



Atrofie musculară spinală:
Screeningul la naștere salvează vieți

Carte Albă Versiunea 2, 25 Noiembrie 2021

Alianța europeană pentru depistarea atrofiei musculare spinale (AMS) la nou-născuți

Cuvânt introductiv

SCREENINGUL NOU-NĂSCUȚILOR: „PUNCTUL ZERO” ÎN TIMP

de Dr. Alessandra Ferlini, reprezentant HCP al rețelelor europene de referință Euro-NMD, profesor asociat în genetică medicală, director al Unității de Genetică Medicală de la Universitatea din Ferrara (Italia)

Există un acord deplin asupra faptului că pacienții care trăiesc cu boli rare (BR) beneficiază de un diagnostic precoce.

Obținerea unui diagnostic genetic precis oferă pacienților cu BR posibilitatea de a avea acces la toate măsurile preventive și de tratament. Precizia diagnosticului este acum o realitate și nu a fost întotdeauna fezabilă înainte de disponibilitatea și validarea clinică a noilor abordări de analiză genetică.

S-a discutat mult despre cum se poate realiza un diagnostic exhaustiv la persoanele care trăiesc cu BR. Acest amplu proces de gândire a sugerat că „punctul zero în timp”^{*} se află la naștere, unde toți nou-născuții pot fi examinați și, prin urmare, identificați, permițând un diagnostic genetic. Prin urmare, screeningul neonatal nu mai este considerat exclusiv important pentru diagnosticarea precoce a BR tratabile, ci este, de asemenea, momentul potrivit în care diagnosticul genetic poate fi asigurat pentru toată lumea. Cu siguranță, există aspecte etice și economice care sunt importante de luat în considerare, dar viitorul medicinei genomice se îndreaptă în această direcție.

Atrofia musculară spinală (AMS) este un exemplu clar și tipic al nevoii de screening genetic neonatal capabil să identifice pacienții aflați la „**punctul zero**” în timp^{*}. Acest lucru permite accesul pacienților la tratamente terapeutice noi și inovatoare, la cele mai bune standarde de îngrijire și la prevenirea la nivel de familie. Oferă tinerilor pacienți și familiilor lor încrederea că vor fi îngrijiți, tratați și nu vor fi niciodată lăsați singuri în ceea ce privește gestionarea bolii lor. Alte aspecte importante ale screeningului neonatal includ reducerea la minim a riscului de afectare psihologică a familiilor, precum și respectarea deplină și conformitatea cu preocupările privind datele și viața privată. Atunci când luăm în considerare deciziile privind politica de screening la nou-născuți, beneficiul pe care îl au pacienții cu AMS și familiile lor de pe urma screeningului la nou-născuți este principala preocupare pe care ar trebui să o avem.

^{*}Punctul zero în timp: este modul în care ne referim la cel mai vechi templu neolitic, Göbekli Tepe (Turcia), unde s-a născut omenirea.



Göbekli Tepe. Credit fotografic: De Beytullah eles, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=90872078>

1	Rezumat general.....	3
2	Apel la acțiune - Recomandări ale Comitetului Director al Alianței.....	7
3	Autori și procesul de scriere	10
4	Introducere.....	11
5	Cum și de ce AMS îndeplinește criteriile de screening pentru nou-născuți	12
5.1	<i>AMS reprezintă o problemă de sănătate importantă.....</i>	12
5.2	<i>Există opțiuni de tratament acceptate pentru pacienții care suferă de AMS.....</i>	14
5.3	<i>Sunt disponibile facilități pentru diagnosticarea și tratamentul AMS.....</i>	16
5.4	<i>Există un stadiu latent sau simptomatic timpuriu recunoscut al AMS</i>	16
5.5	<i>Există un test de screening adecvat pentru AMS la nou-născuți</i>	18
5.6	<i>Screeningul nou-născuților pentru AMS este acceptabil pentru populație</i>	18
5.7	<i>Istoria naturală a AMS, inclusiv evoluția de la boala latentă la boala diagnosticată, este înțeleasă în mod adecvat</i>	19
5.8	<i>Există o politică convenită cu privire la persoanele care trebuie tratate</i>	19
5.9	<i>Costul identificării cazurilor (inclusiv al diagnosticului) prin intermediul NBS pentru AMS este echilibrat din punct de vedere economic în raport cu posibilele cheltuieli cu asistența medicală în ansamblu</i>	21
5.10	<i>Constatarea cazurilor este un proces continuu și nu un proiect de tipul „o dată pentru totdeauna”.....</i>	21
6	Propunere de proces de screening pentru AMS la nou-născuții.....	22
6.1	<i>Acces, echitate și finanțare.....</i>	23
6.2	<i>Conștientizare, educație și formare.....</i>	23
6.3	<i>Practici în materie de consimțământ</i>	24
6.4	<i>Screening.....</i>	24
6.5	<i>Confirmarea diagnosticului</i>	25
6.6	<i>Gestionare.....</i>	26
6.7	<i>Monitorizare</i>	26
6.8	<i>Evaluarea programului de screening pentru nou-născuți și asigurarea calității</i>	26
7	Considerații etice	28
7.1	<i>Drepturile copilului.....</i>	28
7.2	<i>Screeningul nou-născuților se adresează bebelușilor la 2-3 zile după naștere.....</i>	28
7.3	<i>Screeningul nou-născuților pentru AMS este un mijloc de a asigura egalitatea de acces la asistență medicală adecvată</i>	28
7.4	<i>Screeningul nou-născuților poate preveni vinovăția părinților</i>	29

7.5	<i>Nu există un „drept de a nu ști”</i>	29
7.6	<i>Screeningul nou-născuților permite luarea unor decizii în cunoștință de cauză</i>	29
7.7	<i>Riscul de rezultate fals pozitive sau fals negative nu depășește beneficiul screeningului neonatal în cazul AMS</i>	30
8	Economia sănătății	31
9	Beneficiile screeningului - Testele pilot și stadiul implementării screeningului nou-născuților pentru AMS în Europa	33
10	Experiențe din afara Europei	34
11	Referințe	35
12	Glosar de abrevieri	40
13	Mulțumiri	41
14	Declarație privind conflictele de interese	41

1 Rezumat general

În Convenția ONU privind drepturile copilului - care a fost ratificată de toate țările europene - articolul 24 se referă la dreptul de a beneficia de asistență medicală optimă. Screeningul nou-născuților (NBS) poate ajuta la identificarea acestor copii care au nevoie în mod special de îngrijire medicală specializată. Viceversa, refuzul de a efectua screeningul neonatal la copii se traduce însă prin privarea acestora de un traseu optim de îngrijire.

Pentru situația actuală a screeningului nou-născuților pentru AMS în Europa, vă rugăm să vizitați: <https://www.sma-screening-alliance.org/map>.

Screeningul nou-născuților pentru AMS ar trebui să fie disponibil pentru toți copiii din Europa

Această lucrare este organizată în funcție de criteriile Wilson și Jungner folosite pentru a judeca dacă o boală trebuie inclusă în panoul de screening neonatal. Având în vedere că screeningul nou-născuților pentru AMS îndeplinește toate criteriile stabilite, screeningul nou-născuților pentru AMS ar trebui să fie disponibil pentru toți copiii născuți în Europa.

Depistarea și tratarea precoce a AMS 5q duce la un rezultat clinic mai bun pentru copii și ajută la reducerea sarcinii de îngrijire pentru familiile acestora.

1. AMS reprezintă o problemă de sănătate importantă

- AMS 5q este o boală genetică rară, care afectează aproximativ 1 din 6.000 - 10.000 de persoane (majoritatea copii).
- Pe baza vârstei de apariție a simptomelor și a funcției motorii maxime atinse, AMS este clasificată în patru tipuri principale cu grade diferite de severitate.
- Fără tratament și în funcție de gravitatea afecțiunii, speranța de viață în formele severe poate să nu ajungă la doi ani, iar capacitatea de a sta în șezut, de a merge și de a respira poate fi substanțial afectată, de aceea AMS este o problemă de sănătate importantă.

2. Există opțiuni de tratament acceptate pentru pacienții care suferă de AMS

- Două opțiuni de tratament de modificare a bolii pentru AMS sunt deja aprobate pe piața europeană, iar o a treia este așteptată să urmeze la începutul anului 2021.
- Există mai multe tratamente în curs de dezvoltare.
- Există din ce în ce mai multe dovezi că un tratament precoce duce la rezultate potențiale mai bune.

