

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia  
IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia

# TERAPIA ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA)

nusinersen, onasemnogene abeparvovec e risdiplam

Presidio Ospedaliero Provinciale Santa Maria Nuova  
Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia  
Dipartimento Materno Infantile  
Neuropsichiatria Infantile  
Il Direttore DOTT. CARLO FUSCO

Dott.ssa Nadia Cerchierini  
Medico in Formazione Specialistica  
Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile  
Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

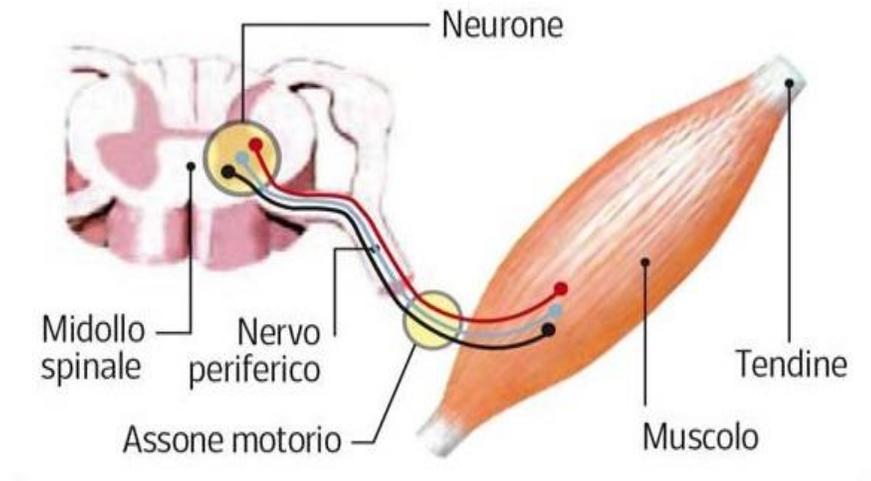
# Atrofia muscolare spinale

**DEFINIZIONE:** patologia neuromuscolare degenerativa che colpisce i motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale.

**GENETICA:** delezione e/o mutazione del gene **SMN1** sul braccio lungo del cromosoma 5 (5q11.2-q13.3) che codifica per la proteina SMN ("*survival motor neuron*") -> 95%-98% delezione in omozigosi, 2-5% eterozigosi composta

**CLINICA:** debolezza muscolare simmetrica (prossimale>distale) e atrofia muscolare progressiva con assenza dei riflessi osteotendinei.

- Trasmissione autosomica recessiva
- Incidenza di 1 caso/6.000-10.000 nati vivi
- Frequenza portatori sani 2-3%
- Principale causa genetica di morte infantile



# Classificazione SMA

SMA tipo 0

SMA tipo I (Werding-Hoffmann)

SMA tipo II (tipo intermedio)

SMA tipo III (Kugelberg-Welander)

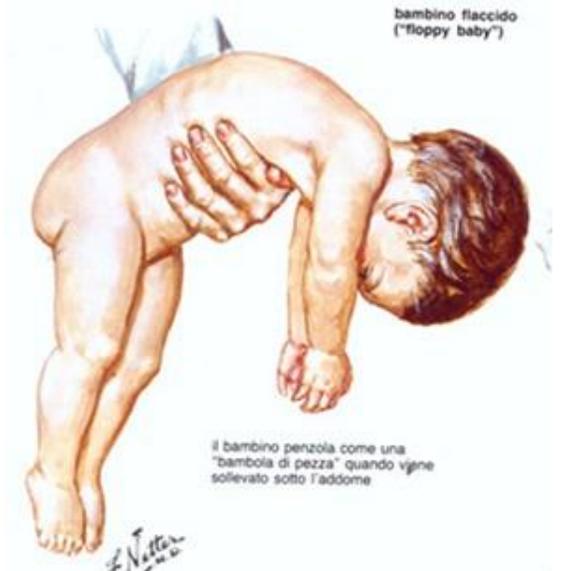
SMA tipo IV (tipo adulto)

Classification and subtypes of spinal muscular atrophy.					
SMA type	Onset	Motor milestone achieved	subclassification	Estimated SMN2 copies	Estimated SMA proportion
SMA-I	<6mo	Never sit, some achieve head control	1A: Onset < 1 mo; 1B: Onset 1–3 mo; 1C: Onset 3–6 mo; head control achieved	1 or 2 SMN2 copies in ~80% of patients	60%
SMA-II	6–18 mo	Sits but never stands	2A: Sits independently, may lose the ability to sit in later life 2B: Sits independently, maintains the ability to sit	3 SMN2 copies in >70% patients	27%
SMA-III	18mo–18yrs	Stands and walks	3A: Onset between 18 and 36 mo 3B: Onset >3 yrs	3 or 4 SMN2 copies in ~95% of patients	12%
SMA-IV	>18 yrs	Stands and walks		4 or more SMN2 copies in >90%	1%

Reference: Messina S, Sframeli M, Maggi L, D'Amico A, Bruno C, Comi G, Mercuri E. Spinal muscular atrophy: state of the art and new therapeutic strategies. *Neurol Sci.* 2022 Dec;43(Suppl 2):615-624. doi: 10.1007/s10072-021-05258-3. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33871750.

