

RIUNIONE ANNUALE SIN APPULO-LUCANA 2022

AGGIORNAMENTI SU MALATTIE NEUROLOGICHE PEDIATRICHE

Nuove terapie della SMA nei bambini

Dott. Delio Gagliardi
U.O. Neurologia
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII di Bari

STORIA NATURALE DELLA SMA

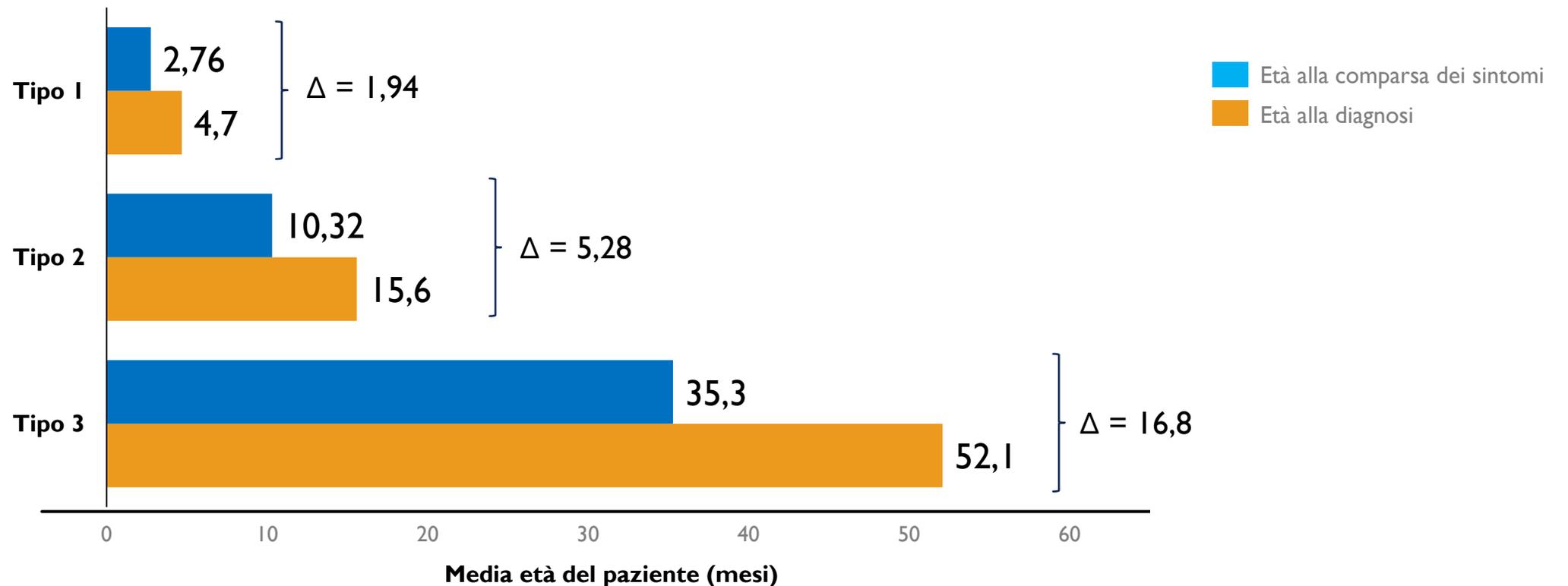


GLI EFFETTI DELLA TERAPIA



IL RITARDO DIAGNOSTICO DELLA SMA È EVIDENZIATO ANCHE NEL CONTESTO ITALIANO

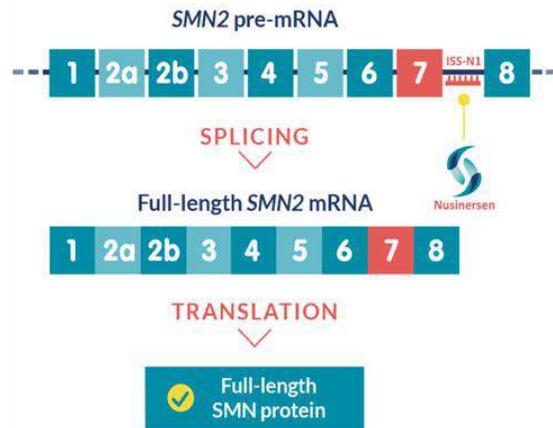
Ritardo diagnostico per tipo di SMA¹



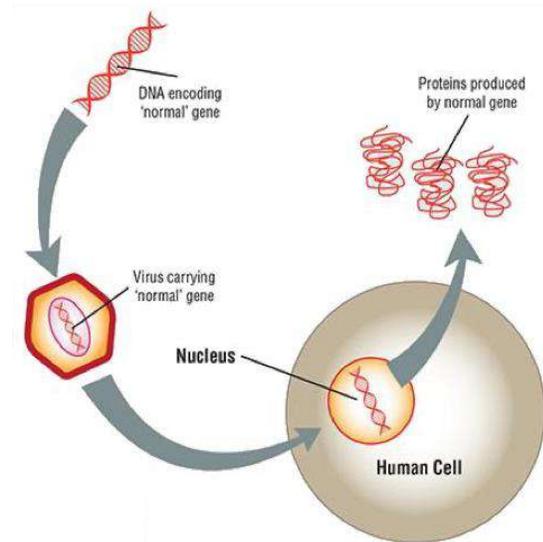
1. Pera MC et al. Diagnostic journey in Spinal Muscular Atrophy: Is it still an odyssey? PLoS One 2020;15(3):e0230677.

SMA: TERAPIA NEI PRESINTOMATICI

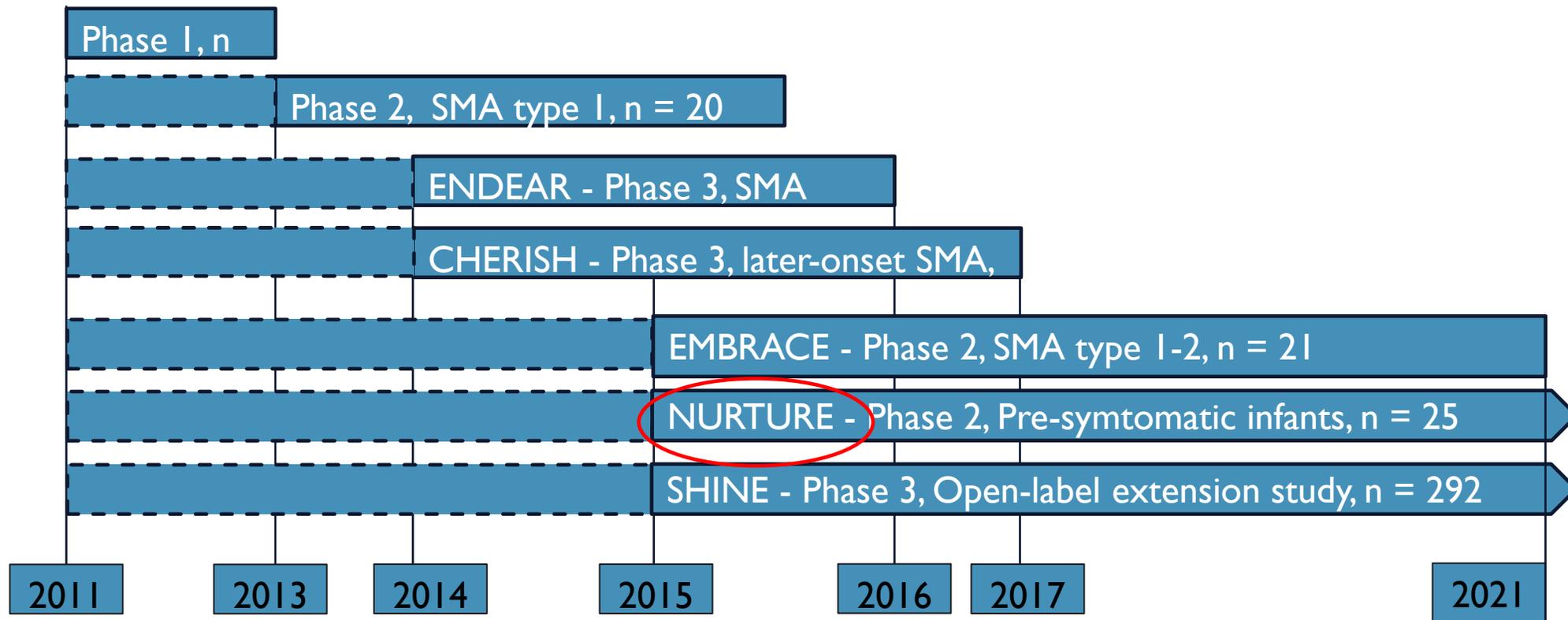
ASO therapy (nusinersen, Spinraza)



