

**Considerazioni sulla scelta delle
terapie in grado di modificare
il decorso della SMA:
una discussione basata sui casi**

Esclusione di responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione si è avvalsa dell'assistenza di USF Health e touchIME® al fine di garantire che siano divulgati eventuali riferimenti a usi non indicati in etichetta o non approvati*
- *Non sussiste alcuna approvazione espressa o implicita da parte di USF Health o touchIME® di prodotti non approvati o utilizzi non approvati qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME® o USF Health*
- *USF Health e touchIME® declinano qualsiasi responsabilità per errori o omissioni*

Gruppo di esperti



Prof. Eugenio Mercuri

Professore di Neuropsichiatria infantile,
Direttore dell'Unità Operativa di
Neuropsichiatria infantile,
Policlinico Universitario Agostino Gemelli,
Università Cattolica del Sacro Cuore,
Roma, Italia



Prof.ssa Nathalie Goemans

Primario emerito del Centro di
riferimento per le malattie muscolari
e neurodegenerative infantile,
Ospedale Universitario di Lovanio,
Lovanio, Belgio



Prof. Tim Hagenacker

Direttore della Sezione
Neuromuscolare,
Dipartimento di Neurologia,
Ospedale universitario di Essen,
Essen, Germania



Programma

Scelta del trattamento terapeutico per un bambino di 3 mesi

Scelta del trattamento terapeutico per un bambino di 3 anni

Scelta del trattamento terapeutico per un giovane adulto di 18 anni

Panoramica dei meccanismi d'azione, delle indicazioni e degli eventi avversi delle terapie attualmente approvate per la cura della SMA

Prof. Eugenio Mercuri

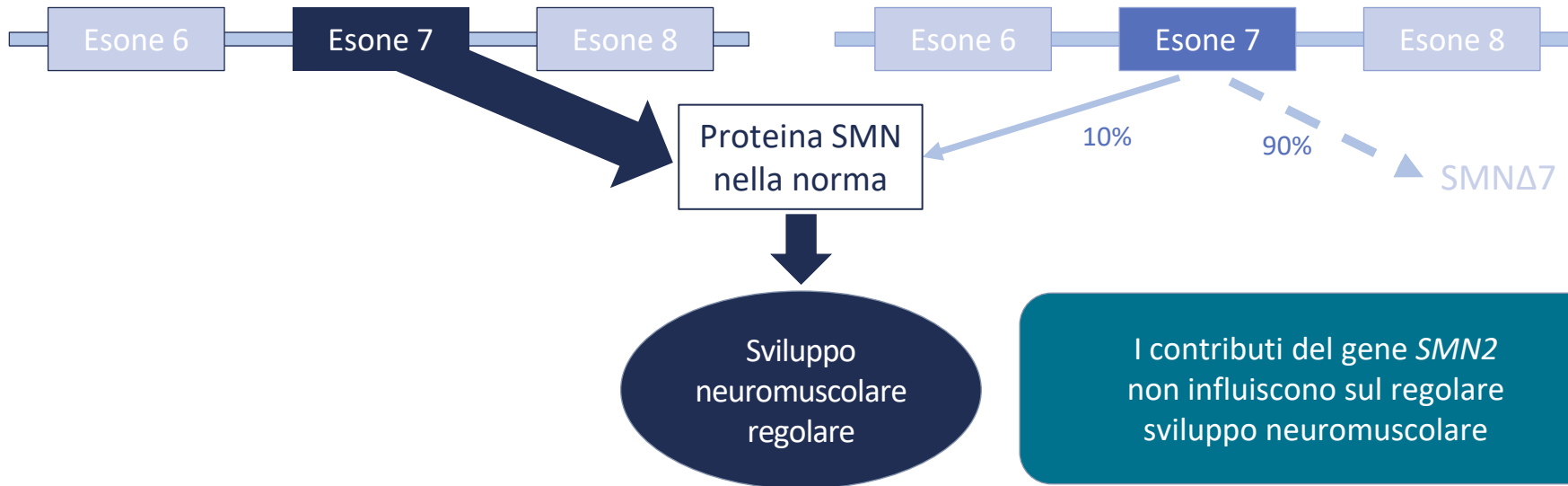
Professore di Neuropsichiatria infantile,
Direttore dell'Unità Operativa di
Neuropsichiatria infantile,
Policlinico Universitario Agostino Gemelli,
Università Cattolica del Sacro Cuore,
Roma, Italia



