

Hva foregår på medikamentfronten mht. spinal muskelatrofi (SMA) og Duchenne muskeldystrofi (DMD).

Arvid Heiberg overlege, prof-(em) Avd. for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus. Pr 01220.

Det foregår spennende og lovende forskning ved disse sykdommene, spesielt når det gjelder genterapi- dvs forandre genene eller de proteinene som genene produserer

DMD: Duchennegenet er veldig langt, et av de lengste genene vi kjenner, og består av et stort antall baser i DNA, omtrent 72 såkalte eksoner): det er de bitene av genene som avleses til proteinet Dystrofin. Imellom disse bitene ligger biter som normalt ikke avleses - introner. En sykdomsgivende endring i et gen kalles en mutasjon. Moderne gendiagnostikk muliggjør en nøyaktig kartlegging av hvor mutasjonen sitter og også hvor mye som er tapt- eller forandret. En vanlig feil ved DMD er at en eller flere av exonene mangler. Avhengig av hvor disse manglende bitene sitter, vil proteinene bli mer eller mindre funksjonsdyktige. 15% av DMD pasientene har såkalte stoppkodon mutasjoner- dvs forandringer som stopper avlesningen av DNA til protein for tidlig- slik at dystrofinmolekylet ikke blir funksjonsdyktig.

I noen år har det vært et meget kostbart medikament på markedet (Ataluren) som gir en svak bedring i gangfunksjonen, målt med 6 minutters gangtest hos noen relativt få pasienter som fortsatt kan gå og som har stoppkodon mutasjoner. Det er imidlertid ikke særlig effektivt målt på andre måter.

Det finnes utviklet 2 medikamenter i utprøving for pasienter som mangler ekson 51 kalt henholdsvis Drisapersen og Eteplirsen. Medikamentene kan «hoppe over» ekson 51 og produsere et delvis virksomt dystrofinmolekyl. Drisaplirsen ble utprøvd hos 186 pasienter i en såkalt fase III studie, men nådde ikke forhåndsoppsatte mål. Fase III-studier utføres vanligvis hos et større antall pasienter som enten får virksomt medikament eller narremedisin- placebo. Eteplirsen har vist blandete resultater i forskjellige forsøk og er ikke godkjent av legemiddelmyndighetene i Europa- EMA, men midlertidig godkjent i USA. Det betyr at man må ha lenger utprøvingstid og flere pasienter. Preparatet

produseres av et firma som heter Sarepta, og de har et tilsvarende preparat under utprøving- VYONDIS53 for pasienter som har tilsvarende feil i ekson 53.

Problemet med begge preparatene er at bare en liten del av gutter med DMD vil ha nytte av medikamentene (fordi de retter seg mot hver sine, helt spesifikke mutasjoner)- de er antagelig kjempedyre og man vet lite om langtidsvirkning/effektivitet og sikkerhet. Et tilsvarende medikament utviklet av et annet firma- vitolarsen- VILTEPSO, er også foreløpig godkjent for samme mutasjonsgruppe. Utprøvingene omfatter få pasienter og har ikke gått lenge nok til at man kan godkjenne medikamentene for allment bruk.

Det mangler en tilsvarende mekanisme som oppregulerer produksjonen av hele dystrofinproteinet slik som ses ved SMA; se nærmere senere under.

Spinal Muskelatrofi- SMA.

SMA finnes i et vidt sykdomsspektrum med gradvise overganger mellom typene fra SMA 0 med symptomer i svangerskapet- reduserte fosterbevegelser- eller ved fødselen, type 1 der barna aldri lærer å sitte og denne gruppen utgjør omtrent 50% av alle typer SMA. Ved type 2 lærer barna seg å sitte og start er mellom 3- og 18 måneder, mens type 3 starter fra omtrent 18 måneder og til senere i barnealder eller yngre voksen alder. Ved type 4 er tarten i voksenalder.

En annen og nå viktigere måte å inndele dette på er etter genforandringene. Sykdommen er resessivt nedarvet. Begge foreldre er bærere, men friske, og tilstanden skyldes en mutasjon i genet på kromosom 7 som gir mangel på SMN1- Survival motor neuron-proteinet. Sykdomsdebuten er avhengig av hvor mange kopier pasienten har av et annet gen, SMN2 som produserer det samme proteinet men ikke i full mengde, altså med nedsatt effektivitet. Ved to og tre kopier av SMN2 kommer symptomene tidlig, ved fire kopier noe senere og progresjonen er da også langsommere. Nusinersen eller *Spinraza* øker produksjonen av SMN2-proteinet, slik at de motoriske forhornscellene overlever lenger. Som ved poliomyelitt- en virussykdom som nå nesten er uttryddet på verdensbasis- er imidlertid de cellene som er døde, umulig å vekke til live igjen, så tapt funksjon er stort sett tapt.

Spinraza gis ved injeksjon i spinalkanalen og har relativt kort virkning. Det må settes 4 ganger i løpet av første måneder etter start og deretter 3 ganger i året. En måte å omgå blod-hjernebarrieren på, er å sette stoffet inn i ryggmargskanalen ved spinalpunksjon eller direkte inn i hjernevevet der sykdommen utspiller seg. Det siste er en drastisk metode som altså ikke egner seg til muskelsykdommer.

