

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE

Riccardo Masson, *Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano*

Evidenza dai trial e dal real world nella pratica farmacologica



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Disclosures

PI di studi clinici farmacologici in SMA per Roche, Biogen, Novartis GT, Scholar Rock

Partecipazione ad advisory boards, simposi, meeting sponsorizzati da Roche, Biogen, Novartis GT

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Clinical trials: specificità rispetto al real world

Pazienti selezionati: criteri di inclusione ed esclusione

Sottopopolazione di pazienti: più rappresentative, meglio responsive, altro

Gruppi di controllo o studi in aperto in confronto con la storia naturale

Monoterapia / terapia combinata non disponibile in real world

Obiettivo primario e obiettivi secondari

Dosaggio della terapia è oggetto di studio

Durata limitata

Risorse maggiori rispetto al real world

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Real world e fenotipi clinici



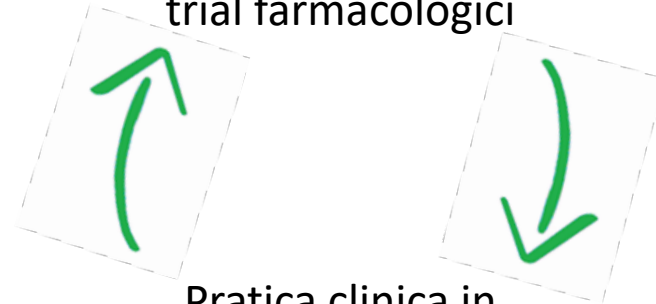
SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Innovazione clinica e applicazione della ricerca farmacologica



Ricerca clinica e
trial farmacologici



Pratica clinica in
real world

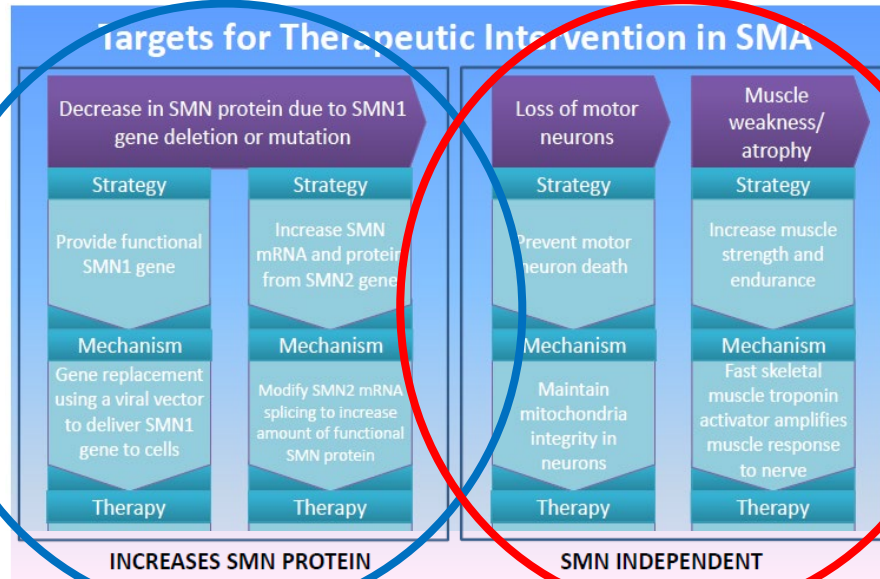
Creare una continuità tra ricerca clinica e pratica clinica

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Terapie farmacologiche

Terapie di prima linea (aumentano la produzione di SMN)



Terapie complementari

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Terapie di prima linea: nusinersen

I trials registrativi ENDEAR e CHERISH hanno dimostrato sicurezza ed efficacia in pazienti SMA infantile onset e later onset. Lo studio SHINE raccoglie i pazienti in follow up a lungo termine. Nusinersen è stato approvato da AIFA in settembre 2017

Studi in corso:

NURTURE: pazienti pre-sintomatici

DEVOTE: nusinersen ad alto dosaggio

RESPOND: terapia combinata, nusinersen dopo onasemnogene abeparvovec

ASCEND: switch terapeutico da risdiplam a nusinersen

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Nusinersen: NURTURE

Ongoing, Phase 2, open-label, multinational, single-arm, ~8-year study to evaluate nusinersen in infants who initiated treatment prior to the onset of clinical symptoms

Criteria di inclusione:

- Età ≤ 6 settimane alla prima dose
- Clinicamente presintomatici
- Diagnosi genetica di SMA 5q
- 2 o 3 copie di *SMN2*
- Ampiezza CMAP ulnare ≥ 1 mV al baseline

Endpoint primario:
sopravvivenza libera da eventi

Kuntz et al, CURE SMA, 2022

25 bambini trattati: nusinersen intratecale 12 mg

- 2 copie *SMN2*, n = 15
- 3 copie *SMN2*, n = 10

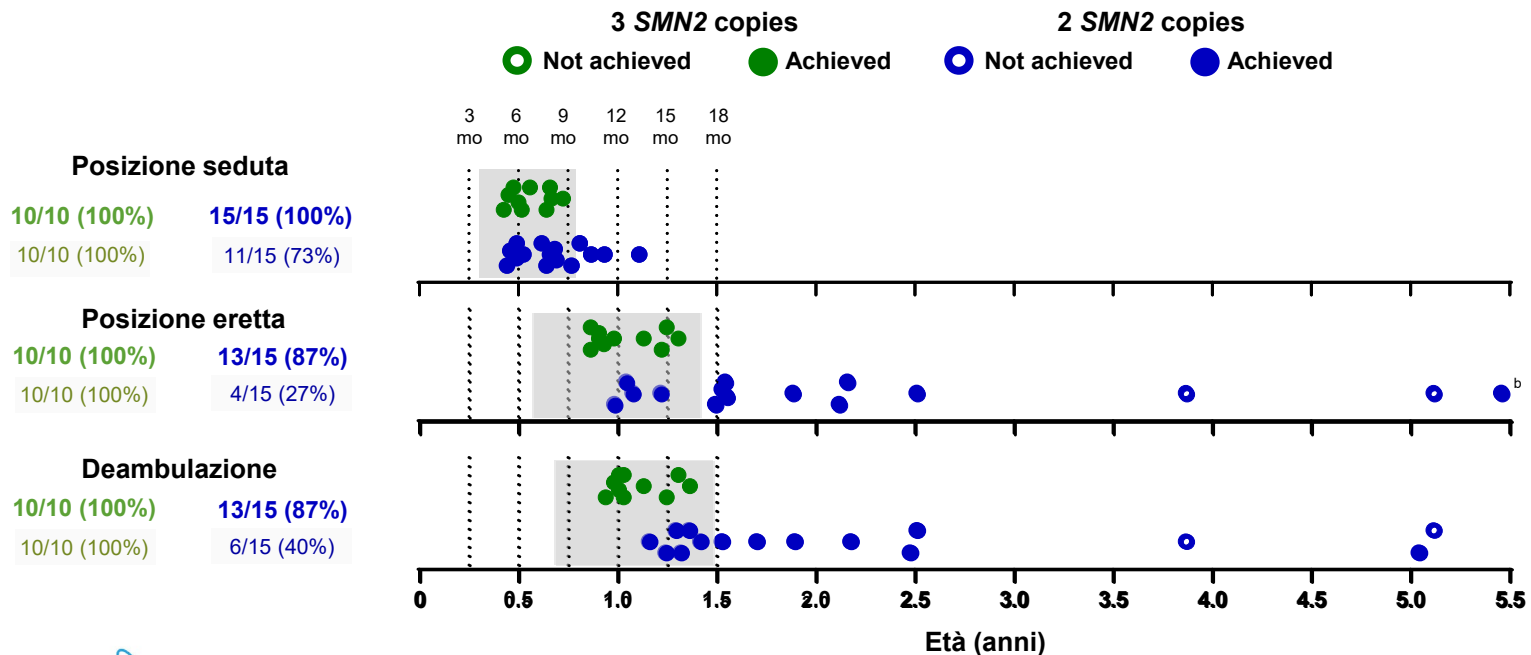
Febbraio 2021 interim analysis
Mediana: 4.9 (range, 3.9–5.7) anni di follow-up

