

Atrofia muscular espinhal: Rastrear ao nascer, pode salvar vidas

Artigo (Whitepaper) - Versão 2, 25 de novembro de 2021

Aliança Europeia para a triagem neonatal de AME

Prefácio

TRIAGEM NEONATAL: "MARCO ZERO" NO TEMPO

Dra. Alessandra Ferlini, representante HCP das Redes Europeias de Referência Euro-NMD, professora associada em genética médica, diretora da Unidade de Genética Médica da Universidade de Ferrara (Itália)

Há pleno consenso de que pacientes que vivem com doenças raras (DRs) se beneficiam do diagnóstico precoce.

Um diagnóstico genético preciso oferece aos pacientes com DRs a possibilidade de acessar todas as medidas preventivas e de tratamento. A precisão diagnóstica é agora uma realidade que nem sempre foi viável antes da disponibilidade e validação clínica das novas abordagens de análise genética.

Muito tem sido discutido sobre como chegar a um diagnóstico aprofundado em pessoas que vivem com DRs. Esta ampla discussão de ideias sugere que o "marco zero no tempo"* está no nascimento, onde todos os recém-nascidos podem ser submetidos à triagem neonatal e, portanto, identificados, permitindo um diagnóstico genético. Por conseguinte, a triagem neonatal não é importante apenas para o diagnóstico precoce de DRs tratáveis, mas também é importante para que todos os pacientes com DRs obtenham um diagnóstico genético preciso o mais cedo possível. Com certeza, existem aspectos éticos e econômicos que são importantes e devem ser considerados, mas o futuro da medicina genômica se encontra no diagnóstico precoce (neonatal) de DRs.

A atrofia muscular espinhal (AME) é um exemplo claro e típico da necessidade de triagem genética neonatal capaz de identificar pacientes no "**marco zero**" no tempo. * Isto permite aos pacientes o acesso a novos tratamentos terapêuticos inovadores e aos melhores padrões de cuidados. Isto também dá aos pacientes jovens e suas famílias a confiança de que serão atendidos, tratados e nunca deixados sozinhos no manejo de sua doença. Outros aspectos importantes da triagem neonatal incluem a minimização do risco de culpa das famílias resultante de um diagnóstico tardio e o pleno respeito e conformidade com a legislação relativa a dados e privacidade. Ao considerarmos as decisões sobre a política de triagem neonatal, os benefícios para os pacientes individuais com AME e suas famílias advindos da triagem neonatal é a principal preocupação que devemos ter.

*Marco zero no tempo: é a forma como nos referimos ao mais antigo Templo Neolítico, Göbekli Tepe (Turquia), onde teve origem a humanidade.



ÍNDICE

1	Resumo Executivo	3
2	Chamada à Ação (CTA) - Recomendações do Comitê Gestor da Aliança	9
3	Autores e processo de escrita	12
4	Introdução	13
5	Como e por que a AME atende aos critérios de triagem neonatal.....	14
5.1	<i>A AME é um problema de saúde importante</i>	14
5.2	<i>Existem opções de tratamento aceitas para pacientes com AME.....</i>	16
5.3	<i>Instalações para o diagnóstico e tratamento de AME estão disponíveis.....</i>	18
5.4	<i>Há um estágio latente ou sintomático precoce reconhecível de AME.....</i>	19
5.5	<i>Há um teste adequado em recém-nascidos para detecção da AME.....</i>	20
5.6	<i>A triagem neonatal de AME é aceitável para a população</i>	20
5.7	<i>A história natural da AME, incluindo seu desenvolvimento de doença latente a diagnosticada, é compreendida de forma adequada.....</i>	21
5.8	<i>Há uma política acordada sobre quem tratar</i>	22
5.9	<i>O custo da detecção de casos (incluindo diagnóstico) através da triagem neonatal de AME é economicamente equilibrado em relação a possíveis gastos com cuidados de saúde como um todo.....</i>	23
5.10	<i>A detecção de casos é um processo contínuo e não um projeto "único".</i>	24
6	Proposta do processo de triagem neonatal de AME	25
6.1	<i>Acesso, equidade e financiamento</i>	26
6.2	<i>Conscientização, educação e treinamento</i>	26
6.3	<i>Práticas de consentimento.....</i>	27
6.4	<i>Triagem.....</i>	27
6.5	<i>Confirmação do diagnóstico</i>	28
6.6	<i>Administração</i>	29
6.7	<i>Acompanhamento.....</i>	29
6.8	<i>Avaliação do programa de triagem neonatal e garantia de qualidade.....</i>	30
7	Considerações éticas	31
7.1	<i>Os Direitos da Criança</i>	31
7.2	<i>A triagem neonatal se aplica a bebês 2-3 dias após o nascimento</i>	31

7.3	<i>A triagem neonatal de AME é uma forma de garantir a igualdade de acesso aos cuidados de saúde apropriados.....</i>	31
7.4	<i>A triagem neonatal pode prevenir a culpa dos pais.....</i>	32
7.5	<i>O "direito de não saber" não é uma opção.</i>	32
7.6	<i>A triagem neonatal permite decisões informadas.....</i>	32
7.7	<i>OS benefícios da triagem neonatal de AME superam os riscos de resultados falso-positivos ou falso-negativos.....</i>	33
8	Economia da saúde.....	34
9	Os benefícios da triagem - Testes piloto e status da implementação da triagem neonatal de AME na Europa	37
10	Experiências fora da Europa.....	38
11	Referências bibliográficas	39
12	Glossário de abreviações	44
13	Agradecimentos	45
14	Declaração sobre conflitos de interesse	45

1 Resumo Executivo

Na Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança - que foi ratificada por todos os países europeus - o Artigo 24 se refere ao direito a cuidados de saúde ideais. A triagem neonatal (NBS, em sua sigla na língua inglesa) pode ajudar a identificar as crianças que necessitam, em particular, de cuidados de saúde especializados. No entanto, a não realização da triagem neonatal significa privar tais crianças do percurso ideal de cuidados que elas podem precisar.

Para o status atual da triagem neonatal de AME na Europa, por favor, visite: <https://www.smascreening-alliance.org/map>.

A triagem neonatal de AME deve estar disponível para todos os bebês na Europa

Este artigo está estruturado de acordo com os critérios Wilson & Jungner usados para avaliar se uma doença deve ser incluída no painel de triagem neonatal. Como a triagem neonatal de AME atende a todos os critérios estabelecidos, a triagem neonatal de AME deve ser disponibilizada para todos os bebês nascidos na Europa.

A detecção e tratamento precoce de AME 5q leva a um melhor resultado clínico para os bebês e ajuda a reduzir a carga de cuidados de suas famílias.

1. A AME é um importante problema de saúde

- A AME 5q é uma doença genética rara com uma incidência de 1 em 6.000 a 10.000 nascidos vivos
- Com base na idade de início dos sintomas e na função motora máxima alcançada, a AME é atualmente classificada em quatro tipos principais que refletem amplamente a gravidade dessa condição
- A ausência de tratamento e dependendo da gravidade da condição, os bebês podem não chegar aos dois anos de idade ou sua capacidade de sentar, andar e respirar pode ser afetada significativamente. A AME é, portanto, um problema de saúde muito importante.

2. Há opções de tratamento aceitas para pacientes com AME

- Três opções de terapias modificadoras de doenças para AME já foram aprovadas na Europa
- Tratamentos adicionais estão em desenvolvimento
- Há evidências crescentes que indicam que um tratamento precoce leva a melhores resultados potenciais

3. Instalações para diagnóstico e tratamento de AME estão disponíveis

- Existem numerosas instituições de saúde em toda a Europa que fornecem cuidados de última geração às pessoas que vivem com AME

4. Há um estágio latente ou sintomático precoce reconhecível para AME

- Há uma janela de tempo entre o nascimento e a idade em que os sintomas têm início. Entretanto, mesmo antes dos primeiros sintomas, danos aos neurônios motores já podem ter ocorrido.
- Esta "janela de oportunidade" é muitas vezes desperdiçada devido à falta de disponibilidade da triagem neonatal.

5. Há um teste para a triagem adequada de AME em recém-nascidos

- Um exame de sangue confiável está disponível para uso na triagem neonatal de AME
- O exame identifica a deleção homozigótica do éxon 7 no gene *SMN1*
- A sensibilidade deste exame é estimada em 95% e a especificidade é de quase 100%. Isto significa que a ocorrência de resultados falsos positivos é muito improvável
- É um exame simples, barato (aproximadamente €3-5 [três a cinco euros]), automatizado e de alto rendimento

6. A triagem neonatal de AME é aceitável para a população

- Os estudos demonstram que a triagem neonatal de AME é aceitável para a população em geral

7. A história natural da AME, incluindo seu desenvolvimento de doença latente a diagnosticada, é adequadamente compreendida

- Existem informações suficientes sobre a história natural da AME
- De acordo com o seu tipo, a AME afeta inevitavelmente crianças e causa um atraso significativo ou uma interrupção completa no desenvolvimento da função neuromuscular no início de suas vidas
- Sem diagnóstico e tratamento precoce, as crianças com AME podem sofrer de grave deficiência, um acúmulo de co-morbidades ou morte precoce

8. Há uma política acordada sobre quem tratar

- O "tratamento" não se limita apenas aos medicamentos modificadores do curso de doenças (MMCD), mas inclui o melhor tratamento de apoio, incluindo tratamento não-farmacológico (ex., fisioterapia especializada)
- O tratamento é um processo de tomada de decisão compartilhado entre os especialistas em AME e os pais da criança
- O número de cópias do gene *SMN2* (um gene análogo ao *SMN1* que pode substituir parcialmente sua função) por si só não é suficiente para decidir sobre um tratamento com medicamentos modificadores do curso de doenças (MMCD)

9. O custo da detecção de casos (incluindo o diagnóstico) através da triagem neonatal de AME é economicamente equilibrado em relação a possíveis gastos com a saúde como um todo

- A triagem neonatal de AME pode ser realizada sem grandes custos, através de uma amostra de sangue seco já colhida para a triagem neonatal
- O custo para a realização da triagem supera os custos relativos ao tratamento da doença
- A detecção precoce de AME e o tratamento imediato também podem trazer benefícios do ponto de vista econômico para os sistemas nacionais de saúde, além de melhorar a qualidade de vida das crianças tratadas

10. A detecção de casos é um processo contínuo e não um projeto "único".

- Quando um programa para a triagem neonatal de AME tem início em um país, ele deve ser disponibilizado para todos os bebês nascidos naquele país a partir de tal momento.

- A introdução da triagem neonatal de AME é uma contribuição para um sistema de saúde mais inclusivo

Após estabelecer que a triagem neonatal de AME (SMA NBS, em sua sigla na língua inglesa) atende aos critérios da Wilson & Jungner, este documento propõe também levar em consideração os seguintes pontos:

11. Proposta do processo de triagem neonatal de AME

- Todo programa de triagem neonatal de AME deve garantir informações adequadas para todos os pais. No caso de um resultado positivo durante a triagem, a possibilidade de um acesso equitativo aos cuidados médicos, incluindo um diagnóstico claramente definido, gestão e acompanhamento a longo prazo da doença, devem ser assegurados através de um procedimento padrão de triagem neonatal.
- Todos os profissionais de saúde envolvidos devem receber treinamento apropriado para cumprir suas funções no programa de triagem neonatal
- A participação em um programa de triagem neonatal de AME deve ser voluntária. Os pais devem ter o direito de optar por sua não participação.
- Um teste para a detecção de AME confiável está disponível, sem a necessidade de amostras de sangue adicionais

12. A triagem neonatal de AME é eticamente necessária

- Ao discutir as vantagens e desvantagens em potencial do diagnóstico precoce de AME, fica claro que as vantagens de uma triagem precoce superam as desvantagens
- O diagnóstico precoce não deve permanecer um privilégio acessível apenas a uma minoria de famílias bem informadas e/ou ricas. Oferecer a triagem neonatal de AME nos sistemas de saúde para todos os recém-nascidos é, portanto, eticamente obrigatório
- Os recém-nascidos na Europa têm o direito de ser diagnosticados o mais cedo possível através da triagem neonatal de AME, a fim de obter os melhores cuidados de saúde, conforme as disposições elencadas na Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança

13. Economia da saúde

- Intervenções em doenças raras enfrentam cada vez mais o escrutínio econômico nas Avaliações das Tecnologias em Saúde
- A disponibilidade para arcar com essas despesas (do original em inglês “willingness-to-pay”) é em média mais alta para intervenções em doenças raras, incluindo a otimização do tratamento através da triagem
- Com o tratamento atualmente disponível, uma análise do custo-benefício da triagem neonatal nos EUA mostra um maior valor econômico tanto para os pacientes quanto para os pagadores

14. O benefício da triagem - Testes piloto na Europa

- Os testes piloto para a triagem neonatal de AME na Europa corroboram ainda mais os resultados de testes clínicos, mostrando que um tratamento pré-sintomático resulta em um desenvolvimento motor adequado à idade

- Na Europa, existem desigualdades relativas a alguns bebês que têm acesso à triagem neonatal de AME, enquanto a maioria dos outros não tem
- Alguns países europeus, como a Alemanha e a Noruega, iniciaram recentemente programas de âmbito nacional
- Para conhecer a situação atual da triagem neonatal de AME na Europa, visite: www.sma-screening-alliance.org/map

15. Experiências fora da Europa

- Os Estados Unidos (EUA) estão bem à frente da Europa na implementação da triagem neonatal de AME
 - a. 38 dos 50 estados dos EUA estão agora realizando a triagem neonatal de AME
 - b. 85% de todos os bebês nascidos nos EUA são agora submetidos à triagem neonatal de AME
- A Austrália solicitou a triagem neonatal de AME e planeja introduzi-la nacionalmente após uma decisão final do ministério da saúde australiano esperada para 2021
- Em Taiwan, todos os recém-nascidos estão sendo testados para AME

2 Chamada à Ação (CTA) - Recomendações do Comitê Gestor da Aliança

Esta Chamada à Ação é iniciada pela Aliança Europeia para a triagem neonatal de Atrofia Muscular Espinhal, uma iniciativa Multissetorial liderada pela SMA Europe e.V.