3. Sunt disponibile facilități pentru diagnosticarea și tratamentul AMS

- Există o rețea largă de instituții de sănătate din întreaga Europă care oferă îngrijire de ultimă generație persoanelor care trăiesc cu AMS.

4. Există un stadiu latent sau simptomatic timpuriu recunoscut al AMS

- Între naștere și vârsta la care apar primele simptome există un anumit interval de timp. Cu toate acestea, chiar înainte de apariția primelor simptome, pot apărea leziuni ale neuronilor motori.
- Această „fereastră de oportunitate” este adesea irosită fără disponibilitatea screeningului neonatal.

5. Există un test de screening adecvat pentru AMS la nou-născuți

- Este disponibil un test de sânge fiabil care poate fi utilizat în screeningul nou-născuților pentru AMS
- Testul identifică prezența unei deleții homozigote a exonului 7 din SMN1.
- Sensibilitatea este estimată la 95%, iar specificitatea este de aproape 100%. Acest lucru înseamnă că este foarte puțin probabil să apară rezultate fals pozitive.
- Este un test simplu, ieftin (aproximativ 3 - 5 euro), automatizat și de mare capacitate.

6. Screeningul nou-născuților pentru AMS este acceptabil pentru populație

- Studiile demonstrează că screeningul nou-născuților pentru AMS este acceptabil atât pentru populația generală, cât și pentru familiile afectate de AMS și pentru adulții care trăiesc cu AMS.

7. Istoria naturală a AMS, inclusiv evoluția de la boala latentă la boala diagnosticată, este înțeleasă în mod adecvat

- Sunt disponibile suficiente informații despre istoria naturală a AMS
- În funcție de tipul său, AMS va afecta în mod inevitabil copiii și cauzează o întârziere accentuată sau o oprire completă a dezvoltării funcției musculare la începutul vieții.
- În lipsa unui diagnostic și a unui tratament precoce, copiii cu AMS pot suferi de deficiențe severe, de acumularea de comorbidități sau de deces prematur.

8. Există o politică convenită cu privire la persoanele care trebuie tratate

- „Tratamentul” nu se limitează doar la medicamente care modifică boala, ci include cea mai bună îngrijire de susținere, inclusiv tratamentul nefarmacologic (de exemplu, fizioterapie specializată).
- Tratamentul este un proces decizional comun între experții în AMS și părinții copilului.
- Numărul de copii ale genei *SMN2* (o genă paralogă cu *SMN1*, care poate înlocui parțial funcția acesteia) nu este de unul singur suficient pentru a decide un tratament cu medicamente de modificare a bolii.

9. Costul identificării cazurilor (inclusiv al diagnosticului) prin intermediul screeningului nou-născuților pentru AMS este echilibrat din punct de vedere economic în raport cu posibilele cheltuieli cu asistența medicală în ansamblu

- Screeningul nou-născuților pentru AMS poate fi efectuat fără costuri majore din proba de sânge uscat deja colectată pentru screeningul nou-născuților.
- Costul depistării este mai mare decât costul bolii
- Depistarea timpurie a AMS și tratamentul prompt pot avea, de asemenea, un avantaj financiar pentru sistemul de sănătate, pe lângă îmbunătățirea calității vieții copiilor tratați.

10. Constatarea cazurilor este un proces continuu și nu un proiect de tipul „o dată pentru totdeauna”.

- Screeningul nou-născuților pentru AMS trebuie să fie disponibil pentru toți copiii născuți consecutiv într-o anumită țară.
- Introducerea screeningului nou-născuților pentru AMS este o contribuție la un sistem de sănătate mai cuprinzător.

După ce s-a stabilit că screeningul nou-născuților pentru AMS îndeplinește criteriile Wilson și Jungner, lucrarea sugerează să se ia în considerare și următoarele puncte:

11. Propunere de proces de screening pentru AMS la nou-născuții

- Fiecare program de screening al nou-născuților pentru AMS trebuie să asigure informarea adecvată a tuturor părinților. În cazul unui rezultat pozitiv la depistare, prin procedura standard de screening al nou-născuților se asigură accesul echitabil la asistență medicală, inclusiv un diagnostic clar definit, gestionarea și monitorizarea pe termen lung a bolii.
- Toți profesioniștii din domeniul sănătății (HCP) implicați trebuie să fi urmat un curs de formare adecvată pentru a-și îndeplini rolul în cadrul programului de screening neonatal.
- Participarea la un program de screening al nou-născuților pentru AMS ar trebui să fie voluntară, iar părinții ar trebui să aibă dreptul de a renunța la acest program.
- Este disponibil un test de screening fiabil, fără a fi necesară o prelevare suplimentară de sânge

12. Screeningul nou-născuților pentru AMS este necesar din punct de vedere etic

- Atunci când se discută avantajele și potențialele dezavantaje ale diagnosticului timpuriu în ceea ce privește AMS, devine clar că avantajele depistării timpurii depășesc dezavantajele.
- Diagnosticul timpuriu nu trebuie să rămână un privilegiu accesibil doar unei minorități de familie bine informate și/sau bogate. Prin urmare, este obligatoriu din punct de vedere etic să se ofere un test de screening pentru AMS, în sistemul de sănătate, pentru toți nou-născuții.
- Nou-născuții din Europa au dreptul de a fi diagnosticați cât mai devreme posibil prin depistarea AMS la nou-născuți, pentru a beneficia de asistență medicală optimă, așa cum este prevăzut în Convenția ONU privind drepturile copilului.

13. Economia sănătății

- Intervențiile pentru bolile rare se confruntă din ce în ce mai mult cu un control economic în domeniul tehnologiei medicale
Evaluări
- Disponibilitatea de a plăti este în medie mai mare pentru intervențiile în cazul bolilor rare, inclusiv optimizarea tratamentului prin screening
- Având în vedere că tratamentul este acum disponibil, o analiză a raportului cost-eficiență al screeningului neonatal în SUA arată o valoare economică îmbunătățită atât pentru pacienți, cât și pentru cei ce plătesc.

14. Beneficiul screeningului - studii pilot în Europa

- Studiile pilot de screening pentru AMS la nou-născuți din Europa susțin și mai mult rezultatele studiilor clinice, arătând că tratamentul presimptomatic duce la o dezvoltare motorie corespunzătoare vârstei.
- În Europa, există inegalități, unii copii având acces la screeningul pentru AMS la nou-născuți, în timp ce majoritatea nou-născuților europeni nu sunt supuși screeningului pentru AMS.

- Pentru situația actuală a screeningului nou-născuților pentru AMS în Europa, vă rugăm să vizitați: www.sma-screening-alliance.org/map

15. Bebelușii din Europa sunt dezavantajați față de cei din afara Europei

- Statele Unite sunt cu mult înaintea Europei în ceea ce privește implementarea screeningului nou-născuților pentru AMS
 - 34/50 de state americane fac acum screening pentru AMS
 - 69% din toți bebelușii născuți în SUA sunt acum examinați pentru AMS
- Australia a depus o cerere pentru screeningul nou-născuților pentru AMS și intenționează să îl introducă la nivel național după o decizie finală a Ministerului Sănătății, așteptată în 2021.
- În Taiwan, toți nou-născuții sunt testați pentru AMS.

2 Apel la acțiune - Recomandări ale Comitetului Director al Alianței

Acest apel la acțiune este inițiat de Alianța europeană pentru depistarea atrofiei musculare spinale la nou-născuți, o inițiativă a mai multor părți interesate sub conducerea SMA Europe e.V.

