

# پروتکل ارزیابی و درمان بیماری SMA

کمیته علمی SMA

سمپوزیوم کشوری - SMA- تیرماه ۱۴۰۱ - مرکز طبی کودکان-تهران

# کلیات

- ساختار کلینیک های چند تخصصی SMA
- ارجاع بیمار
- تایید تشخیص
- ارزیابی بیمار بر اساس معیارهای ورود به برنامه درمان اعلام شده از وزارت
- ملاحظات مهم در تجویز ریسدیپلام
- پروتکل تجویز داروی Evrysdi (risdiplam)
- ملاحظات مهم در تجویز نوسینرسن
- پروتکل تجویز داروی Spinraza (Nusinersen)
- فالو آپ بیماران و Outcome measures
- معیارهای قطع و تغییر دارو



# درمانگاه های چند تخصصی SMA یا مراکز جامع خدمات مراقبتی

- منشی
- پرستار هماهنگ کننده
- نورولوژیست (نوروموسکولار) | نورولوژیست اطفال
- تیم توانبخشی: متخصص طب فیزیکی، فیزیوتراپ، کاردرمان و گفتاردرمان
- متخصص ریه بزرگسال | اطفال
- روانپزشک و روانشناس
- ارتوپد ستون فقرات | اطفال
- متخصص تغذیه
- متخصص ژنتیک بالینی
- مدد کار اجتماعی
- متخصص گوارش کودکان