"Não há mais tempo a perder para bebês nascidos com AME - programas de triagem neonatal de AME devem ser implementados em todos os países europeus o mais tardar até 2025".

Os objetivos da **Aliança Europeia para a triagem neonatal de AME** estão alinhados com as metas de defesa de outros setores-chave do ecossistema em relação à triagem neonatal:

- Levamos em consideração a Convenção da ONU sobre os Direitos da Criança ratificada por todos os países europeus, que demanda que os governos garantam os melhores cuidados de saúde para as crianças;
- Reconhecemos o compromisso da União Europeia de alcançar a Cobertura Universal da Saúde em seu território até 2030;
- Reconhecemos as iniciativas para a detecção precoce de doenças hereditárias graves apresentadas pela EURORDIS - Doenças Raras na Europa (1) e a Chamada à Ação da iniciativa Screen4Rare (2) e outros consórcios acadêmicos e multissetoriais liderados por pacientes;
- Consideramos que os programas de triagem neonatal na Europa investigam um número muito diferente de doenças, dependendo do país e às vezes da região (variando de 2-48 doenças);
- Enfatizamos evidências contundentes que confirmam que a AME atende aos critérios da OMS para ser incluída em programas de triagem neonatal, a fim de assegurar um diagnóstico precoce e um tratamento adequado que possa prevenir, ou pelo menos retardar significativamente, uma deficiência grave e/ou morte precoce na infância;
- Opomo-nos firmemente à desigualdade de acesso à triagem neonatal de AME para bebês nascidos na Europa;
- Reconhecemos que esta falta de acesso à triagem neonatal de AME contradiz a política da União Europeia de garantir cuidados de saúde apropriados para crianças como um dos direitos mais básicos que as crianças possam desfrutar; e
- Expressamos nossa disposição em estabelecer parcerias e unir forças com todas as partes interessadas relevantes para garantir melhores cuidados de saúde para as crianças nascidas com AME na Europa; portanto

Nós conclamamos os legisladores de toda a UE a tomar as medidas necessárias para tornar realidade os objetivos da **Aliança Europeia para a triagem neonatal de Atrofia Muscular Espinhal (AME)**:

Chamada à Ação para Legisladores Europeus

1. Coordenar o intercâmbio de conhecimentos e melhores práticas sobre triagem neonatal de AME e outras doenças raras elegíveis, incluindo aprendizados de programas-piloto em andamento. Embora apreciemos a responsabilidade dos Estados-Membros da UE em garantir acesso suficiente aos cuidados de saúde, interpretamos o princípio da subsidiariedade em relação aos cuidados de saúde, de uma forma que a UE tem uma forte competência em promover a igualdade de acesso aos cuidados de saúde em toda a UE.
2. Programas-piloto para a triagem neonatal de AME, em diversos Estados Membros estão concluídos / em andamento / em planejamento, inclusive na Bélgica, Itália, Alemanha, Espanha, França, assim como no Reino Unido. Pedimos agora que a meta-análise dos resultados destes programas e a identificação dos principais aprendizados com relação à implementação em programas padrão de triagem neonatal em toda a Europa, sejam apoiadas financeira e organizacionalmente.
3. Como o compartilhamento das melhores práticas pode ajudar os Estados Membros a implementar a triagem neonatal de AME, obtendo conhecimento tanto de outros Estados Membros quanto de países não-membros da UE, pedimos à Comissão Europeia que reúna os principais aprendizados, incluindo, mas não se limitando a eles:
 - a. A coleta de evidências e dados de história natural sobre a eficácia de estudos-piloto sobre a triagem neonatal de AME
 - b. A identificação e acordo sobre critérios e mecanismos para expandir o número de doenças a serem incluídas nos painéis de triagem
 - c. Estratégias de implementação para expandir os programas existentes de triagem neonatal
 - d. Procedimentos de triagem adequados
 - e. Requisitos para a educação e treinamento de profissionais e comunicação com as famílias e cidadãos.
4. A triagem neonatal para doenças raras, incluindo, mas não se limitando à AME, é um instrumento-chave para garantir a igualdade de acesso ao diagnóstico e a terapia subsequente e apropriada para crianças com doenças raras na Europa. Portanto, solicitamos à Comissão Europeia e a outras partes interessadas da UE que monitorem e apoiem todas as medidas que ajudem a melhorar a triagem neonatal de AME.
5. Também encorajamos as instituições da UE a recomendar a inclusão da AME em uma lista de doenças recomendadas para serem rastreadas ao nascer e apoiamos os países na implementação da expansão da triagem neonatal.

Chamada à Ação para Legisladores Nacionais

1. Instamos as autoridades nacionais competentes a incluir a AME na lista de doenças elegíveis para inclusão em programas nacionais e/ou regionais de triagem neonatal, o mais rápido possível.
Com base em evidências crescentes, a AME atende claramente aos critérios da OMS para ser incluída nos programas de triagem neonatal. O diagnóstico precoce e o início do tratamento podem prevenir a morte precoce na infância e retardar significativamente a grave deficiência em estágios posteriores. A identificação e o tratamento precoce da AME proporciona um melhor resultado para as crianças afetadas. Quase cinco anos após a primeira nova geração de tratamento para AME estar disponível, os pacientes na grande maioria dos países europeus ainda não têm acesso ao diagnóstico oportuno através da triagem neonatal.
2. Convocamos ainda os governos e parlamentos nacionais a garantir recursos suficientes para a triagem neonatal de AME, incluindo uma implementação apropriada que seja rápida e sustentável.
3. Solicitamos às autoridades nacionais competentes que aprendam com as experiências dos programas piloto em andamento em outros países europeus e que façam uso do apoio fornecido pela União Europeia para reduzir as barreiras de acesso à triagem neonatal de AME.
4. As organizações nacionais de pacientes com AME têm um papel crucial no fornecimento de informações aos pacientes, apoio familiar e orientação pública durante a implementação da triagem neonatal de AME. Sugerimos aos parlamentos nacionais que demonstrem todo o seu apoio para que a triagem neonatal inclua a AME.

A **Aliança Europeia para a triagem da Atrofia Muscular Espinhal** exige que os governos e autoridades nacionais na Europa incluam imediatamente um teste de atrofia muscular espinhal para todos os recém-nascidos, em programas nacionais de triagem neonatal. Não há mais tempo a perder para que bebês nascidos com AME iniciem um tratamento adequado.

Por conseguinte, a Aliança convida a todos aqueles em envolvidos em processos de tomada de decisão na Europa a implementar este serviço de saúde essencial em todos os países europeus com a maior brevidade possível.

3 Autores e processo de escrita

Este artigo resume os principais fundamentos para a introdução da triagem neonatal de AME. É de autoria de um Comitê Gestor Multissetorial, com a contribuição de outros especialistas e com a admedicum GmbH atuando na secretaria da Aliança.

Este artigo foi escrito sob a liderança da SMA Europe e.V., a organização guarda-chuva das organizações europeias de pacientes com AME. Este artigo obteve uma assessoria científica independente e foi escrito e revisado por um painel consultivo científico multiprofissional, incluindo a Dra. Raquel Yahyaoui, Dra. Nathalie Goemans e o Dr. Eduardo Tizanno. O capítulo sobre a proposta do processo de triagem neonatal de AME foi escrito pela Dra. Raquel Yahyaoui. O capítulo sobre a economia da saúde foi escrito pelo Dr. Cornelis Boersma e pelo Dr. Maarten Postma.

O processo de redação e divulgação recebeu o apoio financeiro de um grupo de financiamento multissetorial, de acordo com os princípios de independência e transparência.

Membros do Comitê Gestor:

- Presidência: Marie-Christine Ouillade, SMA Europe e.V.
- Kacper Rucinski, SMA Europe e.V.
- Dra. Nathalie Goemans, Centro de Referência Neuromuscular, Departamento de Pediatria e Neurologia Infantil, Hospitais Universitários de Leuven, Bélgica
- Jana Popova, Aliança Europeia de Associações de Distúrbios Neuromusculares (European Alliance of Neuromuscular Disorders Associations - EAMDA)
- Gulcin Gumus, PhD, EURORDIS
- Dr. Eduardo Tizzano, Pediatra e Diretor do Departamento de Genética Clínica e Molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha

Outros especialistas:

- Dra. Raquel Yahyaoui, Especialista em Bioquímica Clínica. Centro de Triagem Neonatal da Andaluzia Oriental. Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga, Espanha
- Dr. Cornelis Boersma, Fundador e CEO da Health-Ecore BV, Holanda
- Dr. Maarten Postma, Professor de Economia da Saúde Global, Universidade de Groningen, Holanda

Secretaria:

- Admedicum Business for Patients (Dr. Andreas Reimann, Robert Pleticha, Dr. Meike Neukirchen), Colônia, Alemanha e Barcelona, Espanha

Este artigo foi patrocinado por subsídios educacionais irrestritos da Biogen, Novartis Gene Therapies, Roche, PerkinElmer, LaCAR MDX Technologies e ImmunoIVD.

4 Introdução

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma condição rara, genética, neuromuscular, que causa desgaste progressivo dos músculos (atrofia) e fraqueza, levando à perda de movimentos. Isto pode afetar a capacidade de engatinhar e andar, o movimento dos braços, mãos, cabeça e pescoço, a respiração e a deglutição. Existem diferentes formas de AME e um amplo espectro de como as crianças e os adultos são severamente afetados.

A forma mais comum é conhecida como 'AME 5q' devido a sua causa genética. A AME 5q é uma doença grave e rara que tem um grande impacto sobre os indivíduos afetados e suas famílias. No entanto, apesar de ser uma doença rara, caso não seja tratada, é a principal causa genética de morte em bebês. (3). É também uma condição desafiadora para os sistemas de saúde europeus. Até 2017 não havia tratamento, quando então foi aprovada a primeira terapia modificadora de doenças (TMD), nusinersena (Spinraza[®]).

Antes do advento do Spinraza[®], as abordagens de tratamento consistiam na gestão dos sintomas numa tentativa de retardar a perda da função motora, manter a qualidade de vida, prolongando a vida pelo máximo de tempo possível. Hoje, duas terapias adicionais foram aprovadas para uso em AME, o que significa que agora as crianças com AME, quando diagnosticadas e tratadas precocemente com terapias modificadoras de doenças de última geração, têm um prognóstico completamente diferente e melhorado.

Estudos (ver seção 5.2.) indicam que a chave é a detecção precoce e o tratamento, pois isso melhora drasticamente a eficácia de todas as terapias atualmente disponíveis. A triagem neonatal é a melhor maneira de obter este diagnóstico precoce e garantir que cada criança diagnosticada com AME tenha a melhor chance possível de ter uma vida saudável.

Na Europa, a AME não está amplamente incluída no painel de doenças testadas ao nascer e, como a União Europeia não tem responsabilidade direta pela triagem neonatal, cada Estado Membro deve compilar seu próprio dossiê para que a AME seja adicionada ao painel. Como as organizações nacionais de pacientes estão cada vez mais frustradas com esta situação, a SMA Europe espera que este artigo facilite este processo e, ao mesmo tempo, apoie as organizações de pacientes com AME em suas iniciativas de defesa.

Este artigo foi iniciado pela Aliança Europeia para a triagem neonatal de Atrofia Muscular Espinhal, uma iniciativa multissetorial liderada pela SMA Europe e.V., uma organização guarda-chuva europeia composta por organizações nacionais de pesquisa e de pacientes focada na atrofia muscular espinhal. O objetivo deste documento é promover um diálogo sistemático nos sistemas de saúde europeus, para ajudar a fomentar a introdução da triagem neonatal de AME para todas as crianças na Europa.

Os autores estão cientes, entretanto, que a introdução da triagem neonatal de AME exige um processo bem analisado, levando em conta o contexto médico, ético, social e econômico. Este artigo tem como objetivo proporcionar uma visão baseada em fatos sobre estes aspectos.

5 Como e por que a AME atende aos critérios de triagem neonatal

Quando um sistema de saúde avalia se a triagem neonatal (NBS) para uma determinada doença deve ser disponibilizada ao público, os principais critérios considerados são a gravidade da doença, a importância da detecção precoce que leva a uma intervenção terapêutica com um perfil de risco/benefício razoável e a precisão da metodologia de triagem. Os princípios de Wilson e Jungner (4) usados para determinar se uma doença deve ser incluída em um painel de triagem neonatal são amplamente conhecidos e aceitos. Nas seções seguintes, revisamos estes 10 princípios para a triagem neonatal de AME.

5.1 A AME é um problema de saúde importante

SÍNTESE

- A AME 5q é uma doença genética rara com uma incidência de 1 em 6.000 a 10.000 nascidos vivos
- Com base na idade de início dos sintomas e na função motora máxima atingida, a AME é atualmente classificada em quatro tipos principais que refletem amplamente a gravidade dessa condição
- Sem o tratamento adequado e dependendo da gravidade da condição, os bebês podem não chegar aos dois anos de idade ou sua capacidade de sentar, andar e respirar pode ser significativamente prejudicada. A AME é, portanto, um problema de saúde importante.

