

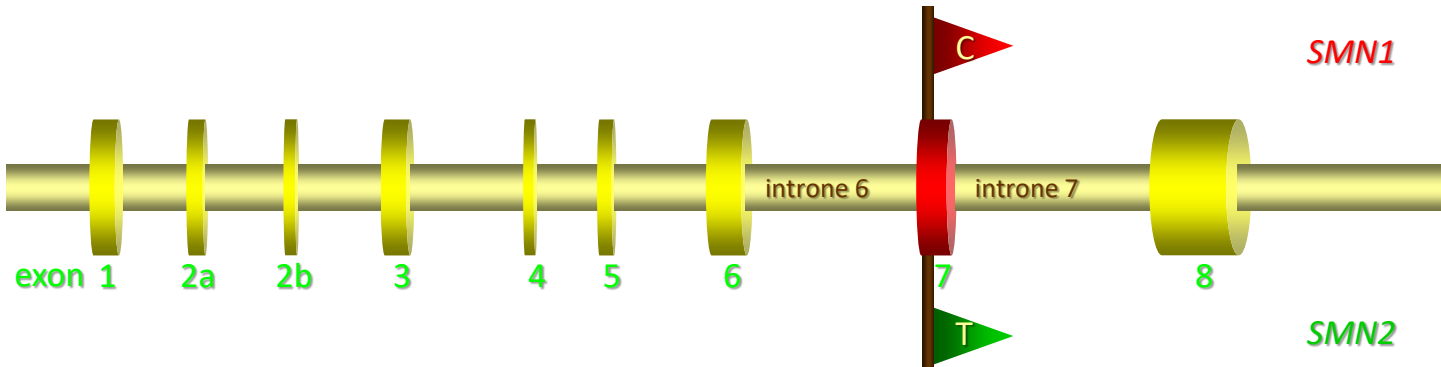
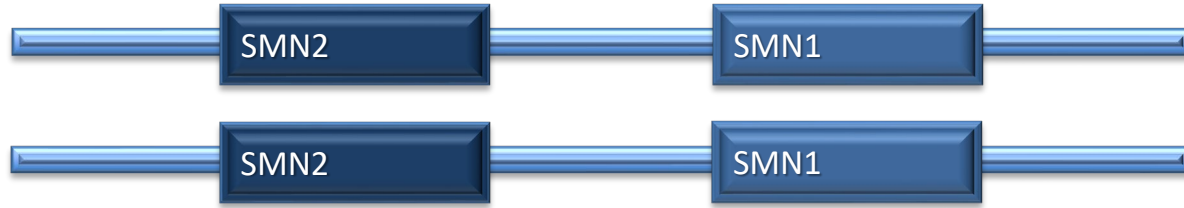
SMA: RIVOLUZIONE TERAPEUTICA E NUOVE SFIDE