„Nu mai este timp de pierdut pentru copiii născuți cu AMS - programe de depistare a AMS la nou-născuți în toate țările europene cel târziu până în 2025”

Aspirațiile **Alianței europene pentru depistarea atrofiei musculare spinale (AMS) la nou-născuți** sunt aliniate cu obiectivele de promovare ale altor părți interesate cheie din ecosistem în ceea ce privește screeningul nou-născuților;

- Având în vedere Convenția ONU privind drepturile copilului, ratificată de toate țările europene, care obligă guvernele să asigure asistență medicală optimă pentru copii,
- Recunoscând angajamentul Uniunii Europene de a realiza o acoperire medicală universală pe teritoriul său până în 2030,
- Recunoscând inițiativele de depistare timpurie a bolilor ereditare grave prezentate de EURORDIS - Rare Diseases Europe (1), precum și apelul la acțiune al inițiativei Screen4Rare (2) și al altor consorții academice și consorții multilaterale conduse de pacienți,
- Având în vedere că programele de screening pentru nou-născuți din Europa depistează un număr foarte diferit de boli în funcție de țară și, uneori, de regiune (între 2 și 48 de boli),
- Subliniind dovezile copleșitoare care confirmă faptul că AMS îndeplinește criteriile OMS pentru a fi inclusă în programele de screening pentru nou-născuți, pentru a asigura un diagnostic timpuriu și un tratament adecvat care poate preveni sau cel puțin întârzia în mod semnificativ afectarea severă și/sau decesul timpuriu în copilărie,
- Opoziția fermă față de inegalitatea de acces la screeningul nou-născuților pentru AMS pentru copiii născuți în Europa,
- Apreciind faptul că această lipsă de acces la screeningul nou-născuților pentru depistarea AMS contravine politicii Uniunii Europene de a asigura asistență medicală adecvată pentru copii, ca unul dintre cele mai fundamentale drepturi de care se pot bucura copiii și
- Exprimându-ne dorința de a ne asocia și de a ne uni forțele cu toate părțile interesate relevante pentru a asigura o mai bună asistență medicală pentru copiii născuți cu AMS în Europa acum,

Prin prezenta, îndemnăm factorii de decizie politică din întreaga UE să ia măsuri pentru a realiza aspirațiile **Alianței europene pentru depistarea atrofiei musculare spinale (AMS) la nou-născuți** ;

Apel la acțiune pentru factorii de decizie politică la nivel european

1. Coordonarea schimbului de cunoștințe și de cele mai bune practici privind screeningul nou-născuților pentru AMS și al altor boli rare eligibile, inclusiv informațiile dobândite din proiectele pilot în curs de desfășurare. Deși apreciem responsabilitatea statelor membre ale UE de a asigura un acces suficient la asistență medicală, interpretăm principiul subsidiarității în ceea ce privește asistența medicală în sensul că UE are o competență puternică în ceea ce privește promovarea accesului egal la asistență medicală pe întreg teritoriul UE.
2. Având în vedere că într-o serie de state membre au fost finalizate / sunt în curs de desfășurare / sunt planificate programe pilot de screening neonatal pentru AMS, inclusiv în Belgia, Italia, Germania, Spania, Franța și Regatul Unit, solicităm să sprijinim atât financiar, cât și organizatoric meta-analiza rezultatelor acestor programe și identificarea informațiilor cheie în ceea ce privește implementarea în programele standard de screening neonatal din Europa.
3. Având în vedere că schimbul de bune practici poate ajuta statele membre să implementeze screeningul nou-născuților pentru AMS, învățând atât de la alte state membre, cât și de la țări din afara UE, solicităm Comisiei Europene să colecteze informațiile cheie, inclusiv, dar fără a se limita la
 - a. colectarea dovezilor și a datelor de istorie naturală cu privire la eficacitatea studiilor pilot privind depistarea AMS la nou-născuți
 - b. identificarea și convenirea asupra criteriilor și mecanismelor de extindere a numărului de boli care urmează să fie incluse în panourile de screening
 - c. strategii de punere în aplicare pentru extinderea programelor existente de screening neonatal
 - d. proceduri de screening adecvate
 - e. cerințele privind educația și formarea profesioniștilor și comunicarea cu familiile și cetățenii.
4. Screeningul nou-născuților în cazul bolilor rare, inclusiv, dar fără a se limita la AMS, reprezintă un instrument cheie pentru a asigura accesul egal la diagnostic și la terapia adecvată ulterioară pentru copiii cu boli rare din Europa. Prin urmare, solicităm Comisiei Europene și altor părți interesate de la nivelul UE să monitorizeze și să sprijine toate măsurile care contribuie la îmbunătățirea screeningului nou-născuților pentru AMS.
5. Încurajăm, de asemenea, instituțiile UE să recomande adăugarea AMS pe o listă de boli recomandate pentru depistarea la naștere și să sprijine țările în punerea în aplicare a extinderii screeningului la nou-născuți.

Apel la acțiune pentru factorii de decizie politică la nivel național

1. Îndemnăm autoritățile naționale competente să includă AMS în lista bolilor eligibile pentru a fi incluse în programele naționale și/sau regionale de screening neonatal, fără întârziere.
Pe baza dovezilor din ce în ce mai numeroase, AMS îndeplinește în mod clar criteriile OMS pentru a fi inclusă în programele de screening pentru nou-născuți. Diagnosticul precoce și inițierea timpurie a tratamentului pot preveni decesul timpuriu în copilărie și pot întârzia semnificativ afectarea severă în stadiile ulterioare. Identificarea și tratarea precoce a AMS asigură un rezultat mai bun pentru copiii afectați de AMS. La aproape patru ani după ce a devenit disponibil primul tratament de nouă generație pentru AMS, pacienții din marea majoritate a țărilor europene nu au încă acces la un diagnostic în timp util prin screeningul neonatal.
2. De asemenea, solicităm guvernelor și parlamentelor naționale să asigure o finanțare suficientă a screeningului nou-născuților pentru AMS, inclusiv o implementare adecvată, rapidă și durabilă.
3. Solicităm autorităților naționale competente să se bazeze pe experiențele din programele pilot în curs de desfășurare în alte țări europene și să utilizeze sprijinul oferit de Uniunea Europeană în reducerea barierelor de acces la screeningul nou-născuților pentru AMS.
4. Organizațiile naționale de pacienți cu AMS joacă un rol crucial în furnizarea de informații pentru pacienți, sprijin pentru familii și îndrumare publică în timpul implementării screeningului neonatal pentru AMS. Sugerăm cu tărie parlamentelor naționale să își susțină eforturile de promovare pentru ca screeningul nou-născuților să includă AMS.

Alianței europene pentru depistarea atrofiei musculare spinale (AMS) la nou-născuți solicită guvernelor și autorităților naționale din Europa să includă imediat în programele naționale de screening neonatal un test de depistare a atrofiei musculare spinale pentru toți copiii nou-născuți. Nu mai este timp de pierdut pentru ca bebelușii născuți cu AMS să înceapă un tratament adecvat.

Prin urmare, Alianța face apel la toți factorii de decizie din Europa să pună în aplicare acest serviciu de sănătate esențial în toate țările europene, fără nicio întârziere.

3 Autori și procesul de scriere

Această Carte Albă sintetizează principalele motive pentru introducerea screeningului nou-născuților pentru AMS. Aceasta este redactată de un Comitet director format din mai multe părți interesate, cu contribuția altor experți, iar admedicum acționează în calitate de secretariat al Alianței.

Această Carte Albă a fost scrisă sub conducerea SMA Europe e.V., organizația umbrelă a organizațiilor europene de pacienți care suferă de AMS. Cartea Albă este redactată și revizuită, incluzând consultanță științifică independentă, de către un comitet consultativ științific multiprofesional, inclusiv Dr. Raquel Yahyaoui, Dr. Nathalie Goemans și Dr. Eduardo Tizanno. Capitolul referitor la propunerea de proces pentru screeningul nou-născuților pentru AMS a fost scris de Dr. Raquel Yahyaoui. Capitolul privind economia sănătății a fost scris de Dr. Cornelius Boersma și Dr. Maarten Postma.

Procesul de redactare și diseminare este susținut financiar de un cerc de finanțare format din mai multe părți interesate, în deplină conformitate cu principiile de independență și transparență.

Membrii comitetului director:

- Președinte: Marie-Christine Ouillade, SMA Europe e.V.
- Kacper Rucinski, SMA Europe e.V.
- Dr. Nathalie Goemans, Centrul de Referință Neuromusculară, Departamentul de Pediatrie și Neurologie Infantilă, Spitalele Universitare din Leuven, Belgia.

- Gulcin Gumus, doctor, EURORDIS
- Dr. Eduardo Tizzano, medic pediatru și director al Departamentului de genetică clinică și moleculară, Spitalul Universitar Vall d'Hebron, Barcelona, Spania.