Em 2015, a AME foi a principal causa genética de morte em bebês (3). É uma condição neuromuscular com uma incidência de 1 em 6.000 a 10.000 nascidos vivos. (5) (6). É um distúrbio autossômico recessivo causado por variantes patogênicas no *gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1)*, mapeado para o cromossomo 5q13, resultando em níveis muito baixos de proteína do neurônio motor de sobrevivência (SMN). Esta é uma proteína expressa de forma onipresente, crítica para a ligação e processamento de snRNP (ribonucleoproteínas nucleares pequenas) do mRNA. Ela é encontrada abundantemente em axônios dos neurônios motores onde cumpre outras funções, incluindo o transporte de mRNA (7) (8). A falta da proteína SMN resultará na perda de neurônios motores, levando a uma fraqueza e atrofia muscular progressiva, afetando os músculos bulbares, esqueléticos e respiratórios. Os sintomas clínicos abrangem uma ampla gama de severidade, mas os aspectos comuns são perda de força, dificuldades respiratórias, problemas gerais de mobilidade e problemas de deglutição.

Esta proteína SMN é codificada por dois genes chamados *Neurônio Motor de Sobrevivência 1* e *Neurônio Motor de Sobrevivência 2 (SMN1 e SMN2)*, ambos localizados no cromossomo 5. Estes genes são quase idênticos. A ausência homocigótica do éxon 7 no *SMN1* é a causa da doença na maioria dos pacientes com AME (95%), enquanto uma mutação heterocigota em um alelo e outras variantes deletérias no outro é a causa nos casos restantes (9). Ambos *SMN1* e *SMN2* contêm 8 éxons e são 99% homólogos em sequência. Eles diferem apenas por cinco nucleotídeos e produzem uma proteína quase idêntica, a proteína SMN. As diferenças estão

nos éxons 7 e 8, íntrons 6 e 7. No entanto, apenas uma diferença entre a proteína SMN1 e SMN2 é funcionalmente importante: uma transição silenciosa no éxon 7, no gene *SMN2*, que perturba um intensificador de emenda exônica (*exonic splicing enhancer* - ESE) e cria um novo silenciador de emenda exônica (*exonic splicing silencer* - ESS). Esta substituição (C a T) faz com que o éxon 7 seja excluído da maioria das transcrições do gene *SMN2*, resultando na produção de uma proteína SMN truncada que é instável *in vivo* e se degrada rapidamente. (10). Estima-se que apenas cerca de 10% da proteína SMN feita a partir do gene *SMN2* é funcional (11) (12).

Um número maior de cópias do gene *SMN2* tem sido associado a um curso de doença mais branda em pacientes com AME, entretanto, a correlação não é absoluta, e discordâncias são observadas. Diversos problemas técnicos e variações biológicas interindividuais são responsáveis pelas discrepâncias relatadas na estimativa do número de cópias do gene *SMN2* e no estabelecimento de correlações fenótipo-genótipo (11). Assim, em alguns pacientes, a informação do número de cópias do gene *SMN2* por si só pode ser insuficiente para se correlacionar com o fenótipo observado. (13).

A AME é uma doença única com uma gravidade contínua, que geralmente tem a sua gravidade reduzida caso os primeiros sintomas se manifestem mais tarde. Para simplificar, ela é geralmente classificada em quatro tipos diferentes, dependendo da idade de início e do marco motor alcançado (6).

A AME Tipo I é o tipo mais comum (aproximadamente 50% dos casos de AME) e o tipo mais severo de AME. Os bebês apresentam hipotonia grave e fraqueza, paralisia flácida simétrica e muitas vezes sem controle da cabeça. (6). A deglutição e complicações respiratórias levam a uma morte precoce (14).

Do ponto de vista da função motora, as pessoas que vivem com AME Tipo I nunca se sentam, as que vivem com Tipo II nunca andam, e as que vivem com Tipo III andam independentemente, mas perderão essa capacidade mais tarde na vida se não forem tratadas (Figura 1). As pessoas que vivem com AME Tipo I têm uma expectativa de vida média reduzida de cerca de um ano, enquanto a maioria das pessoas que vivem com Tipo II pode ter vidas longas e plenas devido a melhorias nos padrões de cuidados de saúde. Pacientes com AME Tipo III têm uma expectativa de vida normal (15).

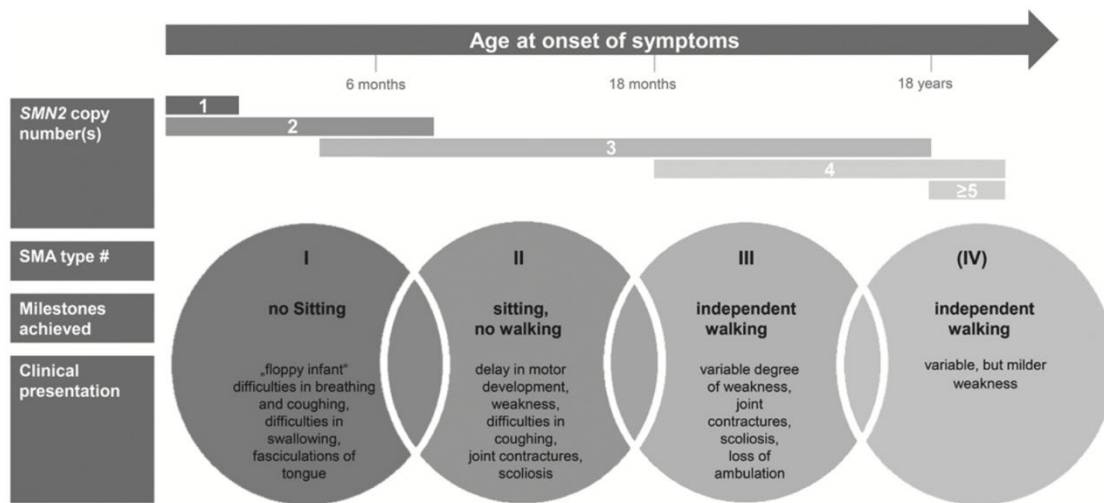


Figura 1 Classificação clínica dos subtipos de AME de acordo com o início, os marcos alcançados e a apresentação clínica. Os números de cópia SMN2 associados tipicamente são demonstrados. (16)

5.2 Existem opções de tratamento aceitas para pacientes com AME

SÍNTESE

- Três opções de tratamentos modificadores de doenças para AME já foram aprovadas na Europa
- Um número maior de tratamentos está em desenvolvimento
- Há evidências crescentes que indicam que um tratamento precoce leva a melhores resultados potenciais

Embora o tratamento sintomático e o acompanhamento de AME tenham melhorado ao longo das duas últimas décadas (17), não havia terapias modificadoras de doenças disponíveis até então. Entretanto, nos últimos quatro anos, três opções terapêuticas envolvendo os genes SMN foram aprovadas. Estas terapias visam a causa subjacente da doença:

- Nusinersena (Spinraza®), desenvolvido pela Biogen, foi o primeiro medicamento para atrofia muscular espinhal aprovado na União Europeia (maio de 2017). É uma terapia anti-sentido de oligonucleotídeos que tem como alvo o éxon 7 do gene *SMN2*, levando a um aumento da produção de proteína SMN funcional total. Este medicamento é administrado por via intratecal, com doses de carga nos dias 0, 14, 28 e 63 e doses sustentadas trimestralmente.
- Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®), desenvolvido pela Novartis Gene Therapies, é uma terapia genética única destinada a tratar a causa genética da doença, substituindo a função do gene *SMN1* ausente ou não funcional. Administrado durante uma única infusão intravenosa (IV), o Zolgensma disponibiliza uma nova cópia funcional do gene *SMN1* nas células de um paciente, interrompendo a progressão da doença. O medicamento foi aprovado pela União Europeia em maio de 2020.

- Risdiplam (Evrysdi®), desenvolvido pela Roche em colaboração com a Fundação SMA e a PTC Therapeutics, foi aprovado na União Europeia em março de 2021. Este medicamento aumenta e sustenta a produção de proteína SMN totalmente funcional em todo o sistema nervoso central e tecidos periféricos através do gene *SMN2*. O Risdiplam pode ser administrado por via oral, permitindo o tratamento em casa.

Terapias adicionais potencialmente modificadoras de doenças estão em desenvolvimento.

Resultados de ensaios clínicos tanto do Spinraza® (NURTURE) como do Zolgensma® (SPR1NT) mostram o impacto positivo significativo do tratamento pré-sintomático (18) (Dados da Novartis Gene Therapies em arquivo) e um ensaio clínico do Evrysdi® em bebês pré-sintomáticos foi iniciado.

O ensaio NURTURE da Biogen em bebês pré-sintomáticos com duas ou três cópias do gene *SMN2* mostrou um benefício claro do tratamento com nusinersena, quando comparado ao ensaio ENDEAR, que analisou os efeitos do nusinersena em bebês sintomáticos precoces, uma análise limitada a bebês com 2 cópias de *SMN2* (19). A análise interina NURTURE realizada em março de 2019 sobre dados obtidos de 25 crianças, revelou que todas as crianças estavam vivas, tinham ultrapassado a idade esperada de início dos sintomas de AME tipo I e II e não necessitavam de ventilação mecânica permanente. (18). Após um ano adicional de acompanhamento (fevereiro de 2020), as crianças tratadas de forma pré-sintomática obtiveram ganhos progressivos na função motora em comparação com a história natural da doença (Biogen, dados em arquivo).

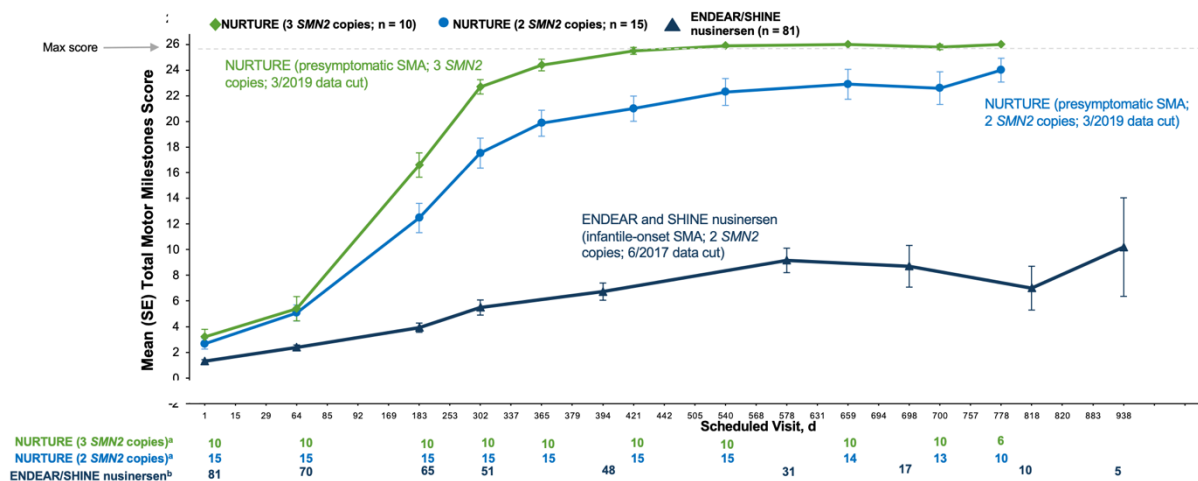


Figura 2 HINE Motor Milestone Scores Over Time Across Studies (Fonte: Swoboda, et al. Cure SMA Annual Conference 2020, adaptado)

Data de corte dos dados de análise interina do estudo NURTURE: 29 de março de 2019; data de corte dos dados da análise integrada ENDEAR/SHINE: 30 de junho de 2017. ^aHINE Seção 2 foi avaliada em participantes do estudo NURTURE até a visita do Dia 778. ^bParticipantes do estudo ENDEAR com 2 cópias *SMN2* na população-alvo do tratamento. Os dados do estudo ENDEAR foram analisados em intervalos baseados no tempo a partir da linha de base. Os dados são relatados a partir do primeiro corte provisório de dados do estudo SHINE. Para cada estudo, $n \geq 5$ são plotados. Os dados apresentados são de estudos individuais e não são comparações (dados da Biogen em arquivo).

Além disso, os bebês tratados de forma pré-sintomática com Zolgensma[®] alcançaram marcos motores precoces e adequados à idade, não necessitavam de suporte ventilatório nem de dieta enteral (estudo SPR1NT, Novartis Gene Therapies, dados em arquivo).