- Mediana dell'età all'ultima visita, 4.9 (range, 3.8–5.5) anni
- Mediana del tempo nello studio, 4.8 (range, 3.7–5.5) anni

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Nusinersen: NURTURE



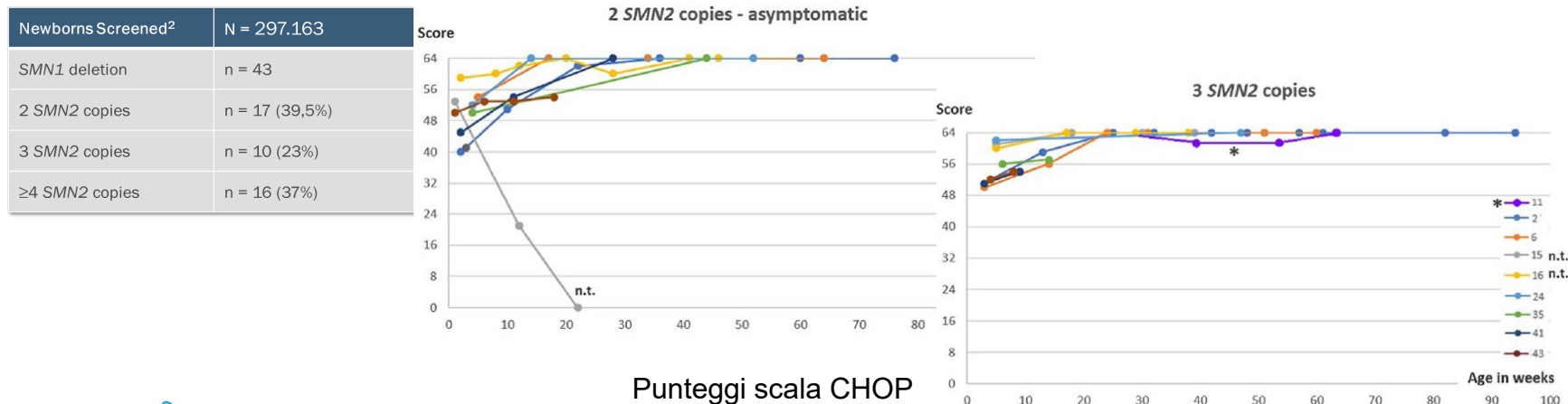
SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Nusinersen: real world

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

Vill et al. Orphanet J Rare Dis 2021

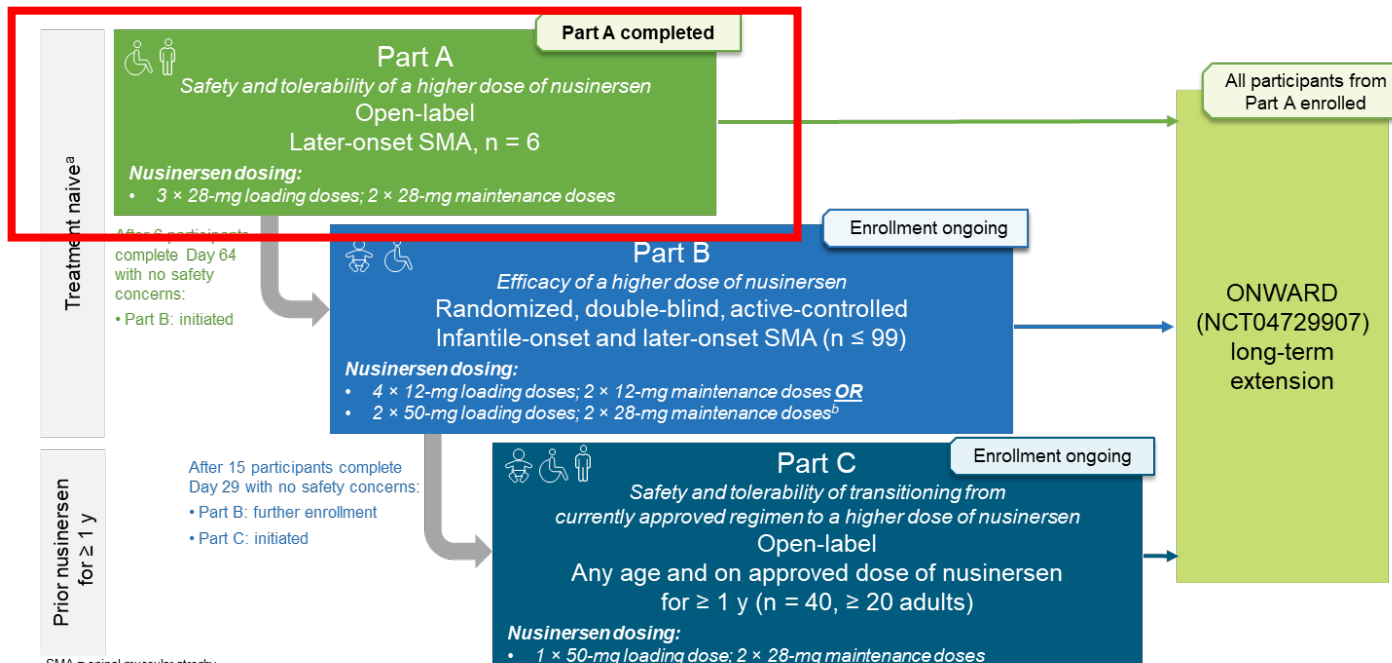


SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Nusinersen: DEVOTE

3-Part DEVOTE Study to Explore Higher Doses of Nusinersen in SMA



Finkel et al, CURE SMA, 2022

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Nusinersen: DEVOTE

Baseline Characteristics	Participants N = 6
Male, n (%)	5 (83)
Age at first screening, range, y	6.1–12.6
Age at SMA symptom onset, range, mo	8–36
Age at SMA diagnosis, range, mo	9–139
SMN2 gene copies, n (%)	
3	3 (50)
4	3 (50)
Wheelchair use at Screening, n (%)	4 (67)
HFMSE score, range	6–63
RULM score, range	7–37