# SMA TIPO I

- Esordio < 6 mesi di vita (IA < 1 mese, IB 1-3 mesi, IC 3-6 mesi)
- In molti casi non c'è controllo del capo
- Assenza acquisizione posizione seduta
- Exitus prima dei 2 anni per complicanze respiratorie
- Severa ipotonia e debolezza muscolare simmetrica con interessamento dei muscoli prossimali e degli arti inferiori (atteggiamento «a rana»)
- Deficit di suzione e deglutizione, pianto flebile
- Risparmio muscoli della faccia
- Ipostenia muscolatura intercostale (torace «a campana»)
- Fascicolazioni e atrofia della lingua
- Areflessia tendinea



bambino flaccido  
("floppy baby")

il bambino penzola come una  
"bambola di pezza" quando viene  
sollevato sotto l'addome

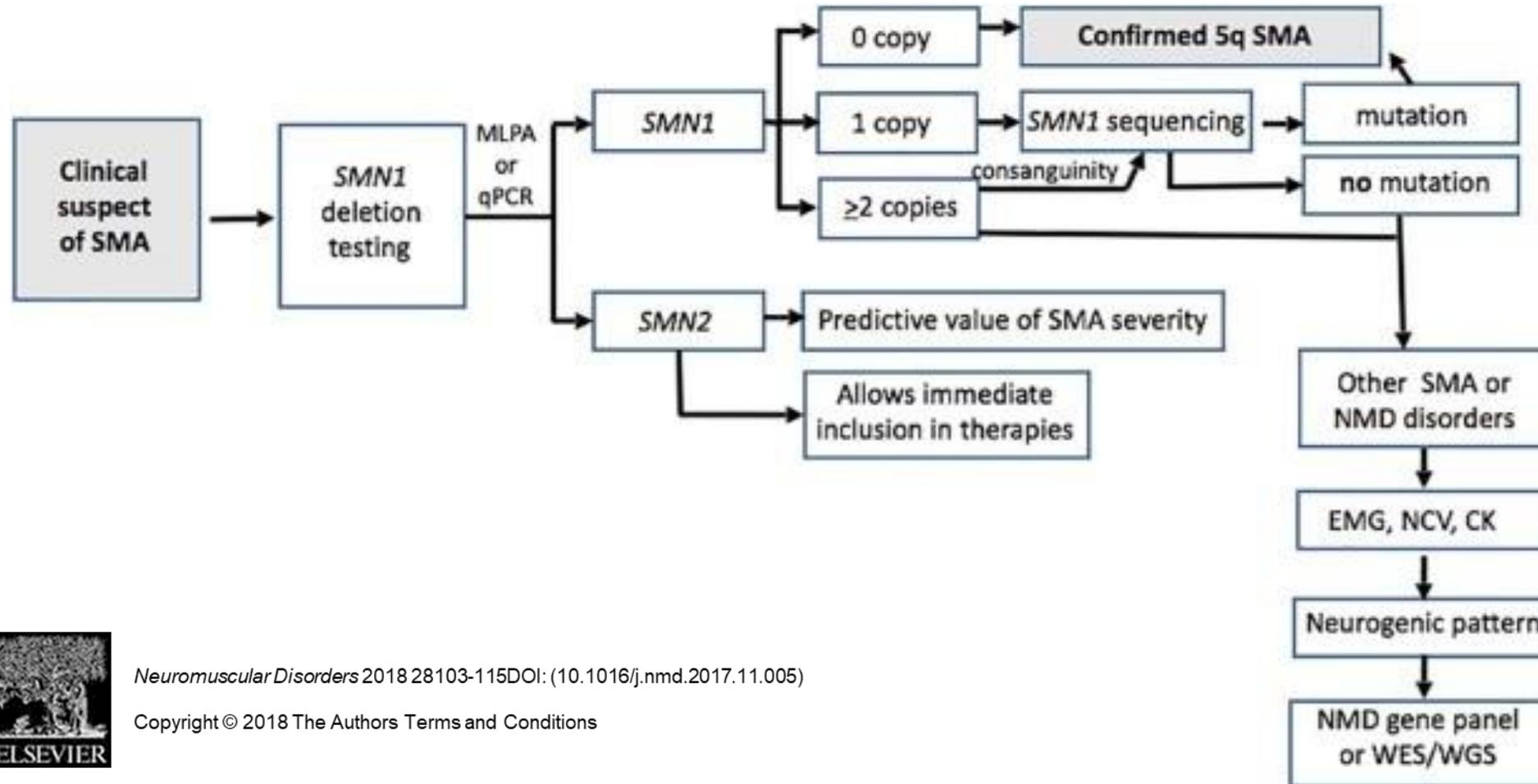
# SMA TIPO II

- Esordio 6-18 mesi di vita
- 2 sottotipi IIA e IIB
- Acquisizione posizione seduta ma non deambulazione autonoma
- Exitus dopo i 2 anni
- Ipotonia muscoli del tronco e debolezza muscolare simmetrica soprattutto arti inferiori
- Frequenti contratture e deformità scheletriche (es. scoliosi)
- Fascicolazioni e atrofia della lingua
- Areflessia tendinea

