

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΩΤΙΑΙΑΣ ΜΥΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ

### **Εισαγωγικά στοιχεία**

Η νωτιαία μυϊκή ατροφία (NMA) αποτελεί εκφυλιστικό νευρομυϊκό νόσημα που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Αποτελεί ένα από τα συχνότερα γενετικά νοσήματα με επίπτωση περίπου 1:6000-1:10000 γεννήσεις και συχνότητα φορέων 1:40-1:60 (1).

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται κυρίως από υποτονία, μυϊκή αδυναμία κυρίως κεντρομελική και εντονότερη στα κάτω άκρα, μυϊκές ατροφίες και προσβολή του αναπνευστικού. Με βάση κλινικά κριτήρια και με ιδιαίτερη έμφαση στην ηλικία έναρξης των πρώτων συμπτωμάτων διακρίνεται στους κάτωθι τύπους (2):

- Τύπος 0

Τα πρώτα συμπτώματα ξεκινούν από την ενδομήτρια περίοδο και παρατηρείται σοβαρή αδυναμία με συγκάμψεις κατά τη γέννηση

- Τύπος I (νόσος Werdnig-Hoffmann)

Αποτελεί τη συχνότερη (50% των περιπτώσεων) και πολύ σοβαρή μορφή της νόσου με έναρξη συμπτωμάτων πριν την ηλικία των 6 μηνών και μοιραία συνήθως έκβαση πριν την συμπλήρωση των 2 ετών. Διακρίνεται περαιτέρω σε 3 κλινικούς υποτύπους ανάλογα με τη βαρύτητα της εικόνας ως ακολούθως:

- σοβαρή αδυναμία από νεογνικής ηλικίας με παντελή αδυναμία στήριξης της κεφαλής
- έναρξη αδυναμίας μετά τη νεογνική περίοδο, αλλά συνήθως εντός των πρώτων 2 μηνών από τη γέννηση με αδυναμία στήριξης της κεφαλής
- έναρξη αδυναμίας μετά τη νεογνική περίοδο, δυνατή στήριξη της κεφαλής και περιστασιακά δυνατή η καθιστή θέση με υποστήριξη

- Τύπος II

Τα πρώτα συμπτώματα εκδηλώνονται μεταξύ 7-18 μηνών. Οι ασθενείς κατορθώνουν να καθίσουν χωρίς υποστήριξη και ορισμένοι ακόμη και να ορθοστατήσουν χωρίς όμως να καθίσταται δυνατή η ανεξάρτητη βάδιση.

- Τύπος III (νόσος Kugelberg-Welander)

Οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας επιτυγχάνουν όλα τα βασικά στάδια κινητικής εξέλιξης, περιλαμβανομένης και της ανεξάρτητης βάδισης. Ωστόσο με την πρόοδο της νόσου εμφανίζουν ποικίλης βαρύτητας προοδευτική κεντρομελική μυϊκή

αδυναμία, με ορισμένους εξ' αυτών να καθηλώνονται τελικά σε αναπηρικό αμαξίδιο και να εμφανίζουν σκελετικές διαταραχές, όπως σκολίωση και οστεοπόρωση. Διακρίνονται αδρά σε 2 υποτύπους, ως κάτωθι:

- IIIa: έναρξη αδυναμίας πριν την ηλικία των 3 ετών
- IIIb: έναρξη αδυναμίας μετά την ηλικία των 3 ετών

Συνολικά, οι ασθενείς με νωτιαία μυϊκή ατροφία τύπου II και III φτάνουν στην ενήλικη ζωή με διαφορετικό βαθμό αναπηρίας και συχνά εμφανίζουν, ακόμη και στην ενηλικίωση, μία πολύ βραδεία εξελισσόμενη πορεία (3).

- Τύπος IV

Πρόκειται για ασθενείς με έναρξη συμπτωμάτων μετά την ηλικία των 18 ετών και ήπια πορεία. Ωστόσο παραμένει αναπάντητο το ερώτημα, αν υπάρχει πραγματικά τύπος IV ή αν οι ασθενείς αυτοί ήταν προηγουμένως ολιγοσυμπτωματικοί από την εφηβική ή ακόμη και την παιδική τους ηλικία.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ταξινόμηση των ασθενών με βάση την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων τείνει πλέον να ξεπεραστεί ιδίως όσον αφορά στις όψιμης έναρξης μορφές, αλλά και λόγω της ανάδυσης νέων φαινοτύπων που προκύπτουν μετά από χορήγηση νέων θεραπειών.

### **Γενετική της νόσου**

Η νωτιαία μυϊκή ατροφία οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου επιβίωσης του κινητικού νευρώνα *SMN1* (*Survival Motor Neuron*). Υπάρχουν δύο σχεδόν ταυτόσημα γονίδια *SMN* στο χρωμόσωμα 5q13: το τελομερικό ή *SMN1* γονίδιο και το κεντρομερικό ή *SMN2*. Η κωδικοποιούσα αλληλουχία του *SMN2* διαφέρει από αυτήν του *SMN1* μόνο ως προς ένα νουκλεοτίδιο (840C>T), το οποίο αν και δεν μεταβάλλει την αμινοξική αλληλουχία, έχει ωστόσο ως αποτέλεσμα το εναλλακτικό μάτισμα του εξονίου 7. Η παραγόμενη πρωτεΐνη *SMN* είναι σημαντική για τη διατήρηση των κινητικών νευρώνων. Η κυρίως λειτουργική πρωτεΐνη είναι αυτή που παράγεται από το γονίδιο *SMN1*, ενώ από το γονίδιο *SMN2* παράγεται μία μικρότερης ποσότητας πρωτεΐνη. Περίπου 95% των ασθενών εμφανίζουν ομόζυγο έλλειμμα του *SMN1* γονιδίου, ενώ στο 3% περίπου παρατηρείται διπλή ετεροζυγωτία με έλλειμμα του ενός *SMN1* αλληλίου και μικρές ενδογονιδιακές μεταλλάξεις. Είναι σημαντικό όμως να τονισθεί ότι όλοι οι ασθενείς έχουν τουλάχιστον 1 αντίγραφο του *SMN2* γονιδίου και συνήθως 2-4 και μάλιστα η βαρύτητα της νόσου καθορίζεται από τον αριθμό των *SMN2* αντιγράφων. Επομένως, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των *SMN2* αντιγράφων, τόσο μεγαλύτερη ποσότητα πρωτεΐνης παράγεται

αντισταθμίζοντας την πρωτεΐνη που χάνεται λόγω μεταλλάξεων του *SMN1* γονιδίου και τόσο ηπιότερη είναι η κλινική εικόνα. Συγκεκριμένα, η πλειονότητα των ασθενών με NMA I έχουν 2 *SMN2* αντίγραφα, ενώ οι ασθενείς με NMA II έχουν 3 *SMN2* αντίγραφα και οι ασθενείς με NMA III-IV έχουν 3 ή 4 *SMN2* αντίγραφα. Η οριστική διάγνωση της νόσου τίθεται μόνο με γενετικό έλεγχο (4,5).

### **Διαθέσιμες Φαρμακευτικές Θεραπείες της νόσου**

#### ***Nusinersen***

Το **Nusinersen (Spinraza)** είναι ένα αντινοσηματικό ολιγονουκλεοτίδιο (ASO) και αποτελεί την πρώτη θεραπεία για τη νόσο, με αρχική έγκριση από τον FDA τον Δεκέμβριο του 2016 και από τον EMA τον Μάιο του 2017. Το Nusinersen συνδέεται με μία συγκεκριμένη ιντρονική αλληλουχία του εξονίου 7 στην περιοχή που γίνεται η καταστολή του εξονικού ματίσματος και επομένως επιτρέπει στο εξόνιο 7 να συμπεριλαμβάνεται κατά τη μεταγραφή του mRNA του γονιδίου επιβίωσης του κινητικού νευρώνα 2 (*SMN2*) και να παράγεται μία πλήρους μήκους *SMN* πρωτεΐνη (6).

