

Ministarstvo zdravlja Crne Gore

**Protokol za liječenje spinalne mišićne
atrofije lijekom Onasemnogene abeparvovec
(Zolgensma®)**

Autori:

prof. dr Olivera Miljanović

dr Nelica Ivanović Radović

Podgorica, 30. 04. 2024.

Sadržaj

| | |
|---|----|
| 1. Popis skraćenica | 3 |
| 2. Definicija spinalne mišićne atrofije | 4 |
| 3. Struktura SMN gena i patološke varijante | 4 |
| 4. Klasifikacija i klinički oblici spinalne mišićne atrofije | 6 |
| 5. Epidemiologija spinalne mišićne atrofije | 9 |
| 6. Postavljanje dijagnoze spinalne mišićne atrofije | 10 |
| 6.1. Klinička dijagnoza spinalne mišićne atrofije | 10 |
| 6.2. Genetička dijagnoza spinalne mišićne atrofije | 12 |
| 6.3. Novorođenački skrining spinalne mišićne atrofije | 13 |
| 7. Liječenje spinalne mišićne atrofije lijekom Zolgensma® | 14 |
| 7.1. Opšti podaci o lijeku | 14 |
| 7.2. Odobrenja za upotrebu (liječenje) | 15 |
| 7.3. Mehanizam dejstva lijeka | 16 |
| 7.4. Kvantitativne i kvalitativne karakteristike lijeka | 16 |
| 8. Protokol primjene lijeka Zolgensma® u liječenju SMA tipa 1 u Crnoj Gori | 17 |
| 8.1. Terapijske indikacije: uključujući i isključujući kriterijumi za primjenu lijeka ... | 17 |
| 8.2. Kontraindikacije | 19 |
| 8.3. Doziranje i način primjene lijeka | 19 |
| 8.4. Imunomodulatorni režim | 21 |
| 8.5. Mjere opreza i posebna upozorenja pri pripremi ili primjeni lijeka..... | 23 |
| 8.6. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija | 26 |
| 8.7. Neželjena dejstva lijeka | 27 |
| 8.8. Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka | 29 |
| 8.9. Odluka o primjeni lijeka i sprovođenje liječenja | 29 |
| 8.10. Informisani pristanak roditelja/staratelja djeteta | 30 |
| 8.11. Prijem, čuvanje lijeka i priprema za primjenu | 30 |
| 8.12. Terapijski režim | 31 |
| 8.13. Post-terapijsko praćenje pojave i tretman neželjenih efekata | 32 |
| 8.14. Očekivani terapijski efekat i dugoročno praćenje | 33 |
| 8.15. Procjena terapijskog efekta i skale za procjenu motoričkih sposobnosti | 34 |
| 9. Literatura | 35 |
| 10. Dodatak 1: Saglasnost - Informisani pristanak roditelja/staratelja djeteta | 39 |

1. Popis skraćenica

SMA – spinalna mišićna atrofija

SMN protein - protein za preživljavanje motornog neurona (engl. survival motor neuron)

mRNK – informativna ribonukleinska kiselina (messenger ribonucleic acid)

SMN1 gen - gen za preživljavanje motornog neurona 1 (engl. survival motor neuron 1 gene)

SMN2 gen - gen za preživljavanje motornog neurona 2 (engl. survival motor neuron 2 gene)

US FDA - United States Food and Drug Administration – Agencija za hranu i lijekove US

EMA – European Medicine Agency – Evropska Medicinska Agencija

ATMP – advanced therapy medicinal product + napredni terapijsko medicinski produkt

AAV9 – adenoasocirani virus serotipa 9

GGN – gornja granica normale (gornja granica referentnog opsega)

EMG – elektromiografija

EMNG – elektromioneurografija

CMAP - Amplitude akcionog potencijala složenih mišića

2. Definicija spinalne mišićne atrofije

Spinalna mišićna atrofija (SMA) je rijetko, hereditarno, progresivno, onesposobljavajuće neuromišićno oboljenje. Karakteristično je degeneracija i gubitak donjih alfa-motornih neurona u sivoj masi prednjih rogova kičmene moždine, što dovodi do progresivne denervacije, hipotonije, atrofije i slabosti skeletnih mišića.

SMA se nasljeđuje po autozomno-recesivnom modelu. Uzrok bolesti je insuficijencija (nedovoljna funkcija) SMN proteina (engl. survival motor neuron – SMN) i propadanje motornih neurona. SMN je ubikvitarni protein, višestruko involviran u intracelularne procese, prevashodno metabolizma i obrade informativne ribonukleinske kiseline (messenger – mRNK) i igra ključnu ulogu u samoodrživosti motornog neurona.

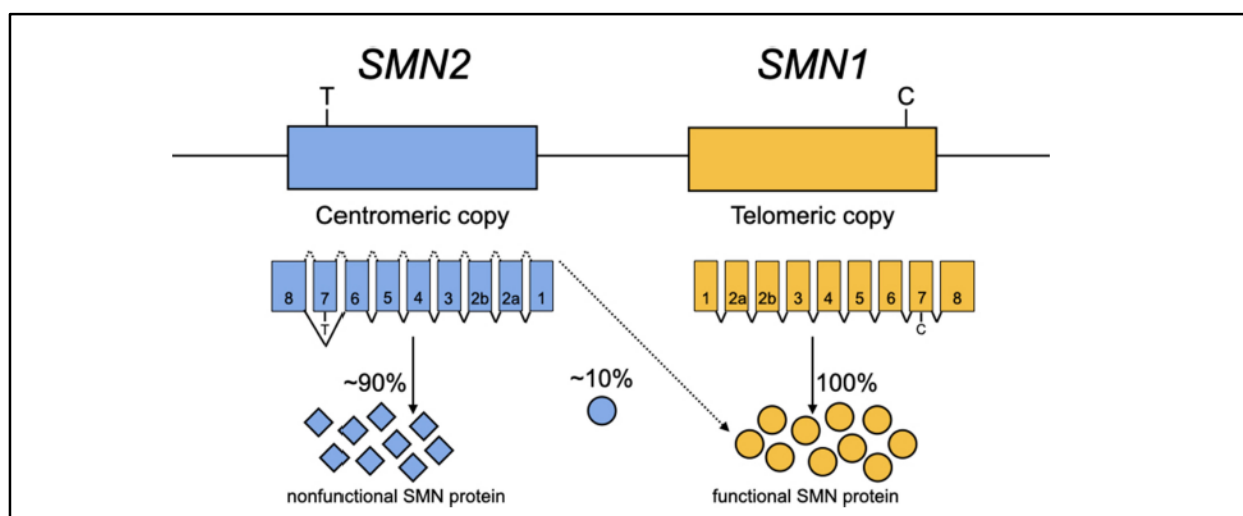
U većini slučajeva bolest uzrokovana homozigotnim mutacijama ili delecijama *SMN1* gena, smještenom na dugom kraku hromozoma 5 i predstavlja telomeričnu kopiju ovog gena (5q13.2). U rijetkim slučajevima (~4%) SMA je uzrokovana mutacijom drugog gena (ne-5q SMA). Većina pacijenata (92%) ima homozigotnu deleciju *SMN1* gena. Kod preostalih pacijenata male mutacije u *SMN1* genu dovode do insuficijencije SMN1 proteina.

3. Struktura SMN gena i patogene varijante

Informacije za sintezu (stvaranje) SMN proteina obezbjeđuju dva gena: *SMN1* i *SMN2*. U normalnim okolnostima *SMN1* gen, predominantno kodira funkcionalni SMN protein, koji je odgovoran za održavanje funkcije motornog neurona. *SMN1* gen je smješten u telomeričnoj regiji 5q13 (telomerična kopija) u okviru telomerne invertne duplikacije od 500 kb, koja predstavlja DNK strukturu sklonu rearanžmanima i delecijama. Male količine SMN proteina nastaju kao produkt duplikovane centromerne kopije, *SMN2* gena, visokohomolognog sa *SMN1* genom (99% nukleotidne identičnosti) i kod ljudi je prisutan u različitom broju kopija. Kao posljedica C>T tranzicije unutar egzona 7 *SMN2* gena, koja ometa mehanizam splajsovanja i dovodi do frame-shift mutacija i potpunog isključenja egzona 7 iz transkripta, centromerični *SMN2* gen kodira nekoliko različitih varijanti SMN proteina, od kojih je samo jedna verzija pune dužine i funkcionalnosti (oko 10% funkcionalnog SMN proteina), dok su ostale verzije proteina kraćeg polipeptidnog lanca nefunkcionalne (slika 1) i brzo se razgrađuju.

Broj *SMN2* kopija varira unutar opšte populacije. Kod zdravih osoba sa normalnom funkcijom SMN proteina obično postoje dvije kopije *SMN1* gena i jedna do dvije kopije *SMN2* gena, mada broj kopija može varirati od jedne do osam.

Izolovane alteracije u *SMN2* genu ne dovode do pojave bolesti, ali on djeluje kao fenotipski modifikator bolesti. Kod osoba sa SMA, koje imaju mutacije u *SMN1* genu, vrijeme javljanja prvih simptoma i znakova bolesti, dinamika toka bolesti, klinički status i motorna, dominantno funkcionalnost hoda, determinisani su kvalitativno-kvantitativnom zastupljenošću broja kopija *SMN2* gena. U većini slučajeva, broj kopija *SMN2* gena obrnuto je srazmjernan težini kliničke slike SMA.



Slika 1. Dva gena odgovorna za sintezu SMN: *SMN1* gen obezbeđuje ljudima odgovarajuću količinu SMN proteina i normalan fenotip. *SMN2* gen, visokohomoljni duplikat *SMN1* gena leži bliže centromeri. C>T tranzicija u eksonu 7 *SMN2* gena uzrokuje Sintezu uglavnom (~90%) nefunkcionalnog proteina i male količine (~10%) funkcionalnog SMN proteina (3).

Većina slučajeva SMA uzrokovana je odsustvom *SMN1* gena. Kod najvećeg broja oboljelih od SMA (oko 95%) uzrok bolesti je homozigotna (bialelna) delecija egzona 7 i 8 ili samo egzona 7 u *SMN1* genu ili konverzija gena iz *SMN1* u *SMN2*. Preostalih 5% pacijenata većinom su složeni heterozigoti sa delecijom egzona 7 i tačkastom mutacijom u *SMN1* genu. Ostale intragenske mutacije pronađene u složenom heterozigotnom statusu sa delecijom egzona u 7 uključuju missense, nonsense, splice-site mutacije, insercije, delecije i duplikacije. Rijetke missense mutacije u egzonu 6 dovode do smanjene samo-oligomerizacije i posljedične smanjene funkcije SMN proteina. Najčešće opisane mutacije su: pTyr272Cys, c.399_402delAGAG, c.770–780dup11, i p.Thr274Ile (3). Prema raspoloživim bazama genskih varijanti (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) i (<https://varsome.com/>), aktuelno je u *SMN1* genu poznato 49 patogenih, 20 vjerovatno patogenih, 62 benigne, 7 vjerovatno benignih i 40 varijanti nepoznatog značaja.

4. Klasifikacija i klinički oblici spinalne mišićne atrofije

SMA predstavlja klinički spektar progresivnih proksimalnih mišićnih slabosti, praćen atrofijom mišića, generalizovanom hipotonijom i arefleksijom sa usporenim usvajanjem ili gubljenjem već stečenih miljkaza motornog razvoja. Uslijed progresivnih mišićnih slabosti i gubitka motiliteta nastaju teški deformiteti kičmenog stuba i grudnog koša kao i kontraktorne promjene u velikim zglobovima. Respiratorne smetnje u vidu hipoventilacije, sekundarne restriktivne respiratorne insuficijencije, višestrukih aspiracija na terenu insuficijentnog akta gutanja, nutricije i gastrointestinalne disfunkcije i posljedične respiratorne infekcije najčešći su uzroci smrti oboljelih od spinalne mišićne atrofije. Osteopenija je nosilac povećanog rizika od patoloških fraktura uslijed inaktiviteta. Oboljeli od spinalne mišićne atrofije su urednog kognitivno-bihevioralnog statusa i očivane inteligencije.