Experți suplimentari:

- Dr. Raquel Yahyaoui, specialist în biochimie clinică. Centrul de screening al nou-născuților din Andaluzia de Est. Spitalul Universitar Regional din Malaga. Malaga, Spania
- Dr. Cornelis Boersma, fondator și director executiv al Health-Ecore BV, Țările de Jos
- Dr. Maarten Postma, profesor de economie globală a sănătății, Universitatea din Groningen, Țările de Jos

Secretariat:

- admedicum Business for Patients (Dr. Andreas Reimann, Robert Pleticha, Dr. Meike Neukirchen), Köln, Germania și Barcelona, Spania

Această Carte Albă a fost sponsorizată prin subvenții educaționale nerestricționate de la Biogen, Novartis Gene Therapies, Roche, PerkinElmer, LaCAR MDX Technologies și ImmunoIVD.

4 Introducere

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală rară severă care are un mare impact asupra copiilor afectați și a familiilor acestora. În același timp, este o boală dificilă pentru sistemele de sănătate din Europa. Nu a existat niciun tratament până la aprobarea primului tratament de modificare a bolii (DMT) nusinersen (Spinraza®) în 2017.

Abordările terapeutice de până atunci implicau gestionarea simptomelor pentru a încetini pierderea funcției motorii și pentru a menține cât mai mult posibil calitatea vieții, întârziind în același timp moartea cât mai mult timp posibil. În prezent, scenariul s-a schimbat. Pentru prima dată, copiii cu AMS, atunci când sunt diagnosticați la timp și tratați cât mai curând posibil cu terapii de ultimă generație de modificare a bolii, au acum un prognostic complet diferit și îmbunătățit.

Având în vedere că Uniunea Europeană nu are nicio responsabilitate directă în ceea ce privește screeningul nou-născuților (NBS), organizațiile de pacienți și membrii acestora sunt din ce în ce mai frustrați de birocrăția națională a comitetelor de screening neonatal, care solicită întocmirea unor dosare similare pentru a aproba screeningul nou-născuților pentru SMA în fiecare dintre statele membre. Această Carte Albă este menită să faciliteze acest proces și să sprijine organizațiile naționale de pacienți cu AMS în eforturile lor de promovare.

Această Carte Albă a fost inițiat de Alianța europeană pentru depistarea atrofiei musculare spinale la nou-născuți, o inițiativă a mai multor părți interesate sub conducerea SMA Europe e.V., o organizație umbrelă europeană a organizațiilor naționale de pacienți și de cercetare axate pe atrofia musculară spinală. Scopul său este de a informa un dialog sistematic în cadrul sistemelor de sănătate din Europa pentru a contribui la promovarea introducerii screeningului nou-născuților pentru AMS pentru toți copiii din Europa.

Cu toate acestea, autorii sunt conștienți de faptul că introducerea screeningului nou-născuților pentru AMS necesită un proces bine gândit, ce necesită luarea în considerare a contextului medical, etic, social și economic. Această Carte Albă își propune să ofere informații bazate pe fapte cu privire la aceste aspecte.

5 Cum și de ce AMS îndeplinește criteriile de screening pentru nou-născuți

Atunci când un sistem de sănătate evaluează dacă screeningul nou-născuților (NBS) pentru o anumită boală ar trebui să fie pus la dispoziția publicului larg, principalele dimensiuni care vor fi luate în considerare sunt gravitatea bolii, importanța unei detecții precoce care să conducă la o intervenție terapeutică cu un profil de risc/beneficiu rezonabil și precizia metodologiei de screening. Principiile lui Wilson și Jungner (4) utilizate pentru a aprecia dacă o boală ar trebui inclusă în panoul de screening NBS sunt cunoscute și acceptate pe scară largă. În cele ce urmează, vom trece în revistă aceste 10 principii pentru cazul de screening pentru AMS.

5.1 AMS reprezintă o problemă de sănătate importantă

REZUMAT

- AMS 5q este o boală genetică rară, care afectează aproximativ 1 din 6.000 - 10.000 de persoane (majoritatea copii).
- Pe baza vârstei de apariție a simptomelor și a funcției motorii maxime atinse, AMS este clasificată în patru tipuri principale cu grade diferite de severitate.
- Fără tratament și în funcție de gravitatea afecțiunii, speranța de viață în formele severe poate să nu ajungă la doi ani, iar capacitatea de a sta în șezut, de a merge și de a respira poate fi substanțial afectată, de aceea AMS este o problemă de sănătate importantă.

În anul 2015, AMS a fost principala cauză genetică de deces la sugari (3). Este o afecțiune neuromusculară cu o incidență de 1 la 6.000 până la 10.000 de nașteri vii (5) (6). Este o afecțiune autozomal recesivă cauzată de variante patogene în gena *SMN1* (*survival motor neuron 1 - neuron motor de supraviețuire 1*), localizată pe cromozomul 5q13, care determină niveluri foarte scăzute ale proteinei SMN (*survival motor neuron - neuron motor de supraviețuire*). Această proteină este esențială pentru asamblarea snRNP (*small nuclear ribonuclear protein - proteină nucleară ribonucleară mică*) și pentru procesarea ARNm. Se găsește din abundență în axonii neuronilor motori, unde îndeplinește alte funcții, inclusiv transportul ARNm (7) (8). Lipsa proteinei SMN va duce la pierderea neuronilor motori, inducând o slăbiciune și atrofie musculară progresivă, afectând mușchii bulbari, scheletici și respiratori. Simptomele clinice acoperă o gamă largă de severitate, dar aspectele comune sunt pierderea forței, dificultăți de respirație, probleme generale de mobilitate și probleme la înghițire.

Cu toate acestea, o singură diferență între proteina SMN1 și SMN2 este importantă din punct de vedere funcțional: o tranziție silențioasă în exonul 7, pe gena SMN2, care perturbă un amplificator de îmbinare exonic (ESE) și creează un nou amortizor exonic de îmbinare (ESS). Această substituție (C la T) face ca exonul 7 să fie exclus din majoritatea transcrierilor SMN2, rezultând producerea proteinei SMN trunchiata care este instabilă in vivo și se degradează

rapid (10). Se estimează că doar aproximativ 10% din proteina produsă de fiecare copie *SMN2* este funcțională (11) (12).

Un număr mai mare de copii *SMN2* a fost asociat cu o evoluție mai ușoară a bolii la pacienții cu AMS, însă corelația nu este absolută și se observă discordanțe. Mai multe capcane tehnice și variații biologice interindividuale explică discrepanțele raportate în estimarea numărului de copii *SMN2* și stabilirea de corelații fenotip-genotip (11). Astfel, la unii pacienți, numai informațiile privind numărul de copii *SMN2* pot fi insuficiente pentru a se corela cu fenotipul observat (13).

AMS este o boală unică cu un grad de severitate care scade mai mult sau mai puțin odată cu vârsta de apariție a primelor simptome. Pentru simplificare, este în general clasificată în patru tipuri diferite, în funcție de vârsta de debut și de etapele de dezvoltare motorie atinse (6).

AMS de tip I este cel mai frecvent (aproximativ 50 % din cazurile de AMS) și cel mai sever tip de AMS. Bebelușii prezintă hipotonie și slăbiciune severă, paralizie flască simetrică și, adesea, lipsa controlului capului (6). Complicațiile legate de înghițire și respirație vor duce la un deces precoce (14).

Din punct de vedere al funcției motorii, pacienții de tip I nu se așează niciodată, cei de tip II nu merg niciodată, iar cei de tip III merg independent, dar își vor pierde capacitatea de a merge mai târziu în viață fără tratament (Figura 1). Pacienții cu AMS de tip 1 au o speranță de viață mediană redusă de aproximativ un an, în timp ce pacienții de tip II supraviețuiesc mai mult, având vieți împlinite datorită îmbunătățirii standardelor de îngrijire. Pacienții de tip III au o speranță de viață normală (15).

