

**Überlegungen zur Auswahl
von krankheitsmodifizierenden
Therapien bei SMA:
Eine fallbasierte Diskussion**

Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME® beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Eine Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch USF Health und touchIME® wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in USF Health- und touchIME®-Aktivitäten weder ausgesprochen noch impliziert*
- *USF Health und touchIME® übernehmen keine Haftung für Fehler oder Auslassungen*

Expertenpodium



Prof. Eugenio Mercuri

Professor für pädiatrische Neurologie
Leiter der Abteilung für pädiatrische
Neurologie
Policlinico Universitario Agostino
Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
Rom, Italien



Prof. Nathalie Goemans

Emeritus Head of Neuromuscular
Reference Centre for Children
UZ Leuven
Leuven, Belgien



Prof. Tim Hagenacker

Leiter der neuromuskulären
Ambulanz
Abteilung für Neurologie
Universitätsklinikum Essen
Essen, Deutschland



Tagesordnung

Behandlungsauswahl für einen 3 Monate alten Säugling

Behandlungsauswahl für ein 3-jähriges Kind

Behandlungsauswahl für eine 18-jährige junge Erwachsene

Überblick über die Wirkmechanismen, Indikationen und Nebenwirkungen bei derzeit zugelassenen SMA-Behandlungen

Prof. Eugenio Mercuri

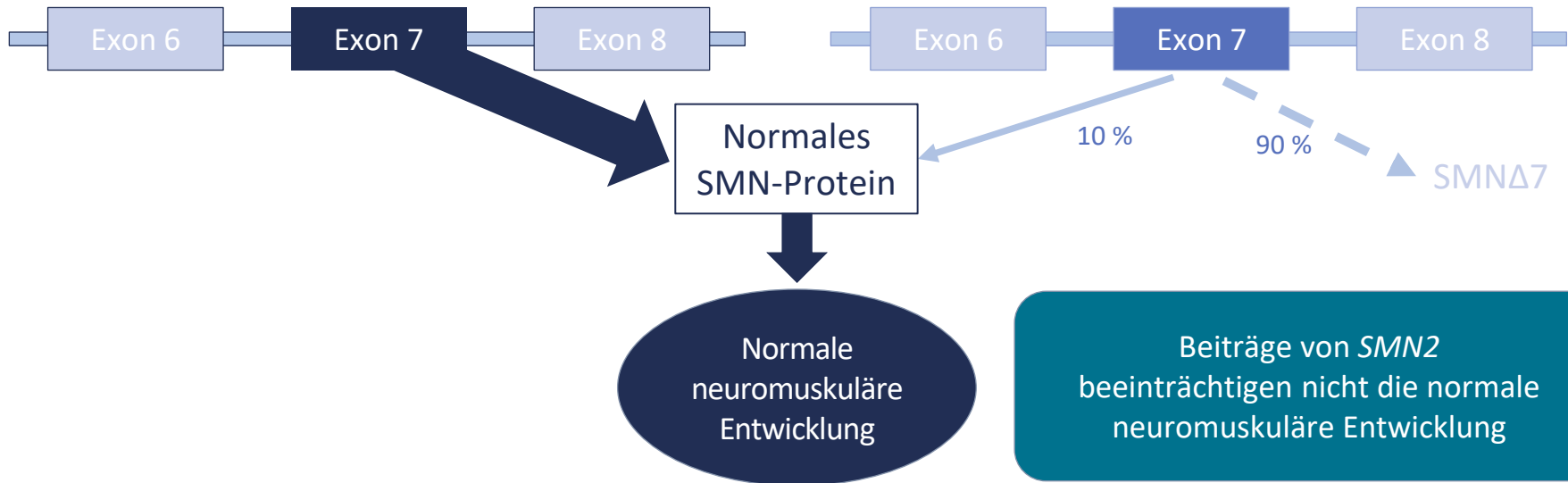
Professor für pädiatrische Neurologie
Leiter der Abteilung für pädiatrische Neurologie
Policlinico Universitario Agostino Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
Rom, Italien



