

## Specifiskas terapijas uzsākšanas un atcelšanas kritēriji spinālās muskuļu atrofijas pacientiem

### Spinālā muskuļu atrofija

SMA ir nopietna, invalidizējoša slimība, kurai raksturīga pakāpeniska neiroloģiskā stāvokļa un muskuļu funkcionālo spēju pasliktināšanās. To izraisa muguras smadzeņu priekšējo ragu šūnu un smadzeņu stuburā esošo motoro šūnu deģenerācija, kas izraisa muskuļu vājumu, rīšanas un elpošanas muskuļu paralīzi.

Biežākais šīs slimības ierosinātājs ir mutācija 5. hromosomā (5q13.2 pozīcijā), kura ierosina vairāk nekā 95 % visu SMA slimību gadījumu.2 Tā ir autosomāli recesīva slimība, ko izraisa homozigotiska (bialēliska) delēcija vai mutācija *SMN1* gēnā (*survival of motor neuron 1*), kurš kodē proteīnu SMN.2 Cilvēkam ir arī *SMN2* gēns, kas ir centromērisks homologs. *SMN2* no *SMN1* atšķiras ar pieciem nukleotīdiem, no kuriem tikai viens atrodas kodējošā secībā, kas paredz, ka *SMN2* mRNA *splaisingā* neietver 7. eksonu, kā rezultātā apmēram 90 % gadījumu veidojas nefunkcionējošs SMN proteīns, kurš strauji degradējas, tikai 10 % gadījumu *SMN2* ir funkcionāls, iekļaujot 7. eksonu.2 Atkarībā no *SMN2* gēna kopiju skaita šīs slimības simptomi var izpausties dažādos vecumos.

Slimību pēc simptomu sākšanās laika iedala 5 tipos. Agrīnākā forma ir neonatālā SMA forma (**SMA 0.tipa**), kad jau grūtniecības laikā ir samazinātas augļa kustības, ir izteikts rīšanas grūtības un piedzimstot ir smaga muskulatūras hipotonija, respiratora nepietiekamība. Šo pacientu dzīvildze neārstējot ir līdz sešu mēnešu vecumam. SMA 0.tipa pacientiem parasti konstatē *SMN2* 1 gēnu kopiju skaitu.

**SMA 1.tipa** pacientiem simptomi parādās pirms 6 mēnešu vecuma kā muskulatūras hipotonuss, vājums, bērns nespēj velties, apsēsties un nosēdēt. Agrīni šiem pacientiem ir nepieciešams respirators atbalsts. Parasti šo pacientu dzīvildze neārstējot var sasniegt 2 gadu vecumu. Šiem pacientiem *SMN2* kopiju skaits ir sekojošs - 1 *SMN2* kopija ~ 97% gadījumu, 2 *SMN2* kopiju skaits ir 82% un 3 *SMN2* kopiju skaits 8% gadījumu.

**SMA 2.tipa** pacientiem simptomu sākums var būt pēc 6 mēnešu un pirms 18 mēnešu vecuma. Šie pacienti var sasniegt spēju sēdēt, taču nekad nespēs paši staigāt. Raksturīgs proksimālo muskuļu grupu vājums, kā arī pieaugoša respiratora nepietiekamība, kā arī slimības vēlīnā stadijā var būt locītavu kontraktūras un mugurkaula skoliotiskas izmaiņas. Pacienti parasti sasniedz pieauguša cilvēka vecumu, dzīvildze var būt līdz 25 - 30 gadu vecumam. Šiem pacientiem *SMN2* kopiju skaits ir sekojošs 1 *SMN2* kopija ~ 3% gadījumu, 2 *SMN2* kopiju skaits ir ~ 15% un 3 *SMN2* kopiju skaits ~ 62% gadījumu un 4 *SMN2* kopiju skaits ~ 18 %.

**SMA 3. tipa** pacientiem slimības simptomi attīstās pēc 18 mēnešu vecuma. Šie bērni apgūst spēju staigāt, ir funkcionāli neatkarīgi, taču ar laiku staigāšanas spējas pakāpeniski mazinās, attīstās arī roku muskulatūras vājums, roku tremors. Šiem pacientiem kopiju skaits var būt 3 – 4.

**SMA 4.tipa** pacientiem pirmie slimības simptomi parādās ap 30 gadu vecumu, ir sagaidāma normāla dzīvildze, taču pieaugušo vecumā var būt viegli motori traucējumi kā apgrūtināta staigāšana, kāpšana pa trepēm, piecelšanos no krēsla vai grīdas. Šiem pacientiem *SMN2* kopiju skaits ir virs 4.

|                           | SMA 1. tips | SMA 2. tips | SMA 3. tips |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 SMN2 kopija             | 97%         | 3%          | 0%          |
| 2 SMN2 kopijas            | 82%         | 15%         | 3%          |
| 3 SMN2 kopijas            | 8%          | 62%         | 30%         |
| 4 SMN2 kopijas            | <1%         | 18%         | 81%         |
| 5 SMN2 kopijas            | 0%          | 0.4%        | 90%         |
| 6 vai vairāk SMN2 kopijas | 0%          | 0%          | 80%         |

Tabula Nr.1. SMN 2 kopiju skaits procentuāli dažādu SMA tipu gadījumā

(Wirth B, et al. Hum Genet. 2006 May;119(4):422-8. doi: 10.1007/s00439-006-0156-7. Epub 2006 Mar 1. PMID: 16508748.)

