

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE

Roma 3-4 settembre 2022



Eugenio Mercuri

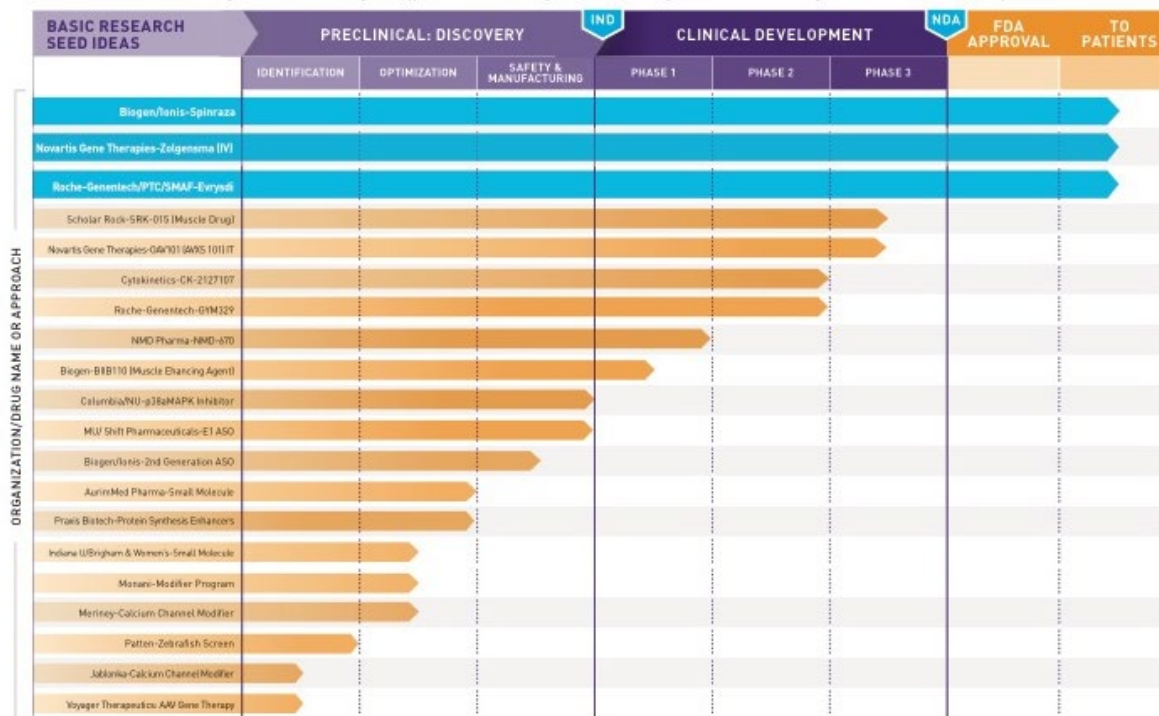
Studi clinici e dati real world, a che punto siamo?

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



SMA DRUG PIPELINE

We're funding and directing research with more breadth and depth than ever before. We know what we need to do to develop and deliver new therapies, which could also work in combination, to reach our goal of treatments for all ages and types. And we're on the verge of further breakthroughs that will continue to change the course of SMA, and eventually lead to a cure.