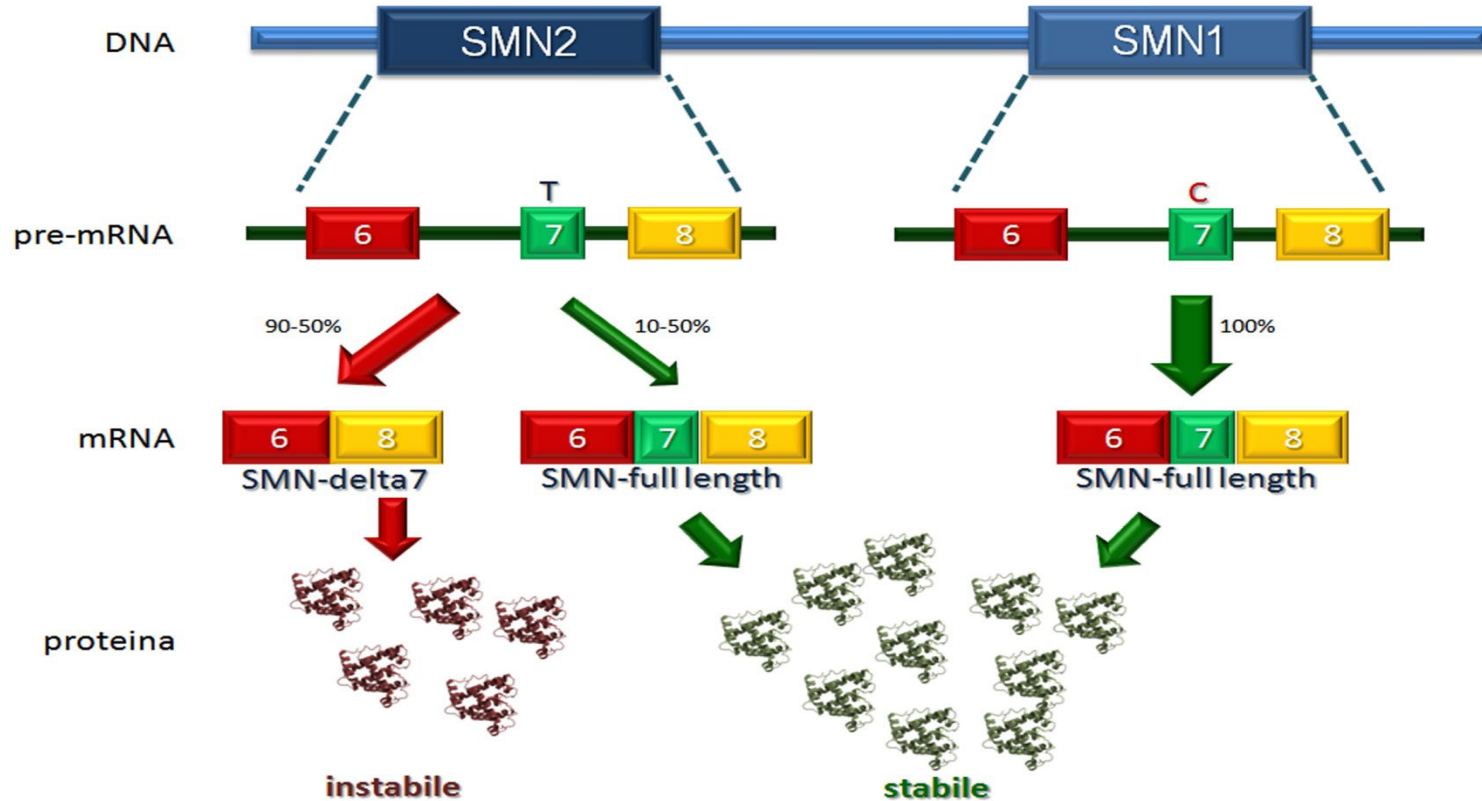
Francesco Danilo Tiziano, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario
Agostino Gemelli, Roma*

