

NEUROLOGIA

Leczenie SMA – jesteśmy na podium Europy

Rdzeniowy zanik mięśni (*spinal muscular atrophy* – SMA) to jedna z chorób rzadkich, których leczenie jest prowadzone w Polsce w sposób modelowy. Chorzy mają dostęp do diagnostyki, w tym przesiewu noworodkowego, wszystkich zarejestrowanych na świecie terapii, także najnowszej – genowej, oraz do opieki koordynowanej. – *Jesteśmy wdzięczni Ministerstwu Zdrowia – mówią eksperci. – I mamy nadzieję, że uda się spełnić jeszcze kilka niezaspokojonych potrzeb pacjentów – dodają.*

– *Jeśli chodzi o opiekę nad pacjentami z SMA, jesteśmy na podium Europy, co napawa nas ogromną dumą. Po bardzo długim okresie oczekiwania na leki, na opiekę koordynowaną, na przesiew noworodkowy – w tej chwili wszystko udało się nam uzyskać – stwierdza prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, kierownik Kliniki Neurologii Rozwojowej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, przewodnicząca Towarzystwa Neurologii Dziecięcej. – Dzięki temu, że wszystkie noworodki po urodzeniu są poddawane badaniom w kierunku SMA, możemy wykryć chorobę, zanim jeszcze pojawią się objawy, i natychmiast włączyć leczenie. Już dzisiaj znakomitą większość pacjentów, bo 95–96 proc., identyfikujemy właśnie dzięki przesiewowi. To ogromnie ważne, ponieważ w tej jednostce chorobowej liczy się czas – im wcześniej zostanie zastosowana indywidualnie dobrana terapia, tym większa będzie jej skuteczność – dodaje.*

Jak tłumaczy specjalistka, od 2022 r. refundowane są dwie kolejne, po nusinersenie, terapie lekowe – genowa i doustna.

– *Lekarze mogą walczyć w zależności od potrzeb pacjenta indywidualnie dobrać najlepszy dla niego preparat. Dzięki temu, że w Polsce są ośrodki, które prowadzą duże grupy pacjentów, mamy dostęp do badań klinicznych nad zupełnie nowymi cząsteczkami, które być może będą w stanie dodatkowo poprawić życie chorych. Nie jest to pewnie zbyt profesjonalne powiedzenie, ale możemy odtrącić sukces, jeśli chodzi o leczenie SMA. Dzięki temu myślimy z optymizmem, że to, co jeszcze się nie udało, na pewno z dobrą wolą nas wszystkich osiągniemy – mówi prof. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska.*

Szerokie spektrum objawów klinicznych SMA

Rdzeniowy zanik mięśni należy do chorób nerwowo-mięśniowych i jest wynikiem wady genetycznej – mutacji w genie *SMN1*, odpowiedzialnym za powstawanie białka niezbędnego do przeżycia neuronów motorycznych. Choroba ta polega na osłabieniu

mięśni i ich stopniowym zanikaniu. Proces spowodowany jest przez obumieranie neuronów ruchowych, które odpowiadają za pracę mięśni (przekazują impulsy z mózgu do mięśni).

U osoby zdrowej *SMN1* to gen główny, który koduje białko SMN – wytwarza ok. 90 proc. funkcjonalnego SMN, natomiast *SMN2* („gen zapasowy”) – ok. 10 proc. U osób z SMA gen *SMN1* jest wadliwy, a sprawny gen *SMN2* produkuje niewystarczające ilości białka. Liczba kopii genu *SMN2* jest ważnym modyfikatorem fenotypu i od niej w dużej mierze zależy, jak szybko choroba będzie postępowała oraz czy jej przebieg będzie ciężki czy łagodny. Od liczby posiadanych kopii genu *SMN2* zależy, jak dużo białka SMN jest produkowane w organizmie. Im większa liczba kopii, tym więcej białka, czyli większa szansa na lepszy przebieg choroby.

U niektórych pacjentów objawy SMA pojawiają się niedługo po urodzeniu, u innych występują dopiero w wieku dojrzałym. Największe zagrożenia w przebiegu SMA stanowią: osłabienie mięśni oddechowych oraz gardła i przełyku, osłabienie mięśni tułowia i postępujące skrzywienie kręgosłupa.