5 / 6 sono stati deambulanti

2 partecipanti hanno perso la deambulazione a 11 e 6 anni

3 partecipanti deambulanti allo screening, con elevati punteggi RULM e HFMSE

1 paziente non deambulante con RULM 7 e HFMSE 6 al baseline

- Alla fine della Parte A, **nessun AEs correlato al farmaco**
- Nessun AEs ha portato all'interruzione del trattamento
- Pazienti 4 e 6 non hanno riportato alcun AEs

- AE più comuni:
 - Cefalea e dolore da procedura (3 eventi ciascuno)
 - Infezioni alte vie respiratorie, vomito, parestesie and deformazione del piede (2 eventi ciascuno)

- Su 30 procedure totali, 7 (23%) si sono associate a ≥ 1 AE considerato correlato alla PL

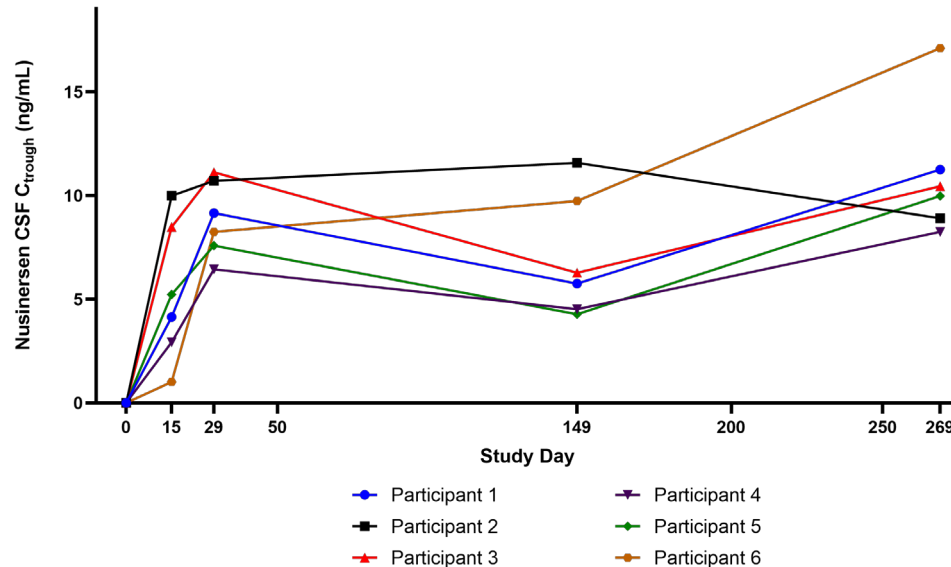


Parametri laboratoristici, segni vitali, obiettività generale e neurologica, ECG e altre indagini non suggeriscono alcun problema di sicurezza nella parte A

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Nusinersen: DEVOTE



- Livelli liquorali di nusinersen aumentano durante la fase di carico
- I valori al Day 269 sono in linea con I valori predetti dal modello di PK per l'alto dosaggio di nusinersen, con valore medio osservato della concentrazione del farmaco di 11 ng/ml
- Al contrario, il modello di PK ricavato dai dati degli altri trials mostrava che il dosaggio di 12 mg al Day 269 portava ad un valore medio di 6 ng/mL

- I pazienti sono rimasti stabili o hanno mostrato alcuni miglioramenti delle funzioni motorie

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



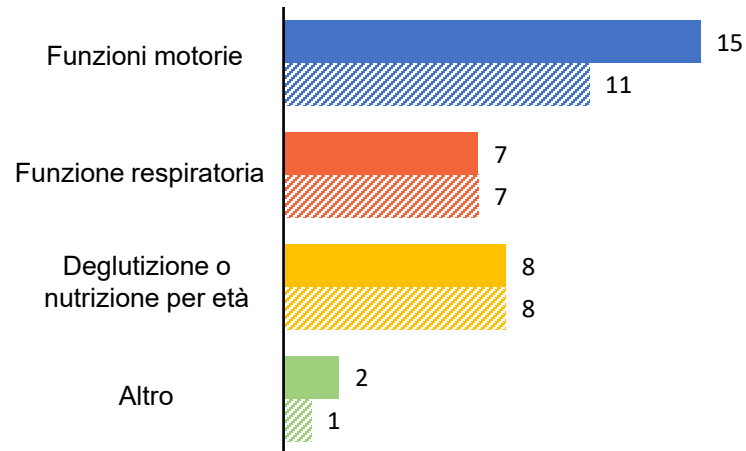
Nusinersen: RESPOND

A Phase 4 Study of Nusinersen Among Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Apeparvovec

Popolazione inclusa

- Et  ≤ 36 mesi alla prima infusione di nusinersen
- SMN2 copy number of ≥ 1
- Onasemnogene abeparvovec almeno 2 mesi prima della prima dose di nusinersen
- Valutati dall'investigator come pazienti con stato clinico sub-ottimale
- Criteri aggiuntivi per i sottogruppi A e B

Stato clinico sub-ottimale



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Nusinersen: RESPOND

Demographics	N = 16
Male, n (%)	10 (63)
Age at SMA symptom onset, median (range), mo	0.9 (0.0–9.0)
Age at SMA diagnosis, median (range), mo	1.6 (0.0–23.0)
Age at onasemnogene abeparvovec dosing, median (range), mo	2.7 (0.7–24.3)
Age at first nusinersen dose, median (range), mo	13.7 (5.2–33.3)

Safety Parameters, n (%)	N = 16
Participant with any AE	8 (50.0)
Post-lumbar puncture syndrome	0
AE related to study drug	1 (6.3)
Serious AE	3 (18.8)
AE leading to study or drug withdrawal	0
Death	0

Disease Characteristics	
2 SMN2 gene copies, n (%)	14 (88)
3 SMN2 gene copies, n (%)	2 (13)
WHO achieved and maintained at Screening, n (%)	
Sitting without support	7 (44)
Standing without support	0
Walking with support	0
Walking without support	0
HINE-2 total score, mean (SD)	7.0 (5.0)
CHOP INTEND total score, median (range)	46.0 (33–64)
CMAP ulnar amplitude (mV), ^c median (range)	0.85 (0.30–5.60)
CMAP peroneal amplitude (mV), ^d median (range)	1.40 (0.10–4.00)