Bolest može početi intrauterino, neposredno po rođenju, u ranom djetinjstvu ili u ranoj adultnoj dobi. Na osnovu težine kliničke slike i uzrasta u kojem se bolest ispoljava klasifikovano je pet podtipova SMA. Vrijeme početka bolesti, težina kliničkog ispoljavanja, stepen disfunkcionalnosti, brzina progresije oboljenja, dužina životnog vijeka genetski su determinisani brojem kopija *SMN2* gena, u obrnutom reciprocitetu. U skladu sa navedenim činjenicama osobe koje imaju mutacije u *SMN1* genu, sa većim brojem kopija *SMN2* gena, imaju blažu kliničku sliku i kasnije ispoljavanje bolesti, dok osobe sa manjim brojem kopija *SMN2* gena ispoljavaju kliničke manifestacije veoma rano u vidu težih oblika bolesti. Iz navedenih razloga broj kopija *SMN2* gena doprinosi i klasifikaciji tipova SMA.

Kao što je prikazano u tabeli 1, SMA se tradicionalno klasifikuje u pet tipova, na osnovu kliničke slike i genotipova *SMN2* gena: SMA tipa 0, 1, 2, 3 i 4.

Druga praktična podjela SMA zasnovana je na funkcionalnom statusu pacijenta, odnosno stepenu motornog funkcionisanja, svrstava pacijente u tri grupe:

- a. bolesnici koji ne mogu ni sjedjeti ni stajati (engl. non sitter non walker);
- b. bolesnici koji mogu samostalno sjedjeti, ali ne mogu hodati (engl. sitters) i
- c. bolesnici koji mogu hodati (engl. walkers).

Tabela 1. Klasifikacija spinalne mišićne atrofije prema kliničkoj slici i genotipovima SMN gena

| Tip | Eponim | Uzrast početka bolesti | Klinička prezentacija | Broj kopija SMN2 gena |
|-------|--------------------|------------------------|---|-----------------------------|
| SMA 0 | | intrauterino | <ul style="list-style-type: none"> •redukovani pokreti intrauterino •teška hipotonija i artrogripoza na rođenju •mrtvorodjenost | tipično 1 |
| SMA 1 | Werdnig Hoffmann | 0-6 mjeseci | <ul style="list-style-type: none"> •najteža i najčešća klinička prezentacija •sindrom "mlitavog odojčeta" •nikad ne usvoje motorne miljokaze •očekivana dužina života do 2 godine | najčešće 2 ponekad 1-3 |
| SMA 2 | Dubowitz | 6-18 mjeseci | <ul style="list-style-type: none"> •nemogućnost samostalnog sjedjenja i hoda •teški deformiteti koštano-zglobnog sistema •očekivana dužina života-rano odraslo doba | najčešće 3 ponekad 2-4 |
| SMA 3 | Kugelberg Welander | >12 mjeseci | <ul style="list-style-type: none"> •mogućnost stajanja i hoda uz asistenciju •očekivani životni vijek normalan | najčešće 3-4 varijabilno |
| SMA 4 | | odrasli (>30 godina) | <ul style="list-style-type: none"> •dominantno proksimalna mišićna atrofija •mogućnost samostalnog hoda i stajanja uz kasniju potrebu za asistencijom •očekivani životni vijek normalan | tipično 4 |

SMA tipa 0 (prenatalni oblik bolesti): predstavlja izuzetno rijedak, ali i najteži tip bolesti, koji se manifestuje već u prenatalnom periodu redukovanim fetalnim pokretima, a na rođenju teškom generalizovanom hipotonijom, kontrakturama zglobova, asfiksijom i respiratornom insuficijencijom na rođenju, poteškoćama u hranjenju. Prije uvođenja terapije koja modifikuje bolest, ovi pacijenti dožive smrtni ishod u prvim nedjeljama života, bez usvajanja ijednog motornog miljokaza razvoja (non-sitters). Pacijenti sa SMA tipa 0 obično imaju jednu kopiju SMN2 što predstavlja veliki terapijski izazov.

SMA tipa 1 (Infantilni oblik - Werdnig-Hoffman-ova bolest): najčešći je oblik bolesti, koji obuhvata 45-60% oboljelih od SMA. Kliničke manifestacije se javljaju u prvih 6 mjeseci života, ali simptomi nekad mogu biti prisutni već intrauterino i manifestuju se oskudnim pokretima fetusa, kao i hipotonijom i kontrakturama zglobova na rođenju. Kod bolesnika je izražena teška hipotonija, predominantno proksimalne muskulature. Otežano disanje i tihi plač uzrokovani su slabošću respiratorne muskulature. S obzirom na slabost interkostalnih mišića i mišića grudnog koša, u odnosu na očuvanu snagu dijafragme, pacijenti pokazuju zvonasti deformitet grudnog

koša sa paradoksalnim disanjem. Fascikulacije jezika, otežano sisanje i gutanje nastaju usled bulbarne denervacije, mada snaga mišića lica i očnih mišića ostaje netaknuta. Mogu se javiti i kardiološki poremećaji (hipoplazija lijevog srca, atrijski i ventrikularni septalni defekti, aritmije, srčani blok i dilatativna kardiomiopatija). Kognitivna funkcija je normalna do iznad prosjeka. Pacijenti sa SMA tipa I ne postižu sposobnost samostalnog sjedenja (ne-sjedeći), a ukoliko se ne liječe smrt nastupa oko druge godine života. Većina pacijenata sa SMA tipa 1 ima jednu do dvije kopije *SMN2* gena.

SMA tipa 2 (Intermedijarni oblik bolesti – Dubowitz-eva bolest): obuhvata oko 30% oboljelih od SMA, klinički se manifestuje od šestog do 18 mjeseca. Djeca postižu sposobnost sjedenja bez oslonca (engl. sitters), često do 9 mjeseci, ali kasnije mogu izgubiti tu sposobnost i nikada ne mogu samostalno stajati ili hodati. Prisutna je pretežno proksimalna slabost, izraženija u donjim ekstremitetima, atrofija jezika i fascikulacije, a ponekad i fini distalni tremor (minipolimioklonus). Respiratorna insuficijencija i disfagija su česte, posebno kod težih fenotipova. Napredovanjem bolesti razvijaju se skeletni deformiteti (kifoskolioza) i fini tremor prstiju. Mogu biti prisutni i bulbarni simptomi, kao i razvoj respiratorne insuficijencije. Pacijenti sa SMA tipa 2 imaju tri kopije *SMN2* gena.

SMA tipa 3 (Wohlfart-Kugelberg-Welander-ova bolest): klinički se manifestuje u rasponu od 18 mjeseci do odrasle dobi, odnosno nakon perioda u kome dijete usvoji miljokaz samostalnog hoda (engl. walkers). Tip 3 SMA, koji predstavlja 15% slučajeva, karakteriše se postizanjem svih miljokaza ranog motornog razvoja, ali sa kasnijom progresijom i potrebom za invalidskim kolicima. Slabost mišića, pretežno proksimalnih, uvijek je više izražena na gornjim nego na donjim ekstremitetima. Moguć je razvoj skolioze i degenerativnih promjena na zglobovima. Pacijenti imaju simptome proksimalne mišićne slabosti, koja uzrokuje padove, otežan hod i poteškoće pri penjanju uz stepenice. Za razliku od drugih fenotipova, pacijenti sa Sma tipa 3 imaju normalan životni vijek, a većina ne razvije značajnu slabost respiratornih mišića. Pojedini autori izdvajaju SMA tip 3a i SMA tip 3b. Kod SMA tip 3a bolest počinje prije navršene treće godine života, a kod tipa IIIb treće do 30 godine. Pacijenti sa SMA tipa 3 imaju tri ili četiri kopije *SMN2* gena.

SMA tipa 4 (adultni oblik bolesti): Ovo je najblaži oblik SMA, manifestuje se u drugoj ili trećoj deceniji života. Odlikuje se blago progresivnim tokom, sa umjerenom mišićnom slabošću i blagim respiratornim tegobama. Ovi pacijenti imaju uobičajeni životni vijek i četiri i više kopija *SMN2* gena.

Iako SMA nastaje kao posljedica mutacija/delecija u *SMN1* genu, svaki tip SMA praćen je određenim brojem kopija *SMN2* gena. Povećanje broja kopija je u korelaciji sa tipom odnosno težinom SMA. Broj kopija *SMN2* gena se najčešće kreće od 1 do 4 a izuzetno do 8 kopija. Tešku kliničku sliku sa smrtnim ishodom imaju djeca sa SMA tipa 1 sa 1-2 kopije, a najblažu pacijenti SMA tipa 3 sa 3-4 kopije ili SMA tipa 4 sa 4-6 kopija *SMN2* gena, kod kojih dužina života nije izmijenjena. Iako se SMA definiše kao poremećaj motornog neurona, SMN protein je ubikvitaran i izražen je većini tkiva različitih organa. Istraživanja na životinjskim modelima i pacijentima pokazala su da je SMA multisistemska bolest, koja takođe utiče na skeletne mišiće, srce, bubrege, jetru, pankreas, slezinu i imuni sistem. Multiorganske karakteristike uključujući urođene srčane mane, abnormalnosti srčanog ritma, poremećaje spavanja, oštećenja bubrežne funkcije i pankreasa, opisane su kod bolesnika, posebno kod težih tipova SMA. Imajući u vidu produžetak životnog vijeka kod pacijenata sa SMA, kod kojih se primjenjuje inovativna modifikujuća terapija, ovi multisistemi komorbiditeti mogu se učestalije očekivati i predstavljati terapijski izazov.

5. Epidemiologija spinalne mišićne atrofije

Mali broj studija za procjenu prevalencije i incidencije SMA je do danas sproveden, a procjena epidemioloških parametara prevashodno se zasnivala na kliničkoj a ne na genetičkoj dijagnozi. Generalno se navodi procjena ukupne incidence svih tipova SMA od oko 10 na 100.000 (1 na 10.000) živorođenih. SMA tipa I obuhvata oko polovine svih SMA, i njena incidenca prema novijim studijama kreće se između 6 i 14 na 100 000, sa velikim varijacijama zbog ispitivanja unutar malih populacija i velike rane smrtnosti djece sa SMA tipa 1. Na osnovu srovedenih studija procjenjuje se da SMA tipa 1 obuhvata do 60%, SMA tipa 2 oko 27% i SMA tipa 3 oko 12% ukupne incidencije svih tipova SMA.

Usljed kratkog životnog vijeka oboljelih od SMA tipa 1, prevalence SMA prikazuje značajno drugačiju zastupljenost SMA tipova: prevalencija SMA tipa 1 iznosi od 0.04 do 0.28 na 100,000 stanovnika, a ukupna prevalencija SMA tipa 2 i 3 oko 1.5 na 100,000 individua. Bolest je podjednako zastupljena u svim rasama i etničkim grupama.