Jak tłumaczy prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk, neurolog, neurolog dziecięcy, kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, choć SMA jest spowodowany brakiem jednego genu, choroba u różnych osób może przebiegać z różnicami, znacznie spektrum objawów klinicznych. *SMA1* (50 proc.) charakteryzuje się wczesnym początkiem, w okresie niemowlęcym. Bez leczenia dzieci z *SMA1* umierały przed końcem 2. roku życia z powodu niewydolności oddechowej. *SMA2* (30 proc.) sprawia, że pacjenci nie są w stanie samodzielnie chodzić. Potrafią siedzieć, ale często tę umiejętność później tracą. Do *SMA3* (z podziałem na *SMA3A* – 10 proc. i *3B* – 9 proc.) zalicza się dzieci, które zaczęły chodzić samodzielnie, ale większość życia spędzają na wózku inwalidzkim z bardzo ograniczonym zakresem ruchu z powodu niedowładów. *SMA4* występuje u poniżej 1 proc. chorych.



Fot. gumed.edu.pl

„ prof. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska: *Dzisiaj znakomitą większość pacjentów, bo 95–96 proc., identyfikujemy dzięki przesiewowi. To ogromnie ważne, ponieważ im wcześniej zostanie zastosowana indywidualnie dobrana terapia, tym większa będzie jej skuteczność*

Pacjenci w Polsce mają dostęp do trzech zarejestrowanych leków na SMA

W Polsce nosicielem mutacji genu *SMN1* jest jedna na 30–50 osób w populacji. Częstość występowania SMA wynosi 1 : 7400 urodzeń. W naszym kraju choruje ponad tysiąc osób. W zintegrowanym programie lekowym, który obejmuje całą populację chorych, mają oni dostęp do trzech zarejestrowanych leków: nusinersenu, risdiplamu, onasemnogenu abeparwówek. Nusinersen składa się z syntetycznych nukleotydów, które przenikają do wnętrza neuronów ruchowych, gdzie „łączą się” z genem *SMN2*. Dzięki temu ulega on częściowej naprawie i zaczyna kodować ok. 40 proc. większą ilość białka SMN, co zazwyczaj hamuje degenerację motoneuro-

nów. Wlewy do kanału kręgowego przeprowadza się raz na 4 miesiące (na początku części). Lek jest zarejestrowany od 2019 r. – *Refundacja nusinersenu zrewolucjonizowała leczenie SMA. Obserwujemy naszych pacjentów bardzo starannie, także osoby dorosłe, i widzimy, że nawet w zaawansowanych okresach choroby po podaniu leku ich stan zdrowia się poprawia – ocenia prof. Anna Kostera-Pruszczyk.*

Risdiplam ma działanie ogólnoustrojowe, znacząco zwiększa poziom białka SMN we wszystkich tkankach organizmu. Lek dostępny (w postaci syropu) przyjmowany jest codziennie przez pacjentów na przykład z dużymi skoliozami, którym nie można podać dokanalowo nusinersenu. W Polsce jest dostępny od 2022 r.

Onasemnogen abeparwówek (refundowany od września 2022 r.) to pierwsza i jedyna wysoce innowacyjna terapia genowa w leczeniu SMA, działająca bezpośrednio na genetyczną przyczynę choroby: zastępuje wadliwy gen *SMN1*, przywracając wytwarzanie białka SMN. W polskim programie lekowym była wyjściowo zarezerwowana dla pacjentów w pierwszym półroczu życia, u których zdiagnozowano SMA w ramach rządowego programu badań przesiewowych noworodków. W kwietniu 2024 r., po pozytywnych opiniach ekspertów klinicznych, Ministerstwo Zdrowia zdecydowało o rozszerzeniu dostępu do terapii genowej o pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani w ramach badań przesiewowych i otrzymali nusinersen lub risdiplam ze względu na przeciwwskazania do terapii genowej, po ustąpieniu tych przeciwwskazań, a także o pacjentów, którzy zostali włączeni do programu lekowego przed 1 września 2022 r. Terapia genowa onasemnogenem abeparwówek została zastosowana w leczeniu ponad 4000 pacjentów z SMA na świecie. W ramach programu lekowego do czerwca 2024 r. onasemnogen abeparwówek (Zolgensma*) otrzymało 43 pacjentów z SMA w Polsce.