Data cut 15 nov 2021, N = 16
Mediana tempo nello studio 132,5 giorni (1 - 296)

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Nusinersen: real world - EAP (expanded access program)

≈ 800 pazienti SMA 1; tutte le età; non limiti copie SMN2

- 21% < 2 anni
- 75% 2–18 anni
- 4% > 18 anni
- Media 4.5 anni

Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1 A cohort study

Karolina Aragon-Galiniska, MD, Andrea M. Seferian, MD, Aurora Daron, MD, Elena Gargiuri, MD, Carole Vallierot, MD, PhD, Claude Cancès, MD, Juliette Ropars, MD, Mondher Chouhane, MD, Inge Cuspen, MD, PhD, Imelda Hughes, MD, Marjorie Hingworth, MD, Chiara Marini-Bettoia, MD, PhD, Jerome Ramblaud, MD, Jessica Taylor, MD, PhD, Melanie Kroussamy, PhD, Mariacristina Scoto, MD, PhD, Teresa Gidaro, MD, PhD, and Laurent Sevalis, MD, PhD

Neurolog. 2018;91:e1312-e1318. doi:10.1212/WNL.0000000000002821

France: 33 patients

Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function

Marika Pane^{h,1}, Concetta Palermo^{h,1}, Sonia Messina^h, Valeria A Sansone^c, Claudio Bruno^d, Michela Catteruccia^c, Maria Sframeli^b, Emilio Albamonte^b, Marina Pedemonte^d, Adele D'Amico^c, Giorgia Brigati^d, Roberto de Sanctis^a, Giorgia Coratti^a, Simona Lucibello^a, Enrico Bertini^b, Giuseppe Vita^b, Francesco Danilo Tiziano^f, Eugenio Mercuri^{h,a}, On behalf of the Italian EAP working group^g

^aPaediatric Neurology and Centro Clinico Nemo, Catholic University and Policlinico Gemelli, Rome, Italy
^bDepartment of Clinical and Experimental Medicine, University of Medicine and Centro Clinico Nemo, Messina, Italy
^cNeurorehabilitation Unit, Centro Clinico Nemo, Niguarda Hospital, University of Milan, Milano, Italy
^dCenter of Myology and Neurodegenerative Disorders, Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy
^eUnit of Neuromuscular and Neurodegenerative Disorders, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy
^fInstitute of Genomic Medicine, Catholic University, Rome, Italy

Received 24 April 2018; received in revised form 29 May 2018; accepted 30 May 2018

Italy: 104 patients

Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany

Astrid Pechmann^a, Thorsten Langer^a, David Schörling^a, Sabine Stein^a, Sibylle Vogl^a, Ulrike Schanz^a, Heike Köhlbe^b, Oliver Schwarz^c, Andrea Hahn^d, Kesslin Giese^e, Jessika Johansen^f, Jonas Denecke^g, Claudia Weib^h, Manuela Theophilⁱ and Ina Bennd Kirschner^{a*}

^aDepartment of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany
^bDepartment of Neuropediatrics, Children's Hospital 1, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany
^cDepartment of Neuropediatrics, University Children's Hospital Münster, Münster, Germany
^dDepartment of Child Neurology, University Hospital Gießen, Justus-Liebig-University, Gießen, Germany
^eDepartment of Pediatrics, Neuropediatrics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
^fDepartment of Neuropediatrics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
^gDepartment of Pediatrics and Neuropediatrics, DRK Klinikum Westend, Berlin, Germany

Germany 61 patients

RESEARCH PAPER

Nusinersen for SMA: expanded access programme

Michelle A Farrar,^{1,2} Hooi Ling Teoh,^{1,2} Kate A Carey,^{1,2} Anita Cairns,³ Robin Forbes,^{4,5} Karen Herbert,⁶ Sandra Holland,⁷ Kristi J Jones,^{1,7} Manoj P Menezes,^{1,7} Margot Morrison,⁸ Kate Munro,⁹ Daniella Villano,¹ Richard Webster,^{1,7} Ian R Woodcock,^{4,5} Eppie M Yu,^{1,2} Hugo Sampaio,^{1,2} Monique M Ryan^{1,2,4,5,8}

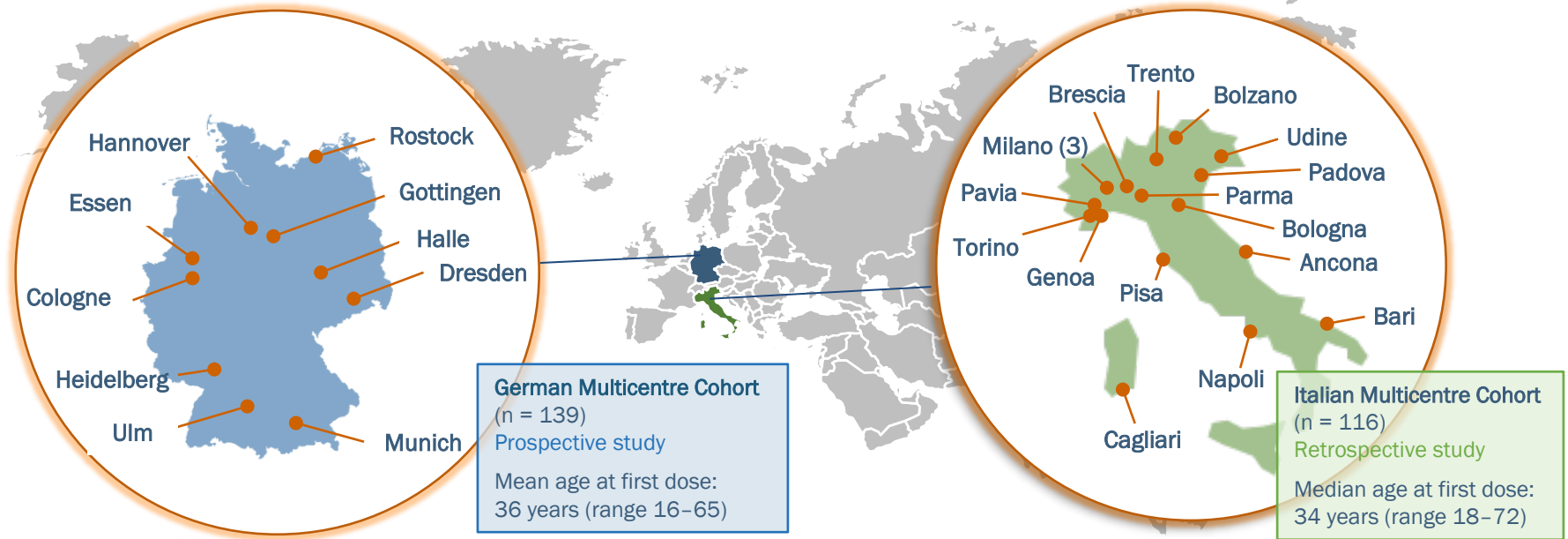


Australia: 16 patients

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Nusinersen: real world - Pazienti Adulti