Screening neonatale: dove siamo in Italia

II locus SMN



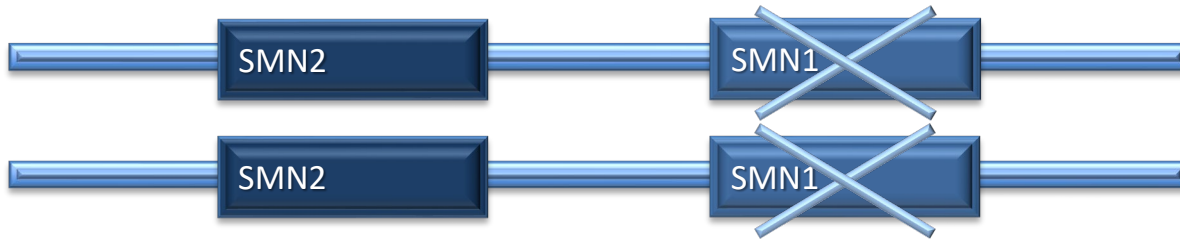
La differenza tra *SMN1* e *SMN2*



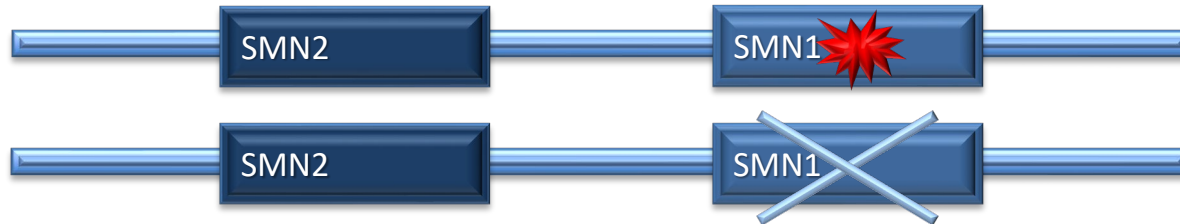
Il difetto genetico della SMA

98-99% dei pazienti hanno l'assenza di entrambi gli alleli di *SMN1*, dovuta a:

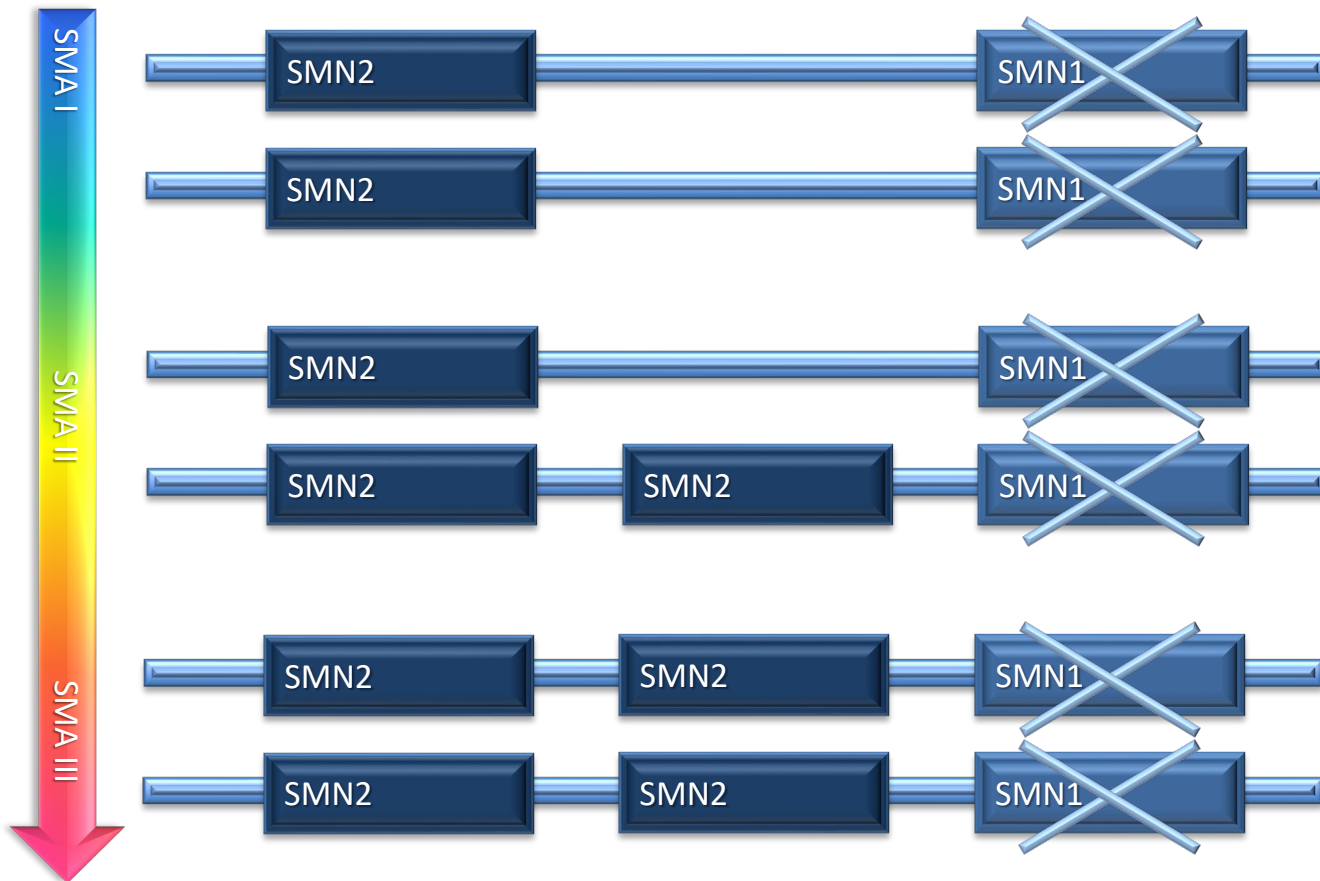
97%: delezione o conversione genica *SMN1*→*SMN2*