Trwają nowe badania nad kolejnymi terapiami dla osób z SMA, m.in. nad możliwością politerapii.

– *Polskie dzieci z SMA mają dostęp do wszystkich trzech zarejestrowanych terapii.*

Rodzice najczęściej jednak wybierają podawaną raz w życiu terapię genową. Dzięki niej organizm pacjenta zaczyna wytwarzać białko SMN, co zatrzymuje rozwój choroby. Terapia ta jest najskuteczniejsza, jeśli zostanie zastosowana, zanim pojawią się objawy – tłumaczy prof. Anna Kostera-Pruszczyk. Wczesne podanie leku w jednorazowym wlewie dożylnym to szansa na dłuższe życie, poprawa jakości życia pacjenta i zmniejszenie kosztów dla systemu wynikających z długoterminowej opieki medycznej przez następne lata.

Terapia genowa przywraca wytwarzanie białka SMN

Terapia genowa działa na przyczynę choroby. Polega na dostarczeniu za pomocą wektora AAV9 do jąder komórkowych pacjenta prawidłowej kopii genu *SMN1*, co przywraca wytwarzanie białka SMN. Co ogromnie ważne, jest to terapia, którą podaje się jednorazowo we wlewie dożylnym, dzięki czemu unika się trudności i ewentualnych zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić przy punkcji lędźwiowej. Procedura zajmuje godzinę. Ma też największy efekt działania, który występuje już w pierwszym miesiącu od iniekcji. Efekt utrzymuje się przez całe życie, ponieważ transgen produkuje białko, a zatem pacjent jest cały czas leczony.

Podanie leku zdecydowanie poprawia funkcje motoryczne pacjentów, co pokazują wyniki badań klinicznych. Dzieci otrzymujące tę terapię osiągają kamienie milowe rozwoju ruchowego porównywalnie ze zdrowymi rówieśnikami.

Jak zauważa prof. Anna Kostera-Pruszczyk, ogromnie ważny jest wiek pacjenta w momencie podania terapii i jego wyjściowy stan.

– *Widzimy tu bardzo wyraźną zależność. Jeśli leczenie zostanie włączone w okresie przedobjawowym, jest zdecydowanie skuteczniejsze, nawet jeśli dziecko rodzi się z ciężkim fenotypem – tłumaczy specjalistka.*

Jak twierdzą lekarze, terapia genowa jest najczęściej wybieraniem przez rodziców sposobem leczenia dzieci we wczesnym okresie SMA.

– *O tym, jaki rodzaj terapii podać choremu, decydują lekarz prowadzący oraz rodzice. Nie jest tak, że jakaś terapia jest gorsza czy lepsza. Z reguły podajemy terapię genową dzieciom z przesiewu, ale nie zawsze – wszystko zależy od pacjenta. Dziecko, które chcemy leczyć w ten sposób, musi spełniać określone kryteria, na przykład nie może mieć przeciwciał przeciwko adenowirusom. Czasami są przeciwwskazania do takiej te-*



Fot. Paryk Bystryk

„ prof. Anna Kostera-Pruszczyk: *Polskie dzieci z SMA mają dostęp do wszystkich trzech zarejestrowanych terapii. Rodzice najczęściej jednak wybierają podawaną raz w życiu terapię genową. Dzięki niej organizm pacjenta zaczyna wytwarzać białko SMN, co zatrzymuje rozwój choroby*

– *Widzimy tu bardzo wyraźną zależność. Jeśli leczenie zostanie włączone w okresie przedobjawowym, jest zdecydowanie skuteczniejsze, nawet jeśli dziecko rodzi się z ciężkim fenotypem – tłumaczy specjalistka.*

– *Widzimy tu bardzo wyraźną zależność. Jeśli leczenie zostanie włączone w okresie przedobjawowym, jest zdecydowanie skuteczniejsze, nawet jeśli dziecko rodzi się z ciężkim fenotypem – tłumaczy specjalistka.*

SMA – co jeszcze możemy poprawić w leczeniu?