Η έγκριση του φαρμάκου βασίστηκε στα αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων διπλών τυφλών μελετών με εικονικό φάρμακο, της ENDEAR και της CHERISH (7,8). Η μελέτη ENDEAR περιλάμβανε πάσχοντα βρέφη ηλικίας  $\leq 7$  μηνών και εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων πριν την ηλικία των 6 μηνών. Η ομάδα των ασθενών που έλαβαν nusinersen εμφάνισαν στατιστικά σημαντική αύξηση της επιβίωσης και της επίτευξης κινητικών οροσήμων. Στη μελέτη CHERISH συμμετείχαν όψιμης έναρξης πάσχοντες ηλικίας 2-12 ετών με έναρξη συμπτωμάτων μετά την ηλικία των 6 μηνών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης, οι ασθενείς που έλαβαν nusinersen είχαν σημαντική βελτίωση 3,9 σημείων με βάση την Κλίμακα Αξιολόγησης της Κινητικής Λειτουργίας κατά Hammersmith (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSSE) στους 15 μήνες, ενώ όσοι δεν έλαβαν αγωγή είχαν αντίστοιχη μείωση 1,0 σημείου. Το μακροπρόθεσμο όφελος αξιολογήθηκε στις μελέτες CS2/CS12 σε μία περίοδο 3 ετών σε 28 ασθενείς 2-15 ετών με NMA τύπου II και III. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι ασθενείς με NMA τύπου II είχαν αύξηση 10,8 σημείων στην HFMSSE και 4,0 σημείων στην κλίμακα αξιολόγησης της λειτουργίας του άνω άκρου (Upper Limb Module score, ULM), ενώ οι ασθενείς με NMA τύπου III είχαν αύξηση 1,8 σημείων στην HFMSSE και 92,0 σημείων στη δοκιμασία του 6λεπτου βαδίσματος (9).

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα από τη **χορήγηση nusinersen σε ενήλικες** είναι περιορισμένα και παραμένει αντικείμενο έρευνας η αντικειμενική τεκμηρίωση του όποιου

βαθμού βελτίωσης σε μία εξαιρετικά βραδέως εξελισσόμενη νόσο, ειδικά στην περίπτωση της NMA τύπου III. Ωστόσο υπάρχουν πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες που υποστηρίζουν ότι υπάρχει κλινικό όφελος ακόμη και σε ενήλικες. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα από μελέτη σε ασθενείς 16-65 ετών από 10 κέντρα στη Γερμανία, υπήρξε στατιστικά σημαντική και κλινικά ουσιαστική βελτίωση ( $\geq 3$  σημεία) στο HFMSE στους 6, 10 και 14 μήνες σε ποσοστό 28%, 35% και 40% αντίστοιχα, μετά την έναρξη θεραπείας. Υποστηρίζεται μάλιστα, ότι η θεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματική σε ασθενείς με καλύτερη κινητική κατάσταση και ειδικά σε όσους έχουν HFMSE  $>35$  πριν την έναρξη της αγωγής. Στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε επίσης στην RULM, αλλά και στο 6λεπτο βάδισμα στους 6, 10 και 14 μήνες, σε σύγκριση με την προ θεραπείας αξιολόγηση (10). Για παράδειγμα, σε ορισμένους ασθενείς παρατηρήθηκε βελτίωση της έγερσης από την καθιστή θέση ή της μυϊκής ισχύος των άκρων χειρών τους με επακόλουθη ανάκτηση μέρους της αυτονομίας τους και βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι κλινικά σημαντική βελτίωση της κινητικής λειτουργίας (HFMSE) είχαν περισσότεροι ασθενείς με NMA τύπου III σε σχέση με τους τύπου II, ενώ η επίδραση της θεραπείας φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη της ηλικίας (10), κάτι που συμπίπτει με τα συμπεράσματα από τη χορήγηση nusinersen σε ενήλικες ασθενείς με NMA τύπου III, από το κέντρο του Μονάχου (11). Επομένως, φαίνεται ότι η χορήγηση nusinersen πρέπει να ξεκινάει όσο το δυνατόν νωρίτερα και είναι ανεξάρτητη της ηλικίας του ασθενούς.

Ιδίως για τους ασθενείς με NMA τύπου II και III, ο ρυθμός επιδείνωσης φαίνεται ότι είναι ταχύτερος ιδίως κατά τη 2<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής αντίστοιχα, που αντανακλά τον βαθμό αξονικής εκφύλισης των νευρώνων, κάτι το οποίο δυνητικά επηρεάζει την ανταπόκριση στις θεραπείες που στοχεύουν στην αύξηση της παραγόμενης SMN πρωτεΐνης (12).

## **Ειδικά στοιχεία σχετικά με την θεραπεία με Nusinersen**

### ***Χορήγηση Nusinersen***

Το Nusinersen είναι ένα αντινοηματικό ολιγονουεοκλοτίδιο που δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και γι' αυτό πρέπει να χορηγείται ενδοραχιαία.

Το δοσολογικό του σχήμα είναι αυτό που προτείνεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και συγκεκριμένα περιλαμβάνει 4 δόσεις εφόδου τις ημέρες 0, 14, 28 και 63 και στη συνέχεια δόσεις συντήρησης, δηλαδή 1 δόση κάθε 4 μήνες. Η κάθε δόση nusinersen είναι 12mg (12mg/5ml). Η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται σε κατάλληλο

νοσοκομειακό περιβάλλον με δυνατότητα αντιμετώπισης και διαχείρισης πιθανών επιπλοκών.

Για τη διενέργεια της οσφυονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ), οι ασθενείς τοποθετούνται σε οριζόντια πλάγια κατακεκλιμένη θέση σε εμβρυϊκή στάση ή αν κριθεί απαραίτητο σε καθιστή θέση προκειμένου να επιτευχθεί η προσπέλαση διαμέσου των μεσοσπονδυλίων διαστημάτων. Η ΟΝΠ διενεργείται στα μεσοσπονδύλια διαστήματα Ο3/Ο4, Ο4/Ο5 ή Ο5/Ι1. Σε περίπτωση αδυναμίας προσπέλασης διαμέσου των μεσοσπονδυλίων διαστημάτων, ιδίως λόγω ύπαρξης μεταλλικών ραβδών για τη διενέργεια σπονδυλοδεσίας, μπορεί να επιχειρηθεί διατρηματική προσπέλαση υπό καθοδήγηση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν σχετίζονται κυρίως με τη διαδικασία της ΟΝΠ. Οι συνηθέστερες είναι κεφαλαλγία που εξαρτάται από τη θέση, άλγος στη περιοχή της παρακέντησης, αίσθημα ζάλης και ναυτία. Σύμφωνα με τη μέχρι σήμερα εμπειρία δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές, ούτε ασθενείς που να διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (10).

Σε αυτό το σημείο, αξίζει να σημειωθεί, ότι υπάρχουν σπάνιες αναφορές για επικοινωνούντα υδροκέφαλο μη σχετιζόμενο με μηνιγγίτιδα ή αιμορραγία σε ασθενείς υπό nusinersen. Ορισμένοι απ' αυτούς αντιμετωπίστηκαν με εμφύτευση κοιλιοπεριτοναϊκής παροχέτευσης (13).

Σε περίπτωση επίσης έντονων παραμορφώσεων της σπονδυλικής στήλης ή ύπαρξης σπονδυλοδεσίας, η διαδικασία της ΟΝΠ μπορεί να είναι τεχνικά δυσχερής. Στις περιπτώσεις αυτές η ΟΝΠ μπορεί να διενεργηθεί υπό την καθοδήγηση αξονικού τομογράφου ή υπό ακτινοσκόπηση (14,15). Η συνολική δόση ακτινοβολίας που δέχεται ο κάθε εξεταζόμενος πρέπει επίσης να καταγράφεται. Έχει δειχθεί ότι η μέση δόση ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με σπονδυλοδεσία και επίσης δεδομένης της μακροχρόνιας προοπτικής χορήγησης του nusinersen, οι νεότερης ηλικίας ασθενείς αναμένεται να εκτεθούν σε μεγαλύτερες δόσεις ακτινοβολίας. Τα πλέον εκτεθειμένα όργανα είναι αυτά της κάτω κοιλίας (έντερο, ωθήκες, νεφροί) και ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας (15,16).