### Pašreizējā pieeja SMA diagnostikā un ārstēšanā Latvijā. Ieteicamie SMA diagnostikas kritēriji Latvijā

Savlaicīga SMA diagnosticēšana ir viens no lielākajiem izaicinājumiem, ar ko jāsaprot ārstiem. Ņemot vērā, ka simptomu sākums šai slimībā var būt mainīgs, tad nozīmīgi ir atcerēties par šīs slimības iespējamo attīstību sākot no jaundzimušo vecuma līdz pat pieaugušo vecumam. Biežākās slimības formas ir SMA 1. un 2. tips.<sup>2</sup> Eksperti vienojas, ka 5qSMA pacienta diagnozi uzstāda, ja ir raksturīgie klīniskie simptomi un ir molekulārās ģenētiskās analīzēs apstiprināta SMN1 gēna 7. eksona homozigotiska delēcija 5. hromosomā (5q12.3). Apmēram 4 - 5 % gadījumos, ja pacientam ar raksturīgiem simptomiem nav atrasta homozigotiska delēcija 5. hromosomā, tad ir nepieciešama pilna gēna SMN1 sekvencēšana un delēciju duplikāciju analīze. Ja probandam ir atrasta 7. eksona delēcija vienā alēlē, tad, atrodot ar slimību saistītu citu variantu otrā alēlē, diagnoze ir apstiprināta.<sup>5</sup>

### Spinālās muskuļu atrofijas specifiskas ārstēšanas uzsākšanas un pārtraukšanas kritēriji

Šobrīd kritēriji tiek atkārtoti pārskatīti, ņemot vērā jaunu medikamentu reģistrāciju Eiropas Savienībā un jaunākos pētījumu datus par ārstēšanas efektivitāti\*.

#### Iekļautās pacientu grupas:

- Presimptomātiski ģenētiski apstiprināti SMA pacienti, *SMN2* gēna kopiju skaits 2 vai 3.
- SMA 1. tips, 2 *SMN2* gēna kopijas un pacienta vecums līdz 6 mēnešiem.
- SMA 1. tips, 3 *SMN2* gēna kopijas un pacienta vecums līdz 8 mēnešiem.
- SMA 2. tips un 3 tips, *SMN2* gēna kopiju skaits  $\geq 2$  un pacienta vecums līdz 18 gadiem.

#### Pacients atbilst visiem sekojošajiem kritērijiem:

1. Ģenētiski apstiprināta 5qSMA diagnoze.

2. Nav nepieciešams elpošanas atbalsts (t.sk. BiPAP un papildus skābeklis), lai nodrošinātu  $SpO_2 > 95\%$  bez noritošas akūtas infekcijas slimības.
3. Pacientam nav nozīmīgu kontraktūru, kas neļautu pilnvērtīgi pielietot motoro funkciju vērtēšanas skalu.
4. Pacients vai tā likumīgais pārstāvis izprot ārstēšanas uzsākšanas/pārtraukšanas kritērijus un piekrīt ārstēšanas un multidisciplinārās veselības stāvokļa novērtēšanas režīmam.

Ja pacients atbilst šādiem kritērijiem: vecums līdz 24 mēnešiem; svars līdz 13,5 kg; AVV9 antivielu titrs ir mazāks par 1:50 – izvēles ārstēšanas preparāts ir *Onasemnogene abeparvovec*. Pacienti no dzimšanas līdz 2 mēnešu vecumam, ja nav kā pirmās izvēles preparāts pieejams *Onasemnogene abeparvovec*, tad izvēle ir *Nusinersen* medikamenta pielietošana terapijā, ņemot vērā, ka jaundzimušajiem un zīdaiņiem līdz 2 mēnešu vecumam *Risdiplam* nav rekomendējams.

Vispiemērotāko medikamentu nosaka konsīlija lēmums, balstoties uz starptautiski citējamām publikācijām, jaunākajiem pētījumiem, konkrētā pacienta izvēli par labu konkrētam medikamentam var noteikt individuāla panesamība, medikamenta ievades veids, blakņu profils, pacienta un viņu ģimenes locekļu līdzestība.