6. Postavljanje dijagnoze SMA

Molekularno genetičko testiranje je standardni alat za dijagnozu SMA. Zbog efikasnosti molekularnog testiranja i visoke učestalosti SMA kod hipotoničnog ili mlitavog novorođenčeta i odojčeta („floppy baby“), ovo ispitivanje treba da bude blagovremeno rano razmatrano kod svakog odojčeta sa slabošću ili hipotonijom. Diferencijalna dijagnoza teških oblika SMA uključuje sve druge uzroke hipotonije i mišićne slabosti kod novorođenčeta. Nekada su biopsija mišića i neurofiziološko testiranje (EMNG) bile standardne procedure dijagnostičkog ispitivanja, ali pošto je molekularno-genetičko testiranje lako dostupno, ova i druga dijagnostička ispitivanja, npr. magnetna rezonanca (MRI) su obično nepotrebna. Kod pacijenata sa umjerenim i blažim oblicima bolesti diferencijalna dijagnoza uključuje i druge poremećaje perifernog nervnog sistema uključujući miopatije (distrofinopatije, udno-pojasne distrofije, metaboličke ili inflamatorne miopatije), neuropatija (inflamatorne neuropatije), bolesti neuromišićne spojnice miastenija gravis ili miastenični sindromi) i drugi poremećaji motornog neurona. Kod pacijenata kod koji se bolest manifestuje u odrasloj dobi, diferencijalna dijagnoza se preklapa sa onim kod umjerenih i blažih oblika bolesti, ali uključuje i poremećaje kasnijeg početka kao što su amiotrofična lateralna skleroza (ALS) i Kenedijeva bolest (X-vezana spinobulbarna mišićna atrofija).

6.1. Klinička dijagnoza - kriterijumi za postavljanje dijagnoze SMA:

Klinički dijagnostički protokol za postavljanje dijagnoze kod pacijenata sa sumnjom na SMA obuhvata sljedeće korake:

- anamnestički podaci o mišićnoj slabosti sa gubitkom stečenih motornih vještina
- proksimalna mišićna slabost izraženija od distalne
- hipotonija
- arefleksija/hiporefleksija
- fascikulacije jezika
- tremor ruku
- rekurentne infekcije donjeg respiratornog trakta i teške forme bronhiolitisa u prvim mjesecima života
- EMNG potvrđen nalaz oštećenja donjeg motornog neurona

Prije dostupnosti molekularno-genetičkog testiranja, druge dijagnostičke studije kojima se dokazivalo prisustvo denervacije mišića, kao što su elektrodijagnostičke studije i biopsija mišića, bile su važne metode za provjeru sumnje na SMA.

Uopšteno govoreći, EMNG sada treba da bude rezervisan samo za procjenu atipičnih pacijenata ili pacijenata koji su negativni i za SMN1 deleciju i za testiranje mutacije SMN1.

Biopsija mišića više nije indikovana, jer se karakteristike denervacije mogu lakše prikazati primjenom elektromioneurografije.

Zbog učestalosti SMA i efikasnosti genetskog testiranja, veoma je važno izbjegavati ispitivanja koja su nepotrebna i invazivna.

Elektrodijagnostičke studije pokazuju promjenljive karakteristike gubitka motornih neurona/aksona u skladu sa gubitkom funkcije motornog neurona, te ostaju važno dijagnostičko sredstvo u atipičnim slučajevima i kod „non-5q related SMA“ (SMA koja nije povezana sa 5q), da bi se demonstrirala neurogena priroda bolesti.

Kod bolesti kasnijeg početka, kod kojih proksimalna dominantna slabost ekstremiteta dovodi do široke diferencijalne dijagnoze, elektrodijagnostičko testiranje može biti od pomoći i češće se koristi u ranoj fazi ispitivanja. Elektromiografija (EMG) otkriva karakteristike gubitka motornih neurona ili motornih aksona u vidu aktivne denervacije i hroničnih kompenzatornih promjena reinervacije i povećanja akcionog potencijala motorne jedinice. Tipično je prisutna abnormalna spontana aktivnost u obliku potencijala fibrilacije.

Studije nervne provodljivosti obično pokazuju karakteristike hroničnog gubitka motornih aksona i očuvanja akcionih potencijala senzornih nerava. Amplitude akcionog potencijala složenih mišića (CMAP – compound motor action potential) predstavljaju električni signal koji se registruje na mišićnom vlaknu kao odgovor na električnu stimulaciju motornog nerva. Analiza CMAP pruža informacije o funkcionalnom stanju motornog neurona i mišićnog vlakna. CMAP amplitude su u korelaciji sa kliničkom težinom, uzrastom i funkcijom, a pacijenti sa blažom bolešću često imaju normalne vrijednosti CMAP.

Korelacija veličine i funkcije CMAP kod pacijenata sa SMA ističe značaj ove dijagnostičke metode, pa se CMAP koristi kao biomarker za prognozu bolesti. Procjena broja motornih jedinica (MUNE) je procjena broja motornih neurona/aksona koji inervišu mišić ili grupu mišića, a rezultati ovog

ispitivanja prikazuju karakteristike gubitka motoričke jedinice. Pored gubitka motoričke jedinice, karakteristike neuspjele neuromišićne transmisije se također mogu vidjeti kod pacijenata sa SMA, ali je još uvijek nedovoljno razjašnjeno da li su ove promjene povezane sa primarnim poremećajima transmisije u neuromišićnoj spojnici ili sa sekundarnim efektima povezanim sa denervacijom i reinervacijom. Studije repetitivne nervne stimulacije su pokazale smanjenje amplitude CMAP-a pri niskim frekvencijama stimulacije bez olakšavanja pri većim brzinama.

Elektrofiziološke dijagnostičke metode EMG, CMAP i MUNE pokazale su dobru korelaciju sa težinom kliničke slike, uzrastom i funkcionalnim statusom, međutim treba uzeti u obzir da je većina pacijenata koji su bili uključeni u studije koje su ispitivale značaj i validnost elektrofizioloških metoda ispitivana u kasnijem toku bolesti.

Pacijenti kod kojih su ova ispitivanja učinjena u presimptomatskoj fazi bolesti imali su relativno očuvane elektrofiziološke nalaze funkcije motoričke jedinice. Vrijeme i brzina gubitka funkcije motoričke jedinice tokom različitih faza bolesti i dalje ostaju nedovoljno poznati.

Biopsija mišića se više ne sprovodi u cilju dijagnoze SMA. Čak i kod atipičnih pacijenata ili pacijenata sa negativnim testiranjem na deleciju ili mutaciju *SMN1* gena, karakteristike denervacije treba tražiti manje invazivnim testiranjem, kao što je EMG, koji nudi mogućnost ispitivanja nekoliko mišićnih grupa. Biopsija mišića ne može jasno razlikovati tipove SMA, ali određene histološke karakteristike su povezane sa ozbiljnošću bolesti. Biopsija mišića kod novorođenčadi sa SMA tipovima 1 i 2 pokazuje velike grupe atrofičnih vlakana ispresijecanih fascikulama hipertrofičnih i normalnih vlakana. U blažim slučajevima SMA tipa 2 i tipa 3, tipično postoje grupe uniformno atrofičnih vlakana između grupa neatrofičnih mišićnih vlakana. Karakteristike biopsije mišića kod SMA tipa 4 su slične tipu 3.

6.2. Genetička dijagnoza

Kod pacijenta sa klinički postavljenom dijagnozom SMA (ispunjeni klinički kriterijumi), definitivna dijagnoza se postavlja sprovođenjem molekularno-genetičke dijagnostike kojim se utvrđuje prisustvo i vrsta patogene varijante/delecije u *SMN1* genu i broj kopija *SMN2* gena. S obzirom da 95% oboljelih od SMA ima homozigonu deleciju *SMN1* eksona 7, genetička analiza kojom se utvrđuje delecija egzona 7 predstavlja prvi korak u genetičkog dijagnostici. Postoje brojni DNK testovi koji omogućavaju otkrivanje delecije egzona 7 u *SMN1* genu. Kod pacijenata sa potvrđenom bialelnom patogenom varijantom u *SMN1* genu neophodno sprovesti

i analizu delecija/duplikacija u *SMN2* genu, kako bi se obezbijedile informacije o genotip-fenotip korelaciji, težini i toku bolesti i očekivanom odgovoru na terapiju (19). Broj kopija *SMN2* gena varira od nula kopija do pet i često modifikuje klinčki fenotip SMA, tako da pacijenti sa SMA koji imaju veći broj kopija *SMN2* gena imaju uglavnom blaži oblik bolesti.

Analize usmjerene na jedan gen (single gene analyses) odnose se na detekciju intragenskih delecija/duplikacija u *SMN* genu, kao što su, kao što su kvantitativni PCR (Polimerase chain reaction polimerazna lančana reakcija) i MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification – multipla ligaciono zavisna amplifikacija). MLPA je jedna od najrasprostranjenijih metoda za inicijalnu detekciju delecija, sa visokom senzitivnošću i mogućnošću određivanja broja kopija i *SMN1* i *SMN2* gena.

Kod pacijenata sa kliničkom sumnjom na SMA i odsustvom delecija u *SMN1* genu, treba razmotriti alternativnu molekularno-genetičku dijagnostiku, kao što je identifikacija poznatih mutacija Sangerovim sekvenciranjem ili masivno paralelno DNK sekvenciranje NGS metodom, kojom se analiziraju brojni geni odgovorni za nastanak neuromuskularnih oboljenja (panelska ili whole exome dijagnostika), uključujući i SMA.

6.3. Novorođenački skrining – presimptomatska dijagnostika

Identifikacija djece sa SMA prije pojave kliničkih simptoma može se otkriti porimjenom skrininga novorođenčadi (SN), kako bi se omogućilo liječenje prije nepovratnih promjena koje se događaju vrlo brzo po rođenju. Kod dojenčadi sa SMA tipa 1 dolazi do brzog gubitka motoričkih jedinica unutar prva tri mjeseca života, što dovodi do teške denervacije sa gubitkom više od 95% motoričkih jedinica u roku od šest mjeseci. S obzirom na veoma mali vremenski prozor za korisnu terapijsku intervenciju kod ovih pacijenata, potrebno je primijeniti terapiju još u neonatalnom periodu, kako bi se postigla maksimalna korist, prije gubitka motornih neurona. Presimptomatsko otkrivanje djece sa SMA postiže se uvođenjem skrininga novorođenčadi za ovu bolest.

7. Liječenje spinalne mišićne atrofije lijekom Zolgensma®

Inovativno liječenje SMA usmjereno je na prevenciju javljanja i usporenje progresije kliničkih manifestacija ove bolesti, a efikasnost liječenja je bolja ukoliko se liječenje započne što ranije, najbolje prije pojave prvih simptoma bolesti.

Postoji nekoliko inovativnih lijekova, zasnovanih na molekularnim mehanizmima nastanka bolesti (insuficijencija SMN proteina zbog mutacija u *SMN1* genu), koji se primjenjuju u liječenju SMA, od kojih neki imaju odobrenje za upotrebu (licencirana indikacija), dok su drugi u fazi kliničkih studija ili u procesu dobijanja licence za terapijsku upotrebu.

Prvi lijek za modifikovanje SMA, nusinersen, odobrila je US FDA (United States Food and Drug Administration – Agencija za hranu i lijekove Ujedinjenih država) 2016. godine, a ubrzo potom je odobren i u Evropi od EMA-e (European Medicine Agency – Evropska Medicinska Agencija), koja je i treći lijek, Risdiplam (Evrysdi®) odobrila 2019. godine. Nusinersen (Spinraza®) odobren je za korišćenje u Crnoj Gori od 2019. godine uz odobrenje Komisije za lijekove van liste Ministarstva zdravlja, a lijek Risdiplam (Evrysdi®) je na Pozitivnoj listi lijekova od januara 2023.