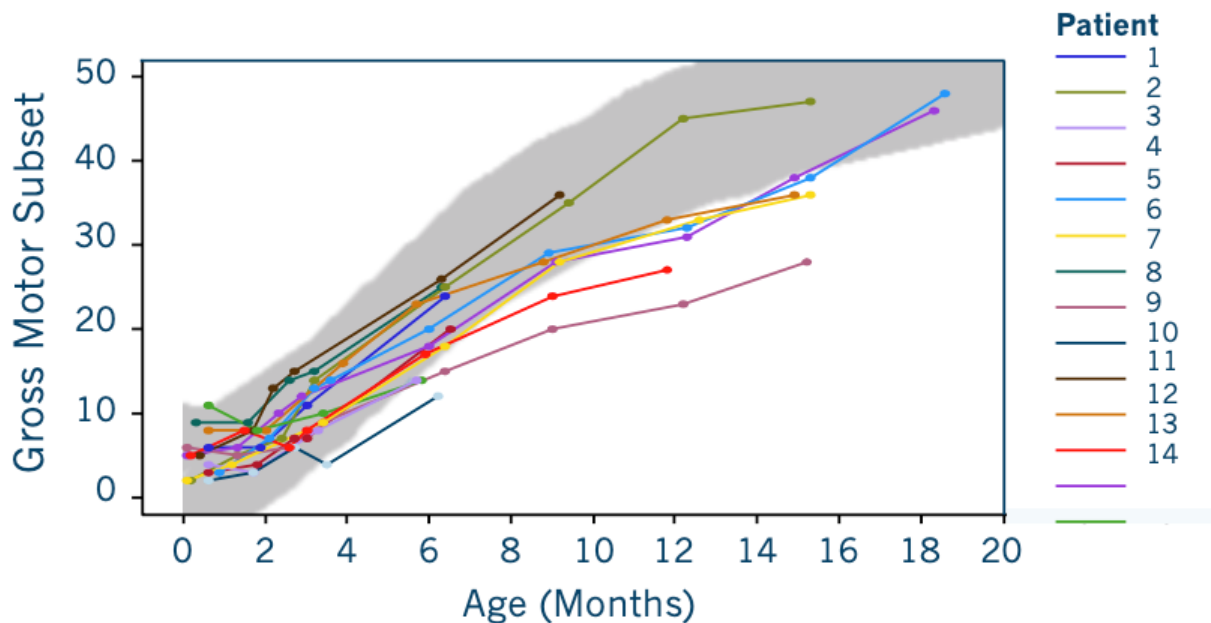


Figura 3 Bebês com 2 cópias do gene SMN2: 7 de 14 (50%) têm **desempenho motor geral** semelhante ao desenvolvimento normal; 14 de 14 (100%) têm **desempenho motor fino** semelhante ao desenvolvimento normal (atualização do estudo SPR1NT 31 Dez 2019, Novartis Gene Therapies, dados em arquivo). A área sombreada em cinza denota uma faixa normal na escala Bayley-III em relação ao Desenvolvimento Infantil da Coordenação Motora Grossa (média \pm 2SD).

Todos os testes de AME demonstraram que quanto mais cedo o tratamento, melhor serão os resultados para os pacientes. (20).

Em particular, estas descobertas sobre o tratamento pré-sintomático destacam a necessidade da triagem em recém-nascidos (21).

Em geral, tanto os ensaios clínicos quanto as evidências reais sugerem que o tratamento precoce pode ser necessário para maximizar os benefícios potenciais.

5.3 Instalações para o diagnóstico e tratamento de AME estão disponíveis

SÍNTESE

- Existem numerosas instituições de saúde em toda a Europa que fornecem cuidados de saúde de última geração às pessoas que vivem com AME

Essenciais para os cuidados de pessoas com AME, equipes especializadas de profissionais da saúde diagnosticam e iniciam terapias sintomáticas e modificadoras de doenças e asseguram um acompanhamento adequado do paciente.

Além disso, para garantir uma abordagem holística de tratamento, serviços de aconselhamento psicológico e psicossocial, bem como de fisioterapia, devem ser disponibilizados. Dependendo do sistema de saúde local, uma estreita cooperação com médicos de cuidados primários (clínicos gerais/da família e/ou pediatras) deve ser assegurada.

Existe uma variedade de centros especializados em AME em toda a Europa: 29 países têm centros especializados que tratam crianças que vivem com AME, inclusive com terapias modificadoras de doenças; 14 países detêm 61 centros da Rede Europeia de Referência para doenças neuromusculares (ERN-EURO-NMD) (www.ern-euro-nmd.eu). Entretanto, para alguns países, o acesso a terapias modificadoras de doenças pode exigir cuidados que vão além das fronteiras.

5.4 Há um estágio latente ou sintomático precoce reconhecível de AME

SÍNTESE

- Há uma janela de tempo entre o nascimento e a idade de início dos sintomas. Entretanto, mesmo antes dos primeiros sintomas, os danos aos neurônios motores já podem ter ocorrido
- Esta "janela de oportunidade" é muitas vezes desperdiçada devido à falta de disponibilidade da triagem neonatal

A maioria dos bebês nascidos com AME é assintomática ao nascer. Isto também é visto nos ensaios piloto realizados até agora. Na literatura, a idade de início dos sintomas é de $2,5 \pm 0,6$ meses para o tipo mais comum de AME, Tipo I e $8,3 \pm 1,6$ meses para a AME Tipo II (22). Sabendo que danos aos neurônios motores podem ocorrer antes do início dos sintomas, há uma necessidade urgente de usar esta "janela de oportunidade" para diagnosticar a AME o mais cedo possível, através da triagem neonatal.

Mesmo que a maioria dos bebês nascidos com AME seja assintomática ao nascer, há exceções, como visto em um ensaio piloto de triagem neonatal alemão (23). Das 165.525 crianças examinadas em 13 meses, 22 casos de AME foram identificados, 4 dos quais já eram sintomáticos no primeiro exame. Devido a este diagnóstico rápido, foi possível administrar um tratamento imediato após o resultado da triagem neonatal, dando a estes bebês um prognóstico muito melhor.

Infelizmente, esta "janela de oportunidade" é muitas vezes desperdiçada sem a disponibilidade da triagem neonatal.

Consoante Lin et al., há um atraso no diagnóstico de 3,6 meses para AME Tipo I, 14,3 meses para o Tipo II e 43,6 meses para o Tipo III (22). De acordo com as organizações de pacientes, o atraso no diagnóstico de AME Tipo I varia de 4 semanas a 6 meses, dependendo do sistema de saúde. Esta odisseia é muito estressante para os pais de uma criança com AME e desperdiça um tempo precioso, durante o qual há danos progressivos e irreversíveis aos neurônios motores. Com um diagnóstico precoce e pré-sintomático, a necessidade urgente de tratamento pode ser atendida e os neurônios motores podem ser protegidos. O atraso no diagnóstico é frequentemente o resultado de visitas a diferentes profissionais da saúde, a abordagem "esperar para ver" a fim de descartar outras possibilidades de doença antes que um teste genético seja feito (24). Em contraste, a amostragem para triagem neonatal, por exemplo na Alemanha, 72 horas após o nascimento no máximo, dá uma janela de tempo suficiente para identificar a doença, comunicar à família e, eventualmente, tratá-la com sucesso. Todos os dias são importantes.

5.5 Há um teste adequado em recém-nascidos para detecção da AME

SÍNTESE

- Um exame de sangue confiável está disponível para uso na triagem neonatal de AME
- O exame identifica uma deleção homozigótica do éxon 7 no gene *SMN1*
- A sensibilidade deste exame é estimada em 95% e a especificidade é de quase 100%. Isto significa que é muito improvável a ocorrência de resultados falsos positivos
- É um exame simples, barato (aproximadamente €3-5 [três a cinco euros]), automatizado e de alto rendimento

A detecção precoce de AME durante o período neonatal só pode ser realizada através de um diagnóstico molecular, pois nenhum marcador bioquímico específico foi validado para a doença. Entretanto, foi encontrada uma deleção homozigótica de éxon no gene *SMN1* na maioria dos pacientes com AME e isto está sendo utilizado como um teste de triagem neonatal de AME confiável e sensível em amostras de sangue seco (*dried blood spot* - DBS) (25).

A sensibilidade clínica dos ensaios de triagem neonatal de AME está prevista para ser de aproximadamente 95%, uma vez que eles não identificariam indivíduos afetados que são heterozigotos compostos com um alelo *SMN1* deletado e um segundo alelo com uma mutação pontual. Atualmente, os resultados de vários estudos-piloto sobre a triagem neonatal de AME demonstraram a viabilidade da triagem neonatal de AME baseada em DNA (26), (27), (28) (29) (30) (31) (23). Na maioria dos estudos, a especificidade destes ensaios foi de quase 100% e o custo de realização do teste é de aproximadamente €3 a 5 (três a cinco euros) por amostra.

Um número crescente de programas de triagem neonatal inclui testes de AME, portanto há uma maior demanda por métodos de triagem de AME confiáveis, que sejam econômicos, tenham um alto rendimento; e sejam fáceis de executar, automatizar e interpretar (32). Esperam-se avanços significativos no desenvolvimento e melhoria destes ensaios nos próximos anos.

Uma revisão sistemática pelo Instituto Alemão de Qualidade e Eficiência nos Cuidados de Saúde (IQWiG) com base no projeto piloto alemão e três outros estudos na Austrália, Estados Unidos e Taiwan, relatou um valor preditivo positivo da triagem variando de 90% (um estudo) a 100% (três estudos) com uma especificidade de 100% (19).

5.6 A triagem neonatal de AME é aceitável para a população

SÍNTESE

- Estudos demonstram que a triagem neonatal de AME é aceitável para a população em geral

A triagem neonatal de AME é realizada em uma amostra de sangue seco geralmente obtida através da punção do calcanhar do recém-nascido de 24h a 72h após o seu nascimento e colocado em um dispositivo de coleta de amostras. Como este procedimento é rotina em todos os países com programas de triagem neonatal, o recém-nascido não será exposto a nenhuma intervenção adicional.

Entretanto, como a triagem neonatal de AME é percebida pelo público, pelos pais e por adultos com SMA? Boardman et al. (33) conduziram uma pesquisa online destinada a famílias afetadas pela AME e ao público do Reino Unido. Oitenta e quatro por cento (84%) do público era a favor da introdução da triagem neonatal de AME, principalmente devido à crença de que isto resultaria em melhores cuidados de saúde e uma maior expectativa de vida para os bebês afetados. A maioria dos adultos com AME também era a favor da triagem neonatal (74%) (34) assim como uma população mista de famílias e adultos (70%), apesar de preferir a triagem pré-concepção e/ou pré-natal (35). Como a pesquisa foi feita antes de um tratamento para AME estar disponível (uma razão importante para não apoiar a triagem neonatal é a indisponibilidade de tratamento), a situação pode agora ser diferente, conforme o discutido amplamente (36).

5.7 A história natural da AME, incluindo seu desenvolvimento de doença latente a diagnosticada, é compreendida de forma adequada

SÍNTESE

- Informações suficientes sobre a história natural da AME estão disponíveis
- Sujeito a seu tipo, a AME afeta inevitavelmente as crianças e causa um atraso acentuado ou uma interrupção completa no desenvolvimento da função neuromuscular no início da vida
- Sem diagnóstico e tratamento precoce, as crianças com AME podem sofrer de grave deficiência, acúmulo de co-morbidades ou morte precoce

A trajetória da AME tem mudado ao longo dos anos. Uma gestão mais proativa da doença (incluindo a introdução de ventilação não invasiva e alimentação por sonda nasogástrica) teve um impacto em relação à sobrevivência das crianças afetadas (17). Em 2007, Wang et al. publicaram o primeiro documento "Standard of Care" para AME. A doença manifesta-se com um amplo espectro clínico e requer cuidados multidisciplinares (14). Este consenso foi atualizado em duas partes em 2018 (37) (38).

Existe uma história natural e ensaios observacionais publicados sobre bebês com AME (39) (40). Eles demonstram uma perda rápida da função motora, falta de ganho de peso e morte precoce. Agora que tratamentos modificadores de doenças estão disponíveis, é importante ter em mãos estes dados da história natural. A inclusão de um grupo placebo em um ensaio clínico, do ponto de vista ético, não é mais possível. Os dados da história natural podem, portanto, apoiar o desenho dos próximos ensaios clínicos.

5.8 Há uma política acordada sobre quem tratar

SÍNTESE

- O "tratamento" não se limita apenas a medicamentos modificadores do curso de doenças (MMCD), mas inclui os melhores cuidados de apoio, incluindo tratamento não farmacológico (ex., fisioterapia especializada).
- O tratamento é um processo de tomada de decisão compartilhado entre os especialistas em AME e os pais da criança
- O número de cópias do gene *SMN2* (um gene análogo ao *SMN1* que pode substituir parcialmente sua função) por si só não é suficiente para decidir sobre um tratamento com medicamentos modificadores do curso de doenças (MMCD)

O termo "tratamento" em si não se limita apenas a medicamentos modificadores do curso de doenças (MMCD). O paciente, a família e a gestão multidisciplinar da doença devem estar no centro de todas as decisões. Portanto, o tratamento significa o melhor cuidado médico possível de acordo com o julgamento dos especialistas em AME e acordado em um processo de tomada de decisão compartilhado com os pais da criança. Isso pode chegar desde o melhor cuidado de apoio sobre o tratamento sintomático até uma terapia modificadora da doença. Aplicando esta definição, nenhum bebê diagnosticado com AME deve ficar sem tratamento. Entretanto, o tipo de tratamento aplicado deve ser escolhido com base em uma avaliação holística da situação clínica da criança e do contexto familiar.

Há um consenso claro de que o número absoluto de cópias do gene *SMN2* não é uma base suficiente para decidir sobre um tratamento medicamentoso. Ao invés disso, a presença ou ausência de sintomas (precoce) em combinação com o número de cópias do gene *SMN2* deve orientar a recomendação do médico para os pais. Para diagnosticar corretamente estas crianças é necessário pessoal especializado, que permita também uma segunda ou terceira opinião.

Em geral, há um consenso sobre como tratar bebês com duas e três cópias do gene *SMN2*, conforme discussões em uma mesa redonda com especialistas europeus em AME*, e representantes de pacientes**, exceto no caso de sintomas muito graves e precoces, onde os cuidados paliativos devem ser discutidos. Isto também está de acordo com os algoritmos de tratamento publicados e adaptados por Glascock et al. em 2020 nos EUA (41). Com relação aos bebês com 4 cópias do gene *SMN2*, há dados disponíveis que sugerem que o início dos sintomas pode ser mais cedo do que o esperado (TREAT-NMD, dados em arquivo). Portanto, a aplicação de medicamentos modificadores do curso de doenças (MMCD) também pode ser favorável neste caso (também de acordo com (41)). O princípio orientador para pacientes com quatro ou mais cópias do gene *SMN2* deve ser uma decisão individual tanto do especialista em AME quanto dos cuidadores com base na avaliação médica, na gravidade dos sintomas e no contexto familiar.