Gene therapy (onasemnogene abeparvovec, Zolgensma)



NUSINERSEN: STUDI CLINICI



EFFETTO DEL NUSINERSEN IN BAMBINI SMA ALLO STADIO PRESINTOMATICO: ANALISI INTERMEDIA A 4.9 ANNI DELLO STUDIO NURTURE

Crawford TO,¹ Kirschner J,^{2,3} Ryan MM,⁴ Finkel RS,⁵ Swoboda KJ,⁶ De Vivo DC,⁷ Bertini E,⁸ Hwu W-L,⁹ Sansone V,¹⁰ Pechmann A,³ Foster R,¹¹ Lago T,^{12*} Chin R,¹² Berger Z,¹² on behalf of NURTURE study Group

¹Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ²University Hospital Bonn, Bonn, Germany; ³Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, Freiburg, Germany; ⁴University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia; ⁵St Jude Children’s Research Hospital, Memphis, TN, USA; ⁶Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; ⁷Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA; ⁸Post-Graduate Bambino Gesù Children’s Research Hospital, Rome, Italy; ⁹National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; ¹⁰University of Milan, Milan, Italy; ¹¹Biogen, Maidenhead, Berkshire, UK; ¹²Biogen, Cambridge, MA, USA

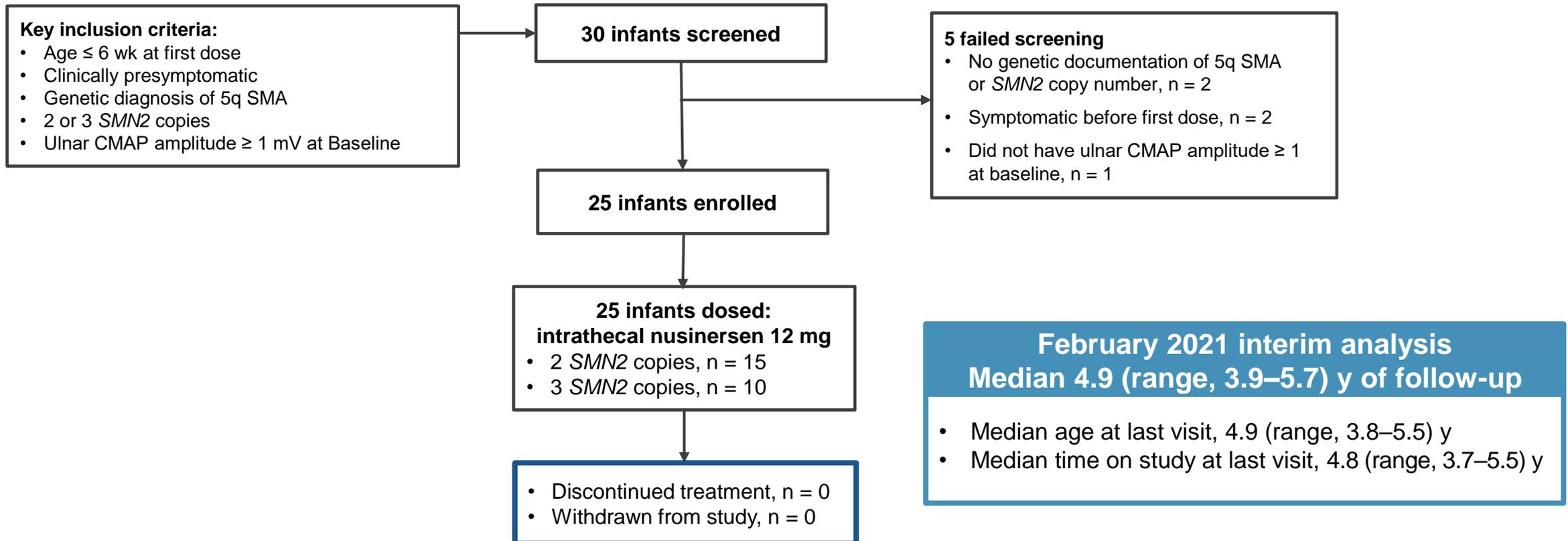
*Former employee of Biogen

MDA (2022) Muscular Dystrophy Association – 4th Clinical and Scientific Conference
March 13–16, 2022 | Nashville, TN

Studio NURTURE: overview

Studio in corso, di fase 2, in aperto, multicentrico, a braccio singolo, della durata di circa 8 anni per valutare il nusinersen nei neonati che hanno iniziato il trattamento prima dell'insorgenza dei sintomi clinici

- I bambini arruolati che hanno maggiori probabilità di sviluppare SMA di tipo I o II verranno seguiti fino all'età di circa 8 anni



Endpoint primario: tempo alla morte o all'intervento respiratorio

Tutti i bambini erano viventi e nessuno ha richiesto ventilazione permanente, compreso la tracheostomia. Età mediana all'ultima visita: 4.9 (range: 3.8–5.5) anni.

Nusinersen-Treated Infants, n (%)	2 SMN2 Copies n = 15	3 SMN2 Copies n = 10	Total N = 25
Alive	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Required respiratory intervention (defined as: ventilation for ≥ 6 hours/day continuously for ≥ 7 days, or tracheostomy)	4 (27)	0	4 (16)
Required permanent ventilation (defined as: ventilation for ≥ 16 hours/day continuously for > 21 days in the absence of an acute reversible event, or tracheostomy)	0	0	0

Storia naturale della SMA di tipo 1

L'età mediana alla morte o alla necessità di supporto ventilatorio per ≥ 16 ore/giorno per ≥ 14 giorni era 13,5 (IQR, 8,1–22,0)

Spinraza nel presintomatico: dai trials alla real-world

Analisi intermedia a 4.9 anni dello studio NURTURE

100%
VIVI

0% COMPROMISSIONE
RESPIRATORIA O COMPLICANZA
ORTOPEDICA

92% LIBERO DA
SUPPORTO NUTRIZIONALE

CHOP-INTEND attorno al
punteggio massimo (64 pt)



100%
(25/25)

Seduti senza
supporto



96%
(24/25)

Deambulazione
con assistenza

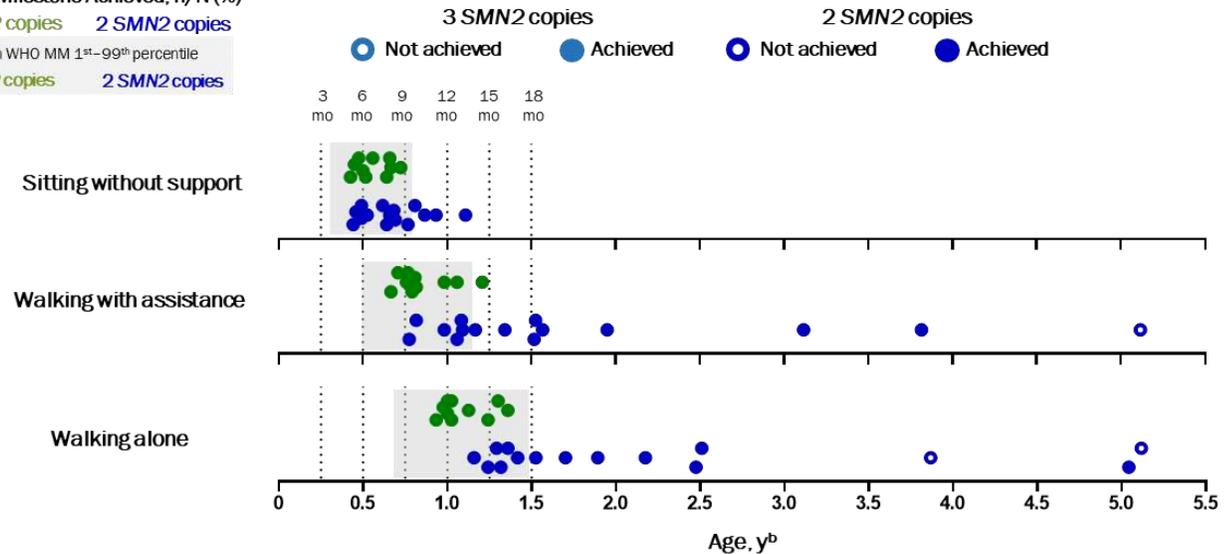


92%
(23/25)