Posljednjih godina, razvoj ciljane terapije za SMA fokusiran je na povećanje produkcije funkcionalnog SMN proteina, uključujući i direktno unošenje zamjenskog *SMN* gena u organizam oboljelog, pomoću virusnog vektora. Prva genska terapija SMA odobrena je od US FDA 2019. godine. Iskustva u dosadašnjoj primjeni obije vrste terapije pokazala su da se najsnažniji odgovori i za liječenje nusinersenom i za gensku terapiju postižu kada se liječenje započne prije pojave kliničkih simptoma.

Prije donošenja odluke o primjeni inovativne terapije kod pacijenata sa SMA, neophodna je genetička potvrda dijagnoze SMA, koja uključuje utvrđivanje delecija/mutacija u *SMN1* genu i određivanje broja kopija *SMN2* gena.

7.1. Opšti podaci o lijeku Zolgensma®

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) predstavlja gensku terapiju za liječenje SMA. Prema kriterijumima koje je postavila EMA Zolgensma je lijek namijenjen pacijentima sa 5q SMA sa

bialelnom mutacijom u *SMN1* genu i sa kliničkom dijagnozom SMA tipa 1, ili pacijenatima sa 5q SMA sa bialelnom mutacijom u *SMN1* genu i do 3 kopije *SMN2* gena.

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) je genska terapija dizajnirana da direktno unese funkcionalnu kopiju *SMN* gena u ćelije motornih neurona pacijenata sa SMA. Ova terapija bazirana je na nereplicirajućem rekombinantnom adenoasociranom virusu serotipa 9 (AAV9), koji sadrži cDNA ljudskog *SMN* gena pod kontrolom promotora koji se sastoji od citomegalovirusnog pojačivača (enhancer) i hibrida pilećeg β -aktina, koji dovodi lijek, putem jednokratne intravenske infuzije, do motornih neurona, mišića i drugih perifernih tkiva u kojima se ostvaruje ekspresija *SMN1* gena.

Onasemnogen abeparvovec se proizvodi u humanim embrionalnim ćelijama bubrega tehnologijom rekombinantne DNA.

7.2. Odobrenja za upotrebu (liječenje)

Genska terapija SMA odobrena je od US FDA 2019. godine. Adeno-asocirani virusni vektor serotipa 9, koji sadrži humani *SMN* gen odobren je od EMA-e kao Zolgensma od 18 maja 2020. godine (EMA/H/C/004750 - Conditional marketing authorisation). Lijek je odobren za liječenje 5q SMA, odnosno SMA nastale kao posljedica mutacija u *SMN1* genu.

Nosilac odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

Napomena: Zolgensma® je inovativni lijek, sa oznakom Orphan lijek (engl. orphan – siročće) koji spada u ATMP (advanced therapy medicinal product - napredni terapijsko medicinski produkt) grupu lijekova i nalazi se pod dodatnim monitoringom, što znači intenzivnije praćenje u odnosu na konvencionalnu terapiju. Na ovaj način se omogućava brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija o lijeku. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjena dejstva i nuspojave za ovaj lijek.

7.3. Mehanizam dejstva lijeka

Pacijenti sa SMA imaju disfunkcionalan *SMNI* gen, koji nije u mogućnosti da obezbijedi dovoljne količine SMN proteina, neophodnog za održavanje funkcije i preživljavanje alfa motoričkog neurona prednjih rogova kičmene moždine. Aktivna supstanca u Zolgensmi, onasemnogen abeparvovec, sadrži funkcionalnu kopiju ovog gena u okviru nereplicirajućeg rekombinantnog adenoasociranog virusnog vektora. Kada se unese jednokratno intravenskom infuzijom, lijek prelazi u ciljna tkiva odakle obezbeđuje ekspresiju *SMNI* gena i sintezu dovoljne količine SMN proteina.

7.4. Kvantitativne i kvalitativne karakteristike lijeka

Naziv lijeka: Onasemnogene abeparvovec

Zaštićeno ime (Brand Name): Zolgensma 2×10^{13} vektorskih genoma/ml otopina za infuziju

Farmaceutski oblik

Tečnost (solucija) za intravensku infuziju.

Bistra do blago neprozirna, bezbojna do blago bijela tečnost.

Kvalitativni i kvantitativni sastav:

Jedan ml solucije sadrži aktivnu supstancu onasemnogen abeparvovec sa nominalnom koncentracijom od 2×10^{13} vektorskih genoma (vg)/ml. Bočice sadrže volumen koji se može ekstrahovati ne manje od 5,5 ml ili 8,3 ml. Ukupni broj bočica i kombinacija volumena punjenja u jednom gotovom pakovanju se prilagođavaju, kako bi se zadovoljile potrebe doziranja za pojedinačne bolesnike, u zavisnosti od njihove tjelesno mase.

Pomoćna supstanca sa poznatim učinkom: ovaj lijek sadrži 0,2 mmol natrijuma po ml.

Cjelokupni popis pomoćnih supstanci:

- trometamin
- magnezijum hlorid
- natrijum hlorid
- poloksamer 188
- hloridna kiselina (za podešavanje pH)
- voda za injekcije

8. Protokol primjene lijeka Zolgensma u liječenju SMA tipa 1 u Crnoj Gori

Na osnovu rezultata dosadašnjih kliničkih, dvostruko slijepih i otvorenih studija, utvrđen je pozitivan efekat lijeka Zolgensma (Onasemnogene abeparvovec) na postizanje miljokaza motornog razvoja i preživljavanje kod odojčadi sa SMA tipa 1.

Integracijom svih stečenih saznanja dobijenih na osnovu sprovedenih studija izrađuje se klinički protokol za primjenu lijeka Zolgensma u liječenju pacijenata sa SMA tip 1 i sa do 3 kopije SMN2 gena u Crnoj Gori.

Protokol sadrži jasno definisane uključujuće i isključujuće kriterijume za primjenu terapije, kontraindikacije, način primjene lijeka i terapijski režim, mjere opreza, post-terapijsko praćenje neželjenih dejstava lijeka, kao i post-terapijsko praćenje efekta lijeka primjenom skala procjene motoričke aktivnosti.

Protokol je podložan izmjenama u skladu sa novim naučnim saznanjima, dokazima, preporukama i vodičima.

8.1. Terapijske indikacije: uključujući i isključujući kriterijumi za primjenu lijeka

Terapijske indikacije za primjenu lijeka Zolgensma prema ovom Protokolu su:

- pacijenti sa klinčkom dijagnozom SMA tipa 1 i utvrđenom bialelnom mutacijom u *SMN1* genu
- presimptomatski pacijenti kojima neonatalnim skriningom bude utvrđeno prisustvo do tri kopije *SMN2* gena.

Protokol dodatno sadrži principe odlučivanja o primjeni lijeka, nadležnosti i ingerencije u primjeni terapije, praćenju efikasnosti i neželjenih dejstava terapije.

| Uključujući kriterijumi za započinjanje terapije lijekom Zolgensma u Crnoj Gori |
|---|
| 1. SMA je klasifikovana kao tip 1, potvrđena genetičkim ispitivanjem: prisustvom bialelne (homozigot ili složeni heterozigot) mutacije/delecije u <i>SMN1</i> genu i utvrđenim postojanjem najviše 3 kopije <i>SMN2</i> gena. |
| 2. Pacijenti uzrasta do navršene dvije godine života, do započinjanja sprovođenja novorođenačkog skrininga u Crnoj Gori, odnosno uzrasta do navršene prve godine života, nakon uvođenja novorođenačkog skrininga. |
| 3. Pacijenti sa tjelesnom masom do 13,5kg. |
| 4. Titar anti-AAV9 antitijela čije su vrijednosti < 1:50; najduže 1 mjesec prije planirane aplikacije lijeka. |
| 5. Pacijenti na terapiji lijekom Spinraza (nusinersen): <ul style="list-style-type: none"> - u udarnom režimu terapije - najmanje 4 nedjelje nakon aplikacije posljednje doze - u režimu održavanja - najmanje 4 mjeseca nakon aplikacije posljednje doze Pacijenti na terapiji lijekom Evrysdi (Risdiplam): <ul style="list-style-type: none"> - najmanje dvije nedjelje nakon aplikacije poslednje doze lijeka |
| 6. Pacijenti sa akutnom infekcijom: najmanje 2 nedjelje nakon bilo koje infekcije. |
| 7. Pacijenti bez potrebe za bilo kojim vidom mehaničke ventilacije u odsustvu akutne respiratorne infekcije. |
| 8. Obavljen detaljan razgovor sa oba roditelja uživo, tokom koga se prezentuju sve terapijske opcije u liječenju SMA tipa 1, jasno definiše prognoza i realna očekivanja u pogledu efekta tretmana, kao i moguća neželjena dejstva i posljedice. |
| 9. Potpisan informisani pristanak nakon detaljnog razgovora sa roditeljima/starateljima |

| Isključujući kriterijumi za započinjanje terapije lijekom Zolgensma: |
|--|
| 1. Genetički nepotvrđena dijagnoza spinalne mišićne atrofije. |
| 2. Kod djece sa ispoljenim simptomima u neonatalnom periodu i sa bialelnom mutacijom <i>SMN1</i> gena i samo jednom kopijom <i>SMN2</i> gena. |
| 3. Pacijent sa kliničkom dijagnozom SMA tipovi 0, 2, 3 i 4 |
| 4. Nedonoščad prije dostizanja pune gestacijske dobi. |
| 5. Djeca uzrasta preko dvije godine i/ili tjelesne mase iznad 13,5 kg, prije uvođenja novorođenačkog skrininga za SMA, odnosno djeca uzrasta preko godinu dana nakon uvođenja novorođenačkog skrininga za SMA u Crnoj Gori |
| Neophodnost primjene perzistentne mehaničke ventilacije u odsustvu akutne respiratorne |

infekcije.

7. Komorbiditeti koji mogu predstavljati kontraindikacije za primjenu lijeka Zolgensma:

I Trajni

- Koagulacioni poremećaji
- Oštećenje funkcije bubrega
- Oštećenje funkcije jetre
- Kod bolesnika s početnim titrom anti-AAV9 antitijela iznad 1:50, ako se titar održava iznad 1:50 i u kontrolnim nalazima.

II Privremeni

Aktivna infekcija koja zahtijeva primjenu sistemske antimikrobne terapije je indikacija za odlaganje aplikacije lijeka najmanje dvije nedjelje po prestanku primjene antimikrobne terapije.

8. Druga komorbiditetna stanja i bolesti progresivnog karaktera sa očekivanom značajno redukovanom kvalitetom i dužinom života, zbog čega liječenje lijekom Zolgensma neće obezbijediti dugotrajnu korist, kao što su maligna oboljenja, duboka mentalna retardacija (utvrđena konvencionalnim medicinskim pregledima i testovima), monogeniski poremećaji, hromozomske aberacije, mentalna retardacija multifaktorske etiologije, teške i životno ugrožavajuće kongenitalne anomalije multifaktorskog porijekla i druga stečena teška oštećenja centralnog nervnog sistema, postinfekcijska, peripartalna, postraumatska).

Napomena: U slučaju dijagnostikovane infekcije porudžbina lijeka se poništava, ukoliko se infekcija otkrije u periodu od naručivanja lijeka do neposredno prije planirane aplikacije.

8.2. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 7.4 ovog protokola.

8.3. Doziranje i način primjene lijeka

Liječenje se sprovodi u Institutu za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore, koji je referentni centar za liječenje spinalne mišićne atrofije, a sprovodi ga ljekar sa iskustvom u liječenju bolesnika sa SMA.