Considerando esta estrutura conceitual, a seguinte tabela pode ser a base para esta decisão de tratamento individual (Tabela 1).

Nº de cópias do <i>SMN2</i>	Sem sintomas	Sintomas leves	Sintomas graves
1	TMD	BSC+TMD	Somente BSC
2	TMD	BSC+TMD	Somente BSC
3	TMD	BSC+TMD	BSC e visitar descobertas genéticas
≥ 4	TMD (definir monitoramento e início potencial do TMD)	BSC+TMD	BSC e visitar os resultados genéticos (verificar modificadores)

Tabela 1. Grade de tomada de decisão para a consideração da equipe médica e dos pais. Os sintomas referem-se à apresentação no momento do diagnóstico do recém-nascido.

TMD: terapia modificadora de doenças, BSC: melhor tratamento de apoio, incluindo tratamento sintomático.

Cuscó et al. também apresentam fatores a serem considerados no tratamento de recém-nascidos com AME que apresentem sintomas ou não, e quatro cópias do gene *SMN2* (13). No futuro, a disponibilidade de melhores bio-marcadores poderá apoiar a tomada de decisões também nos casos em que hoje a terapia modificadora de doenças é considerada apenas como uma opção.

*Dra. Nathalie Goemans, Dr. Wolfgang Müller-Felber, Dr. Laurent Servais, Dr. Eduardo Tizzano, Dr. Danilo Francesco Tiziano

** Olga Germanenko, Marie-Christine Ouillade

5.9 O custo da detecção de casos (incluindo diagnóstico) através da triagem neonatal de AME é economicamente equilibrado em relação a possíveis gastos com cuidados de saúde como um todo

SÍNTESE

- A triagem neonatal de AME pode ser realizada sem grandes custos, através de uma amostra de sangue seco já colhida para a triagem neonatal
- O custo da triagem supera o custo com o tratamento da doença
- A detecção precoce de AME e o tratamento imediato também podem ser uma vantagem econômica para os sistemas de saúde, além de melhorar a qualidade de vida das crianças tratadas

A triagem neonatal visa detectar a AME através da análise genética de uma amostra de sangue seco. Isto pode ser facilmente adicionado aos programas europeus existentes de triagem neonatal. A triagem de AME pode ser feita de forma econômica por aproximadamente €3-5 (três a cinco euros) por criança.

Estes custos são economicamente balanceados quando comparados ao custo da doença. Há estimativas de custos disponíveis de um grupo de estudo alemão que calculou o custo da doença para pacientes com AME na Alemanha (42). Os custos se correlacionam claramente com a gravidade da doença. Eles constataram custos totais médios de €107.807/ano para pacientes com AME tipo I, €90.267/ano para pacientes com AME tipo II e €52.440/ano para

pacientes com AME tipo III (em 2013). Para o sistema de saúde espanhol, López-Bastida et al. (43) estimam que o custo médio anual para os cuidados de pacientes com AME seja de €33.723. Outro estudo que investigou o custo da doença no Reino Unido, França e Alemanha, estimou o custo médio anual associado à AME em €54.295 no Reino Unido, €32.042 na França e €51.983 na Alemanha, respectivamente (44).

Estes números não incluem ainda o benefício econômico de tratar a AME o mais rápido possível após a identificação de crianças através da triagem neonatal. A modificação da gravidade da doença pode ter um benefício econômico. Para mais discussões sobre economia da saúde, por favor, consulte o capítulo 8.

5.10 A detecção de casos é um processo contínuo e não um projeto "único".

SÍNTESE

- Uma vez iniciado um programa de triagem neonatal de AME em um país, ele deve ser disponibilizado para todos os bebês nascidos naquele país a partir de tal momento.
- A introdução da triagem neonatal de AME é uma contribuição para um sistema de saúde mais inclusivo

A triagem neonatal de AME deve incluir todos os recém-nascidos em vez de uma coorte selecionada. Embora testes piloto possam ajudar a estabelecer rotinas de teste e processos apropriados, isso pode ser injusto se continuar indefinidamente. Todas as crianças nascidas na Europa devem ter oportunidades iguais para a triagem neonatal de AME. Portanto, a introdução da triagem neonatal de AME na política nacional de triagem é um aspecto importante para a criação de um sistema de saúde inclusivo.

6 Proposta do processo de triagem neonatal de AME

SÍNTESE

- Todo programa de triagem neonatal de AME deve garantir informações adequadas para todos os pais. No caso de um resultado positivo durante a triagem, a possibilidade de um acesso equitativo aos cuidados médicos, incluindo um diagnóstico claramente definido, gestão e acompanhamento a longo prazo da doença, devem ser assegurados através de um procedimento padrão de triagem neonatal.
- Todos os profissionais de saúde envolvidos devem receber treinamento apropriado para cumprir suas funções no programa de triagem neonatal
- A participação em um programa de triagem neonatal de AME deve ser voluntária. Os pais devem ter o direito de optar por sua não participação.
- Um teste para a detecção de AME confiável está disponível, sem a necessidade de amostras de sangue adicionais

Embora os programas de triagem neonatal tenham se concentrado historicamente na detecção de doenças, programas de triagem neonatal verdadeiramente eficazes fornecem uma infraestrutura para acesso universal, educação e acompanhamento rápido de recém-nascidos com um resultado positivo. Um programa completo de triagem neonatal consiste em seis componentes principais (45):

- Educação
- Triagem
- Diagnóstico
- Gestão
- Acompanhamento
- Avaliação

Atualmente, não há recomendações sobre políticas, normas ou diretrizes universais para a implementação de programas de apoio financeiro nacional na Europa, nem mesmo dentro da União Europeia (46). Embora a Comissão Europeia tenha publicado recomendações para os legisladores europeus (47) (48), a assistência médica é da competência de cada um dos Estados Membros da União Europeia, o que significa que cada país toma suas próprias decisões em relação à triagem neonatal. Dependendo do país, a triagem neonatal pode ser regida por leis, políticas, regulamentos ou regras nacionais ou regionais que afetam os programas de triagem neonatal (49). Além disso, em alguns países, a legislação relativa à saúde é descentralizada para regiões ou províncias que operam com maior ou menor grau de autonomia, o que acrescenta uma camada adicional de complexidade.

Existe agora um tipo de triagem institucionalizada em recém-nascidos em quase todos os países europeus, mas há variações significativas entre eles. Os programas de triagem neonatal em vários países ainda estão sendo desenvolvidos e, em alguns países, ainda não foi estabelecido um programa oficial de triagem neonatal (49).

Quando um programa de triagem neonatal é implementado, deve ser garantida a igualdade de acesso e disponibilidade de recursos apropriados para o diagnóstico e tratamento de

recém-nascidos detectados. O programa de triagem neonatal deve incluir a avaliação dos recursos disponíveis para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doenças na região geográfica onde ele for conduzido. Um diagnóstico de AME precisará ser confirmado usando estudos moleculares. O uso de terapias potencialmente complexas, em termos de acessibilidade, custo e urgência no seu início, será recomendado para bebês identificados como portadores de AME. A falta de recursos pode limitar o valor da triagem e, de fato, a triagem neonatal de AME pode não ser aconselhável se não houver recursos suficientes para o seu cuidado. Por exemplo, este foi um aspecto crucial quando a triagem neonatal para fibrose cística (FC) foi introduzida em alguns países europeus nos últimos anos. Como a AME, a FC é considerada uma doença rara que requer estruturas de cuidados especiais, incluindo prestadores de cuidados de saúde especializados. Como essas estruturas estão disponíveis, a triagem neonatal para FC, assim como para a AME, poderia portanto ser introduzida após a sua necessidade ter sido estabelecida.

6.1 Acesso, equidade e financiamento

A triagem neonatal nos países europeus é heterogênea e não há consenso sobre quais doenças tais programas devem rastrear. Embora o valor da triagem neonatal tenha sido amplamente reconhecido, sua introdução depende da estrutura dos sistemas de saúde, dos recursos disponíveis, da política local e da contribuição de grupos profissionais e do público em geral. Isto levou a diferentes abordagens na forma como estes programas foram criados, financiados e geridos (46). Normalmente, os programas de triagem neonatal na Europa são financiados de forma abrangente, desde a fase pré-analítica até as fases de diagnóstico e gestão/acompanhamento. Se for financiada com recursos públicos, a triagem neonatal oferecida pelos serviços de saúde geralmente tem uma base legal subjacente que a apoia ou é uma medida implícita de saúde pública.

A fim de proporcionar acesso igualitário, a triagem neonatal de AME deve ser oferecida a todos os recém-nascidos na Europa. Sua disponibilização deve ser regida pelas disposições legais apropriadas e deve garantir o cumprimento dos mesmos requisitos de qualidade encontrados em outros tipos de legislação de saúde (tais como direitos dos pacientes, proteção de dados pessoais, biobancos, aprovação de pesquisas por comitês de ética, testes genéticos e aconselhamento genético). Cada serviço nacional de saúde deve cobrir os custos associados a esses programas.

Para testes piloto em andamento e o status da implementação da triagem neonatal de AME na Europa, por favor, consulte o capítulo 9.

6.2 Conscientização, educação e treinamento

Um componente integral da triagem neonatal é assegurar a conscientização, educação e treinamento para todas as partes interessadas relevantes. Essas partes interessadas incluem prestadores de cuidados pré-natais, primários e especializados; pessoal hospitalar; famílias; pessoal do programa de triagem neonatal; legisladores; e defensores. A conscientização e a educação permitirão a participação informada na triagem neonatal de AME e melhorarão a

experiência dos pais, especialmente para aqueles cujos filhos apresentam resultados positivos.

A maioria dos países europeus fornece informações sobre a triagem neonatal aos pais na forma de informações on-line, folhetos ou outros materiais educativos. Estes materiais abordam o propósito da triagem neonatal e a importância da participação no programa. Muitos deles também fornecem uma lista de doenças que são rastreadas, informações sobre a possibilidade de resultados falsos positivos e falsos negativos, e as implicações médicas da triagem (50) (ver capítulo 7.7). Em alguns países, o procedimento para fornecer informações aos pais ainda não está regulamentado e existem variações significativas. Estabelecer regulamentações a este respeito é um objetivo que deve ser enfatizado. Ao se preparar para acrescentar a AME a um programa de triagem neonatal, é necessário criar ou atualizar materiais educacionais, bem como oferecer treinamento específico a todas as partes interessadas relevantes.

6.3 Práticas de consentimento

A participação em um programa de triagem neonatal de AME deve ser voluntária. Deve-se deixar claro aos pais que a participação é do melhor interesse para o seus filhos. Isto, junto com a educação geral sobre o programa e seus benefícios, deve ser oferecido antes ou no momento da coleta da amostra de sangue seco.

Os programas de triagem neonatal diferem consideravelmente em termos de abordagens utilizadas para obter o consentimento dos pais, independentemente da natureza do teste (bioquímico ou genético). O consentimento por escrito é necessário em apenas alguns países. Alguns programas de triagem neonatal permitem que os pais se recusem a participar dos testes de triagem neonatal, mas podem exigir que eles optem ativamente por não participar ao assim fazê-lo.

Dependendo dos regulamentos locais, a AME poderia ser adicionada a um programa de triagem neonatal usando as mesmas práticas de consentimento utilizadas para o programa. Alternativamente, o consentimento específico pode ser necessário, como é o caso em alguns países onde a legislação sobre informação genética é tratada de forma diferente de outras informações sensíveis sobre saúde. Os protocolos de consentimento para a triagem neonatal de AME devem ser definidos no nível jurisdicional após consulta às partes interessadas apropriadas. Um consentimento específico deve ser obtido para atividades que não sejam estritamente para o benefício do recém-nascido, tais como a comunicação de descobertas incidentais, o armazenamento de amostras de sangue seco e o uso de amostras de sangue seco residuais para fins de pesquisa.

6.4 Triagem

A amostra de sangue seco de recém-nascidos para a triagem neonatal de AME pode ser facilmente adicionada aos programas padrão de triagem neonatal sem a coleta de amostras adicionais. O sangue capilar coletado através de uma punção no calcanhar, com aplicação direta na seção de papel filtro do dispositivo de coleta de amostras, é o método preferido para

a triagem neonatal. Em situações limitadas, outras fontes de sangue podem ser usadas para a triagem neonatal de AME (51). Para a maioria dos programas de triagem neonatal, a coleta de amostras de sangue seco ocorre entre 24 e 72 horas após o nascimento. Os dados demográficos e outras informações solicitadas sobre o dispositivo de coleta de amostras devem ser completados com precisão, seja de forma manual ou eletronicamente.

Não existem marcadores bioquímicos validados para AME. Entretanto, foram desenvolvidas várias abordagens baseadas em testes moleculares para detectar a deleção homozigótica do éxon 7 no gene *SMN1*. Algumas foram planejadas para que a AME possa ser detectada a partir da mesma punção realizada para a coleta da amostra de sangue seco utilizada para a triagem neonatal de imunodeficiência combinada grave (SCID) (52). Uma vantagem quando se trata de acrescentar a AME aos programas que já estão sendo testados para SCID. Os ensaios para a triagem neonatal de AME são especificamente adaptados aos laboratórios de triagem neonatal, de modo que apenas adaptações simples e treinamento de pessoal seriam necessários para realizar estas análises genéticas. Uma tecnologia molecular mais avançada e outras inovações analíticas juntamente com os avanços terapêuticos levarão inexoravelmente à inclusão de ainda mais distúrbios nos programas de triagem neonatal.