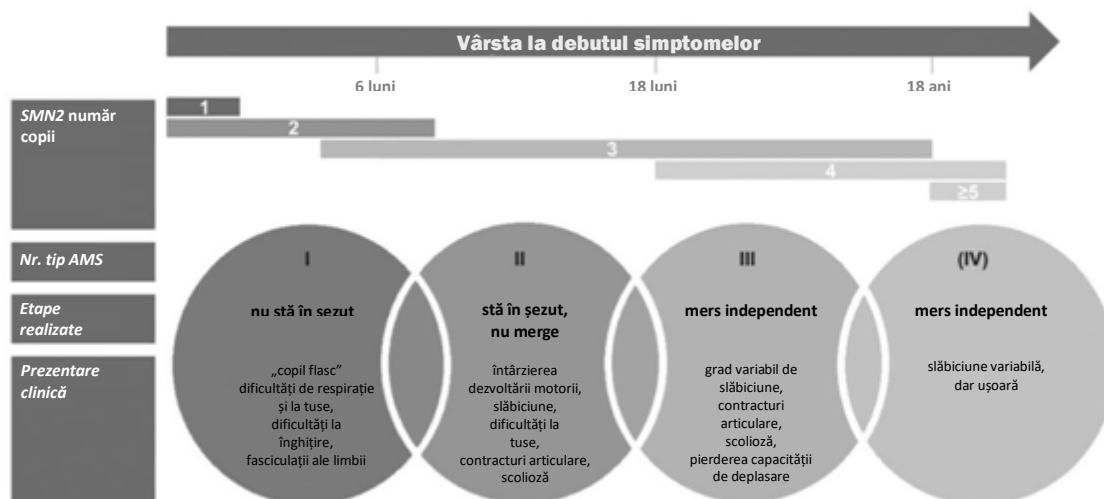


Figura 1 Clasificarea clinică a subtipurilor de AMS în funcție de debut, etapele atinse și prezentarea clinică. În mod obișnuit, sunt afișate numerele de copii *SMN2* asociate. (16)

5.2 Există opțiuni de tratament acceptate pentru pacienții care suferă de AMS

REZUMAT

- Trei opțiuni de tratament de modificare a bolii pentru AMS sunt deja disponibile pe piața europeană.
- Există mai multe tratamente în curs de dezvoltare.
- Există din ce în ce mai multe dovezi că un tratament precoce duce la rezultate potențiale mai bune.

În timp ce tratamentul simptomatic și monitorizarea AMS s-au îmbunătățit în ultimele două decenii (17), nu au fost disponibile terapii de modificare a bolii. Cu toate acestea, în ultimii ani au fost aprobate trei opțiuni terapeutice care implică genele SMN (trei în SUA și două în Europa, cea de-a treia fiind în curs de aprobare) care vizează mecanismul de bază al bolii:

- Nusinersen (Spinraza®), dezvoltat de Biogen, a fost primul medicament pentru atrofia musculară spinală aprobat în Uniunea Europeană (mai 2017). Este un oligonucleotid antisens, care vizează exonul 7 al genei *SMN2*, care este capabil să îmbunătățească producția de proteină SMN funcțională, de lungime completă, de către gena *SMN2*. Acesta trebuie să fie administrat intratecal cu doze de încărcare în zilele 0, 14, 28 și 63 și doze susținute trimestrial.
- Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®), dezvoltat de Novartis Gene Therapies, este o terapie genică unică, concepută pentru a aborda cauza genetică principală a bolii prin înlocuirea funcției genei *SMN1* lipsă sau nefuncțională. Administrat în timpul unei singure perfuzii intravenoase (IV), Zolgensma furnizează o nouă copie funcțională a genei *SMN1* în celulele unui pacient, oprind evoluția bolii. Acesta a fost aprobat în Uniunea Europeană în mai 2020.
- Risdiplam, (Evrysdi®) dezvoltat de Roche în colaborare cu Fundația AMS și PTC Therapeutics, a fost aprobat în Uniunea Europeană martie 2021. Acest medicament crește, de asemenea, producția de proteină SMN completă prin intermediul genei *SMN2*. Risdiplam poate fi administrat pe cale orală, ceea ce permite un tratament la domiciliu.

Alte abordări farmacoterapeutice cu potențial de modificare a bolii sunt în curs de desfășurare.

Sunt deja disponibile rezultate ale studiilor clinice atât pentru Spinraza®, cât și pentru Zolgensma®, care arată impactul pozitiv semnificativ al tratamentului presimptomatic (18), (datele Novartis Gene Therapies la dosar). În cazul Evrysdi®, un studiu la bebelușii presimptomatici este încă la etapa de înscriere.

Studiul NURTURE realizat de Biogen, care a inclus sugari presimptomatici cu două sau trei copii *SMN2*, a arătat un beneficiu clar al tratamentului cu nusinersen în comparație cu studiul ENDEAR, care a inclus sugari simptomatici timpurii, analiza fiind limitată la sugari cu 2 copii *SMN2* (19). Analiza intermediară NURTURE din martie 2019 cu 25 de copii a arătat că toți copiii erau în viață, trecuseră de vârsta preconizată de debut a simptomelor AMS tip I și II și nu necesitau ventilație permanentă (18). După un an suplimentar de monitorizare (februarie 2020), copiii la care tratamentul a fost inițiat în stadiul presimptomatic al AMS au înregistrat progrese în ceea ce privește funcția motorie, ceea ce este neobișnuit pentru istoria naturală a bolii (Biogen, date la dosar).

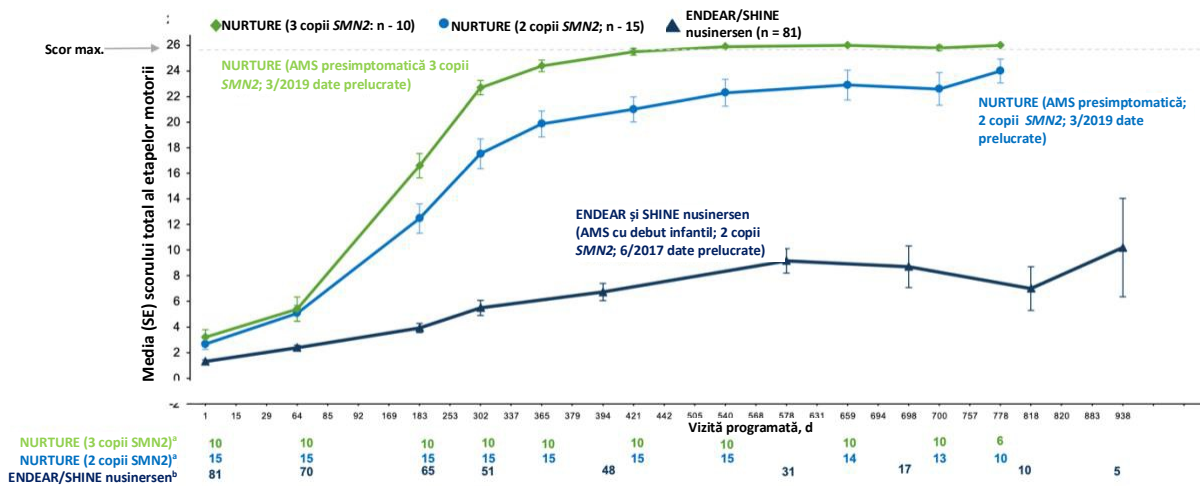


Figura 2 Scorurile HINE privind etapele motorii, în timp, pe parcursul studiilor (Sursa: Swoboda, et al. Conferința anuală privind vindecarea AMS din 2020, adaptată)

Data limită pentru analiza intermediară a datelor studiului NURTURE: 29 martie 2019; data limită pentru analiza integrată a datelor ENDEAR/SHINE: 30 iunie 2017. ^aHINE Secțiunea 2 a fost evaluată la participanții la NURTURE până la vizita de studiu din ziua 778. Participanții ^bENDEAR cu 2 copii SMN2 în populația cu intenție de tratament. Datele ENDEAR au fost împărțite în intervale de timp pe baza timpului de la linia de referință. Datele sunt raportate de la primele date intermediare oferite de SHINE. Pentru fiecare studiu, n ≥ 5 sunt reprezentați. Datele prezentate provin din studiile individuale și nu sunt comparații directe (date Biogen la dosar).

De asemenea, la sugarii tratați presimptomatic cu Zolgensma® s-a observat atingerea unor repere motorii timpurii, adecvate vârstei, și nu a fost nevoie de asistență ventilatorie sau de hrănire prin tub (studiul SPR1NT, Novartis Gene Therapies, date la dosar).