2-3% : eterozigosi composta delezione/piccola mutazione

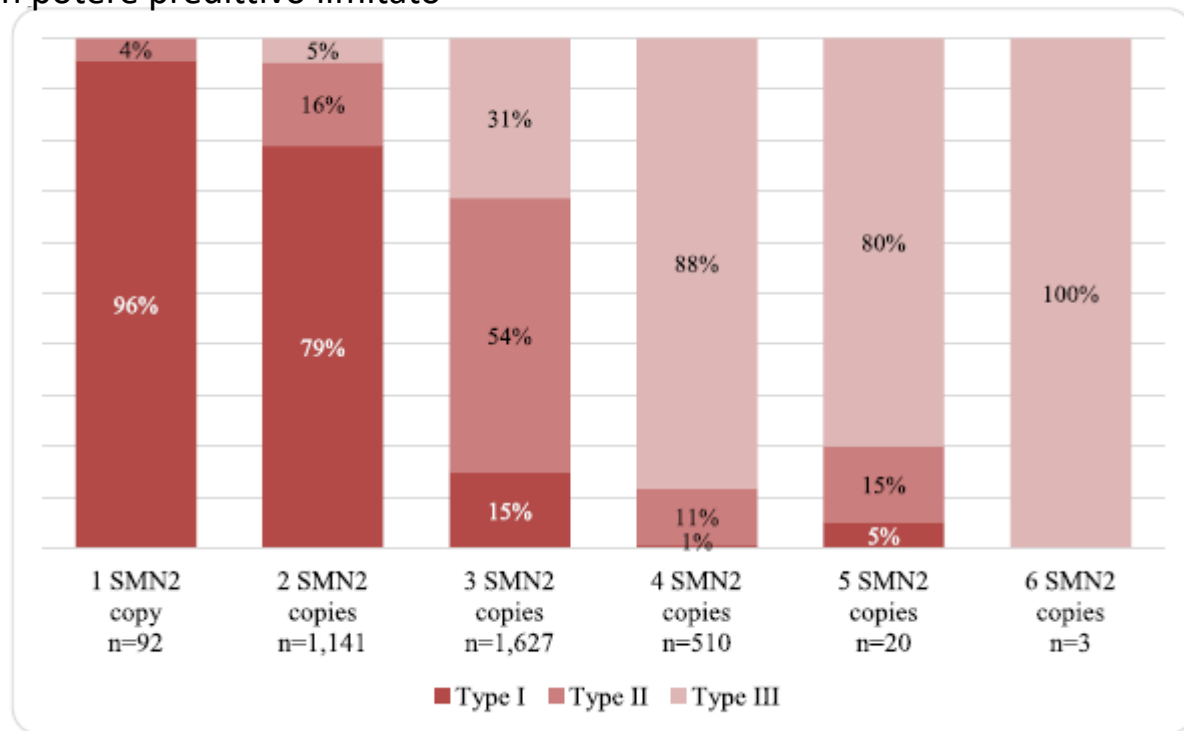


Il numero di copie di *SMN2* è correlato alla gravità fenotipica



Strumenti di valutazione prognostica

Il principale strumento per la valutazione prognostica è la determinazione del numero di copie di *SMN2* che tuttavia ha un potere predittivo limitato



