

## Leiðbeiningar um notkun á nusinersen (Spinraza®)

### Inngangur

Spinal muscular atrophy (SMA) er taugahrönnunarsjúkdómur sem orsakast af stökkbreytingu í litningi 5q í SMN1-geninu. Annað SMN2-gen sem staðsett er nálægt SMN1, stendur fyrir litlum hluta af framleiðslu SMN-próteins.

Nusinersen er tjáningarhindri (antisense oligonucleotide) sem eykur hlutfall innfellingar á táknröð 7 í mRNA fyrir survival motor neuron 2 próteinið (SMN2) með því að bindast ISS-N1 setinu (intronic splice silencing site) í innröð 7 í pre-mRNA fyrir SMN2. Þegar tjáningarhindrinn binst ryður hann burt splæsipáttum sem venjulega bæla splæsinguna. Þetta leiðir til þess að táknröð 7 varðveitist í mRNA fyrir SMN2, þannig að þegar mRNA fyrir SMN2 er myndað er hægt að þýða það yfir í starfhæft SMN-prótein í fullri lengd.

### Ábending

Nusinersen er notað við SMA sem er af völdum stökkbreytingar í SMN1-geninu í þeim tilfellum þar sem uppfyllt eru tiltekin skilmerki, sjá nánar hér að neðan. Meta skal árangur meðferðar á 6 mánaða fresti og á sama tíma taka afstöðu til þess hvort meðferð verði haldið áfram eða ekki í samráði við sérfræðinga í barnataugalækningum á LSH.

Áður en meðferð með nusinersen hefst þarf að huga að eftirfarandi:

- að sjúklingur og/eða forráðamenn séu vel upplýstir um hvernig árangur meðferðar er metinn og á hverju ákvörðun um það hvort meðferð sé framhaldið byggir.
- að sjúklingur sé í eftirliti hjá sérfræðingum í barnataugalækningum við Barnaspítala Hringinsins sem eru ábyrgir fyrir meðferð og eftirliti.
- að SMA-greiningin sé staðfest með genarannsókn og að upplýsingar liggi fyrir um hvaða stökkbreyting í SMN1-geninu er til staðar ásamt því að skráð sé frá hvaða foreldri stökkbreytingin erfðist. Skrá skal fjölda SMN2 eintaka.

### Sjúklingar með SMA gerð 1

Uppfylla þarf eftirfarandi skilmerki áður en meðferð getur hafist:

- að siðfræðileg gildi þess að innleiða meðferð séu skoðuð, þ.e. að meðferð getur framlengt þjáningar sjúklings. Umræða fari fram með forráðamönnum og hún skráð í sjúkraskrá sjúklings.
- að sjúklingur hafi engin einkenni sjúkdómsins við einnar viku aldur.
- að sjúklingur hafi súrefnismettun >95% án öndunaraðstoðar (gildir einnig fyrir CPAP) og án súrefnisgjafar.
- að sjúklingur haf a.m.k. tvö eintök af SMN2-geninu.

Skilmerki fyrir því að hætta meðferð:

- sjúklingi hrakar hvað varðar næringarástand og öndunarstarfsemi þrátt fyrir meðferð sem staðið hefur yfir í 9 mánuði (þ.e. fyrir 7. lyfjagjöf). Mat á öndunarstarfsemi fer fram með því að skrá tíma í öndunarvél á sólarhring ásamt mælingu á hlutþrýstingi O<sub>2</sub> og CO<sub>2</sub> í blóðgasi mælt án auka súrefnisgjafar.
- sjúklingur er háður öndunarvél í meira en 16 klst. á dag í 21 dag í röð án þess að vera samtímis með sýkingu.

Ef sjúklingi hrakar þrátt fyrir meðferð skal tekin afstaða til þess hvort meðferð skuli haldið áfram á sama hátt og við upphaf meðferðar, þ.e. á 6 mánaða fresti.

### *Sjúklingar með SMA gerð 2*

Uppfylla þarf eftirfarandi skilmerki áður en meðferð getur hafist:

- að sjúklingur sé ekki háður öndunaraðstoð né súrefni til að halda súrefnismettun >96%.
- að sjúklingur sé með a.m.k. 3 eintök af SMN2-geninu.
- að sjúklingur sé yngri en 18 ára.

Skilmerki fyrir því hvenær á að meta árangur meðferðar og taka afstöðu til þess hvort meðferð er haldið áfram eða ekki:

- fyrir 7. lyfjagjöf og síðan á 6 mánaða fresti.
- að sjúklingi hafi ekki versnað í eftirfarandi mati:
  1. Grófhreyfiþroski metinn með Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE)
  2. Öndunarstarfsemi metin með því að skrá tíma í öndunarvél á dag ásamt mælingu á hlutþrýstingi O<sub>2</sub> og CO<sub>2</sub> í blóðgasi mælt án auka súrefnisgjafar.

### *Sjúklingar með SMA gerð 3*

Gagnreyndar rannsóknir vantar sem sýna að meðferð við SMA gerð 3 með nusinersen hafi marktæk áhrif. Ætla má að áhrif lyfsins aukist með fjölda SMN2 eintaka og að meðferðin hafi mest áhrif ef hún hefst snemma í sjúkdómsferlinu. Einkenni sjúkdómsins eru svipuð hjá ungum börnum með SMA gerð 2 og SMA gerð 3 og er því rétt í völdum tilfellum að meðhöndla börn með SMA gerð 3 þ.e. sem hafa einkenni fyrir 3 ára aldur (gerð 3a) eftir sömu skilmerkjum og fyrir sjúklinga með SMA gerð 2.

## **Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum

## **Árangur**

Sjá kafla 5.1 í sérlyfjaskrá

## **Aukaverkanir**

Lyfið þolist almennt vel. Hjá ungum börnum er helst um að ræða einkenni sem tengjast sjúkdómnum, s.s. hiti, öndunarferasýking, höfuðverkur, uppköst og hægari vöxtur. Engin alvarleg tilvik tengd lyfjagjöf skráð. Hjá eldri börnum eru algengustu aukaverkanir sem tengjast lyfjagjöfinni höfuðverkur og bakverkur. Þar hefur einnig komið fram blóðflögufæð og prótein í þvagi hjá hluta sjúklinga en ekki hækkun á kreatinin eða urea.

### **Skammtar og lyfjagjöf**

Nusinersen (Spinraza) er til notkunar í mænuvökva með mænustungu.

Ráðlagður skammtur er 12 mg (5 ml) í hverri gjöf. Hefja skal meðferð með nusinersen (Spinraza) eins fljótt og auðið er eftir greiningu, með 4 hleðsluskömmtum á dögum 0, 14, 28 og 63. Eftir það skal gefa viðhaldsskammt einu sinni á 4 mánaða fresti.

### **Umsóknarferli**

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til eins árs í fyrsta skipti en síðan í 2 ár að undangengnu árangursmati. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

### **Höfundur og ábyrgðarmaður**

Brynja Kristín Þórarinsdóttir, sérfræðingur í taugalækningum barna

Leiðbeiningarnar voru samdar í október 2018 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrir ef ástæða þykir til.

### **Heimild**

Sérlyfjaskrá

[http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Nusinersen-\(Spinraza\)-171220.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Nusinersen-(Spinraza)-171220.pdf)