Γενικά, δεν απαιτείται συστηματική αναλγησία, ακόμη και σε ασθενείς με έντονες παραμορφώσεις της σπονδυλικής στήλης και τεχνικά δύσκολη ΟΝΠ. Περιστασιακά και εφόσον αυτό απαιτείται μπορεί να προηγηθεί τοπική αναισθησία.

Ασθενείς επίσης με αναπνευστική ανεπάρκεια ή υπό συνεχή μηχανικό αερισμό, μπορούν να λαμβάνουν μηχανικό αερισμό και κατά τη διάρκεια χορήγησης του nusinersen.

***Χορήγηση Nusinersen σε έγκυες και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας***

Αν και δεν υπάρχουν ασφαλή δεδομένα για την επίδραση του nusinersen στην εγκυμοσύνη, συνιστάται η λήψη αντισυλληπτικών μέτρων σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας υπό nusinersen, καθώς και η διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση εγκυμοσύνης (17).

### **Risdiplam (Evrysdi)**

Το risdiplam είναι ένας τροποποιητής του ματίσματος του πρώιμου mRNA (pre-mRNA) του γονιδίου *SMN2*. Διορθώνει το μάτισμα του *SMN2*, επομένως επιτρέπει στο εξόνιο 7 να συμπεριλαμβάνεται κατά τη μεταγραφή του mRNA του γονιδίου *SMN2* και να παράγεται μία πλήρους μήκους SMN πρωτεΐνη. Το risdiplam διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και γι' αυτό μπορεί να χορηγείται από το στόμα (18).

Το risdiplam πήρε έγκριση από τον FDA το Αύγουστο του 2020 για την θεραπεία της SMA σε ενήλικες και παιδιά 2 μηνών και άνω, και από τον EMA το Μάρτιο του 2021 για τη θεραπεία της 5q SMA σε ασθενείς ηλικίας 2 μηνών και άνω, με κλινική διάγνωση SMA Τύπου 1, Τύπου 2 ή Τύπου 3 ή με ένα έως τέσσερα αντίγραφα του *SMN2*.

Η έγκριση του φαρμάκου βασίστηκε στα αποτελέσματα δύο μελετών: Η μελέτη FIREFISH με ασθενής SMA Τύπου 1 και η μελέτη SUNFISH με ασθενείς με SMA Τύπου 2 και 3.

- Η μελέτη FIREFISH είναι μια ανοικτή μελέτη, δύο μερών για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας, της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) και της φαρμακοδυναμικής (ΦΔ) του risdiplam σε συμπτωματικούς ασθενείς με SMA Τύπου 1, ηλικίας 1-7 μηνών με 2 αντίγραφα του γονιδίου *SMN2*. Το Μέρος 1 ήταν το διερευνητικό τμήμα εύρεσης της δόσης (21 ασθενείς), και το Μέρος 2 της μελέτης FIREFISH αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (41 ασθενείς). Μετά από 24 μήνες θεραπείας με risdiplam το 61% των ασθενών μπορούσαν να καθίσουν αυτόνομα για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα και 44% για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα, 95% των ασθενών διατήρησαν την ικανότητά τους για κατάποση, 85% των ασθενών ήταν εν ζωή και χωρίς μόνιμο αερισμό, και 34% δεν χρειάστηκαν να νοσηλεύονται. Κατά την διάρκεια της μελέτης δεν εμφανίστηκαν θέματα ασφάλειας σχετιζόμενα με την θεραπεία τα οποία να οδήγησαν σε διακοπή της. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του Risdiplam ήταν η πυρεξία (48,4%), το εξάνθημα (27,4%) και η διάρροια (16,1%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν χωρίς αναγνωρίσιμο κλινικό ή χρονικό μοτίβο και γενικά επιλύθηκαν παρά τη συνεχιζόμενη θεραπεία (19).

- Η μελέτη SUNFISH, είναι μια μελέτη δύο μερών, για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας, της ΦΚ και της ΦΔ του risdiplam σε ασθενείς με SMA Τύπου 2 ή Τύπου 3, ηλικίας μεταξύ 2-25 ετών. Το Μέρος 1 ήταν το διερευνητικό τμήμα εύρεσης της δόσης (51 ασθενείς), και το Μέρος 2 ήταν το τυχαιοποιημένο, διπλά-τυφλού διερευνητικού τμήματος (180 ασθενείς). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε το risdiplam στη θεραπευτική δόση είτε το εικονικό φάρμακο. Μετά την ολοκλήρωση 12 μηνών θεραπείας, οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέρασαν και αυτοί σε θεραπεία με risdiplam. Στην ανάλυση των ασθενών που έλαβαν 12 μήνες θεραπείας με Risdiplam, 70% παρουσίασαν αύξηση στο Motor Function Measure 32 (MFM32). Επιπλέον διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην RULM και τάση βελτίωσης στην HMSF. Στους 24 μήνες η κινητική λειτουργία παρέμεινε σταθερή ή βελτιώθηκε, υπήρξε συνεχής βελτίωση ή σταθεροποίηση στο επίπεδο της βοήθειας τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και υπήρχε αύξηση των επιπέδων πρωτεΐνης SMN > 2 φορές του «baseline». Κατά την διάρκεια της μελέτης δεν εμφανίστηκαν θέματα ασφάλειας σχετιζόμενα με την θεραπεία τα οποία να οδήγησαν σε διακοπή της. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν η πυρεξία (21,7%), η κεφαλαλγία (20,0%), η διάρροια (16,7%) και το εξάνθημα (16,7%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν χωρίς αναγνωρίσιμο κλινικό ή χρονικό μοτίβο και γενικά επιλύθηκαν παρά τη συνεχιζόμενη θεραπεία (20,21).

Σημειώνεται ότι δεδομένα από τον πραγματικό κόσμο είναι ακόμη περιορισμένα και μένει να αποδειχθεί η αντικειμενική τεκμηρίωση του δυνητικού οφέλους ιδιαίτερα σε ενήλικες ασθενείς με εξαιρετικά βραδέως εξελισσόμενη νόσο.

#### **Ειδικά στοιχεία και επισημάνσεις σχετικά με την θεραπεία με Risdiplam:**

Το Risdiplam διατίθεται υπό μορφή κόνεος που πρέπει να ανασυσταθεί στο πόσιμο διάλυμα. Πρέπει να αποφεύγεται η εισπνοή και η άμεση επαφή του δέρματος ή των βλεννογόνων μεμβρανών με την ξηρή κόνι και το ανασυσταθέν διάλυμα. Γι' αυτό απαιτείται η χρήση γαντιών μιας χρήσης κατά την διάρκεια της ανασύστασης και της επαφής με την εξωτερική επιφάνεια της φιάλης. Το διάλυμα έχει διάρκεια 64 ημερών μετά την ανασύσταση (η ημέρα της ανασύστασης υπολογίζεται ως ημέρα 0). Το πόσιμο διάλυμα

πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C. Η διάλυση του Risdiplam πρέπει να γίνεται από υγειονομικό προσωπικό (κατά κανόνα Φαρμακοποιό). Το Risdiplam λαμβάνεται μία φορά ημερησίως μετά το γεύμα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Δοσολογία ανάλογα με την ηλικία και βάρος σώματος:

2 μηνών έως 2 χρονών: 0.2 mg/kg

≥ 2 χρονών και < 20 kg: 0.25 mg/kg

≥ 2 χρονών και ≥ 20 kg: 5 mg

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του risdiplam σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Επειδή το risdiplam μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, και η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί δυνητικά να αυξήσει την συγκέντρωση του Risdiplam στο πλάσμα, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του risdiplam σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Μελέτες με risdiplam σε ζωικά μοντέλα έχουν περιγράψει τοξικότητα στους αμφιβληστροειδείς, ενώ η εκτεταμένη οφθαλμολογική παρακολούθηση ασθενών στις κλινικές μελέτες με risdiplam δεν επέδειξε οφθαλμολογική τοξικότητα ούτε σε παιδιατρικούς ούτε σε ενήλικες ασθενείς, και για αυτό τον λόγο δεν απαιτείται οφθαλμολογική παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με risdiplam.

