

La sfida terapeutica nell'atrofia muscolare spinale: evoluzione del panorama farmacologico e nuove prospettive

The therapeutic challenge in spinal muscular atrophy: evolution of the pharmacological landscape and new perspectives

E. Minacapilli^{1,2}, C. Dosi¹, E. Pagliano¹, R. Zanin¹, M.T. Arnoldi¹, T. Granata¹, R. Masson¹

¹ UO Neurologia dello Sviluppo, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano;

² Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano

Riassunto

In Italia, i pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (SMA) possono attualmente ricevere tre diversi trattamenti farmacologici in monoterapia, *nusinersen*, *onasemnogene abeparvovec* e *risdiplam*, mentre l'uso combinato delle stesse non è rimborsabile. L'obiettivo del presente studio retrospettivo, monocentrico, osservazionale è di descrivere l'esperienza nella gestione della terapia farmacologica nella popolazione di pazienti con SMA afferenti alla UO Neurologia dello Sviluppo, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta (Milano), tra l'1 gennaio 2021 e il 30 giugno 2022. Risultati: 113 pazienti (49 SMA 1, 48 SMA 2 e 16 SMA 3) sono stati inclusi nello studio. Questo primo dato riflette un'evoluzione epidemiologica rispetto al passato, con un incremento dei pazienti SMA 1 dovuto all'aumento di sopravvivenza degli stessi. L'analisi delle terapie farmacologiche ha evidenziato una situazione di maggiore variabilità di trattamento nel tipo 1 rispetto ai tipi 2 e 3. Inoltre, nel nostro centro, un numero maggiore di pazienti con SMA di tipo 1 risulta inserito in trials farmacologici rispetto alle altre forme. Infine, si è osservata una maggiore prevalenza di cambi terapeutici nei pazienti con SMA 1. Nonostante l'assenza di dati che comparino l'effetto dei diversi farmaci, questo fatto può essere motivato sia da ragioni di tipo clinico, che di tipo gestionale rispetto al farmaco e alle potenziali complicanze. In conclusione, in assenza di un algoritmo terapeutico condiviso dalla comunità scientifica, la scelta della terapia si basa sull'esperienza del centro clinico, sui dati di letteratura disponibili e loro analisi, sul confronto con le necessità e richieste delle famiglie.

Parole chiave: atrofia muscolare spinale (SMA), terapie SMA, nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam

Summary

In Italy, patients with spinal muscular atrophy (SMA) can currently receive three different pharmacological treatments in monotherapy, nusinersen, onasemnogene abeparvovec and risdiplam, while their combined use is not refundable. The objective of this retrospective, single-center, observational study is to describe the experience in the management of drug therapies in a population of patients with SMA enrolled at the Developmental Neurology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta (Milan), between 1 January 2021 and 30 June 2022. Results: 113 patients (49 SMA 1, 48 SMA 2 and 16 SMA 3) were included in the study. This reflects an epidemiological evolution compared to the past, with an increase in SMA 1 patients due to their increased survival. The analysis of the administration of treatments highlighted a situation of greater variability of therapies in type 1 compared to types 2 and 3. Furthermore, in our center, a greater number of patients with type 1 SMA are included in pharmacological trials compared to the other forms. Finally, a higher prevalence of therapeutic switches was observed in patients with SMA 1. Despite the absence of data comparing the effect of the different therapies, this fact can be motivated by both clinical and management reasons, the latter with respect to the drugs and potential complications. In conclusion, in the absence of a therapeutic algorithm shared by the scientific community, the choice of therapy is based on the experience of the clinical center, on the available literature data and their analysis, on the discussion on the needs and requests of families.

Key words: Spinal Muscular Atrophy (SMA), SMA treatments, nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam

CORRISPONDENZA

Riccardo Masson, UO Neurologia dello Sviluppo, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano - Tel.: 0223942371 - E-mail: riccardo.masson@istituto-besta.it

INTRODUZIONE

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una grave patologia neurologica su base genetica dovuta alla degenerazione dei motoneuroni spinali. La malattia è determinata dalla carenza di proteina SMN (*survival motor neuron*), esito della delezione o mutazione in omozigosi del gene SMN1. La degenerazione dei motoneuroni spinali determina progressiva ipotonia e ipostenia della muscolatura scheletrica, la cui principale complicanza è l'insufficienza respiratoria, principale causa di morte nei pazienti affetti dalle forme più gravi della patologia¹.