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



2000-2015

valproato

gabapentin

carnitina

fenilbutirrato


salbutamolo

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE




2000-2015

 valproato

 gabapentin

 carnitina

 fenilbutirrato

salbutamolo

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



2015

salbutamolo

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



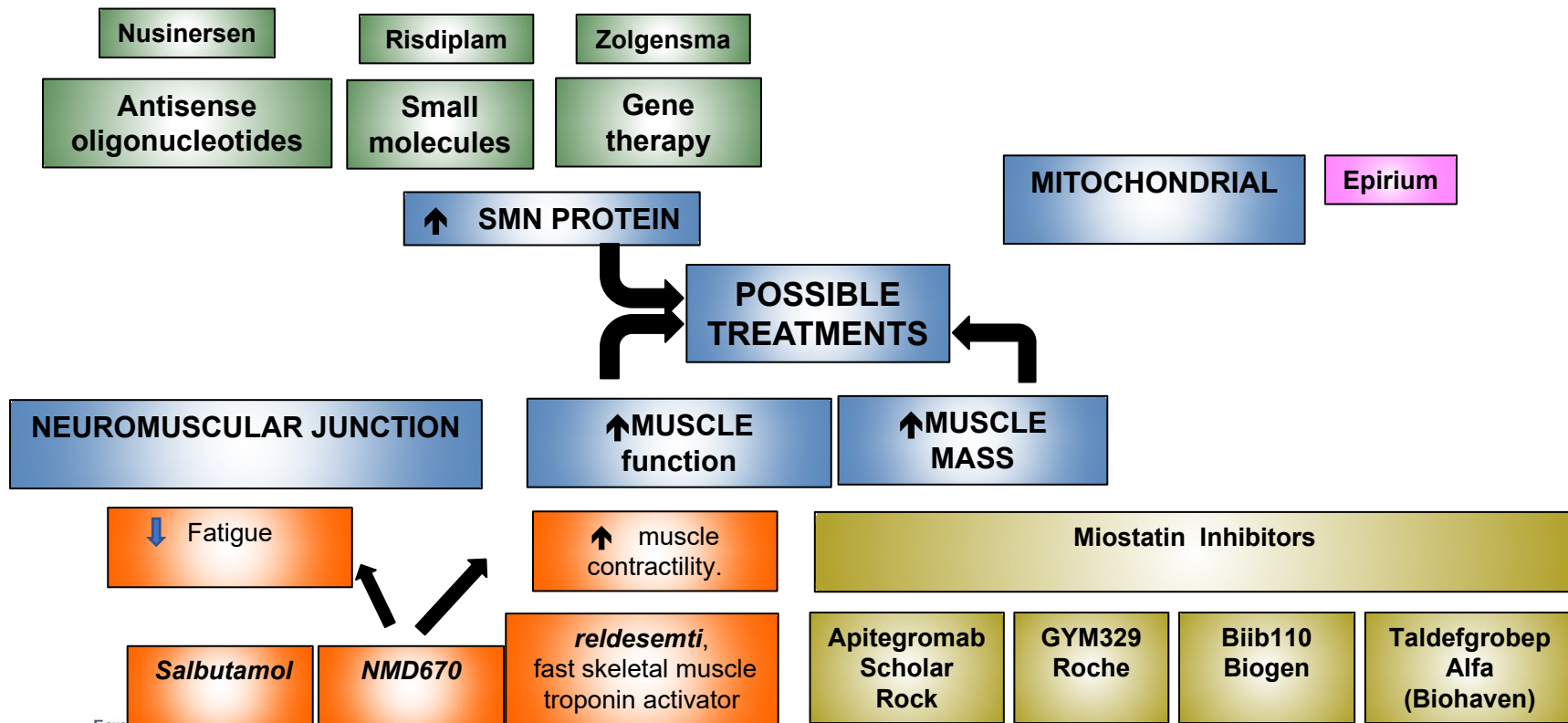
SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



2015

salbutamolo

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE

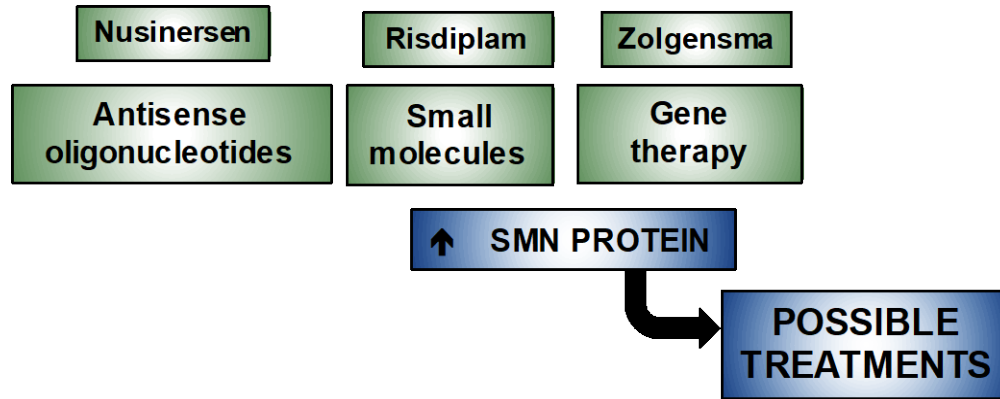


- Cambiare farmaco?
- Combinazioni tra farmaci che aumentano proteina? Benefici o rischi?
- Combinazioni con altri farmaci con meccanismo diverso?