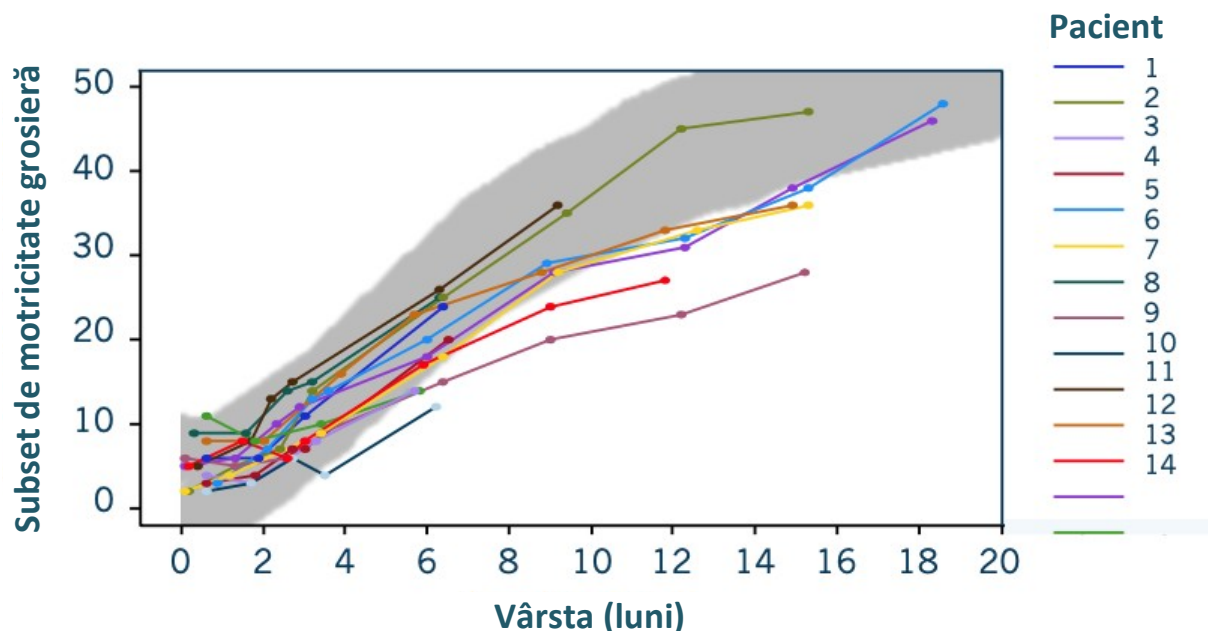


Figura 3 Sugari cu 2 copii SMN2: 7 din 14 (50%) au performanțe motorii grosiere similare cu dezvoltarea normală; 14 din 14 (100%) au performanțe motorii fine similare cu dezvoltarea normală (actualizare studiu SPR1NT la 31 dec. 2019, Novartis Gene Therapies, date la dosar). Zona umbră în gri reprezintă intervalul normal al scorurilor brute Bayley-III Gross Motor (medie ± 2SD).

Toate studiile AMS au arătat că, cu cât tratamentul este mai precoce, cu atât mai bune sunt rezultatele pentru pacient (20).

În special, aceste constatări cu privire la tratamentul presimptomatic evidențiază nevoia de screening la nou-născuți (21).

În general, atât studiile clinice, cât și dovezile din lumea reală sugerează că un tratament precoce poate fi necesar pentru a maximiza beneficiile potențiale.

5.3 Sunt disponibile facilități pentru diagnosticarea și tratamentul AMS

REZUMAT

- Există o rețea largă de instituții de sănătate din întreaga Europă care oferă îngrijire de ultimă generație pacienților care suferă de AMS.

Pentru îngrijirea pacienților cu AMS sunt esențiale echipele specializate de furnizori de asistență medicală care stabilesc diagnosticul, inițiază atât terapia simptomatică, cât și cea de modificare a bolii și asigură o monitorizare adecvată a pacientului. În plus, pentru a asigura o abordare holistică a tratamentului, ar trebui să fie disponibile și servicii de consiliere psihologică și psihosocială, precum și servicii de fizioterapie. În funcție de sistemul local de sănătate, ar trebui să existe o cooperare strânsă cu medicii de îngrijire primară (medici generaliști/de familie și/sau pediatri).

În întreaga Europă, există o varietate de centre de expertiză în domeniul AMS. În 29 de țări europene există centre specializate pentru tratarea copiilor mici care trăiesc cu AMS, inclusiv terapie de modificare a bolii. Rețeaua europeană de referință în materie de boli neuromusculare (ERN-EURO-NMD) este prezentă în 14 țări cu 61 de centre (www.ern-euro-nmd.eu). În unele țări, accesul la terapia de modificare a bolii poate necesita îngrijiri transfrontaliere.

5.4 Există un stadiu latent sau simptomatic timpuriu recunoscut al AMS

REZUMAT

- Între naștere și vârsta la care apar primele simptome există un anumit interval de timp. Cu toate acestea, chiar înainte de apariția primelor simptome, pot apărea leziuni ale neuronilor motori.
- Această „fereastră de oportunitate” este adesea irosită fără disponibilitatea screeningului neonatal.

Majoritatea copiilor născuți cu AMS sunt asimptomatici la naștere. Acest lucru se observă și în studiile pilot efectuate până în prezent. În literatura de specialitate, vârsta de debut a simptomelor este raportată ca fiind de $2,5 \pm 0,6$ luni pentru cea mai frecventă AMS de tip I și $8,3 \pm 1,6$ luni pentru AMS de tip II (22). Știind că afectarea neuronilor motori poate apărea înainte de apariția primelor simptome, există o nevoie urgentă de a folosi această „fereastră de oportunitate” pentru a identifica AMS cât mai devreme posibil prin NBS.

Chiar dacă, în majoritatea cazurilor, copiii născuți cu AMS sunt asimptomatici la naștere, există și excepții, așa cum s-a observat în studiul pilot german (23). Din cei 165.525 de copii examinați în termen de 13 luni, au fost identificate 22 de cazuri de AMS, dintre care 4 erau deja simptomatice la prima examinare. Dar, de asemenea, acești copii simptomatici profită de diagnosticul rapid și de tratamentul imediat în urma rezultatului NBS.

Conform lui Lin et al., întârzierea diagnosticului este de 3,6 luni pentru AMS de tip I, 14,3 luni pentru tipul II și 43,6 luni pentru tipul III (22). Potrivit organizațiilor de pacienți, întârzierea diagnosticului pentru AMS de tip 1 variază între 4 săptămâni și 6 luni, în funcție de sistemul de sănătate respectiv. Această odisee este foarte stresantă pentru părinții unui copil care suferă de AMS și irosește timp prețios, timp în care neuronii motori sunt afectați progresiv și ireversibil. Cu un diagnostic precoce, presimptomatic, se poate satisface nevoia urgentă de tratament și neuronii motori pot fi protejați. Întârzierea diagnosticului este adesea rezultatul vizitelor la diferiți profesioniști din domeniul sănătății, al abordării de tip „așteaptă și vezi”, pentru a exclude alte posibilități de boli înainte de a se face un test genetic (24). În schimb, prelevarea de probe pentru NBS, de exemplu, în Germania, la cel mult 72 de ore de la naștere, oferă o fereastră de timp suficientă pentru a identifica boala, pentru a comunica cu familia și, în cele din urmă, pentru a o trata cu succes. Fiecare zi contează.

5.5 Există un test de screening adecvat pentru AMS la nou-născuți

Rezumat

- Este disponibil un test de sânge fiabil care poate fi utilizat în screeningul nou-născuților pentru AMS
- Testul identifică prezența unei deleții homozigote a exonului 7 din SMN1.
- Sensibilitatea este estimată la 95%, iar specificitatea este de aproape 100%. Acest lucru înseamnă că este foarte puțin probabil să apară rezultate fals pozitive.
- Este un test simplu, ieftin (aproximativ 3 - 5 euro), automatizat și de mare capacitate.

Depistarea precoce a AMS în perioada neonatală poate fi realizată doar prin diagnosticare moleculară, deoarece nu a fost validat niciun marker biochimic specific pentru această boală. Cu toate acestea, o deleție homozigotă a exonului *SMN1* a fost găsită la majoritatea pacienților cu AMS și este utilizată ca un test NBS pentru AMS fiabil și sensibil în probele de sânge uscat (DBS) (25).

Se preconizează că sensibilitatea clinică a testelor NBS pentru AMS va fi de aproximativ 95%, având în vedere că acestea nu vor identifica persoanele afectate care sunt heterozigoți compuși cu deleția alelei *SMN1* și o a doua alelă cu o mutație punctiformă. În prezent, rezultatele mai multor studii pilot privind NBS pentru AMS au demonstrat fezabilitatea NBS pentru AMS bazat pe ADN (26), (27), (28) (29) (30) (31) (23). Specificitatea acestor teste a fost de aproape 100% în majoritatea studiilor și costul efectuării testului este de aproximativ 3 - 5 euro pe eșantion.

