

## Doporučení postupu při léčbě Nusinersenem k únoru 2018 .

Toto je třetí verze doporučení, která plně nahrazuje dříve uveřejněné verze doporučení.

Postup vypracován na základě informací z proběhlých klinických studií ENDEAR, CHERISH, NURTURE, a na základě diskuze s plátcí. V budoucnu se může a s vysokou pravděpodobností bude dle nových znalostí měnit.

Limity indikačních kritérií jsou dány stavem znalostí ke dni schválení. Hlavním limitem nasazení léčby u starších pacientů je nedostatek literárních údajů o přirozeném průběhu dané formy SMA a tím i limitace v posouzení efektu léčby. Po doplnění těchto informací je možné indikační kritéria rozšířit.

### Indikační kritéria léčby Nusinersenem která jsou společná pro všechny typy SMA:

- Geneticky potvrzená diagnóza 5qSMA (homozygotní delece či heterozygotní delece a mutace v genu *SMN1*).
- Stanovení počtu kopií *SMN2* genu – průkaz minimálně 2 kopie.

### Indikační kritéria léčby Nusinersenem specifická pro SMA typ I

(věk nástupu obtíží do 6 měsíců věku, počet kopií *SMN2* genu 2 až 3)

- Zahájení léčby u všech pacientů bez rozdílu věku. Ve věkové kategorii nad 6 měsíců věku je nutné k žádosti o úhradu doplnit i očekávaný efekt léčby.
- Klinické hodnocení léčby je nutné provádět před nasazením léčby, následně po 6 měsících léčby škálou CHOP INTEND, vyšetření dechových fází (monitorace noční saturace).
- Po 5.dávce, mezi 8. a 9.měsícem léčby, je nutné provést vyhodnocení efektu léčby – při prokázání zlepšení v bodovém skóre v některém z výše uvedených testů pokračování v léčbě, v ostatních případech ukončení léčby.

### Indikační kritéria léčby Nusinersenem specifická pro SMA typ II (věk nástupu obtíží po 6.měsíci věku, nikdy neschopen samostatné chůze na více jak 10 metrů, počet kopií *SMN2* genu 3)

- Zahájení léčby u všech pacientů do 12 let věku kteří mají ve škále HFMSE+13 více či rovno 10 a méně jak 54 bodů.
- U pacientů nad 12 let věku či u pacientů do 12 let věku kteří mají méně jak 10 bodů či více jak 54 bodů ve škále HFMSE+13 zahájení léčby ve fázi výrazné progresse stavu po individuální domluvě s plátcem (zdravotní pojišťovnou). Výrazná progresse stavu znamená zhoršení klinického stavu hodnoceno testy CHOP INTEND (u dětí v rozmezí 2-4 let věku) nebo HFMSE+13 položek (u dětí starších 2 -4 let). Pokud je možné, bude proveden i RULM test (revidovaný modulový test na horní končetiny), významné zhoršení bude potvrzené minimálně ve 2 testováních v intervalu 3 měsíců. Testy mohou být modifikovány dle věku, spolupráce a stavu dítěte.
- Během léčby je klinické testování indikováno před nasazením léčby a dále v intervalech minimálně 6 měsíců škálou CHOP INTEND (2-4 roky věku), HFMSE+ 13 položek (u dětí starších 2-4 let). Pokud je vzhledem k věku, spolupráci a stavu dítěte možné provést, pak budou provedeny i testy RULM a 6 MWT (test 6minutové chůze), vyšetření plicních funkcí (spirometrie nebo monitorace noční saturace).

- Po 12 měsících léčby vyhodnocení efektu léčby, při zlepšení ve škálách uvedených výše pokračování v léčbě, v ostatních případech ukončení léčby.