Die Genetik der normalen neuromuskulären Physiologie¹

Chromosom 5q
SMN1

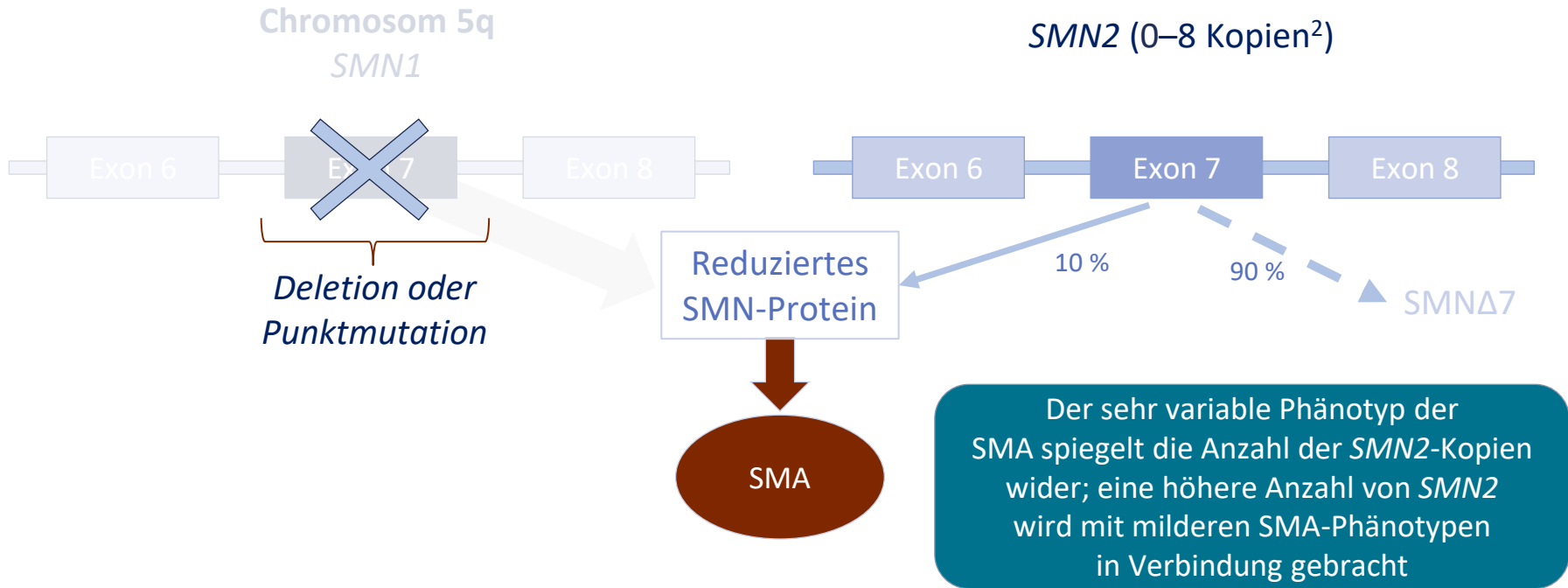
SMN2 (0–8 Kopien²)



SMN, Überlebensmotorneuron.

1. Schorling DC, et al. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7:1–13; 2. Butchbach MER, et al. *Front Mol Biosci.* 2016;3:7.