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Disease modifying therapies (farmaci in grado di modificare la malattia)





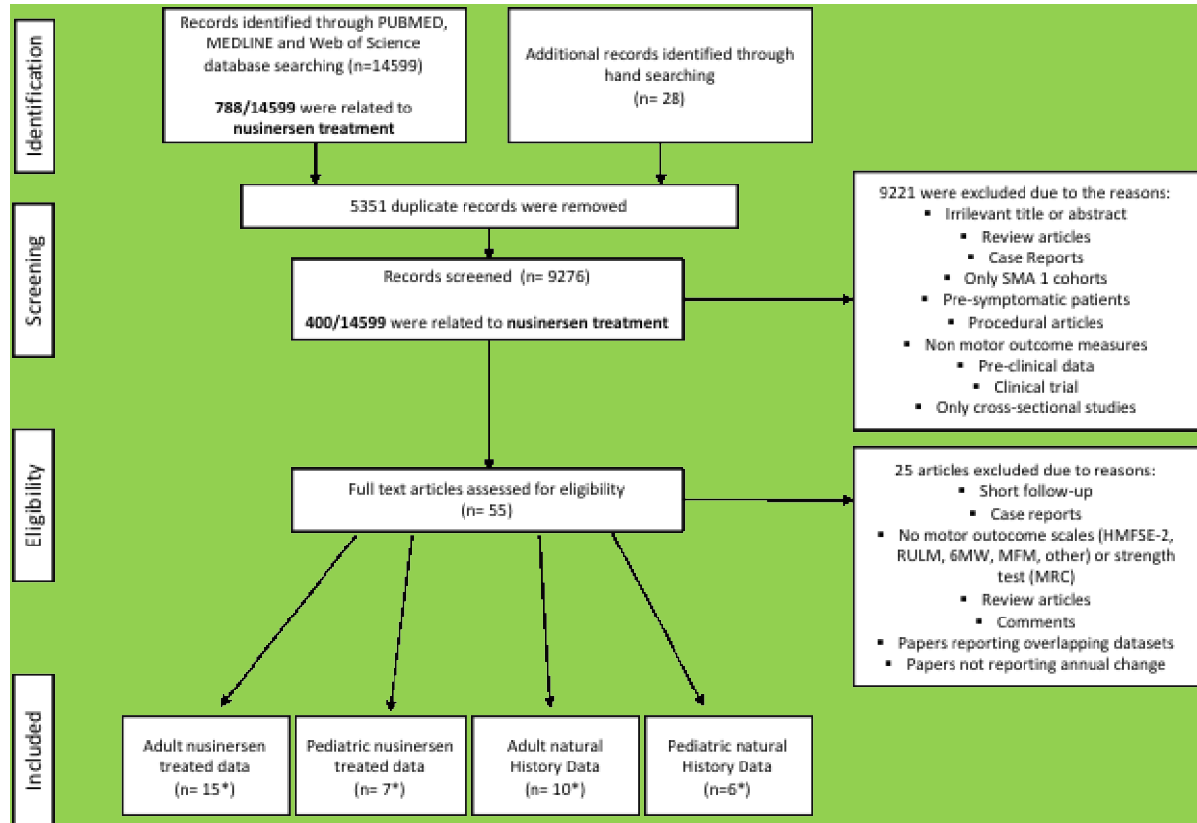
Disease modifying therapies (farmaci in grado di modificare la malattia) : Nusinersen

- Studi completati (ENDEAR, CHERISH; NURTURE)
- Real world data
- Studi in corso/nuovi approcci

