

## Leiðbeiningar um notkun á nusinersen (Spinraza) og risdiplam (Evrysdi)

### 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.

Sjúkdómurinn skiptist í ólíkar gerðir, eftir því hvenær einkenni gera fyrst vart við sig:

- börn með SMA gerð 0 eru með einkenni frá fæðingu.
- börn með SMA gerð 1 fá einkenni fyrir 6 mánaða aldur.
- börn með SMA gerð 2 fá einkenni milli 6-18 mánaða aldurs.
- SMA gerð 3 er skipt í gerð 3a þar sem einkenni koma fram frá 18 mánaða til 3 ára aldurs og 3b þar sem einkenni koma fram á milli 3-30 ára aldurs.

**Nusinersen (Spinraza)** er tjáningarhindri (antisense oligonucleotide) sem eykur hlutfall innfellingar á táknröð 7 í mRNA fyrir survival motor neuron 2 próteinið (SMN2) með því að bindast ISSN1 setinu (intronic splice silencing site) í innröð 7 í pre-mRNA fyrir SMN2. Þegar tjáningarhindrinn binst ryður hann burt splæsiþáttum 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 samkvæmt sérlyfjaskrá:

Spinraza er ætlað til meðferðar á 5q mænuhrönnunarsjúkdómi (spinal muscular atrophy, (SMA)).

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

**Risdiplam (Evrysdi)** er lyf sem breytir splæsinguna á upprunalegu RNA-afriti (pre-mRNA) fyrir SMN2-próteinið (survival motor neuron 2). Það leiðréttir splæsinguna SMN2 þannig að útröð (exon) 7 er í auknum mæli tekin með í mRNA afritið í stað þess að fella hana úr því sem leiðir til aukinnar myndunar virks og stöðugs SMN-próteins.

### Ábending samkvæmt sérlyfjaskrá:

Evrysdi er ætlað til meðferðar við 5q mænuvöðvarýrnun (spinal muscular atrophy, SMA) hjá sjúklingum með klíníska greiningu á SMA af tegund 1, tegund 2 eða tegund 3 eða eitt til fjögur eintök af SMN2.

Risdiplam (Evrysdi) er duft til að blanda mixtúru.

## Notkun lyfjanna

Nusinersen og risdiplam eru notuð 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 fyrir börn sem fá nusinersen meðferð en á 12 mánaða fresti fyrir börn sem fá risdiplam meðferð og fullorðna. Á sama tíma skal taka afstöðu til þess hvort meðferð verði haldið áfram eða ekki í samráði við sérfræðinga í barnataugalækningum eða taugalækningum á Landspítala.

Áður en meðferð með nusinersen eða risdiplam 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 eða sérfræðingum í taugalækningum á taugadeild Landspítala 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.
- að búið sé að meta grófhreyfifroska með matstækinu Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) fyrir upphaf meðferðar.

## *Sjúklingar með SMA gerð 1*

Uppfylla þarf eftirfarandi skilmerki áður en meðferð getur hafist:

- að siðfræðileg álitamál séu rædd og skoðuð svo sem hvort meðferð geti mögulega verið að framlengja 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 hafi a.m.k. 2 eintök af SMN2-geninu.

## Gildir fyrir nusinersen:

Fyrir 7. lyfjagjöf og á 6 mánaða fresti skal árangur meðferðar metinn og afstaða tekin til þess hvort halda eigi áfram meðferð eða ekki.

*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.

### Gildir fyrir risdiplam:

Árangur meðferðar er metinn á 12 mánaða fresti og afstaða tekin til þess hvort halda eigi áfram meðferð eða ekki.

### *Skilmerki fyrir því að hætta meðferð:*

- sjúklingi hrakar hvað varðar næringarástand og öndunarstarfsemi þrátt fyrir meðferð sem staðið hefur yfir í 1 ár. 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.

### ***Sjúklingar með SMA gerð 2 og 3a (≤18 ára aldur)***

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. 2 eintök af SMN2-geninu.
- fyrir sjúklinga með mjög lítinn vöðvastyrk þarf að meta sjúkdómsstöðu og skrá í sjúkraskrá sjúklings fyrir upphaf meðferðar.

### Gildir fyrir nusinersen:

Fyrir 7. lyfjagjöf og á síðan 6 mánaða fresti skal árangur meðferðar metinn og afstaða tekin til þess hvort halda eigi áfram meðferð eða ekki.

### *Skilmerki fyrir því að hætta meðferð er versnun á eftirfarandi mati:*

- grófhreyfiþroski metinn með Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE).
- 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.

### Gildir fyrir risdiplam:

Árangur meðferðar er metinn á 12 mánaða fresti og afstaða tekin til þess hvort halda eigi áfram meðferð eða ekki.

### *Skilmerki fyrir því að hætta meðferð er versnun á eftirfarandi mati:*

- grófhreyfiþroski metinn með Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE).
- 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 (≤18 ára aldur)***

Byggt á verkunarmáta lyfjanna má ætla 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. þau sem hafa einkenni fyrir 3 ára aldur (gerð 3a) eftir sömu skilmerkjum og fyrir sjúklinga með gerð 2.