La genetica alla base della fisiologia neuromuscolare normale¹

Cromosoma 5q
SMN1

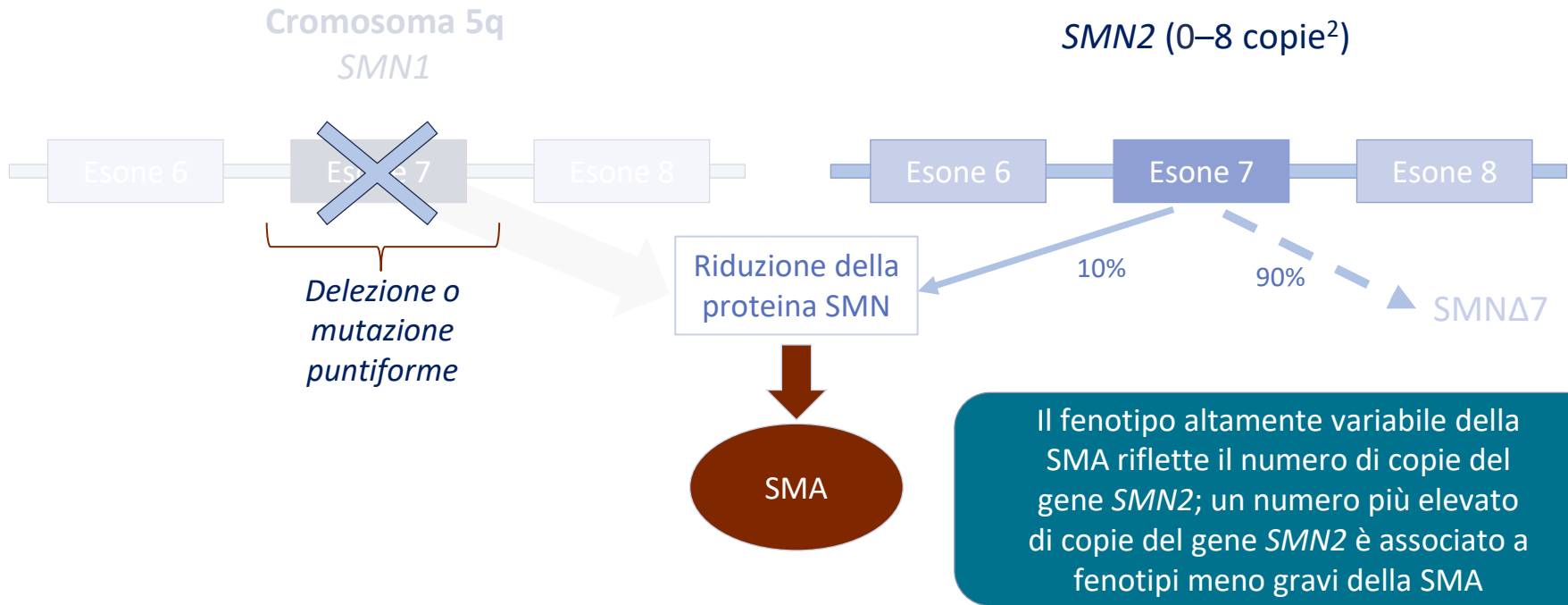
SMN2 (0–8 copie²)



SMN, sopravvivenza del motoneurone.