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE

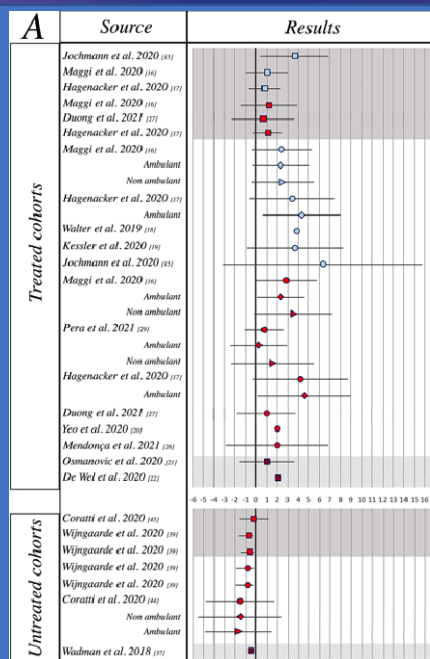


- real world data

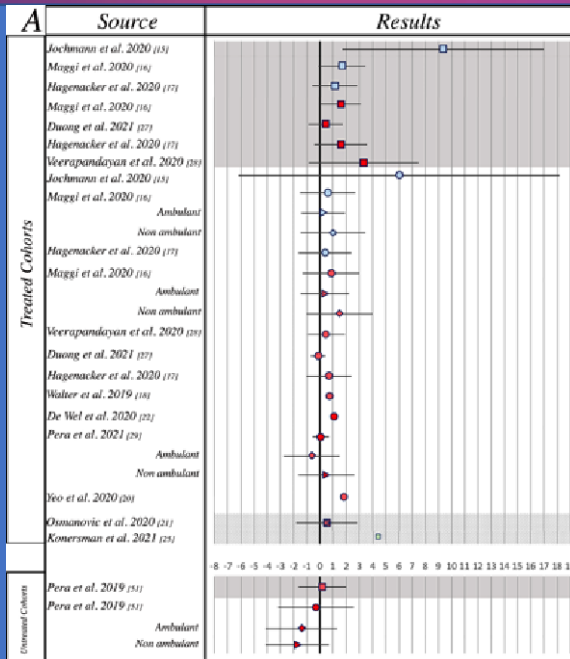


* 6 papers were reporting real-world data from both adult and pediatric population

ADULTI

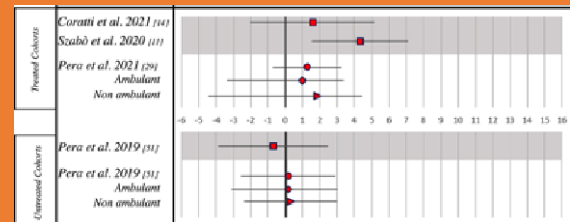
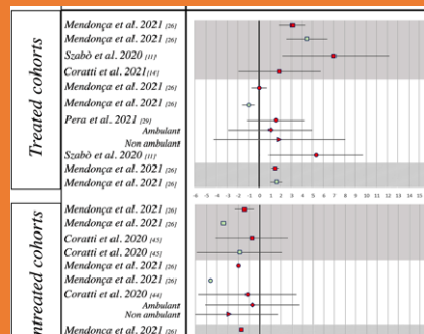


HFMS
E



RULM

BAMBINI



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



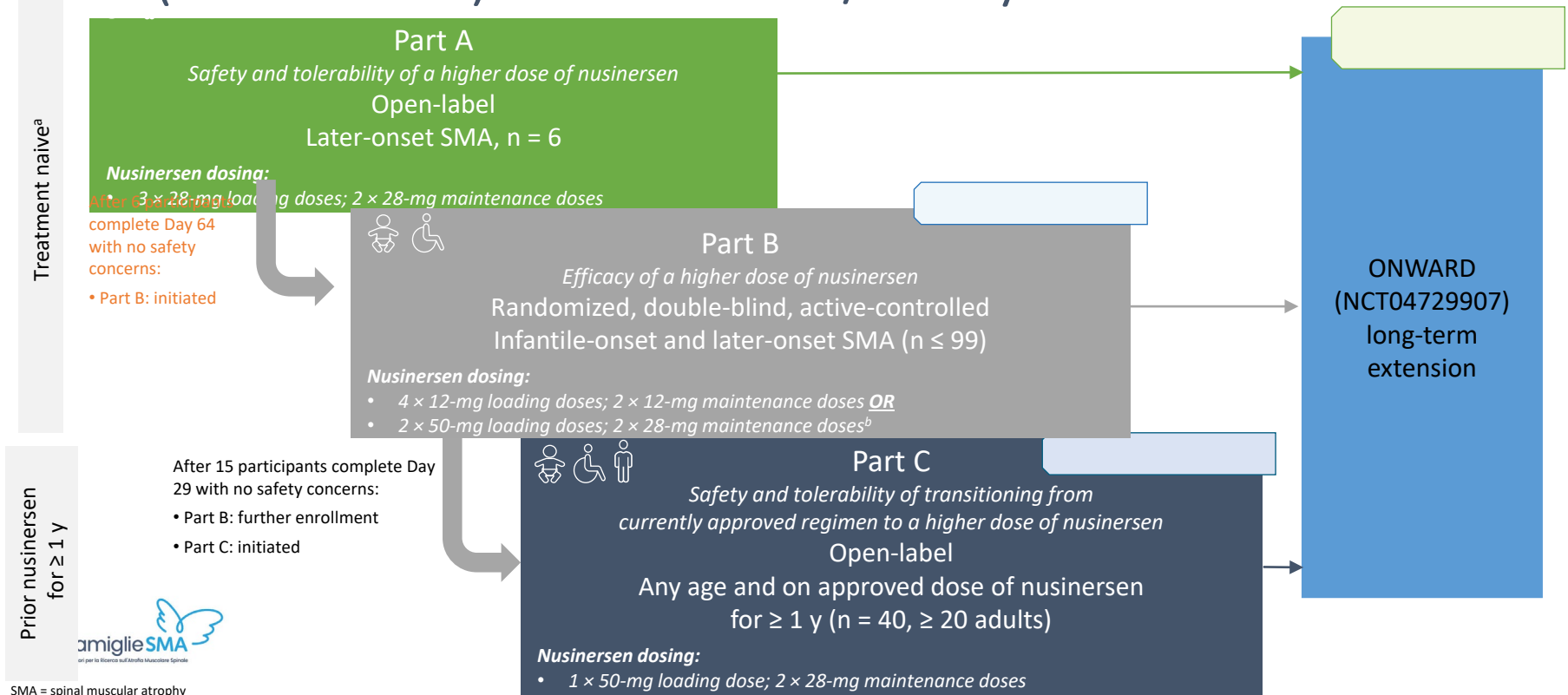
- NUOVI APPROCCI
- Alta dose DEVOTE, ASCEND

