

La sfida terapeutica nell'Atrofia Muscolare Spinale: l'esperienza con risdiplam

Dosi C, Minacapilli E, Zanin R, Arnoldi MT, Masson R

Developmental Neurology Unit, Department of Pediatric Neurosciences, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy

Introduzione

I pazienti affetti da SMA possono attualmente ricevere, in Italia, tre terapie farmacologiche approvate da AIFA, sebbene con diverse indicazioni di rimborsabilità: nusinersen, onasemnogene abeparvovec e risdiplam. Nusinersen è il primo farmaco ad essere stato approvato (settembre 2017), è un oligonucleotide antisense che modifica la trascrizione del gene *SMN2* favorendo la produzione di proteina SMN funzionale. La somministrazione di nusinersen avviene per via intratecale, con una fase di carico iniziale e successivo mantenimento con infusioni ogni quattro mesi¹⁻⁵. Onasemnogene abeparvovec, approvata nel marzo 2021, è una terapia di sostituzione genica basata su vettore virale AAV9, che rilascia nelle cellule bersaglio una molecola di DNA contenente il gene *SMN1* umano². Risdiplam, l'ultima terapia approvata (gennaio 2022), è una piccola molecola a somministrazione orale che funge da modificatore dello *splicing* di *SMN2* e aumenta la produzione della proteina SMN³⁻⁵.

Attualmente, nessuna terapia combinata è consentita dai criteri di rimborsabilità AIFA e questa possibilità esiste solamente nel contesto di trials farmacologici specifici. Per questa ragione, al momento dello studio, nessun paziente al di fuori di sperimentazioni cliniche ha ricevuto un contemporaneo trattamento con almeno due farmaci disponibili.

Descriviamo la casistica dei pazienti in terapia farmacologica con risdiplam afferenti alla U.O. Neurologia dello Sviluppo, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta.

Materiali e metodi

Descrizione della popolazione

I pazienti pediatrici in terapia farmacologica con risdiplam afferenti alla U.O. Neurologia dello Sviluppo sono 37.

Tutti i pazienti da giugno 2022 assumono risdiplam tramite prescrizione del Sistema Sanitario Nazionale.

Tutti i 37 pazienti sono attualmente in *follow-up* e risultano così suddivisi, sulla base del tipo di SMA (**Figura 1**): 11 (29,7%) con diagnosi di SMA 1, 19 (51,4%) con diagnosi di SMA 2 e 6 (16,2%) con diagnosi di SMA 3 e 1 paziente (2,7%) presintomatico diagnosticato tramite *screening* neonatale.

Circa la metà dei pazienti (n=19; 51,3%) ha iniziato ad assumere il farmaco durante le sperimentazioni cliniche di Roche, i trial FIREFISH (pazienti SMA 1) e SUNFISH (pazienti SMA 2-3 non deambulanti).

I pazienti arruolati nel trial SUNFISH nel nostro Centro erano 18. Quasi tutti i pazienti (17/18) hanno terminato le visite previste dal protocollo del trial, tra questi, 13 proseguono assunzione del farmaco e monitoraggi clinici presso il nostro Istituto, 4 sono seguiti presso altri centri. Per quanto riguarda il trial FIREFISH, i pazienti arruolati erano 11, di quelli che hanno terminato il trial presso il nostro Centro (n=6) proseguono tutti assunzione e monitoraggio presso la nostra Unità. Un paziente deve ancora terminare le visite previste dal protocollo del trial.

Considerando i pazienti non provenienti dai trial farmacologici (n=18), si identificano un totale di 12 pazienti (24,3%) che hanno effettuato, nel corso del *follow-up*, un cambio di terapia (*switch* terapeutico) passando da nusinersen a risdiplam. Tra questi, 5 pazienti sono affetti da SMA 1, 6 pazienti affetti da SMA 2 e un paziente da SMA 3.

Infine 6 pazienti (16,2%) sono pazienti di nuova diagnosi. Tra questi 1 paziente con SMA 1, 2 pazienti con SMA 2 e 2 pazienti affetti da SMA 3; 1 paziente è stato diagnosticato tramite *screening* neonatale (presintomatico con 4 copie di *SMN2*). I dati sono dettagliati in **Tabella 1**.