**SMA specifiskā ārstēšana ar *Risdiplam* vai *Nusinersen* var tikt pārtraukta ar multidisciplinārās komandas lēmumu jebkurā brīdī, ja izpildās jebkurš no sekojošajiem terapijas pārtraukšanas kritērijiem:**

1. Atkārtotā novērtēšanā (pēc 1 gada, turpmāk ik 6 mēnešus) dokumentēts regress vecumam atbilstošas motoro funkciju vērtēšanas skalā attiecībā pret līmeni pirms ārstēšanas uzsākšanas.
2. Ja ir nepieciešama pastāvīga plaušu ventilācija (invazīva vai neinvazīva, >16 stundas diennaktī, 21 dienu pēc kārtas, bez noritošas akūtas infekcijas slimības).
3. Ir kontraindikācijas lumbālpunkcijai vai to tehniski nav iespējams veikt (pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar nusinersenu).
4. Netiek ievēroti pacienta uzraudzības un ārstēšanas standarti atbilstoši starptautiskām SMA pacientu aprūpes rekomendācijām.
5. Pacienta un pacienta piederīgo līdzestības trūkums (netiek ievērotas nozīmētās ordinācijas, netiek nodrošināts pietiekošs pacienta barojums).
6. Nozīmīgas medikamenta blaknes.
7. Pacienta vai tā likumīgā pārstāvja pamatota vēlme pārtraukt terapiju.

\* - ārstēšanas uzsākšanas un pārtraukšanas kritēriji var tikt atjaunoti jebkurā brīdī atbilstoši jaunāko zinātnisko un klīnisko pētījumu datiem.

#### Darba grupas sastāvs:

Jurģis Strautmanis – bērnu neirologs,  
Viktoriya Ķēniņa – neirologs,  
Signe Šetlere – bērnu neirologs,  
Mīkus Dīriks – bērnu neirologs,  
Elīna Millere - bērnu neirologs,  
Ieva Mičule – ārsts - ģenētiķis,  
Baiba Lāce – ārsts – ģenētiķis,  
Gunta Kristapsone – rehabilitācijas un fizikālās medicīnas ārsts,  
Ineta Grantiņa – bērnu pneimologs,  
Madara Auzenbaha – pediatrs,  
Madara Mašinska – pediatrs,

Dace Seile - bērnu neirologs, rezidents.

#### Atsauces

1. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008; 371: 2120–33.
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, Cook SF, Lochmüller H. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jul 4;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8. PMID: 28676062; PMCID: PMC5496354.
3. D'Amico A et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6;71.
4. Butchbach ME. *Front Mol Biosci.* 2016;3:7.
5. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015 Feb; 51(2):157–67.
6. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. ENDEAR Study Group. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017. 377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoal702752.
7. S.Šetlere, J.Strautmanis, G.Rozentāls et al. Spinālās muskuļu atrofijas klīniski epidemioloģiskais raksturojums Latvijā. RSU Zinātniskā konference 2018, Rīga, Latvija.
8. Finkel RS et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1723-1732.
9. Mendel JR et al. *N Engl J Med* 2017; 377:1713-1722.
10. Day J.D., Chiriboga C.A., Crawford T.O., Darras B.T., Finkel R.S., Connolly A.M., Iannaccone S.T., Kuntz N.L., Peña L.D.N., Shieh P.B., et al. Onasemnogene Apeparvovec-xioi Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Phase 3 US Study (STRIVE) Update (1828) Presented at the American Academy of Neurology Conference 2020. *Neurology.* 2020;94:1828.
11. Kevin Strauss et.al Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPRINT Study Update in Children with 2 Copies of SMN2 (4190) *Neurology* Apr 2021, 96 (15 Supplement) 4190.
12. Servais L et al. Presented at a virtual meeting. 28 April 2020. © 2021 F. Hoffmann-La Roche Ltd. All rights reserved. Veeva number: M-XX-00006604 | Date of preparation: September 2021.
13. Darras BT et al. Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 17–22 April 2021, Virtual; 2. Munsat T& Davies K. *Neuromuscul Disord*1992;2:423–428. © 2021 F. Hoffmann-La Roche Ltd. All rights reserved. Veeva number: M-XX-00006604 | Date of preparation: September 2021.
14. Oskoui M et al. Presented at the 2021 Muscular Dystrophy Association (MDA) Virtual Clinical & Scientific Conference, 15–18 March 2021; 2. Pera MC et al. *Muscle Nerve* 2019;59:426–430.
3. Kaufmann P et al. *Neurology*2012;79:1889–1897. © 2021 F. Hoffmann-La Roche Ltd. All rights reserved. Veeva number: M-XX-00006604 | Date of preparation: September 2021.
15. ChiribogaCA et al. Presented at Cure SMA, 7–11 May 2021, Virtual. © 2021 F. Hoffmann-La Roche Ltd. All rights reserved. Veeva number: M-XX-00006604 | Date of preparation: September 2021.
16. Assessment report, Evrysdi, International non-proprietary name: risdiplam, Procedure No. EMEA/H/C/005145/0000, EMA/216061/2021, 25 February 2021, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, 2021. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Aktualizēti: 08.12.2021.