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



DEVOTE

DEVOTE (NCT04089566): A 3-Part Phase 2/3 Study



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



ASCEND: A Phase 3b Study Evaluating Higher Dose Nusinersen in Risdiplam-Treated Participants With SMA

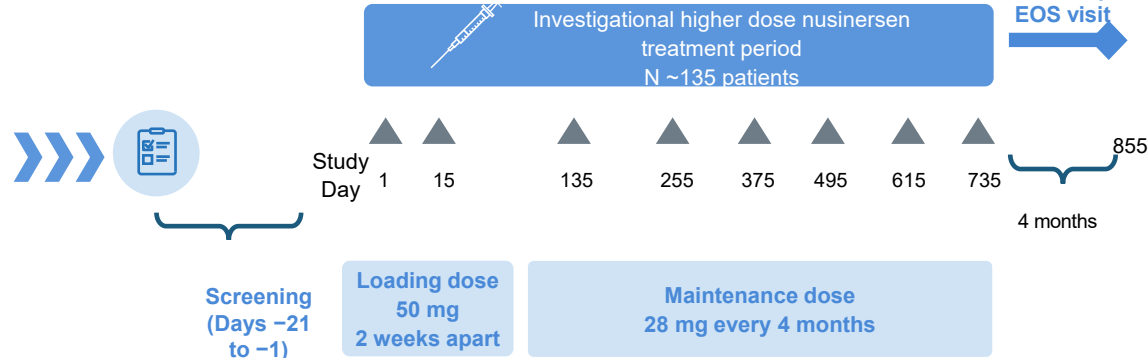
- ASCEND (NCT05067790) is a Phase 3b, open-label, single-arm study to assess the efficacy and safety of investigational higher dose nusinersen administered intrathecally in participants with later-onset SMA who are nonambulatory, have been previously treated with risdiplam, and have reached the maximum daily dose of 5 mg (Figure 3).
- Key eligibility criteria are shown in Table 1.
- Approximately 135 participants, including both nusinersen-naive and nusinersen-experienced participants, will be enrolled globally (Figure 3).
- The overall study duration is ~2.5 years (Figure 3).
 - During the treatment period, participants will receive a higher dose nusinersen regimen consisting of 2 loading doses of 50 mg nusinersen administered 2 weeks apart, followed by maintenance doses of 28 mg nusinersen every 4 months (the same investigational higher dose regimen as in Part B of the DEVOTE study).

Nusinersen-naive participants (n = 105)

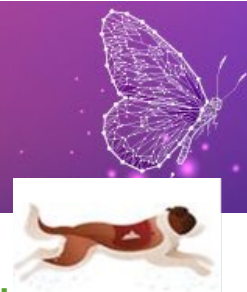
- Age 5–39 years
- Risdiplam treatment for ≥ 6 months and ≤ 12 months before enrollment
- Reached the maximum daily dose of 5 mg risdiplam

Nusinersen-experienced participants (n \leq 30)

- Age 18–39 years
- Stopped nusinersen ≥ 16 months before enrollment
- Risdiplam treatment for ≥ 12 months and for ≤ 18 months before enrollment
- Reached the maximum daily dose of 5 mg risdiplam