Il gene SMN2, paralogo di SMN1, differisce dal precedente per una variante nucleotidica nell'esone 7 che determina un trascritto tendenzialmente instabile e capace di produrre, in condizioni fisiologiche, circa il 10-15% di proteina SMN funzionale.

Il numero di copie di SMN2 è il principale modificatore della gravità del fenotipo clinico della SMA. Classicamente, la SMA viene distinta in tre forme cliniche principali, sulla base dell'età di esordio della malattia e della massima competenza motoria raggiunta¹. La *SMA di tipo 1* è caratterizzata da esordio entro i 6 mesi di età e impossibilità da parte del paziente di raggiungere la posizione seduta. Questi pazienti presentavano, secondo la storia naturale della patologia, un'aspettativa di vita o di indipendenza dalla respirazione invasiva continuativa inferiore ai 2 anni di età²⁻⁴. La *SMA di tipo 2* si manifesta entro i 18 mesi di età e i pazienti non raggiungono la capacità di deambulare in autonomia. Nella *SMA di tipo 3* i pazienti presentano un esordio in età infantile o adolescenziale, con acquisizione della deambulazione autonoma che tuttavia viene successivamente persa nel corso dell'evoluzione della malattia.

Attualmente, grazie all'approvazione di tre terapie farmacologiche per la SMA, la storia naturale della patologia è drasticamente cambiata. La sopravvivenza dei pazienti affetti dalla forma di tipo 1 è preservata nella maggior parte dei pazienti, mentre frequentemente si osservano acquisizioni dello sviluppo motorio non previste dalla storia naturale della malattia (secondo la classificazione nelle specifiche sottoforme). Per tale ragione, è stata proposta una classificazione funzionale dei pazienti in *non sitters*, *sitters* e *walkers*, che descrive meglio lo stato clinico dei pazienti trattati e consente una più adeguata pianificazione riabilitativa⁵.

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 mesi. 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 umano. 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 SMN⁶.

Le terapie approvate si sono dimostrate straordinariamente efficaci nel modificare la storia naturale della malattia, ma non sono attualmente disponibili evidenze rispetto al confronto di efficacia tra le diverse terapie farmacologiche. Il principale elemento che emerge è l'importanza della somministrazione precoce dei farmaci, in particolare nella SMA tipo 1, dove ritardare il trattamento oltre le due settimane dalla diagnosi potrebbe determinare esiti clinici significativi⁷. Decisamente meglio conosciuti sono i profili di sicurezza delle terapie, almeno per il periodo di monitoraggio disponibile.

Obiettivo del presente studio è descrivere l'esperienza nella gestione della terapia farmacologica per la SMA in una popolazione di pazienti afferenti ad un centro di terzo livello di neurologia infantile, l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, presidio della Rete Malattie Rare di regione Lombardia e riferimento per l'Atrofia Muscolare Spinale. Il lavoro si focalizzerà sui trattamenti farmacologici somministrati e sulle modifiche della terapia effettuate, in relazione alla tipologia di SMA.

METODI

Il presente studio retrospettivo monocentrico descrive una popolazione di pazienti in età pediatrica con diagnosi clinica e genetica di SMA, afferiti alla Sezione Disordini dello Sviluppo Motorio, U.O. Neurologia dello Sviluppo, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, nel periodo compreso tra l'1 gennaio 2021 e il 30 giugno 2022. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti in possesso di almeno una valutazione ambulatoriale nel periodo indicato, avvenuta nel contesto di protocolli di follow-up standardizzati associati alla somministrazione di terapie farmacologiche o come monitoraggio clinico longitudinale in pazienti riferiti al centro per seconda opinione rispetto al trattamento farmacologico. Il campione incluso nello studio è stato descritto in base al tipo di SMA (tipo 1, tipo 2 e tipo 3), alla terapia in corso al momento della valutazione ed eventuali terapie pregresse o concomitanti. I pazienti arruolati in trial farmacologici presso il nostro centro sono stati inclusi nello studio senza specifiche rispetto al farmaco somministrato e ai relativi protocolli.

