

Progetti innovativi per le malattie rare

Terapia genica per l'atrofia muscolare spinale: dati e risultati dei primi bambini trattati in Regione Toscana

Chiara Ticci¹, Michele Sacchini¹, Maria Rosaria Curcio¹, Matteo Pirinu², Margherita Cerboneschi², Leonardo Bussolin³, Marta Daniotti¹, Francesca Pochiero¹, Elena Procopio¹, Giusi Scaturro¹, Giuditta Scialino⁴, Roberta Silipo³, Flavia Tubili¹, Lorena di Simone⁴ e Maria Alice Donati¹

¹SOC Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze, Italia

²Unità di Riabilitazione, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze, Italia

³Neuroanestesia e Neurorianimazione, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze, Italia

⁴SOSA Farmacia Ospedaliera, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze, Italia

Abstract

Introduzione e casistica

L'Atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia genetica autosomica-recessiva, con incidenza compresa tra 1/6000 a 1/10000 nati vivi e prima causa genetica di mortalità infantile.

La SMA è causata dalla degenerazione degli alfa-motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale con conseguente atrofia muscolare e ipostenia muscolare progressiva.

Nel 2017 è stata registrata la prima terapia intratecale specifica ed efficace (Nusinersen), mentre nel maggio 2019 è stata approvata dall'FDA la terapia genica (onasemnogene abeparvovec) e ad agosto 2020 la terapia con Risdiplam. I trattamenti disponibili modificano in modo significativo la storia naturale della SMA in quanto consentono un aumento della riduzione della necessità di ventilazione permanente ed un aumento della funzionalità motoria.

Zolgesma (onasemnogene abeparvovec) è un medicinale per la terapia genica dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA). È un vettore basato su un virus adeno-associato di sierotipo 9 (AAV9) ricombinante, incompetente per la replicazione, contenente il cDNA per il gene umano SMN (la proteina umana di sopravvivenza dei motoneuroni).

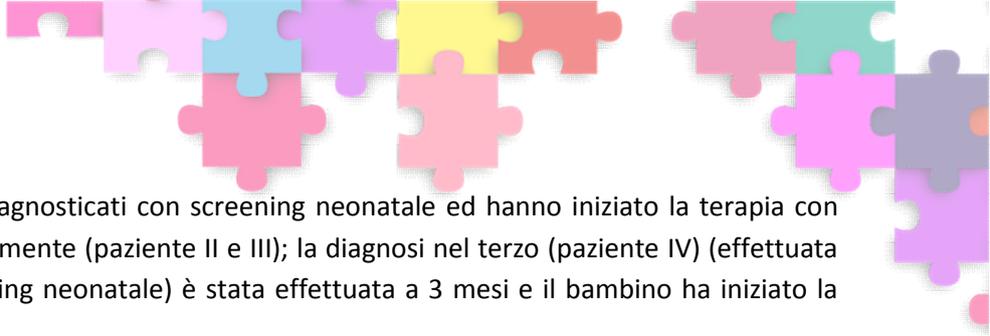
La somministrazione di Zolgesma viene effettuata per via endovenosa una volta sola nella vita e la dose è calibrata sulla base del peso del paziente. A partire da 24 ore prima dell'infusione i pazienti iniziano una terapia immunomodulante, necessaria poiché dopo la somministrazione di Onasemnogene abeparvovec può verificarsi una risposta immunitaria al capsido del vettore virale adeno-associato che può causare l'aumento di transaminasi e troponina I o riduzione della conta piastrinica.

A novembre 2020 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha inserito Zolgesma nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge del 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento entro i primi sei mesi di vita di pazienti con diagnosi genetica (mutazione bi-allelica nel gene SMN1 e fino a 2 copie del gene SMN2) o diagnosi clinica di SMA di tipo 1.

A marzo 2021 AIFA ha approvato la rimborsabilità della terapia genica Zolgesma a carico del Servizio sanitario nazionale estendendo il trattamento ai pazienti con SMA 1 diagnosticati clinicamente e pazienti pre-sintomatici (e fino a 2 copie del gene Smn2), con un peso fino a 13,5 Kg.