### ***Sjúklingar með SMA gerð 2 og 3 (>18 ára)***

Uppfylla þarf eftirfarandi skilmerki áður en meðferð getur hafist:

- færni: að sjúklingur hafi enn færni sem þykir mikilvæg fyrir sjálfstæði sjúklings.
- sjúklingur sé ekki þungaður.
- öndun: ekki víðtæk öndunarbílun, til dæmis öndunaraðstoð meira en 16 klst. á dag.
- aðrir sjúkdómar: að sjúklingur hafi ekki sjúkdóma þar sem áætluð lífslengd sjúklings sé styttri en 3 ár.
- að sjúklingur hafi ekki sjúkdóm/skaða sem geri mat á sjúkdómsframgangi ómögulegt.

Árangur meðferðar skal metinn á 12 mánaða fresti og afstaða tekin til þess hvort meðferð skal haldið áfram eða ekki:

*Klár skilmerki fyrir því að hætta meðferð:*

- sjúklingur óskar eftir að hætta á meðferð.
- sjúklingur stefnir að þungun.

*Matskennd skilmerki fyrir því að hætta meðferð:*

- sjúklingur greinist með annan framsækinn sjúkdóm/skaða (t.d. krabbamein eða alvarlegan heilaskaða) sem hefur áhrif á langtíma lífslíkur.
- áætluð áhrif lyfsins koma ekki fram, þ.e.a.s. sjúklingi hrakar. Stöðugt ástand er ásættanlegt. Versnun sjúkdóms er skráð með:
  - versnun á sköllum sem meta vöðvastyrk og hreyfigetu t.d. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) (versnun um 3 stig eða meira) eða Revised upper limb module for SMA (RULM) (versnun um 2 stig eða meira) sem ekki útskýrist af öðrum orsökum.
  - versnun á öndunargetu, miðað við tíma í öndunarvél (NIV) á sólarhring (t.d. ef sjúklingur er háður öndunarvél í meira en 16 klst. á dag í 21 dag í röð án þess að vera samtímis með sýkingu).
- erfiðar aukaverkanir sem ekki hægt er að meðhöndla á annan hátt en að hætta meðferð.
- léleg meðferðarheldni annað hvort á lyfinu eða eftirfylgd.
- siðfræðilegar ástæður þar sem heildrænt mat á aðstæðum sjúklings verða til þess að ekki þykir rétt að halda áfram meðferð.

### **Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna.

### **Árangur**

Sjá kafla 5.1 í sérlyfjaskrá fyrir hvort lyf um sig.

## **Aukaverkanir**

Nusinersen (Spinraza): 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 kreatínin eða urea.

Risdiplam (Evrysdi): Hjá sjúklingum með snemmkomið (infantile-onset) SMA voru algengustu aukaverkanirnar sem sáust í klínískum rannsóknum hiti, útbrot og niðurgangur. Hjá sjúklingum með síðkomið (later-onset) SMA voru algengustu aukaverkanirnar hiti, höfuðverkur, niðurgangur og útbrot.

Sjá nánar í kafla 4.8 í sérlyfjaskrá.

## **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 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.

Risdiplam (Evrysdi) er duft til að blanda mixtúru sem er tekin einu sinni á dag eftir máltíð. Mikilvægt að taka lyfið um það bil á sama tíma á hverjum degi.

Ráðlagður dagskammtur ræðst af aldri og líkamsþyngd:

<2 mánaða	0,15mg/kg
2 mánaða til >2 ára	0,20mg/kg
≥2 ára (<20kg)	0,25mg/kg
≥2 ára (≥20kg)	5mg

Nusinersen og risdiplam eru álitin klínískt jafngild og skal að jafnaði hagkvæmari kosturinn valinn út frá verði, meðferðarheldni eða aukaverkunum. Lyfin má ekki nota samtímis.

## **Umsóknarferli**

Sótt er um heimild til að nota lyfið til lyfjanefndar Landspítala. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnimat 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.

## **Höfundar og ábyrgðarmenn**

Brynja Kristín Þórarinsdóttir, sérfræðingur í taugalækningum barna.

Ólöf Jóna Elíasdóttir, sérfræðingur í taugalækningum.

Leiðbeiningarnar voru samdar í nóvember 2023 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum en fyrir ef ástæða þykir til.

## **Heimildir**

### Sérlyfjaskrá

- Nusinersen (Spinraza): <https://www.serlyfjaskra.is/lyf/spinraza-cc1b2eb2-34ff-e611-80d3-ce1550b700f3>
- Risdiplam (Evrysdi): <https://www.serlyfjaskra.is/lyf/evrysdi-b631d1cc-d764-eb11-8103-005056a1b61b>

[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)

<https://www.nyemetoder.no/metoder/nusinersen-spinraza-indikasjon-ii>