proLékaře.cz | 20.5.2024

2020 AAN Highlights
Jak mění malá molekula průběh spinální svalové atrofie?

Ing. Šárka Spáčilová
šéfredaktorka Terapie.digital a Florence

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA, FEAN
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Sdělení prof. Servaise o prvních výsledcích dosažených s risdiplamem v léčbě kojenců se spinální svalovou atrofií (spinal muscular atrophy; SMA) typu I bylo původně přijato do hlavního programu letošního výročního kongresu American Academy of Neurology. Poté, co bylo nutné kongres přesunout kvůli pandemii COVID-19 do virtuálního prostoru, zaznělo v průběhu webcastu vysílaného 28. dubna.

Spinální svalové atrofie jsou heterogenní skupinou dědičných degenerativních chorob. Po Duchenově svalové dystrofii se jedná o druhé nejčastější neuromuskulární onemocnění, které je zároveň druhou nejčastější příčinou úmrtnosti kojenců na autozomálně recesivní onemocnění. Diagnostika je založena na molekulárně genetickém vyšetření mutace v genu *SMN* (survival motor neuron gene) na chromozomu 5q.

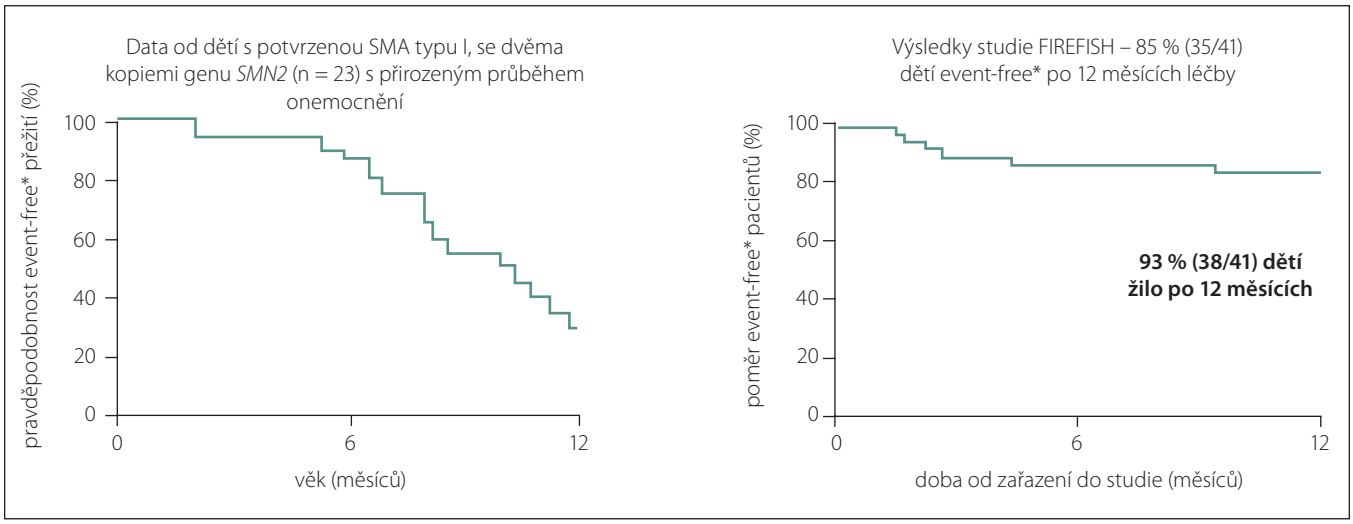
Pro SMA typu I (morbus Werdnig-Hoffmann), která představuje cca 35 % všech případů SMA, jsou charakteristické těžká, rychle progredující svalová slabost s převážně proximální lokalizací, hypotonie s hyporeflexií až areflexií. Příznaky jsou přítomny již při narození, nebo se rozvinou před 6. měsícem věku. Naprostá většina dětí se SMA typu I umírá do 18 měsíců věku v důsledku dechové nedostatečnosti.

Experimentální malá syntetická molekula risdiplam k perorálnímu podání působí jako centrálně a periferně distribuovaný modulátor pre-mRNA střihu genu *SMN2* s cílem zvýšení hladin funkčního proteinu SMN. Její účinnost a bezpečnost napříč různými typy SMA prověří studie, jejichž názvy našly inspiraci v pestrém světě akvaristiky:

- FIREFISH – SMA typu I, kojenci 1–7 měsíců věku, dokončena prvotní analýza;
- SUNFISH – SMA typu II a III, pacienti 2–25 let věku, dokončena prvotní analýza;
- JEWELFISH – v minulosti již léčení pacienti se SMA 6 měsíců až 60 let věku, nábor byl ukončen;
- RAINBOWFISH – presymptomatičtí pacienti od narození do 6 týdnů věku, nábor probíhá.

