

## NEUROLOGIA

## Skuteczność leczenia SMA na podstawie wyników badań

W terapii rdzeniowego zaniku mięśni (*spinal muscular atrophy* – SMA) można osiągnąć ogromny sukces, stosując najnowsze metody leczenia, które w różny sposób prowadzą do zwiększenia ekspresji białka SMN. W ostatnim czasie ukazało się kilka ważnych publikacji podsumowujących osiągnięcia w terapii tej ciężkiej choroby genetycznej.

Eksperci są przekonani, że dzięki dostępnym badaniom klinicznym i obserwacyjnym (*real world evidence* – RWE) możliwy będzie taki dobór terapii dla danego pacjenta, żeby odnosił z niej jak największe korzyści.

**Pierwsza terapia celowana na świecie**

Nusinersen to pierwsza terapia celowana przeznaczona dla pacjentów z SMA. Lek ten jest oligonukleotydem antysensownym wpływającym na splicing genu *SMN2*, a przez to na zwiększenie produkcji białka SMN. Początkowo badania dotyczące skuteczności nusinersenu ukierunkowano na pacjentów z SMA typu 1, o najcięższym fenotypie. Z czasem część badań objęła starszych pacjentów, u których choroba postępuje wolniej.

Jak wskazała prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk, kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UCK Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Ośrodka Eksperckiego Chorób Rzadkich Nerwowo-Mięśniowych ERN EURO-NMD, dorośli z SMA stanowią bardzo liczną grupę. Według danych z rejestru prowadzonego od ponad dekady przez zespół Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach globalnego rejestru TREAT-NMD stanowią oni minimum 50 proc. populacji chorujących na SMA.

– Oznacza to, że w Polsce jest ok. 600 takich osób. Są to przede wszystkim chorzy z tzw. postaciami przewlekłymi SMA2 i SMA3. Niewielką grupę stanowią pacjenci z SMA1, a więc z ostrą postacią o początku w pierwszym półroczu życia. We wszystkich tych postaciach bez leczenia farmakologicznego choroba nieuchronnie postępuje – mówiła ekspertka.

W sierpniu tego roku w międzynarodowym czasopiśmie naukowym „Orphanet Journal of Rare Diseases” w publikacji pt. „Długofalowe obserwacje leczenia nusinersenem w szerokim spektrum nasilenia rdzeniowego zaniku mięśni: doświadczenia w świecie rzeczywistym” ukazały się wyniki polskich badań RWE dotyczących osób młodych i dorosłych z SMA. Zastępują one na uwagę. Badania wykazały, że u osób leczonych nusinersenem dochodzi nie tylko do stabilizacji choroby, którą osiągnęło 100 proc. pacjentów, lecz także do ciągłej poprawy stanu funkcjonalnego, którą od-



Fot. iStockphoto

notowano u 94 proc. badanych. Ponadto terapia jest dobrze tolerowana, a 85 proc. pacjentów fizycznie odczuwa poprawę. Profesor Anna Kostera-Pruszczyk, która jest współautorką badania, wyjaśniła, że obserwacje dotyczyły 120 pacjentów z SMA, głównie osób dorosłych (88 proc.), leczonych nusinersenem przez 30 miesięcy w dwóch polskich ośrodkach: Warszawskim Uniwersytecie Medycznym i Szpitalu Specjalistycznym im. Ludwika Rydygiera w Krakowie. Po tym okresie obserwacji



U osób leczonych nusinersenem dochodzi nie tylko do stabilizacji choroby, którą osiągnęło 100 proc. pacjentów, lecz także do ciągłej poprawy stanu funkcjonalnego, którą odnotowano u 94 proc. badanych

w skali HFMSSE zaobserwowano wzrost sprawności o 5,1 punktu, a w teście CHOP-INTEND o 5,59 punktu (w 26. miesiącu obserwacji). Średni wynik RULM poprawił się o 1,96 punktu w 30. miesiącu.

– Pokusiliśmy się o rozszerzenie w stosunku do wymagań NFZ oceny w skalach funkcjonalnych oraz o ocenę subiektywną efektu leczenia dokonaną przez samych pacjentów. Wyniki są bardzo dobre. Nasi pacjenci, również chorujący bardzo ciężko, z zaawansowanym niedowładem w momencie rozpoczęcia leczenia, uzyskują znamienne klinicznie poprawę. Co bardzo ważne – poprawa ta narasta z czasem, staje się coraz wyraźniejsza z każdym kolejnym podaniem leku. Rozpoczynając leczenie, wiedzieliśmy, że zatrzymanie postępu choroby będzie dużym sukcesem. Teraz widzimy, że leczenie przynosi jeszcze lepsze efekty. Dotyczy to zarówno ocen w skalach „całościowych”, odnoszących się do funkcji wielu grup mięśni, jak i w skali oceniającej funkcję kończyn górnych, a w przypadku chodzących pacjentów z SMA również dystansu pokonywanego w czasie 6 minut – podała prof. Anna Kostera-Pruszczyk.

Ekspertka tłumaczyła, że decyzje dotyczące rejestracji leków podejmowane są na podstawie danych z badań klinicznych, z reguły prowadzonych w wąsko zdefiniowanych grupach pacjentów, dość jednorodnych co do wieku i stopnia zaawansowania choroby. – Badania typu RWE pozwalają ocenić skuteczność i bezpieczeństwo w szerokiej grupie chorych, zwykle odzwierciedlających całą bardzo zróżnicowaną populację, jak w przypadku naszego badania. Takie obserwacje poszerzają naszą wiedzę, a także pokazują realną wieloletnią korzyść z nowatorskich terapii – wyjaśniła.

