

PERORALNA PRIMJENA LIJEKA - ISKORAK U LIJEČENJU SPINALNE MIŠIĆNE ATROFIJE

DRAGICA BEŠTAK, DRAŽENKA TOMLJENović*

Spinalna mišićna atrofijska (SMA) je autosomno recesivna, progresivna degenerativna bolest uzrokovana mutacijom gena SMN1 na kromosomu 5q. Djelotvorno zbrinjavanje bolesnika i utjecaj standardiziranog terapijskog pristupa radi postizanja bolje kakvoće života zahtijeva multidisciplinarni terapijski pristup i koordinaciju velikog broja stručnjaka raznih specijalnosti. Rana primjena neinvazivne ventilacije i aparata za potpomognuto iskašljavanje te ortopedski pristup rješavanju skolioze, značajno povoljno utječu na prirodni tijek bolesti. Uspješan ishod terapijskih postupaka započinje ranom primjenom modificirajuće genetičke i genske terapije. Protusmjerni oligonukleotid nusinersen i mala molekula (risdiplam) usmjereni su na uključivanje egzona 7 u SMN2 mRNK te stvaranja stabilnog i funkcionalnog proteina, a genska terapija (onasemnogen abeparvovec) nadomjesna je terapija mutiranog gena SMN1. Rezultati primjene nusinersena upućuju na to da je napredak na testovima motoričkih funkcija najznačajniji u prvim 6-12 mjeseci primjene, osobito za SMA 1, uz dobru podnošljivost i s malim brojem nuspojava. Rana primjena modificirajuće terapije povezana je s promjenom prirodnog tijeka i ishoda bolesti u smislu zaustavljanja njene progresije i napretka u razvoju. Zasad nema međunarodno prihvaćenih kriterija za uključivanje bolesnika u gensku i genetičku terapiju prema tipovima, dobi, trajanju bolesti i ovisnosti o trajnoj mehaničkoj ventilaciji. Potrebna su dodatna ispitivanja radi procjene učinkovitosti terapije, temeljem procjene motoričkih funkcija i stupnjeva motoričkog razvoja, terapijskog „prozora“, procjene ishoda pomoću biomarkera bolesti, trajanja liječenja, doze lijeka, nuspojava vezanih za dugotrajnu primjenu i ishoda terapije, ponajprije učinka na poremećaje ventilacije i gutanja, učinka na razvoj skolioze, kognitivnog razvoja, rasta i autonomnih funkcija te procjene objektivnosti ljestvica za procjenu motoričkih funkcija.

Deskriptori: SPINALNA MIŠIĆNA ATROFIJA, DJECA, TERAPIJA

Uvod

Peroralna primjena lijeka na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb provodi se od 2021. godine. Studije koje se pro-

vode o učinkovitosti lijeka i poboljšanju zdravstvenog stanja djece, pokazuju da je sposobnost gutanja i hranjenja zadržana kod većine djece, poboljšana je mogućnost sjedenja, a broj hospitalizacija je značajno manji. Istraživanja su pokazala da je djelotvornost lijeka i jednostavnost primjene uveliko poboljšala zdravstveno stanje djece koja boluju od SMA. Djelotvornost lijeka s aktivnom tvari risdiplam, za liječenje bole-

*Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Dragica Beštak, mag. med. tech.
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
E-mail: dbestak@kbc-zagreb.hr

snika oboljelih od SMA s nastupom u dojenačkoj dobi (SMA tipa 1) i SMA s kasnijim nastupom (SMA tipa 2 i 3) ocjenjivala se u dvama pivotalnim kliničkim ispitivanjima nazvanima FIREFISH i SUNFISH. Istraživanjem je obuhvaćeno 15 zemalja uključujući i Hrvatsku.