Et nytt genterapipreparat-Onasemnogene med preparatnavnet *Zolgensma* har fordelen av å skulle administreres som en engangsinjeksjon intravenøst. Dette skal deretter ikke være nødvendig å gjenta. *Zolgensma* baserer seg på at hele SMA1- genet erstattes med et friskt gen. Preparatet benytter et virus til å pakke genet inn i - en vektor. Denne behandlingen gir åpenbart mindre langtidskostnader, mht. til nødvendige sykehusprosedyrer og oppfølging. Begge preparatene tåles angivelig bra, riktignok med en forbigående irritasjon av leveren ved *Zolgensma*.

Resultatene viser så langt, at tidlig behandling gir vesentlig bedre funksjon for begge preparater, men foreløpig er det ikke publisert direkte sammenlignbare resultater som tillater en å si at det ene preparatet er bedre enn det andre. Prisen for *Spinraza* er ukjent, men ligger åpenbart langt over fastsatt øvre grense for hva et leveår er verdt i helseøkonomiske regnestykker. Prisen for *Zolgensma* er imidlertid 2,1 mill US-dollar eller nær 2 mill euro hvilket gjør at bare unntaksvis er preparatet finansiert i offentlige helsesystemer verden over pr november 2020.

Risdiplan eller med handelsnavn EVRYSDI og Branaplam

Et helt annet prinsipp er også lovende- såkalte *små molekyler* som altså er mye mindre enn proteiner eller gener, og som trenger gjennom den såkalte blod-hjernebarrieren. Det betyr at bare små molekyler som f.eks sukker kan slippe fra små blodårer inn i nervecellene. *Risdiplan* og *Branaplam* er slike små molekyler. *Risdiplan*, men ikke *Bramaplan* som er kommet kortere i utviklingen, er godkjent i USA på basis av fase III- forsøk og begge produserer øket mengde SMN2 protein. Stoffene tas gjennom munnen og synes lite toksiske, ~~men men~~ langtids effekten er ikke kjent. Ut fra foreløpige forsøk synes det nå å være 3 alternative behandlingsmåter for SMA i USA- hvilket betyr at dette er virkelig revolusjonerende.

CRISPR/Cas9- systemer.

Siden vi først er inne på moderne genteknologi- noen få ord om dette. Det er et system rettet mot infeksjoner av virus hos bakterier, og som synes meget lovende ved en rekke genetiske sykdommer. Man kan klippe ut biter av gener og sette inn riktig baserekkefølge eksperimentelt hos f.eks. mus. Teknikken er så lovende at forskerne Charpentiere og Doudna fikk Nobelprisen i år. Metoden er relativt enkelt og billig- man kan man kjøpe reagensene for et par hundrelapper og med ferdige kits kan man «ordne seg på kjøkkenet» Fordelen med denne i forhold til tidligere brukte metoder, er at man har vesentlig bedre kontroll på hvor og hva man klipper ut og på hva man setter inn. Det er lettere å inaktivere gener enn å sett inn korrekte genbiter, og man kan derfor bruke dette til å skru av gener som man vet har skadelig effekt. Det er sikkert noen som prøver seg på pasienter eller dyremodeller med Duchenne, man mange år til dette kommer i standard klinisk bruk.

Kostnader/nytte og innføring i Norge.

Prisen for alle de nevnte preparatene som ikke er innført i Norge, vil antagelig være for høy til at preparatene kan innføres i første omgang, og merkelig nok vil neppe konkurransen mellom de 3 forskjellige firmaene i første omgang føre til lavere priser. Det er medisinsk sett grunn til å tro at alle typer SMA vil ha nytte av behandlingen, f.eks også personer med «type 2» over 18 år som hittil ikke får behandling fordi erfaringsgrunnlaget mangler, og fordi kostnadene er så høye. Slike forsøk foregår imidlertid, men vil strekke seg over flere år før resultatene foreligger. Dersom preparatene blir godkjent av EMA- de europeiske medisinske myndigheter, vil produsentene melde preparatene til *Nyemetoder* som så vil konsultere litteratur og norske eksperter. De vil så vurdere «nytteverdien ift. kostnadene og budsjettkonsekvensene». Slik prisleiet nå er for Zolgensma på vel 22 millioner kroner, har man ikke tilstrekkelige langtidsdata til å kunne putte inn i modeller for å kunne beregne «verdien»- hvilket er et penere ord for å si at barn og gamle ikke *fortjener* behandling. Jeg tror at det vil være litt frem og tilbake før disse preparatene vil bli godkjent for bruk på norske pasienter, men på den annen side håper og tror jeg slike metoder vil komme norske pasienter og for den saks skyld europeiske pasienter til gode i løpet av få år. I mellomtiden vil man få data for sikkerhet og effektivitet.

Referanser og supplerende lesning: Heiberg A: Videoforedrag sendt 22.10.20 i FFM regi-tilgjengelig i FFM på forespørsel.

Iftikar M et al: Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pharmacology and Therapeutics*. 2020 in press.

National Institute for health care excellence (2020). Risdiplam for treating spinal muscular atrophy.

Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Feb;21(3):307-315. doi: 10.1080/14656566.2019.1704732. PMID: 31973611.