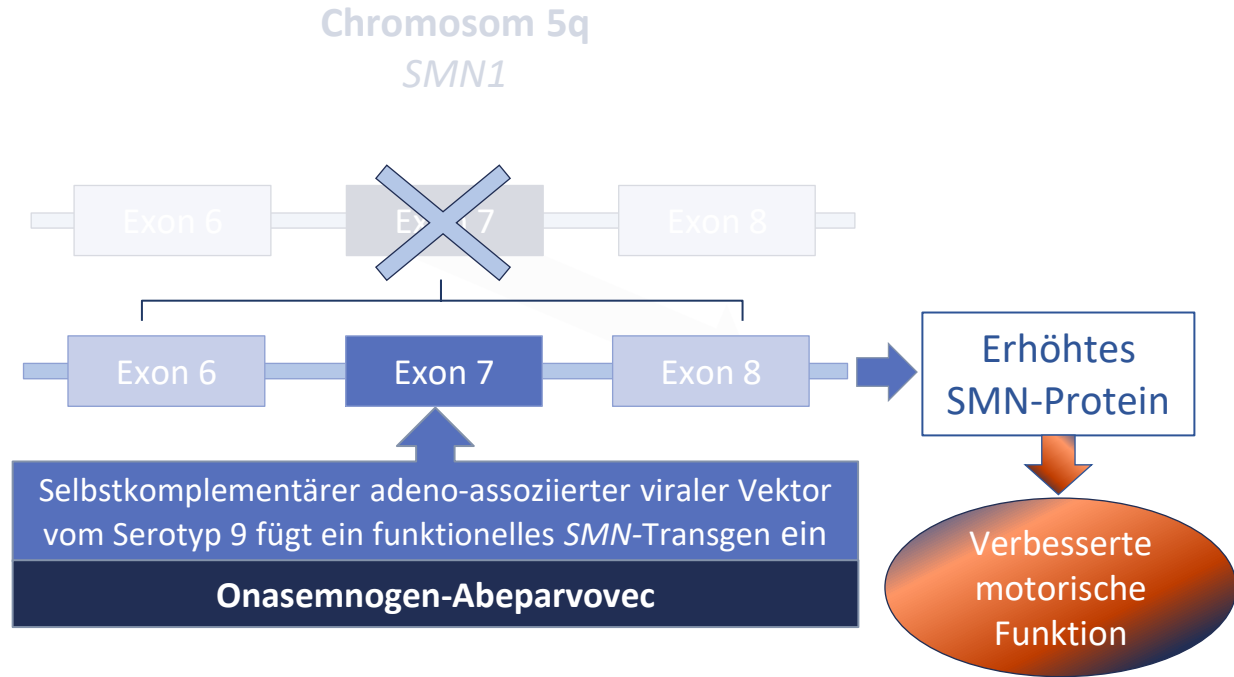
Die Genetik hinter der SMA-Pathophysiologie¹



SMA, spinale Muskelatrophie; SMN, Überlebensmotorneuron.

1. Schorling DC, et al. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7:1–13; 2. Butchbach MER, et al. *Front Mol Biosci.* 2016;3:7.