Prije započinjanja terapijskog protokola za primjenu lijeka Zolgensma, potrebno je sprovesti

sljedeća ispitivanja i priložiti:

1. Rezultat ispitivanja na prisustvo AAV9 antitijela korišćenjem validiranog testa. Antitela na AAV9 se određuju najduže mjesec dana prije planirane aplikacije lijeka Zolgensma. Uzorak za antitijela na AAV9 se uzima i šalje prema predviđenom protokolu.
2. Izvještaj ordinirajućeg neurologa koji sadrži iscrpan neurološki nalaz
3. Izvještaje svih nadležnih specijalista iz multidisciplinarnog tima
4. Rezultate laboratorijskih analiza:
 - Kompletna krvna sliku, uključujući broj eritrocita, vrijednost hemoglobina, broj trombocita
 - Kompletne bihemijske analize: uključujući AST, ALT, GGT, bilirubin ukupni i direktni, proteini, albumini, urea, kreatinin, troponin I
 - Koagulacioni status: protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, fibrinogen, INR
 - Elektrolitni status
 - Zapaljenski parametri: CRP
 - Nalaz urina
5. Izvještaj specijaliste fizikalne medicine i rehabilitacije, užeg specijaliste dječje fizijatrije, koji sadrži rezultate testiranja odgovarajućim skalama za procjenu motoričkih funkcija izražene numeričkim skorom.

Lijek je namijenjen za intravensku primjenu.

Aplikacija lijeka obezbjeđuje se jednodoznom intravenskom infuzijom koju sprovodi medicinska sestra sa iskustvom u parenteralnoj primjeni lijekova u aseptičnim uslovima, uz nadzor ordinirajućeg ljekara specijaliste

Lijek Zolgensma se primjenjuje putem infuzijske pumpe (perfuzora) kao pojedinačna intravenska infuzija, sporom infuzijom tokom najmanje 60 minuta. Lijek se ne smije primijeniti brzom intravenskom injekcijom ili intravenskim bolusom. Nakon završetka aplikacije lijeka, vensku liniju treba isprati rastvorom 0,9% NaCl.

Bolesnici će dobiti dozu od $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg lijeka Zolgensma. Ukupni volumen se određuje prema tjelesnoj masi bolesnika precizno izmjenjenog neposredno pred naručivanje terapije (u prilogu tablica iz EMA protokola).

Tablica 1 Preporučeno doziranje prema tjelesnoj težini bolesnika

| Raspon tjelesne težine bolesnika (kg) | Doza (vg) | Ukupan volumen doze ^a (ml) |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| 2,6 – 3,0 | $3,3 \times 10^{14}$ | 16,5 |
| 3,1 – 3,5 | $3,9 \times 10^{14}$ | 19,3 |
| 3,6 – 4,0 | $4,4 \times 10^{14}$ | 22,0 |
| 4,1 – 4,5 | $5,0 \times 10^{14}$ | 24,8 |
| 4,6 – 5,0 | $5,5 \times 10^{14}$ | 27,5 |
| 5,1 – 5,5 | $6,1 \times 10^{14}$ | 30,3 |
| 5,6 – 6,0 | $6,6 \times 10^{14}$ | 33,0 |
| 6,1 – 6,5 | $7,2 \times 10^{14}$ | 35,8 |
| 6,6 – 7,0 | $7,7 \times 10^{14}$ | 38,5 |
| 7,1 – 7,5 | $8,3 \times 10^{14}$ | 41,3 |
| 7,6 – 8,0 | $8,8 \times 10^{14}$ | 44,0 |
| 8,1 – 8,5 | $9,4 \times 10^{14}$ | 46,8 |
| 8,6 – 9,0 | $9,9 \times 10^{14}$ | 49,5 |
| 9,1 – 9,5 | $1,05 \times 10^{15}$ | 52,3 |
| 9,6 – 10,0 | $1,10 \times 10^{15}$ | 55,0 |
| 10,1 – 10,5 | $1,16 \times 10^{15}$ | 57,8 |
| 10,6 – 11,0 | $1,21 \times 10^{15}$ | 60,5 |
| 11,1 – 11,5 | $1,27 \times 10^{15}$ | 63,3 |
| 11,6 – 12,0 | $1,32 \times 10^{15}$ | 66,0 |
| 12,1 – 12,5 | $1,38 \times 10^{15}$ | 68,8 |
| 12,6 – 13,0 | $1,43 \times 10^{15}$ | 71,5 |
| 13,1 – 13,5 | $1,49 \times 10^{15}$ | 74,3 |
| 13,6 – 14,0 | $1,54 \times 10^{15}$ | 77,0 |
| 14,1 – 14,5 | $1,60 \times 10^{15}$ | 79,8 |
| 14,6 – 15,0 | $1,65 \times 10^{15}$ | 82,5 |
| 15,1 – 15,5 | $1,71 \times 10^{15}$ | 85,3 |
| 15,6 – 16,0 | $1,76 \times 10^{15}$ | 88,0 |
| 16,1 – 16,5 | $1,82 \times 10^{15}$ | 90,8 |
| 16,6 – 17,0 | $1,87 \times 10^{15}$ | 93,5 |
| 17,1 – 17,5 | $1,93 \times 10^{15}$ | 96,3 |
| 17,6 – 18,0 | $1,98 \times 10^{15}$ | 99,0 |
| 18,1 – 18,5 | $2,04 \times 10^{15}$ | 101,8 |
| 18,6 – 19,0 | $2,09 \times 10^{15}$ | 104,5 |
| 19,1 – 19,5 | $2,15 \times 10^{15}$ | 107,3 |
| 19,6 – 20,0 | $2,20 \times 10^{15}$ | 110,0 |
| 20,1 – 20,5 | $2,26 \times 10^{15}$ | 112,8 |
| 20,6 – 21,0 | $2,31 \times 10^{15}$ | 115,5 |

^a NAPOMENA: Broj bočica po kompletu i potreban broj kompleta ovise o tjelesnoj težini. Volumen doze izračunava se korištenjem gornje granice raspona tjelesne težine bolesnika.

8.4. Imunomodulatorni režim

Nakon primjene lijeka Zolgensma javlja se imunološki odgovor na kapsidu AAV9 što može dovesti do porasta nivoa transaminaza (aminotransferaza) i nivoa troponina I ili smanjenja broja trombocita. Za ublažavanje imunološkog odgovora preporučuje se primjena imunomodulatornog režima kortikosteroidima. Kad god je to moguće, kalendar vakcinacije treba prilagoditi kako bi se omogućila istovremena primjena kortikosteroida, prije i nakon infuzije lijeka Zolgensma.

Primjena prednizolona

Prije započinjanja primjene prednizolona treba ispitati da li pacijent ima simptome i/ili znake aktivne infekcije bilo koje prirode.

Primjena prednizolona se započinje 24h prije planirane administracije lijeka Zolgensma i nastavlja najmanje do punih 30 dana u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine/dan, ujutru, prije obroka, u jednoj dozi uz gastroprotekciju. U slučaju primjene drugog kortikosteroida potrebno je primijeniti ekvivalentne doze.

Odstupanje od datih preporuka moguće je u skladu sa preporukom nadležnog ljekara.

Za bolesnike s urednim nalazima (klinički pregled, ukupni bilirubin, sa vrijednostima ALT i AST ispod 2 x gornje granice referentnog opsega (GGN – gornja granica normale), na kraju perioda od 30 dana, tokom sljedeće 4 nedjelje (28 dana) prednizolon se postepeno obustavlja nedeljno za petinu ukupne doze po šemi:

- 0,8 mg/kg/dan tokom 1 nedjelje
- 0,6 mg/kg/dan tokom 1 nedjelje
- 0,4 mg/kg/dan tokom 1 nedjelje
- 0,2 mg/kg/dan tokom 1 nedjelje
- obustaviti

Potrebno je pratiti funkciju jetre tokom najmanje 3 mjeseca nakon infuzije lijeka Zolgensma. Za bolesnike s poremećajem funkcije jetre na kraju perioda od 30 dana potrebno je nastaviti sa primjenom prednizolona dok vrijednosti AST i ALT ne budu ispod 2 x GGN i dok se svi drugi nalazi ne vrate u referentni opseg, nakon čega slijedi smanjivanje doze tokom 28 dana ili duže, ako je potrebno.

Potrebno je obaviti konsultaciju dječjeg gastroenterohepatologa ako bolesnik ne odgovori adekvatno na ekvivalent od 1 mg/kg/dan prednizolona peroralno. U slučaju da je nivo transaminaza veći od 2 x GGN, doza prednizolona se povećava na 2 mg/kg/dan i/ili period postepene obustave je produžen. Ako se oralna terapija kortikosteroidima ne podnosi, mogu se razmotriti intravenski kortikosteroidi prema kliničkoj indikaciji. Ako se primijeni drugi kortikosteroid umjesto prednizolona, potrebno je primijeniti ekvivalentan pristup za smanjivanje doze nakon 30 dana od primjene lijeka Zolgensma.

8.5. Mjere opreza i posebna upozorenja pri pripremi ili primjeni lijeka

Lijek Zolgensma sadrži genetski modificirani organizam. Zdravstveni radnici treba da preduzmu adekvatne mjere opreza pri pripremi i primjeni lijeka, što podrazumijeva korištenje rukavica, zaštitnih naočara, laboratorijskog mantila dugih rukava.

Sljedivost: Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Prethodno postojeći imunitet na AAV9: Stvaranje anti-AAV9 antitijela može nastati nakon prirodnog izlaganja virusu. Sprovedeno je nekoliko ispitivanja o prevalenciji antitijela na AAV9 u opštoj populaciji koja pokazuju niske stope prethodnog izlaganja AAV9 u pedijatrijskoj populaciji. Bolesnike treba testirati na prisutnost antitijela na AAV9 prije infuzije lijeka Zolgensma. U slučaju povećanih vrijednosti titra AAV9 (iznad 1:50) obavlja se ponovno testiranje nakon dvije nedjelje. Testiranje se može ponoviti više puta.

Uznapredovala SMA: Budući da SMA rezultira progresivnim i ireverzibilnim oštećenjem motoričkih neurona, djelotvornost lijeka Zolgensma kod simptomatskih bolesnika zavisi od stepena progresije bolesti u vrijeme liječenja, pri čemu ranije sprovedeno liječenje treba da rezultuje mogućom većom koristi. Iako simptomatski bolesnici sa uznapredovalom SMA neće postići isti ukupni razvoj motoričke sposobnosti kao zdravi vršnjaci, mogu imati kliničke koristi od zamjenske genske terapije, zavisno o uznapredovalosti bolesti u vrijeme liječenja.

Imunogenost: Nakon primjene lijeka Zolgensma javlja se imunološki odgovor na kapsidu AAV9, uključujući stvaranje antitijela na kapsidu AAV9 i imunološki odgovor posredovan T-limfocitima, usprkos primjeni imunomodulatorne terapije kortikosteroidima, koja je sastavni dio protokola liječenja. Sistemske imunološke odgovore, uključujući imunološki posredovanu hepatotoksičnost, koja se manifestuje povišenim vrijednostima ALT i/ili AST, a ponekad akutnim teškim oštećenjem i insuficijencijom jetre, opisuje se kod nekih pacijenata nakon primjene lijeka Zolgensma. Imunološki posredovana hepatotoksičnost može zahtijevati prilagođavanje imunomodulatornog režima, uključujući duže trajanje, povećanu dozu i/ili produženo, postepeno smanjivanje doze kortikosteroida. Prije davanja lijeka Zolgensma kod svih bolesnika je potrebno procijeniti funkciju jetre kliničkim pregledom i laboratorijskim pretragama (transaminaze AST i ALT, ukupni bilirubin).