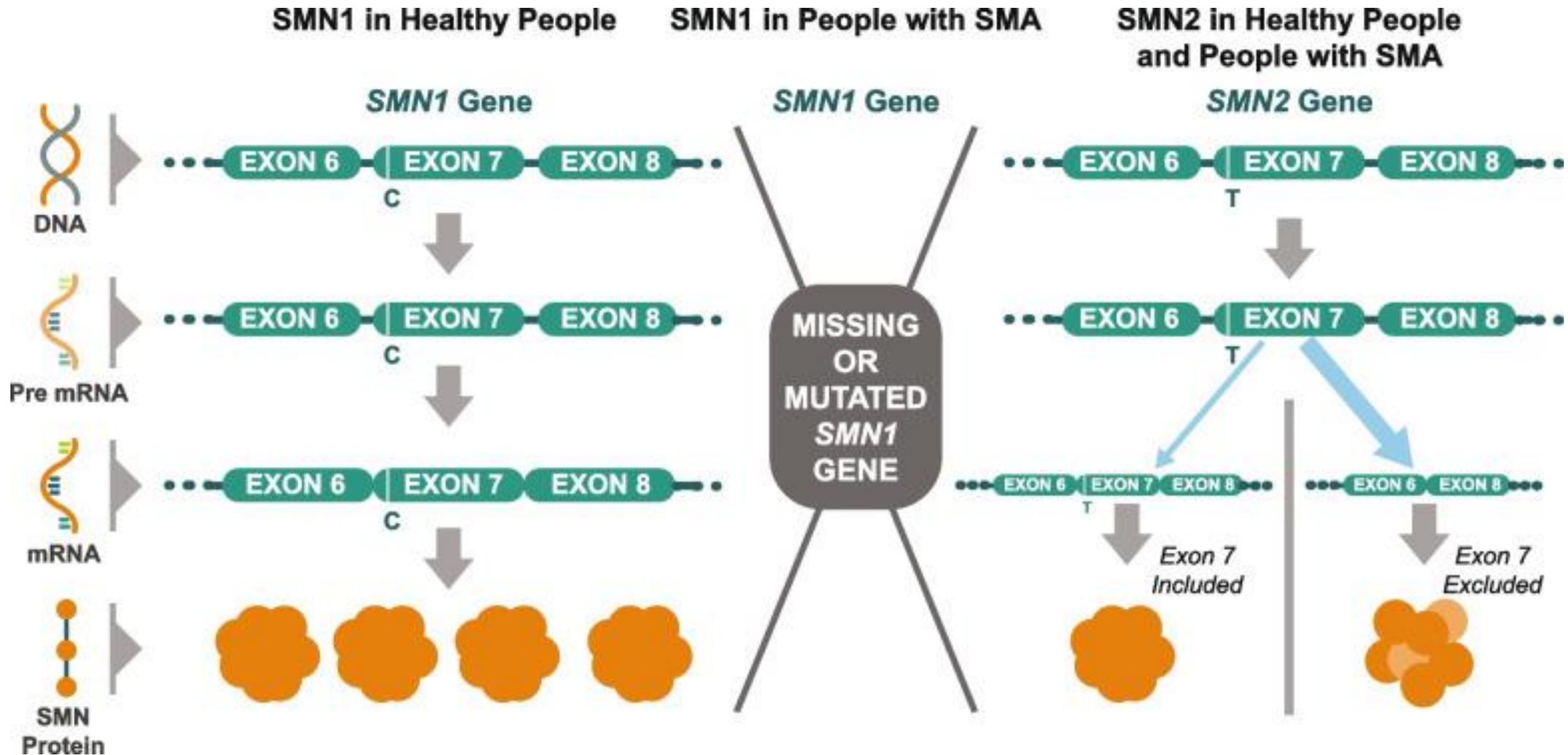
# SMA TIPO III

- Esordio >18 mesi di vita (IIIA < 3 anni; IIIB > 3 anni)
- Acquisizione deambulazione autonoma
- Graduale perdita della capacità motoria
- Aspettativa di vita normale
- Facile affaticabilità, difficoltà a salire le scale, frequenti cadute, crampi
- Ipotonia e debolezza muscolare interessa muscoli prossimali degli arti