Muitos métodos têm sido avaliados para testes de triagem neonatal de AME com amostras de sangue seco. Eles incluem matrizes de suspensão de microesferas líquidas, análise de fusão de DNA de alta resolução (HRMA), reação quantitativa em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR), PCR oligonucleotídeo com primer (COP-PCR), tecnologia de amplificação isotérmica mediada por laço (LAMP) e espectrometria de massa de DNA (53), (54) (32) (55) (56). Destes, a técnica mais utilizada nos estudos e programas piloto de triagem neonatal de AME nos EUA, tem sido o qPCR. Entretanto, a tecnologia LAMP tem a vantagem de não exigir extração de DNA, o que simplifica o processo de análise de amostras (56).

Para que um método de triagem de AME seja adequado para programas de triagem neonatal, ele deve ser econômico, capaz de alto rendimento e fácil de implementar em laboratórios de triagem neonatal. Além da SCID, a AME também pode ser combinada com a triagem para agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) (57). Medidas de garantia de qualidade devem ser estabelecidas para garantir o desempenho do ensaio e o uso de materiais de referência para amostras de sangue seco, tais como os fornecidos pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA, é recomendado. Um programa de testes de proficiência em AME está sendo conduzido atualmente dentro do Newborn Screening Quality Assurance Programme (NSQAP) do CDC.

O teste de PCR digital de gotículas (ddPCR) tem sido utilizado como um teste de segundo nível para excluir falsos positivos e medir o número de cópias do gene *SMN2* (58) (27). O uso de testes de segundo nível provou que uma taxa de falsos positivos de 0,0% pode ser alcançada. (29) (27).

6.5 Confirmação do diagnóstico

De acordo com os protocolos do programa de triagem neonatal, os resultados positivos de AME devem ser informados imediatamente. Os programas de triagem neonatal precisam organizar, ou ajudar a coordenar, o acompanhamento dos testes de diagnóstico para que os

recém-nascidos possam receber um diagnóstico imediato. Para recém-nascidos com um resultado positivo para AME, é necessário um encaminhamento rápido a um neuropediatra em um centro especializado em AME/neuromuscular para confirmação diagnóstica e informações subsequentes sobre opções de tratamento. É essencial realizar um exame neurológico e clínico adequado e fazer um histórico médico familiar.

Todos os possíveis casos de AME identificados através da triagem neonatal de AME devem ser confirmados com um teste diagnóstico confiável em outra amostra de sangue o mais rápido possível. A técnica de Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação (MLPA) é usada mais frequentemente para confirmação diagnóstica. A confirmação diagnóstica deve incluir testes genéticos para deleções de éxons no gene *SMN1* e número de cópia do gene *SMN2* como um marcador preditivo (13).

Deve-se observar que aproximadamente 5% dos pacientes com AME apresentarão uma variante sutil do gene *SMN1* que não será detectada pelos métodos de triagem atuais (9) (21). Assim, a introdução da triagem neonatal de AME não diminui a importância de um diagnóstico diferencial para AME quando sintomas compatíveis estão presentes.

6.6 Administração

Recentemente, as declarações de consenso sobre terapia genética enfatizaram claramente que o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento não deve exceder duas semanas (59).

É importante enfatizar que para alguns bebês com formas muito severas de AME, a detecção da doença através da triagem neonatal não permite o tratamento pré-sintomático (28) (23). Os efeitos terapêuticos são menores quando se trata de um paciente sintomático. Isto deve ser considerado ao discutir planos de tratamento com os pais da criança (60).

Em estudos-piloto, chamou-se a atenção para uma janela terapêutica muito estreita para pacientes com AME grave. Portanto, os intervalos de tempo entre a obtenção dos resultados iniciais da triagem, os resultados de testes confirmatórios e o início da terapia devem ser os mais curtos possível (23) (28).

O objetivo do tratamento sempre será aumentar as chances de sobrevivência da criança e a qualidade da função motora, alcançando marcos de desenvolvimento que não foram vistos na história natural da doença sem tratamento e garantindo uma maior qualidade de vida para o paciente e a família.

6.7 Acompanhamento

O acompanhamento, que determina se os programas de triagem neonatal alcançaram e continuam a alcançar seus objetivos primários de prevenir ou minimizar a morbidade e mortalidade, é vital para avaliar os benefícios da triagem neonatal para um indivíduo ao longo de sua vida, bem como para a família e a sociedade (61).

A comunicação de um resultado positivo e um diagnóstico confirmado deve incluir a disponibilização de informações adequadas aos pais para aliviar sua ansiedade. Atualmente, a disponibilidade de materiais digitais ou impressos sobre o significado e as consequências de um resultado positivo relativo a uma triagem neonatal de AME pode ajudar os pais a compreender e lidar com o diagnóstico desta doença. Ter uma compreensão adequada da doença, fatores prognósticos e opções terapêuticas, permitirá aos pais participar livre e ativamente na tomada de decisões.

O cuidado multidisciplinar é essencial nesta fase. Isto inclui o acompanhamento com um assessor genético na forma de uma consulta que ocorreria idealmente logo após o diagnóstico, bem como apoio psicológico para a família.

Um maior empoderamento dos pais e dos pacientes pode melhorar a gestão dos cuidados e a qualidade de vida das famílias. As organizações de pacientes e de pais podem desempenhar um papel na garantia de uma qualidade ótima de atendimento aos pacientes com AME e na disponibilização de iniciativas de descanso para os cuidadores.

6.8 Avaliação do programa de triagem neonatal e garantia de qualidade

Os indicadores de qualidade para os programas de triagem neonatal de AME devem ser estabelecidos antes da implementação e avaliados continuamente, a fim de identificar as melhores práticas. Alguns indicadores devem estar relacionados ao desempenho analítico da metodologia de triagem neonatal (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, taxas de falsos positivos e falsos negativos). Outros parâmetros comumente avaliados estão relacionados aos tempos de resposta dos programas (dias de vida do recém-nascido ao relatar os resultados da triagem neonatal /diagnóstico, bem como quando a terapia é iniciada). Finalmente, outros objetivos relativos aos resultados de saúde dos recém-nascidos ao longo do acompanhamento a longo prazo deveriam ser analisados de forma ideal.

Todos esses indicadores de qualidade devem ser revistos periodicamente para identificar pontos fracos no programa de triagem neonatal que podem ser corrigidos com planos ou ações de melhoria. A fim de obter melhores práticas, pode ser útil seguir as recomendações de grupos de especialistas ou padrões internacionais de qualidade, se disponíveis, ou, na sua falta, o programa pode ser comparado a outros indicadores de desempenho e resultados de outros programas de triagem neonatal.

7 Considerações éticas

SÍNTESE

- Ao discutir as vantagens e desvantagens potenciais do diagnóstico precoce de AME, fica claro que as vantagens da triagem precoce superam as desvantagens
- O diagnóstico precoce não deve permanecer um privilégio acessível apenas a uma minoria de famílias bem informadas e/ou ricas. Oferecer a triagem neonatal de AME no sistema de saúde para todos os recém-nascidos é, portanto, eticamente obrigatório
- Os recém-nascidos na Europa têm o direito de ser diagnosticados o mais cedo possível através da triagem neonatal de AME, a fim de obter os melhores cuidados de saúde, conforme as disposições elencadas na Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança

7.1 Os Direitos da Criança

O Artigo 24 da Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança - ratificada por todos os países europeus - refere-se ao direito de ter o melhor atendimento médico possível. A triagem neonatal pode ajudar essas crianças que necessitam de cuidados de saúde contínuos (46). Por isso, a não realização da triagem neonatal em crianças, significa privá-las de um caminho ideal para o cuidado.

7.2 A triagem neonatal se aplica a bebês 2-3 dias após o nascimento

A triagem neonatal é apenas para bebês e, portanto, não deve ser confundida com triagem pré-concepção ou pré-natal. A intenção é detectar bebês afetados e não gestantes ou fetos / crianças não nascidas. É importante compreender isso, pois estas abordagens ainda estão sujeitas a debates controversos que refletem experiências religiosas, políticas e históricas, e tradições em várias sociedades. Portanto, ao tomar decisões relativas ao sistema de saúde pública, deve ficar claro que a introdução da triagem neonatal de AME não está, de forma alguma, impedindo qualquer uma das abordagens acima mencionadas. Os testes iniciais reduzem um caminho longo e estressante para o diagnóstico, poupando assim as famílias das dificuldades associadas a um diagnóstico tardio, tais como um pesado ônus econômico e psicológico.

7.3 A triagem neonatal de AME é uma forma de garantir a igualdade de acesso aos cuidados de saúde apropriados

O argumento ético mais marcante para a triagem neonatal de AME é um diagnóstico precoce, idealmente antes que os sintomas ocorram, permitindo o início de um tratamento apropriado. Desta forma, o início dos sintomas que afetam a qualidade de vida do paciente pode ser significativamente retardado ou mesmo prevenido e sua expectativa de vida pode aumentar.

A triagem neonatal de AME disponível para a população em geral também apoia a igualdade de acesso ao diagnóstico e à terapia em toda a população, em oposição a uma política que

deixaria a escolha da triagem neonatal para pais bem informados e financeiramente preparados para procurar e pagar pela triagem neonatal de seus recém-nascidos. A triagem neonatal é, portanto, um meio de melhorar a igualdade e a inclusividade no sistema de saúde e na sociedade.

Para garantir a verdadeira igualdade de acesso, a triagem neonatal de AME deve ser gratuita para os pais.

7.4 A triagem neonatal pode prevenir a culpa dos pais

Todas as famílias têm o "direito de saber no momento certo". Saber que existe uma razão para o desenvolvimento lento de seu filho impede as tentativas dos pais de "obrigar" a criança a se envolver em atividades que ela ou ele não pode realizar por causa da doença. Também ajuda os pais a compreender melhor a margem limitada de controle que têm sobre o desenvolvimento de seu filho, evitando assim a culpa excessiva dos pais. Um diagnóstico de AME é uma experiência dolorosa para as famílias afetadas. Entretanto, uma pesquisa com famílias e pessoas que vivem com AME mostrou que a maioria não concordava que a identificação da AME ao nascer interferiria com o processo precoce de criação de vínculos (35).

7.5 O "direito de não saber" não é uma opção.

De um ponto de vista ético, pode-se argumentar que os pais têm o "direito de não saber" sobre o diagnóstico.

A ameaça de uma infância excessivamente medicamentada levando a um tratamento excessivo e a uma relação pais/filhos perturbada são os principais argumentos que podem surgir contra a triagem neonatal de AME. Também tem sido discutido sobre como identificar a AME antes que os sintomas surjam, pode impedir que as famílias e as crianças desfrutem da vida enquanto estão livres dos sintomas. No entanto, embora não saber sobre a doença da criança possa dar à família algum tempo de "paz" aparente, isso levará inevitavelmente a um desperdício de tempo precioso para tomar medidas urgentes quanto ao tratamento e interrupção de danos irreversíveis aos neurônios motores quando estes ainda puderem ser preservados, ou sua deterioração desacelerada de forma significativa. Portanto, não saber sobre a doença não é uma opção ética aceitável caso os pais escolhessem a terapia se tivessem conhecimento. Somente em poucos casos em que os pais optassem por não procurar tratamento adequado para seu filho diagnosticado com AME, um diagnóstico precoce seria considerado antiético. Entretanto, neste caso, pode-se questionar o direito dos pais de negar o tratamento apropriado à criança, pois este entra em conflito com o Direito da Criança de ter um cuidado de saúde otimizado.

7.6 A triagem neonatal permite decisões informadas

Pais bem informados podem tomar decisões informadas. Eles poderiam, por exemplo, decidir se aproximar de hospitais ou locais que ofereçam melhores cuidados médicos e

oportunidades educacionais, bem como permitir o planejamento caso desejem ter mais filhos (62). Os membros da família em geral, bem como portadores em potencial, também podem levar este possível risco em consideração por razões de planejamento familiar.

7.7 OS benefícios da triagem neonatal de AME superam os riscos de resultados falso-positivos ou falso-negativos

Embora o risco de um resultado falso positivo seja baixo se um teste de confirmação for feito em um laboratório adicional, o risco de um resultado falso negativo é mais desafiador (erros de laboratório, variante patogênica sutil não identificável pelo método de triagem neonatal, etc.). Aproximadamente 5% dos pacientes com AME não serão identificados pelos métodos de triagem disponíveis para detectar a deleção do *SMN1* no braço longo do cromossomo 5 (AME 5q) devido às mutações pontuais do *SMN1* (21). A situação para crianças que são falso-negativas, provavelmente será ligeiramente diferente após a introdução de uma triagem neonatal geral de AME, porque é improvável que o médico responsável verifique a AME, caso a criança já tenha sido testada para AME, o tempo para o diagnóstico pode ser ainda mais longo do que antes. Portanto, para minimizar este risco, a introdução da triagem neonatal de AME deve ser acompanhada de contramedidas apropriadas, tais como educação médica dos profissionais de saúde que têm o primeiro contato com a família, e médicos responsáveis para alertá-los sobre esta possibilidade e sobre os sintomas da AME. Entretanto, 95% de todas as crianças com AME serão beneficiadas pela triagem neonatal, portanto, negar-lhes acesso a um diagnóstico precoce e a um tratamento precoce não pode ser considerado uma opção eticamente apropriada. Além disso, é oportuno comentar aqui que existem outros tipos de AME, (não AME 5q) que são muito menos frequentes que a AME 5q, causados por alterações em outros genes e sem tratamento específico (63).