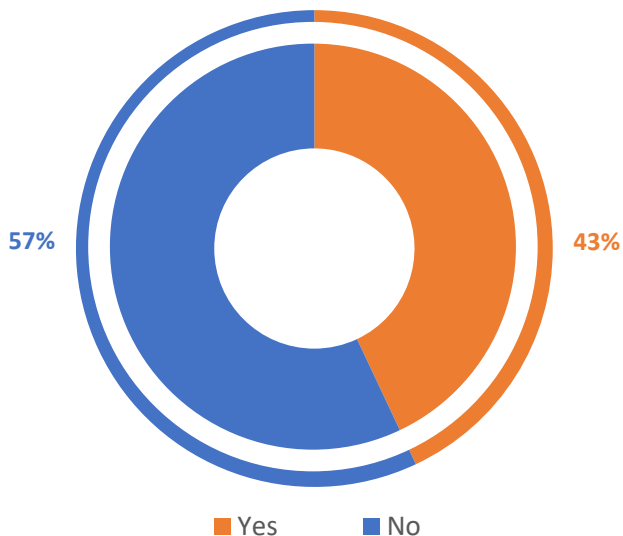
I dati conclusivi del progetto pilota

- Arruolamento chiuso con i nati del 4 settembre 2021
- 90855 neonati (31278 dalla Toscana)
- 15 pazienti SMA:
 - 14 nello screening
 - 1 neonato sintomatico (no adesione)
 - Nessun falso positivo
 - Falsi negativi?
- Al momento della diagnosi, paziente e famiglia entrano in un percorso assistenziale multidisciplinare che comprende:
 - Consulenza genetica
 - Valutazione neuropsichiatria