Deambulazione
autonoma

Panoramica pazienti nr/tipo
studio

Motor Milestone Achieved, n/N (%)
3 SMN2 copies 2 SMN2 copies
Within WHO MM 1st-99th percentile
3 SMN2 copies 2 SMN2 copies



4.9 ANNI (range, 3.9–5.7) età media di follow-up

I BAMBINI HANNO RAGGIUNTO TRAGUARDI MOTORI NON COMPATIBILI CON LA SMA DI TIPO I E II E MOLTI DI ESSI IN TEMPI COERENTI CON IL NORMALE SVILUPPO

Motor Milestone Achieved, n/N (%)

3 *SMN2* copies 2 *SMN2* copies

Within WHO MM 1st–99th percentile

3 *SMN2* copies 2 *SMN2* copies

Sitting without support

10/10 (100%) 15/15 (100%)

10/10 (100%) 11/15 (73%)

Walking with assistance

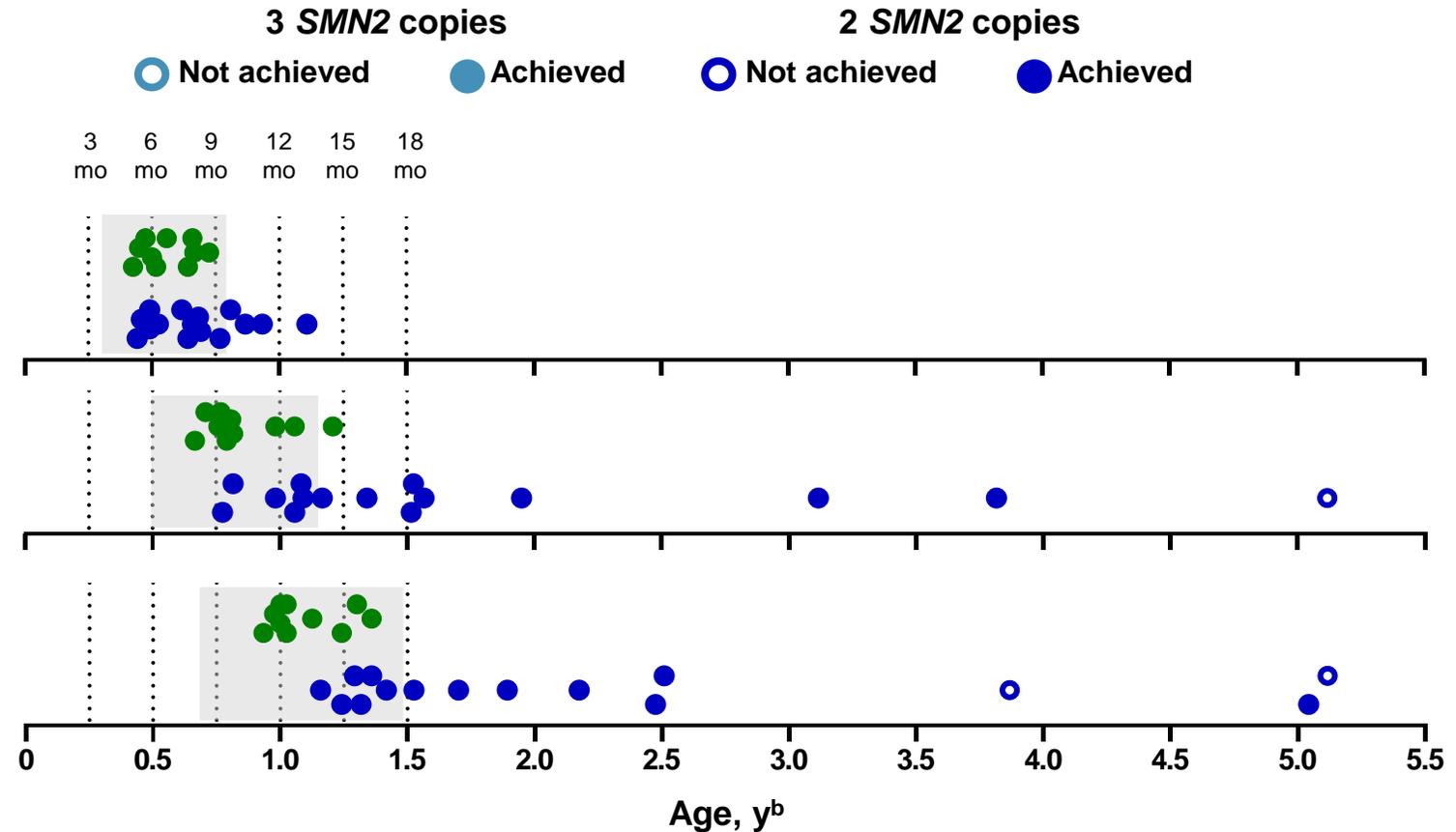
10/10 (100%) 14/15 (93%)

9/10 (90%) 6/15 (40%)

Walking alone

10/10 (100%) 13/15 (87%)

10/10 (100%) 6/15 (40%)

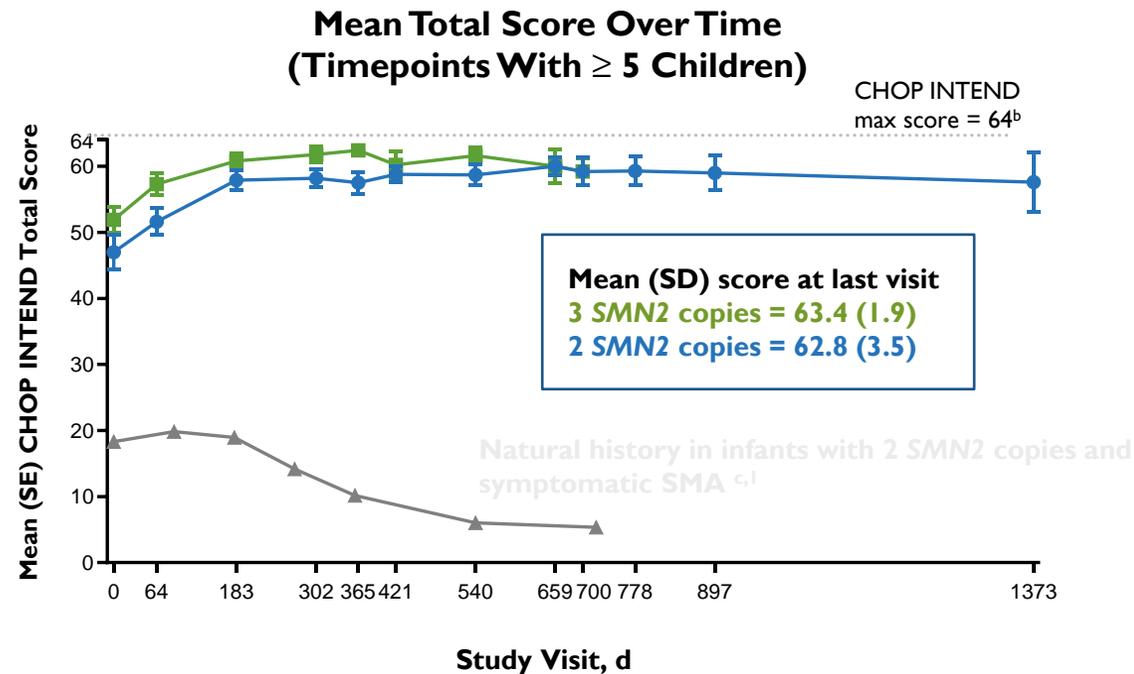


- Un bambino in più è riuscito a camminare da solo nel periodo dal 9 febbraio 2020 e del 15 febbraio 2021.
- Non c'è stata alcuna perdita di pietre miliari motorie importanti.

Spinraza nel presintomatico: dai trials alla real-world

Analisi intermedia a 4.9 anni dello studio NURTURE

I punteggio medio è aumentato costantemente rispetto al basale prima di stabilizzarsi attorno al punteggio massimo di 64.