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

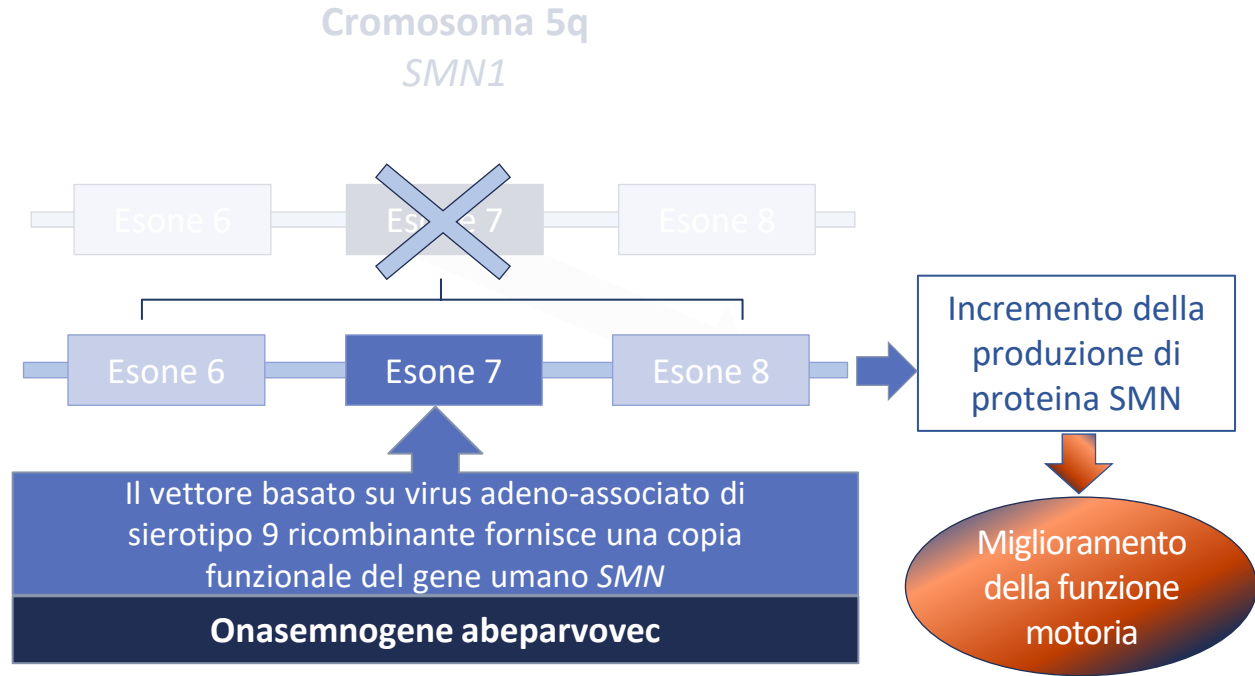
La genetica alla base della patofisiologia della SMA¹



SMA, atrofia muscolare spinale; SMN, sopravvivenza del motoneurone.