Attualmente, presso la SOC Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie dell'Ospedale Meyer, abbiamo in carico 20 pazienti affetti da SMA; di questi, 5 sono stati diagnosticati mediante screening neonatale.

A seguito dell'approvazione di Zolgesma, abbiamo trattato 5 bambini: due pazienti naive (non sottoposti ad altri trattamenti specifici per SMA; paziente I e II), diagnosticati mediante screening neonatale, e 3 pazienti non naive (sottoposti precedentemente a infusioni intratecali di Nusinersen) (Pazienti III-IV-V). Dei tre



pazienti non naive, due sono stati diagnosticati con screening neonatale ed hanno iniziato la terapia con Nusinersen a 23 e 13 giorni rispettivamente (paziente II e III); la diagnosi nel terzo (paziente IV) (effettuata prima della disponibilità dello screening neonatale) è stata effettuata a 3 mesi e il bambino ha iniziato la terapia con Nusinersen a 4 mesi.

Risultati

Pazienti naive

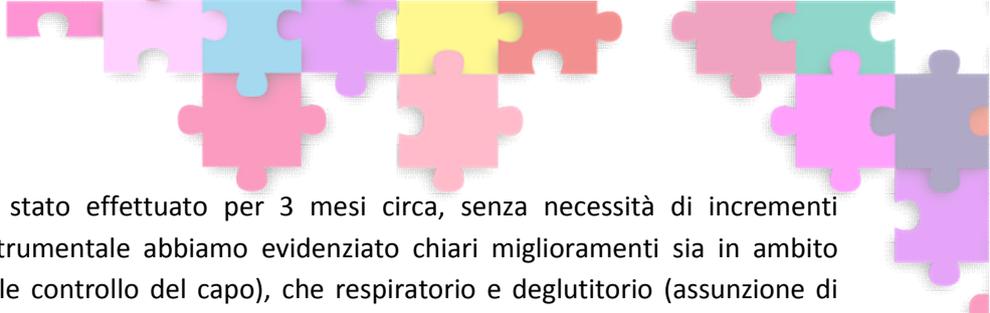
Il paziente I (età attuale: 12 mesi) risultava paucisintomatico al richiamo per screening neonatale positivo; la conferma diagnostica di SMA (con riscontro di 3 copie del gene SMN2) è giunta a 13 giorni di vita e alla visita abbiamo evidenziato un peggioramento del quadro neuromotorio del bambino (evidente ipotonia assiale, ipoelicitabilità dei riflessi osteo-tendinei, fascicolazioni linguali). Alla luce della diagnosi clinica di SMA di tipo I è stato attivato il percorso per la terapia genica, che il neonato ha potuto effettuare solo a 51 giorni di vita, a causa di un processo infettivo intercorrente che ha ritardato l'avvio della terapia. Come effetti collaterali abbiamo riscontrato lieve ipertransaminasemia e piastrinopenia, responsivi al trattamento steroideo che è stato progressivamente ridotto e sospeso in circa 75 giorni. Nel follow-up il bambino ha mostrato progressivo miglioramento motorio con acquisizione in epoca delle principali tappe di sviluppo (posizione seduta a 8 mesi; shuffling a 9 mesi, gattonamento ai 10 mesi, navigazione costiera a 11 mesi); al momento il bambino (età attuale: 12 mesi) non presenta segni o sintomi di interessamento bulbare (non disfagia, non difficoltà respiratorie).

La paziente V (età attuale: 3 mesi) al richiamo risultava asintomatica; l'indagine genetica di conferma ha evidenziato 2 copie del gene SMN2. All'età di 23 giorni è stata effettuata infusione di Zolgensma. Nel monitoraggio post-procedurale non abbiamo osservato ipertransaminasemia, ma solo minimo rialzo dei valori di Troponina I, non associato a modificazione del quadro ecocardiografico. Per tale ragione abbiamo progressivamente ridotto la posologia della terapia corticosteroidica, che la piccola ha terminato dopo circa 2 mesi dall'infusione. Clinicamente, dopo circa 1 mese dalla terapia, abbiamo obiettivato la non evocabilità dei riflessi osteotendinei, in assenza di altri chiari segni di malattia.