10	10	10	10	10	9	7	5	5				
15	15	15	15	15	15	15	15	12	9	8	6	5

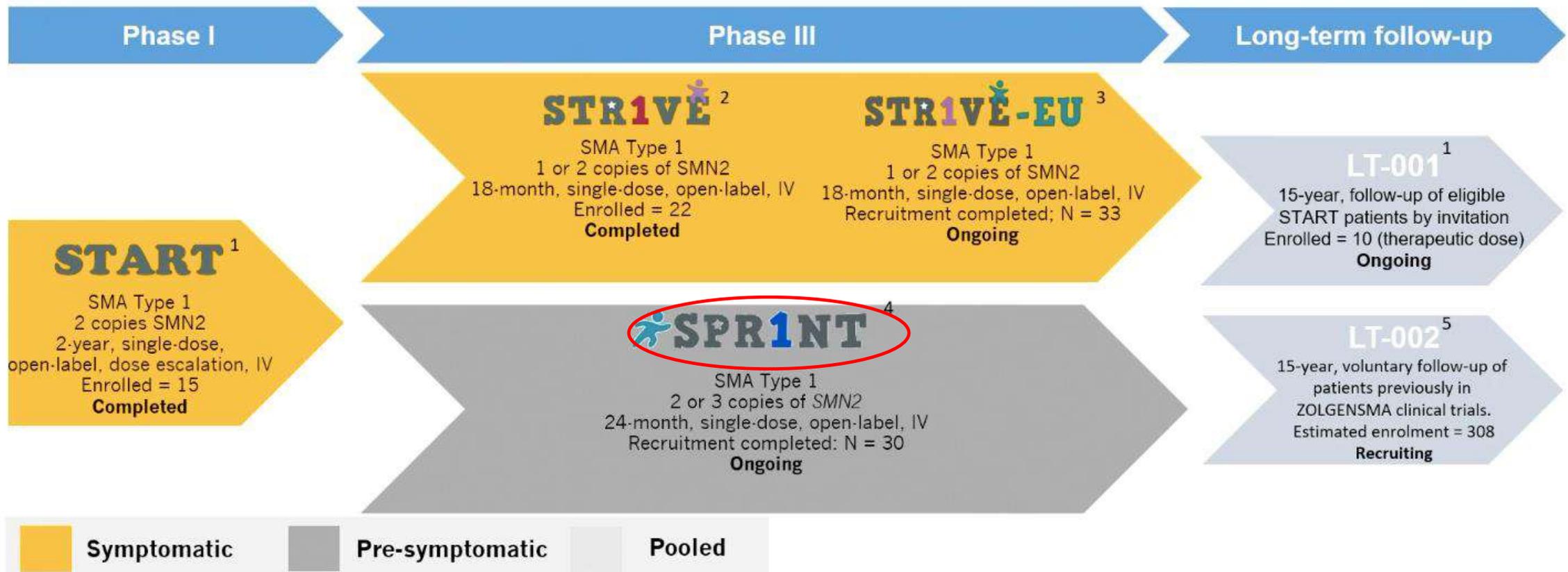
Nusinersen è stato ben tollerato, senza nuovi problemi di sicurezza identificati in 3,9-5,7 anni di follow-up

AE, n (%)	Total; N = 25
Any AE	25 (100)
Mild	6 (24)
Moderate	13 (52)
Severe	6 (24)
Serious AE ^a	12 (48)
AE leading to treatment discontinuation or study withdrawal	0
Serious AE related to study drug	0
AE related to study drug ^b	0
AE possibly related to study drug ^b	10 (40)

- Lumbar puncture was generally well tolerated
- There were no cases of meningitis, hydrocephalus, or renal/liver failure reported
- No clinically relevant trends related to nusinersen in hematology, blood chemistry, urinalysis, coagulation, vital signs, or ECGs

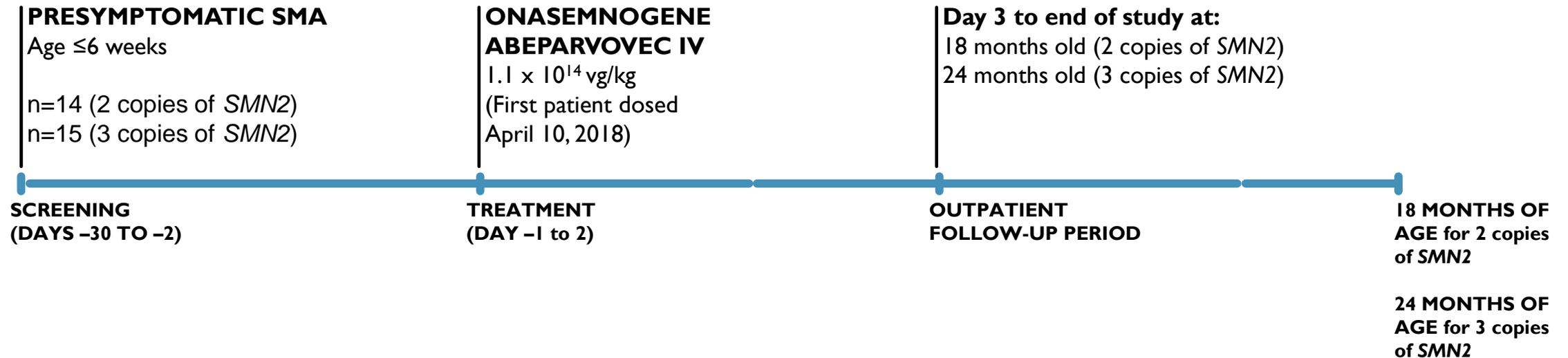
AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; NURTURE study interim analysis data cutoff date: 15 February 2021. ^aSerious AEs were tendon disorder, dehydration (n = 1); bronchitis, choking, pneumonia, medical device change, tonsillectomy (n = 1); pneumonia, tonsillectomy (n = 1); upper respiratory tract infection, diarrhea (n = 1); mycoplasmal pneumonia (n = 1); viral upper respiratory tract infection (n = 1); postlumbar puncture syndrome, abdominal distention, respiratory distress, dehydration, enterovirus infection, corona virus infection (confirmed not COVID-19), respiratory syncytial virus bronchiolitis, bacterial pneumonia, acute respiratory failure, respiratory failure, tachycardia, viral gastroenteritis, pneumonia, feeding disorder, choking (n = 1); respiratory distress, respiratory syncytial virus bronchiolitis, pneumonia aspiration, pneumonia, influenza A virus positive, respiratory failure, respirovirus positive test (n = 1); failure to thrive (n = 1); urinary tract infection (n = 1); respiratory syncytial virus infection (n = 1); pyrexia, pneumococcal pneumonia, pneumonia, pseudomonal pneumonia, upper respiratory tract infection (n = 1). ^bAssessed by the Investigator.

TERAPIA GENICA: STUDI CLINICI



SPRINT: PAZIENTI PRESINTOMATICI

SprInt è uno studio multicentrico di fase 3 mirato alla valutazione della sicurezza e dell'efficacia di una singola dose di onasemnogene abeparvovec come trattamento della SMA presintomatica con 2 o 3 copie di SMN2



IV, intravenous; SMA, spinal muscular atrophy; SMN, survival motor neuron; vg/kg, vector genomes per kilogram.

1. Strauss et al. Presentation at the 2021 EAN European Academy of Neurology Conference (June 19–22 2021; 2 copies SMN2); 2. Strauss et al. Poster presentation at the 2021 MDA Clinical and Scientific Conference (March 15–18 2021; 3 copies SMN2); 3. ClinicalTrials.gov. NCT03505099. Accessed: September 2021.

