

HISTORICKY PRVÁ PERORÁLNA LIEČBA SPINÁLNEJ SVALOVEJ ATROFIE

Koncom marca 2021 Európska lieková agentúra schválila historicky tretiu liečebnú možnosť pre pacientov so spinálnou svalovou atrofiou. Risdiplam je indikovaný pre pacientov s 5q spinálnou svalovou atrofiou typu 1 – 3 alebo s 1 – 4 kópiami SMN2 génu. Veková hranica na liečbu je minimálne 2 mesiace. Najväčšou pridanou hodnotou tejto liečby je, že ide o historicky prvú perorálnu liečbu.

Risdiplam – nová liečebná možnosť pre spinálnu svalovú atrofiu

Chemický názov risdiplamu je 7- (4,7-diazaspiro [2,5] oktán-7-yl) -2- (2,8-dimetylimidazo [1,2-b] pyridazín-6-yl) pyrido-4H- [1,2-a] pyrimidín-4-ón. Risdiplam prešiel relatívne rýchlym klinickým vývojom, od klinického skúšania fázy 1 (január 2016) až po schválenie (august 2020). V tomto období využil viaceré stimuly Európskej liekovej agentúry pre rýchlejší a efektívnejší vývoj liekov: orphan deznáciu, PRIME tzv. priority medicine program určený pre lieky s nenaplnenou medicínskou potrebou, zrýchlenú registráciu orphan centralizovanou procedúrou v celej Európskej únii (150 dní namiesto 210 dní).

Dôvod je jednoduchý. Hoci vo svete existujú 2 liečebné možnosti pre pacientov so spinálnou svalovou atrofiou, v tejto oblasti je stále silná nenaplnená medi-

cínska potreba. Počet pacientov, pre ktorých neexistuje liečba, je naďalej veľký. Práve táto nová liečebná možnosť je pre tých, ktorí sa doposiaľ liečiť nemohli. Ide najmä o pacientov, ktorým skolióza chrbtice neumožňovala aplikáciu antisense oligonukleotidu – nusinersenu resp. z iných dôvodov nemohli užívať onasemnogén abeparvovek. Onasemnogén abeparvovek je určený pre pacientov s 5q SMA bielikou mutáciou, s maximálne 3 kópiami SMN 2 génu resp. hmotnosťou < 21 kg.

Čo je to spinálna svalová atrofia?

Spinálna svalová atrofia je genetické, autozomálne recesívne dedičné ochorenie. Vyznačuje sa nedostatkom SMN – proteínu – proteínu potrebného na prežitie alfa motorických neurónov. Približne 95 % SMA je spôsobených chybou v SMN 1 proteíne na géne 5q. Choroba sa klasifikuje na základe klinickej závaž-

nosti, výsledkov genetického vyšetrenia a času nástupu (tabuľka).

Ide o chronické, invalidizujúce a život ohrozujúce ochorenie. Toto ochorenie spôsobuje postupnú atrofiu svalov, najmä dýchacích. Spinálna svalová atrofia postihuje približne 0,4 z 10 000 ľudí v Európskej únii (EÚ). Pre približenie: v Európe bolo medzi rokmi 2011 a 2015 geneticky diagnostikovaných 4 653 pacientov, iba v roku 2015 bolo diagnostikovaných 992 pacientov. V prepočte to spolu predstavuje 21 000 pacientov so SMA.

Ako risdiplam účinkuje?

Proteín SMN (potrebný pre existenciu spinálnych alfa motoneurónov) môže byť syntetizovaný vďaka dvom génom: SMN1 a SMN2. Kým ten prvý produkuje plne funkčný proteín, ktorý motorické neuróny využívajú, SMN2 gén je tzv. záložný gén. Za normálnych okolností pro-

SMA - SPINÁLNA MUSKULÁRNA ATROFIA

AUGUST - MESIAC POVEDOMIA O SMA

SMA je zriedkavá genetická dedičná nervovo-svalová choroba, ktorá postihuje vôľou ovládané, kostrové svaly. Ročne sa u nás narodí 3 až 5 detí s SMA. Na Slovensku žije 60 až 80 pacientov s SMA. Mnohí z nich sa liečia.

VÝSKYT SMA



1 z 10 000

NARODENÝCH DETÍ

má diagnostikovanú SMA

NAJČASTEJŠIE PREJAVY SMA



Svalová slabosť – svaly chrbta, dýchacie svaly, prehltacie svaly, ...