Un număr din ce în ce mai mare de programe NBS includ testarea pentru AMS, astfel încât există o cerere mai mare de metode fiabile de screening pentru AMS care să fie eficiente din punct de vedere al costurilor, să aibă un randament ridicat și să fie ușor de realizat, automatizat și interpretat (32). Se așteaptă progrese semnificative în dezvoltarea și îmbunătățirea acestor teste în anii următori.

O analiză sistematică realizată de Institutul german pentru calitate și eficiență în îngrijirea sănătății (IQWiG), bazată pe proiectul pilot german și pe alte trei studii din Australia, Statele Unite și Taiwan, a raportat o valoare predictivă pozitivă a screeningului între 90% (un studiu) și 100% (trei studii), cu o specificitate de 100% (19).

5.6 Screeningul nou-născuților pentru AMS este acceptabil pentru populație

- Studiile demonstrează că screeningul nou-născuților pentru AMS este acceptabil atât pentru populația generală, cât și pentru familiile afectate de AMS și pentru adulții care trăiesc cu AMS.

Screeningul nou-născuților pentru AMS se realizează din aceeași probă de DBS care este de obicei colectată între 24 și 72 de ore după naștere de pe călcâiul nou-născutului și plasată pe un dispozitiv de colectare a probelor. Deoarece această procedură face parte din rutină în toate țările cu programe de screening neonatal, nou-născutul nu va fi expus la nicio intervenție suplimentară. Cu toate acestea, cum este perceput screeningul nou-născuților pentru AMS de către publicul larg, părinți și adulți care suferă de AMS? Boardman et al. (33) au administrat un sondaj online familiilor afectate de AMS, precum și publicului larg din Marea Britanie. Publicul larg a votat în proporție de 84% în favoarea introducerii NBS

pentru AMS. Motivele principale au fost convingerea că acest lucru ar duce la o mai bună asistență medicală și la o mai bună speranță de viață pentru copiii afectați. Majoritatea adulților care suferă de AMS au fost, de asemenea, în favoarea screeningului la nou-născuți (74%) (34). O populație mixtă de familii și adulți a fost, de asemenea, în favoarea screeningului neonatal (70%), chiar dacă au preferat screeningul înaintea concepției și/sau prenatal (35). Având în vedere că studiul a fost realizat înainte ca un tratament pentru AMS să fie disponibil (un motiv cheie pentru a nu susține NBS este faptul că nu există un tratament disponibil), este posibil ca scenariul să se fi schimbat aici, așa cum s-a discutat într-o altă secțiune (36).

5.7 Istoria naturală a AMS, inclusiv evoluția de la boala latentă la boala diagnosticată, este înțeleasă în mod adecvat

Rezumat

- Sunt disponibile suficiente informații despre istoria naturală a AMS
- În funcție de tipul său, AMS va afecta în mod inevitabil copiii și cauzează o întârziere accentuată sau o oprire completă a dezvoltării funcției musculare la începutul vieții.
- În lipsa unui diagnostic și a unui tratament precoce, copiii cu AMS pot suferi de deficiențe severe, de acumularea de comorbidități sau de deces prematur.

Istoria naturală a AMS s-a schimbat de-a lungul anilor. Trecerea la o gestionare mai proactivă a afecțiunii (inclusiv introducerea ventilației neinvazive și a alimentației prin tub) a avut un impact asupra supraviețuirii copiilor afectați (17). În 2007, Wang et al. au publicat un prim document intitulat „Standard of Care” pentru AMS. Boala se manifestă cu un spectru clinic larg și necesită îngrijire multidisciplinară (14). Acest consens a fost actualizat în două părți în 2018 (37) (38).

Există studii de istorie naturală și studii observaționale publicate pentru sugarii care suferă de AMS (39) (40). Acestea demonstrează pierderea rapidă a funcției motorii, lipsa creșterii în greutate și moartea timpurie. Acum, când sunt disponibile tratamente de modificare a bolii, este important să avem la îndemână aceste date privind istoricul natural. Includerea unui tratament placebo într-un studiu clinic nu mai este posibilă din punct de vedere etic, prin urmare, datele privind istoricul natural pot sprijini proiectarea viitoarelor studii clinice.

5.8 Există o politică convenită cu privire la persoanele care trebuie tratate

Rezumat

- „Tratamentul” nu se limitează doar la medicamente care modifică boala, ci cuprinde cea mai bună îngrijire de susținere, inclusiv tratamentul nefarmacologic (de exemplu, fizioterapie specializată).
- Tratamentul este un proces decizional comun între experții în AMS și părinții copilului.
- Numărul de copii ale genei *SMN2* (o genă paralogă cu *SMN1*, care poate înlocui parțial funcția acesteia) nu este de unul singur suficient pentru a decide un tratament cu medicamente de modificare a bolii.

Termenul de „tratament” în sine nu se limitează doar la medicamentele care modifică boala. În centrul tuturor deciziilor trebuie să se afle pacientul, familia și gestionarea multidisciplinară a bolii. Prin urmare, tratamentul înseamnă cele mai bune îngrijiri medicale posibile, în conformitate cu părerea experților în AMS și convenite în cadrul unui proces decizional comun cu părinții copilului. Aceasta poate merge de la cele mai bune îngrijiri de susținere la tratamentul simptomatic și până la terapia medicamentoasă de modificare a bolii. Aplicând această definiție, niciun copil diagnosticat cu AMS nu ar trebui să fie lăsat fără tratament. Cu toate acestea, tipul de tratament administrat ar trebui să fie ales pe baza unei evaluări holistice a situației clinice a copilului și a contextului familial.

Există un consens clar că doar numărul de copii *SMN2* nu reprezintă o bază suficientă pentru a decide asupra unui tratament medicamentos. În schimb, prezența sau absența simptomelor (timpurii) în combinație cu numărul de copii *SMN2* ar trebui să ghideze recomandarea medicului oferită părinților. Pentru diagnosticarea corectă a acestor copii este nevoie de personal specializat, care să permită și o a doua sau a treia opinie.

În general, există un acord pentru tratarea bebelușilor cu două și trei copii ale *SMN2*, așa cum a fost stabilit în cadrul unei mese rotunde cu specialiști europeni în AMS* și reprezentanți ai pacienților**, cu excepția cazului în care simptomele sunt foarte severe și timpurii, unde ar trebui discutată îngrijirea paliativă. Acest lucru este, de asemenea, în concordanță cu algoritmi de tratament publicați și adaptați de Glascock et al. în 2020 în SUA (41). În ceea ce privește copiii cu 4 copii *SMN2*, există date disponibile care sugerează că debutul simptomelor poate fi mai devreme decât se preconizează (Treatment, date din dosar). Prin urmare, aplicarea medicamentelor de modificare a bolii ar putea fi, de asemenea, favorabilă în acest caz (de asemenea, în conformitate cu (41)). Principiul director pentru pacienții cu patru sau mai multe copii *SMN2* ar trebui să fie o decizie individuală atât a specialistului în AMS, cât și a celor care îi îngrijesc, pe baza evaluării medicale, a severității simptomelor și a contextului familial.

Luând în considerare acest cadru conceptual, următorul tabel ar putea sta la baza acestei decizii de tratament individual (tabelul 1).

Nr. de copii <i>SMN2</i>	Fără simptome	Simptome ușoare	Simptome severe
1	DMT	BSC+DMT	Numai BSC
2	DMT	BSC+DMT	Numai BSC
3	DMT	BSC+DMT	BSC și reexaminarea rezultatelor genetice
≥ 4	DMT (definiți monitorizarea și începerea potențială a DMT)	BSC+DMT	BSC și reexaminarea rezultatelor genetice (verificați dacă există elemente modificatoare)

Tabelul 1 - grila de luare a deciziilor pe care trebuie să o ia în considerare echipa medicală și părinții. Simptomele se referă la modul de prezentare la momentul diagnosticării ca nou-născut.

DMT: terapie de modificare a bolii, BSC: cea mai bună îngrijire de susținere, inclusiv tratamentul simptomatic.

Cuscó et al. prezintă, de asemenea, factorii care trebuie luați în considerare la tratarea nou-născuților cu AMS, care prezintă sau nu simptome și 4 copii *SMN2* (12).