Hagenacker T, et al. Lancet Neurol. 2020

Maggi L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Terapie di prima linea: risdiplam

I trials registrativi FIREFISH e SUNFISH hanno dimostrato sicurezza ed efficacia in pazienti SMA tipo 1, 2 e 3. Risdiplam è stato approvato da AIFA in giugno 2021

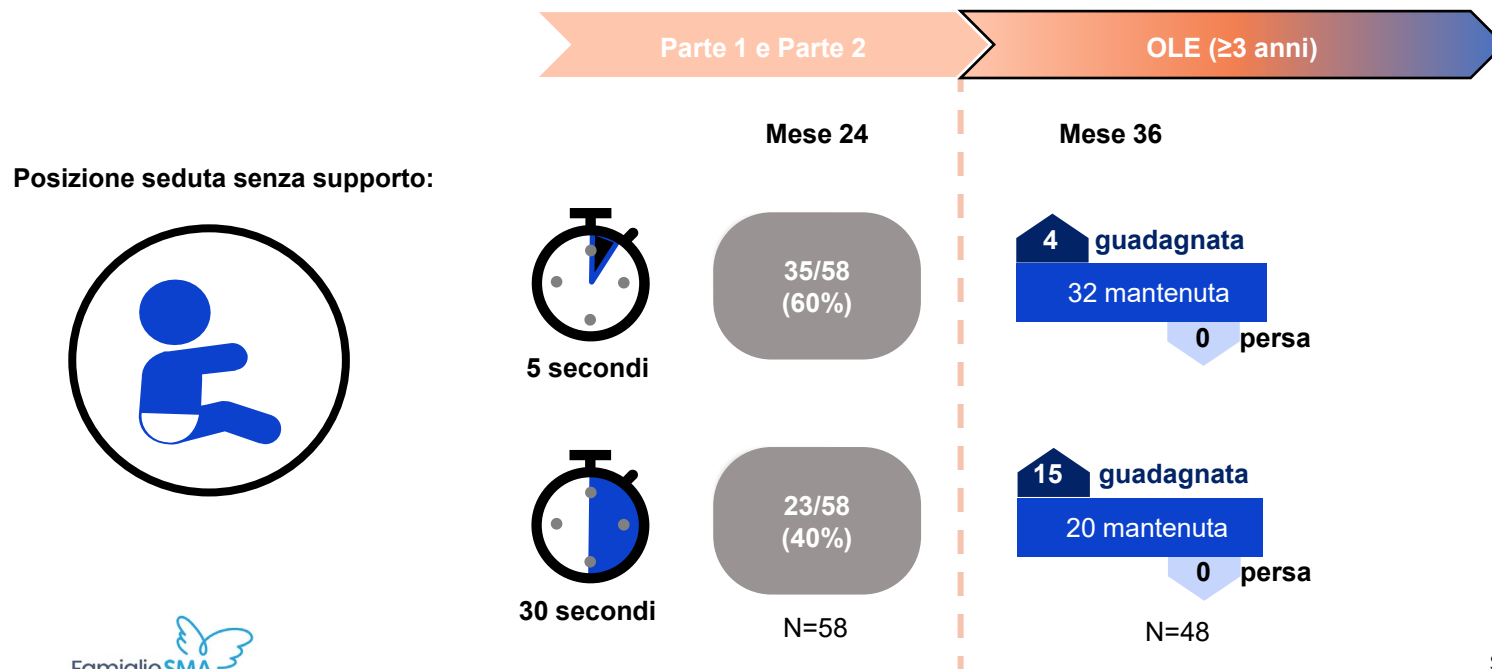
Trial in corso e aggiornamenti:

- FIREFISH:** dati a 3 anni in SMA tipo 1
- SUNFISH:** dati a 3 anni in SMA tipo 2 e 3
- JEWELFISH:** switch terapeutico con passaggio a risdiplam
- RAINBOWFISH:** dati a 12 mesi (5 pazienti)

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



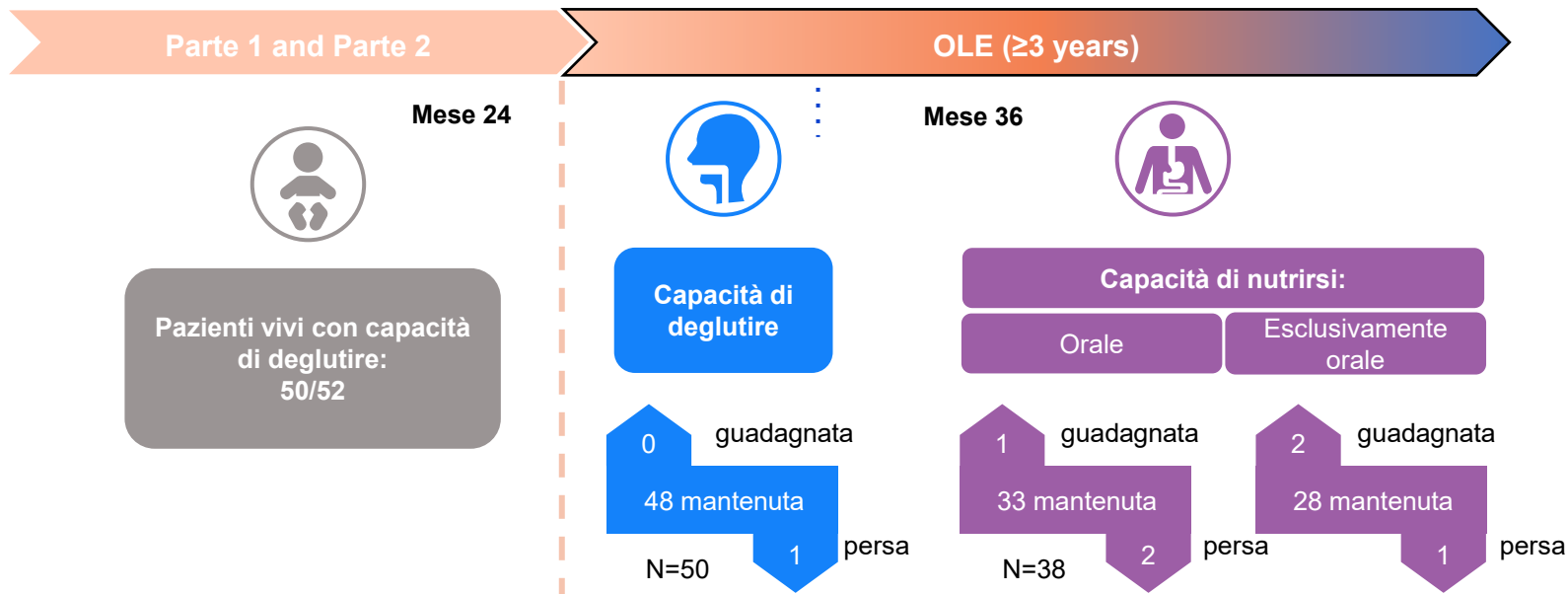
Risdiplam: FIREFISH, dati a 3 anni



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Risdiplam: FIREFISH, dati a 3 anni