Zugelassene Behandlungen: Wirkmechanismen^{1,2}

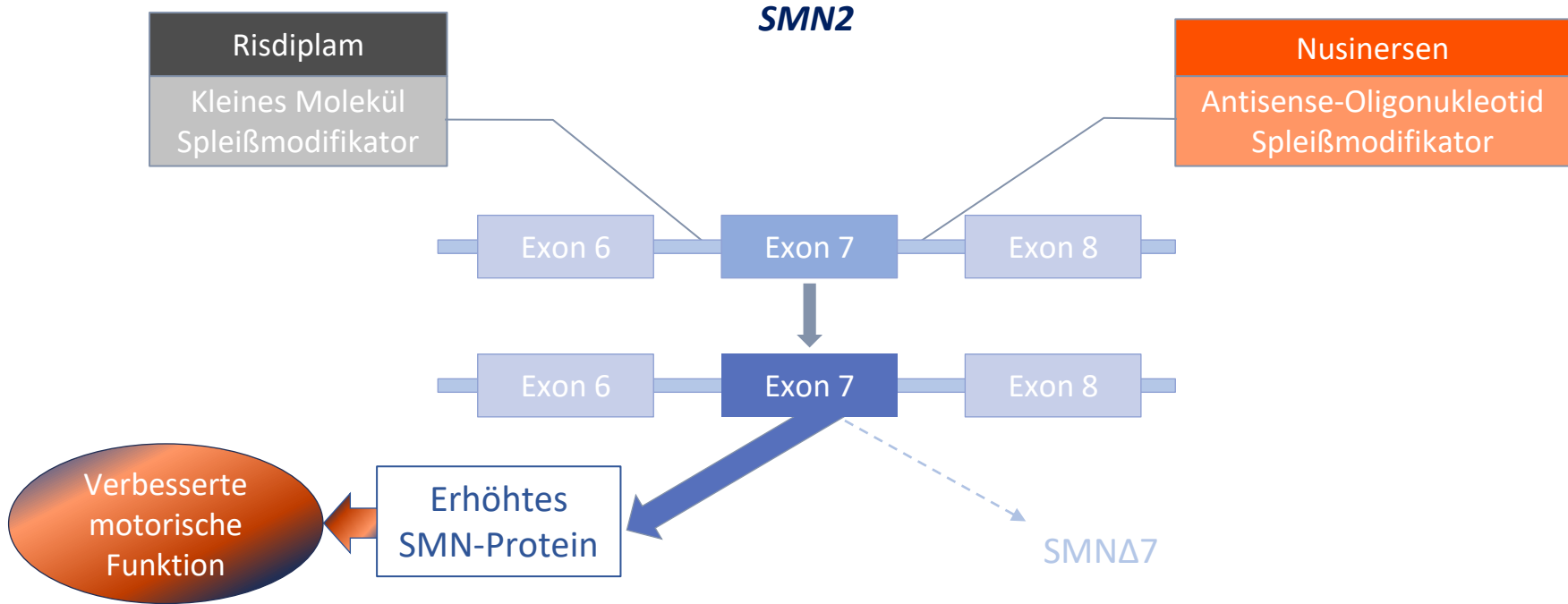


SMN, Überlebensmotorneuron.

1. Schorling DC, et al. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7:1–13;

2. EMA. Onasemnogen-Apoparvovec. Zusammenfassung der Produktmerkmale. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/medicines (abgerufen am 28 März 2022).

Zugelassene Behandlungen: Wirkmechanismen



Zugelassene Behandlungen: EU-Indikationen

Antisense-Oligonukleotid Nusinersen¹ (zugelassen im Mai 2017)

Für Patienten/Patientinnen
mit 5q SMA



Intrathekale Bolusinjektion,
vier Anreicherungs-dosen
(Tag 0, 14, 28, 63)
Erhaltungsdosis
alle 4 Monate

Gentherapie

Onasemnogen-Abeparvovec² (zugelassen im Mai 2020)

Für Patienten mit 5q SMA* und:
• einer klinischen Diagnose von
Typ 1 **oder**

- ≤ 3 Kopien des *SMN2*-Gens

**Dosierungsangabe für Patientengewicht
von 2,6–21 kg*



Intravenöse
Einzeldosis-Infusion

Kleines Molekül

Risdiplam³ (zugelassen im März 2021)

Für Patienten ≥ 2 Monate mit:

- einer klinischen Diagnose von
5q SMA Type 1–3 **oder**
- 1–4 *SMN2*-Kopien



Oral, einmal täglich nach
einer Mahlzeit, ungefähr
zur gleichen Tageszeit

Es gibt regionale Unterschiede bei den Indikationen für die drei therapeutischen Wirkstoffe für SMA

EU, Europäische Union; SMA, spinale Muskulatrophy; SMN, Überlebensmotorneuron.

1. EMA. Nusinersen. Zusammenfassung der Produktmerkmale. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/medicines (abgerufen am 28 März 2022);

2. EMA. Onasemnogen-Abeparvovec. Zusammenfassung der Produktmerkmale. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/medicines (abgerufen am 28 März 2022);

3. EMA. Risdiplam. Zusammenfassung der Produktmerkmale. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/medicines (abgerufen am 28 März 2022).

Besondere Überlegungen für jede Behandlung

Nusinersen¹

Verfahrensbedingte häufige UE

- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- Rückenschmerzen

- Risiko von UE bei Lumbalpunktion
 - Sedierung möglicherweise erforderlich
 - Potenzielle Belastung durch Fluoroskopie
 - Schwierigkeiten bei der Verabreichung an Patienten mit Skoliose
- Risiken im Zusammenhang mit ASO
 - Thrombozytopenie und Gerinnungsanomalien
 - Nierentoxizität
- Hydrozephalus

Onasemnogen-Abeparvovec²

Häufige UE

- Thrombozytopenie
- Erbrechen
- Hepatotoxizität
- Pyrexie
- Zunahme des hepatischen Enzyms

Vor der Verabreichung auf Folgendes testen:

- AAV9-Antikörper, Leberfunktion, Kreatin, Blutbild und Troponin
- Eine immunmodulatorische Behandlung ist erforderlich, wenn der/die Patient/in AAV9-positiv ist

Risdiplam³

Häufige und sehr häufige UE

- Durchfall, Übelkeit, Mundgeschwüre
- Ausschlag
- Kopfschmerzen
- Pyrexie
- Harnwegsinfektion
- Arthralgie

Potenzielle Risiken:

- Toxizität für Embryo und Fötus
- Toxizität der Netzhaut
- Auswirkungen auf die männliche Fruchtbarkeit

AAV9, adenoassoziierter Virusserotyp 9; ASO, Antisense-Oligonukleotid; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. EMA. Nusinersen. Zusammenfassung der Produktmerkmale. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/medicines (abgerufen am 28 März 2022);

2. EMA. Onasemnogen-Abeparvovec. Zusammenfassung der Produktmerkmale. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/medicines (abgerufen am 28 März 2022);

3. EMA. Risdiplam. Zusammenfassung der Produktmerkmale. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/medicines (abgerufen am 28 März 2022).

Behandlung eines Säuglings vor dem 6. Lebensmonat

Prof. Eugenio Mercuri

Professor für pädiatrische Neurologie
Leiter der Abteilung für pädiatrische Neurologie
Policlinico Universitario Agostino Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
Rom, Italien



Fall 1: Behandlung eines Säuglings vor dem 6. Lebensmonat



- Drei Monate alter weiblicher Säugling mit Hypotonie, reduzierten Spontanbewegungen und anderen klinischen Anzeichen von SMA
- Genetische Tests haben SMA mit 2 Kopien des *SMN2* Back-up-Gens bestätigt

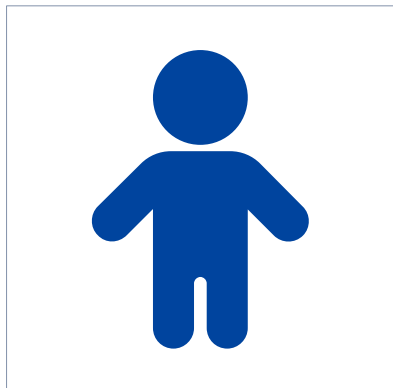
Behandlung eines 3-jährigen Kindes

Prof. Eugenio Mercuri

Professor für pädiatrische Neurologie
Leiter der Abteilung für pädiatrische Neurologie
Policlinico Universitario Agostino Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
Rom, Italien



Fall 2: Behandlung eines 3-jährigen Kindes



- Dreijähriger Junge, der genetisch mit SMA 5q identifiziert wurde, mit 3 Kopien des *SMN2* Back-up-Gens
- Das Kind kann gehen, aber es fällt immer wieder hin. Es hat Schwierigkeiten, wieder aufzustehen, und wird auch schnell müde, wenn es ohne Abstützung steht

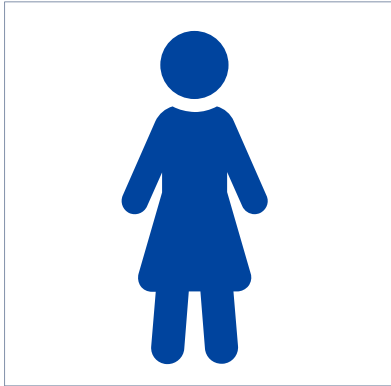
Behandlung einer älteren Patientin mit SMA

Prof. Eugenio Mercuri

Professor für pädiatrische Neurologie
Leiter der Abteilung für pädiatrische Neurologie
Policlinico Universitario Agostino Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
Rom, Italien



Fall 3: Behandlung einer älteren Patientin



- Eine junge Erwachsene im Alter von 18 Jahren
- beschwert sich über extreme Müdigkeit nach jeder körperlichen Anstrengung
- Sie ist in letzter Zeit mehrfach gestürzt und denkt darüber nach, einen Gehstock zu benutzen, um diese Stürze zu verhindern
- Genetische Tests zeigen 5q SMA mit 4 Kopien von *SMN2*