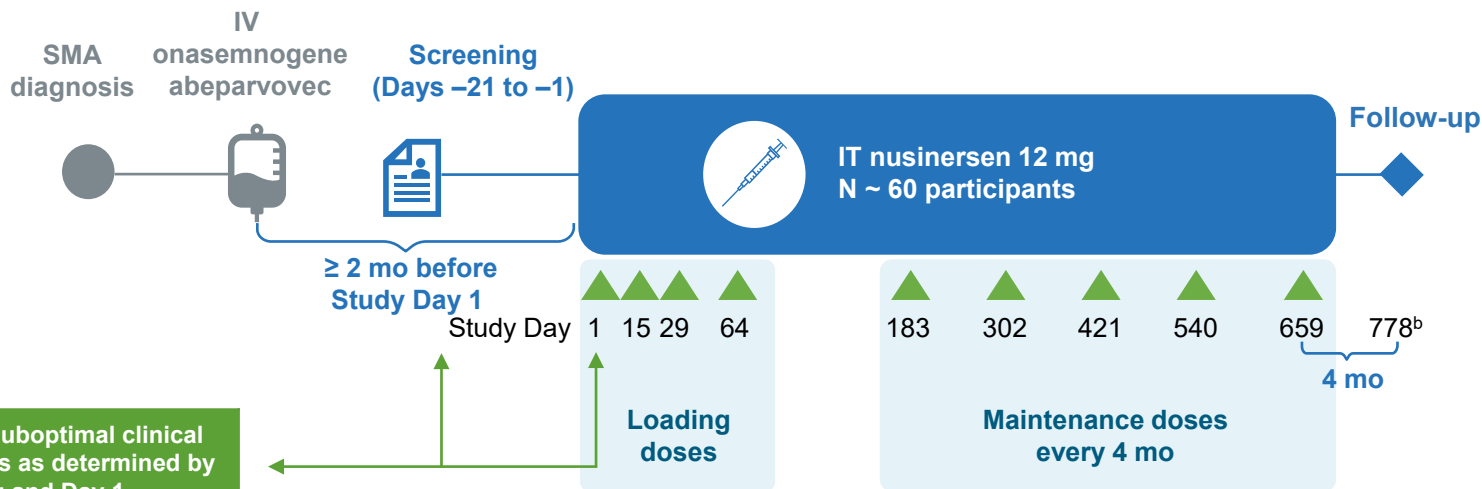


SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



RESPOND Study Overview^a

Phase 4, open-label, multicenter, single-arm study of nusinersen in children who previously received IV onasemnogene abeparvovec (NCT04488133; study ongoing)



Participants must have suboptimal clinical status in ≥ 1 of 4 domains as determined by Investigator at Screening and Day 1

- Motor function
- Abnormal swallowing/feeding ability for age
- Need for respiratory support
- Other

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



- NUOVI APPROCCII
- Alta dose DEVOTE, ASCEND
- RESPOND dopo zolgensma
- Combo con inibitori (Biip110) miostatina
- Biip115 nuova generazione ASO

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Disease modifying therapies (farmaci in grado di modificare la malattia) : Risdiplam

- Studi completati (SUNFISH; FIREFISH; JEWELFISH); RAINBOWFISH IN COMPLETION
- Real world data:



Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany

Andreas Hahn, René Günther, [...], and the Risdiplam Compassionate Use Program Group





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

Jennifer M. Kwon, Kapil Arya, [...], and US Expanded Access Program Working Group





MANATEE (BN42644) trial design overview

- MANATEE will evaluate the use of GYM329, an anti-myostatin antibody, in combination with risdiplam in ambulant patients with SMA
- Part 1: an exploratory dose-finding part
- Part 2: a confirmatory pivotal part, starting once the dose is selected based upon Part 1 data

180*  patients aged 2–10 years	Part 1 36* patients
	Part 2 144* patients

 GYM329 + risdiplam	 Placebo + risdiplam
---	--

Measurements include

	Motor function <ul style="list-style-type: none"> • RHS • MFM32 	<ul style="list-style-type: none"> • Wearable device
	Muscle measures <ul style="list-style-type: none"> • Muscle strength (myometry) 	<ul style="list-style-type: none"> • Muscle mass (DXA, MRI)
	Safety, PK, PD	
	SMAIS – ambulant module	

*Estimated patient numbers

DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; MFM32, Motor Function Measure-32; MRI, Magnetic Resonance Imaging; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics; RHS, Revised Hammersmith Scale; SMA, spinal muscular atrophy; SMAIS, SMA Independence Scale.