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Risdiplam: FIREFISH, dati a 3 anni

		(N=58)
Most common AEs, ≥10 infants, n (number of infants [%])	Pyrexia	35 (60)
	Upper respiratory tract infection	33 (57)
	Pneumonia	25 (43)
	Constipation	15 (26)
	Nasopharyngitis	14 (24)
	Diarrhea	12 (21)
	Rhinitis	11 (19)
	Vomiting	11 (19)
	Cough	10 (17)
Most common SAEs, ≥3 infants, n (number of infants [%])	Pneumonia	21 (36)
	Respiratory distress	6 (10)
	Pneumonia viral	5 (9)
	Acute respiratory failure	3 (5)
	Respiratory failure	3 (5)

A 36 mesi persistono i progressi nell'acquisizione delle funzioni motorie e nella posizione seduta.

La maggior parte dei pazienti mantiene la capacità di deglutire e alimentarsi per via orale.

Profilo di sicurezza favorevole. Non si segnalano AE che abbiano portato a interruzione del trattamento.

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE

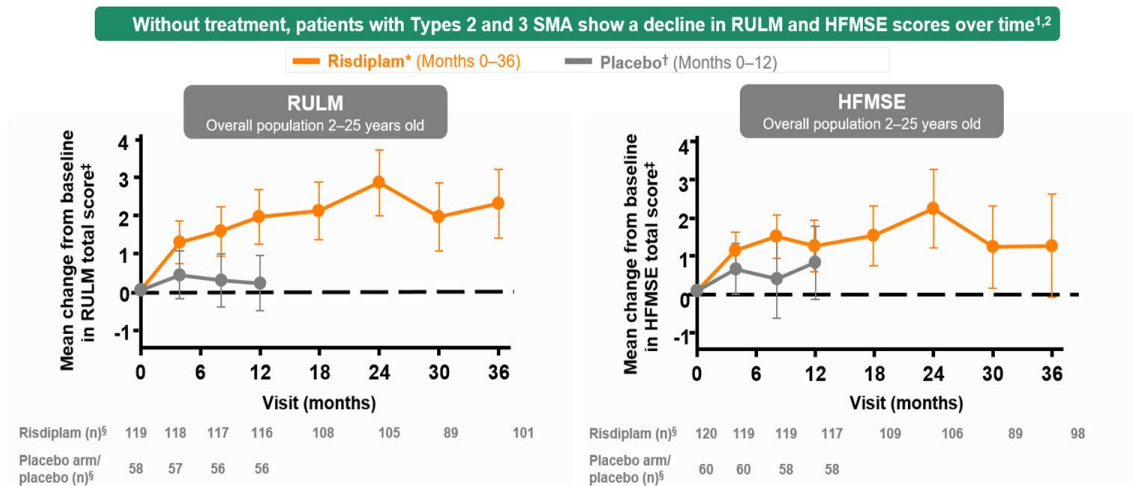


Risdiplam: SUNFISH, dati a 3 anni

Il miglioramento della funzione motoria è mantenuto nel terzo anno (MFM32, HFMSE, RULM)

AEs e SAEs riflettono la malattia sottostante. Nessun evento correlato al farmaco causa interruzione della terapia.

Efficacia e sicurezza a lungo termine in una popolazione eterogenea di pazienti SMA 2-3.

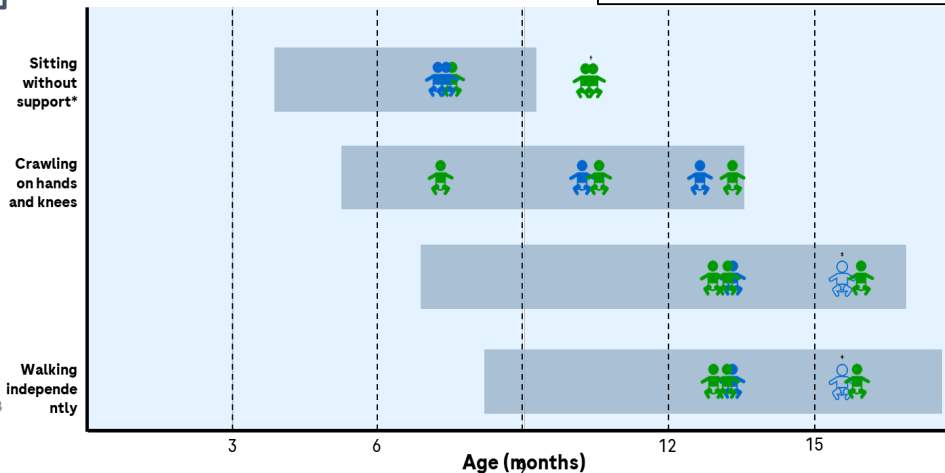
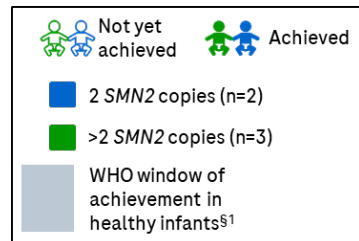
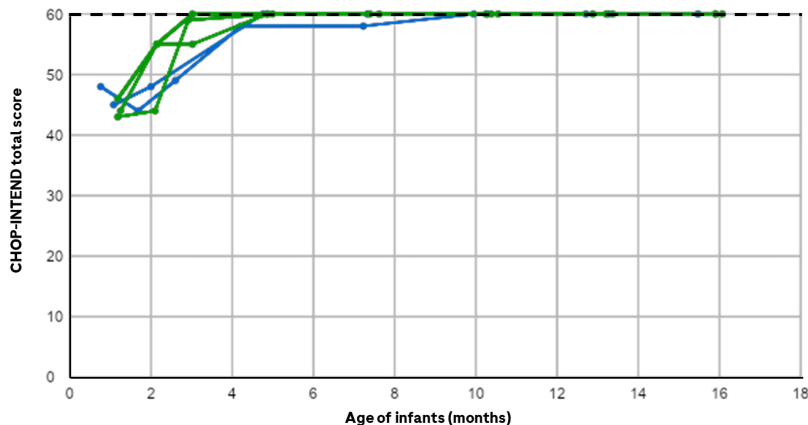


SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Risdiplam: RAINBOWFISH

Pazienti presintomatici, 2 o 3 copie SMN2
 Trattamento < 6 settimane
 Data cut Feb 2021, N = 12
 5 pazienti trattati > 12 mesi
 Profilo di sicurezza in linea con gli altri studi



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Risdiplam: real world

Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany (Hahn et al. Orphanet J Rare Dis 2022)

Pazienti SMA 1 e SMA 2 arruolati nel CUP
 Arruolamento: 03/2020 - 03/2021
 Durata media trattamento:
 SMA 1: 5 ± 2.7 mesi
 SMA 2: 3.4 ± 1.9 mesi

Serious adverse events, n (%)*	SMA1	SMA2	Total
Total number	2 (6.7)	8 (8.0)	10 (7.7)
Gastrointestinal disorders	–	5 (5.0)	5 (3.8)
General disorders and administration site conditions	–	1 (1.0)	1 (0.8)
Infections and infestations	2 (6.7)	2 (2.0)	4 (3.0)

1 interruzione di trattamento per SAE
 AEs: eventi gastrointestinali più frequenti (diarrea)

Table 1 Baseline demographic characteristics, baseline motor function and pre-treatment characteristics

Baseline characteristics	Enrolled patients		Patients treated with risdiplam	
	SMA1	SMA2	SMA1	SMA2
Total number of patients	36	98	31	80
Female/male, n (%)	16/20 (44.4/55.6)	59/39 (60.2/39.8)	14/17 (45.2/54.8)	49/31 (61.3/38.8)
Mean ± SD age at start of enrollment, years	13.1 ± 10.4	27.6 ± 14.1	13.5 ± 11.1	29.0 ± 14.0
Mean ± SD age at SMA onset, years	2.8 ± 2.3	11.3 ± 4.1	2.65 ± 2.18	11.1 ± 4.4
Mean ± SD weight, kg	27.3 ± 11.2*	46.4 ± 19.0	25.8 ± 9.84*	46.3 ± 19.4
Prior therapies				
Nusinersen, n (%)	28 (77.8)	51 (52.0)	23 (74.2)	37 (46.3)
Mean ± SD nusinersen treatment duration, months	31.9 ± 16.6	25.7 ± 11.2*	28.6 ± 15.7	23.9 ± 11.3
Onasemnogene abeparvovec, n (%)	0	0	0	0
No SMA pre-treatment, n (%)	8 (22.2)	47 (48.0)	8 (25.8)	43 (53.8)
Baseline motor function, n (%)				
Current level of function/highest motor function achieved				
Supports head unaided	6 (16.7)/10 (27.8)	33 (33.7)/77 (7.1)	5 (16.1)/7 (22.6)	22 (27.5)/5 (6.3)
Sitting unaided	0/0	41 (41.8)/66 (67.3)	0/0	36 (45.0)/53 (66.3)
Crawls on stomach	0/0	3 (3.1)/17 (24.4)	0/0	3 (3.8)/15 (18.8)
Stands unaided	0/0	0/7 (7.1)	0/0	0/6 (7.5)
Walks unaided	0/0	0/0	0/0	0/0
None of the above	30 (83.3)/26 (72.2)	21 (21.4)/1 (1.0)	26 (83.9)/24 (77.4)	19 (23.8)/1 (1.3)

*2 patients with missing data

SD standard deviation, SMA1 spinal muscular atrophy type 1, SMA2 spinal muscular atrophy type 2

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Risdiplam: real world

An expanded access program of risdiplam for patients with Type 1 or 2 spinal muscular atrophy

(Kwon, Ann Clin Transl Neurol 2022)

Pazienti SMA 1 (73) e SMA 2 (82) arruolati in CUP
Arruolamento: 04/2020 - 05/2021
Durata media trattamento 4.8 mesi
2 SMN2 (67), 3 SMN2 (75), 4 SMN2 (3)

Previous DMT, n (%)	All patients (N = 155)
Treatment naive	26 (16.7)
Nusinersen	101 (65.2)
Onasemnogene abeparovvec	9 (5.8)
Both*	11 (7.1)
Unknown	8 (5.2)

*Patients had received both onasemnogene abeparovvec and nusinersen.

DMT, disease-modifying treatment.

Table 4. Most common AEs and SAEs.*

	All patients (N = 155)
Most common AEs in ≥ 4 patients, n (%)	
Diarrhea	10 (6.5)
Pyrexia	7 (4.5)
Upper respiratory tract infection	5 (3.2)
Abdominal pain	4 (2.6)
Constipation	4 (2.6)
Vomiting	4 (2.6)
Urinary tract infection	4 (2.6)
Dizziness	4 (2.6)
Headache	4 (2.6)
Most common SAEs in ≥ 2 patients, n (%)	
Pneumonia	3 (1.9)
Acute respiratory failure	2 (1.3)
Constipation	2 (1.3)
Deep vein thrombosis	2 (1.3)
Hypokalemia	2 (1.3)

2 interruzioni per AE potenzialmente correlati; nessuna interruzione per SAE.

Age at screening, years	
Mean (SD)	13.0 (10.0)
Median	11.0
Range	0-50
Age group, n (%)	
<2 years	11 (7.1)
≥ 2 and <6 years	29 (18.7)
≥ 6 and < 12 years	43 (27.7)
≥ 12 and < 18 years	30 (19.4)
≥ 18 and < 25 years	19 (12.3)
≥ 25 years	23 (14.8)
Sex, n (%)	
Male	73 (47.1)
Female	82 (52.9)
Race, n (%)	
Asian	3 (1.9)
Black or African American	4 (2.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
White	133 (85.8)
Multiple	4 (2.6)
Unknown	11 (7.1)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	13 (8.4)
Not Hispanic or Latino	125 (80.6)
Not stated	4 (2.6)
Unknown	13 (8.4)

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Terapie di prima linea: onasemnogene abeparvovec

I trials registrativi Strive EU e Strive US hanno dimostrato sicurezza ed efficacia in pazienti SMA early onset. OA è stato approvato da AIFA in marzo 2021.