SPRINT: 2 COORTI DI PAZIENTI E OBIETTIVI PRIMARI

Coorte 1

14 PAZIENTI

2 copie di SMN2



14 PAZIENTI SU 14

liberi da eventi

Seduta
indipendente
per ≥ 30
secondi a 18
mesi di età

Coorte 2

15 PAZIENTI

3 copie di SMN2

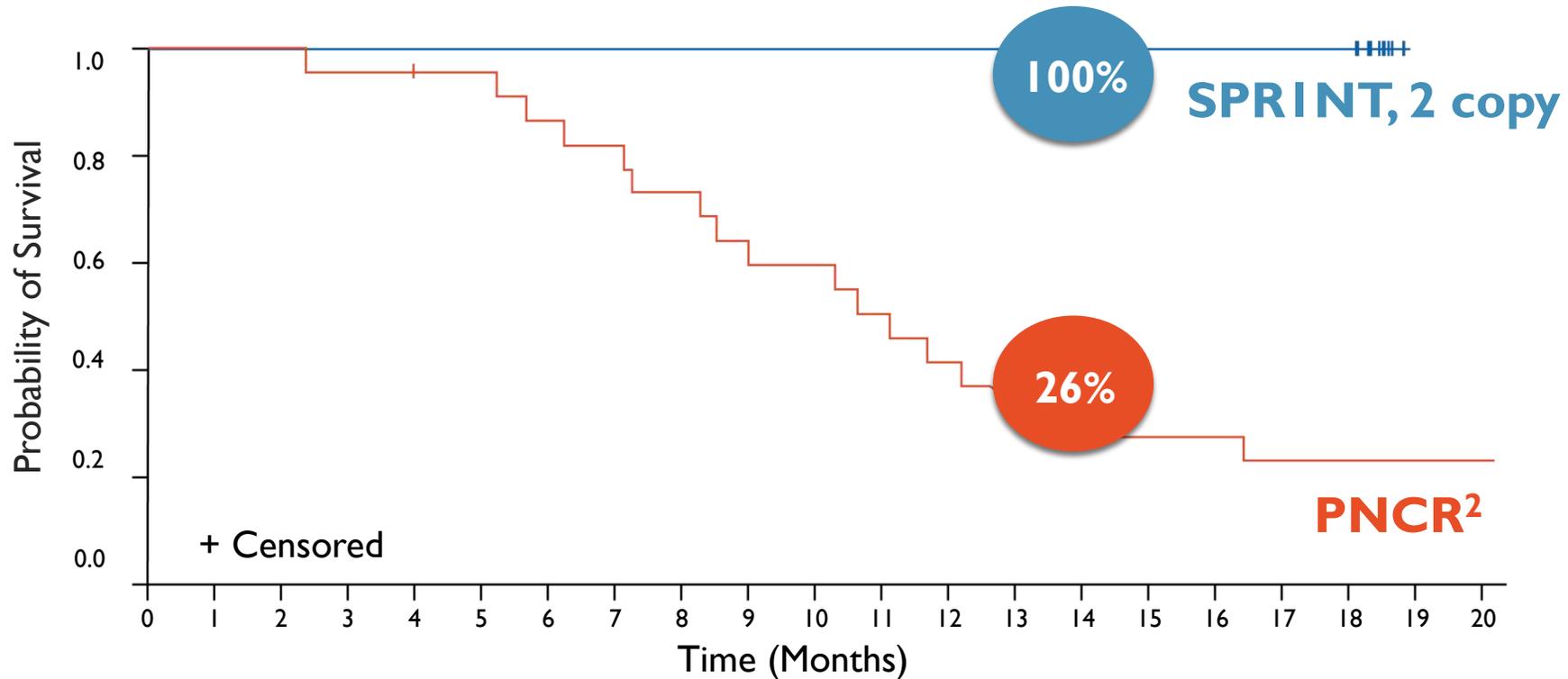


15 PAZIENTI SU 15

liberi da eventi

In piedi
senza
supporto
 ≥ 3 secondi
a 24 mesi di
età

BAMBINI CON 2 COPIE DI SMN2



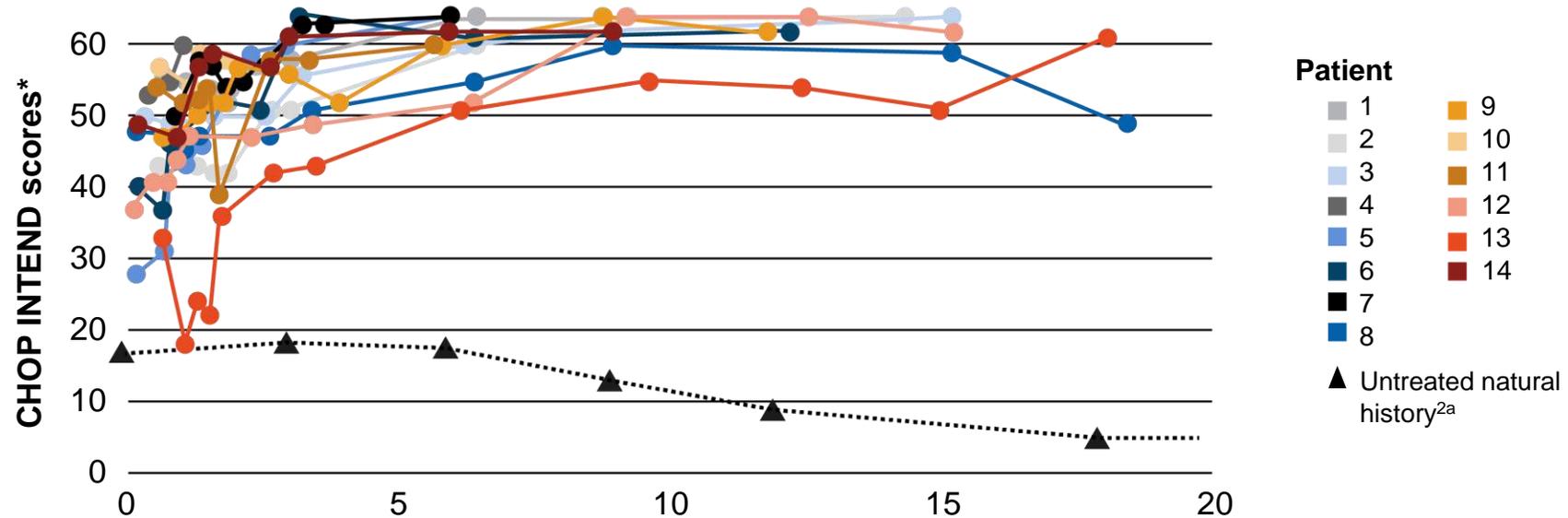
OA SMN2 Copies	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	0		
PNCR	23	23	23	22	21	21	19	18	16	14	13	11	9	8	6	6	6	5	5	5	5

Tutti i pazienti erano vivi e privi di ventilazione permanente a 14 mesi di età a questo endpoint secondario (contro il 26% dei pazienti in PNCR; p<0,0001).

^aEvent is defined as death or the need for permanent ventilation.

OA, onasemnogene abeparovvec; PNCR, Pediatric Neuromuscular Clinical Research; SMN2, survival motor neuron 2 gene. 1. Strauss et al. Presentation at the 2021 EAN European Academy of Neurology Conference (June 19–22 2021; 2 copies SMN2); 2. Finkel RS, et al. *Neurology*. 2014;83:810–7.

SPRINT: CHOP INTEND IN BAMBINI CON 2 COPIE DI SMN2



**Il 100% dei pazienti (14/14) ha ottenuto un punteggio CHOP INTEND di $\geq 58\%$ punti entro la fine dello studio.
I pazienti con SMA di tipo I non trattati quasi mai raggiungono/mantengono un punteggio CHOP INTEND $\geq 40,2$**

^aNatural history data from NeuroNEXT prospective natural history study in SMA infants with two copies of *SMN2*.

CHOP INTEND, Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; NeuroNEXT, National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials; SMA, spinal muscular atrophy; *SMN2*, survival motor neuron 2 gene.

1. Strauss et al. Presentation at the 2021 EAN European Academy of Neurology Conference (June 19–22 2021; 2 copies *SMN2*); 2. Kolb SJ, et al. *Ann Neurol.* 2017;82:883–891.

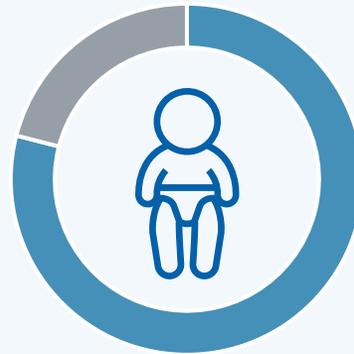
SPRINT: PIETRE MILIARI MOTORIE NEI BAMBINI CON 2 COPIE DI SMN2 ALLA FINE DELLO STUDIO



100%

14 pazienti su 14 hanno raggiunto l'endpoint primario della **posizione seduta indipendente per 30 secondi**

11 pazienti su 14 (78,6%) hanno raggiunto questo traguardo entro la normale finestra di sviluppo



79%

11 su 14 pazienti hanno raggiunto la tappa motoria di **stare in piedi da soli per ≥ 3 secondi**

7 pazienti su 11 (63,6%) hanno raggiunto questo traguardo entro la normale finestra di sviluppo



64%

9 su 14 pazienti hanno raggiunto la tappa motoria di **camminare da soli**

5 pazienti su 9 (55,6%) hanno raggiunto questo traguardo entro la normale finestra di sviluppo

^aBayley-III item #26; ^bAccording to the WHO MGRS windows for normal development, the 99th percentile (i.e., upper bound of normal development window) of each milestone is: sitting without support – 279 days, standing alone - 514 days, walking alone - 534 days; ^cBayley-III item #40;

^dBayley-III item #43.