Bolesnici sa prethodno postojećim oštećenjem funkcije jetre ili akutnom virusnom infekcijom jetre mogu imati povećan rizik od akutnog teškog oštećenja jetre. Kod bolesnika sa prethodno postojećim oštećenjem jetrene funkcije, pažljivo treba procijeniti rizike i koristi primjene lijeka Zolgensma, a u određenim situacijama primjena lijeka može biti privremeno ili trajno kontraindikovana. U cilju ublažavanja mogućih porasta nivoa transaminaza, kod svih bolesnika se po protokolu primjenjuju sistemski kortikosteroidi prije i nakon infuzije lijeka Zolgensma.

Kod svih pacijenata nakon aplikacije lijeka Zolgensma treba kontrolisati funkcije jetre u trajanju od najmanje 3 mjeseca. Vrijednosti AST, ALT i ukupnog bilirubina u serumu kontrolišu se jednom nedjeljno tokom prvih 30 dana nakon aplikacije lijeka Zolgensma, potom svake dvije nedjelje tokom narednih 60 dana nakon primjene lijeka, odnosno do završetka perioda postepenog smanjivanja doze kortikosteroida. Po potrebi, ove vrijednosti se kontrolišu i duže, u slučaju postojanja kliničkih indikacija. Smanjivanje doze prednizolona ne smije se započeti dok nivoi AST i ALT u serumu ne dostignu vrijednosti manje od $2 \times$ GGN.

Trombociti: Potrebno je utvrditi broj trombocita prije aplikacije lijeka Zolgensma. Broj trombocita je potrebno pratiti i nakon terapije i to svake nedjelje tokom prvog mjeseca i svake druge nedjelje tokom drugog i trećeg mjeseca dok se broj trombocita ne vrati na početne vrijednosti, koje su u referentnom opsegu.

Trombotička mikroangiopatija: Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je pojava slučajeva trombotične mikroangiopatije (TMA), najčešće oko jednu nedjelju nakon infuzije lijeka Zolgensma. TMA je akutno i životno-ugrožavajuće stanje koje se karakteriše trombocitopenijom i mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom. Takođe je uočeno i akutno oštećenje bubrega kod nekih pacijenata. U nekim slučajevima, prijavljena je istovremena aktivacija imunološkog sistema (npr. tokom akutne infekcije i nakon vakcinacije).

Trombocitopenija je glavna karakteristika TMA, iz tog razloga se broj trombocita mora pažljivo pratiti unutar prve dvije nedjelje nakon infuzije i redovno nakon toga. U slučaju pojave trombocitopenije, potrebno je sprovesti dodatnu procjenu koja uključuje dijagnostičko ispitivanje hemolitičke anemije i oštećenja funkcije bubrega. Ako bolesnici imaju kliničke znake, simptome ili laboratorijske nalaze koji ukazuju na TMA, potrebno je odmah konsultovati nadležnog specijalistu (dječjeg hematologa i nefrologa) radi zbrinjavanja TMA prema kliničkoj indikaciji.

Roditelji/staratelji/medicinsko osoblje treba da budu informisani o znakovima i simptomima TMA i potrebno ih je uputiti da zatraže hitnu ljekarsku pomoć u slučaju pojave takvih simptoma.

Povišeni nivoi troponina I: Primijećeni su porasti nivoa srčanog troponina I nakon aplikacije lijeka Zolgensma. Povišeni nivoi troponina I kod nekih bolesnika mogu ukazivati na moguće oštećenje tkiva miokarda. Nivo troponina I je potrebno utvrditi prije infuzije lijeka Zolgensma i pratiti ih tokom najmanje 3 mjeseca nakon davanja lijeka ili dok se nivoi ne vrate u granice referentnog opsega za bolesnike sa SMA. U slučaju povišenih nivoa troponina I obaviti konsultaciju nadležnog kardiologa.

Imunomodulatorni režim: Imunomodulatorno liječenje ne smije se započeti kada postoje aktivne infekcije, bilo da su akutne (kao što su akutne infekcije respiratornog trakta ili akutni hepatitis) ili nekontrolisane hronične infekcije (kao što je hronični aktivni hepatitis B). Imunomodulatorni režim može takođe uticati na imunološki odgovor na istovremene infekcije (npr. respiratorne), što može rezultirati težim kliničkim tokom.

Dodatan oprez savjetuje se i prilikom određivanja vremena za aplikaciju lijeka Zolgensma u prisutnosti prodroma ili povlačenja infekcije. Preporučuje se povećan oprez u dijagnozi i aktivnom liječenju infekcije. Preporučuju se sezonska profilaktička liječenja koja sprječavaju infekcije respiratornim sincicijalnim virusom (RSV). Kalendar vakcinacije bolesnika treba prilagoditi kako bi se omogućila istovremena primjena kortikosteroida, prije i nakon infuzije lijeka Zolgensma. Ako je trajanje liječenja kortikosteroidima produženo ili je doza povećana, nadležni ljekar treba da bude svjestan mogućnosti razvoja adrenalne insuficijencije.

Izlučivanje: Pojavljuje se privremeno izlučivanje lijeka Zolgensma, prvenstveno kroz tjelesne izlučevine. Medicinsko osoblje i porodice bolesnika treba savjetovati o sljedećim uputstvima za pravilno rukovanje stolicama bolesnika:

- potrebna je dobra higijena ruku kada se dođe u direktni dodir s tjelesnim izlučevinama bolesnika najmanje 1 mjesec nakon liječenja lijekom Zolgensma
- pelene za jednokratnu upotrebu mogu se zatvoriti u dvostruke plastične vrećice i baciti u kućni otpad.

Doniranje krvi, organa, tkiva i ćelija: Bolesnici liječeni lijekom Zolgensma ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili ćelije za transplantaciju.

Sadržaj natrijuma: Ovaj lijek sadrži 4,6 mg natrijuma po ml, što odgovara 0,23% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu. Jedna bočica od 5,5 ml sadrži 25,3 mg natrijuma, a jedna bočica od 8,3 ml sadrži 38,2 mg natrijuma.

8.6. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Do sada nisu sprovedena ispitivanja interakcija drugih lijekova sa lijekom Zolgensma. Iskustvo s primjenom lijeka Zolgensma kod bolesnika koji primaju hepatotoksični lijek ili koriste hepatotoksične supstance je ograničeno. Sigurnost lijeka Zolgensma kod tih bolesnika nije ustanovljena. U liječenju SMA kod novorođenčadi i odojčadi, prelazak sa lijekova sa mehanizmom SMN2-modifikovanja (nusinersen ili risdiplam) na liječenje genskom terapijom (Zolgensma), je razlog zbog koga je neophodan dodatni monitoring i dalja istraživanja u ovoj oblasti.

Ako ne postoje isključujući kriterijumi i kontraindikacije onda je dozvoljeno da dijete primi lijek Zolgensma ako je prethodno primalo lijekove koji djeluju po drugom mehanizmu djelovanja u liječenju SMA (nusinersen, risdiplam).

Iskustvo s istovremenom primjenom lijekova koji ciljaju 5q SMA je ograničeno. Nema dokaza da kombinovana terapija primjenom lijekova koji ciljaju 5q SMA nakon primjene lijeka Zolgensma poboljšava efikasnost liječenja. Dok se primjena ovih lijekova nakon primjene lijeka Zolgensma ne procijeni u kliničkim istraživanjima, ne mogu se dati preporuke u vezi sa kombinovanom terapijom. Imajući u vidu navedeno, nakon primjene lijeka Zolgensma nije dozvoljena primjena drugog lijeka za liječenje SMA o trošku Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore.

Vakcinacija

Neophodna je provjera vakcinalnog statusa pacijenta prije primjene lijeka Zolgensma. Vakcinacija djece (ako je moguće i braće i sestara/roditelja) protiv sezonskih virusnih bolesti najmanje nedjelju dana prije primene Zolgensme: grip, imunoprofilaksa RSV, palivizumab kod djece do 2 godine. Takođe je neophodno isključenje latentne infekcije *M. tuberculosis* u visoko rizičnim slučajevima. Kada je to moguće, raspored vakcinacije bolesnika treba prilagoditi kako bi se omogućila istovremena primjena kortikosteroida, prije i nakon infuzije lijeka Zolgensma.

Primjena lijeka Zolgensma smije se dati najmanje 2 nedjelje nakon vakcinacije živim vakcinama (MMR, BCG). Žive vakcine, kao što su MMR i varičela, ne smiju se primjenjivati u bolesnika na imunosupresivnoj dozi steroida (tj. ≥ 2 nedjelje svakodnevne primjene 20 mg ili 2 mg/kg tjelesne težine prednizolona ili ekvivalentnih doza drugog kortikosteroida).

8.7. Neželjena dejstva lijeka

Potencijalni neželjeni efekti i ozbiljni neželjeni događaji su opisani kod primjene genske terapije SMA, što zahtijeva pažljiv nadzor i blagovremeno prepoznavanje, ublažavanje i adekvatno zbrinjavanje. Češći prolazni neželjeni efekti uključuju mučninu nakon infuzije, anoreksiju, povraćanje, pireksiju, povećanje vrijednosti transaminaza, smanjenje broja trombocita i pojavu trombocitopenije, i izolovano povišenja troponina u laboratorijskim nalazima, bez pridruženih kliničkih nalaza. Rjeđa ozbiljna neželjena dejstva obuhvataju trombotičku mikroangiopatiju, hepatotoksičnost i fatalnu disfunkciju jetre.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije koje su se pojavile nakon primjene lijeka Zolgensma bile su povišeni nivoi enzima jetre (24,2%), hepatotoksičnost (9,1%), povraćanje (8,1%), trombocitopenija (6,1%), povišeni troponin (5,1%) i pireksija (5,1%).

1. Poremećaji krvi i limfnog sistema (hematopoetskog sistema)

- **Trombocitopenija (često)**

U kliničkim ispitivanjima, prolazna smanjenja od početnih vrijednosti u srednjoj vrijednosti broja trombocita, od kojih su neka ispunjavala kriterijume za trombocitopeniju (6,1%), zapažena su u različitim vremenskim periodima nakon primjene lijeka i obično su se vratile u referentni opseg unutar dvije nedjelje. Smanjenja u nivoima trombocita bila su značajnija tokom prve nedjelje liječenja. Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi prolaznog smanjenja u broju trombocita do nivoa $<50 \times 10^9/L$ unutar dvije nedjelje od primjene lijeka.

- **Trombotička mikroangiopatija TMA (nepoznata učestalost)**

U slučaju sumnje na TMA potrebno je odmah obaviti konsultaciju nefrologa i hematologa. TMA je neimunološka intravaskularna hemolitička anemija, trombocitopenija, insuficijencija ciljnog organa, u kojoj može biti zahvaćen bilo koji organ, ali najčešće bubreg, KVS, srce. U slučaju otkazivanja bubrega, pacijent može imati povišen kreatinin u serumu, hemoglobinuriju, eritrocituriju, proteinuriju, oliguriju/anuriju, arterijsku hipertenziju.

PREPORUKA: Aktivno tragati za ovom komplikacijom, redovne kontrole laboratorijskih analiza iz seruma i urina, jer početne faze mogu proći inaparentno.

Ukoliko je potrebno, uvođenje inhibitora sistema komplementa (trenutno dostupan ekulizumab, ravulizumab i biosimilar Bekemv) i/ili tretman plazmom, liječenje se sprovodi prema indikaciji i pod nadzorom nefrologa.

U slučaju primjene inhibitora komplementa potrebno je zaštititi pacijenta od moguće infekcije meningokokom primjenom terapijskih doza penicilina. Zaštita mora trajati određeno vrijeme do posljednje doze inhibitora komplementa (u zavisnosti od izbora lijeka) prema indikaciji nefrologa. Ako se donese odluka o dugotrajnijem tretmanu inhibitorom komplementa, treba razmotriti vakcinaciju protiv inkapsuliranih bakterija.