Pazienti non naive

La paziente III (età attuale: 19 mesi) è stata diagnosticata mediante screening neonatale e risultava asintomatica al richiamo (genotipo: 2 copie del gene SMN2). La bambina ha effettuato la terapia genica a 10 mesi di vita (dopo precedente trattamento con Nusinersen). Nel monitoraggio post-infusione la bambina ha presentato marcata ipertransaminasemia, con picco a 15 giorni dall'infusione (AST 1440 UI/L, ALT 1193 UI/L), in assenza di segni di laboratorio e clinici di disfunzione epatica. È stato pertanto necessario incrementare la posologia della terapia corticosteroidica e prostrarla per un tempo superiore (circa 5 mesi), rispetto a quello indicato in scheda tecnica, con evidenza di progressiva, seppur lenta, riduzione delle transaminasi. Clinicamente la bambina ha mostrato progressivi miglioramenti alle scale motorie standardizzate ed acquisito le seguenti tappe motorie: posizione seduta a 7 mesi, gattonamento a 13 mesi, deambulazione autonoma a 16 mesi.

Il paziente IV (età attuale: 20 mesi) è stato diagnosticato mediante screening neonatale (genotipo: 2 copie gene SMN2) e risultava sintomatico al richiamo (ipotonia muscolare, assenza di riflessi, fascicolazioni linguali). La terapia genica è stata effettuata a 11 mesi di vita (dopo precedente trattamento con Nusinersen). Nonostante il miglioramento motorio reso evidente con la terapia con Nusinersen il bambino, al momento della terapia genica, mostrava chiari segni di malattia (alimentazione con SNG, Ventilazione Non Invasiva notturna, non controllo del capo e del tronco). Nel monitoraggio post-infusione di Zolgensma il bambino ha presentato modesta ipertransaminasemia e piastrinopenia, responsivi al



trattamento corticosteroidico che è stato effettuato per 3 mesi circa, senza necessità di incrementi posologici. Nel follow-up clinico e strumentale abbiamo evidenziato chiari miglioramenti sia in ambito motorio (controllo del tronco, parziale controllo del capo), che respiratorio e deglutitorio (assunzione di piccole quantità per os di alimenti solidi omogenei con miglioramento della funzionalità alla videofluoroscopia).

Il paziente V (età attuale 3 anni e 8 mesi) è stato diagnosticato a 3 mesi (SMA tipo 1, genotipo: 2 copie gene SMN2). Ha effettuato terapia con Nusinersen dai 4 ai 34 mesi. La terapia genica è stata eseguita all'età di 36 mesi. Nel monitoraggio post-infusione di Zolgensma il bambino ha presentato ipertransaminasemia con due picchi (uno a 1 mese dall'infusione, il secondo a 4 mesi dall'infusione). E' stato pertanto necessario incrementare la posologia della terapia corticosteroidica dopo una fase iniziale di riduzione; successivamente abbiamo iniziato riduzione graduale della posologia (tuttora in fase di riduzione: attualmente al dosaggio di 0.4 mg/kg, a distanza di 8 mesi della terapia). Nel follow-up clinico e strumentale abbiamo evidenziato chiari miglioramenti sia in ambito motorio, che respiratorio e deglutitorio; osservata inoltre un chiaro miglioramento del linguaggio espressivo.

Conclusioni

I nostri dati confermano, come in altre esperienze di real-world (in una fase post trial clinici), l'efficacia della terapia genica per la SMA. Zolgensma è infatti in grado di modificare in modo significativo la storia naturale di questi bambini, soprattutto se iniziata precocemente. Abbiamo documentato una maggiore incidenza e severità di effetti collaterali nei bambini trattati ad una età maggiore; tuttavia tali eventi avversi non sono stati gravi e soprattutto sono risultati modulabili con terapia corticosteroidica.

L'efficacia più significativa del trattamento quando iniziato in epoca neonatale, unitamente alla maggiore incidenza di effetti collaterali nei bambini più grandi, rafforzano inoltre il ruolo cruciale dello Screening Neonatale per SMA.