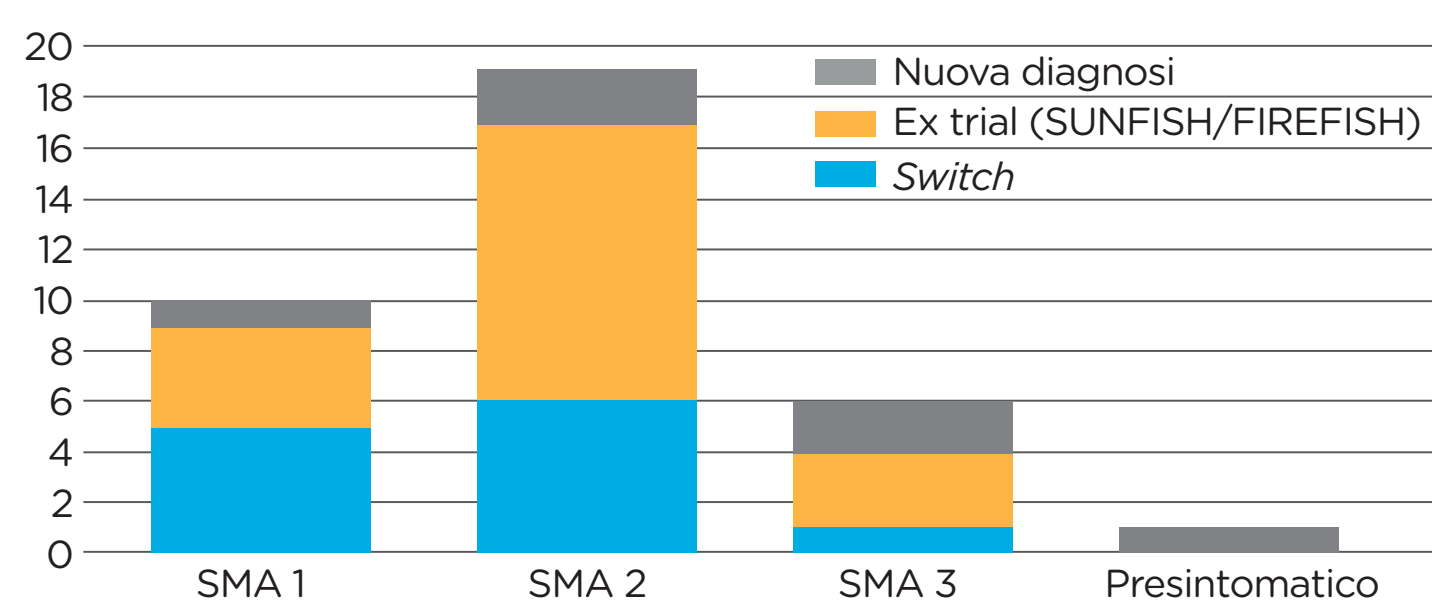


Figura 1
Pazienti in trattamento con risdiplam presso IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta per sottotipo di SMA.
La figura mostra la distribuzione del campione di popolazione in *follow-up* presso l'U.O. Neurologia dello Sviluppo dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, in funzione del sottotipo di SMA (SMA di tipo I; SMA di tipo II; SMA di tipo III). Vengono identificati in azzurro il gruppo di pazienti che ha eseguito uno *switch* terapeutico, ossia un cambio di terapia da nusinersen a risdiplam; in arancione i pazienti che assumevano già il farmaco in trial, in grigio i pazienti di nuova diagnosi in trattamento con risdiplam.

Tabella 1
Totale dei pazienti in trattamento con risdiplam: 37

Tipologia di SMA	Switch da nusinersen	Ex trial	Nuova diagnosi
SMA 1	5 (di cui 3 ex CUP*)	4	1
SMA 2	6	11	2 (di cui 1 ex CUP*)
SMA 3	1	3	2
Presintomatico			1

*CUP: programma uso compassionevole di Roche.

Nella casistica di SMA 1, le motivazioni più frequenti alla base dello *switch* da nusinersen a terapia di sostituzione genica o risdiplam sono di tipo clinico (es. potenziale effetto sistemico, potenziale impatto sulla funzione deglutitoria e nutrizione, rallentamento o arresto delle acquisizioni motorie con la precedente terapia) o di gestione del trattamento e sue potenziali complicanze (es. interruzione dell'esecuzione di punture lombari, possibilità di ricevere una terapia "one shot" senza necessità di somministrazione cronica).

Nel gruppo dei pazienti affetti da SMA 2 e 3, lo *switch* da nusinersen a risdiplam è prevalentemente motivato dalla difficoltà nel continuare le somministrazioni intratecali di nusinersen, sia per ragioni tecniche relative alla puntura lombare (es. peggioramento della scoliosi) sia per la ridotta tolleranza all'esecuzione delle procedure da parte dei pazienti.

Gestione del trattamento farmacologico con risdiplam presso l'IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta U.O. Neurologia dello Sviluppo

Risdiplam viene assunto giornalmente per via orale e richiede una conservazione domiciliare del farmaco e periodico rifornimento al paziente.

Il farmaco viene prescritto dal medico e fornito dalla farmacia ospedaliera. La famiglia può ritirare il farmaco direttamente in sede o aderire al programma di *home delivery* e riceverlo a domicilio tramite corriere. Il monitoraggio clinico comprende una valutazione completa con prelievo di *safety* e valutazione neuromotoria ogni 6 mesi e controllo del peso (per i pazienti con peso inferiore ai 20 kg) ogni 2 mesi. Pertanto, la scelta della terapia deve prendere in considerazione la sostenibilità del percorso di trattamento per il paziente in questione e la sua famiglia.