Μελέτες με risdiplam σε ζωικά μοντέλα έδειξαν εμβρυική τοξικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες στα αναπαραγωγικά όργανα. Οι ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους εμβρυοτοξικότητας και να παροτρύνονται στην εφαρμογή αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση σε γυναίκες ασθενείς, και 4 μήνες μετά την τελευταία δόση σε άνδρες ασθενείς. Η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών ασθενών αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να εξετασθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας. Επίσης, οι άνδρες ασθενείς δε θα πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Risdiplam.

### ***Στόχοι της θεραπείας με nusinersen και risdiplam σε ενηλίκους ασθενείς***

Πριν την έναρξη της αγωγής, είναι χρήσιμο να προηγείται λεπτομερής συζήτηση με το ασθενή για τους ρεαλιστικούς στόχους της θεραπείας. Για παράδειγμα, ένας ασθενής καθηλωμένος σε αμαξίδιο πρέπει να γνωρίζει ότι και παρά τη θεραπεία δε θα πετύχει την αυτόνομη ορθοστάτηση. Ρεαλιστικός στόχος θα μπορούσε να είναι η σταθεροποίηση της κλινικής εικόνας και πιθανά κάποια μικρή βελτίωση ορισμένων κινητικών λειτουργιών (πχ η



βελτίωση της κινητικότητας των δακτύλων με επακόλουθη βελτίωση της δυνατότητας χρήσης πληκτρολογίων κλπ) (17).

### **Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi)**

Η **γονιδιακή θεραπεία (Zolgensma)** στην NMA στοχεύει στην αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης SMN παρέχοντας ένα λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου SMN μέσω ενός ιικού φορέα (αδενοϊός AAV9). Το Zolgensma χορηγείται ενδοφλέβια (μια φορά) και διασχίζει το αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Σε ανοιχτή μελέτη σε 15 ασθενείς με NMAI με 2 αντίγραφα του *SMN2*, η γονιδιακή θεραπεία οδήγησε σε πολύ σημαντική αύξηση της επιβίωσης και σε βελτίωση της κινητικής λειτουργίας στην κλίμακα CHOP INTEND, σε σχέση με την αναμενόμενη φυσική ιστορία της νόσου. Τέσσερις ασθενείς παρουσίασαν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με στεροειδή (22). Σε περαιτέρω ανάλυση μετά από 24 μήνες, το 100% των ασθενών επιβίωσαν χωρίς μόνιμο αερισμό, 92% μπορούσαν να καθίσουν χωρίς βοήθεια για πάνω από 5 δευτερόλεπτα, 17% μπορούσαν να σταθούν όρθιοι χωρίς υποστήριξη και 17% μπορούσαν να περπατήσουν χωρίς βοήθεια (23). Σημειώνεται ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία πριν την ηλικία 3 μηνών παρουσίασαν πιο γρήγορη και σημαντική κινητική βελτίωση στην κλίμακα CHOP INTEND (24). Το Zolgensma έλαβε αρχική έγκριση από τον FDA τον Μάιο του 2019, και από τον EMA τον Μάιο του 2020. Τον Ιούλιο του 2020 δημοσιεύτηκε European ad-hoc consensus statement (25), που τόνισε την ανάγκη έγκαιρης εφαρμογής της πρωτοποριακής αυτής θεραπείας, αλλά και έθεσε σαφώς ένα όριο βάρους 13,5 κιλών πέραν του οποίου οι συνέπειες εφαρμογής της θεραπείας είναι εξαιρετικά αβέβαιες.

Στη μελέτη STRIVE-US (26), η οποία αποτελεί μια μελέτη φάσης 3, ανοικτή, μονού σκέλους, μίας δόσης ενδοφλέβιας χορήγησης του onasemnogene abeparvovec και στην οποία εντάχθηκαν 20 ασθενείς με SMA Τύπου 1, 2 αντίγραφα του γονιδίου *SMN2* και μέση ηλικία 3,7 μηνών, 90,9% των ασθενών επέζησαν ελεύθεροι συμβάντων έως την ηλικία των 18 μηνών, 14 ασθενείς πέτυχαν το ορόσημο του ανεξάρτητου καθίσματος για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα σε οποιαδήποτε επίσκεψη κατά τη διάρκεια της μελέτης και ένας ασθενής μπορούσε να βαδίζει με βοήθεια στους 12,9 μήνες. Βελτιώσεις στην κινητική λειτουργία παρατηρήθηκαν επίσης σύμφωνα με την κλίμακα CHOP-INTEND, όπου ήδη από τον 1<sup>ο</sup> μήνα παρατηρήθηκε μια μέση αύξηση 6,9 βαθμών. Το 68% (15/22) των ασθενών δεν χρειάστηκαν υποστήριξη σίτισης σε κανένα σημείο της μελέτης.

Στην μελέτη STRIVE-EU (27), μία μελέτη Φάσης 3, ανοιχτής επισήμανσης, μονού σκέλους, μονής δόσης ενδοφλέβιας χορήγησης του onasemnogene abeparvovec, στην οποία

εισήχθησαν 33 ασθενείς με SMA Τύπου 1, 2 αντίγραφα του γονιδίου *SMN2* και μέση ηλικία κατά τη λήψη της θεραπείας 4,1 μήνες, το 97% των ασθενών επιβίωσαν χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής έως ηλικία  $\geq 14$  μηνών, ενώ το 44% πέτυχαν το ορόσημο του καθίσματος χωρίς υποστήριξη για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα σε οποιαδήποτε επίσκεψη. Το 73% πέτυχαν βαθμολογία CHOP-INTEND  $\geq 40$ .

Οι όποιες ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος ήταν παροδικές, ασυμπτωματικές και δεν συσχετίστηκαν με κλινικά επακόλουθα.

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ:

#### **Κριτήρια έναρξης θεραπείας με NUSINERSEN για παιδιατρικούς ασθενείς με Νωτιαία μυϊκή ατροφία (NMA)**

- 1- Ασθενείς με NMA τύπου I, II, III επιβεβαιωμένη μοριακά.
- 2- Νεογνά/βρέφη διαγνωσμένα προ-συμπτωματικά με ομόζυγο έλλειμμα του γονιδίου *SMN1*.

Η θεραπεία σε προ-συμπτωματικές περιπτώσεις θα βασιστεί στον αριθμό αντιγράφων *SMN2* και στον πιθανό σχετικό φαινότυπο (Guidelines of the NMA NBS Multidisciplinary Working Group, J Neuromus Disor (2018) 145–158)

**Προ-συμπτωματικά νεογνά/βρέφη με 1 αντίγραφο *SMN2* (πιθανότητα NMA 0 ή πολύ σοβαρή NMAI):**

Αναγνωρίζεται ότι η πλειονότητα των βρεφών με NMA με 1 αντίγραφο *SMN2* θα είναι συμπτωματική κατά τη γέννα.

Η συναίνεση είναι να ανατεθεί στον θεράποντα ιατρό να προσδιορίσει εάν το βρέφος και η οικογένεια θα επωφεληθούν από τη θεραπεία, δεδομένης της τρέχουσας κατάστασης της νόσου.