Disease modifying therapies (farmaci in grado di modificare la malattia) : Zolgensma

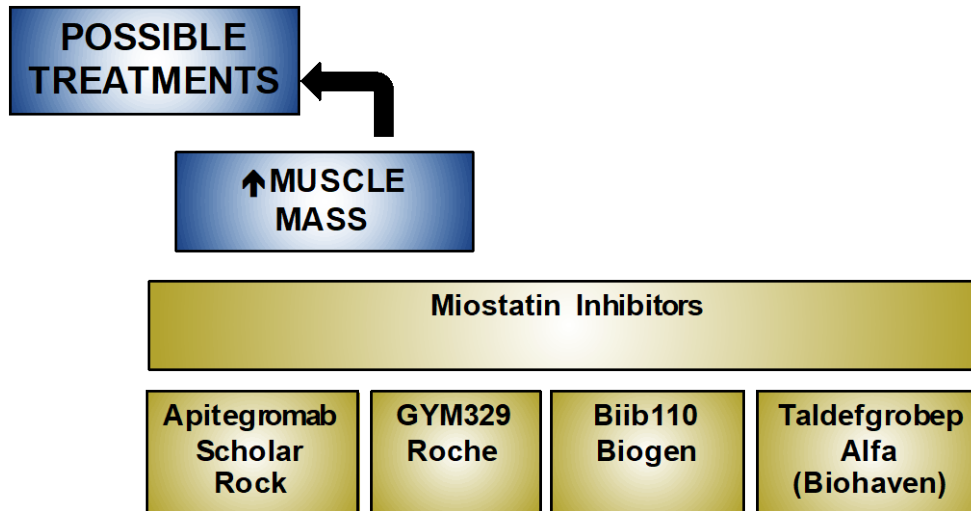
- Studi completati (START, STRIVE, STRIVE EU, SPR1NT)
- Real world data:

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



- trial in atto per bambini di peso > 8.5 e 13.5 Kg
- Lavori in corso per somministrazione intratecale in bambini e persone più grandi

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



- Perché tutta questa attenzione sulla miostatina?
- sostanza che normalmente presente nel muscolo aiuta a tenere in equilibrio il volume della massa muscolare, riducendo la possibilità che la massa aumenti troppo

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



- Perché tutta questa attenzione sulla miostatina?
- sostanza che normalmente presente nel muscolo aiuta a tenere in equilibrio il volume della massa muscolare, riducendo la possibilità che la massa aumenti troppo
- nei odelli animali in cui la miostatina manca...



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



- La miostatina è normalmente poco presente nei muscoli di persone SMA con forme non lievi
- se data da sola non sembra avere molto effetto (studi anche su DMS)
- In combinazione con le nuove terapie che aiutano la salute del usocio potrebbe funzionare meglio, aumentando il volume della massa muscolare

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



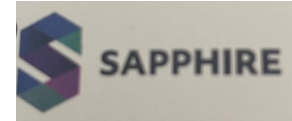
- Scholar rock
- In the phase 2 trial, apitegromab was assessed in a group of 35 nonambulatory patients with SMA types 2 and 3 aged 2 to 21 years with notable and sustained improvements in HFMSE score at 24 months compared to baseline.

	12-Month Data	24-Month Data Pooled non-ambulatory pts	24-Month Data *excluding pts w/scoliosis surgery
Mean Change from Baseline in HFMSE (95% CI)	3.6 points (95% CI: 1.2, 6.0) N=32	4.0 points (95% CI: 1.5, 6.5) N=29	4.4 points (95% CI: 2.0, 6.9) N=28
Mean Change from Baseline in RULM (95% CI)	1.3 points (95% CI: 0.2, 2.3) N=31	1.9 points (95% CI: 0.8, 3.0) N=33	2.3 points (95% CI: 1.2, 3.4) N=30



- As with the 12-month trial assessment, no serious safety risks of the therapy were identified at 24 months. The most common adverse effects were headache, pyrexia, upper respiratory tract infection, and nasopharyngitis, none of which were serious.

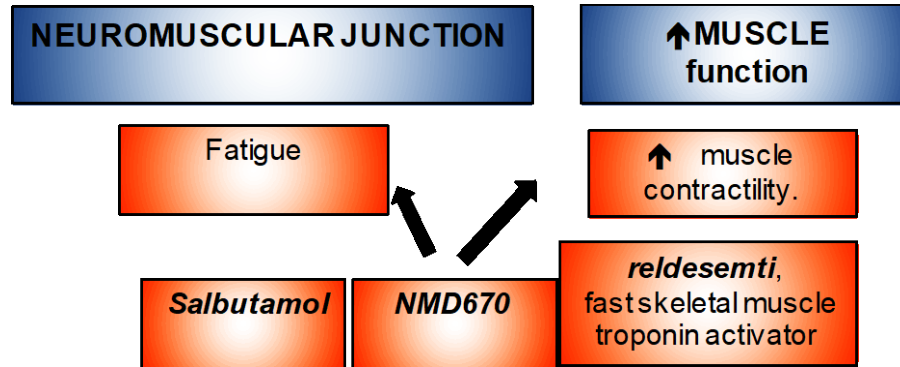
SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