Lo studio è di tipo osservazionale, pertanto non sono state individuate specifiche ipotesi o piani di analisi statistica.

RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio 111 pazienti pediatrici e 2 pazienti giovani adulti, inclusi nello studio in quanto

arruolati in una sperimentazione clinica presso il nostro centro. Tutti i pazienti sono attualmente in follow-up e risultano così suddivisi, sulla base del tipo di SMA: 49 (43%) con diagnosi di SMA 1, 48 (42%) di SMA 2 e 16 (15%) di SMA 3.

Il 98% dei pazienti ($n = 111$) era in trattamento farmacologico al momento dell'ultima valutazione. I 2 pazienti privi di trattamento farmacologico presentavano

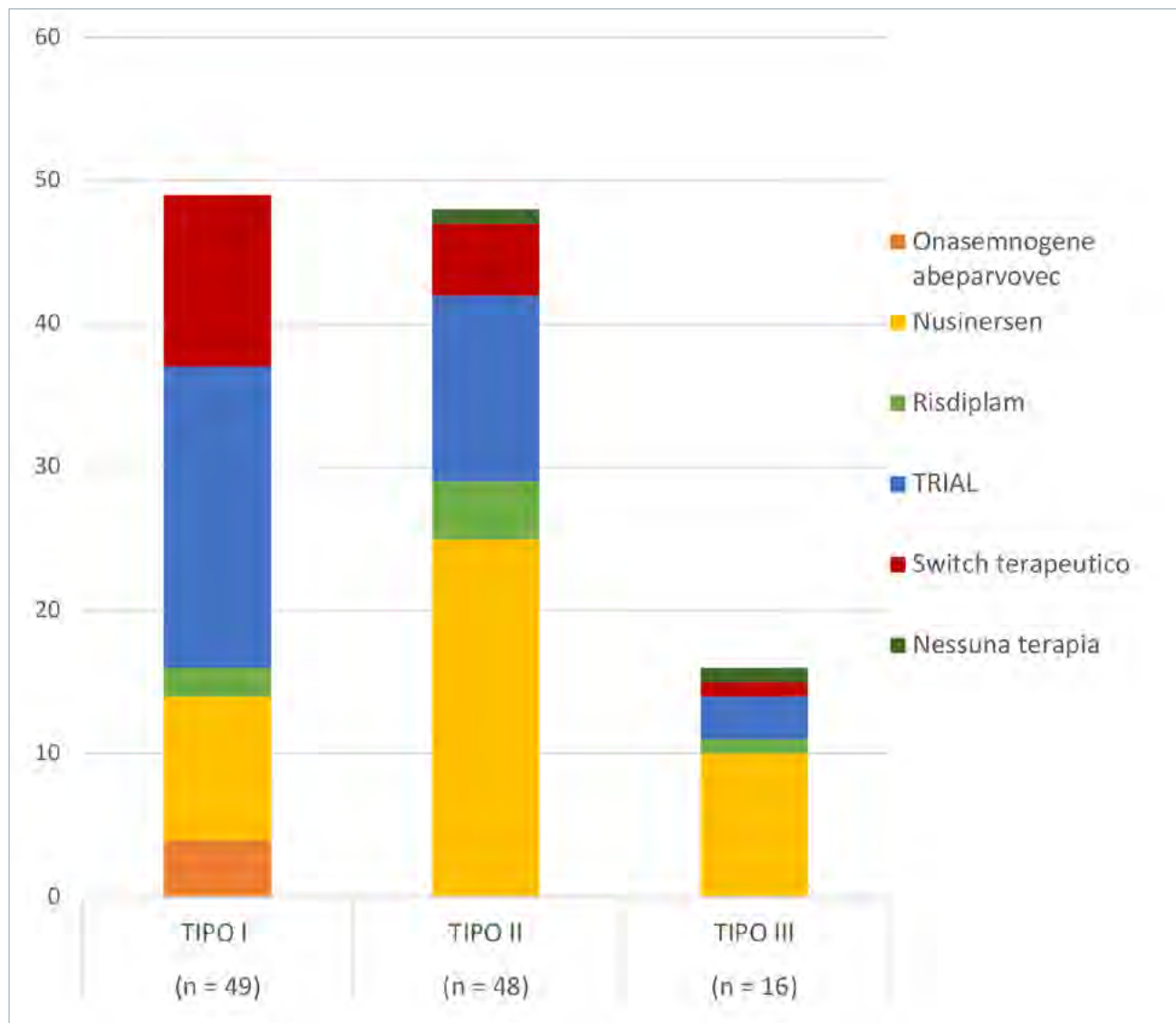


Figura 1. Distribuzione delle terapie per sottotipo di SMA.

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) e del tipo di terapia farmacologica in corso al momento dell'ultimo controllo. In particolare, vengono identificati i pazienti in monoterapia con onasemnogene abeparvovec (in arancione), nusinersen (in giallo) risdiplam (in verde), senza storia di switch terapeutici e/o di farmaci aggiuntivi. Sono rappresentati in blu i pazienti attualmente arruolati in protocolli di ricerca farmacologica, senza distinzione tra i farmaci utilizzati (onasemnogene abeparvovec, nusinersen e/o risdiplam). Infine, viene identificato in rosso il gruppo di pazienti che ha eseguito almeno uno switch terapeutico, ossia un cambio di terapia in corso di follow-up.

rispettivamente una diagnosi di SMA 2 e SMA 3: il primo paziente aveva una lunga storia di malattia e condizioni cliniche compromesse, con rifiuto da parte dei genitori di procedere alla terapia; il secondo paziente aveva ricevuto la diagnosi poco prima della valutazione e i genitori non avevano ancora acconsentito all'inizio di una terapia farmacologica, nonostante l'indicazione del centro. Nel complesso, 23 pazienti hanno ricevuto terapia di sostituzione genica (onasemnogene abeparovvec, OA), 68 pazienti sono stati trattati con nusinersen e 44 pazienti con risdiplam.