# ارجاع بیماران

- معرفی بیماران از معاونت درمان بر اساس اسامی اعلامی از طرف انجمن SMA

- این بیماران قبلا مراحل تشخیصی را طی نموده و با آزمایش ژنتیک تایید شده است

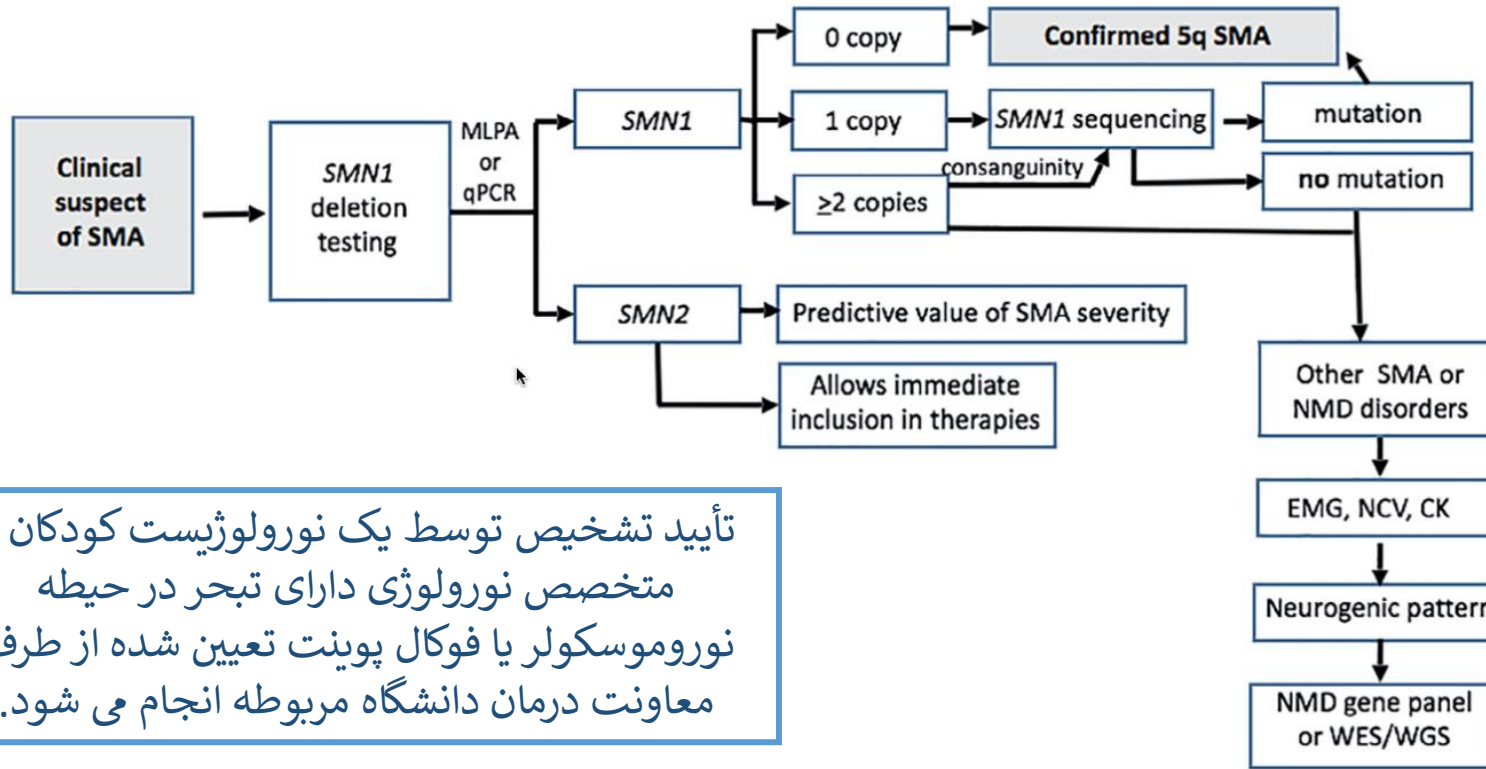
- بیماران معرفی شده توسط پزشکان استان

- این بیماران احتیاج به طی روند تشخیصی طبق الگوریتم دارند و لازم است پس از تشخیص، بیمار را جهت

- عضویت به انجمن SMA معرفی نمایند تا پس از بررسی بیشتر، نام بیمار به معاونت درمان جهت اختصاص دارو ارسال گردد.



# پروتکل تشخیصی



تأیید تشخیص توسط یک نورولوژیست کودکان یا متخصص نورولوژی دارای تبحر در حیطه نوروموسکولر یا فوکال پوینت تعیین شده از طرف معاونت درمان دانشگاه مربوطه انجام می شود.

• بیمار شیرخوار

- شک بالینی به SMA ← بررسی ژنتیک ← اگر منفی بود بررسی بیشتر

• بیمار در سن کودکی به بعد

- بررسی CPK و EMG ← به نفع بیماری SMA ← بررسی ژنتیک



# معیارهای لازم برای دریافت دارو

## • معیارهای ورود

- تشخیص قطعی 5q-SMA
- سن شروع بیماری قبل از ۳۰ سالگی
- سن کنونی بیمار کمتر از ۵۰ سال
- تعداد کپی SMN2 : ۲ - ۴ (در صورتی که تعداد کپی در دو آگزون 7 و 8 به صورت مجزا گزارش شده، ملاک تعداد کپی آگزون هفت می باشد. همچنین عبارت مضاعف شدگی به معنی 4 کپی و مضاعف شدگی هتروزیگوت به معنی 3 کپی می باشد)
- بیمارانی که از قبل تحت ژن درمانی ( Zolgenesma ) قرار گرفته اند، در صورت تایید کمیته علمی منتخب معاونت درمان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، امکان استفاده از دو داروی جدید را خواهند داشت.
- بیمارانی که سابقه دریافت دو داروی دیگر را دارند، صرفاً مجاز به دریافت همان دارو هستند، مگر منعی برای مصرف مجدد آن دارو وجود داشته باشد.

## • مشروط

- نیاز به ونتیلاسیون تهاجمی دائمی
- وجود  $O_2S < 92\%$  علیرغم دریافت NIV



# ملاحظات مهم مرتبط با داروی ریسدیپلام

- منع مصرف در بارداری و شیردهی
- لزوم استفاده از کنتراسپشن مناسب برای زنان در سن باروری
- تاکید به مردان در مورد احتمال ناباروری
- منع مصرف در نارسایی شدید کبدی (کلاس چایلد C)
- عدم تجویز در گلوکوم کنترل نشده علیرغم درمان، رتینوپاتی شدید مرکزی
- حساسیت شدید به دارو یا هریک از مواد تشکیل دهنده آن



# پروتکل تجویز داروی ریسدیپلام

Age and Body Weight	Recommended Daily Dosage
Less than 2 months of age	0.15 mg/kg
2 months to less than 2 years of age	0.2 mg/kg
2 years of age and older weighing less than 20 kg	0.25 mg/kg
2 years of age and older weighing 20 kg or more	5 mg

