

**Hrvatsko društvo za dječju neurologiju HLZ**

**Povjerenstvo za neuromuskularne bolesti HDDN-a**

**HRVATSKOM ZAVODU ZA ZRAVSTVENO OSIGURANJE**

**Predmet: Mišljenje**

**Lijek: Risdiplam (Evrysdi) Roche proširenje odobrenja za oralnu primjenu**

**za dojenčad mlađu od 2 mj na zahtjev predstavništva Roche Hrvatske**

Zagreb 25. studeni 2023.

Poštovani

Na zahtjev predstavništva Roche za Hrvatsku od 8.9.2023. temeljem prijedloga za proširenje indikacije za risdiplam za dojenčad mlađu od 2 mj u skladu s mišljenjem Povjerenstva za neuromuskularne bolesti HDDN-a, dostavljam mišljenje.

Spinalna mišićna atrofija (SMA 5q) je autosomno recesivna, progresivna degenerativna bolest uzrokovana mutacijom gena SMN1 na kromosomu 5q. Risdiplam (Evrysdi) je modifikator prekrajanja (engl. splicing), omogućuje uključivanje egzona 7 u SMN2 gen djelujući na pre mRNK što rezultira stvaranjem stabilnog i funkcionalnog SMN proteina pune duljine. Sigurnost i učinkovitost lijeka risdiplama ispitana je na ukupno 221 osobe sa SMA tip 1, 2 i 3 simptomatskih bolesnika starosti od mjesec dana do više od 60 godina i dojenčadi starosti od 3 dana do 6 tjedana uključujući i 7 presimptomatske dojenčadi (studija Rainbowfish). U FIREFISH studiji u bolesnika sa SMA tip 1 postignuti su primarni ciljevi (otklanjanje preuranjenog smrtnog ishoda, otklanjanje potrebe trajne invazivne mehaničke ventilacije) i provedena je procjena farmakokinetička i farmakodinamska obilježja. Rezultati FIREFISH drugi dio ispitivanja su pokazali da je 39/41 postiglo primarne ciljeve studije nakon 12 mjeseci, 73% kontroliralo glavu 22% je sjedilo samostalno a 4,9% je moglo stajati uz pridržavanje i 2% je moglo hodati samostalno. 95% je moglo gutati i prije kliničkog ispitivanja i po završetku ispitivanja (36/38) i 89% bolesnika hranjenih peroralno prije kliničkog ispitivanja zadržali tu sposobnost i postigli su stupnjeva motoričkog razvoja – što bolesnici u prirodnom tijeku bolesti ne postižu. Nakon 12 mjeseci liječenja s risdiplamom u SUNFISH studiji, postignuto je umjereno poboljšanje u motoričkoj funkciji djece i mladih odraslih s SMA tipom 2 i 3. Evrysdi (risdiplam) je u tekućem peroralnom obliku, primjenjuje se jednom dnevno /svakodnevno na usta, sondu za hranjenje ili perkutanu gastrostomu i prvi je i jedini lijek za SMA koji se može uzimati kod kuće, ima sustavno djelovanje i primjenjuje se peroralno stoga aplikacija lijeka ne predstavlja dodatni rizik za bolesnika. Evrysdi je jedina neinvazivna modificirajuća terapija SMA i odobrena je u 100 zemalja s više od 11 000 pacijenata.

Najčešće nuspojave u tipu 1 vezane su za respiratorni sustav: upale pluća, kašalj, atelektaze, uz povraćanje i proljev koji se uz mučnine pojavljuju u djece i odraslih, opstipacija te kožne pomjene. Hematološke nuspojave kao i porast jetrenih transaminaza zabilježene u tijeku kliničkih ispitivanja su rijetke, reverzibilne i nisu zahtjevale prekid ispitivanja. U odraslih su nešto češće neurološke nuspojave omaglica i osjećaj slabosti nakon uzimanja doze koji su kratkotrajni i reverzibilni. Potrebno je dodatno

provesti procjenu učinkovitosti i kronične primjene risdiplama i dugotrajno praćenje bolesnika liječenih risdiplomom. Dodatno je potrebno provesti procjenu kancerogenosti/genotoksičnosti, učinak na funkciju reproduktivnog sustava: plodnost muškaraca i žena, procjenu učinka na epitelna tkiva te provesti ispitivanja za SMA tip 4. Nuspojava na spermatogenezu i plodnost koja je registrirana u pretkliničkim ispitivanjima na eksperimentalnim modelima u muških ispitanika nije registrirana u kliničkim ispitivanjima. Nuspojave su bile reverzibilne osim rijetko kožne nuspojave i nisu zahtijevale prekid primjene risdiplama u tijeku kliničkih ispitivanja.

