

## 244 - Newborn screening in Spinal Muscular Atrophy

**Workshop report 244** : Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale

**Location:** Hoofddorp, The Netherlands

**Title:** Newborn screening in Spinal Muscular Atrophy

**Date:** 10-12 May 2019

**Organisers:** Dr E. Tizzano (Spain) and Dr L. Servais (Belgium)

### **Translations of this report by:**

German by: Dr Mueller-Felber

Finnish by: Mikael Hjort

French by: Tamara Dangouloff

Italian by: Dr Enrico Bertini and Dr Danilo Tiziano

Polish by: Kasper Rucinski

Russian by: Olga Germanenko

Spanish by: Mencia de Lemus

Flemish by:

**Participants:** Arthur Burghes (USA), Enrico Bertini (Italy), François Boemer (Belgium), Tamara Dangouloff (France/Belgium), Mencia de Lemus (Spain), Wildon Farwell (USA), Mikael Hjort (Finland), Olga Germanenko (Russia), Ksenija Gorni (Switzerland), Mickaël Hiligsmann (Dutch), Imran Kausar (United Kingdom), Wolfgang Mueller-Felber (Germany), Laetitia Ouillade (France), Kasper Rucinski (Poland), Laurent Servais (France/Belgium), Danilo Tiziano (Italy), Eduardo Tizzano (Spain), Philip Young (United Kingdom).

Il 244mo workshop dell'ENMC si è svolto dal 10 al 12 maggio 2019 ed ha raccolto rappresentanti dell'associazione dei pazienti, insieme ad esperti di malattie neuromuscolari, per discutere sulle opportunità degli screening neonatali (NBS) per l'atrofia muscolare spinale (SMA). L'obiettivo di questo workshop era di fare il punto sulle informazioni oggi disponibili sugli aspetti tecnici, etici, economici e pratici sul NBS, e per identificare i limiti delle nostre conoscenze attuali relative all'identificazione dei pazienti, alla comunicazione della diagnosi e delle opportunità di trattamento, nel contesto dello screening neonatale.

La SMA è una condizione geneticamente determinata a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dalla degenerazione degli alfa motoneuroni del midollo spinale. E' la principale causa genetica di mortalità infantile ed è stata a lungo considerata una malattia incurabile. La SMA viene classificata in tre forme principali in base all'esordio ed alla acquisizione delle tappe motorie: tipo I (la forma più grave, mancata acquisizione della posizione seduta), tipo II (mancata acquisizione della deambulazione autonoma) e tipo III (tappe di sviluppo regolari ma perdita della deambulazione nel corso della vita). *SMN1* è il gene responsabile di tutte le forme di SMA; più del 90% dei pazienti presenta l'assenza di entrambe le copie del gene. Un altro gene altamente omologo, *SMN2*, è considerato un modificatore del fenotipo e il numero di copie (da 1 a 5) correla (sebbene in maniera non assoluta) con la gravità clinica<sup>1</sup>.

Due studi, che descrivono due strategie efficaci di trattamento, sono stati recentemente pubblicati sullo stesso numero del New England Journal of Medicine<sup>2,3</sup>. Nel frattempo, vi

sono in corso numerosi altri studi clinici promettenti che documentano che la storia della SMA stia definitivamente cambiando.

L'unico trattamento ad oggi registrato è Nusinersen (Spiranza®) di Biogen, che è stato approvato dall'EMA l'1 giugno 2017. Vi sono altri farmaci in corso di sperimentazione clinica: Zolgensma di Avexis-Novartis (approvato dalla FDA, in valutazione in Europa) e RG7916 di Roche.

Tutti i dati sinora disponibili indicano che quanto più il trattamento è precoce, tanto migliori sono i risultati. In quest'ottica, il trattamento pre-sintomatico è molto più efficace del trattamento post-sintomatico, come dimostrato dai dati dello studio clinico Nurture, la prima esperienza del settore in bambini pre-sintomatici.

Inoltre, la SMA presenta sufficienti criteri per essere inclusa in programmi NBS<sup>4</sup>, tanto che vi sono in corso diversi programmi di screening<sup>5-7</sup>.

I vari programmi di NBS sulla SMA in corso o in preparazione sono stati presentati, così come le diverse modalità di svolgimento (metodo, supporto, consenso parentale, network di screening).

I rappresentanti delle compagnie farmaceutiche hanno presentato i loro dati sui trattamenti in corso e sulle sperimentazioni clinici su pazienti pre-sintomatici. Sono stati discussi anche gli aspetti medico-economici degli NBS e del trattamento pre-sintomatico, così come il punto di vista etico con la presentazione di studi sulla percezione degli NBS da parte della popolazione generale.

Le associazioni di pazienti hanno presentato le condizioni di accesso al trattamento e gli studi clinici in corso nei rispettivi Paesi, il progresso sugli NBS e le loro aspettative. Esse hanno anche manifestato le loro aspettative rispetto alla comunicazione della diagnosi di SMA da parte dei medici, indipendentemente dal fatto che sia pre- o post-sintomatica. E' stata inoltre prospettata l'idea di produrre raccomandazioni e linee guida per i Paesi che vogliono sviluppare NBS sulla SMA.

La questione del trattamento, e più specificamente quella della finestra più opportuna in base al numero di copie di *SMN2*, è importante e richiede dati ulteriori. Sono stati organizzati dei gruppi di lavoro per raccogliere i dati necessari per queste decisioni. Questi comprendono studi sulla quantificazione del numero di copie, indagini sulla letteratura su pazienti con 4 copie di *SMN2*, ma anche raccomandazioni sulle buone pratiche per gli NBS e la creazione di un registro europeo di pazienti indentificati mediante NBS.

1. Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2018;28(3):208-215.
2. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1723-1732.
3. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1713-1722.
4. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization*. 1968.

5. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of pediatrics*. 2017;190:124-129.e121.
6. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2018;20(6):608-613.
7. Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscular Disorders*. 2019.
8. Serra-Juhe C, Tizzano EF. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *European journal of human genetics : EJHG*. 2019.