La distribuzione delle terapie in atto al momento dell'ultimo controllo ambulatoriale, suddivise per sottotipo clinico di atrofia muscolare spinale (Fig. 1) è la seguente:

- SMA di tipo 1 (n = 49): 4 pazienti in monoterapia con onasemnogene abeparovvec (OA), 10 pazienti in monoterapia con nusinersen, 2 pazienti in monoterapia con risdiplam; 12 pazienti hanno effettuato almeno un cambiamento di terapia nel corso del follow-up e precedentemente all'ultima valutazione considerata; 21 pazienti erano inseriti in trials farmacologici;
- SMA di tipo 2 (n = 48): 25 pazienti in monoterapia con nusinersen, 4 pazienti in monoterapia con

risdiplam; 5 pazienti hanno effettuato almeno un cambiamento di terapia nel corso del follow-up e precedentemente all'ultima valutazione considerata; 13 pazienti erano inseriti in trials farmacologici;

- SMA di tipo 3 (n = 16): 10 pazienti in monoterapia con nusinersen, 1 paziente in monoterapia con risdiplam; 1 paziente ha effettuato un cambiamento di terapia nel corso del follow-up e precedentemente all'ultima valutazione considerata; 3 pazienti erano inseriti in trials farmacologici.

Analizzando la distribuzione dei sottotipi di SMA per ciascun protocollo terapeutico, escludendo i pazienti inclusi in sperimentazioni cliniche, si osserva quanto segue:

- monoterapia con onasemnogene abeparovvec: 100% pazienti affetti da SMA di tipo 1;
- monoterapia con nusinersen: 22,2% SMA di tipo 1, 55,6% SMA di tipo 2 e 22,2% SMA di tipo 3;
- monoterapia con risdiplam: 44,4% SMA di tipo 1, 50% SMA di tipo 2 e 5,6% SMA di tipo 3.