Firefish studija

Ispitivanje FIREFISH otvoreno je dvodijelno ispitivanje u kojem se ispituju djelotvornost, sigurnost, farmakokinetika i farmakodinamika lijeka Evrysdi u bolesnika koji imaju simptomatski SMA tipa 1 (svi su bolesnici imali genetički potvrđenu bolest i 2 kopije gena SMN2). Prvi dio ispitivanja FIREFISH bio je dizajniran kao dio za utvrđivanje doze. U drugom, potvrđnom dijelu ispitivanja ocjenjivala se djelotvornost lijeka koji ima aktivnu tvar risdiplam. Bolesnici iz prvog dijela nisu sudjelovali u drugom dijelu. Ključna mjera procjene djelotvornosti bila je sposobnost sjedenja bez potpore tijekom najmanje 5 sekundi nakon 12 mjeseci liječenja, a mjerila se 22. stavkom podljestvice za ocjenu grube motoričke funkcije, koja je dio trećeg izdanja Bayleyevih ljestvica za ocjenu razvoja dojenčadi i male djece (engl. Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition, BSID-III).

Rezultati firefish studije

U drugi dio FIREFISH ispitivanja uključen je 41 bolesnik koji je imao SMA tipa 1. Medijan dobi pri nastupu kliničkih znakova i simptoma SMA tipa 1 iznosio je 1,5 mjeseci (raspon: 1,0 - 3,0 mjeseca), 54% ispitanika bilo je ženskog spola, 54% njih bili su bijelci, a 34% Azijci. Medijan dobi pri uključivanju u ispitivanje iznosio je 5,3 mjeseca (raspon: 2,2 - 6,9 mjeseci), a medijan vremena između nastupa simptoma i primjene prve doze 3,4 mjeseca (raspon: 1,0 - 6,0 mjeseci). Na početku je medijan rezultata na testu za dojenčad s neuromi-

šićnim poremećajima Dječje bolnice u Philadelphiji (engl. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CHOP INTEND) iznosio 22,0 boda (raspon: 8,0 - 37,0), dok je medijan rezultata za modul 2 Hammersmith neurološkog testa za dojenčad (engl. Hammersmith Infantile Neurological Examination Module 2, HINE 2) iznosio 1,0 bod (raspon: 0,0 - 5,0).

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su nakon 12 mjeseci liječenja bili sposobni sjediti bez potpore tijekom najmanje 5 sekundi (22. stavka BSID III podljestvice za ocjenu grube motoričke funkcije). Rezultati Firefish (drugi dio ispitivanja) su pokazali da je 39/41 postiglo primarne ciljeve studije nakon 12 mjeseci: djece su bila živa, 73% kontroliralo je držanje glave, 22% je sjedilo samostalno, 31% se rolalo u stranu a 4,9% je moglo stajati uz pridržavanje i 2% je moglo hodati samostalno. 95% je moglo gutati i prije kliničkog ispitivanja i po završetku ispitivanja (36/38) i 89% bolesnika hranjenih peroralno prije kliničkog ispitivanja zadržali su tu sposobnost i postigli su stupnjeve motoričkog razvoja - što bolesnici u prirodnom tijeku bolesti ne postižu. U 24. mjesecu je 44% bolesnika steklo sposobnost sjedenja bez potpore tijekom 30 sekundi (26. stavka BSID III ljestvice). Bolesnici su postavili postizati dodatne motoričke funkcije prema rezultatima testa HINE-2: 80,5% moglo se prevrtati, dok je 27% bolesnika ispunilo mjerilo za stajanje (12% ih je podržavalo vlastitu težinu, a 15% stajalo bez potpore). Neliječeni bolesnici sa SMA s nastupom u dojenačkoj dobi nikad ne bi stekli sposobnost sjedenja bez potpore, a očekuje se da bi svega njih 25% preživjelo dulje od 14 mjeseci bez trajne ventilacije.

