



Il punto sul primo farmaco per la cura della SMA

Dal 1 giugno al 27 settembre 2017: ci sono voluti meno di 120 giorni per consentire all’Agenzia Italiana del Farmaco di completare l’iter di negoziazione di Spinraza, la prima terapia per l’atrofia muscolare spinale 5q, accessibile in Italia a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale. Un iter spedito, con scadenze serrate tramite quella che effettivamente può definirsi una “*fast track*”: dal rilascio dell’autorizzazione del medicinale in tutti i Paesi europei, concesso dalla Commissione UE dietro raccomandazione dell’Agenzia Europea per i Medicinali; fino alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della sua ammissione alla rimborsabilità, con effetto immediato dal giorno successivo.

Una nuova speranza, basata su robusti studi clinici, viene adesso offerta ai piccoli pazienti affetti da SMA¹: alla data del 12 marzo 2018 risultano arruolati nel Registro dei farmaci sottoposti a monitoraggio dell’AIFA 135 pazienti che sono già stati avviati al trattamento e 190 sono quelli eleggibili che attendono la prima somministrazione. Per la maggior parte si tratta ovviamente di pazienti pediatrici, dovendo il trattamento essere iniziato il prima possibile per garantire risultati migliori: il paziente più piccolo iscritto nel Registro AIFA ha un mese di vita, mentre l’età media di tutti i pazienti è di circa 4 anni. I centri ospedalieri abilitati alla somministrazione del farmaco sono attualmente 16, distribuiti in 11 regioni italiane e ad oggi sono state dispensate un totale di 275 confezioni di Spinraza.

Il medicinale è disponibile in Italia grazie al fondo nazionale dei farmaci innovativi (non oncologici), istituito con la legge di bilancio del dicembre 2016 e che prevede un finanziamento di 500 milioni di euro in tre anni, fino al 2019. Oltre ad aver ricevuto la designazione di farmaco orfano dall’EMA, quindi, questo primo trattamento per l’atrofia muscolare spinale è risultato pienamente conforme ai requisiti di innovatività terapeutica indicati dall’AIFA. Per l’attribuzione del carattere di innovatività è infatti necessaria la dimostrazione di un valore terapeutico aggiunto (rispetto alle altre terapie disponibili) nel trattamento di una patologia grave² e la risposta ad un bisogno terapeutico, sostenuta da studi clinici di comprovata solidità e robustezza, valutati secondo il metodo GRADE³.

I benefici di Spinraza, infatti, sono stati dimostrati attraverso diverse sperimentazioni cliniche internazionali che hanno coinvolto 20 centri in tutto il mondo, a partire dal 2014. In base ai loro risultati è stata accordata l’autorizzazione all’immissione in commercio del farmaco con una procedura accelerata, prima negli USA (a dicembre 2016) e poi in tutta Europa (il 30 maggio 2017).

¹ Il farmaco è disponibile alla rimborsabilità per i Tipi 1, 2 e 3.

² Intesa come una malattia ad esito potenzialmente mortale, oppure che induca ospedalizzazioni ripetute, o che ponga il paziente in pericolo di vita o che causi disabilità in grado di compromettere significativamente la qualità della vita.

³ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>

Il trial ENDEAR è fra i principali, oggetto di pubblicazione sul numero dello scorso novembre di una delle più accreditate e autorevoli riviste scientifiche internazionali, il [New England Journal of Medicine](#). Si tratta di uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con procedura di trattamento simulato (sham), che ha coinvolto 121 neonati (con età media 7 mesi) affetti da SMA. Nel confronto con il placebo, lo studio clinico ha mostrato che Spinraza è efficace nel migliorare il movimento. Dopo un anno di trattamento, infatti, nel 51% dei neonati a cui era stato somministrato il medicinale (37 su 73) si sono osservati progressi nello sviluppo del controllo della testa, nel rotolarsi, nel mantenere la posizione seduta, nel gattonare, nell'alzarsi in piedi e camminare, mentre non è stato osservato alcun progresso simile nei neonati che avevano ricevuto il placebo. Inoltre, la maggior parte dei neonati trattati con Spinraza è sopravvissuta più a lungo e ha richiesto una respirazione assistita più tardi rispetto a coloro che avevano ricevuto il placebo.

Il trial CHERISH, invece, uno studio condotto in forma randomizzata in doppio cieco, controllato con procedura di trattamento simulato (sham), finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza in 126 pazienti pediatrici affetti da SMA insorta tra i 2 e i 12 anni, ha valutato l'efficacia di Spinraza in bambini con SMA meno grave e diagnosticata in una fase successiva (età media 3 anni). Dopo 15 mesi di trattamento, il 57 % dei bambini ai quali era stato somministrato Spinraza ha mostrato un miglioramento nel movimento rispetto al 26 % dei bambini che avevano ricevuto il placebo. I risultati dell'analisi ad interim hanno dimostrato una differenza di 5,9 punti a 15 mesi tra i gruppi in trattamento con farmaco e placebo, come misurato dalla scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE). La scala HFMSE è uno strumento affidabile e convalidato, specificamente progettato per valutare la funzione motoria nei bambini affetti da SMA, e un cambiamento uguale o maggiore di tre punti nella scala HFMSE è stato identificato come clinicamente significativo.