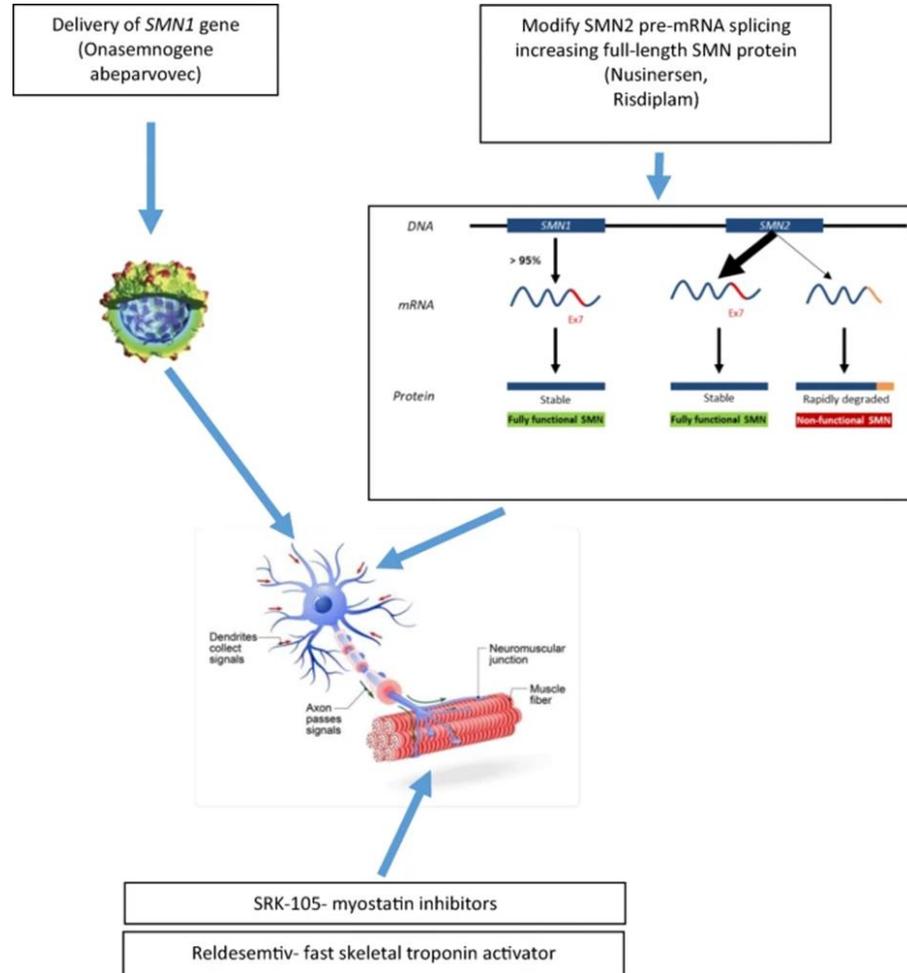
# ITER DIAGNOSTICO SMA



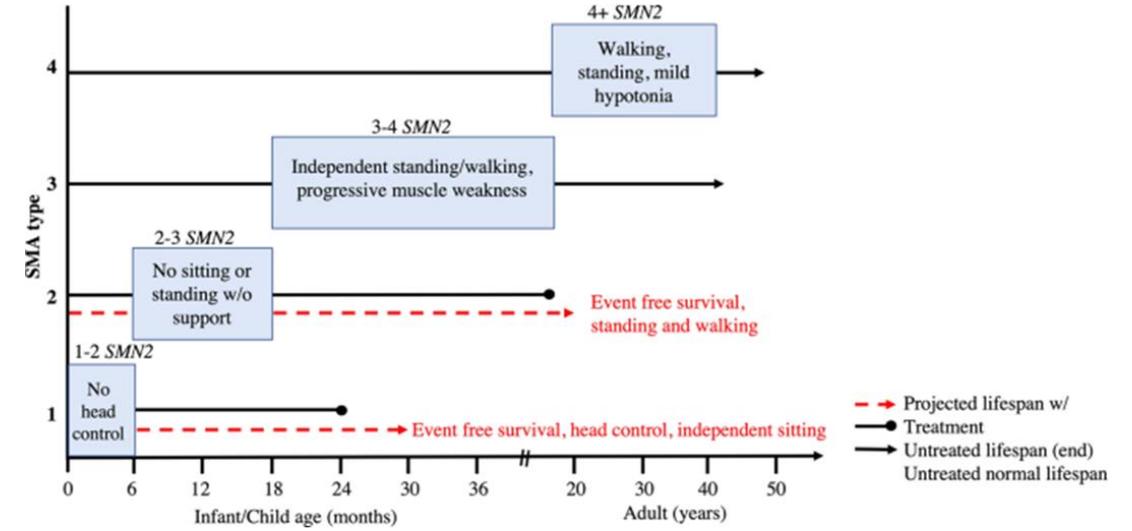
# RUOLO DEL GENE SMN2



# RUOLO DI SMN2



Reference: Reilly A, Chegade L, Kothary R. Curing SMA: Are we there yet? *Gene Ther.* 2022 May 26. doi: 10.1038/s41434-022-00349-y. Epub ahead of print. PMID: 35614235.



- La gravità della malattia è inversamente proporzionale al numero di copie del gene *SMN2*:
  - SMA I: 2 copie *SMN2*
  - SMA II-SMA IIIA: 3 copie *SMN2*
  - SMA IIIB: 4 copie *SMN2*
  - SMA IV: >4 copie *SMN2*
- *SMN2* come bersaglio terapeutico

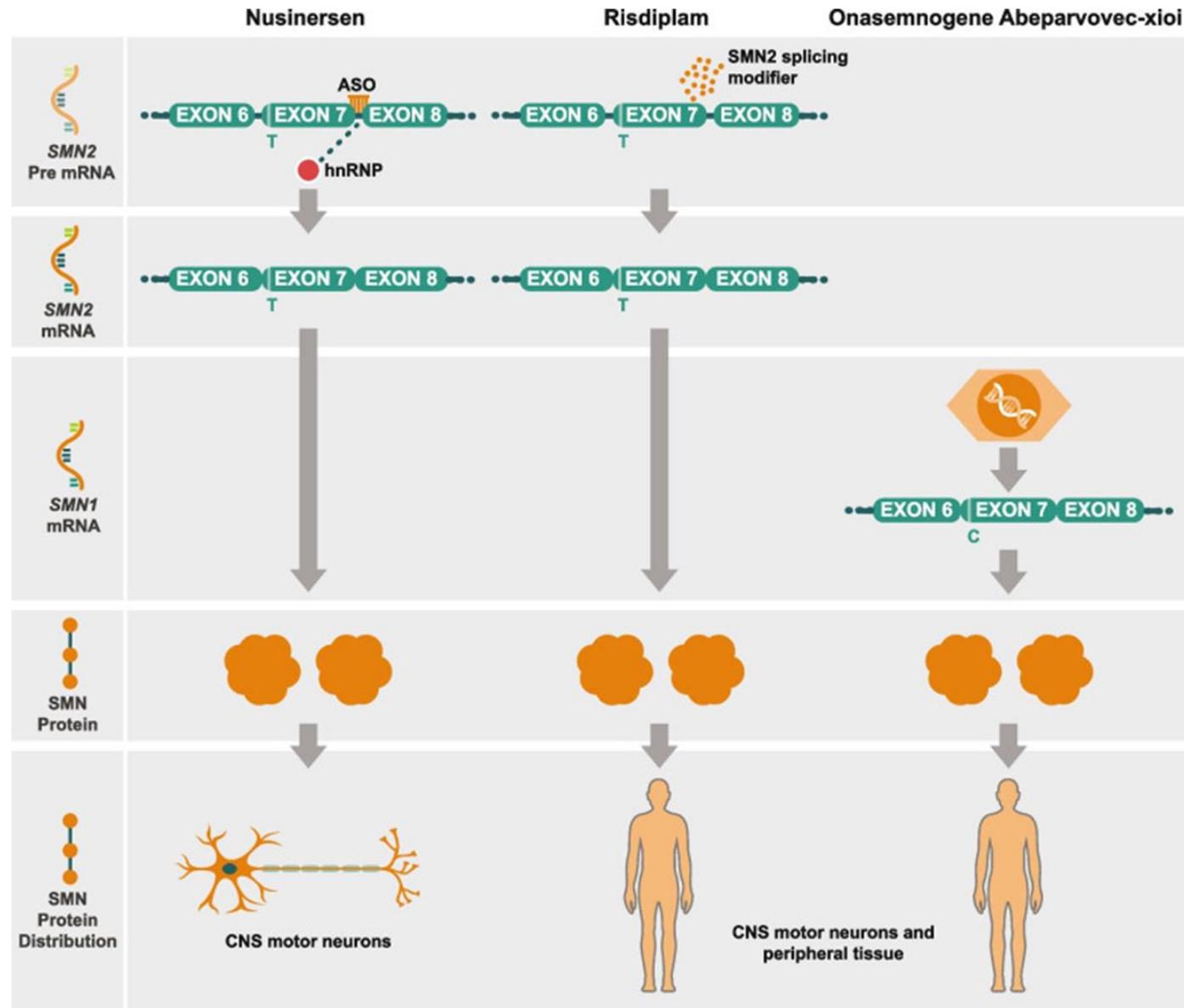
Reference: Messina S, Sframeli M, Maggi L, D'Amico A, Bruno C, Comi G, Mercuri E. Spinal muscular atrophy: state of the art and new therapeutic strategies. *Neurol Sci.* 2022 Dec;43(Suppl 2):615-624. doi: 10.1007/s10072-021-05258-3. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33871750.