Sunfish studija

Ispitivanje SUNFISH dvodijelno je multicentrično ispitivanje u kojem se ispituju djelotvornost, sigurnost, farmakokine-

tika i farmakodinamika lijeka s aktivnom tvari risdiplam u bolesnika u dobi od 2 do 25 godina koji imaju SMA tipa 2 ili tipa 3. Prvi dio ispitivanja bio je eksploracijski i usmjeren na utvrđivanje doze, dok je drugi dio bio randomiziran, dvostruko slijep, placebom kontroliran potvrdni dio. Bolesnici iz prvog dijela nisu sudjelovali u drugom dijelu. Primarna mjera ishoda bila je promjena rezultata na ljestvici za mjerenje motoričke funkcije od 32 stavke (engl. Motor Function Measure 32, MFM32) nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost. MFM32 omogućuje ocjenjivanje širokog raspona motoričke funkcije kod bolesnika s različitim kliničkim slikama SMA. Ukupan MFM32 rezultat izražava se kao postotak (raspon: 0 - 100) maksimalnog mogućeg rezultata, pri čemu viši rezultati ukazuju na bolju motoričku funkciju.

Rezultati sunfish studije

Drugi dio ispitivanja SUNFISH randomiziran je, dvostruko slijepi, placebom kontrolirani dio koji se provodi u 180 nepokretnih osoba oboljelih od SMA tipa 2 (71%) ili tipa 3 (29%). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje lijeka risdiplam u terapijskoj dozi (vidjeti dio 4.2) ili placebo. Randomizacija je bila stratificirana prema dobnoj skupini (2, 5, 6, 11, 12, 17, 18, 25 godina).

Medijan dobi bolesnika na početku liječenja iznosio je 9,0 godina (raspon: 2 - 25 godina), dok je medijan vremena između nastupa prvih simptoma SMA i prvog liječenja iznosio 102,6 (1 - 275) mjeseci. Sveukupno je pri uključivanju u ispitivanje 30% ispitanika bilo u dobi od 2 do 5 godina, njih 32% bilo je u dobi od 6 do 11 godina, 26% ih je bilo u dobi od 12 do 17 godina, a 12% ispitanika bilo je u dobi od 18 do 25 godina. Od 180 bolesnika uključenih u ispitivanje, njih 51% bilo je ženskog spola, 67% bili su bijelci, a 19% Azijci. Na početku je 67% bolesnika imalo skoliozu (32% bolesnika imalo je tešku skoliozu).

Bolesnicima je srednja vrijednost početnog MFM32 rezultata iznosila 46,1, dok im je rezultat prema revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. Revised Upper Limb Module, RULM) iznosio 20,1. Početne demografske značajke bile su ujednačene između skupine liječene lijekom i one koja je primala placebo, uz izuzetak skolioze (koju je imalo 63% bolesnika u skupini liječenoj lijekom i 73% onih u skupini koja je primala placebo).

Primarna analiza za drugi dio ispitivanja SUNFISH - analiza promjene ukupnog MFM32 rezultata nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost - pokazala je klinički važnu i statistički značajnu razliku između bolesnika liječenih lijekom i onih koji su primali placebo.

Nakon završetka 12 mjesecnog razdoblja liječenja 117 bolesnika nastavilo je primati lijek koji sadrži aktivnu tvar risdiplam. U trenutku provedbe 24 mjesecne analize, u tih bolesnika koji su primali lijek tijekom 24 mjeseca sveukupno je zabilježeno održano poboljšanje motoričke funkcije između 12. i 24. mjeseca. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti iznosila je 1,83 (95% CI: 0,74; 2,92) za MFM32 te 2,79 (95% CI: 1,94; 3,64) za RULM.

Zaključak

Rano prepoznavanje kliničkih znakova, novorođenački probir i rana genetička dijagnoza, primjena ciljane terapije koja modificira tijek bolesti, redovito multidisciplinarno timsko praćenje i liječenje poremećaja disanja, ortopedskih i gastroenteroloških komplikacija bolesti, kao i rani početak tranzicijskog razdoblja, neizostavan su dio skrbi o bolesnicima sa SMA. Radi unapređenja zbrinjavanja i njege bolesnika, kao i standardizacije skrbi o njima, značajna je kontinuirana evaluacija kriterija za uključivanje i prekid modificirajuće terapije te individualni pristup svakom bolesniku i poticanje osnivanja i redovitog

obnavljanja registra bolesnika s neuromuskularnim bolestima s podacima vezanim za ishod liječenja na nacionalnoj razini i u različitim zemljama širom svijeta, te njihovo međusobno povezivanje i suradnja.