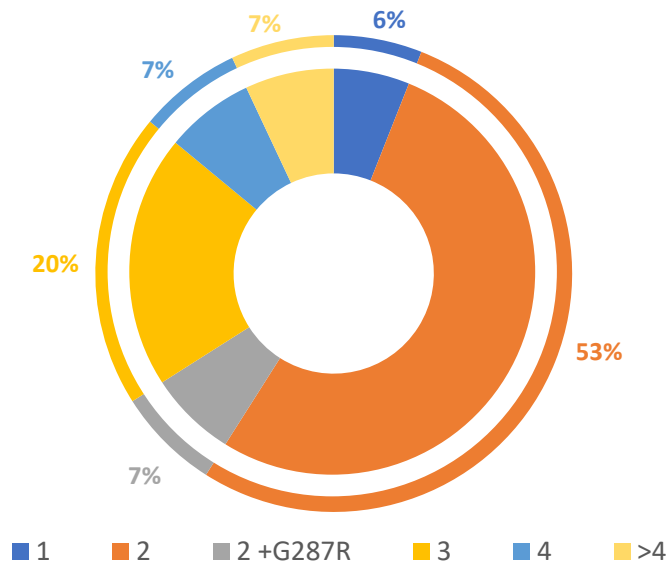


Caratteristiche dei pazienti

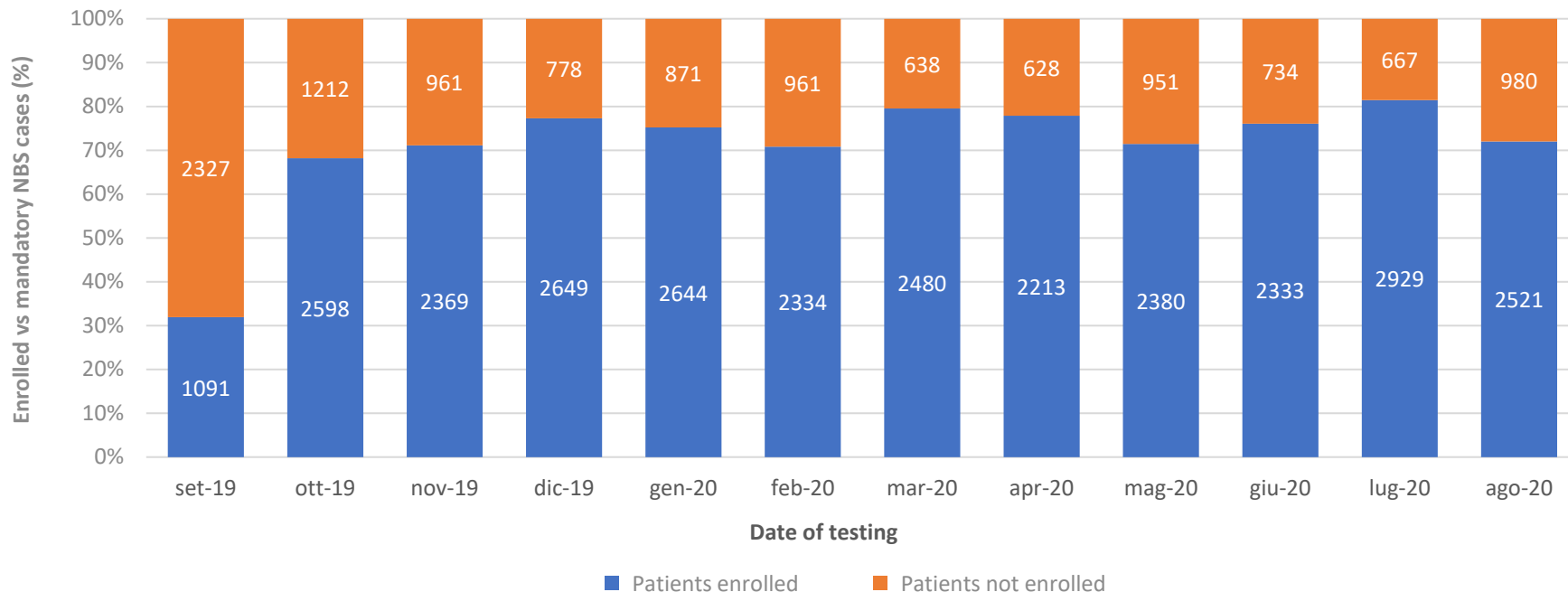
Segni clinici nel periodo neonatale
N=15



Prognosi molecolare (# SMN2)
N=15



Compliance of Families



Reducing Time to Diagnosis and Treatment in the New SMA Era

SMA v3.0 – Following NBS

Process

Average age
(range)

Diagnosis

7.5 (5–9) days

Confirmation

9 (6–14) days

Family discussion

11 (10–15) days

Numbers: Dopo il progetto pilota

- Dopo la fine del progetto pilota, Lazio e Toscana hanno proseguito lo screening SMA



Circa **50000** neonati testati al **30 aprile 2022**



Compliance delle famiglie: **99%**



Tre ulteriori pazienti

- 1 paziente con 2 copie di *SMN2*
- 1 paziente con 4 copie di *SMN2*
- 1 paziente con 5 copie di *SMN2*

Il percorso verso l'approvazione nazionale

- Il tavolo tecnico convocato dal Ministero della Salute ha concluso i propri lavori il 31 Maggio 2021
- Compresa la valutazione HTA di Agenas
- Il parere (come da question time della Camera) è stato positivo
- Siamo in attesa del Decreto del Ministero che recepisca le indicazioni del tavolo tecnico
- Attivazione dello NBS-SMA vincolato a quella dei LEA del 2017
- Attivare l'NBS-SMA prima possibile
- L'esperienza dello SNE insegna...
- E adesso? Si vota il 25 settembre...