# STRATEGIE TERAPEUTICHE

Approach/compound	Mechanism	Trials' phase (SMA type)	Administration	FDA approval	Indication for use
Replacing SMN 1 gene					
Onasemnogene abeparvosec	AAV-9-vector construct	I, II, and III (I, II)	Intravenous	X	SMA patients with < 2 yrs of age and < 3 copies of SMN2 gene.
Onasemnogene abeparvosec	AAV-9-vector construct	I (I)	Intrathecal		
Splicing modifiers of SMN 2 gene					
Nusinersen	ASO	I, II, and III (I, II, III)	Intrathecal	X	Adult and pediatric SMA patients
Risdiplam	Small molecule	I, II, and III (I, II, III)	Oral	X	Adult and pediatric (> 2 months of age) SMA patients
Muscle enhancing					
Reldesemtiv	Troponin activator	I and II (II)	Oral		
SRK-105	Myostatin inhibitor	I and II (II)	Intravenous		

# TERAPIE ATTUALMENTE APPROVATE:

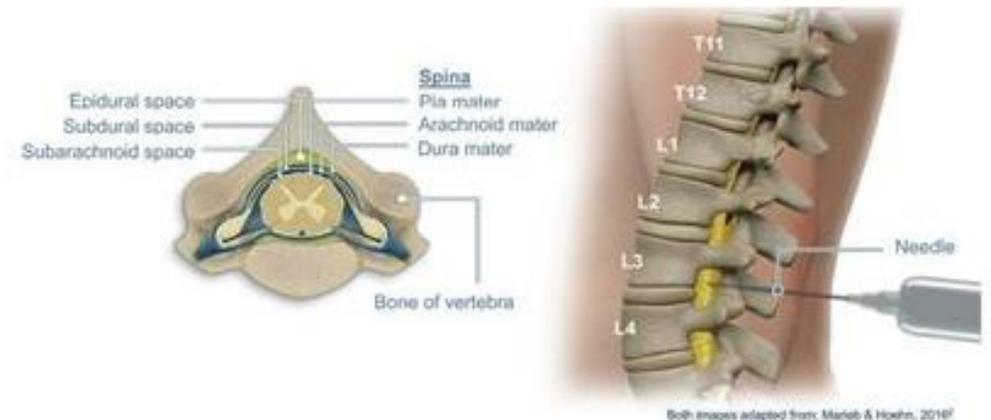
1. NUSINERSEN (SPINRAZA)
2. ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA) terapia genica
3. RISDIPLAM (EVRYSDI)



Reference: Day JW, Howell K, Place A, Long K, Rossello J, Kertesz N, Nomikos G. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr.* 2022 Nov 3;22(1):632. doi: 10.1186/s12887-022-03671-x. PMID: 36329412; PMCID: PMC9632131.

# NUSINERSEN (SPINRAZA)

- Oligonucleotide antisenso (ASO)
- Agisce su SMN2 modificando lo splicing
- Somministrazione **intratecale** mediante puntura lombare
- Dose raccomandata: 12 mg (5 ml) -> 4 dosi di carico e 1 dose di mantenimento ogni 4 mesi
- Indicazioni: in tutte le età e per tutti i tipi di SMA
- Reazioni avverse: cefalea, vomito, dolore dorsale