Granice sigurnosti Evrysdi (risdiplama) su vrlo uske uz uzak terapijski prozor i zahtijevaju dodatnu procjenu sigurnosti risdiplama posebno u kroničnoj primjeni. Evrysdi (risdiplam) poboljšava i stabilizira niz parametara motoričkih funkcija SMA bolesnika, povećava razinu svakodnevnog funkcioniranja bolesnika, smanjuje njihovu potrebu za tuđom pomoći njegom i trajno mijenja tijek i prognozu bolesnika sa SMA. Specifičnost i značajna prednost Evrysdi (risdiplama) u odnosu na drugi modifikator prekranja (nusinersen) jest da se uzima peroralno (neinvazivno) i da samim time aplikacija lijeka ne predstavlja za bolesnike dodatnu traumu, veći rizik niti potrebu za dodatnim pretragama i ponavljanom hospitalizacijom.

Evrysdi (risdiplam) posjeduje sistemni učinak jer prolazi hematoencefalnu barijeru poput genske terapije za SMA (onasemnogen abeparovec) što je posebno značajno za SMA tip 1 obzirom na multisistemne manifestacije bolesti te postiže značajno povišenje SMN proteina u stanicama svojim učinkom ne samo na neurone već i periferna tkiva i organe i tako može doprinijeti kvaliteti liječenja bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom. Obzirom na svakodnevnu primjenu postižu se visoke razine proteinskog produkta SMN1 gena uz kumulativni učinak terapije.

U ožujku 2021. godini odobren je Evrysdi (risdiplam) od EMA na temelju rezultata kliničkih studija u kojima je dokazao svoju učinkovitost i sigurnost primjene u bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom. Risdiplam je odobren za SMA tip 1, 2 i 3 za primjenu u bolesnika starijih od 2 mjeseca, sa 1, 2,3 ili 4 kopije SMN2 gena. Obveza Roche je bila da se provede postautorizacijska studija učinkovitosti, dugotrajna prospektivna opservacijska studija za evaluaciju progresije i studija presimptomatskih i simptomatskih bolesnika sa 1-4 SMN2 kopije u odnosu na prirodni tijek bolesti - završna studija predviđena je s dovršetkom 2030.

U kolovozu 2023. European Medicine Agency (EMA) odobrila je proširenje indikacije Evrysdi® (risdiplam) tvrtke Roche za primjenu u dojenčadi s kliničkom dijagnozom SMA tipa 1, tipa 2 ili tipa 3 ili s jednom do četiri kopije SMN2 gena od rođenja do dobi od dva mjeseca, u dozi 0,15 mg/kg jednom dnevno.

Odobrenje se temelji na dostupnim podacima iz kliničkog ispitivanja RAINBOWFISH u presimptomatske novorođenčadi i dojenčadi sa SMA5q do 6 tjedana koji pokazuju da je većina dojenčadi liječenih Evrysdiom mogla stajati i hodati u vremenskim okvirima sukladnim kronološkoj dobi za zdravu dojenčad u razdoblju do 12 mjeseci peroralne primjene risdiplama u terapiji.

Risdiplam je ispitan u novorođenčadi i dojenčadi od rođenja, najmlađi 7 dana do 6 tjedana ( prosjek 29-42 dana) postnatalno. Studija je uključivala 7 presimptomatske dojenčadi s 2 ili 3 kopije gena SMN2 liječenih peroralno dozom 0,2 mg/kg risdiplama. Dojenčad je procjenjivana nakon najmanje jedne godine. Od njih je 100% (6/6) moglo sjediti nakon godinu dana liječenja Evrysdiom, 67% (4/6) moglo je stajati, a 50% (3/6) moglo je samostalno hodati. Sva su dojenčad bila živa u dobi od 12 mjeseci bez invazivne mehaničke ventilacije. Također, podaci RAINBOWFISH-a pokazuju da je sigurnosni profil risdiplama (Evrysdi) u presimptomatske novorođenčadi i dojenčadi u skladu sa sigurnosnim profilom registriranim u prethodnim ispitivanjima bolesnika sa simptomatskom SMA5q.

