

# NUSINERSEN PER L'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

*a cura della Dr.ssa Mariarosanna De Fina*

## **Atrofia muscolare spinale**

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una patologia neuromuscolare degenerativa autosomica recessiva, caratterizzata dalla degenerazione dei neuroni motori nelle corna anteriori del midollo spinale, che determina atrofia dei muscoli volontari dell'area limbica e del tronco, la cui incidenza stimata è compresa tra 8.5 e 10.3 su 100.000 nati vivi; rappresenta la più comune causa monogenetica di mortalità infantile e la maggiore causa di morbidità infantile, dovuta alla debolezza neuromuscolare [1-2]. A seconda dell'età di insorgenza e della progressione della patologia si distinguono tre tipi di SMA: SMA di tipo I, II e III [3-4]. La tipologia 1, anche nota come patologia Werdnig-Hoffmann, è la tipologia di SMA più comune (circa il 60% dei casi) [3]. La causa della SMA è dovuta principalmente alla perdita di una proteina dei neuroni motori, detta "fattore di sopravvivenza dei motoneuroni" (SMN) a causa della mutazione di una delezione omozigote recessiva o una mutazione nel gene SMN1 sul cromosoma 5q11-q13 [1]. La SMN, prodotta da due geni (SMN1 ed SMN2), risulta essenziale per la sopravvivenza e il normale funzionamento dei motoneuroni [1]. Il 95% dei soggetti affetti da SMA evidenzia mutazioni o delezioni nel gene SMN1 [1].

## **Nusinersen**

**A Dicembre 2016 la FDA (Food and Drug Administration), in seguito alla revisione dei trial clinici effettuati, ha approvato l'uso di Nusinersen per il trattamento di tutte le tipologie di SMA.**

Nusinersen è un oligonucleotide *non sense* uniformemente modificato (2'-O-(2-methoxyethyl), in grado di interferire con le funzioni e il metabolismo dell'RNA [4]. La farmacocinetica di Nusinersen, a dose singola e a dosi ripetute, è stata valutata in trial clinici che includono la misurazione del farmaco nel liquido cerebrospinale e nel plasma di soggetti pediatrici con diagnosi di SMA [4]. Nusinersen viene metabolizzato lentamente e prevalentemente attraverso idrolisi mediata da esonucleasi 3' e 5'. *L'emivita media di eliminazione è stimata in 135-177 giorni, attraverso escrezione urinaria [4-8].* Nusinersen ha dimostrato di essere ben tollerato ed efficace sia nei pazienti con SMA diagnosticata che nella prevenzione della patologia in soggetti asintomatici [3, 9].

## Sicurezza ed efficacia

La sicurezza di Nusinersen è stata valutata in differenti clinical trial di fase III, effettuati in 260 pazienti, neonati e bambini affetti da SMA [4].

In particolare, il **principale trial clinico, CS3B (ENDEAR)**, ha coinvolto 121 neonati (età media 7 mesi), arruolati in 31 centri, trattati con Nusinersen per via intratecale. I risultati hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel migliorare i movimenti nel 51% (37/73) dei pazienti trattati. Nello specifico sono stati registrati progressi nello sviluppo del controllo della testa, nel rotolamento, stare seduto, gattonare, alzarsi in piedi e camminare [2], in misura statisticamente significativa rispetto al gruppo controllo, valutato sia attraverso CHOP- INTEND scale (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) (scala per la valutazione funzionale) [10], che Motor Milestones (tappe di sviluppo motorio) [4-6].

Il **trial clinico CS4 (CHERISH)**, di fase III, ha arruolato 126 pazienti sintomatici con diagnosi di SMA a insorgenza tardiva, ovvero con esordio dopo i 6 mesi di età, valutando l'efficacia tramite la scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HF MSE, scala per valutare la funzione motoria al 15° mese. I risultati hanno dimostrato **miglioramenti statisticamente significativi nel punteggio HF MSE** nei pazienti trattati con Nusinersen rispetto al gruppo placebo. [4-6].

Nello **studio CS5 (NURTURE)** il farmaco è stato somministrato a pazienti pre-sintomatici con diagnosi genetica di SMA ottenendo la drastica riduzione della comparsa dei sintomi[4-6].

Gli effetti indesiderati registrati durante i trial clinici e con incidenza superiore ad 0,1%, sono stati: cefalea e mal di schiena (Tabella I) [4]. L'incidenza e la severità degli eventi avversi registrati sono risultati in linea con quelli previsti per una puntura lombare. In nessun trial clinico effettuato è stata osservata una delle complicanze gravi connesse alla puntura lombare, come ad esempio le infezioni gravi [4].

**Tabella I. Eventi avversi correlati alla procedura di puntura lombare riportate nello studio CS4 [4]**

	Molto Comune	Comune
<b>Patologie del sistema nervoso centrale</b>		
Cefalea	X	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Vomito		X
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
Dolore Dorsale	X	

## **Conclusioni**

*La sicurezza e l'efficacia del trattamento con Nusinersen dimostrata nei trial clinici registrativi consentirà, ai pazienti affetti da SMA, di avere accesso al primo trattamento farmacologico basato su oligonucleotidi antisenso.*

L'importanza del trattamento precoce della patologia non dev'essere sottovalutata in quanto potrebbe modificare l'impatto della patologia in soggetti pre-sintomatici ed avere un impatto positivo sulla vita dei soggetti affetti da SMA. Il parere positivo del Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), nel maggio 2017, ha raccomandato l'autorizzazione alla commercializzazione di Nusinersen, riconoscendone l'elevato profilo di efficacia [9].

## **Bibliografia**

- [1]. Bowerman M., et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Disease Models & Mechanisms*. 2017. 10: 943-954.
- [2]. [Scheda tecnica Nusinersen](#)
- [3]. Chiriboga C.A. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017. DOI: 10.1080/14737175.2017.1364159.
- [4]. [Caratteristiche Nusinersen](#)
- [5]. Luu K. T. et al. population Pharmacokinetics of Nusinersen in the cerebral spinal fluid and plasma of pediatric patients with spinal muscular atrophy following intrathecal administrations. *J. of Clinical Pharmacology*. 2017. 57: 1031-1041.
- [6]. Finkel R. et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open label, dose escalation study. *Lancet*. 2016. 3017- 3026.
- [7]. Talbot K. et al. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Therapy*. 2017. 24: 529-533.
- [8]. [Comunicato stampa Azienda Produttrice](#)
- [9]. [Comunicato EMA Nusinersen](#)
- [10]. Glanzman AM, Mazzone E, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord*.2010.20:155-61.