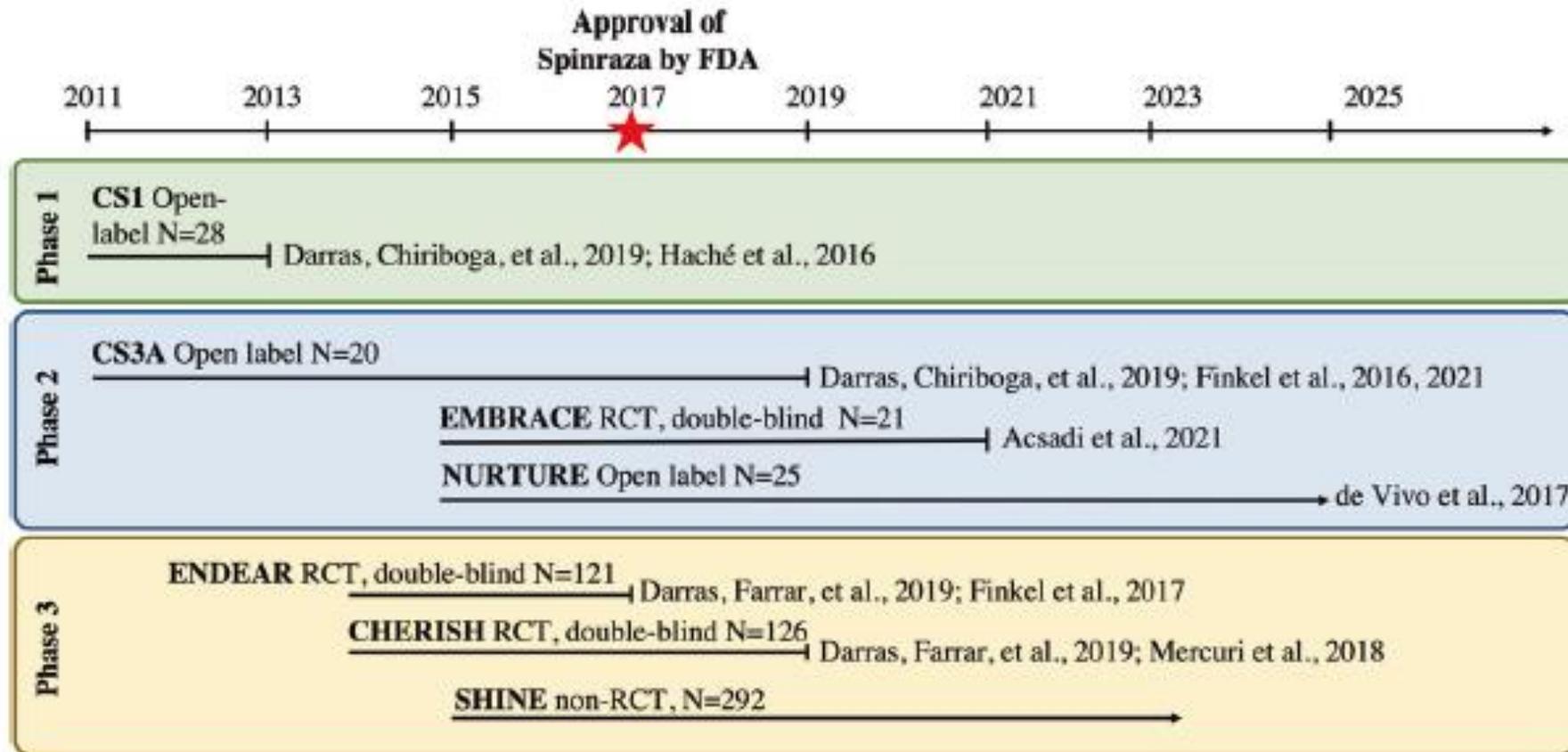
# STUDI CLINICI SU SPINRAZA

REVIEW ARTICLE

Curing SMA: Are we there yet?

Aoife Reilly<sup>1,2,3,6</sup>, Lucia Chehade<sup>1,2,3,6</sup> and Rashmi Kothary<sup>1,2,3,4,5</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2022



# STUDIO DEVOTE: nusinersen basse dosi VS alte dosi

Lo studio DEVOTE è uno studio clinico randomizzato di fase 2/3 che ha iniziato a reclutare partecipanti nel marzo 2020 per esaminare l'efficacia clinica, la sicurezza e la tollerabilità di nusinersen somministrato per via intratecale a dosi più elevate.

I gruppi sperimentali sono composti da partecipanti con SMA infantile o ad esordio tardivo che ricevono 50 mg e 28 mg di nusinersen rispetto al gruppo da 12 mg (dose attualmente approvata).

# ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA)

- Vettore AAV9 contenente il cDNA per il gene umano SMN1
- Infusione **endovenosa** di una singola dose (« **one shot**»)
- Dose raccomandata:  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg
- Immunomodulazione con corticosteroidi pre e post infusione
- Indicazioni: pazienti con mutazione biallelica nel gene SMN1 e diagnosi clinica di SMA I, o con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.
- Reazioni avverse: epatotossicità, trombocitopenia, aumento troponina I, vomito, piressia

Tabella 1 Dosaggio raccomandato in funzione del peso corporeo del paziente

Intervallo di peso del paziente (kg)	Dose (vg)	Volume totale della dose * (mL)
2,6-3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1-3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6-4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1-4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6-5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1-5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6-6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1-6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6-7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1-7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6-8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1-8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6-9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1-9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6-10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1-10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6-11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1-11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6-12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1-12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6-13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1-13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6-14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1-14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6-15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1-15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6-16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1-16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6-17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1-17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6-18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1-18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6-19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1-19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6-20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1-20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6-21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5



# RISDIPLAM (EVRYSDI)

- Agisce su SMN2 modificando lo splicing
- Somministrazione **orale giornaliera**
- Dose raccomandata: 0,20 mg/kg-0,25 mg/kg-5mg in base all'età e al peso
- Indicazioni: pz con età > 2 mesi e diagnosi clinica di SMA 1, 2, 3 o aventi 1-4 copie di SMN2
- Reazioni avverse più comuni: piressia, eruzione cutanea e diarrea (SMA I) + cefalea (SMA II e III)

<i>Età e peso corporeo</i>	<i>Dose giornaliera raccomandata</i>
Da 2 mesi a <2 anni	0,20 mg/kg
≥2 anni (<20 kg)	0,25 mg/kg
≥2 anni (≥20 kg)	5 mg

# STUDI CLINICI SU EVRYSDI

- **FIREFISH** efficacia e sicurezza risdiplam in neonati con SMA I
- **SUNFISH** efficacia e sicurezza risdiplam in bambini e giovani adulti (2-25 anni) con SMA II e SMA III, confronto con placebo

Studi di fase 2 attualmente in corso:

- **JEWELFISH** pz con precedente trattamento con nusinersen o onasemnogene abeparvovec.
- **RAINBOWFISH** efficacia e sicurezza di risdiplam in neonati 0-6 mesi con diagnosi genetica di SMA pre-sintomatici.

# How does risdiplam compare with other treatments for Types 1–3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison

Valerie Aponte Ribero<sup>\*,1</sup> , Monica Daigl<sup>1</sup> , Yasmina Martí<sup>1</sup>, Ksenija Gorni<sup>2</sup>, Rachel Evans<sup>3</sup> , David Alexander Scott<sup>3</sup> , Anadi Mahajan<sup>4</sup>, Keith R Abrams<sup>‡,3</sup>  & Neil