– *Pojawia się dyskusja wśród neurologów, w jaki sposób najlepiej leczyć pacjentów, którzy mają cztery kopie genu SMN2. Teoretycznie dzieci rodzące się z czterema kopiami genu mają najłagodniejszy przebieg choroby, ale te kopie nie wystarczają, żeby utrzymać dobrą funkcję ruchową przez całe życie. Objawy mogą wystąpić później, nie wiadomo jednak, kiedy się pojawią i jak*

bardzo będą nasilone. Czy strategia wyciekająca, która do tej pory proponowaliśmy pacjentom z dotychczasowymi zaleceniami, jest najlepsza? Być może powinniśmy zarejestrować terapię genową także w ich przypadku. Wiedza się rozwija, powinniśmy pewne rzeczy od czasu do czasu weryfikować – stwierdza prof. Anna Kostera-Pruszczyk.

Profesor Maria Mazurkiewicz-Beldzińska potwierdza, że dla pacjentów z czterema kopiami przeznaczona jest na razie tylko jedna terapia – nusinersen podawany dokanalowo.

– *Terapia genowa jest obecnie przeznaczona dla pacjentów z maksymalnie trzema kopiami. Dzieje się tak na całym świecie. Uważamy jednak, że w tych przypadkach terapia genowa także byłaby świetnym rozwiązaniem. Pacjenci z czterema kopiami według naszych osądów są grupą, która najbardziej skorzysta na terapii genowej. Choroba w ich przypadku ma potencjalnie najłagodniejszy przebieg, więc mamy największe szanse, że po otrzymaniu terapii genowej nigdy nie zachorują – tłumaczy.*

Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych wystąpiło do minister zdrowia o pozwolenie na stosowanie terapii genowej u chorych z czterema kopiami, a przede wszystkim na jej refundację poza wskazaniami.

– *Mamy bardzo solidne dane i dowody naukowe, że taka terapia jest skuteczna także w tym wskazaniu. Jako towarzystwo naukowe mamy więc prawo wystąpić do ministerstwa z tą prośbą. Dzięki takiej procedurze udało się nam wprowadzić niezarejestrowane leki dla dzieci z rzadkimi zespołami padaczkowymi. Teraz mamy nadzieję, że dla pacjentów z czterema kopiami terapia genowa również zostanie zaakceptowana – podkreśla prof. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska.*

– *Nie chciałabym, żeby ludzie odnieśli wrażenie, że nam [lekarzom opiekującym się*

chorzymi na SMA – przyp. red.] jest ciągle mało, że jeszcze tego czy tamtego chcemy i nigdy nie mamy dość. Proszę mi wierzyć, że opieka nad pacjentem z chorobą rzadką jest bardzo dynamicznym procesem. Patrzymy na dziecko, które 20 czy 10 lat temu wyglądałoby zupełnie inaczej, gdyby nie było leczone, a teraz wielokrotnie jest osobą o prawie zdrowym fenotypie. Zależy nam więc, by wszystkie dzieci miały dostęp do wszystkich możliwych terapii i otrzymały równe szanse. Nie jest to jednak narzekanie. Jak podkreślam od początku – możemy w Polsce być dumni z naszych osiągnięć i mamy wszelkie podstawy do tego, żeby się cieszyć, że SMA w naszym kraju jest leczony w tak dobry sposób – podsumowuje ekspertka.

Kolejną wciąż nie w pełni zaspokojoną potrzebą, nad którą warto się pochylić, jest zapewnienie lepszej opieki koordynowanej pacjentom z SMA. Mogłoby być więcej ośrodków dla dorosłych, ponieważ dzięki coraz lepszemu leczeniu, jakie można im zaoferować, pacjenci dorastają i będą trafiali pod opiekę ośrodków dla dorosłych. Jak twierdzą eksperci, warto zwiększyć ich liczbę, ponieważ istnieją niewralgiczne punkty na mapie Polski, gdzie są one bardzo przeciążone. Ważne jest też, żeby znalazły się we wspólnej sieci, dzięki czemu możliwa byłaby lepsza wymiana informacji i tym samym sprawniejsza opieka nad chorymi.

Patrząc na intensywne prace w obszarze chorób rzadkich w Ministerstwie Zdrowia, nad którymi czuwa wiceminister Urszula Demkow, można mieć nadzieję, że wszystkim zmierza w dobrą stronę i pacjenci z chorobami rzadkimi mają ogromne szanse na dostęp do najlepszych metod leczenia. Na mapie Polski pojawi się też więcej wyspecjalizowanych ośrodków, dzięki którym chorzy zostaną objęci systemową opieką na najwyższym poziomie.

Dorota Mirska



Fot. Shutterstock