I dati nel Mondo



Country	Incidence	False positives	False negatives	#SMN2			Reference	Chi-square	p-value
				2	3	≥4			
Taiwan	1/17181 (7/120267)	8	-	3	2	2	Chien et al., 2017 ¹⁹	5.67	0.017
Germany	1/6910 (43/213279)	-	-	17	10	16	Vill et al., 2021 ²⁰	0.45	0.50
Australia	1/11544 (9/103903)	1	-	6	3	0	Kariyawasam et al., 2019 ²¹	2.4	0.12
USA (New York)	1/28137 (8/225093)	-	-	3	3	2	Kay et al., 2020 ²²	14.92	0.0001
Belgium	1/13634 (10/136339)	-	1	5	3	2	Boemer et al., 2021 ²³	4.17	0.04
USA (Massachussets)	1/19941 (9/179476)	1	-	7	0	2	Hale et al., 2021 ²⁴	8.97	0.003
USA (Wisconsin)	1/10164 (6/60984)	-	-	2	2	2	Baker et al., 2021 ²⁵	1.17	0.28
Lettonia	1/5206 (2/10411)	-	-	1	1	0	Gailite et al., 2022 ²⁶	0.0408	0.84
Present study	1/6059 (15/90885)	-	-	8	3	2			

10 marzo 2022

Centro Congressi EUROPA, Sala Italia
Largo Francesco Vito, 1
Roma



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore



Lo screening neonatale per la SMA

dal progetto pilota all'estensione nazionale

In collaborazione con il
Gruppo di Lavoro SIGU Sanità



Con il patrocinio di



Provider ECM
e segreteria organizzativa



Con la sponsorizzazione
non condizionante di



SESSIONE 1

La SMA all'ingresso del mondo degli screening neonatali: l'uscita dal labirinto di Teseo

- 10.10 – 10.40 Dalla diagnosi individuale al test universale: la lezione del progetto pilota *** E. Abiusi
- 10.40 – 10.55 Quando l'eccezione conferma la regola: alcuni casi inusuali e la loro soluzione *** A. Vaisfeld
- 10.55 – 11.15 La conferma diagnostica e la determinazione del numero di SMN2 *** F. D. Tiziano
- 11.15 – 11.45 Il trattamento del paziente sintomatico o pre-sintomatico: dai trial clinici ai dati real life *** M. Pane
- 11.45 – 12.30 Discussione
- 12.30 – 13.30 Lunch

SESSIONE 3

Un viaggio condiviso: verso il nuovo futuro della SMA

- 16.15 – 16.45 **PANEL DISCUSSION #1**
L'armonizzazione dei test genetici e la determinazione del numero di SMN2:
aspetti tecnici e metodologici
Panel: C. Cereda, F. D. Tiziano, F. Zara
- 16.45 – 17.15 **PANEL DISCUSSION #2**
La comunicazione e la presa in carico della famiglia:
l'organizzazione di un sistema complesso
Panel: M. A. Donati, M. Pane, S. Spinoglio
- 17.15 – 17.30 Conclusioni e Take home messages *** F. D. Tiziano
- 17.30 – 18.00 Questionario ECM e compilazione scheda qualità percepita

SESSIONE 2

SMA e screening neonatale: gli step di un viaggio da pianificare

- 13.30 – 13.50 Lo screening neonatale nell'attività assistenziale regionale: l'esempio della Puglia *** M. Gentile
- 13.50 – 14.10 L'implementazione dello screening SMA nel laboratorio SNE *** A. Angeloni
- 14.10 – 14.30 Etica e regolamentazione della privacy *** F. Ricci
- 14.30 – 14.50 Aspetti regolatori e legislativi *** A. Baroa
- 14.50 – 15.05 La formazione dei centri nascita e l'informazione alle famiglie prima e dopo il parto *** R. Santoloci
- 15.05 – 15.20 Dal lato delle famiglie: il ruolo dell'associazione di famiglie e l'importanza della comunicazione *** D. Lauro
- 15.20 – 15.45 Discussione