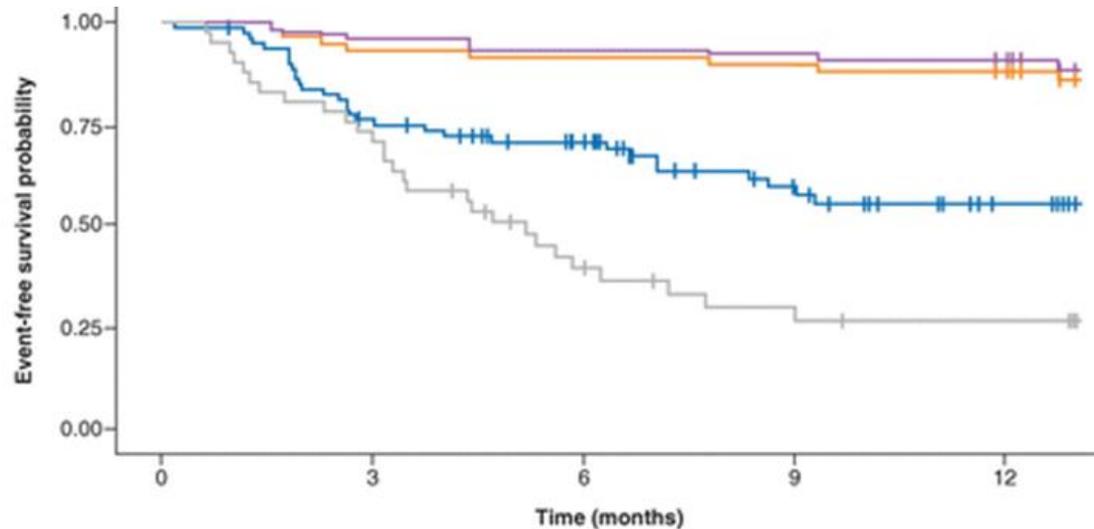


**Table 1. Clinical trials included in the indirect treatment comparison analyses.**

Study Identifier	Intervention	Study type	Comparator	Sample size	SMA type	Status	Primary completion date (study completion date)	Ref.
FIREFISH (NCT02913482)	Risdiplam	SA	NA	62	Type 1	Ongoing	14 November 2019 (17 November 2023)	[18,19,42]
ENDEAR (NCT02193074)	Nusinersen	RCT	Sham procedure	122	Type 1	Complete	21 November 2016 (same date)	[23,65]
STRIVE-US (NCT03306277)	Onasemnogene abeparvovec	SA	NA	22	Type 1	Complete	12 November 2019 (same date)	[29,43,64,66]
SUNFISH (NCT02908685)	Risdiplam	RCT	Placebo	231	Types 2/3 (Amb/NAmb)	Ongoing	6 September 2019 (2 September 2023)	[20,49]
CHERISH (NCT02292537)	Nusinersen	RCT	Sham procedure	126	Types 2/3	Complete	20 February 2017 (same date)	[24,67]

Amb: Ambulatory; NA: Not applicable/not available; NAmb: Non-ambulatory; NCT: National clinical trial; RCT: Randomized controlled trial; SA: Single arm; SMA: Spinal muscular atrophy.

# RISDIPLAM VS NUSINERSEN



Treatment (study)	Number at risk				
Risdiplam	58	54	53	52	50
Risdiplam re-weighted	44	43	41	41	40
Nusinersen	80	59	46	29	16
BSC	41	30	14	9	7

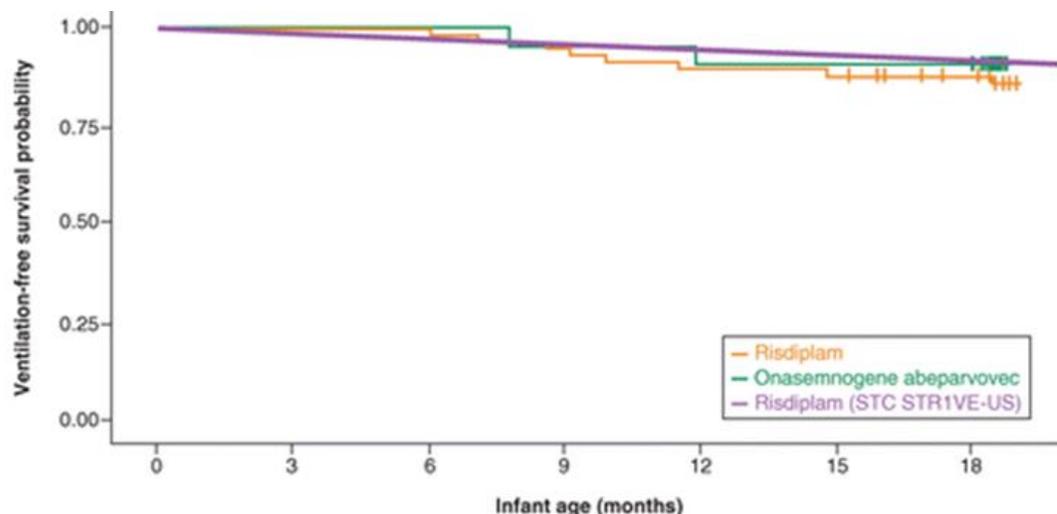
Comparator	Unadjusted comparison		MAIC	
	Number of events/sample size	HR for risdiplam against comparator (95% CI)	Weighted number of events/sum of weights	HR for risdiplam against comparator (95% CI)
(STUDY)				
Risdiplam (FIREFISH)	8/58	--	5.12/44.42	--
Nusinersen (ENDEAR)	31/80	0.244 (0.086–0.462)	31/80	0.197 (0.056–0.415)
BSC (ENDEAR)	28/41	0.112 (0.040–0.223)	28/41	0.091 (0.024–0.193)

- Nella SMA di tipo 1 il confronto tra FIREFISH (risdiplam) e ENDEAR (nusinersen) ha mostrato miglioramenti significativi nella sopravvivenza e nella funzionalità motoria e una ridotta probabilità di eventi avversi gravi con risdiplam rispetto a nusinersen nei pazienti con SMA di tipo 1.

- L'analisi comparativa indiretta non ha fornito prove sufficienti per trarre conclusioni concrete sull'efficacia e sicurezza tra risdiplam e nusinersen nella SMA di tipo 2 e 3.

Sopravvivenza libera da eventi in pazienti con atrofia muscolare spinale di tipo 1 trattati con nusinersen, risdiplam.

# RISDIPLAM VS ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC



Dal confronto tra FIREFISH (risdiplam) e STR1VE-US (onasemnogene abeparvovec) non è stato possibile trarre conclusioni concrete sull'efficacia e sicurezza di risdiplam e onasemnogene abeparvovec nei neonati con SMA di tipo 1 a causa delle sostanziali differenze tra le popolazioni in studio.