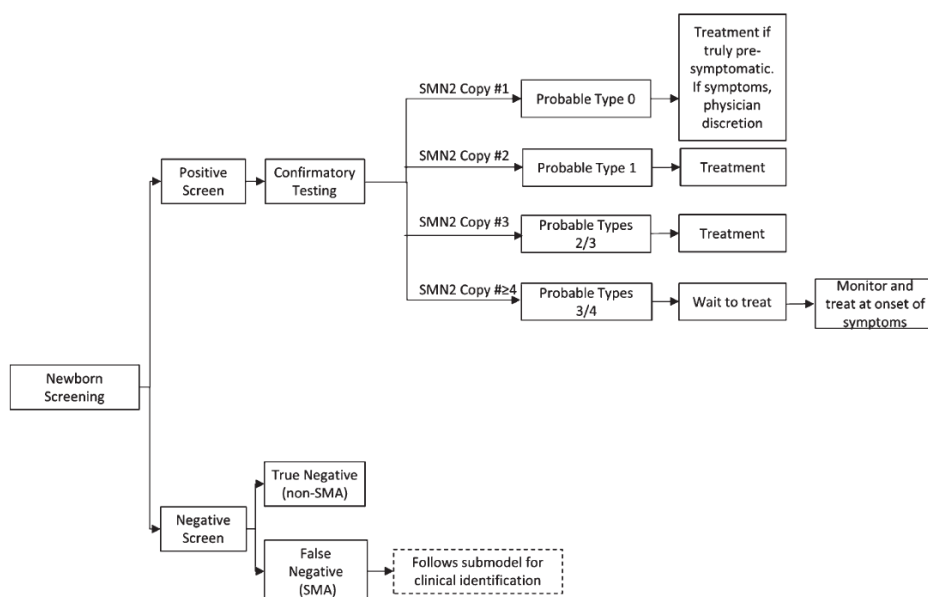
Στην σπάνια περίπτωση που ένα νεογνό/βρέφος NMA με 1 αντίγραφο *SMN2* είναι πραγματικά προ-συμπτωματικό, η ισχυρή συναίνεση είναι ότι πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως.

**Προ-συμπτωματικά νεογνά/βρέφη με 2 ή 3 αντίγραφα *SMN2* (πιθανότητα NMA I ή II)**

Η συναίνεση είναι να λάβουν θεραπεία αμέσως

**Προ-συμπτωματικά νεογνά/βρέφη με 4 αντίγραφα *SMN2* (πιθανότητα NMA III ή IV)**

Η συναίνεση είναι να μη λάβουν θεραπεία, αλλά να παρακολουθηθούν προσεκτικά. Εάν κατά την κλινική παρακολούθηση υπάρχουν ενδείξεις κλινικής επιδείνωσης θα ξεκινήσουν την θεραπεία



- 3- Η θεραπεία πρέπει να παρέχεται σε τριτοβάθμια κέντρα με εμπειρία στην διάγνωση, εκτίμηση και παρακολούθηση αυτών των ασθενών ακολουθώντας τα διεθνή πρότυπα φροντίδας (Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103–115, 197-207).
- 4- Η ενδοραχιαία χορήγηση πρέπει να είναι τεχνικά εφικτή και ασφαλής κατά την γνώμη του θεράποντος ιατρού.  
Όταν χρειάζεται ακτινοσκόπηση και/ή καθοδήγηση με CT για την εντόπιση του ενδοραχιαίου χώρου, οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους της χρόνιας έκθεσης σε ακτινοβολία, και θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα χορήγησης των άλλων θεραπειών, εφ' όσον πληρούνται τα κριτήρια ένταξης στην συγκεκριμένη θεραπεία
- 5- Οι ασθενείς δεν πρέπει να είναι σε μόνιμο αερισμό, δηλαδή πάνω από 12-16 ώρες την ημέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες και χωρίς οξεία αναστρέψιμη λοίμωξη. Εξαιρέση μπορεί να αποτελούν ασθενείς που έχουν τεκμηριωμένα παρουσιάσει μια πρόσφατη επιδείνωση.
- 6- Οι ασθενείς πρέπει να είναι σε καλή διατροφική κατάσταση. Το βάρος δεν μπορεί να είναι κάτω από την 3<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για την ηλικία, ανεξαρτήτως από εάν ο ασθενής φέρει γαστροστομία ή ρινογαστρικό σωλήνα
- 7- Απουσία σοβαρών συν-νοσηροτήτων, όπως νεφρική δυσλειτουργία, αιμορραγική προδιάθεση και άλλες αιματολογικές διαταραχές, ηπατική νόσος, καρδιακές παθήσεις.
- 8- Η οικογένεια των ασθενών πρέπει να είναι σε θέση να τηρήσει τα πρότυπα φροντίδας της νόσου. (Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103–115, 197-207)

### **Κριτήρια διακοπής της θεραπείας με Nusinersen σε παιδιά με NMA**

Υπάρχει σύσταση για διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση που πληρείται ένα από τα παρακάτω κριτήρια ([www.nice.org.uk/guidance/ta588](http://www.nice.org.uk/guidance/ta588)).

1. Αναπνευστική επιδείνωση χωρίς οξεία λοίμωξη ή άλλη εναλλακτική εξήγηση μετά το ένα έτος θεραπείας, που θα οδηγήσει σε μόνιμο αερισμό > 12-16 ώρες την ημέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες χωρίς οξεία αναστρέψιμη λοίμωξη, ή σε ανάγκη εισαγωγής μόνιμης τραχειοστομίας
2. Επιδείνωση της κινητικής λειτουργίας σε 2 διαδοχικές εξαμηνιαίες εκτιμήσεις μέσα σε ένα έτος θεραπείας, χωρίς εναλλακτική εξήγηση, π.χ. σκολίωση  
Πτώση > 1 βαθμό στο HINE ή  
Πτώση > 4 βαθμούς στο CHOP ή  
Πτώση > 3 βαθμούς HFMSE ή  
Άλλα σχετικά μέτρα έκβασης όπως RULM, 6 minute walking test μπορεί επίσης να είναι δείκτες επιδείνωσης  
Επιδείνωση έστω και σε μια κλίμακα αποτελεί ένδειξη επιδείνωσης της κινητικής λειτουργίας.
3. Αδυναμία ενδορραχιαίας χορήγησης, π.χ. σπονδυλοδεσία
4. Μη συμμόρφωση με την ιατρική παρακολούθηση και αποτυχία διατήρησης των πρότυπων φροντίδας της νόσου (Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103–115, 197–207)
5. Χειροτέρευση της Θρεπτικής κατάστασης με πτώση του βάρους κάτω από την 3<sup>η</sup> ΕΘ
6. Μη ανεκτές ή σοβαρές επιπλοκές σχετιζόμενες με τη θεραπεία
7. Πιθανές σοβαρές συννοσηρότητες

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ.** Σε περίπτωση διακοπής του NUSINERSEN για κάποιους από τους παραπάνω λόγους, και ιδιαίτερα το 3, θα πρέπει να σταθμιστεί η πιθανότητα αλλαγής θεραπείας σε Risdiplam ή Zolgensma, εφ' όσον πληρούνται τα κριτήρια έναρξης της θεραπείας με ένα από αυτά τα φάρμακα

## Κριτήρια θεραπείας με ZOLGENSMA για παιδιατρικούς ασθενείς με Νωτιαία μυϊκή ατροφία (NMA)

- 1- Παιδιά με NMA τύπου I και II επιβεβαιωμένη μοριακά μέχρι την ηλικία 18 μηνών σε ασθενείς με NMA I και μέχρι 24 μηνών σε ασθενείς με NMA II, και σε όλες τις περιπτώσεις κάτω από 14 κιλά
- 2- Νεογνά/βρέφη διαγνωσμένα προ-συμπτωματικά με ομόζυγο έλλειμμα του γονιδίου *SMN1*  
Η θεραπεία σε προ-συμπτωματικές περιπτώσεις θα βασιστεί στο νούμερο αντιγράφων *SMN2* και στον πιθανό σχετικό φαινότυπο (Guidelines of the NMA NBS Multidisciplinary Working Group, J Neuromus Disor (2018) 145–158):  
  
Προ-συμπτωματικό βρέφος/Νεογνό με 1 αντίγραφο *SMN2*  
Προ-συμπτωματικό βρέφος/Νεογνό με 2 ή 3 αντίγραφα *SMN2*  
  