Nakon 12 mj od 7 presimptomatskih bolesnika sa 2 kopije SMN2 gena i sa >1,5 mV amplitudom mišićnog akcijskog potencijala 1 bolesnik je prohodao samostalno.

Srednja dob ispitnika bila je 26 dana za prvu dozu risdiplama (raspon 16dana-40 dana). Za dojenčad s 4 kopije treba > 24 mj praćenja radi procjene pojave kliničkih znakova bolesti. Rani početak terapije ističe se boljim ishodom.

Cistoidni centralni edem makule u 1 dojenčeta na OCT - gradus 3- u 8. tj terapije a regredirao je spontano u 13.tj bez prekida terapije , ostale nuspojave se nisu razlikovale od nuspojava u starije

dojenčadi od 2 mj, djece i odraslih :proljevi, diskoloracija kože i povišene vrijednosti jetrenih transaminaza.

#### NUSPOJAVE I RAZLOZI ZA OPREZ

Sigurnosni profil identičan je dakle za mlađe i starije od 4 tjedna. Jetreni enzimi ALT AST i bilirubin bili su povišeni 2-3 puta. U SAD risdiplam je primjenjen u 47 novorođenčadi mlađe od 20 dana- u jednog se pojavila srčana aritmija, prolongirana žutica registrana je u dojenčeta koje je u tijeku primjene risidplama primilo gensku terapiju onasemnogen abeparvovec, uz tendenciju smanjenju razine transaminaza ali i perzistenciju povišenih vrijednosti.

U proizvodu je ekscipijent natrijev benzoat koji u nedonoščeta i donošenog djeteta posjeduje potencijalnu toksičnost zbog nedostatne maturacije metaboličkih putova do 8.tjedna potnatalno može dovesti do nagomilavanja Na benzoata, od posebnog je razloga za oprez u novorođenčeta s hiperbilirubinemijom . Sadržaj benzoata u risdiplamu je 0,375mg/ml. Na benzoat nije mutagen, međutim u dojenčadi do 4 tj može pojačati žuticu novorođenčeta.

Ispitivanje retinalne i embriofetalne toksičnosti te toksičnosti na epitelna tkiva planirano je u trudnica koje su nastavile terapijom za vrijeme trudnoće.

U tijeku je regrutiranje novorođenčadi za PUPFISH studiju za novorođenčad u dobi od 1-20dana.

#### DOZIRANJE

Preporučena doza za novorođenčad i dojenčad do 2 mj je 0,15 mg/kg, za dojenčad i malu djecu do 2 g 0,2 mg/kg / dan , u djece starije ili = 2 g i težinom manjom od 20kg 0,25 mg/dan i zatim u starijih od 2 g i težinom > 20kg, dnevna doza je 5mg. Precizna oralna primjena risdiplama za dojenčad mlađu od 2 mj i novorođenčad omogućena je pomoću kapaljke volumena 1 ml.

Očuvanje motoričkih neurona od najranije dobi i sprječavanje njihovog nepovratnog gubitka u novorođenčadi i dojenčadi sa SMA mlađe od 2 mjeseca može imati značajan utjecaj na usvajanje sposobnosti samostalne pokretljivosti i funkcioniranja.

S ovim proširenjem indikacije omogućeno je liječenje novorođenčadi odmah nakon rođenja s Evrysdiem, potencijalno omogućuje postizanje motoričkog razvoja kao što su sjedenje, stajanje i hodanje sukladnim zdravoj dojenčadi i djeci iste kronološke dobi.

Činjenica je da za terapiju nusinersena je potrebn i.t. primjena 4x u prva 2 mjeseca i zatim svaka 4 mj. Za gensku terapiju (Zolgensma) je kontraindikacija povišena vrijednost titra anti AAV9 antitijela više od 1:50 prije terapije. IgG protutijela na AAV9 prolaze placentarnu barijeru i mogu biti detektirani u majčinom mlijeku te u dojenčetu hranjenog majčinim mlijekom. Infekcija s rinovirusom zahtjeva minimum 2 tj odgode primjene genske terapije , terapija se primjenjuje uz kortikosteroide. U do 80 % djece pojavljuju se nuspojave povezane s hepatotoksičnim učinkom onasemnogen abeparvovec

Risdiplam je prikladan za primjenu u bolesnika sa teškom progresivnom skoliozom u kojih je onemogućena intratekalna/ i.t. primjena nusinersena ili zbog dobi i tipa SMA ne mogu primati gensku terapiju.