- آماده کردن محلول
- نگهداری در دمای ۲-۸ درجه
- دوز مصرفی روزانه:
- بعد از حل کردن پودر، تا ۶۴ روز مصرف شود
- بعد از کشیدن در سرنگ، تا ۵ دقیقه مصرف شود
- هر شیشه حاوی ۶۰ میلی گرم دارو است
- در صورت فراموشی دوز، حداکثر تا ۶ ساعت داده شود





# ملاحظات مهم مرتبط با داروی نوسینرسن

- وجود کیفواسکولیوز شدید یا عمل جراحی اصلاحی به صورتی که مانع از انجام LP در بیماران شود
- داشتن شانت و کاتر CSF
- وجود اختلال پلاکتی یا انعقادی مهم
- حساسیت شدید به دارو یا هریک از مواد تشکیل دهنده آن
- احتمالاً مصرف دارو در بارداری و شیردهی بی خطر است
- در بیماران با نارسایی کبدی یا کلیوی، تجویز دارو احتمالاً بی خطر است ولی بیمار با دقت تحت نظر باشد

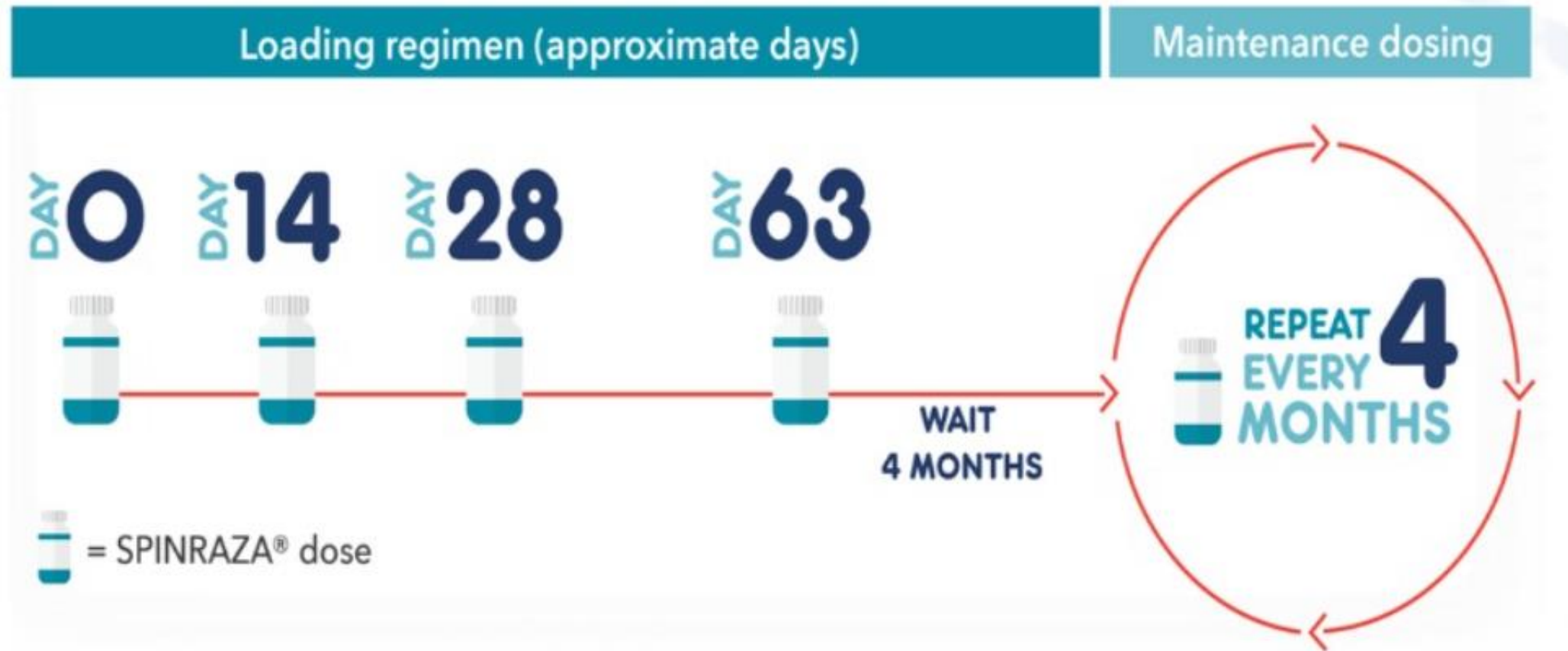


# پروتکل تجویز داروی نوسینرسن

- هر ویال حاوی 12 میلی گرم دارو است.
- دوز loading (4 تزریق): 3 تزریق اول به فاصله 14 روز: روزهای 0، 14، 28 و تزریق چهارم 35 روز بعد از دوز سوم (روز 63)
- دوز نگهدارنده: هر چهار ماه یکبار
- آزمایش های زیر قبل از هر بار تزریق چک شود: پلاکت، پروتئین ادرار، PT, PTT
- اگر یک دوز عقب افتاد، در اولین زمان ممکن تزریق شود
- برای LP در صورت نیاز از گاید سونو یا سی تی استفاده شود
- 5 میلی لیتر CSF کشیده شود و سپس تزریق در عرض یک تا سه دقیقه انجام شود



# پروتکل تجویز داروی نوسینرسن



# Recommendations for delayed or missed dose (Spinraza)

- Loading Dose: Administer the delayed or missed dose as soon as possible with at least 14 days between doses; continue with subsequent doses on the prescribed intervals from the last dose
- For Maintenance dose:

Maintenance dose	Timing of Dosing Administration
> 4 to < 8 months from last dose	<ul style="list-style-type: none"><li>• Administer the delayed maintenance dose as soon as possible; then</li><li>• The next maintenance dose per the original scheduled date, as long as these two doses are administered at least 14 days apart*;</li></ul>