Η συναίνεση είναι να λάβουν θεραπεία αμέσως
- 3- Η θεραπεία πρέπει να παρέχεται σε τριτοβάθμια κέντρα με εμπειρία στην διάγνωση, εκτίμηση και παρακολούθηση αυτών των ασθενών ακολουθώντας τα διεθνή πρότυπα φροντίδας (Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103–115, 197-207).
- 4- Οι ασθενείς δεν πρέπει να είναι σε μόνιμο αερισμό: Πάνω από 12-16 ώρες την ημέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες, χωρίς οξεία αναστρέψιμη λοίμωξη. Εξαιρέση μπορεί να αποτελούν ασθενείς που έχουν τεκμηριωμένα παρουσιάσει μια πρόσφατη επιδείνωση.
- 5- Οι ασθενείς πρέπει να είναι σε καλή διατροφική κατάσταση. Το βάρος δεν μπορεί να είναι κάτω από την 3<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για την ηλικία, ανεξαρτήτως από το εάν ο ασθενής φέρει γαστροστομία ή ρινογαστρικό σωλήνα
- 6- Απουσία σοβαρών συν-νοσηροτήτων, όπως νεφρική δυσλειτουργία, αιμορραγική προδιάθεση και άλλες αιματολογικές διαταραχές, ηπατική νόσος, καρδιακές παθήσεις
- 7- Τίτλος AAV9 αντισωμάτων  $\leq 1:50$ , και φυσιολογικές τιμές ηπατικών παραμέτρων (AST/ALT/ Ολική Χολερυθρίνη), αιμοπεταλίων και τροπονίνης 1.
- 8- Η οικογένεια των ασθενών πρέπει να είναι σε θέση να τηρήσει τα πρότυπα φροντίδας της νόσου. (Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103–115, 197-207)

## **Κριτήρια Θεραπείας με RISDIPLAM για παιδιατρικούς ασθενείς με Νωτιαία μυϊκή ατροφία (NMA)**

1. Ασθενείς ηλικίας 2 μηνών και άνω, με διάγνωση SMA Τύπου 1, Τύπου 2 ή Τύπου 3 ή με ένα έως τέσσερα αντίγραφα του SMN2”
2. Νεογνά/βρέφη διαγνωσμένα προ-συμπτωματικά με ομόζυγο έλλειμμα του γονιδίου SMN1 δεν μπορεί ακόμα να συσταθεί επειδή η μελέτη με ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι ακόμα σε εξέλιξη (RAINBOWFISH)
3. Η θεραπεία πρέπει να παρέχεται σε τριτοβάθμια κέντρα με εμπειρία στην διάγνωση, εκτίμηση και παρακολούθηση αυτών των ασθενών ακολουθώντας τα διεθνή πρότυπα φροντίδας (Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103–115, 197-207).
4. Οι ασθενείς δεν πρέπει να είναι σε μόνιμο αερισμό, δηλαδή πάνω από 12-16 ώρες την ημέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες και χωρίς οξεία αναστρέψιμη λοίμωξη. Εξαίρεση μπορεί να αποτελούν ασθενείς που έχουν τεκμηριωμένα παρουσιάσει μια πρόσφατη επιδείνωση.
5. Οι ασθενείς πρέπει να είναι σε καλή διατροφική κατάσταση. Το βάρος δεν μπορεί να είναι κάτω από την 3<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για την ηλικία, ανεξαρτήτως από εάν ο ασθενής φέρει γαστροστομία ή ρινογαστρικό σωλήνα
6. Απουσία σοβαρών συν-νοσηροτήτων, όπως νεφρική δυσλειτουργία, αιμορραγική προδιάθεση και άλλες αιματολογικές διαταραχές, ηπατική νόσος, καρδιακές παθήσεις.
7. Η οικογένεια των ασθενών πρέπει να είναι σε θέση να τηρήσει τα πρότυπα φροντίδας της νόσου. (Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103–115, 197-207)

## **Κριτήρια διακοπής της Θεραπείας με Risdiplam σε παιδιά με NMA**

Υπάρχει σύσταση για διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση που πληρείται ένα από τα παρακάτω κριτήρια.

1. Αναπνευστική επιδείνωση χωρίς οξεία λοίμωξη ή άλλη εναλλακτική εξήγηση μετά το ένα έτος θεραπείας, που θα οδηγήσει σε μόνιμο αερισμό > 12-16 ώρες την ημέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες χωρίς οξεία αναστρέψιμη λοίμωξη, ή σε ανάγκη εισαγωγής μόνιμης τραχειοστομίας
2. Επιδείνωση της κινητικής λειτουργίας σε 2 διαδοχικές εξαμηνιαίες εκτιμήσεις μέσα σε ένα έτος θεραπείας, χωρίς εναλλακτική εξήγηση, π.χ. σκολίωση
  - Πτώση > 1 βαθμό στο HINE ή
  - Πτώση > 4 βαθμούς στο CHOP ή
  - Πτώση > 3 βαθμούς HFMSE ή
  - Άλλα σχετικά μέτρα έκβασης όπως RULM, 6 minute walking test μπορεί επίσης να είναι δείκτες επιδείνωσης
  - Επίδεινωση έστω και σε μια κλίμακα αποτελεί ένδειξη επιδείνωσης της κινητικής λειτουργίας.

3. Μη συμμόρφωση με την ιατρική παρακολούθηση και αποτυχία διατήρησης των πρότυπων φροντίδας της νόσου (Neuromuscular Disorders 28 (2018) 103–115, 197-207)
4. Χειροτέρευση της Θρεπτικής κατάστασης με πτώση του βάρους κάτω από την 3<sup>η</sup> ΕΘ
5. Μη ανεκτές ή σοβαρές επιπλοκές σχετιζόμενες με τη θεραπεία
6. Πιθανές σοβαρές συννοσηρότητες

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ.** Σε περίπτωση διακοπής του RISDIPLAM για κάποιους από τους παραπάνω λόγους, θα πρέπει να σταθμιστεί η πιθανότητα αλλαγής θεραπείας σε Nusinersen ή Zolgensma, εφ' όσον πληρούνται τα κριτήρια έναρξης της θεραπείας με ένα από αυτά τα φάρμακα

### **Επιλογή Θεραπείας σε νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς με NMA**

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποδεικνύουν την υπεροχή μιας θεραπείας έναντι των άλλων. Οι κύριοι παράγοντες που θα καθοδηγήσουν την επιλογή της θεραπείας είναι:

- Ηλικία-Βάρος
- Λειτουργική κατάσταση
- Παρουσία σκολίωσης η/κα άλλες σκελετικές παραμορφώσεις
- Κατάσταση αντισωμάτων AAV9
- Αριθμός αντιγράφων SMN2

### **Θεραπεία συνδυασμού με Nusinersen ή Risdiplam και Zolgensma στην NMA**

Προς το παρόν, τα κλινικά δεδομένα για την συνδυαστική θεραπεία στην NMA είναι περιορισμένα, αν και υπάρχουν μερικοί ασθενείς που έχουν λάβει συνδυαστική θεραπεία είτε μέσω παρηγορητικής χρήσης είτε μέσω προγραμμάτων πρώιμης πρόσβασης. Υπάρχουν και 2 δημοσιευμένες «case series» συνδυαστικής θεραπείας με συνολικά μόνο 7 ασθενείς με SMA τύπου 1 που έλαβαν nusinersen και zolgensma (28,29). Γενικά, οι λίγοι αυτοί ασθενείς ανέχτηκαν καλά τον συνδυασμό θεραπείας, δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες και εμφάνισαν κλινική βελτίωση, που όμως δεν είναι γνωστό εάν είναι ανώτερη της αναμενόμενης με την μονοθεραπεία.