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

Terapie approvate: meccanismi d'azione^{1,2}

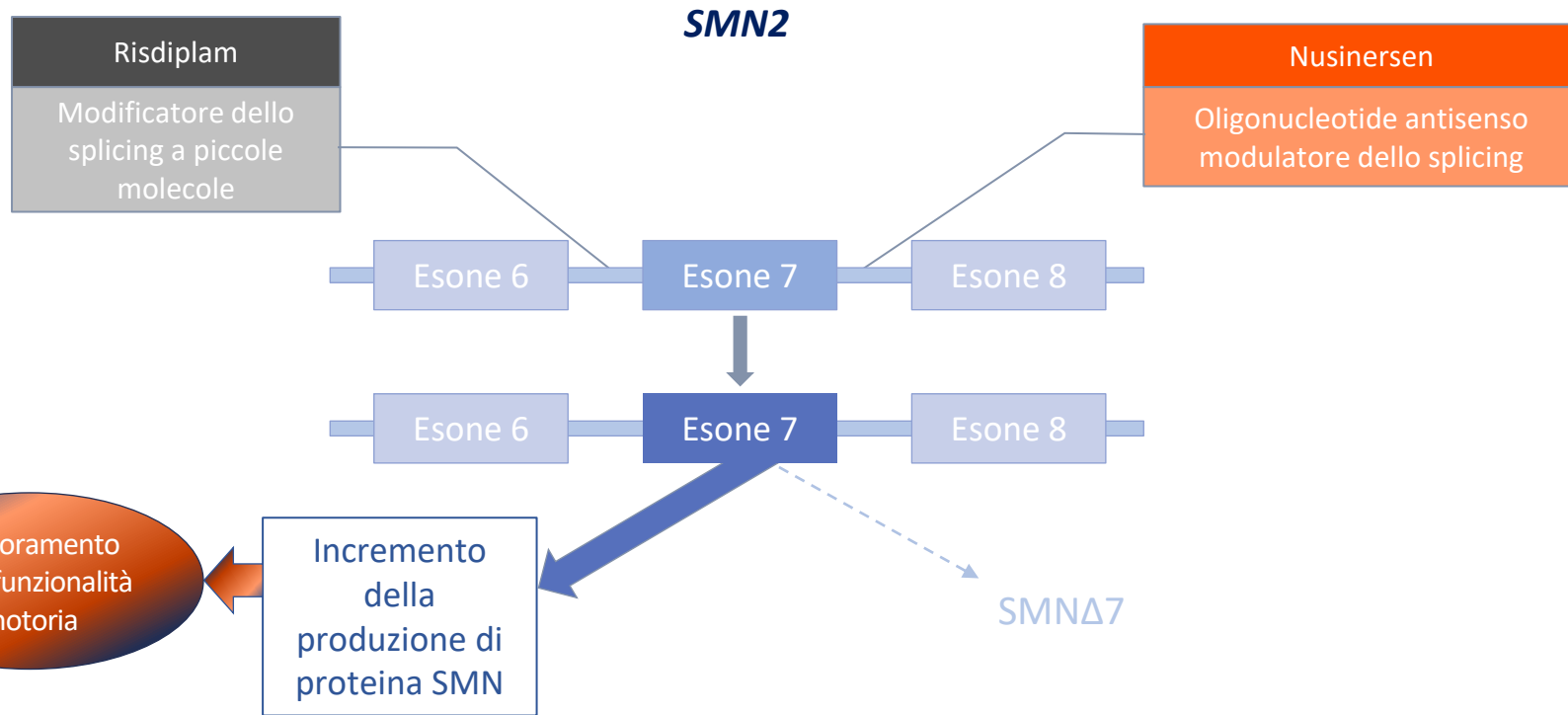


SMN, sopravvivenza del motoneurone.

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

2. EMA. Onasemnogene abeparvovec. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/medicines (ultima consultazione 28 marzo 2022).

Terapie approvate: meccanismi d'azione



Terapie approvate: indicazioni dell'UE

Oligonucleotide antisense Nusinersen ¹ (approvato a maggio 2017)	Terapia genica Onasemnogene abeparvovec ² (approvato a maggio 2020)	A piccole molecole Risdiplam ³ (approvato a marzo 2021)			
Per i pazienti affetti da SMA 5q	Per i pazienti affetti da SMA 5q* e: <ul style="list-style-type: none">• Una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, o• Un numero di copie del gene <i>SMN2</i> ≤ 3 <i>*il dosaggio è indicato per i pazienti di peso compreso tra 2,6 e 21 kg</i>	Per i pazienti di età ≥ 2 mesi con: <ul style="list-style-type: none">• diagnosi clinica di SMA 5q di tipo 1–3, o• numero di copie del gene <i>SMN2</i> che vada da 1 a 4			
	Iniezione in bolo intratecale, quattro dosi di carico (giorni 0, 14, 28, 63) Dose di mantenimento ogni 4 mesi		Un'unica dose mediante infusione endovenosa		Somministrato quotidianamente per via orale, dopo un pasto, indicativamente alla stessa ora

Si osservano differenze regionali nelle indicazioni per i tre agenti terapeutici per la SMA

SMA, atrofia muscolare spinale; SMN, sopravvivenza del motoneurone; UE, Unione europea.

1. EMA. Nusinersen. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/medicines (ultima consultazione: 28 marzo 2022);

2. EMA. Onasemnogene abeparvovec. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/medicines (ultima consultazione: 28 marzo 2022);

3. EMA. Risdiplam. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/medicines (ultima consultazione 28 marzo 2022).

Considerazioni particolari per ciascuna terapia

Nusinersen¹

EA comuni correlati alla procedura

- Mal di testa
- Vomito
- Lombalgia

- Rischio di EA conseguenti alla puntura lombare
 - Potrebbe rendersi necessaria la sedazione del paziente
 - Potenziale esposizione alla fluoroscopia
 - Difficoltà di somministrazione a pazienti con scoliosi
- Rischi associati agli ASO
 - Trombocitopenia e anomalie della coagulazione
 - Nefrotossicità
- Idrocefalo