SMN2, survival motor neuron 2 gene; WHO, World Health Organization; WHO MGRS, WHO Multicentre Growth Reference Study.

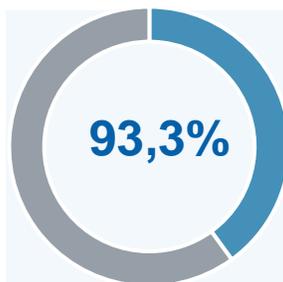
I. Strauss et al. Presentation at the 2021 EAN European Academy of Neurology Conference (June 19–22 2021; 2 copies SMN2).

SPRINT: PIETRE MILIARI MOTORIE NEI BAMBINI CON 3 COPIE DI SMN2 RAGGIUNTE



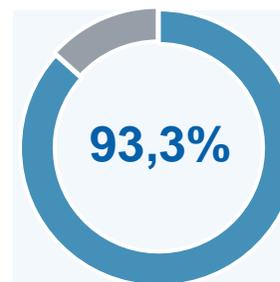
Tutti i 15 pazienti hanno raggiunto l'esito primario di efficacia di stare in piedi da soli

- 93,3 % raggiunto entro la tipica finestra di sviluppo di 16,9 mesi (OMS-MGRS 99° percentile)



14 pazienti su 15 hanno raggiunto il traguardo motorio di camminare da soli

- 73,3 % raggiunto entro la finestra di sviluppo tipica di 17,6 mesi



14 pazienti su 15 hanno raggiunto il traguardo motorio della seduta indipendente per ≥30 secondi

- 73% entro la tipica finestra di sviluppo di 9,2 mesi (OMS-MGRS 99° percentile)

^aBayley Scales gross motor subtest Item #40; ^bData cutoff: June 11, 2020; ^cBayley Scales gross motor subtest Item #43; ^dBayley Scales gross motor subtest Item #26.

SMN, survival motor neuron; WHO-MGRS, World Health Organization Multicentre Growth Reference Study.

1. Strauss et al. Poster presentation at the 2022 MDA Clinical and Scientific Conference (March 15–18 2022; 3 copies SMN2); 2. de Onis M, et al. *Public Health Nutr.* 2006;9:942–7.

SICUREZZA IN BAMBINI CON 2 E 3 COPIE DI SMN2

2 copies of SMN2 (n=14)

Experienced ≥ 1 AE, n (%)	14 (100)
TEAEs, n (%)	10 (71)
Serious TEAEs, n (%)	5 (35.7)

	All patients (N=15)		
	Event (n)	Patients (n)	%
Patients with at least 1 AE	166	15	100
AEs related to study treatment	35	8	53.3
Serious AEs	3	3	20.0
Serious AEs related to study treatment	0	0	0
Deaths	0	0	0

AE, adverse event.



- Non ci sono state segnalazioni di effetti avversi gravi correlati al trattamento in studio
- Non sono stati segnalati decessi

AE, adverse event; SMN, survival motor neuron; TEAE, treatment-emergent adverse event.

I. Strauss et al. Presentation at the 2021 EAN European Academy of Neurology Conference (June 19–22 2021; 2 copies SMN2)

RESEARCH

Open Access



Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years

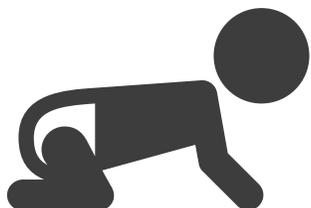
Katharina Vill^{1†} , Oliver Schwartz^{2†}, Astrid Blaschek¹, Dieter Gläser³, Uta Nennstiel⁴, Brunhilde Wirth⁵, Siegfried Burggraf⁶, Wulf Röschinger⁶, Marc Becker⁶, Ludwig Czibere⁶, Jürgen Durner^{6,7}, Katja Eggermann⁸, Bernhard Olgemöller⁹, Erik Harms¹⁰, Ulrike Schara¹¹, Heike Kölbel^{11†} and Wolfgang Müller-Felber^{1†}

SCREENING NEONATALE (NBS): L'ESPERIENZA TEDESCA

SCREENING NEONATALE (NBS): L'ESPERIENZA TEDESCCA

- Identificazione di delezione di SMN1 alla nascita con un metodo accurato e sensibile
- Tutte le delezioni identificate sono state confermate con un'altra metodica (MLPA)

Gennaio
2018 -
Gennaio
2020



Neonati screenati	N = 297.163
<i>Delezioni in SMN1</i>	n = 43
2 SMN2 copie	n = 17 (39,5%)
3 SMN2 copie	n = 10 (23%)
≥4 SMN2 copie	n = 16 (37%)