Επί του παρόντος, υπάρχουν 3 μελέτες σε εξέλιξη που διερευνούν άμεσα τη συνδυαστική θεραπεία:

- Μελέτη SHINE (ανοιχτή μελέτη θεραπείας με nusinersen σε ασθενείς με SMA τύπου 2 και 3): Σε αυτή την μελέτη έχουν επιτρέψει στους συμμετέχοντες να λάβουν risdiplam ενώ παραμένουν στο nusinersen.
- Μελέτη RESPOND: Αυτή η μελέτη διερευνά τη θεραπεία με nusinersen σε ασθενείς με SMA ηλικίας 3 έως 36 μηνών που είχαν λάβει θεραπεία με zolgensma αλλά η ανταπόκριση ήταν υποβέλτιστη.
- Μελέτη JEWELFISH: Αυτή την μελέτη διερευνά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του risdiplam σε «non-naïve» SMA ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 60 ετών. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν λάβει είτε nusinersen είτε zolgensma πριν από την έναρξη της μελέτης αυτής.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σχετικά με τη συνδυαστική θεραπεία με Nusinersen ή Risdiplam και Zolgensma.

Δεν συνιστούμε τέτοια θεραπεία συνδυασμού. Ωστόσο, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα ακόλουθα σενάρια

- 1- Προ-συμπτωματικά βρέφη με 2 ή 3 αντίγραφα *SMN2* (πιθανότατα NMA I ή II) που λαμβάνουν θεραπεία με Nusinersen μπορούν να αλλάξουν σε Zolgensma εάν πληρούν τα κριτήρια ένταξης σε θεραπεία με Zolgensma. Μόλις χορηγηθεί το Zolgensma, το Nusinersen πρέπει να διακόπτεται.
- 2- Συμπτωματικοί ασθενείς με NMA I και II που λαμβάνουν θεραπεία με Nusinersen ή Risdiplam μπορούν να αλλάξουν σε Zolgensma εάν πληρούν τα κριτήρια ένταξης σε θεραπεία με Zolgensma. Μόλις χορηγηθεί το Zolgensma, το Nusinersen ή Risdiplam πρέπει να διακόπτεται.
- 3- Ασθενείς με NMA I ή II που έλαβαν Zolgensma μπορεί να λάβουν θεραπεία με Nusinersen ή Risdiplam αν υπάρχουν ενδείξεις επιδείνωσης της κινητικής ή αναπνευστικής τους κατάστασης και εάν πληρούν κριτήρια έναρξης θεραπείας με τα αντίστοιχα φάρμακα. Η τυχόν επιδείνωση θα εκτιμηθεί τουλάχιστον 6 μήνες μετά από την θεραπεία με Zolgensma στους ασθενείς με NMAI, και τουλάχιστον 12 μήνες μετά από την θεραπεία με Zolgensma στους ασθενείς με NMAII.
- 4- Σε ασθενείς που έλαβαν Zolgensma και εν συνεχεία Nusinersen ή Risdiplam, εάν δεν υπάρχουν ενδείξεις ανταπόκρισης (βλέπε κριτήρια διακοπής του Nusinersen και Risdiplam) μετά από 6 μήνες θεραπείας, θα διακόπτεται το Nusinersen ή το Risdiplam.

Σε κάθε περίπτωση, δεν ενδείκνυται συνδυαστική θεραπεία με Nusinersen και Risdiplam.



**Προγραμματισμός παρακολούθησης παιδιατρικών ασθενών με NMA υπό θεραπεία**

	Πριν την θεραπεία	Κάθε 6 μήνες	Κάθε χρόνο
<b>Αξιολόγηση κινητικής λειτουργίας</b>			
HFM( <i>Hammersmith Functional Motor Scale</i> )	✓	✓	
MFM32 (Motor Function Measure)*	✓	✓	
RULM ( <i>Revised Upper Limb Module</i> )	✓	✓	
6MWT ( <i>6 Minute Walk Test</i> )	✓	✓	
Αξιολόγηση αναπνευστικής λειτουργίας (Μελέτη οξυμετρία ύπνου , καπνογραφία, VC, FEV1)	✓		✓ ή Πιο συχνά ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς
<b>Προαιρετικές περαιτέρω εξετάσεις</b>			
Ηλεκτροφυσιολογική εκτίμηση κινητικών μονάδων	✓		✓
Αξιολόγηση μυϊκής ισχύος με δυναμομέτρηση	✓		✓
Μελέτη κατάποσης	✓		✓ εφ' όσον κρίνεται σκόπιμο

\* Η MFM32 μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά με την HFM.

## ΕΝΗΛΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ:

### *Κριτήρια έναρξης θεραπείας με nusinersen ή risdiplam σε ενήλικους ασθενείς*

Γενικά, η θεραπεία με nusinersen ή risdiplam πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο δυνατόν μετά τη γενετική τεκμηρίωση της νόσου (5q-NMA), ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενούς.

Τα κριτήρια για έναρξη θεραπείας με nusinersen σε ενήλικες ασθενείς είναι τα ακόλουθα (17, [www.nice.org.uk/guidance/ta588](http://www.nice.org.uk/guidance/ta588)):

- Μοριακή επιβεβαίωση της νόσου (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την γενετική διάγνωση της NMA)
- Επιθυμία του ασθενούς για λήψη μακροχρόνιας θεραπείας και παρακολούθησης για την τεκμηρίωση του οφέλους
- Επιδείνωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς τα τελευταία χρόνια.
- Μη ύπαρξη βαριάς κλινικής εικόνας (πχ ασθενείς τετραπληγικοί, κλινήρεις, με παντελή αδυναμία στήριξης της κεφαλής ή με ανάγκη μηχανικού αερισμού για  $\geq 12-16$  ώρες ημερησίως για  $> 3$  εβδομάδες εν απουσία οξείας λοίμωξης ή ύπαρξη τραχειοστομίας). Εξαιρέση μπορεί να αποτελούν ασθενείς που έχουν τεκμηριωμένα παρουσιάσει μια πρόσφατη επιδείνωση.
- Αποτελεσματική αντισύλληψη σε ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους από τη χορήγηση nusinersen σε ενήλικους ασθενείς είναι οι ακόλουθοι:

- Συννοσηρότητες, όπως πχ κακοήθειες
- Προχωρημένη ηλικία
- Αθροιστική έκθεση σε ακτινοβολία, ειδικά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν
- Παράγοντες που δυνητικά επηρεάζουν την κυκλοφορία του ENY ή ύπαρξη μηχανισμών παροχέτευσης του ENY

Παρόμοια είναι και τα κριτήρια έναρξης θεραπείας και οι παράγοντες που πρέπει να σταθμιστούν όσον αφορά την θεραπεία με risdiplam, εκτός από τα δύο τελευταία, που αφορούν την μέθοδο χορήγησης.

### **Κριτήρια διακοπής της θεραπείας με nusinersen ή risdiplam σε ενηλίκους ασθενείς με ΝΜΑ**

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει καθορισμένη διάρκεια χορήγησης του nusinersen ή risdiplam στους ενήλικες ασθενείς με ΝΜΑ.

Ωστόσο, δεδομένου ότι η πλειονότητα των ενηλίκων ασθενών διαδράμει μία βραδέως εξελισσόμενη πορεία, συχνά είναι δύσκολο να αποτυπωθεί ενδεχόμενη αλλαγή του ρυθμού επιδείνωσης σε βραχεία χρονικά σημεία αξιολόγησης μετά την έναρξη της θεραπείας (30).