Onasemnogene abeparvovec²

EA comuni

- Trombocitopenia
- Vomito
- Epatotossicità
- Piressia
- Aumento degli enzimi epatici

Prima della somministrazione, effettuare esami di laboratorio per:

- anticorpi AAV9, funzionalità epatica, creatina, conta piastrinica e troponina
- Qualora il paziente sia positivo per AAV9 si rende necessario il regime immunomodulante

Risdiplam³

EA comuni e molto comuni

- Diarrea, nausea, ulcere del cavo orale
- Eruzione cutanea
- Mal di testa
- Piressia
- Infezione delle vie urinarie
- Artralgia

Rischi potenziali:

- Tossicità embriofetale
- Tossicità retinica
- Effetti sulla fertilità maschile

AAV9, virus adeno-associato di sierotipo 9; ASO, oligonucleotide antisense; EA, evento avverso.

1. EMA. Nusinersen. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/medicines (ultima consultazione: 28 marzo 2022);

2. EMA. Onasemnogene abeparvovec. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/medicines (ultima consultazione: 28 marzo 2022);

3. EMA. Risdiplam. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile su: www.ema.europa.eu/en/medicines (ultima consultazione 28 marzo 2022).

Trattamento di un bambino di età inferiore a 6 mesi

Prof. Eugenio Mercuri

Professore di Neuropsichiatria infantile,
Direttore dell'Unità Operativa di
Neuropsichiatria infantile,
Policlinico Universitario Agostino Gemelli,
Università Cattolica del Sacro Cuore,
Roma, Italia



Caso 1: trattamento di una bambina di età inferiore a 6 mesi



- Bimba di tre mesi con ipotonia, movimenti spontanei ridotti e altri segni clinici della SMA
- I test genetici hanno confermato la presenza di SMA con 2 copie del gene di back-up *SMN2*

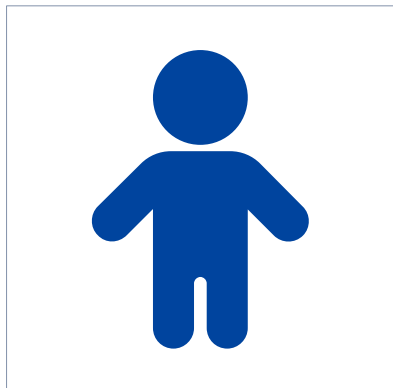
Trattamento di un bambino di 3 anni

Prof. Eugenio Mercuri

Professore di Neuropsichiatria infantile,
Direttore dell'Unità Operativa di
Neuropsichiatria infantile,
Policlinico Universitario Agostino Gemelli,
Università Cattolica del Sacro Cuore,
Roma, Italia



Caso 2: trattamento di un bambino di 3 anni



- Bambino di tre anni a cui è stata geneticamente diagnosticata una SMA 5q, con 3 copie del gene di back-up *SMN2*
- Il bambino cammina, ma cade spesso; ha difficoltà ad alzarsi dal pavimento, inoltre il mantenimento della posizione eretta senza supporto lo affatica

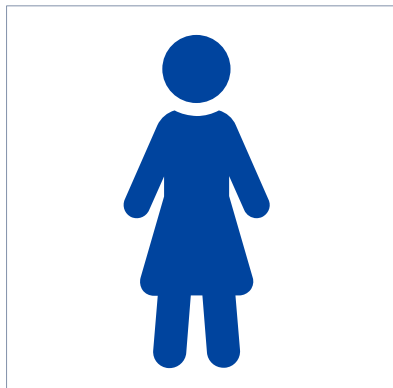
Trattamento di un paziente adulto affetto da SMA

Prof. Eugenio Mercuri

Professore di Neuropsichiatria infantile,
Direttore dell'Unità Operativa di
Neuropsichiatria infantile,
Policlinico Universitario Agostino Gemelli,
Università Cattolica del Sacro Cuore,
Roma, Italia



Caso 3: trattamento di un paziente adulto



- Una giovane adulta di 18 anni
- Riferisce un'estrema spossatezza dopo qualsiasi attività fisica
- Di recente è caduta diverse volte e sta pensando di utilizzare un bastone per evitare di cadere
- Dai test genetici è emersa una SMA 5q con 4 copie di *SMN2*