Prevalenza
alla nascita:
1:6910

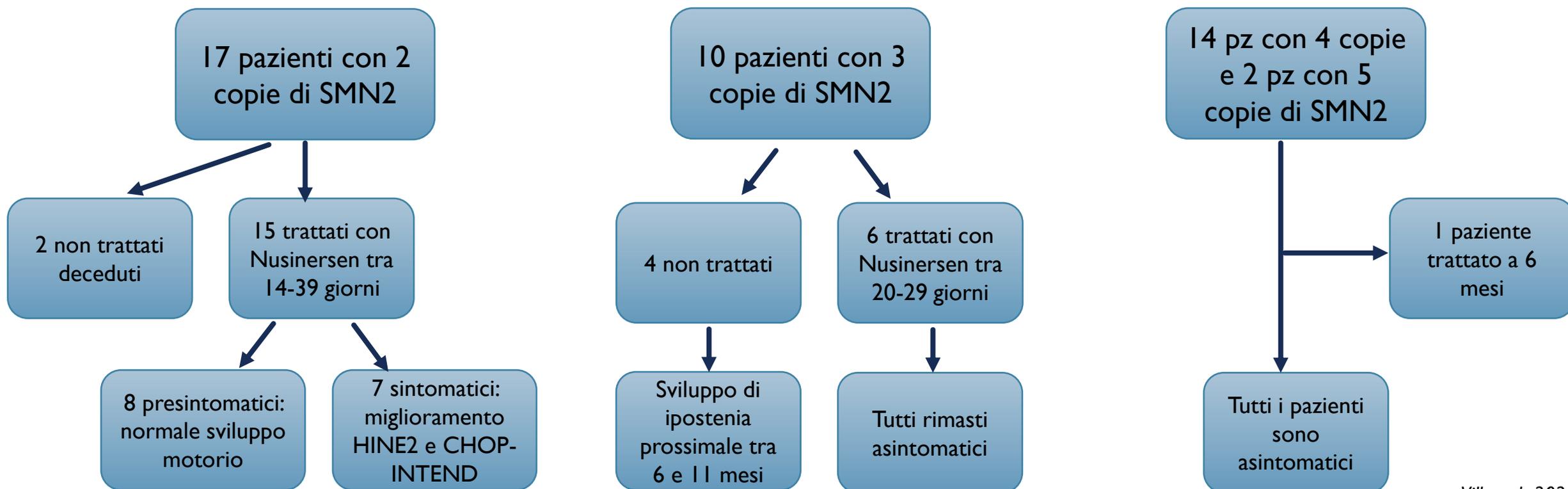
Trattamento
immediato

→ Sorveglianza attiva

Nessun caso di SMA è stato mancato allo screening neonatale

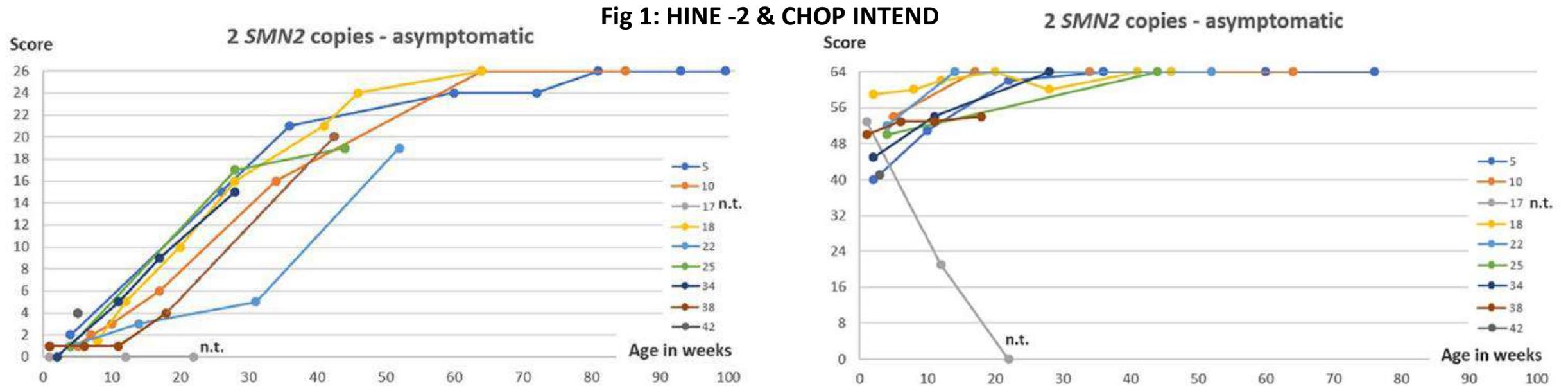
SCREENING NEONATALE (NBS): L'ESPERIENZA TEDESCCA

- Identificati 43 pazienti affetti da SMA, nessuna diagnosi è stata “mancata”
- Nessun bambino ha mostrato segni di insufficienza bulbare o respiratoria alla nascita



15/17 bambini con 2 copie SMN2 sono stati trattati con Nusinersen di età compresa tra 14 e 39 giorni

8/17 bambini, considerati presintomatici, sono rimasti finora privi di sintomi e hanno raggiunto normali traguardi motori

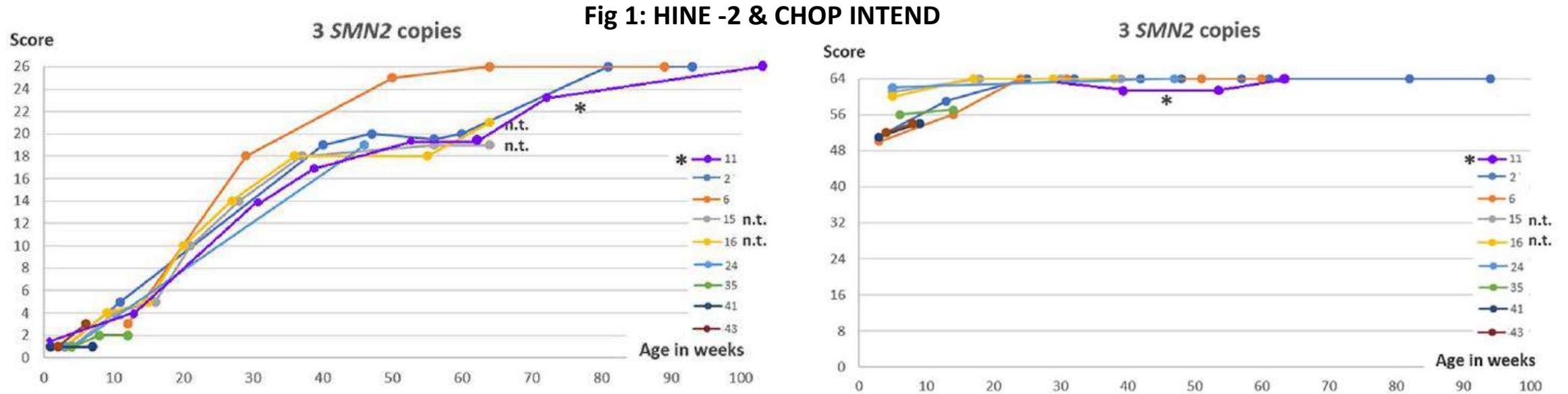


Course of HINE-2 and CHOP INTEND with increasing age. n.t. = not treated. * Pat 11, symptomatic age 8 months, treated from the age of 10 months

Nessun coinvolgimento respiratorio si è verificato in nessun paziente trattato precocemente con 2 copie di SMN2 e nessun bambino ha sviluppato complicazioni ortopediche come scoliosi o contratture, o alimentazione mediante sondino gastrico

6/10 bambini con 3 copie di SMN2 sono stati trattati con Nusinersen di età compresa tra 20 e 29 giorni

Tutti i bambini trattati con 3 copie di SMN2 sono rimasti asintomatici, per quanto consentito dal periodo di osservazione.
Follow-up mediano: 13 mesi (media 13,2 mesi, range 5–24 mesi)



Course of HINE-2 and CHOP INTEND with increasing age. n.t. = not treated. **Pat 15 and 16, not treated: Further measurements were refused by the parents

Un paziente con lassità articolare ma senza reperti neurofisiologici di SMA ha mostrato un ritardo minimo di raggiungimento di tappe miliari motorie. Tutti gli altri pazienti trattati in questa coorte sono rimasti asintomatici con normali traguardi raggiunti e nessuna manifestazione respiratoria durante il periodo di osservazione

I risultati dello studio sono coerenti con quelli di NURTURE



Risultati



Finestra terapeutica ottimale



2 copie di SMN2



CMAP

- Questo studio mostra che l'identificazione di neonati con SMA infantile porterà a un sostanziale miglioramento dell'esito neurologico se è possibile fornire tempestivamente un farmaco specifico per la SMA.
- Il fatto che tutti i pazienti trattati presintomaticamente, anche con 2 copie di SMN2, abbiano mostrato finora uno sviluppo motorio normale, è un chiaro argomento che la terapia presintomatica può prevenire la morte dei motoneuroni.
- Era anche vero il contrario: tutti i bambini non trattati in questo studio con 2 o 3 copie di SMN2 hanno sviluppato in modo coerente la SMA infantile.
- Una percentuale sostanziale di pazienti con 2 copie di SMN2 ha sviluppato un processo patologico attivo entro pochi giorni dalla nascita.
- Quasi la metà di loro ha mostrato segni di disfunzione del motoneurone nelle prime settimane di vita.
- Questi dati suggeriscono che il valore diagnostico dei CMAP alla prima indagine è altamente rilevante.
- CMAP bassi in un paziente clinicamente asintomatico devono essere considerati un segnale di allarme e il ritardo della terapia non deve essere accettato in nessuna circostanza.
- Sulla base di questi dati dei grafici dell'ampiezza della CMAP ulnare, 1,5 mV potrebbe essere un cut-off più affidabile per escludere con certezza l'insorgenza precoce della malattia.



NBS: LINEE GUIDA DI TRATTAMENTO «CURE SMA 2020»