Infine, considerando i pazienti non inclusi in trial farmacologici (n = 76), si identificano un totale di 18 soggetti (23,69%) che hanno effettuato, nel corso del follow-up, almeno un cambio di terapia (*switch* terapeutico)

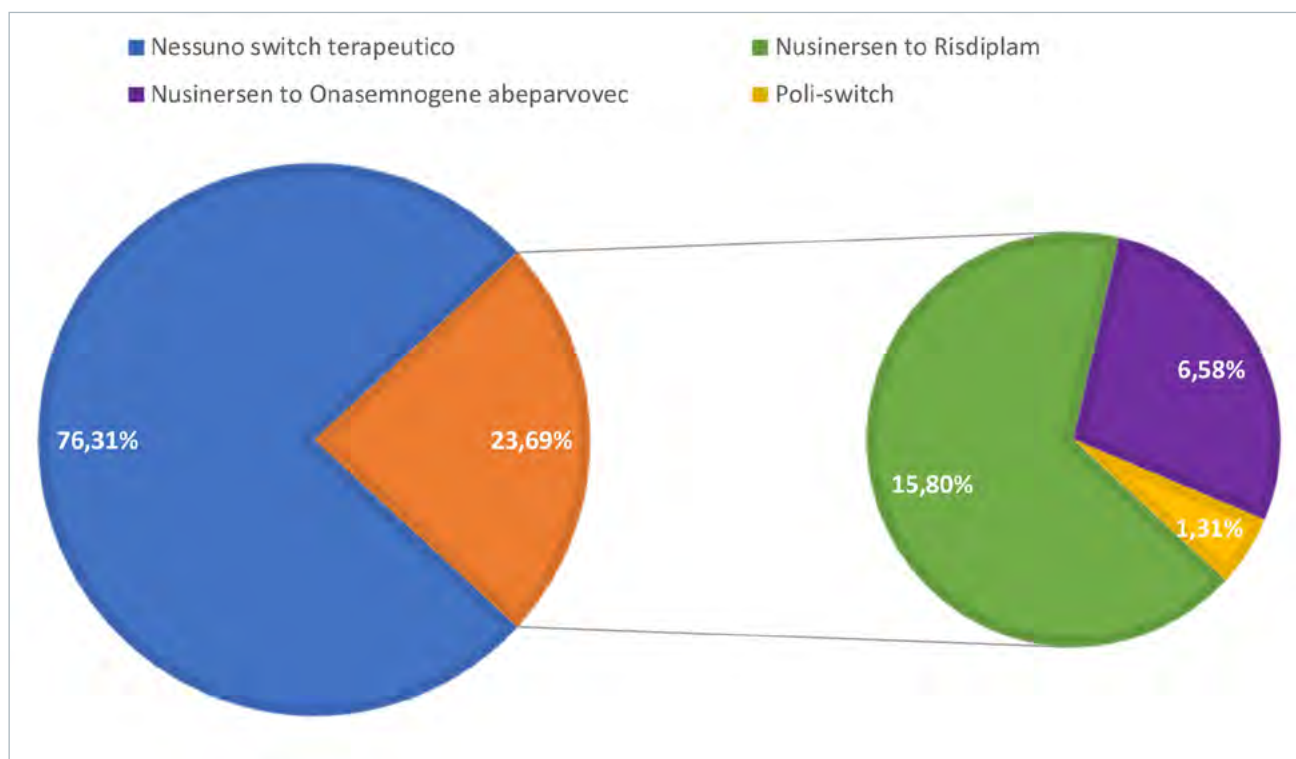


Figura 2. Distribuzione delle terapie per sottotipo di SMA.

La figura mostra la distribuzione dei pazienti che hanno effettuato, nel corso del follow-up clinico, almeno un cambio di terapia. Si nota come, sul totale del campione, il 23,69% dei soggetti ha richiesto almeno un cambio farmacologico. Questi sono consistiti, nella quasi totalità dei casi, in passaggi dalla terapia a infusione intratecale nusinersen alla terapia orale risdiplam o alla terapia di sostituzione genica onasemnogene abeparovvec. In un solo caso si è assistito a un poli-switch, ossia un doppio cambio di terapia farmacologica.