– Przyczyną, że z jednej strony widzieliśmy wszystkie sukcesy naszych pacjentów i cieszyły nas one na co dzień, ale z drugiej podsumowanie gromadzonych przez lata wyników całej lezonej przez nas grupy chorych na SMA było dla nas miłym zaskoczeniem. Szczególnie fakt, że poprawa, czasem najwyraźniejsza w pierwszym roku leczenia, jest możliwa i widoczna także w kolejnych latach kuracji – dodała prof. Anna Kostera-Pruszczyk.

– O tym, jak leczenie zmieniło życie pacjentów, najlepiej opowiadają oni sami. Te



Fot. Patryk Rydyk



prof. Anna Kostera-Pruszczyk: *Dzisiaj, po kilkuletnich obserwacjach, można śmiało powiedzieć, że nusinersen to więcej niż stabilizacja – to ciągła poprawa. Nasze wyniki wydają się lepsze niż te, które uzyskiwano w badaniach klinicznych, a to już jest rzadkość*

relacje zależą od okresu życia i stopnia zaawansowania choroby. Większość naszych dorosłych pacjentów dzięki farmakoterapii realizuje wiele swoich życiowych planów. Te osoby pracują, mają więcej sprawności i energii na zwykłe codzienne czynności, rehabilitację. Niektórzy rozpoczęli studia. Każda z tych historii jest poruszająca i ważna. Dzisiaj, po kilkuletnich obserwacjach, można śmiało powiedzieć, że nusinersen to więcej niż stabilizacja – to ciągła poprawa – podsumowała.

**Leczenie na najwyższym poziomie**

Obecnie oprócz nusinersenu dla polskich pacjentów dostępne są także inne terapie. To sprawia, że możemy się poszczycić jednym z najlepszych na świecie programów leczenia (program B.102): od rejestru, poprzez rejestrację, kwalifikację, po leczenie, a niebawem również rehabilitację. Pacjenci



Fot. PAP/Autor Paweł Supinałak



dr Anna Łusakowska: *Pamiętam pacjentkę, która wjechała na wózku do pokoju, podniosła rękę i samodzielnie zapaliła światło, czego nie mogła robić przez kilka lat. Inna sama napila się herbaty. Chorzy zyskują większą samodzielność*

mają dostęp do wszystkich nowoczesnych leków, a terapię otrzymuje każdy chory, który się do niej kwalifikuje. Podczas konferencji „Długofalowe doświadczenia w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w Polsce: od rejestru po terapię” eksperci omówili osiągnięcia w tej dziedzinie oraz potrzeby i cele na przyszłość. Podsumowali też stan leczenia SMA w Polsce – w latach 2019–2023 w ramach wspomnianego programu z terapii korzystało prawie tysiąc pacjentów z SMA.

Chorzy są włączani do leczenia bez ograniczeń, zgodnie z kolejnością zgłaszania się, bez względu na stopień zaawansowania choroby. Jak podkreśliła prof. Anna Kostera-Pruszczyk, u pacjentów dorosłych również osiąga się dobre rezultaty, co potwierdziły przytoczone powyżej wyniki RWE.

O tym, jak wiele lekarze mają przykładów efektów leczenia dorosłych chorych na SMA, mówiła również dr n. med. Anna Łusakowska z Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, koordynatorka Polskiego Rejestru Pacjentów z SMA.

– Pamiętam pacjentkę, która wjechała na wózku do pokoju, podniosła rękę i samodzielnie zapaliła światło, czego nie mogła robić przez kilka lat. Inna sama napila się herbaty. Chorzy zyskują większą samodzielność. Lepsza wydolność oddechu przekłada się na mniejszą konieczność korzystania z respiratora, a u pacjentów, którzy jeszcze mają dobrą wydolność, jest szansa, że po respirator nie będą musieli sięgać. Poprawia się funkcja połykania i mowy – wyliczała.

Profesor Anna Kostera-Pruszczyk zwróciła uwagę na znaczenie rejestrów w chorobach rzadkich. Są one ważnym narzędziem, które ma na celu nie tylko poznanie epidemiologii, lecz także pozwala na szybkie włączenie terapii, kiedy pojawia się taka możliwość. W naszym kraju działa Polski Rejestr Pacjentów z SMA. – Program leczenia nie ruszyłby tak sprawnie, gdyby nie dane rejestrowe, które zawierały informacje, kim są pacjenci, w której części Polski mieszkają, jakie ośrodki są potrzebne – nie tylko pediatryczne, lecz także dla dorosłych – wskazała.

**Osiągnięcia polskich klinicystów**

Polscy lekarze są w światowej czołówce, jeśli chodzi o diagnostykę i leczenie SMA. Opracowali już kilka publikacji dotyczących wyników leczenia tej choroby w Polsce. Odnosząc się do najnowszego raportu dotyczącego efektywności leczenia chorych na SMA, prof. Anna Kostera-Pruszczyk zaznaczyła, że obserwowane efekty terapeutyczne wynikają w dużej mierze z tego, że lek jest podawany coraz wcześniej. Wczesniejsze leczenie łączy się z lepszymi rezultatami. – Na podkreślenie zasługuje fakt, że nasze wyniki wydają się lepsze niż te, które uzyskiwano w badaniach klinicznych, a to już jest rzadkość. Najbardziej cieszą nas wstępne dane dotyczące leczenia pacjentów w fazie przedobjawowej. U większości z nich jesteśmy w stanie uzyskać niemal bezobjawowy obraz choroby – mówiła ekspertka.

Marzena Sygut