Tutti i 37 pazienti hanno dimostrato una buona aderenza al programma, nessuno ha interrotto il trattamento farmacologico, tutti i pazienti hanno rispettato il programma di *follow-up*. Solo 3 pazienti non hanno aderito al programma di *home delivery* preferendo il ritiro del farmaco presso l'Ospedale (**Figura 2**).

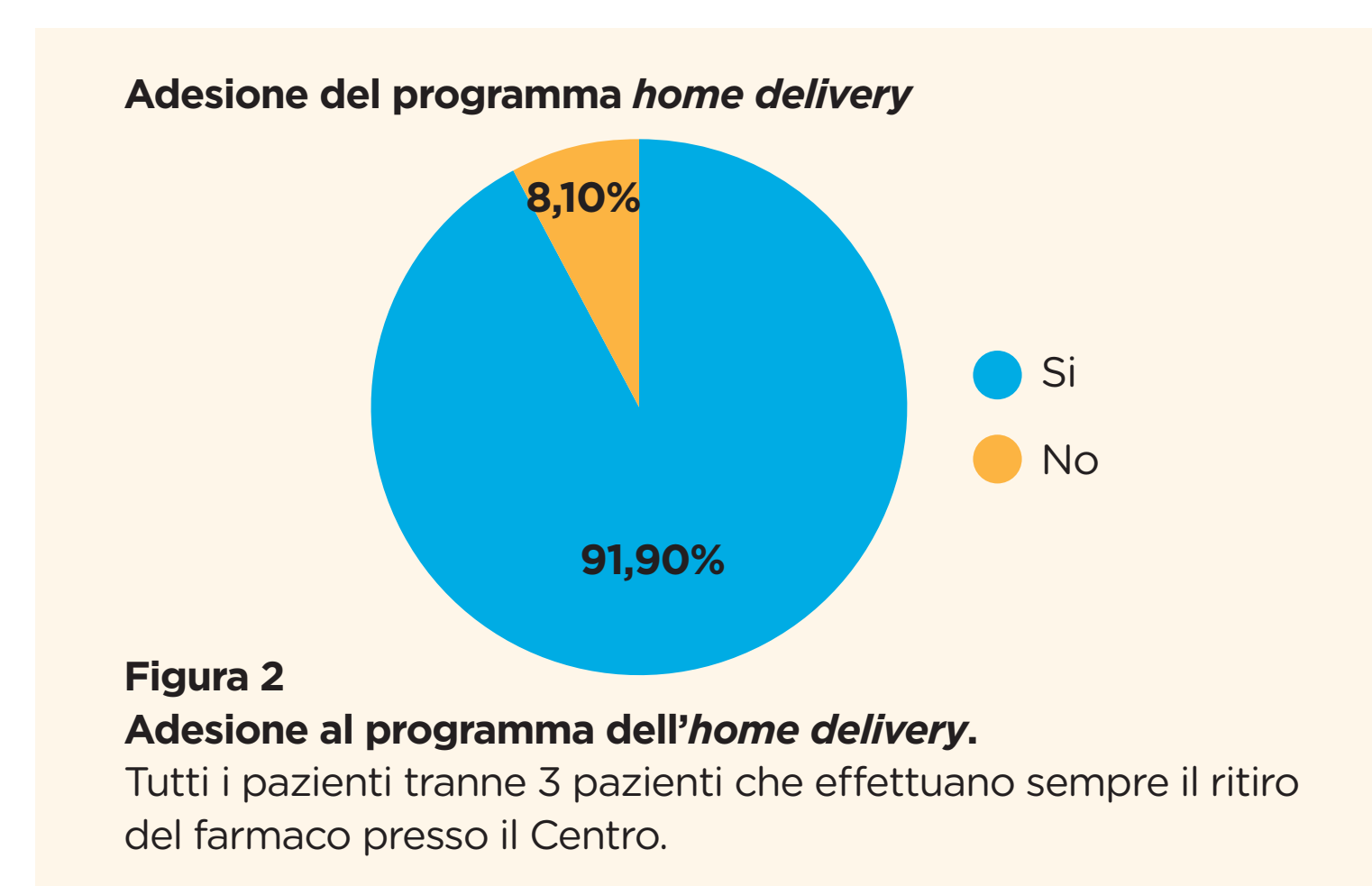


Figura 2
Adesione al programma dell'*home delivery*.
Tutti i pazienti tranne 3 pazienti che effettuano sempre il ritiro del farmaco presso il Centro.

Referenze

- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-1732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>.
- Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, 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;20:832-841. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00251-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00251-9).
- Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Risdiplam-Treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med* 2021;385:427-435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102047>.
- Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: a randomized placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. *Eur J Neurol* 2022;00:1-12. <https://doi.org/10.1111/ene.15499>.
- Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, et al. Spinal muscular atrophy. *Semin Pediatr Neurol* 2021;37:100878. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100878>.

Le informazioni (e le immagini) relative al caso clinico vengono utilizzate in questa presentazione a scopo esplicativo sotto esclusiva responsabilità degli autori.

▼Risdiplam e onasemnogene abeparvovec sono medicinali sottoposti a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Cod. M-IT-00002289