## **Indikační kritéria léčby Nusinersenem specifická pro SMA typ III (věk nástupu obtíží po 6.měsíci věku během dětství, počet kopií SMN2 genu 3 nebo 4)**

- Zahájení léčby u všech pacientů s fenotypem IIIa do 12 let věku kteří mají ve škále HFMSE+13 více jak 10 a méně jak 54 bodů. SMA typ IIIa je definován nástupem obtíží do 3. roku věku a alespoň dočasnou schopností samostatné chůze.
- U pacientů nad 12 let věku u fenotypu IIIa zahájení léčby po individuální domluvě s plátcem (pojišťovnou) ve fázi výrazné progresse stavu ( zhoršení klinického stavu hodnoceno testy HFMSE+13 položek, RULM (revidovaný modulový test na horní končetiny), dle stavu i testu 6MWT (test 6 minutové chůze) - zhoršení potvrzené minimálně ve 2 testováních v intervalu 3 měsíců.
- U pacientů s fenotypem III b a IIIc (věk nástupu obtíží po 3. roce věku) ) zahájení léčby pouze ve výjimečných případech s rychlou progresí a vysokým rizikem ztráty schopnosti samostatné chůze a po individuální domluvě s plátcem (pojišťovnou).
- Během léčby je klinické testování indikováno před nasazením léčby a dále v intervalech minimálně 6 měsíců škálou HFMSE+ 13 položek, dle věku, spolupráce a stavu dítěte budou prováděny i testy RULM a 6 MWT (test 6minutové chůze), vyšetření plicních funkcí (spirometrie či výsledky monitorace noční saturace).
- Po 12 měsících léčby vyhodnocení efektu, při zlepšení v některé výše uvedené škále pokračování v léčbě, v ostatních případech ukončení léčby.

## **SMA typ IV (nástup obtíží v dospělosti)**

- Nebyly provedeny žádné klinické studie léčby, nelze tudíž doporučit žádná kritéria hodnocení k posouzení efektu. K zahájení léčby u těchto pacientů je nejdříve nutné doplnit data o přirozeném průběhu nemoci a nastavit kritéria hodnocení léčby, z těchto důvodů zatím zahájení léčby nedoporučujeme.

## **Vylučující kritéria léčby Nusinersen která platí pro všechny typy SMA:**

- Nemožnost provedení lumbální punkce.
- Symptomatická léčba, která neodpovídá mezinárodním standardům péče.
- Nespolupracující rodina pacienta – vždy zvažováno individuálně ošetřujícím lékařem.
- Jiné závažné interní onemocnění nesouvisející se základní diagnózou – vždy zvažováno individuálně ošetřujícím lékařem.

## **Schema léčby a jednotlivé dávky jsou shodné pro všechny typy SMA pacientů bez rozdílu věku a váhy.**

Při prvním podání léčby je doporučena observace stavu 24 hodin po podání, při následných podání je možné snížit dobu observace na 6 hodin.

Pravidelné kontroly – základní pediatrické a neurologické vyšetření, APTT, Quick, KO, základní biochemie včetně CRP, základní ionty, glykémie, jaterní enzymy, biochemie moči minimálně á 4 měsíce. Jedenkrát ročně EKG.

## Zdrojová dokumentace - přílohy

### Škály hodnocení:

#### SMA typ I

CHOP INTEND- Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease

#### SMA typ II a III

CHOP INTEND – pro děti ve věku 2-4 let

Základní HFMSE škála a její rozšíření o 13 bodů – pro děti ve věku nad 2–4 roky.

RULM (revised upper limb test) - revidovaný modulový test horní končetiny – pro děti nad 4-6 let věku.

6 MWT (test 6minutové chůze) – pro děti schopny samostatné chůze ve věku nad 6 let, lze vyzkoušet i v nižší věkové kategorii, pro tuto kategorii však test není validován.

Vyšetření plicních funkcí - spirometrie či výsledky screeningu noční saturace.

### Literatura:

- Haataja L, Mercuri E, Regev R, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. J Pediatr. 1999;135(2 Pt 1):153-61.
- Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). Pediatr Phys Ther. 2011;23(4):322-6.
- Main M, Kairon H, Mercuri E, et al. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. Eur J Paediatr Neurol. 2003;7(4):155-9.
- Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. Muscle Nerve. 2016 Epub 2016/10/04.