I costi dello screening SMA

Regione	nati vivi	costo anno	spesa sanitaria	costo %
	2020	(milioni di euro)	2019	NBS-SMA
Abruzzo	8237	0.049	2431	0.002
Basilicata	3523	0.021	1051	0.002
Calabria	13966	0.084	3397	0.002
Campania	45078	0.270	10434	0.003
Emilia-Romagna	29861	0.179	9265	0.002
Friuli-Venezia Giulia	7434	0.045	2439	0.002
Lazio	37982	0.228	10911	0.002
Liguria	8752	0.053	3177	0.002
Lombardia	69235	0.415	19958	0.002
Marche	9432	0.057	2905	0.002
Molise	1713	0.010	608	0.002
Piemonte	27107	0.163	8528	0.002
Puglia	26455	0.159	7435	0.002
Sardegna	8262	0.050	3133	0.002
Sicilia	37520	0.225	9211	0.002
Toscana	22380	0.134	7546	0.002
Trentino Alto Adige /Südtirol	9239	0.055	2103	0.003
Umbria	5268	0.032	1736	0.002
Valle d'Aosta / Vallée d'Aoste	776	0.005	248	0.002
Veneto	32672	0.196	9710	0.002
Italia	404892	2.429	116 235	0.002



I.Stat | Il tuo accesso diretto alla statistica italiana



Less Than a Quarter of Newborns in Italy Are Currently Screened for SMA

Region	Live births in 2020	Newborns (%)	SMA-NBS
Abruzzo	8237	2.0	By 2022
Basilicata	3523	0.9	No provision
Calabria	13,966	3.4	No provision
Campania	45,078	11.1	By 2022
Emilia-Romagna	29,861	7.4	No provision
Friuli-Venezia Giulia	7434	1.8	Partially by 2022
Lazio	37,982	9.4	Started
Liguria	8752	2.2	Started
Lombardy	69,235	17.1	By 2022
Marche	9432	2.3	By 2022
Molise	1713	0.4	By 2022
Piedmont	27,107	6.7	By 2022
Puglia	26,455	6.5	Started
Sardinia	8262	2.0	No provision
Sicily	37,520	9.3	No provision
Tuscany	22,380	5.5	Started
Trentino Alto Adige/Südtirol	9239	2.3	Partially by 2022
Umbria	5268	1.3	No provision
Aosta Valley/Vallée d'Aoste	776	0.2	No provision
Veneto	32,672	8.1	Partially by 2022
Italy	404,892	100.0	
Newborn currently covered (%)	23.60		
Expected newborn coverage by 2022 (%)	75.51		



- NBS, newborn screening; SMA, spinal muscular atrophy.
- Content provided by speaker.

Punti critici

- La diagnosi SMA è una vera e propria urgenza
- L'armonizzazione dei test molecolari è mandatoria:
 - SMN2 copy number in primis
- La determinazione inaccurata del #SMN2 è dannosa:
 - Retrospectivamente:
 - Correlazioni “genotipo/fenotipo” scorrette
 - Valutazione di outcome terapeutico (post-marketing evaluation)
 - Prospettivamente:
 - Accesso ai trattamenti per pazienti sintomatici
 - Pazienti identificati in NBS
- Bisogna uniformare:
 - Informazione e consapevolezza della condizione
 - Consenso informato? Sì o no?
 - Test genetici di screening
 - Test genetici di conferma e determinazione SMN2
 - Standard di cura e di presa in carico





te Thank you

Dziękuję Ευχαριστώ Kiitos Tak

有り難う Obrigado 谢谢 Hvala 有

Tack תודה Merci Danke Terim

射 Grazie Thank you Gracias 谢谢

ありがとう 감사합니다 شكرا 謝謝

Multumesc Cnacuḃi Cnacuḃo

Asante Dě