Na redovnoj Godišnjoj Skupštini Hrvatskog društva za dječju neurologiju održanoj 24.11. 2023. u okviru 52. Simpozija HDDN-a natpolovičnom većinom glasova članova HDDN privaćeno je i potvrđeno gore navedeno mišljenje i stoga preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju glase:

**Evrysdi je indiciran za liječenje spinalne mišićne atrofije (SMA) uzrokovane mutacijom na kromosomu 5q u bolesnika koji imaju kliničku dijagnozu SMA tipa 1, tipa 2 ili tipa 3 ili jednu do četiri kopije gena SMN2 od rođenja .**

#### **Kriteriji za početak terapije Evrysdi (risdiplamom)**

Bolesnici sa SMA 5qtip 1, 2 i 3 u bolesnika, sa 1, 2, 3 ili 4 kopije SMN2 gena od rođenja.

#### **Kontraindikacije za početak liječenja Evrysdi (risdiplamom)**

Oštećenje funkcije jetre (ALT i AST >2puta od normale, bilirubin >normale), oštećenje retine-retinalna degeneracija.

#### **Praćenje bolesnika na terapiji Evrysdi (risdiplamom)**

Bolesnike sa SMA potrebno je kontrolirano pratiti. Procjenu motoričkih funkcija te ventilacijske parametre potrebno je provoditi svakih 6 mjeseci. Procjena se provodi testovima motoričkih funkcija CHOP (Children hospital of Philadelphia ) za djecu do 2 godine i djecu koja samostalno ne sjede. Za djecu koja postignu vrijednost CHOP od 50 i više bodova kristi se uz ljestvicu CHOP i HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale) a za djecu koja su postigla 60 bodova na CHOP ljestvici koristi se isključivo HFMSE.

Procjena za gornje ekstremitete provodi se ljestvicom RULM (revised upper limb measurement) i 6 minutnim testom hoda za pokretne bolesnike.

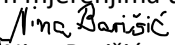
Pulmološka procjena ventilacijskih parametara provodi se također redovito uz spirometriju, oscilometriju te polisomnografiju.

Potrebne su kontrole očne pozadine (fundus i Octopus) prije početka primjene i zatim svakih 12 mjeseci. Potrebno je praćenje EKG, KKS; ALT, AST, GGT, bilirubin svakih 4 mjeseca, te UZV jetre jednom godišnje, praćenje kožnih promjena od strane dermatologa uslučaju izostanka spontane regresije.

#### **Prekid liječenja**

Pad od 5 i više bodova u 2 uzastopna mjerenja (CHOP i HFMSE ) u razmaku od 6 mjeseci, toksični učinci ( jetrene transaminaze ponovljeno više od 3 puta i bilirubin viši od 1,5 x iznad gornje granice normale, znakovi retinalne degeneracije, na Octopusu u 2 kontrolna pregleda s razmakom od 3 mjeseca) produljeni QT interval i druge aritmije, trudnoća.

Kombinirana terapija s 2 lijeka koji modificiraju prirodni tijek bolesti (genska terapija i risdiplam ili genska terapija i nusinersen) i djeluju na povećanje razine SMN proteinaza sada nema dovoljno znanstvenih i kliničkih dokazanih dostupnih rezultata kliničkih ispitivanja koja su u tijeku za veću djelotvornost od monoterapije lijekom koji utječe na prirodni tijek SMA s učinkom povećanja razine SMN proteina. Kombinirana terapija tj nastavak terapije drugim modificirajućim lijekom opravdana je u slučaju objektivno dokazanih znakova pogoršanja funkcionalnog motoričkog statusa objektivnim uzastopnim mjerenjima u razmaku od 6 mjeseci.

  
Prof.dr.sc. Nina Barišić, predsjednica

Povjerenstvo za neuromuskularne bolesti Hrvatskog društva za dječju neurologiju

Članovi: Prof dr. Nina Barišić , dr. sc. Goran Krakar, Dr. Ivan Lehman, Dr. Jadranka Fureš-Sekelj,  
izv.prof.dr.sc. Radenka Kuzmanić-Šamija

Ref.EMA/CHMP/391797/2023Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)2023.