2. Poremećaji digestivnog sistema

- **Povraćanje (često)**

3. Poremećaji jetre i žuči

- **Hepatotoksičnost (često)**
- **Akutno popuštanje jetre (nepoznata učestalost)**
- **Akutno teško oštećenje jetre (nepoznata učestalost)**

U kliničkim ispitivanjima, povišeni nivoi transaminaza $> 2 \times$ GGN (i u nekim slučajevima $> 20 \times$ GGN) zapažene su u 31% bolesnika liječenih preporučenom dozom lijeka Zolgensma. Ovi bolesnici bili su klinički asimptomatski i niko od njih nije imao klinički značajno povišene nivoe bilirubina. Povišeni nivoi serumskih transaminaza uglavnom su se povukli uz liječenje prednizonom i bolesnici su se oporavili bez kliničkih posljedica.

Izvan kliničkih ispitivanja, uključujući period nakon stavljanja lijeka u promet, postojale su prijave o razvoju znakova i simptoma akutnog popuštanja jetre u djece (npr. žutica, koagulopatija, encefalopatija) unutar 2 mjeseca od liječenja lijekom Zolgensma uprkos primjeni kortikosteroida prije i nakon infuzije. Prema prikazima slučajeva, režim prilagođenog liječenja kortikosteroidima primijenjen je nakon postavljanja dijagnoze akutnog popuštanja jetre. Ova djeca su se oporavila.

4. Opši poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- **Pireksija (često)**

5. Laboratorijske analize

- **Povišen nivo jetrenih enzima (vrlo često)**
- **Povišene vrijednosti troponina I (često)**

Uočene su povišene vrijednosti srčanog troponina I do 0,2 µg/l nakon infuzije lijeka Zolgensma. U programu kliničkog ispitivanja nisu zapaženi klinički vidljivi kardiološki nalazi nakon primjene lijeka Zolgensma. U slučaju povećanja nivoa troponina, neophodno je pažljivo praćenje od strane kardiologa uz kontrolni ultrazvuk srca.

8.8. Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Nakon dobijanja odobrenja primjene lijeka važno je prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva. Time se omogućuje kontinuirano praćenje koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sistema prijave nuspojava.

U Crnoj Gori sumnja na neželjeno dejstvo lijeka prijavljuje se Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore.

8.9. Odluka o primjeni lijeka i sprovođenje liječenja

Odluku o liječenju treba bazirati na individualnoj stručnoj procjeni i očekivanim koristima od liječenja za svakog pojedinog bolesnika sa SMA tipa 1 do 3 kopije u odnosu na mogući rizik od tretmana lijekom Zolgensma.

Referentni centar za liječenje oboljelih od SMA u Crnoj Gori je Institut za bolesti djece Kliničkog centra Crne Gore.

Predlog Odluke o liječenju oboljelog od SMA donosi stručno tijelo (konzilijum) koje formira Klinički centar Crne Gore. Konzilijum pedijatarata u proširenom sastavu, uz obavezno prisustvo načelnika Odjeljenja dječje neurologije sa epileptologijom, kliničkog genetičara i ordinirajućeg neuropedijatra/dječjeg neurologa, sa iskustvom u liječenju SMA, donosi odluku na osnovu prijedloga ordinirajućeg dječjeg neurologa i kriterijuma za uključivanje terapije, koji su sastavni dio ovog protokola. Prije odlučivanja o dodjeli terapije neophodno je da bude postavljena klinička i genetička dijagnoza SMA tipa 1.

Nakon odobrenja Konzilijuma pedijatarata u proširenom sastavu, pacijent se upućuje na Konzilijum za lijekove van liste Kliničkog centra Crne Gore, a po odobrenju ovog stručnog tijela, medicinska dokumentacija se upućuje Komisiji za lijekove van liste Ministarstva zdravlja Crne Gore.

U liječenju pacijenta sa SMA učestvuje multidisciplinarni tim koji čine neuropedijatar/dječji neurolog sa iskustvom u liječenju SMA, dječji hematolog, dječji gastroenterohepatolog, dječji nefrolog, dječji pulmolog, dječji kardiolog, dječji fizijatar, dječji ortoped, fizioterapeut, medicinska sestra, psiholog, logoped-defektolog, dijetetičar (higijenolog ishrane).

Stručno tijelo za liječenje SMA čine najmanje tri člana i to ljekari užji specijalisti iz oblasti dječje neurologije, kliničke genetike, dječje fizijatrije i ostalih specijalnosti (u zavisnosti od kliničkog nalaza i komorbiditetnih stanja). Stručno tijelo KCCG za liječenje spinalne mišićne atrofije podnosi nadležnoj komisiji Ministarstva zdravlja Crne Gore jednom godišnje izvještaj o liječenju i praćenju pacijenata sa SMA najkasnije do kraja februara naredne godine, za sve pacijente kod kojih je u toku prethodne godine primijenjen lijek Zolgensma u liječenju SMA. Godišnji izvještaj o liječenju SMA lijekom Zolgensma obavezno treba da sadrži evaluaciju uspješnosti terapije.

8.10. Informacija za roditelje/staratelje i informisani pristanak (saglasnost) roditelja/staratelja djeteta

Prije naručivanja od proizvođača i primjene lijeka Zolgensma neophodno je da roditelji/staratelji djeteta blagovremeno dobiju informaciju o svim aspektima liječenja lijekom Zolgensma i nakon toga potpišu informisani pristanak. Informaciju o liječenju lijekom Zolgensma roditeljima/starateljima daje ljekar specijalista pedijatrije sa užom specijalizacijom iz domena neurologije i/ili ljekar specijalista dječje neurologije, uz obavezno davanje pisane informacije sa informisanim pristankom. Nakon davanja informacije neophodno je ostaviti dovoljno vremena za odgovore na pitanja roditelja/staratelja prije potpisivanja informisanog pristanka.

Pisana informacija o primjeni lijeka Zolgensma sa informisanim pristankom treba da sadrži: osnovne informacije o lijeku, kriterijumima za primjenu terapije, načinu primjene lijeka i terapijskog režima, rizicima i neželjenim dejstvima lijeka, obaveznim evaluacijama efikasnosti terapije, potpis ljekara koji je dao informaciju o primjeni lijeka, potpis obaroditelja/staratelja djeteta, datum potpisivanja.

Informisana saglasnost/pristanak oba roditelja/staratelja potpiusuje se:

- nakon pročitane Informacije o primjeni lijeka Zolgensma;
- nakon neposredno dobijene detaljne informacije od ordinirajućeg ljekara o primjeni lijeka Zolgensma i
- prije naručivanja lijeka Zolgensma od proizvođača.

Pisana informacija sa informisanim pristankom sastavni je dio ovog protokola. (Aneks 1).

8.11. Prijem, čuvanje lijeka i priprema za primjenu

Lijek stiže u centralnu apoteku KCCG, gdje se skladišti prema uputstvu za čuvanje lijeka. Prije čuvanja lijeka u frižideru potrebno je označiti datum prijema lijeka na originalnoj kutiji. Nakon odmrzavanja, lijek se mora primijeniti u roku od 14 dana. Nakon odmrzavanja lijek se ne smije ponovno zamrzavati i može se čuvati u frižideru na temperaturi između 2°C i 8°C u originalnoj kutiji tokom 14 dana.

Prije uvlačenja volumena doze u špric, lagano vrtite odmrznuti lijek. NE mućkati. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice ili promjenu boje nakon odmrzavanja zamrznutog lijeka i prije primjene. Kada je lijek navučen u špic/špriceve, mora se primijeniti u roku od 8 sati. Baciti špric koji sadrži vektor ako nije primijenjen infuzijom unutar vremenskog okvira od 8 sati.

8.12. Terapijski režim

Terapijski režim administracije lijeka podrazumijeva jednodoznu intravensku infuziju. Lijek se primjenjuje u hospitalnim uslovima. Pacijent se hospitalizuje na Odjeljenju neurologije sa epileptologijom, Institut za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore, najmanje dan pred planiranu aplikaciju lijeka. Prijem se zakazuje između 7 i 8h ujutru.

Na prijemu se obavlja kompletan pedijatrijski pregled sa ciljem da se utvrdi da li dijete u trenutku prijema ima znakove bilo kakve akutne infekcije ili druge akutne bolesti. Sprovode se kompletne laboratorijske analize: KKS, biohemijske analize (uključujući obavezno AST, ALT, ukupan bilirubin, kreatinin, urea, troponin I), elektrolitni status, hemostaza, zapaljenski parametri, pregled urina.

Pacijent se smješta u posebno određenu sobu, prethodno za to adekvatno pripremljenu, što podrazumijeva detaljno čišćenje, dezinfekciju upotrebom adekvatnih hemijskih sredstava i primjenom UV lampe.

Po prijemu se započinje primjena imunomodulatornog režima, Prednizolon u dozi od 1mg/kg/dan per os (ako je indikovano, parenteralno) 24 sata prije planirane primjene lijeka Zolgensma. U daljem toku sprovodi se redovan nastavak terapije u istoj dozi najmanje 30 dana, nakon čega slijedi postepena obustava po šemi. Istovremeno, sprovodi se gastroprotekcija inhibitorima protonske pumpe u dozi od 1mg/kg/dan.

Na dan aplikacije (0 dan) potrebno je:

- 1 Ograničiti kontakt sa pacijentom na minimum i tokom kontakta koristiti naočare, laboratorijski mantil, rukavice
- 2 Obezbijediti 2 periferna venska puta, plasirati 2 kanile
- 3 Pratiti vitalne parametre na svaka 3h (tjelesna temperatura, RF, CF, sO₂)
- 4 Pratiti opšte stanje pacijenta i kliničke znake
- 5 Pripremu i uvlačenje cjelokupnog volumena lijeka Zolgensma u špric/špriceve sprovesti u aseptičnim uslovima
- 6 Obezbijediti transport lijeka prema pacijentu u špricu
- 7 Primijeniti jednokratnu intravensku infuziju lijeka Zolgensma preporučenom brzinom, u trajanju od najmanje 60 minuta u skladu sa sigurnosnim pravilima za biološke lijekove
- 8 Lijek se ne daje u bolusu
- 9 Infuzija se daje putem sistema bez filtera

8.13. Posterapijsko praćenje pojave i tretman neželjenih efekata

Rano:

- 1 Pacijenta treba opservirati tokom najmanje 7 dana na Odjeljenju neurologije sa epileptologijom, ukupno se preporučuje do 14 dana, uz čvrstu preporuku da nakon otpusta iz bolnice pacijent bude smješten u odgovarajućem stanu udaljenom ne više od 15 minuta vožnje od Instituta za bolesti djece, do punih mjesec dana nakon aplikacije lijeka.
- 2 Praćenje opšteg stanja, kliničkih znakova, vitalnih parametara na svaka 2-3 sata
- 3 Laboratorijske analize dinamikom ponavljanja po protokolu
- 4 Upotreba rukavica od strane roditelja/staratelja/zaposlenih 30 dana nakon infuzije prilikom mijenjanja pelena (posebno važno za trudnice)

Kasno:

Nakon genske terapije pacijent mora biti redovno i pažljivo kontrolisan tokom prvih 12 mjeseci. Kontrole podrazumijevaju mjerenje vitalnih parametara, obavljanje kliničkih pregleda, ponavljanje laboratorijskih analiza planiranom dinamikom po tačno utvrđenom rasporedu.