(Fig. 2). Il 6,58% dei pazienti ha effettuato uno *switch* da nusinersen a terapia genica, mentre il 15,80% dei soggetti ha ricevuto risdiplam dopo un precedente trattamento con nusinersen. Nessun soggetto, al momento dello studio, aveva effettuato uno *switch* da risdiplam a nusinersen, probabilmente anche a causa della recente approvazione di risdiplam. Un paziente ha effettuato due cambi terapeutici presso due diversi centri clinici, ricevendo in prima battuta nusinersen, successivamente risdiplam e infine, anche in relazione ad un dubbio peggioramento clinico motorio, la somministrazione di onasemnogene abeparvovec. Nessun altro paziente ha effettuato un cambio da risdiplam a terapia genica.

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.

Rispetto al sottotipo di SMA, del totale dei pazienti che ha effettuato almeno un cambio di terapia, 12 pazienti avevano una diagnosi di SMA di tipo 1, 5 pazienti di SMA di tipo 2 e 1 paziente di SMA di tipo 3.

DISCUSSIONE

I risultati del presente studio evidenziano, in prima battuta, l'evoluzione epidemiologica della popolazione dei pazienti con SMA afferenti ad un centro di riferimento di terzo livello. A differenza di quanto descritto in passato relativamente alla prevalenza delle singole forme di SMA¹, attualmente si osserva un incremento del numero di pazienti con diagnosi di SMA tipo 1, come conseguenza dell'aumento della sopravvivenza di tali pazienti dovuto alle terapie farmacologiche. Nel nostro campione, la percentuale di pazienti affetti da SMA 1 uguaglia quella dei pazienti affetti da SMA 2. Variazioni nella proporzione tra le diverse forme di SMA nella popolazione prevalente sono state descritte in altre casistiche internazionali⁸.

L'analisi delle terapie farmacologiche somministrate evidenzia alcune rilevanti differenze tra le diverse forme di SMA, con una situazione più complessa e dinamica nel tipo 1, meno variabile e più lineare nel tipo 3, intermedia tra le precedenti nel tipo 2 (Fig. 1).

Innanzitutto, sulla base dei criteri di rimborsabilità AIFA, i pazienti affetti da SMA 1 (a differenza dei soggetti con SMA 2 e 3) possono accedere a tutti i farmaci approvati, compreso onasemnogene abeparvovec. La terapia di sostituzione genica si presenta quindi come una ulteriore possibilità nei pazienti SMA 1 di nuova diagnosi, oltre che come potenziale trattamento di *switch*.

In secondo luogo, la maggior parte dei pazienti inclusi in trial farmacologici presso il nostro centro è affetto da SMA 1 (n = 21), seguiti dai pazienti SMA 2 (n = 13), mentre solo un piccolo numero di pazienti SMA 3 partecipa in sperimentazioni cliniche (n = 3). Tale dato riflette il fatto che la maggior parte dei trial farmacologici multicentrici internazionali sono stati disegnati per valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti nella forma più grave della patologia^{9,10,11}, con pochi esempi di studi rivolti alla popolazione affetta da SMA 2 o 3 e con più elevato livello funzionale¹². Il maggiore coinvolgimento di pazienti affetti da SMA 1 in trial farmacologici consente una maggiore disponibilità di dati relativi a questa categoria di soggetti, a fronte di una carenza di informazioni rispetto all'effetto dei farmaci su altri gruppi di pazienti. Dall'altro lato, i disegni degli studi pubblicati, con i loro specifici criteri di inclusione ed esclusione, rendono sostanzialmente impossibile un diretto confronto di efficacia tra i tre farmaci disponibili per i pazienti con SMA 1, che sono tuttavia accomunati dal clamoroso impatto positivo sulle aspettative cliniche e di sopravvivenza.

La difficoltà nel comparare l'effetto dei diversi farmaci su specifiche funzioni compromesse dalla patologia, come lo sviluppo motorio, la deglutizione e la funzione respiratoria (difficoltà particolarmente evidente nella SMA tipo 1), unitamente alla speranza dei genitori di poter osservare continui progressi clinici, spiegano in parte l'alto tasso di *switch* terapeutici che si osserva nel gruppo di pazienti SMA 1 (n = 12) comparato con i pazienti SMA 2 e 3 (Fig. 1). 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) che per la ridotta tolleranza all'esecuzione delle procedure da parte dei pazienti.