Postupná strata pohybových schopností lezenie, chodenie



Problémy s prehítaním a jedením, riziko podvýživy



Ortopedické komplikácie – rednutie kostí, skrivenie chrbtice

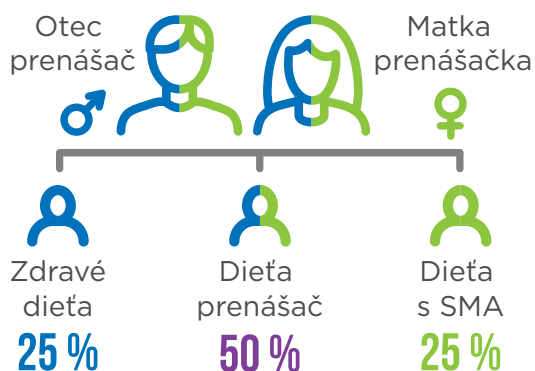


Infekcie dýchacích ciest, zápaly pľúc až zlyhanie pľúc

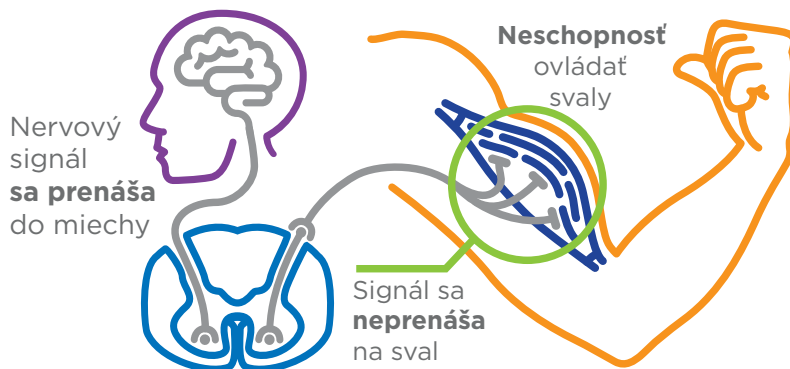


Zlyhanie srdcovo-cievneho systému

AKO SA DEDÍ SMA?



POSTUPNÁ STRATA PRENOSU SIGNÁLU NA SVALY



TYPY SMA SMA 1

Šesť až sedem detí z desiatich, ktorým bola diagnostikovaná SMA 1 trpí tou najzávažnejšou formou. Prejaví sa do niekoľkých týždňov od narodenia dieťaťa. Dieťa nedokáže zdvihnúť hlavu a pohybovo sa ďalej nevyvíja. Bez liečby sa zriedka dožijú 2 rokov.



Prejaví sa do 18 mesiacov veku dieťaťa. Deti s SMA 2 dokážu sedieť, plaziť sa, ale nedokážu chodiť.



Prejaví sa po 18. mesiacoch veku dieťaťa. Pacienti s SMA 3 vedia sedieť, stáť, chodiť. Časom, ako im slabnú svaly, však môžu o tieto pohybové schopnosti prísť.



Je veľmi zriedkavá. Prejavuje sa po 30. roku života, kedy pacient začne postupne strácať pohybové schopnosti. Neovplyvňuje dĺžku života.



1 z 38
NÁRODNÝCH
ALIANCIÍ



9
ROKOV
spolupráce
s pacientami
a odborníkmi



A 22
ORGANIZÁCIÍ
vytvára SAZCH

dukuje minimálne množstvo potrebnej bielkoviny. Aktivitu, resp. efektivitu tohto génu však dokáže ovplyvniť novoregistrované liečivo risdiplam. Svojím pôsobením zvyšuje množstvo funkčného proteínu produkovaného SMN 2 génom a znižuje tak nedostatok proteínu potrebného na prežitie motorických neurónov.

Rozdiel medzi funkčným a nefunkčným SMN proteínom je len v chybnéj aminokyseline. Metódou tzv. splicingu – spájania dokáže risdiplam zabezpečiť, aby táto aminokyselina vo funkčnom SMN proteíne nechýbala. Risdiplam patrí medzi malé molekuly tzv. SMN2 splicing modifikátory. Svojím zásahom do transkripcie na mRNA umožňuje, aby nebol exón 7 vyradený z finálneho transkriptu, ale naopak, implementovaný do finálneho transkriptu. Vznikne tak funkčná SMN bielkovina plnej dĺžky. Väčšie množstvo funkčného SMN proteínu napomáha prežiť väčšiemu množstvu motorických neurónov, ktoré ovládajú priečne pruhované svaly a progresia atrofie sa výrazne spomalí.

Na základe akých dát bol liek registrovaný?

V klinických štúdiách zahŕňajúcich pacientov s SMA s infantilným a neskorým SMA bolo spolu 337 pacientov (52 % žien, z toho 72 % belochov). Užívanie lieku nepresahovalo dobu dlhšiu ako 32 mesiacov, pričom 209 pacientov bolo liečených dlhšie ako 12 mesiacov. Štyridsaťsedem (14 %) pacientov malo 18 rokov a viac, 74 (22 %) malo 12 až 18 rokov, 154 (46 %) malo 2 roky až 12 rokov a 62 (18 %) 2 roky až 2 mesiace.

