenie najbliżej swojego miejsca zamieszkania, czyli w tych ośrodkach, które prowadzą obecnie program. Mam nadzieję, że w najbliższym czasie uda się wdrożyć program przesiewowy, na który wszyscy czekamy.

Jak pani ocenia efekty leczenia u swoich podopiecznych – tych w okresie przedobjawowym i tych, którzy mają już objawy?

Doświadczenia z pacjentami bez objawów mamy bardzo niewielkie. To są pojedyncze dzieci, u których w rodzinie był wcześniej rdzeniowy zanik mięśni, w związku z czym w ciąży wykonano badanie płodu. Tylko na tej podstawie byliśmy w stanie wdrożyć leczenie odpowiednio wcześniej. Bardzo byśmy chcieli mieć takich pacjentów więcej i obserwować, jak fantastycznie się rozwijają. Gdyby ktoś nam pokazał takie dzieci i powiedział, że są chore na SMA, to trudno byłoby w to uwierzyć. Te dzieci biegają, tańczą, świetnie wyglądają. Rdzeniowy zanik mięśni jest chorobą, która nieuchronnie postępuje i nie ma takiej możliwości, żeby się sama zatrzymała czy ustąpiła. Jednak nawet u osób, u których już niestety doszło do zaawansowanych powikłań i które zaczęły chorować przed wdrożeniem programu lekowego, widzimy efekty leczenia nusinersenem. Jest to terapia, która zmienia naturalny przebieg choroby i odmienia życie pacjentów. Dla kogoś, kto ma jeszcze sprawne ręce i jest w stanie posługiwać się komputerem i w ten sposób komunikować ze światem, samo tylko utrzymanie tej funkcji znaczy bardzo wiele. U 20 z 21 chorych leczonych w Centrum Zdrowia Dziecka, którzy zaczęli terapię w momencie, gdy choroba była już bardzo zaawansowana i stan był bardzo ciężki, zauważyliśmy wyraźną poprawę, a u jednego z nich stabilizację choroby. Jeśli leczenie zostanie włączone przed wystąpieniem objawów, będziemy mieli pacjentów chorych, wymagających leczenia, ale bez objawów choroby, czyli bez niepełnosprawności. ■

”

Dla kogoś, kto ma jeszcze sprawne ręce i jest w stanie posługiwać się komputerem i w ten sposób komunikować ze światem, samo tylko utrzymanie tej funkcji znaczy bardzo wiele