In assenza di un algoritmo terapeutico internazionalmente condiviso, riteniamo che i criteri che possono guidare la scelta farmacologica siano essenzialmente tre. Il primo è la *potenziale efficacia* del trattamento rispetto alle funzioni maggiormente compromesse nello specifico paziente (effetto sullo sviluppo motorio? Sulla deglutizione? Sulla funzione respiratoria? Altro?). La continua raccolta dati e l'analisi degli stessi, provenienti non solo dalle

sperimentazioni cliniche, ma soprattutto dai dati di *real world* e registri, fungerà da continuo confronto e correzione delle considerazioni in merito all'efficacia.

Il secondo aspetto è il *profilo di sicurezza del farmaco nello specifico paziente*. La nostra attuale conoscenza dei potenziali effetti avversi delle terapie nella popolazione SMA è piuttosto puntuale, meno la capacità di prevedere il rischio di potenziali effetti collaterali nei singoli soggetti. In questo senso, sarà necessario continuare a raccogliere informazioni in merito ai potenziali marcatori biologici suggestivi del rischio di sviluppo di complicanze (es. quali possono essere i fattori predittivi dello sviluppo di microangiopatia trombotica dopo la somministrazione di onasemnogene abeparvovec?).

Il terzo elemento è la *gestione della terapia farmacologica*. Indipendentemente dalla potenziale parità o differenza di efficacia tra le diverse terapie, nello specifico paziente bisogna considerare il percorso necessario al trattamento, che differisce nettamente in base alla terapia somministrata. Onasemnogene abeparvovec richiede una breve ospedalizzazione e uno stretto monitoraggio nei primi mesi dopo la terapia, con necessità di somministrazione di una terapia cortisonica immunomodulante. Nusinersen viene somministrato per via intratecale, sempre in contesto ospedaliero, con una fase di carico iniziale e successivamente dosi di mantenimento ogni quattro mesi. Risdiplam viene assunto giornalmente per via orale e richiede una conservazione domiciliare del farmaco e periodico rifornimento al paziente. Pertanto, la scelta della terapia deve prendere in considerazione la sostenibilità del percorso di trattamento per il paziente in questione e la sua famiglia.

La discussione approfondita dei tre aspetti descritti consente di giungere a una decisione sulla terapia da somministrare, che sia condivisa dalla famiglia, garantisca una buona aderenza terapeutica (in particolare ai controlli periodici necessari da standard di cura) e una adeguata alleanza medico-paziente. Solo in questo contesto è possibile infatti analizzare con la famiglia il raggiungimento degli obiettivi posti all'inizio del trattamento, la loro rivalutazione e l'eventuale opportunità di un cambiamento terapeutico.

In conclusione, un'accurata raccolta dei dati provenienti dalle esperienze di *real world*, assieme ai dati provenienti dalle sperimentazioni cliniche, sarà necessaria per definire algoritmi terapeutici e criteri clinici o laboratoristici alla base delle scelte terapeutiche. Attualmente, in assenza di un algoritmo terapeutico condiviso dalla comunità scientifica che suggerisca la prima linea di trattamento e le eventuali alternative per i diversi profili clinici che un paziente può presentare, la scelta della terapia deve necessariamente basarsi sull'esperienza del centro clinico, sui dati di letteratura disponibili e loro analisi nel contesto di tavoli di lavoro comprendenti i

centri esperti nella patologia, infine sul confronto con le necessità e richieste della famiglia.

Bibliografia

- 1 Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015;33:831-846. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
- 2 Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;26;83:810-817. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000741>
- 3 Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017;82:883-891. <https://doi.org/10.1002/ana.25101>
- 4 Cances C, Vlodayets D, Comi GP, et al. Natural history of Type 1 spinal muscular atrophy: a retrospective, global, multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:300. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02455-x>
- 5 Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28:103-115. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
- 6 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>
- 7 Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, et al. Time is motor neuron: therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy. *Mol Neurobiol* 2018;55:6307-6318. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0831-9>
- 8 Belter L, Jarecki J, Reyna SP, et al. The cure SMA membership surveys: Highlights of key demographic and clinical characteristics of individuals with spinal muscular atrophy. *J Neuromuscul Dis* 2021;8:109-123. <https://doi.org/10.3233/JND-200563>
- 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>
- 10 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>
- 11 Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-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)
- 12 Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: a randomised, 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>