Z jednej štúdie, do ktorej bolo zapojených 41 dojčiat vo veku od 2 do 7 mesiacov s diagnózou SMA typu 1 (najzávažnejší typ), vyplynulo, že po 12 mesiacoch liečby risdiplomom bolo 29 % dojčiat (12 zo 41) schopných sedieť bez pomoci dlhšie ako 5 sekúnd. V minulých pozorovan-

vaniach dojčiat s diagnózou SMA sa zistilo, že nikdy neboli schopné sedieť bez pomoci.

V druhej štúdií, do ktorej bolo zapojených 180 pacientov s diagnózou SMA typu 2 a 3 vo veku 2 – 25 rokov, sa preukázalo, že motorická funkcia sa (na základe merania pomocou stupnice nazývanej MFM32) u pacientov liečených risdiplomom mierne zlepšila: v porovnaní s placebom bol na 100-bodovej stupnici po 12 mesiacoch liečby zaznamenaný rozdiel o 1,6 bodu.



Spájame teóriu s praxou

Prečo bol liek registrovaný v Európskej únii?

U pacientov s diagnózou SMA 1, čo je najzávažnejšia forma ochorenia, risdiplom umožnil deťom po jednom roku liečby sedieť bez pomoci počas viac ako 5 sekúnd, čo by bez liečby nedokázali. Risdiplom je prínosom aj pre pacientov s neskorším rozvojom SMA (typ 2 a3), hoci účinky u týchto pacientov sú mierne.

Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce reakcie (hlásené u najmenej 10 % pacientov liečených risdiplomom a s incidenciou väčšou ako pri placebe) boli horúčka, hnačka a vyrážka. Ďalšie nežiaduce účinky pozorované v štúdiách boli bolesti hlavy, vredy v ústach a aftózne vredy, infekcie močových ciest vrátane cystitídy, nauzea, artralgia, horúčka a závraty/vertigo. V incidencii nežiaducich účinkov neboli rozdiely medzi pacientami s SMA1, resp. SMA2. Nežiaduce reakcie nemali typický klinický alebo časový priebeh a zvyčajne odzneli napriek pokračujúcej liečbe. V predklinických štúdiách boli zaznamenané aj toxické účinky na sietnicu, tieto

sa v klinických štúdiách nepotvrdili. Dlhodobé údaje v tomto ohľade chýbajú. Detailný bezpečnostný profil risdiplamu je predmetom postmarketingového programu (post authorisation Efficacy Study – PAES), ktorého finálne výsledky sú plánované na rok 2030.

Na záver treba skonštatovať, že spinálna svalová atrofia je liečiteľná relatívne krátko (v Európe od roku 2017). Vo všeobecnosti hovoríme pri liečbe SMA o dvoch rozdielnych prístupoch: prvý, ktorý sa sústreďuje na gén a druhý, ktorý gén neovplyvňuje, ale inými spôsobmi sa snaží zabrániť poškodeniu nervov, podporiť spojenie nervov a svalov, posilniť svaly alebo spomaliť ich oslabovanie. Všetky tri doposiaľ existujúce liečebné možnosti patria do prvej skupiny – ovplyvňujú gén. Výber lieku je vysoko individuálny.

Okrem liekov na SMA pacienti užívajú aj vitamín D, vápnik, bisfosfonáty, antiulceróza, resp. antibiotiká. Všetci pacienti liečení i bez liečby musia rehabilitovať a dodržiavať komplexný liečebný režim.

Nina Krupová

Rebecca Pálinskásová

študentky 3. roč. na FaF UK v Bratislave

PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.

Katedra farmakológie a toxikológie FaF UK v Bratislave

Literatúra:

Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015 Nov;33(4):831-46. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004.

Evrysdi Assessment report. Dostupné na: www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Orphan Maintenance Assessment report Evrysdi. Dostupné na: www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/evrysdi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf

PRIME factsheet. Dostupné na: www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/prime-paving-way-promising-medicines-patients-factsheet_en.pdf

Súhrn charakteristických vlastností lieku Evrysdi. Dostupné na: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_sk.pdf

■ **Tabuľka 1:** Súčasná klasifikácia spinálnej svalovej atrofie

	Nástup ťažkostí			
SMA 0	pred narodením, po pôrode	<5 %	ležiaci, neschopný samotného sedu	novorodenecké obdobie
SMA I Werdnig-Hoffman	0 – 6 mesiacov	45 %	neschopný samostatného sedu	menej ako 2 roky
SMA II Dubowitz	6 – 18 mesiacov	20 %	schopný samostatného sedu, nedokáže chodiť bez pomoci	viac ako 2 roky
SMA III Kugelberg Welander	po 18. mesiaci	30 %	dočasná schopnosť samostatného státia a chôdze	normálny vek dožitia
SMA IV	po 21. roku života	<5 %	pohybové schopnosti pacienta sa zhoršujú pacient postupne stráca schopnosť samostatnej chôdze	normálny vek dožitia