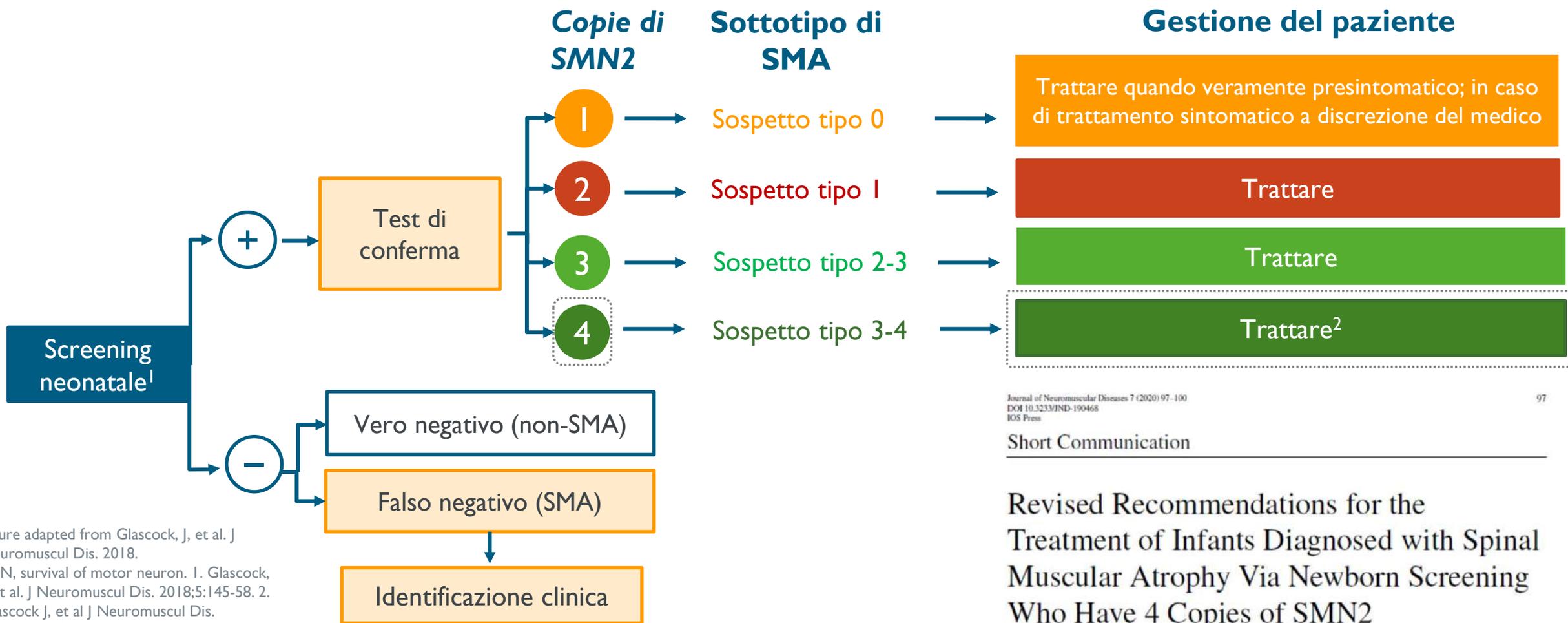


Figure adapted from Glascock, J, et al. J Neuromuscul Dis. 2018. SMN, survival of motor neuron. 1. Glascock, J, et al. J Neuromuscul Dis. 2018;5:145-58. 2. Glascock J, et al J Neuromuscul Dis. 2020;7:97-100.

PARTE PRIMA

Leggi e regolamenti regionali

LEGGE REGIONALE 19 aprile 2021, n. 4

“Screening obbligatorio per l’atrofia muscolare spinale (SMA)”

IL CONSIGLIO REGIONALE HA APPROVATO

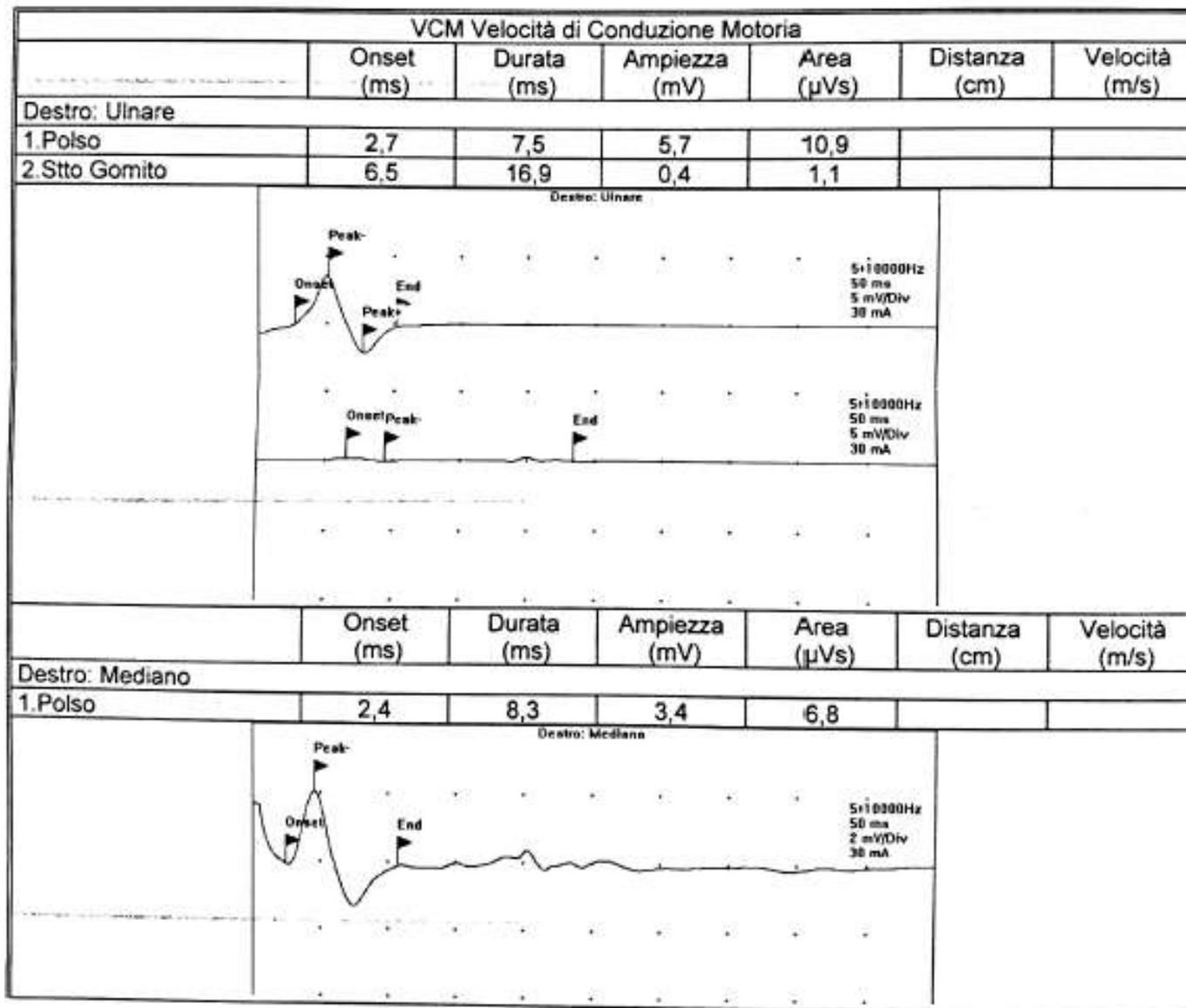
IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA REGIONALE

PROMULGA LA SEGUENTE LEGGE:

Art. 1**Obbligatorietà dello screening neonatale per l’atrofia muscolare spinale**

1. Al fine di garantire la diagnosi precoce in età neonatale e la relativa somministrazione di efficaci terapie farmacologiche, è obbligatorio lo screening per l’atrofia muscolare spinale (SMA), ai sensi della legge 19 agosto 2016, n. 167 (Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie).
2. Per la durata massima di ventiquattro mesi, e in ogni caso sino alla revisione e aggiornamento della lista delle patologie da ricercare attraverso lo screening neonatale, ai sensi dell’articolo 4, comma 2-bis, della l. 167/2016, le disposizioni contenute nella presente legge hanno natura di progetto pilota sperimentale.









Informazioni Paziente

Report generated:

27/06/2022

ID: 000000011
Paziente: Difilippo, Filippo
Data di nascita: 10/06/2022
Età: 0

Provenienza: Neurologia
Medico:
Tecnico neurofisiopatologia: dott. Gaetano Scianatico

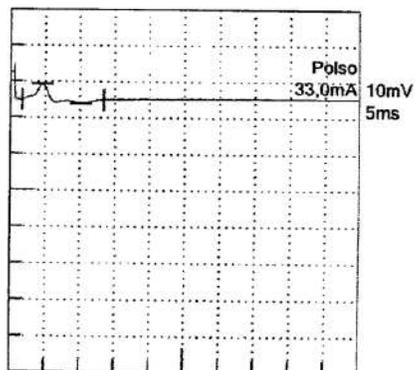
Informazioni Registrazione

Data esame: 27/06/2022
Ora esame: 17:54

Tipo Esame: Elettroencefalografia

NOTE TECNICHE

Valutazione CMAP in pz con delezione bi-allelica del gene SMN1.



Studio Conduzione Motoria

Ulnare		Destro				
Sito	Lat.	Durata	Amp.	Area		
Polso	1,7ms	11,8ms	5,8mV	11,7mVms		
Segmento	Distanza	Intervallo	VCM	VCC	N.D.	Temp.
*Polso	60mm	1,7ms				
Sovragomito-Polso						





GRAZIE