Paradigma u liječenju u zadnjih nekoliko godina značajno se promijenila u korist bolesnika koji boluju od spinalne mišićne atrofije. Osim lijeka koji se aplicira intratekalno postoji i peroralna primjena lijeka te genska terapija. Nadalje, realiziran je i metabolički probir na SMA koji će uveliko pridonijeti liječenju bolesnika. U KBC-Zagreb od 01. 03. 2023. godine započinje novorođenački probir. U probir su uključena sva rođilišta u Hrvatskoj koja dostavljaju uzorak kapilarne krvi u metabolički laboratorij KBC-a Zagreb.

Literatura

1. Barišić N. i suradnici. Paediatr Croat. 2020; 64: 236-51.
2. Evrysdi. Sažetak opis svojstava lijeka. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.13112/PC.2020.36> Reference. Pristupljeno: 10.2.2023.
3. Darras et al. N Engl J Med 2021; 385: 427-35.
4. Mercuri E. Et al. Lancet Neurol 2022; 21: 42-52.

Summary

ORAL APPLICATION OF MEDICINE ADVANCES IN THE TREATMENT OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Dragica Beštak, Draženka Tomljenović

Spinal muscular atrophy is an autosomal recessive, progressive degenerative disease caused by mutation of the SMN1 (survival of motor neuron 1) gene on chromosome 5q. Effective patient care and success of standardized therapeutic approaches taken to achieve better quality of life require multidisciplinary therapeutic approach and coordination of a large number of specialists. Successful outcome of diagnostic and therapeutic procedures is based on the application of the standardized procedure. It begins with early recognition of clinical signs and symptoms, as well as the risk of complications. Early application of non-invasive ventilation and cough assist device together with orthopaedic approach to scoliosis significantly alter the natural course of the disease. Antisense oligonucleotide (AON) nusinersen and small molecules are directed to enhancing inclusion of exon 7 in SMN2 mRNA and formation of a stable and functional protein, and gene therapy (onasemnogene AOBEPARVOVEC) is an example of SMN1 gene replacement therapy. Results of treatment with nusinersen show improvement on motor function scales, which is most pronounced in the first 6 to 12 months of therapy in spinal muscular atrophy type I, with good tolerability and safety. Earlier application of modifying therapy for SMA, primarily for type I, may significantly change of the natural course and outcomes of the disease in terms of halting disease progression, as well as establishing progress in motor development. There are currently no strict internationally accepted criteria for inclusion of different genetic or gene therapies in patients according to disease type or duration, patient age and dependence on permanent mechanical invasive ventilation. Additional studies are required to evaluate therapeutic efficacy, therapeutic window, duration of treatment, drug dose, side effects related to long-term use and treatment outcome, preferably effects on ventilation and swallowing, effect on cognitive development, scoliosis, growth and autonomic function, and objectivity of the rating scale for motor functions. In conclusion, early genetic diagnosis, neonatal screening and application of target therapy that modifies the course of the disease, timely monitoring and treatment of respiratory, cardiologic and gastroenterological complications, as well as early onset of the transition period are crucial parts of the care for spinal muscular atrophy patients. In order to improve patient care, it is important to enable treatment possibilities according to standards of care, ongoing evaluation of the criteria for inclusion and termination of modifying therapy, relieving centers for tertiary level of care, reducing the number of disease related hospitalizations and individual access to each patient, along with encouraging the establishment of patient registries for neuromuscular disorders at the national level, as well as in referent countries around the world, and their interconnection and cooperation.

Descriptors: SPINAL MUSCULAR ATROPHY, CHILDREN, THERAPY