Ancor prima della sua formale autorizzazione, Spinraza, è stato reso disponibile nel nostro Paese ad oltre cento bambini affetti da SMA di tipo 1, grazie al programma di uso compassionevole che ne ha garantito l'erogazione a titolo gratuito, una volta terminata la sperimentazione di fase 3. L'azienda produttrice, infatti, ha aperto un programma esteso di accesso al farmaco (Extended Access Programme) presso gli stessi centri coinvolti nelle precedenti sperimentazioni: cinque poli italiani di riferimento per le malattie neuromuscolari, ovvero il Centro NeMO di Milano, Roma e Messina, il Gaslini di Genova e il Bambino Gesù di Roma, che si sono fatti parte attiva nel reclutamento dei piccoli pazienti. L'esperienza del programma di accesso esteso è riassunta in un articolo pubblicato sulla rivista [Neuromuscular Disorders](#) lo scorso dicembre 2017.

La rimborsabilità di Spinraza ha posto serie sfide per molti enti regolatori internazionali, impegnati nella difficile definizione dei criteri di accesso al farmaco, secondo le disponibilità dei loro programmi di copertura finanziaria. Il farmaco infatti ha un costo elevato: in Italia il prezzo al pubblico, come da Gazzetta Ufficiale, è di oltre 115 mila euro per singola dose, che l'AIFA ha contrattato con l'azienda con accordo negoziale confidenziale.

Giova ancora una volta evidenziare come il tema della rimborsabilità di queste cure per le malattie rare, dai costi ingenti, trovi sempre una pronta risposta dal servizio sanitario nazionale e dalla volontà delle istituzioni di individuare fondi aggiuntivi, a sostegno dell'equità dell'accesso alle cure per tutti, e in questo caso a beneficio delle popolazioni più fragili come i bambini.

Che cos'è Spinraza e come agisce

Spinraza è un medicinale utilizzato per trattare l'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q, una malattia genetica rara che provoca debolezza e atrofia muscolare, anche dei muscoli polmonari. La malattia è associata ad un difetto del cromosoma 5q e i sintomi generalmente iniziano poco dopo la nascita. L'atrofia muscolare spinale è causata dalla carenza di una proteina chiamata fattore di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN) nell'organismo, che comporta la perdita di cellule nervose nel midollo spinale, con conseguente debolezza dei muscoli delle spalle, delle anche, delle cosce e della parte superiore della schiena. Può inoltre indebolire i muscoli utilizzati per la respirazione e la deglutizione. Spinraza, che contiene il principio attivo nusinersen, fa parte di un gruppo di medicinali noti come oligonucleotidi antisenso e agisce aiutando l'organismo a produrre una maggiore quantità di proteina SMN. Ciò riduce la perdita di cellule nervose e può migliorare così la forza muscolare. La dose raccomandata è di 12 mg (un flaconcino) per somministrazione e la terapia dovrebbe essere iniziata il prima possibile, appena diagnosticata la malattia. La prima dose deve essere seguita da altre 3 dosi, dopo 2, 4 e 9 settimane e successivamente da una dose ogni 4 mesi. La necessità di continuare la terapia deve essere verificata periodicamente e considerata su base individuale, in funzione del quadro clinico e della risposta al trattamento da parte del paziente.

La somministrazione di Spinraza deve avvenire presso una struttura ospedaliera mediante iniezione intratecale, che rilascia la terapia direttamente nel liquido cerebrospinale intorno al midollo spinale.

Per far sì che la terapia sortisca migliori effetti, è quanto mai fondamentale una diagnosi precoce e l'avvio del trattamento il prima possibile.

Le principali tappe del percorso di autorizzazione e commercializzazione di Spinraza:

- **21 Aprile 2017** :Opinione finale del Comitato per i Medicinali ad uso Umano dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA);
- **30 Maggio 2017**: Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco valida in tutta l'Unione Europea;
- **1 Giugno 2017**: Avvio del procedimento di rimborsabilità e prezzo in Italia (procedura accelerata cosiddetta dei 100 giorni applicabile per un farmaco orfano)
- **14 Luglio 2017**: Valutazione della Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA;
- **26 Luglio 2017** Valutazione del Comitato Prezzi e Rimborso dell'AIFA;
- **14 Settembre 2017**: Approvazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco da parte del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA;
- **27 Settembre 2017**: Pubblicazione della Determina AIFA in Gazzetta Ufficiale (Serie Generale n.226 del 27-09-2017), con efficacia del provvedimento dal giorno successivo.