Treatment (study)	Number at risk						
Risdiplam	58	58	58	55	52	51	45
Onasemnogene abeparvovec	22	22	22	21	20	20	20

Comparator	Unadjusted comparison			STC		
	Sample size	Survival probability aged 14 months	HR for risdiplam against onasemnogene abeparvovec (95% CI)	Sample size	Survival probability aged 14 months	HR for risdiplam against onasemnogene abeparvovec (95% CI)
Risdiplam (FIREFISH)	58	90%	–	58	93%	–
Onasemnogene abeparvovec (STR1VE-US)	22	91%	1.532 (0.721–2.665)	22	91%	0.936 (0.033–4.064)

Sopravvivenza libera da eventi in pazienti con atrofia muscolare spinale di tipo 1 trattati con risdiplam e onasemnogene abeparvovec.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## European Journal of Paediatric Neurology

journal homepage: [www.journals.elsevier.com/european-journal-of-paediatric-neurology](http://www.journals.elsevier.com/european-journal-of-paediatric-neurology)

Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data

Judit Erdos<sup>\*</sup>, Claudia Wild

Risultati basati su 22 studi:

- Nusinersen ha migliorato le funzioni motorie nei pazienti con SMA di tipo 1, mentre nei pazienti con SMA da tipo 2 a tipo 4 ha portato stabilizzazione o piccoli miglioramenti ma si è potuto osservare anche un certo peggioramento. Gli eventi avversi correlati al farmaco si sono verificati raramente, gli eventi avversi correlati alla procedura si sono verificati più spesso e principalmente a causa della puntura lombare.
- Onasemnogene abeparvovec nei pazienti con SMA di tipo 1 ha migliorato gli endpoint motori (la capacità di stare seduti per almeno 30 secondi o di stare in piedi senza supporto).
- Le terapie combinate nei pazienti con SMA di tipo 1 hanno migliorato gli endpoint motori.

# LIMITI

- Limiti specifici dei farmaci (es. elevati costi nusinersen, via di somministrazione invasiva zolgensma, effetti collaterali sistemici risdiplam)
- Ridotto numero di studi circa le forme di SMA associate ad un miglior outcome
- Manca ancora un confronto diretto di efficacia tra le diverse strategie terapeutiche nel lungo periodo
- Mancanza di dati circa gli effetti a lungo termine delle opzioni terapeutiche in oggetto



# NUOVE PROSPETTIVE

Giornale di NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA 2022;42: 88-93

SEZIONI SCIENTIFICHE SINPIA

Neurologia dell'Età Evolutiva

## 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<sup>1,2</sup>, C. Dosi<sup>1</sup>, E. Pagliano<sup>1</sup>, R. Zanin<sup>1</sup>, M.T. Arnoldi<sup>1</sup>, T. Granata<sup>1</sup>, R. Masson<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Neurologia dello Sviluppo, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano

## Spinal muscular atrophy: state of the art and new therapeutic strategies

Sonia Messina<sup>1,2</sup> • Maria Sframeli<sup>2</sup> • Lorenzo Maggi<sup>3</sup> • Adele D'Amico<sup>4</sup> • Claudio Bruno<sup>5</sup> • Eugenio Mercuri<sup>8</sup>

Review

## Gene Therapy in ALS and SMA: Advances, Challenges and Perspectives

Jan Lejman<sup>1,\*</sup>, Kinga Panuciak<sup>1</sup> , Emilia Nowicka<sup>1</sup>, Angelika Mastalerczyk<sup>1</sup>, Katarzyna Wojciechowska<sup>2</sup> and Monika Lejman<sup>2</sup>

Day et al. BMC Pediatrics (2022) 22:632  
<https://doi.org/10.1186/s12887-022-03671-x>

BMC Pediatrics

REVIEW

Open Access

## Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy

John W. Day<sup>1</sup>, Kelly Howell<sup>2</sup>, Amy Place<sup>3</sup>, Kimberly Long<sup>4</sup>, Jose Rossello<sup>5</sup>, Nathalie Kertesz<sup>2\*</sup> and George Narmkos<sup>5</sup>

DIFFUSIONE SCREENING NEONATALE

TERAPIA PERSONALIZZATA  
Individuazione biomarcatori

Molecola sintetica  
MR-409 (analogo GNRH)

TERAPIE SMN-INDIPENDENTI:

- Apitegromab (anticorpo anti-promiostatina)
- Reldesemtiv (attivatore della troponina)

# BIBLIOGRAFIA

- *NEUROLOGIA PEDIATRICA* Lorenzo Pavone, Martino Ruggieri
- <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>
- Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, Darras BT, Finkel RS. *Spinal muscular atrophy*. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Aug 4;8(1):52. doi: 10.1038/s41572-022-00380-8. PMID: 35927425.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care*. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29290580.
- Reilly A, Chehade L, Kothary R. *Curing SMA: Are we there yet?* *Gene Ther*. 2022 May 26. doi: 10.1038/s41434-022-00349-y. Epub ahead of print. PMID: 35614235.
- Abbas KS, Eltaras MM, El-Shahat NA, Abdelazeem B, Shaqfeh M, Brašić JR. *The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 1;58(2):213. doi: 10.3390/medicina58020213. PMID: 35208537; PMCID: PMC8874456.
- Paik J. *Risdiplam: A Review in Spinal Muscular Atrophy*. *CNS Drugs*. 2022 Apr;36(4):401-410. doi: 10.1007/s40263-022-00910-8. Epub 2022 Mar 13. PMID: 35284988.
- *The therapeutic challenge in spinal muscular atrophy: evolution of the pharmacological landscape and new perspectives* E. Minacapilli, C. Dosi, E. Pagliano, R. Zanin, M.T. Arnoldi, T. Granata, R. Massoni. *Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva* 2022;42:88-93
- Day JW, Howell K, Place A, Long K, Rossello J, Kertesz N, Nomikos G. *Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy*. *BMC Pediatr*. 2022 Nov 3;22(1):632. doi: 10.1186/s12887-022-03671-x. PMID: 36329412; PMCID: PMC9632131.
- Messina S, Sframeli M, Maggi L, D'Amico A, Bruno C, Comi G, Mercuri E. *Spinal muscular atrophy: state of the art and new therapeutic strategies*. *Neurol Sci*. 2022 Dec;43(Suppl 2):615-624. doi: 10.1007/s10072-021-05258-3. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33871750.
- Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, Mahajan A, Abrams KR, Hawkins N. *How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison*. *J Comp Eff Res*. 2022 Apr;11(5):347-370. doi: 10.2217/cer-2021-0216. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35040693.
- Erdos J, Wild C. *Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data*. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022 Jul;39:1-10. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.04.006. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35533607.