8 Economia da saúde

SÍNTESE

- Intervenções em doenças raras enfrentam cada vez mais o escrutínio econômico nas Avaliações de Tecnologias em Saúde
- A disponibilidade para arcar com essas despesas (do original em inglês “willingness-to-pay”) é em média mais alta para intervenções em doenças raras, incluindo a otimização do tratamento através da triagem
- Com o tratamento atualmente disponível, uma análise do custo-benefício da triagem neonatal nos EUA mostra um maior valor econômico tanto para os pacientes quanto para os pagadores

A economia da saúde é um campo na Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que se tornou e continua a ser cada vez mais importante em geral, mas também no campo da triagem de doenças raras baseada na população. Durante décadas, as intervenções em doenças raras têm sido relativamente isentas da análise econômica. Por exemplo, novos medicamentos entrariam no mercado e seriam reembolsados de forma relativamente simples. Recentemente, porém, vimos como as jurisdições que realizam ATS também fizeram das intervenções em doenças raras o alvo de uma análise econômica, em particular, da análise custo-eficácia/utilidade.

Os desenvolvimentos acima poderiam impactar a avaliação da triagem para AME. Em particular, é necessária uma prova de custo-benefício para a triagem de AME, bem como o custo-benefício de dar tratamento a bebês considerados positivos, quando comparado ao curso natural da condição sintomática tratada ou não tratada. Isto envolve a avaliação da relação custo-benefício da triagem neonatal com a inclusão de diferentes cenários de tratamento, em especial, as recentes terapias modificadoras de doenças como Spinraza[®], Evrysdi[®] e Zolgensma[®].

O conceito central do custo-utilidade/eficácia é a relação custo-eficácia (CE), refletindo a diferença de custos dividida pela diferença em benefícios de saúde, expressa em anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). Limiares de Willingness-to-Pay (WTP) foram desenvolvidos para intervenções de saúde (ex., medicamentos, programas de vacinação) com uso em larga escala. Tipicamente, a OMS afirma que o Produto Interno Bruto (PIB) per capita define o WTP. Se a razão CE for inferior a 1 PIB/per capita, o rótulo é "custo-eficácia excelente", se entre 1 e 2 vezes o PIB/per capita "custo-eficácia bom", se entre 2 e 3 vezes o PIB/per capita "custo-eficácia potencialmente bom" e se acima de 3 vezes o PIB/per capita "sem custo-eficácia". Terapias direcionadas/imunoterapias, bem como tratamentos de doenças raras, mudaram o cenário dos limiares de WTP ao introduzir limiares diferenciados para vários países. Particularmente, quanto mais grave o índice da doença, maior o WTP, como ilustrado pelos critérios de fim de vida de NICE (64); assim como WTPs geralmente mais altos sendo utilizados no contexto de doenças raras (65).

Argumenta-se com frequência que, para as doenças raras, a relação custo-eficácia não capta todos os valores sociais relevantes que se aplicam a esta classe de doenças e intervenções correspondentes, incluindo terapias genéticas e triagem (65). Se a gravidade justificar um

aumento do WTP (como aplicado por vários órgãos que realizam ATS), outros aspectos do valor podem justificar novos aumentos.

Primeiro, a raridade em si mesma pode refletir um valor social em si (66). Em segundo lugar, enquanto que a metodologia para a realização de ATS foi desenvolvida para medicamentos com uso em larga escala e um alto impacto orçamentário; devido ao baixo número de pacientes, as intervenções em doenças raras, incluindo terapias genéticas e a identificação de pacientes elegíveis (triagem), podem ter um impacto orçamentário relativamente modesto. Um impacto orçamentário mais modesto ou baixo reflete um valor importante para a sociedade, permitindo a acessibilidade dos sistemas de saúde. Em terceiro lugar, medicamentos para doenças raras tendem a envolver tecnologias científicas inovadoras, tais como terapias genéticas, permitindo repercussões científicas em potencial para outras áreas de doenças, dentro ou fora do campo das doenças raras, o que justifica o estímulo de seu desenvolvimento e uso (triagem). As repercussões científicas foram identificadas recentemente pela Sociedade Internacional de Farmacoeconomia e Pesquisa de Resultados (ISPOR, flower paper) como um valor adicional para novos medicamentos, o que potencialmente justifica WTPs mais altos. Finalmente, existe um valor social no desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, refletindo um campo com difícil potencial de retorno sobre o investimento. O preço relativamente mais alto, assim como a identificação do paciente (triagem) estimula o investimento contínuo no desenvolvimento de medicamentos órfãos, satisfazendo uma importante necessidade da sociedade.

A avaliação econômica em saúde da triagem neonatal de AME precisa ser realizada em relação à prática atual de diagnóstico e tratamento de pacientes com AME sintomática. A triagem neonatal permitirá o diagnóstico e tratamento pré-sintomático precoce de pacientes com AME. Isto, em combinação com a opção de tratamento mais ideal, tem um enorme potencial para melhorar o prognóstico de um paciente para viver uma vida equivalente à de outras crianças da mesma idade.

Existem modelos de custo-eficácia para a triagem neonatal de doenças raras e genéticas, mas são raros. Anteriormente, os resultados de custo-eficácia eram publicados para imunodeficiência combinada grave, fibrose cística e doenças por deficiência de biotinidase. (67) (68) (69) (70). Em conformidade com as metodologias padrão de saúde e economia, estas análises geralmente utilizam um modelo de árvore de decisão para comparar o impacto da triagem em combinação com um modelo Markov para as diferenças de custos e efeitos a longo prazo. Nos Estados Unidos, foi realizada uma análise de custo-eficácia para a triagem neonatal de AME com tratamento posterior de nusinersena (71). Concluiu-se a partir deste estudo que a triagem neonatal de AME proporciona maior valor econômico para pagadores e pacientes quando nusinersena está disponível. É provável que esta conclusão seja semelhante para a terapia genética. Um modelo econômico central precisará fornecer resultados relevantes em termos de custo-benefício aos tomadores de decisão no campo da saúde para informar a implementação da triagem neonatal de AME em cada país. Especialmente, tais modelos centrais estão em desenvolvimento. Tal modelo precisa ser adaptado com base na entrada de parâmetros específicos do país e alinhados às diretrizes para estudos de saúde-econômicos aplicáveis (ex., desconto, horizonte de tempo, cuidados com a saúde ou perspectiva da sociedade). Os resultados de custo-eficácia dependerão desses valores de

entrada específicos do país, das diretrizes de tratamento clínico, se há um programa de triagem neonatal existente e se o tratamento de AME está disponível para pacientes.

9 Os benefícios da triagem - Testes piloto e status da implementação da triagem neonatal de AME na Europa

SÍNTESE

- Os testes piloto para a triagem neonatal de AME na Europa corroboram ainda mais os resultados de testes clínicos, mostrando que um tratamento pré-sintomático resulta em um desenvolvimento motor adequado à idade
- Na Europa, existem desigualdades relativas a alguns bebês que têm acesso à triagem neonatal de AME, enquanto a maioria dos outros não tem
- Alguns países europeus, como a Alemanha e a Noruega, iniciaram recentemente programas de âmbito nacional
- Para conhecer a situação atual da triagem neonatal de AME na Europa, visite: www.sma-screening-alliance.org/map

A Noruega começou a triagem nacional de AME em 1º de setembro de 2021, tornando-se um dos primeiros países europeus a testar todos os recém-nascidos.

Atualmente, há alguns testes piloto de triagem neonatal em andamento na Europa (Itália e Espanha com França e Reino Unido em seguida).

Na Bélgica, um estudo piloto de 3 anos começou em 2018 e foi concluído (31). A triagem neonatal de AME tornou-se agora uma política permanente para as regiões belgas da Valônia e Bruxelas.

Na Alemanha, um estudo piloto começou em 2018. Os dados podem ser encontrados aqui (72) (23) (21). Em dezembro de 2020, o comitê federal conjunto na Alemanha concordou em integrar a triagem de AME ao painel nacional de triagem neonatal (73). Devido aos pré-requisitos técnicos, a triagem propriamente dita deverá começar em outubro de 2021.

Um ensaio-piloto na Itália começou em setembro de 2019. Um estudo piloto espanhol terá início em 2021 em Valência e deverá incluir a Andaluzia no final deste ano. Também, na Rússia, um ensaio-piloto começou em 2019 em 3 clínicas de Moscou. Outros ensaios-piloto estão planejados para a França e o Reino Unido. Dangouloff et al. apresentam uma visão geral abrangente sobre os programas mundiais de triagem neonatal de AME (74).

Além da Alemanha e Noruega, a AME foi aprovada como parte do programa nacional de triagem neonatal e aguarda implementação na Holanda (75) e Eslovênia (situação em setembro de 2021). A triagem neonatal de AME na Polônia foi aprovada em março de 2021 e agora está passando por uma implementação escalonada, província por província, que terá início em abril de 2021. A última província deverá aderir ao programa em novembro de 2022. Essa implementação está atualmente adiantada e, a partir de agora, abrange 12 das 16 províncias que representam aproximadamente 70% dos nascidos vivos na Polônia (situação em novembro de 2021).

Para obter o status regularmente atualizado da triagem neonatal de AME na Europa, visite: www.sma-screening-alliance.org/map.

10 Experiências fora da Europa

SÍNTESE

- Os Estados Unidos (EUA) estão bem à frente da Europa na implementação da triagem neonatal de AME
 - 38 dos 50 estados dos EUA estão agora realizando a triagem neonatal de AME
 - 85% de todos os bebês nascidos nos EUA são agora submetidos à triagem para AME
- A Austrália solicitou a triagem neonatal de AME e planeja introduzi-la nacionalmente após uma decisão final do ministério da saúde australiano esperada para 2021
- Em Taiwan, todos os recém-nascidos estão sendo testados para AME

Nos EUA, a AME foi adicionada ao "painel de triagem uniforme recomendado" (RUSP) em 2018. Cada estado dos EUA tem agora o objetivo de implementar isto em seus respectivos painéis de triagem, específicos para cada estado. Em setembro de 2021, 38 dos 50 Estados estavam realizando a triagem para AME, resultando em uma taxa de triagem de 85% em bebês nascidos nos EUA (<https://www.curesma.org/newborn-screening-for-sma>). Este processo Estado a Estado não trata todos os bebês americanos igualmente, pois depende fortemente do estado em que cada bebê nasce.

Um programa piloto em dois estados australianos, Nova Gales do Sul e Território da Capital Australiana foi conduzido de agosto de 2018 a julho de 2020. O departamento de saúde de Nova Gales do Sul reconheceu a importância deste programa piloto e continuou a financiar os testes agora que o programa piloto terminou. Foi feito um pedido ao comitê nacional de triagem neonatal para incluir a AME no programa nacional de triagem neonatal após o nascimento (smaaustralia.org.au). Espera-se que esta inclusão ocorra em 2021.

No Canadá, a triagem de AME está incluída no painel de triagem neonatal em Ontário e em outras províncias do país os respectivos projetos estão planejados (<https://muscle.ca/services-support/newborn-screening>).

Testes-piloto também foram realizados em países asiáticos (ex., Taiwan e Japão) (27) (76). Em Taiwan, todos os bebês nascidos no país estão sendo submetidos à triagem para AME (74).

11 Referências bibliográficas

1. https://download2.eurordis.org/documents/pdf/eurordis_nbs_position_paper.pdf. **EURORDIS**. 2021.
2. <https://ipopi.org/wp-content/uploads/2020/06/Call-to-Action-NBS-Screen-4-Rare.pdf>. **IPOPI**. 2020.
3. *The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges*. **Farrar, M. A., & Kiernan, M. C.** 2015, *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(2), 290–302.
4. *Principles and Practice of screening for disease*. **Wilson&Jungner**. 1968, *Public Health Papers* 34.
5. *Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy*. **Pearn J.** 1978, *Journal of medical genetics*, 15(6), 409–413.
6. *Spinal muscular atrophy*. **D'Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F. D., et al.** 2011, *Orphanet journal of rare diseases*, 6, 71.
7. *Spinal muscular atrophy: a timely review*. **Kolb, S. J., & Kissel, J. T.** 2011, *Archives of neurology*, 68(8), 979–984.
8. *Diverse role of survival motor neuron protein*. **Singh, R. N., Howell, M. D., Ottesen, E. W., et al.** 2017, *Biochimica et biophysica acta. Gene regulatory mechanisms*, 1860(3), 299–315.
9. *Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene*. **Alías, L., Bernal, S., Fuentes-Prior, et al.** 2009, *Human genetics*, 125(1), 29–39.
10. *The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing*. **Feng, Y., Ge, X., Meng, L., et al.** 2017, *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 19(8), 936–944.
11. *Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases*. **Calucho, M., Bernal, S., Alías, L., et al.** 2018, *Neuromuscular disorders : NMD*, 28(3), 208–215.
12. *Refined characterization of the expression and stability of the SMN gene products*. **Vitte, J., Fassier, C., Tiziano, F. D., et al.** 2007, *The American journal of pathology*, 171(4), 1269–1280.
13. *Practical guidelines to manage discordant situations of SMN2 copy number in patients with spinal muscular atrophy*. **Cuscó, I., Bernal, S., Blasco-Pérez, L., et al.** 2020, *Neurology. Genetics*, 6(6), e530.
14. *Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy*. **Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., et al.** 2007, *Journal of child neurology*, 22(8), 1027–1049.
15. *Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review*. **Verhàrt, I., Robertson, A., Wilson, I. J., et al.** 2017, *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 124.