Prof. Laurent Servais z Oxford Neuromuscular Center, Department of Paediatrics, University of Oxford, Velká Británie, v průběhu již zmíněného virtuálního meetingu přednesl první data ze studie FIREFISH – konkrétně její druhé části, ve které byla studována 12měsíční léčba dávkou risdiplamu vybranou podle výsledků farmakokinetiky a farmakodynamiky první části studie (obr. 1).

FIREFISH Part 2 zařadila 41 kojenců ve věku 1–7 měsíců se symptomatickou, molekulárně geneticky potvrzenou SMA typu I, se dvěma kopiemi genu *SMN2*. Medián věku



Obr. 1. Event-free přežití dětí léčených risdiplamem oproti dětem s přirozeným průběhem onemocnění.
*žijících a bez potřeby permanentní ventilace
SMA – spinální svalová atrofie; SMN – survival motor neuron

Fig. 1. Event-free survival time in infants treated with risdiplam compared with natural history of disease.
*living and without the need for permanent ventilation
SMA – spinal muscular atrophy; SMN – survival motor neuron

proLékaře.cz | 20.5.2024

při vstupu do studie byl 5,3 měsíce, tedy podle prof. Servaise poměrně vysoký na pacienty se SMA typu I. Medián věku prvního nástupu symptomů byl 1,5 měsíce a střední délka trvání onemocnění při zařazení do studie činila 3,4 měsíce, z toho u 14 kojenců (34 %) ≤ 3 měsíce a u 27 (66 %) > 3 měsíce. Medián vstupní hodnoty testu pro neuromuskulární onemocnění (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease; CHOP-INTEND) byl 22 bodů a medián skóre Hammersmithova neurologického vyšetření dětí (Hammersmith Infant Neurological Examination; HINE-2) 1 bod.

29 % dětí bylo schopno sedět bez opory, 74 % přijímat potravu ústy

Podle prvních výsledků studie FIREFISH Part 2 dosáhla svého primárního cíle – 29 % (12 ze 41 kojenců zařazených do studie) dokázalo ve 12. měsíci sedět bez opory po dobu nejméně 5 s ($p < 0,0001$), čehož, jak zdůraznil prof. Servaise, děti s přirozeným průběhem SMA typu I schopny nebyly.

Studie sledovala i vybrané klíčové dodatkové cíle. Jedním z nich byla doba do úmrtí nebo do permanentní potřeby ventilace. Zatímco ve 23členné skupině s přirozeným průběhem onemocnění se dvěma kopiemi *SMN2* činil medián věku, ve kterém ke sledované události došlo, 10,5 měsíce, ve FIREFISH Part 2 nebyl medián dosažen pro nedostatek událostí sledovaného cíle – po 12 měsících od zařazení do studie 85 % (35/41) dětí nezaznamenalo žádnou sledovanou událost a 93 % (38/41) bylo stále naživu.

Zjišťováno bylo také dosažení motorických milníků. Celkem 78 % léčených dětí (32/41) odpovědělo na léčbu podle kritérií HINE-2, přičemž 76 % kontrolovalo polohu hlavy, 61 % mělo schopnost sedět, 22 % schopnost stát a 2 % schopnost chůze.

Zlepšení celkového skóre CHOP-INTEND o ≥ 4 body ve 12. měsíci zaznamenalo 90 % (37/41) léčených dětí ($p < 0,0001$), střední změna oproti výchozímu stavu činila +20 bodů.

Celkové skóre CHOP-INTEND se v průběhu 12 měsíců průběžně zlepšovalo. Zatímco, jak uvedl prof. Servais, děti s přirozeným průběhem SMA typu I jen vzácně dosáhnou hodnoty 40 bodů, ve FIREFISH Part 2 vykazovalo 56 % (23/41) léčených dětí CHOP-INTEND ≥ 40 bodů.

Z 38 dětí, které žily ve 12. měsíci sledování, si 95 % (36) udrželo schopnost polykat a 74 % (28) zachovalo možnost výlučného příjmu potravy ústy. To kontrastuje se skupinou dětí s přirozeným průběhem SMA typu I, kde všechny vyžadovaly podpůrnou výživu.

Ve studii nebyl zaznamenán žádný případ nežádoucích účinků spojených s podáváním léku, který by vedl k ukončení nebo přerušení léčby.

Tento článek vyšel s podporou firmy Roche.