SPRINT: dati a 24 mesi anni in pazienti presintomatici

	Primary	Secondary
Pazienti pre-sintomatici ≤6 settimane di età 2 o 3 copie di SMN2 CMAP >2 mV al baseline	<ul style="list-style-type: none">Functional independent sitting for ≥30 seconds at any visit up to 18 months of age (Bayley-III item #26)	<ul style="list-style-type: none">Survival at age 14 monthsAbility to maintain weight without feeding support at any visit up to 18 months of age
	<ul style="list-style-type: none">Independent standing for ≥3 seconds at any visit up to age 24 months (Bayley-III item #40)	<ul style="list-style-type: none">Independent walking (≥5 steps) at any visit up to age 24 months (Bayley-III item #43)

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE

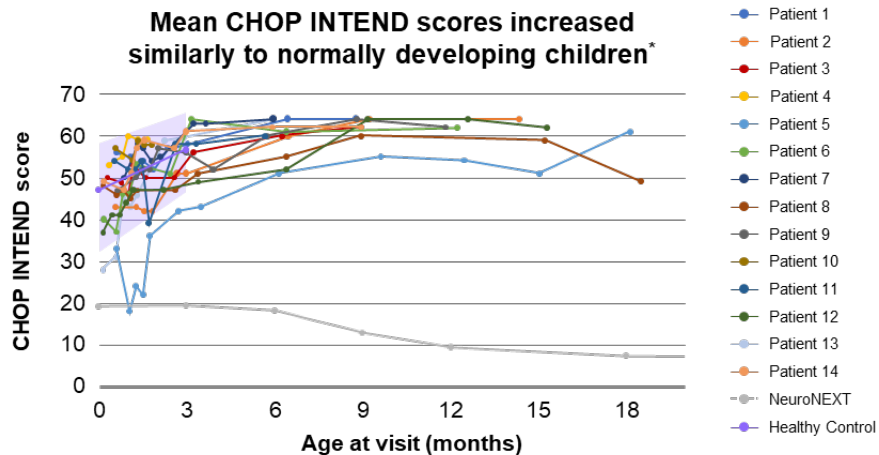


Characteristic	Two copies of <i>SMN2</i> (n=14)	Three copies of <i>SMN2</i> (n=15)
Mean age \pm SD (range) at dosing, days	20.6 \pm 7.9 (8–34)	28.7 \pm 11.7 (9–43)
Mean gestational age at birth (range), weeks	38.2 (36–41) ^c	38.8 (35–41)
Mean age at diagnosis (SD), days	7.2 (4.8)	9.9 (7.69)
Mean weight at baseline (SD), kg	3.6 (0.39)	4.1 (0.53)
Sex, n (%)		
Male	4 (29)	6 (40)
Female	10 (71)	9 (60)
Modality of diagnosis, n (%)		
Prenatal testing	5 (36)	1 (7)
Newborn screening	9 (64)	13 (87)
Other	0	1 (7)

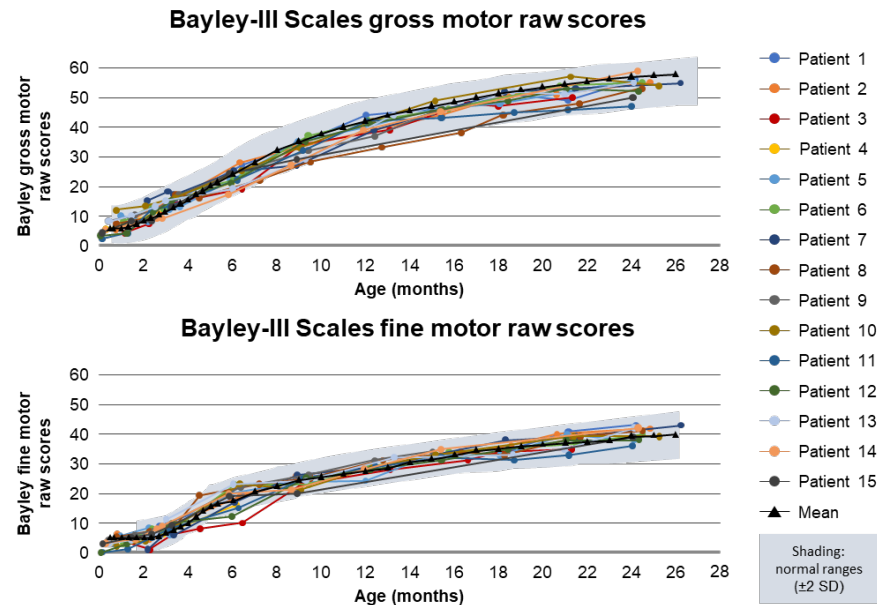
SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Onasemnogene abeparvovec: SPRINT



2 copie di SMN2



3 copie di SMN2

Strauss KA et al. Nature Med. 2022



Onasemnogene abeparvovec: real world

Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study

Weiss et al, 2022

Tipo di studio: studio osservazionale multicentrico basato su protocollo e standardizzato

- N=76 (in 18 Centri in Germania e Austria)
- SMA type: **51 type 1, 19 type 2, 6 presintomatici**
- Copie di SMN2: 2 copie n=50 (66%), 3 copie n=26 (34%)
- Età all'infusione: media 16.8 mesi (range 0.8–59, suddivisione solo per pazienti seguiti al follow up)
- Peso all'infusione: media 9.1 kg (range 4–15)
- Storia di trattamento:
 - 58 pazienti **pre-trattati con nusinersen** per un periodo medio di 12.4 mesi
 - 18 pazienti naïve al trattamento SMA

- Nei bambini ≤ 24 mesi al momento della GRT, incremento alla CHOP INTEND è significativo ($P < 0,0001$)
 1. Nei bambini ≤ 8 mesi ($n=16$), i punteggi sono aumentati di 13.8 punti
 2. Nei bambini tra >8 e ≤ 24 mesi ($n=34$), i punteggi sono aumentati di 7.7 punti
 3. Nei bambini >24 mesi ($n=6$), i punteggi CHOP INTEND non presentavano differenza significativa ($P=1$)
- Follow up tramite HFMSE disponibile per 4 pazienti: tutti migliorati (statisticamente non valutabile)
- 7/16 (44%) pazienti >24 mesi hanno raggiunto almeno una nuova motor milestone
- Nei pazienti presintomatici ($n=6$) e SMA 1 ($n=45$): incremento della CHOP INTEND a tutte le età
- Nei pazienti SMA 2 cambiamento non significativo (media 4.0 punti, $P=0.51$)



Onasemnogene abeparvovec: real world

Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study

Weiss et al, 2022

Eventi avversi:

- Nessuna complicazione acuta si è verificata durante l'infusione di Zolgensma
- 56/76 pazienti (74%) hanno sperimentato AE correlati al trattamento
- 8/76 pazienti (11%) ha presentato un SAE (serious adverse event) correlato al farmaco, il più frequente dei quali è stato lo sviluppo di epatopatia subacuta (7 pazienti, 9%)
- Non si sono verificati episodi di microangiopatia trombotica (TMA)
- Gli AE clinici più comuni sono stati: febbre in 47/76 pazienti (62%) e vomito in 41/76 pazienti (54%)

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Conclusioni

Il panorama delle terapie farmacologiche e della loro applicazione continua ad essere molto dinamico

Non esiste un algoritmo terapeutico né studi di confronto diretti tra terapie

Il profilo di sicurezza dei farmaci è ormai abbastanza conosciuto

Necessario lavoro di confronto tra centri esperti per definire dei protocolli e delle linee guida

GRAZIE per l'ATTENZIONE!!!!!!!!!!!!!!