16. *Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care.* **Schorling, D. C., Pechmann, A., & Kirschner, J.** 2020, Journal of neuromuscular diseases, 7(1), 1–13.
17. *The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1.* **Oskoui, M., Levy, G., Garland, C. J., et al.** 2007, Neurology, 69(20), 1931–1936.
18. *Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study.* **De Vivo, D. C., Bertini, E., Swoboda, K. J., et al.** 2019, Neuromuscular disorders : NMD, 29(11), 842–856.
19. *Neugeborenen screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie Bericht Nr.891.* **IQWiG.** Köln : s.n., 2020, Köln.
20. *Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives.* **Dangouloff, T., Servais, L.** 2019, Therapeutics and clinical risk management, 15, 1153–1161.
21. *244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10-12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands.* **Dangouloff, T., Burghes, A., Tizzano, E. F., et al.** 2020, Neuromuscular disorders : NMD, 30(1), 93–103. .
22. *Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review.* **Lin, C. W., Kalb, S. J., & Yeh, W. S.** 2015, Pediatric neurology, 53(4), 293–300.
23. *One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project.* **Vill, K., Kölbel, H., Schwartz, O., et al.** 2019, Journal of neuromuscular diseases, 6(4), 503–515.
24. *A mixed methods exploration of families’ experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy.* **Lawton, S., Hickerton, C., Archibald, A. D., et al.** 2015, European journal of human genetics : EJHG, 23(5), 575–580.
25. *Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy.* **Prior, T. W., Snyder, P. J., Rink, B. D., et al.** 2010, American journal of medical genetics. Part A, 152A(7), 1608–1616.
26. *Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state.* **Kraszewski, J. N., Kay, D. M., Stevens, C. F., et al.** 2018, Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 20(6), 608–613.
27. *Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening.* **Chien, Y. H., Chiang, S. C., Weng, W. C., et al.** 2017, The Journal of pediatrics, 190, 124–129.e1.
28. *The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience.* **Kariyawasam, D., Russell, J. S., Wiley, V., et al.** 2020, Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 22(3), 557–565.
29. *Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy.* **Kay, D. M., Stevens, C. F., Parker, A., et al.** 2020, Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 22(8), 1296–1302. .
30. *CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening.* **Weng, W. C., Hsu, Y. K., Chang, F. M., et al.** 2020, Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 23(2), 415–420.
31. *Newborn screening for SMA in Southern Belgium.* **Boemer, F., Caberg, J. H., Dideberg, V., et al.** 2019, Neuromuscular disorders : NMD, 29(5), 343–349.
32. *Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in China Using DNA Mass Spectrometry.* **Lin, Y., Lin, C. H., Yin, X., et al.** 2019, Frontiers in genetics, 10, 1255.

33. *Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population.* **Boardman F. K., Sadler C, Young PJ.** 2018, *Molecular genetics & genomic medicine*, 6(1), 99–108.
34. *Impairment Experiences, Identity and Attitudes Towards Genetic Screening: the Views of People with Spinal Muscular Atrophy.* **Boardman, F. K., Young, P. J., & Griffiths, F. E.** 2018, *Journal of genetic counseling*, 27(1), 69–84.
35. *Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected families and adults.* **Boardman, F. K., Young, P. J., & Griffiths, F. E.** 2017, *American journal of medical genetics. Part A*, 173(6), 1546–1561.
36. *Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors.* **Serra-Juhe, C., & Tizzano, E. F.** 2019, *European journal of human genetics : EJHG*, 27(12), 1774–1782.
37. *Request Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.* **Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F., et al.** 2018, *Neuromuscular disorders : NMD*, 28(2), 103–115.
38. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics.* **Finkel, R. S., Mercuri, E., Meyer, O. H., et al.** 2018, *Neuromuscular disorders : NMD*, 28(3), 197–207.
39. *Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy.* **Kolb, S. J., Coffey, C. S., Yankey, J. W., et al.** 2017, *Annals of neurology*, 82(6), 883–891.
40. *Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials.* **Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., et al.** 2014, *Neurology*, 83(9), 810–817.
41. *Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2.* **Glascok, J., Sampson, J., Connolly, A.M., et al.** 2020, *Journal of neuromuscular diseases*, 7(2), 97–100.
42. *Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany.* **Klug, C., Schreiber-Katz, O., Thiele, S., et al.** 2016, *Orphanet journal of rare diseases*, 11(1), 58.
43. *Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain.* **López-Bastida, J., Peña-Longobardo, L. M., Aranda-Reneo, I., et al.** 2017, *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 141.
44. *The Economic Impact and Health-Related Quality of Life of Spinal Muscular Atrophy. An Analysis across Europe.* **Peña-Longobardo, L. M., Aranda-Reneo, I., Oliva-Moreno, J., et al.** 2020, *International journal of environmental research and public health*, 17(16), 5640.
45. *U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century.* **Therrell BL.** 2001, *Molecular genetics and metabolism*, 74(1-2), 64–74.
46. *European Union Should Actively Stimulate and Harmonise Neonatal Screening Initiatives.* **Loeber, J. G.** 2018, *International journal of neonatal screening*, 4(4), 32.
47. *Short executive summary of the report on the practices of newborn screening for rare disorders in member states of the European Union, candidate and potential candidate, and EFTA countries.* **Burgard, P., Cornel, M.C., Di Filippo, et al.** 2011, <http://www.isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2016/06/Summary20111018.pdf>.
48. *Newborn screening in Europe; expert opinion document.* **Cornel, M.C., Rigter, T., Weinreich, S.S., et al.** 2011, <https://www.isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2018/11/Expert-opinion-document-on-NBS-FINAL.pdf>.

49. *Neonatal screening in Europe revisited; an ISNS-perspective on the current state and developments since 2010.* **Loeber, J. G., Platis, D., Zetterström, R. H., et al.** 2021, International journal of neonatal screening, 7(1), 15.
50. *Informing parents about newborn screening: a European comparison study.* **Ijzebrink, A., van Dijk, T., Franková, V., et al.** 2021, International journal of neonatal screening, 7(1), 13.
51. *Blood collection on filter paper for newborn screening programs; approved standard-sixth edition.* **CLSI.** 2013, CLSI document NBS01-A6. Clinical and Laboratory Standards Institute.
52. *Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency.* **Taylor, J. L., Lee, F. K., Yazdanpanah, G. K., et al.** 2015, Clinical chemistry, 61(2), 412–419.
53. *Assessment of liquid microbead arrays for the screening of newborns for spinal muscular atrophy.* **Pyatt, R. E., Mihal, D. C., & Prior, T. W.** 2007, Clinical chemistry, 53(11), 1879–1885.
54. *Newborn screening for spinal muscular atrophy by calibrated short-amplicon melt profiling.* **Dobrowolski, S. F., Pham, H. T., Downes, F. P., et al.** 2012, Clinical chemistry, 58(6), 1033–1039.
55. *SMA screening system using dried blood spots on filter paper: application of COP-PCR to the SMN1 deletion test.* **Kato, N., Sa'Adah, N., Ar Rochmah, M., et al.** 2015, The Kobe journal of medical sciences, 60(4), E78–E85.
56. *An innovative SMA screening method directly from dried blood spots.* **Vandermeulen, C., Giltay, A., Detemmerman, L.** 2020, 6. Int J Neonatal Screen <https://www.mdpi.com/2409-515X/6/1/12/htm>.
57. *Development of a Multiplex Real-Time PCR Assay for the Newborn Screening of SCID, SMA, and XLA.* **Gutierrez-Mateo, C., Timonen, A., Våhtera, K., et al.** 2019, International journal of neonatal screening, 5(4), 39.
58. *Multiplex Droplet Digital PCR Method Applicable to Newborn Screening, Carrier Status, and Assessment of Spinal Muscular Atrophy.* **Vidal-Folch, N., Gavrilov, D., Raymond, K., et al.** 2018, Clinical chemistry, 64(12), 1753–1761.
59. *European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy.* **Kirschner, J., Butoianu, N., Goemans, N., et al.** 2020, European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society, 28, 38–43.
60. *Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy.* **Jędrzejowska, M.** 2020, Degenerative neurological and neuromuscular disease, 10, 39–47.
61. *American College of Medical Genetics' Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system.* **ACMG.** 2006, Genet Med.;8 (suppl 1):1S-252S.
62. *Whole genome sequencing and newborn screening.* **Botkin, J. R., & Rothwell, E.** 2016, Current genetic medicine reports, 4(1), 1–6.
63. *Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies.* **Peeters, K., Chamova, T., & Jordanova, A.** 2014, Brain : a journal of neurology, 137(Pt 11), 2879–2896.
64. *Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making.* **Rawlins, M., Barnett, D., & Stevens, A.** 2010, British journal of clinical pharmacology, 70(3), 346–349.
65. *Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement.* **Schlender, M., Garattini, S., Kolominsky-Rabas, P., et al.** 2016, Journal of market access & health policy, 4, 10.3402/jmahp.v4.33039.

-
66. *Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe.* **Medic, G., Korchagina, D., Young, K. E., et al.** 2017, *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1299665.
67. *A cost-effectiveness analysis of newborn screening for severe combined immunodeficiency in the UK.* **Bessey, A., Chilcott, J., Leaviss, J., et al.** 2019, *International journal of neonatal screening*, 5(3), 28.
68. *Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data.* **van der Ploeg, C. P., van den Akker-van Marle, M. E., Vernooij-van Langen, A. M., et al.** 2015, *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 14(2), 194–202.
69. *Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency.* **van der Ploeg, C. P., Blom, M., Bredius, R.G.M., et al.** 2019, *European journal of pediatrics*, 178(5), 721–729.
70. *Cost-Effectiveness Analysis of a National Newborn Screening Program for Biotinidase Deficiency.* **Vallejo-Torres, L., Castilla, I., Couce, M. L., et al.** 2015, *Pediatrics*, 136(2), e424–e432.
71. *Cost-effectiveness of nusinersen and universal newborns screening for spinal muscular atrophy.* **Jalali, A., Rothwell, E., Botkin, J. R., et al.** 2020, *The Journal of pediatrics*, 227, 274–280.e2.
72. *Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening – Opportunity or Burden?* **Müller-Felber, W., Vill, K., Schwartz, O., et al.** 2020, *Journal of neuromuscular diseases*, 7(2), 109–117.
73. <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/919/>. **GBA.** 2020.
74. *Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go.* **Dangouloff, T., Vrščaj, E., Servais, L.** 2021, *Neuromuscular disorders : NMD*, 31(6), pp. 574–582.
75. <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/07/23/neonatal-screening-for-spinal-muscular-atrophy>. **NL, Health Council.** 2019.
76. *A Novel System for Spinal Muscular Atrophy Screening in Newborns: Japanese Pilot Study.* **Shinohara, M., Niba, E., Wijaya, Y., et al.** 2019, *International journal of neonatal screening*, 5(4), 41.

12 Glossário de abreviações

BSC	Melhor tratamento de apoio
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CE	Relação custo-eficácia
FC	Fibrose cística
CHOP-INTEND	Pontuação do teste Infantil para Distúrbios Neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia
COP-PCR	Reação em cadeia de polimerase de oligonucleotídeos competitiva
DBS	Amostra de sangue seco
ddPCR	Reação em cadeia da polimerase digital de gotículas
TMD	Terapia modificadora de doenças
ESE	Intensificador de emenda exônica (da sigla em inglês, <i>exonic splicing enhancer</i>)
ESS	Silenciador de emenda exônica (da sigla em inglês, <i>exonic splicing silencer</i>)
PIB	Produto interno bruto
HCPs	Profissionais de saúde
HINE	Exame Neurológico Infantil Hammersmith
HRMA	Análise de fusão de DNA de alta resolução
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Alemanha)
LAMP	Amplificação isotérmica mediada por laço
MLPA	Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NBS	Triagem neonatal (da sigla em inglês, <i>newborn screening</i>)
NSQAP	Programa de garantia de qualidade para a triagem neonatal
PCR	Reação em cadeia da polimerase
QALYs	Anos de vida ajustados pela qualidade
qPCR	Reação quantitativa em cadeia da polimerase em tempo real
SCID	Imunodeficiência combinada grave
AME	Atrofia muscular espinhal
SMN	Neurônio motor de sobrevivência
snRNP	ribonucleoproteína nuclear pequena
WTP	<i>Willingness-to-Pay</i> (disponibilidade em arcar com custos)
XLA	Agamaglobulinemia ligada ao X

13 Agradecimentos

Contribuições em espécie foram feitas por voluntários da SMA Europe e.V. (Marie-Christine Ouillade, Kacper Rucinski e Vanessa Christie-Brown), TREAT-NMD, EURORDIS, e Admedicum Business for Patients. Liz Ryburn, da SMA UK, foi responsável pela revisão valiosa deste Artigo.

A Dra. Raquel Yahyaoui, Dr. Cornelis Boersma e o Dr. Maarten Postma contribuíram generosamente com os seus conhecimentos especializados.

Agradecemos ainda a Dra. Nathalie Goemans, Dr. Wolfgang Müller-Felber, Dr. Laurent Servais, Dr. Eduardo Tizzano, Dr. Danilo Francesco Tiziano, Olga Germanenko e Marie-Christine Ouillade por participarem da mesa redonda que resultou no texto contido no Capítulo 5.8 “Há uma política acordada sobre quem tratar”.

A concretização deste Artigo foi possível, graças ao financiamento das empresas mencionadas no Capítulo 3.

Um agradecimento especial e nossa imensa gratidão para com os membros do Comitê Gestor que se reuniram regularmente em caráter voluntário e garantiram o sucesso do Artigo.

14 Declaração sobre conflitos de interesse

As declarações sobre conflitos de interesse foram coletadas de todos os autores e estão disponíveis em arquivo.