$\geq 8$ to < 16 months from last dose	<ul style="list-style-type: none"><li>• Administer the missed dose as soon as possible and then the next dose 14 days later*;</li></ul>
$\geq 16$ to < 40 months from last dose	<ul style="list-style-type: none"><li>• Administer the missed dose as soon as possible and then the next dose 14 days later, followed by a third dose 14 days later*;</li></ul>
$\geq 40$ months from last dose	<ul style="list-style-type: none"><li>• Administer the entire loading regimen on the prescribed intervals (Days 0, 14, 28 and 63)*;</li></ul>
*then subsequently to the above recommendations, a maintenance dose 4 months after the last dose should be administered and repeated every 4 months.	



# معیارهای ارزیابی بیماران کاندید درمان و در فالوآپ

SMA-I •

CHOP-INTEND, HINE -

SMA-II & III •

HFMSE, RULM -

6MWT for ambulatory patients -

• فواصل انجام ارزیابی: ارزیابی اولیه و سپس هر ۶ ماه

• ارزیابی قدرت عضلانی ۶ ماهه

• عملکرد تنفسی هر ۶ ماه

• آزمایش های نوسینرسن: پلاکت، پروتئین ادرار، PTT, PT قبل از هر تزریق

• آزمایش های ریسدیپلام : CBC, LFT, BUN, Cr بعد از یکماه و سپس هر ۶ ماه

• سنجش تراکم استخوان سالانه

• گرافی ستون فقرات



# معیارهای قطع و تغییر دارو

- بروز عوارض شدید مرتبط با دارو به تشخیص پزشک مسئول
- عدم تمایل بیمار یا قیم قانونی بیمار به ادامه درمان
- عدم مراجعه منظم بر طبق پروتکل برای ارزیابی اثر و عوارض درمان
- در گروه مشروط: عدم مشاهده تاثیر ملموس و عینی (Objective) بعد از گذشت ۶ ماه از شروع درمان
- تغییر دارو صرفا در صورت بروز عوارض منجر به قطع دارو مجاز است



# Risdiplam vs Nusinersen

- عوامل مهم در تصمیم گیری
  - ◆ وجود کیفواسکولیوز شدید
  - ◆ تمایل مرد یا زن مبتلا به SMA به بچه دار شدن
  - ◆ بارداری و شیردهی
  - ◆ سختی حمل و نقل بیمار
  - ◆ وزن
  - ◆ سن
  - ◆ تمایل بیمار | قیم
  - ◆ وجود بیماری همراه (کبدی، اختلال پلاکتی و انعقادی، بیماری چشمی جدی، ضایعات فضاگیر مغزی و هیدروسفالی)
  - ◆ حساسیت به دارو