Επομένως, αν και απόλυτα κριτήρια τερματισμού της θεραπείας είναι δύσκολο να διατυπωθούν, οι ακόλουθες καταστάσεις θα μπορούσαν να αποτελούν λόγο διακοπής της χορήγησης nusinersen (17, [www.nice.org.uk/guidance/ta588](http://www.nice.org.uk/guidance/ta588)):

- Επιδείνωση  $\geq 3$  σημείων στην Revised Hammersmith Motor Scale ή  $\geq 2$  σημείων στην RULM ή επιδείνωση του 6MWT  $\geq 5\%$  (που να μην οφείλεται σε άλλους παράγοντες μη σχετιζόμενους με τη μυϊκή ισχύ) ή επιτάχυνση ή έλλειψη αλλαγής του ρυθμού επιδείνωσης της κινητικότητας, όπως τεκμηριώνεται με βάση τις κλίμακες αξιολόγησης (ένας βραδύτερα επιδεινούμενος ρυθμός εξέλιξης δικαιολογεί συνέχιση της θεραπείας). Σημειώνεται ότι η επιδείνωση στις χρησιμοποιούμενες κλίμακες κινητικής λειτουργίας θα πρέπει να τεκμηριώνεται σε τουλάχιστον 2 διαδοχικές μετρήσεις.
- Ανάγκη μηχανικού αερισμού για  $\geq 12-16$  ώρες ημερησίως για  $> 3$  εβδομάδες εν απουσία οξείας λοίμωξης ή ανάγκη διενέργειας τραχειοστομίας
- Επιθυμία του ασθενούς να διακόψει τη θεραπεία
- Κακή συμμόρφωση του ασθενούς με το πρωτόκολλο χορήγησης ή παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας
- Μη ανεκτές ή σοβαρές επιπλοκές σχετιζόμενες με τη θεραπεία
- Πιθανές συννοσηρότητες (πχ κακοήθειες)
- Εγκυμοσύνη
- Αθροιστική έκθεση σε ακτινοβολία, ειδικά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας
- Αυξανόμενες δυσκολίες στην χορήγηση λόγω μυοσκελετικών αλλοιώσεων

Παρόμοια είναι και τα κριτήρια διακοπής της θεραπείας με risdiplam, εκτός από τα δύο τελευταία, που αφορούν την διαδικασία χορήγησης του φαρμάκου.

Σε περίπτωση διακοπής της χορήγησης του ενός εκ των δύο φαρμάκων, πρέπει να σταθμιστεί η πιθανότητα μετάβασης στην άλλη φαρμακευτική αγωγή, εφ' όσον πληρούνται τα κριτήρια εισαγωγής στην θεραπεία με το αντίστοιχο σκεύασμα.

Σε κάθε περίπτωση, δεν ενδείκνυται συνδυαστική θεραπεία με Nusinersen και Risdiplam.

### **Αξιολόγηση ενήλικων ασθενών υπό nusinersen ή risdiplam**

Η αξιολόγηση των ασθενών υπό nusinersen ή risdiplam πρέπει να είναι συστηματική, με σκοπό την τεκμηρίωση του όποιου οφέλους και τη χάραξη της περαιτέρω θεραπευτικής στρατηγικής.

Στον πίνακα 1 φαίνεται ο προγραμματισμός της παρακολούθησης ενήλικων ασθενών με NMA, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν διατυπωθεί από την επιτροπή του εθνικού μητρώου της Γερμανίας για την νωτιαία μυϊκή ατροφία (17).

**Πίνακας 1:** Προγραμματισμός παρακολούθησης ενήλικων ασθενών με NMA υπό Nusinersen

	Ημέρα 1	Ημέρα 14	Ημέρα 28	Ημέρα 63	Ημέρα 180	Κάθε 4 μήνες
<b>Αξιολόγηση κινητικής λειτουργίας</b>						
Ιατρικό ιστορικό και κλινική εξέταση	√	√	√	√	√	√
HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)	√			√	√	√
MFM32 (Motor Function Measure)*	√			√	√	√
RULM (Revised Upper Limb Module)	√			√	√	√
MRC (Medical Research Council's scale)	√			√	√	√
ALS-FRS-R (Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale)	√			√	√	√
6MWT (6 Minute Walk Test)	√			√	√	√
Αξιολόγηση αναπνευστικής λειτουργίας (VC, FEV1)	√				√	Στο έτος και μετά ανά 6μηνο ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς
<b>Προαιρετικές περαιτέρω εξετάσεις</b>						
Επιπρόσθετες μετρήσεις αναπνευστικής λειτουργίας	√			√	√	√
Κλίμακα ποιότητας ζωής	√			√	√	√
Κλίμακα κόπωσης (Fatigue Severity Scale, FSS)	√			√	√	√
Κλίμακα κατάθλιψης (Beck's Depression Inventory, BDI)	√			√	√	√
Ηλεκτροφυσιολογική εκτίμηση κινητικών μονάδων	√					Κάθε 12 μήνες

Αξιολόγηση μυϊκής ισχύος με δυναμομέτρηση	√			√	√	√
---	---	--	--	---	---	---

\* Η MFM32 μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά με την HFMSE.

Ανάλογος πρέπει να είναι και ο προγραμματισμός για την εκτίμηση ασθενών υπό risdiplam.

Σημειώνεται ότι για τους περιπατητικούς ασθενείς, ιδιαίτερα χρήσιμη δοκιμασία αξιολόγησης είναι το 6MWT, ενώ για τους μη περιπατητικούς, η δοκιμασία RULM για την εκτίμηση της λειτουργίας του άνω άκρου.

Παραμένει ωστόσο στόχος, ιδίως για τους ενήλικες ασθενείς, η εύρεση περισσότερο ευαίσθητων κλιμάκων ή/και δοκιμασιών αξιολόγησης, που θα μπορούν να ανιχνεύσουν ακόμη και μικρές διαφορές της λειτουργικής ικανότητας.

### **Βιβλιογραφία**

1. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):27-32
2. Tizzano EF, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2017 Oct;27(10):883-889
3. Mercuri E, Sansone V. Nusinersen in adults with spinal muscular atrophy: new challenges. *Lancet Neurol.* 2020 Apr;19(4):283-284
4. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008 Jun 21;371(9630):2120-33
5. Farrar MA, Kiernan MC. The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges. *Neurotherapeutics.* 2015 Apr;12(2):290-302
6. Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs.* 2017 Mar;77(4):473-479
7. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1723–1732,
8. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378: 625–635
9. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy. Long-term results from the phase ½ studies. *Neurology* 2019 May 21;92(21):e2492-e2506)
10. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020 Apr;19(4):317-325
11. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-NMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):453-465
12. Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol.* 2018;25(3):512-518. doi: 10.1111/ene.13534
13. Genesis Pharma, Biogen. Spinraza (nusinersen): αναφορά επικοινωνούντος υδροκεφάλου μη σχετιζόμενου με μηνιγγίτιδα ή αιμορραγία. Ιούλιος 2018
14. Wurster CD, Winter B, Wollinsky K et al. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult NMA type 2 and 3 patients. *J Neurol* 2019; 266: 183–194

15. Stolte B, Totzeck A, Kizina K et al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418803246
16. Kizina K, Stolte B, Totzeck A, et al. Clinical Implication of Dosimetry of Computed Tomography- and Fluoroscopy-Guided Intrathecal Therapy With Nusinersen in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy. *Front Neurol*. 2019 Nov 5;10:1166
17. Hagenacker T, Hermann A, Kamm C, et al. Spinal Muscular Atrophy - expert recommendations for the use of nusinersen in adult patients. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2019 Dec;87(12):703-710
18. Ratni H, Ebeling M, Baird J, et al Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem*. 2018;61(15):6501-6517. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00741.
19. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls *N Engl J Med* 2021;385(5):427-435. doi: 10.1056/NEJMoa2102047.
20. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, et al. Update from SUNFISH Part 1: Safety, Tolerability and PK/PD from the Dose-Finding Study, Including Exploratory Efficacy Data in Patients with Type 2 or 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Risdiplam (RG7916) (S25.007). *Neurology*. 2019;92(15 Supplement).
21. Mercuri E, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 42–52)
22. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713-22.
23. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha k et al Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatric Pulmonology*. 2019;54:179–185.
24. Lowes LP, Alfano LN, Arnold D et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants with NMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatric Neurology* 98 (2019) 39e45
25. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Sep;28:38-43.
26. Day JW, et al. *Lancet Neurol*. 2021;20:284–93.
27. Mercuri E, et al. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):832–841.
28. Lee BH, Collins E, Lewis L, Guntrum D, Eichinger K, Voter K, et al. Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in SMA type 1. *Neurology* 2019;93:640-1.
29. Harada Y, Rao VK, Arya K, Kuntz NL, DiDonato CJ, Napchan- Pomerantz G, et al. Combination molecular therapies for type 1 spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2020;62:550-4.
30. Mercuri E, Finkel R, Montes J, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 NMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(2):126-31. doi: 10.1016/j.nmd.2015.10.006