- **Phase 3 SAPPHIRE Trial**

- SAPPHIRE is an ongoing randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trial evaluating the safety and efficacy of apitegromab in non-ambulatory patients with Types 2 and 3 SMA who are receiving SMN therapy (either nusinersen or risdiplam).
- Approximately 156 patients aged 2-12 years old are anticipated to be enrolled in the main efficacy population.
- These patients will be randomized 1:1:1 to receive for 12-months either apitegromab 10 mg/kg, apitegromab 20 mg/kg, or placebo by intravenous (IV) infusion every 4 weeks.
- An exploratory population of approximately 48 patients aged 13-21 years old will also separately be evaluated. These patients will be randomized 2:1 to receive either apitegromab 20 mg/kg or placebo.

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



- Cambiare farmaco?
- Difficile da dire, gli studi in atto ci daranno indicazioni ma nel frattempo...
importanza dei registri funzionali
- Combinazioni tra farmaci che aumentano proteina? Benefici o rischi?
- Combinazioni con altri farmaci con meccanismo diverso?

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



- Cambiare farmaco?
- Combinazioni tra farmaci che aumentano proteina? Benefici o rischi?
- Combinazioni con altri farmaci con meccanismo diverso?
- Difficile da dire, gli studi in atto ci daranno indicazioni ma nel frattempo...
importanza dei registri funzionali per avere queste risposte

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



- ITASMAC
- registro che include tutti e 35 i centri prescrittori per SMA in Italia
- Registro include non solo dati anagrafici ma anche dettagli funzionali e delle terapie su tutti i pz
- Oltre 1200 persone SMA identificate
- Consente anche di rispondere a molte domande su scala nazionale su storia naturale, nuovi fenotipi, etc

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



- Altri lavori in corso
- Studio biomarcatori , con particolare enfasi sulla miostatina
- Studi cognitivi (soprattutto nei piu piccoli)

SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



Studio delle prime competenze linguistiche in bambini e bambine con la SMA

- In un'epoca di cambiamenti della storia naturale della SMA vorremmo comprendere al meglio lo sviluppo del linguaggio nelle prime fasi di vita dei bambini e bambine con SMA
- Come? Attraverso un semplice questionario (Mac Arthur) compilato dai genitori/caregiver dei bambini di età compresa tra 8-36 mesi
- Il vostro aiuto è prezioso!

Se avete un figlio/a con età tra 8 e 36 mesi e volete contribuire alla nostra ricerca sullo sviluppo del linguaggio mandate una mail a biancabuchignani@gmail.com

The MacArthur - Bates
Communicative Development Inventory - MB-CDI

Nome e Cognome del bambino	_____	Sexo	_____
Data di nascita del bambino	_____	Data di compilazione	_____
Indirizzo	_____	Città	_____



Riferimento: Maria Cristina Caselli - Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione - CNR
Via Romaniana, 86 - 00185 Roma - Tel. 06 44 15 15 11 - Fax 06 44 15 15 13
email: caselli@istc.cnr.it

Il manuale redatto, gestito e pubblicato dalla
casa editrice FRANCO ANGELO, ed è disponibile in italiano.

Il questionario è reperibile sul sito www.famiglieSMA.it/publicazioni

© Copyright 1995 - Tutti i diritti sono riservati

The MacArthur - Bates
Communicative Development Inventory - MB-CDI

Nome e Cognome del bambino	_____	Sexo	_____
Data di nascita del bambino	_____	Data di compilazione	_____
Indirizzo	_____	Città	_____



Riferimento: Maria Cristina Caselli - Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione - CNR
Via Romaniana, 86 - 00185 Roma - Tel. 06 44 15 15 11 - Fax 06 44 15 15 13
email: caselli@istc.cnr.it

Il manuale redatto, gestito e pubblicato dalla
casa editrice FRANCO ANGELO, ed è disponibile in italiano.

Il questionario è reperibile sul sito www.famiglieSMA.it/publicazioni

© Copyright 1995 - Tutti i diritti sono riservati



DEUTICA E NUOVE SFIDE



iSMac e ITASMAC

UK REACH

PNCR

ITALIAN SMA GROUP