Dinamika kontrola:

- Jednom nedjeljno ili češće tokom prve četiri nedjelje po otpustu iz bolnice.
- Na svake 2 nedjelje ili češće u drugom i trećem mjesecu nakon aplikacije lijeka i/ili do kraja primjene terapije prednizolonom.
- Na svaka 4 mjeseca do punih godinu dana nakon aplikacije lijeka.
- Potom redovne kontrole nadležnog neurologa i multidisciplinarnog tima.

8.14. Očekivani terapijski efekat i dugoročno praćenje

Istraživanja su pokazala da abnormalnosti u razvoju motornih aksona počinju prenatalno kod SMA sa početkom u odojčadskoj dobi i da su ovi defekti povezani sa brzom postnatalnom degeneracijom motornih neurona. Ovi rezultati sugeriraju da odlaganje liječenja umanjuje terapeutske efikasnosti kod pacijenata, te da je rano, blagovremeno liječenje od suštinskog značaja za postizanje terapijskog uspjeha i boljih ishoda za pacijente.

SPR1NT studija je pokazala da lijek Zolgensma primijenjen tokom prvih 6 nedjelja života kod odojčadi sa bialelnom SMN1 mutacijom i dvije SMN2 kopije, ali bez kliničkih znakova SMA (presimptomatski pacijenti), mijenja prirodni tok bolesti i rezultuje boljim motoričkim ishodom, doprinosi preživljavanju bez mehaničke ventilacije, nezavisnost u ishrani i disanju u poređenju sa neliječenim pacijentima sa SMA tipa 1 ili u odnosu na one koji su liječeni nakon pojave simptoma. Rezultati SPR1NT studije pokazali su da liječenje presimptomatskih pacijenata sa tri kopije SMN2 gena omogućava ovoj djeci da rastu i razvijaju se kao normalna deca, što predstavlja izuzetan napredak u standardima liječenja pacijenata sa SMA i do promjene paradigme i stavljanja akcenta ne samo na preživljavanje, već i na napredovanje i osvajanje razvojnih miljokaza.

STRIVE-EU studija je pokazala da je za simptomatske pacijente mlađe od 6 mjeseci sa spinalnom mišićnom atrofijom infantilnog početka, lijek Zolgensma efikasan čak i kod onih sa teškom kliničkom slikom. Bezbjednosni rizici treba da se prate i kontrolišu u skladu sa poznatim bezbjednosnim profilom ovog lijeka. Ukupan profil rizika i koristi ovog lijeka ostaje pogodan za pacijente sa SMA tipa 1.

Postoje značajni dokazi o poboljšanim ishodima kada se lijek Zolgensma primijeni rano kod djece mlađe od dvije godine. Uzimajući u obzir efikasnost ove terapijske opcije, ljekari koji liječe pacijente sa SMA treba da teže ranom postavljanju dijagnoze SMA, što će poboljšati šanse za preživljavanje i kvalitet života pacijenata.

Uprkos evidentnom napretku u liječenju SMA, pacijentima je i dalje potrebna multidisciplinarna njega koju sprovodi i koordiniše neurolog sa iskustvom u neuromišićnim bolestima.

Neophodne su redovne pulmološke kontrole da bi se pratio kašalj, sprovodilo čišćenje disajnih puteva i blagovremeno otkrila potencijalna hipoventilacija. Rehabilitacione terapije se preporučuju za poboljšanje motoričkih vještina i treba uključivati fizikalnu, radnu i govornu terapiju. Redovne kontrole ortopeda treba sprovoditi u cilju praćenja kontraktura i skolioze. Uloga nutricioniste (higijenologa ishrane) ogleda se u potrebi da se obezbijedi adekvatno hranjenje, rast i funkcija gutanja.

Nadležni neurolog treba da savjetuje porodice pacijenata o važnosti multidisciplinarnе i dugotrajne njege nakon sprovedenog tretmana, čak i kod onih koji pacijenata sa blažim simptomima bolesti.

8.15. Procjena terapijskog efekta i skale za procjenu motoričkih sposobnosti

Evaluaciju terapijske efektivnosti lijeka sprovodi stručno tijelo referentnog centra za liječenje SMA (KCCG) koje je i donijelo odluku o indikovanosti primjene lijeka Zolgensma kod oboljelih od SMA tip 1 sa 2 do 3 kopije SMN2 gena.

Prva procjena terapijske efikasnosti (skor na odgovarajućim skalama za procjenu motoričke funkcije) vrši se nakon tri mjeseca od sprovedenog liječenja.

Druga procjena vrši se nakon šest mjeseci nakon primjene lijeka.

Za pacijente oboljele od SMA koriste se CHOP-INTEND skala (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), HINE skala (Hammersmith Infant Neurological Examination) skala, HFMSE skala (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) i RULM skala (Revised Upper Limb Module).

Najčešće se kod pacijenata u dobi odojčeta primjenjuje CHOP-INTEND skala koja se koristi kod pacijenata kojima je dijagnostikovana pedijatrijska spinalna mišićna atrofija i služi za određivanje snage i obima pokreta kod ovih pacijenata. Primjena ove skale je značajna jer obezbjeđuje dosljednost i mogućnost poređenja rezultata, s obzirom da se radi o instrumentu koji koriste ljekari širom sveta za određivanje ukupne mišićne funkcije djeteta sa SMA i za mjerenje ostvarenog napretka prije i poslije liječenja. Svaki ispitivani kriterijum u CHOP-INTEND skali ima ocjenu u rasponu od 0 do 4 boda, sa maksimalnim rezultatom od 64 boda.

Rezultati najnovijih istraživanja sugeriraju da se CHOP-INTEND skala može koristiti i prije navršena 3 mjeseca života, ali rezultate treba tumačiti sa oprezom, s obzirom na to koji ispitivani kriterijumi su razvojno prikladni u vrijeme testiranja.

Procjenu motoričke funkcije predviđenim skalama vrši član Konzilijuma, specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije, uži specijalista dječije fizijatrije.

Literatura

1. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, et al. Time is motor neuron: therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy. *Mol Neurobiol.* 2018;55(8):6307–18.
2. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q et al. (1997). Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* 16: 265–269.
3. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *Appl Clin Genet.* 2021;14:11–25.
4. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy—new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1–13.
5. 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.
6. National Institute for Health Research. AVXS-101 for spinal muscular atrophy. 2018. <http://www.io.nih.ac.uk/report/avxs-101-for-spinal-muscular-atrophy/>. Accessed 28 Jun 2022.
7. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:38–43.
8. Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):208–15.
9. Jedrzejowska M et al. (2009). "Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of *SMN2* gene copies, deletion in the *NAIP* gene and probably gender influence the course of the disease". *Acta Biochimica Polonica.* 56 (1):103 – 8. doi: 10.18388/abp.2009_2521. PMID 19287802.

10. Groen EJM, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(4):214–224. doi:10.1038/nrneurol.2018.42.
11. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51 (2):157–167. doi:10.1002/mus.244.97
12. Burghes AH, Beattie CE (2009). Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci* 10: 597–609.
13. Darras BT (2015). Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin. North Am* 62: 743–766.
14. Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):208–215.
15. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: from phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2020;21(1):231–261. doi:10.1146/annurev-genom-102319-1036024.
16. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3 (2):49–51. doi:10.1016/S1090-3798(99)80012-9
17. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet* 2009;125:29–39.
18. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet*. 2004;12:1015–23.
19. T. Prior, M. Leach, E. Finanger. Spinal Muscular Atrophy. GeneReviews; Last Update: November 14, 2019.
20. Tan CA, Westbrook MJ, Truty R, et al. Incorporating spinal muscular atrophy analysis by next-generation sequencing into a comprehensive multigene panel for neuromuscular disorders. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2020;24(10):616–624.
21. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842–856. doi:10.1016/j.nmd.2019.09.00726.
22. Zolgensma: EPAR - Product information (last updated 26. march 2024). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma#product-info>

23. EMA/200482/2020: Zolgensma Assessment report. 26 March 2020
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf
24. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* 2022;(28):1390–1397 (2022).
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01867-3>.
25. Angilletta I, Ferrante R, Giansante R, Lombardi L, Babore A, Dell’Elice A, et al. Spinal Muscular Atrophy: An Evolving Scenario through New Perspectives in Diagnosis and Advances in Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 14873.
<https://doi.org/10.3390/ijms241914873>
26. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, and Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 11939. <https://doi.org/10.3390/ijms241511939>
27. Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve.* 2021;64(4):413-427. <https://doi.org/10.1002/mus.27363>.
28. Nicolau S, Megan A. Waldrop AM, Connolly MA, and Mendell RJ. Seminars in Pediatric Neurology. *Spinal Muscular Atrophy.* 37:100878
<https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100878>.
29. Ziegler, A., Wilichowski, E., Schara, U. et al. Handlungsempfehlungen zur Genterapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec– AVXS-101. *Nervenarzt,* 2020;91:518–529. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00919-8>.
30. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;28:S2352-4642(21)00287-X.
[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00287-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00287-X). Epub ahead of print. PMID: 34756190.
31. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20:832–41.
32. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular

- atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20:284–93.
33. Hoy SM. Onasemnogene Abeparvovec: First Global Approval. *Drugs*. 2019;(79):1255–62. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01162-5>.
 34. Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, Kessler TL, Walker C. Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(10):1001–1009. doi:10.1177/1060028020914274
 35. Kong L, Valdivia DO, Simon CM, Hassinan CW, Delestrée N, Ramos DM, et al. Impaired prenatal motor axon development necessitates early therapeutic intervention in severe SMA. *Sci Transl Med*. 2021;13(578):eabb6871.
 36. Dangoulouf T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1153–61.
 37. Day JW, Howell K, Place A, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr*. 2022;22:632. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03671-x>
 38. Farrar MA, Calotes-Castillo L, De Silva R, et al. Gene therapy-based strategies for spinal muscular atrophy-an Asia-Pacific perspective. *Mol Cell Pediatr*. 2023;10:17. <https://doi.org/10.1186/s40348-023-00171-5>.
 39. Chand D, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol*. 2021;74(3):560–6.
 40. Day JW, et al. Clinical trial and postmarketing safety of onasemnogene abeparvovec therapy. *Drug Saf*. 2021;44(10):1109–19.
 41. Chand DH, et al. Thrombotic microangiopathy following onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy: a case series. *J Pediatr*. 2021;231:265–8.
 42. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPRINT trial. *Nat Med*. 2022;(28):1381–1389. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01866-4>.
 43. Ogbonmide T, Rathore R, Rangrej SB, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma). *Cureus*. 2023;15(3):e36197. doi:10.7759/cureus.36197.
 44. Day JW, Mendell JR, Burghes Arthur HM, van Olden RW, Adhikary RR, Dilly KW.
 45. Adeno-associated virus serotype 9 antibody seroprevalence for patients in the United States with spinal muscular atrophy. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 2023;31:101117. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2023.101117>.
 46. Gowda V, Atherton M, Murugan A, Servais L, Sheehan J, Standing E, et al. Efficacy and

- safety of onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy type 1: real-world evidence from 6 infusion centres in the United Kingdom. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2024;37: 100817. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100817>.
47. Osredkar D, Golli T, Homan M, Krivec U, Kotnik P, Kersnik Levart T, et al. Protokol aplikacije zdravila onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) (V6 9.1.2024).
48. Blair HA, Onasemnogene Abeparvovec: A Review in Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs*. 2022;36:995–1005. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00941-1>.
49. Ruggiero R, Balzano N, Nicoletti M M, di Mauro G, Fraenza F, Campitiello MR, Rossi F, Capuano, A. Real-World Safety Data of the Orphan Drug Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma®) for the SMA Rare Disease: A Pharmacovigilance Study Based on the EMA Adverse Event Reporting System. *Pharmaceuticals*. 2024, 17, 394. <https://doi.org/10.3390/ph17030394>