În viitor, disponibilitatea unor biomarkeri mai buni ar putea sprijini procesul de luare a deciziilor și în acele cazuri în care, în prezent, terapia medicamentoasă de modificare a bolii este considerată doar o opțiune.

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

** Olga Germanenko, Marie-Christine Ouillade

5.9 Costul identificării cazurilor (inclusiv al diagnosticului) prin intermediul NBS pentru AMS este echilibrat din punct de vedere economic în raport cu posibilele cheltuieli cu asistența medicală în ansamblu

REZUMAT

- Screeningul nou-născuților pentru AMS poate fi efectuat fără costuri majore din proba de sânge uscat deja colectată pentru screeningul nou-născuților.
- Costul depistării este mai mare decât costul bolii
- Depistarea timpurie a AMS și tratamentul prompt pot avea, de asemenea, un avantaj financiar pentru sistemul de sănătate, pe lângă îmbunătățirea calității vieții copiilor tratați.

NBS urmărește să detecteze AMS prin intermediul unei analize genetice a specimenului DBS. Acest lucru poate fi adăugat cu ușurință la programele europene existente de NBS. Screeningul pentru AMS poate fi efectuat în mod eficient din punct de vedere al costurilor pentru aproximativ 3 - 5 euro pe copil.

Aceste costuri sunt echilibrate din punct de vedere economic atunci când sunt comparate cu costul bolii. Există estimări de costuri puse la dispoziție de un grup de studiu german, care a calculat costul bolii pentru pacienții care suferă de AMS din Germania (42). Costurile se corelează în mod clar cu gravitatea bolii. Aceștia au constatat costuri totale medii de 107,807 euro/an pentru pacienții cu AMS de tip I, 90,267 euro/an pentru pacienții cu AMS de tip II și 52,440 euro/an pentru pacienții cu AMS de tip III (în 2013). Pentru sistemul spaniol de asistență medicală, López-Bastida et al. (43) estimează costul mediu anual al asistenței medicale pentru AMS la 33.723 de euro. Un alt studiu care a investigat costul bolii în Marea Britanie, Franța și Germania a estimat costul mediu anual asociat cu AMS la 54.295 de euro în Marea Britanie, 32.042 de euro în Franța și, respectiv, 51.983 de euro în Germania (44).

Aceste cifre nu pot include încă beneficiul economic al tratării AMS cât mai curând posibil după identificarea copiilor prin NBS. Modificarea severității bolii poate avea un beneficiu economic. Pentru discuții suplimentare privind economia sănătății, consultați capitolul 8.

5.10 Constatarea cazurilor este un proces continuu și nu un proiect de tipul „o dată pentru totdeauna”.

REZUMAT

- Screeningul nou-născuților pentru AMS trebuie să fie disponibil pentru toți copiii născuți consecutiv într-o anumită țară.
- Introducerea screeningului nou-născuților pentru AMS este o contribuție la un sistem de sănătate mai cuprinzător.

NBS pentru AMS trebuie să includă toți nou-născuții, mai degrabă decât o cohortă selectată - adesea privilegiată. În timp ce testele pilot pot ajuta la stabilirea rutinelor de testare și a proceselor adecvate, acestea sunt nedrepte dacă sunt continuate la nesfârșit. Fiecare copil născut în Europa trebuie să aibă șanse egale de a avea acces la depistarea AMS la nou-născuți. Prin urmare, introducerea NBS pentru AMS în politica națională de screening este un aspect important pentru a crea un sistem de sănătate cuprinzător.

6 Propunere de proces de screening pentru AMS la nou-născuții

Rezumat

- Fiecare program de screening al nou-născuților pentru AMS trebuie să asigure informarea adecvată a tuturor părinților. În cazul unui rezultat pozitiv la depistare, prin procedura standard de screening al nou-născuților se asigură accesul echitabil la asistență medicală, inclusiv un diagnostic clar definit, gestionarea și monitorizarea pe termen lung a bolii.
- Toți profesioniștii din domeniul sănătății implicați trebuie să fi urmat un curs de formare adecvată pentru a-și îndeplini rolul în cadrul programului de screening neonatal.
- Participarea la un program de screening al nou-născuților pentru AMS ar trebui să fie voluntară, iar părinții ar trebui să aibă dreptul de a renunța la acest program.
- Este disponibil un test de screening fiabil, fără a fi necesară o prelevare suplimentară de sânge

Deși programele NBS s-au axat în mod tradițional pe testarea prin screening, programele NBS cu adevărat eficiente oferă o infrastructură pentru accesul universal, educație și monitorizare rapidă pentru nou-născuții cu un rezultat pozitiv la screening. Un program NBS complet cuprinde șase componente principale (45):

- Educație
- Screening
- Diagnostic
- Management
- Monitorizare
- Evaluare

În prezent, nu există recomandări politice sau standarde sau orientări universale pentru punerea în aplicare a programelor NBS în Europa, nici măcar în cadrul Uniunii Europene (46). Deși Comisia Europeană a publicat recomandări pentru factorii de decizie europeni (47) (48), asistența medicală este de competența fiecărui stat membru al Uniunii Europene și, prin urmare, fiecare ia propriile decizii privind NBS. În funcție de țară, NBS poate fi guvernat de legi, politici, reglementări sau reguli naționale sau locale care afectează programele NBS (49). În plus, în unele țări, elaborarea politicilor în domeniul sănătății este descentralizată către regiuni sau provincii care funcționează cu un grad mai mare sau mai mic de autonomie, ceea ce adaugă un nivel suplimentar de complexitate.

În prezent, există un anumit tip de screening instituționalizat al nou-născuților în aproape toate țările europene, dar există variații semnificative între acestea. Programele NBS din mai multe țări sunt slab dezvoltate și, în unele țări, nu a fost încă stabilit un program oficial de NBS (49).

Atunci când un program NBS este pus în aplicare, trebuie să se asigure accesul egal și acoperirea resurselor adecvate pentru diagnosticarea și tratamentul nou-născuților depistați. Programul NBS ar trebui să evalueze resursele pentru diagnosticarea, tratamentul și monitorizarea bolii care sunt disponibile în locația geografică în care se desfășoară. Vor fi necesare studii moleculare pentru a diagnostica cu certitudine AMS. Utilizarea unor terapii potențial complexe din punct de vedere al accesibilității, al costurilor și al urgenței inițierii lor

va fi indicată pentru bebelușii identificați ca suferind de AMS. Lipsa resurselor poate limita valoarea screeningului și, într-adevăr, este posibil ca NBS pentru AMS să nu fie recomandabil dacă nu sunt disponibile suficiente resurse pentru îngrijire. De exemplu, acesta a fost un aspect crucial atunci când NBS pentru fibroza chistică (FC) a fost introdus în ultimii ani în câteva țări europene. La fel ca în cazul AMS, FC este considerată o boală rară care necesită structuri de îngrijire speciale, inclusiv furnizori de asistență medicală specializați. În măsura în care acestea sunt disponibile - așa cum este cazul AMS -, NBS pentru FC ar putea fi introdus după ce s-a stabilit necesitatea acestuia.

6.1 Acces, echitate și finanțare

NBS în țările europene este eterogen și nu există un consens cu privire la bolile pe care programele ar trebui să le depisteze. Deși valoarea NBS a fost recunoscută pe scară largă, introducerea acestuia depinde de structura sistemului de sănătate, de fondurile disponibile, de politica locală și de contribuția grupurilor profesionale și a publicului larg. Acest lucru a dus la abordări destul de diferite în ceea ce privește modul în care aceste programe au fost înființate, finanțate și gestionate (46). În mod obișnuit, programele NBS din Europa sunt finanțate în integralitate, de la faza preanalitică până la cea de diagnosticare și cea de gestionare/monitorizare. În cazul în care este finanțat din fonduri publice, NBS oferit de serviciile de sănătate se bazează, de obicei, pe un temei juridic care îl susține sau este o măsură de sănătate publică implicită.

Pentru a asigura un acces egal, NBS pentru AMS ar trebui să fie oferit tuturor nou-născuților din Europa. Furnizarea acestuia ar trebui să fie reglementată de dispozițiile legale corespunzătoare și trebuie să asigure respectarea aceluiași cerințe de calitate care se regăsesc în alte tipuri de legislație din domeniul sănătății (cum ar fi drepturile pacienților, protecția datelor cu caracter personal, biobăncile, aprobarea cercetării de către comitetele de etică, testele genetice și consilierea genetică). Fiecare serviciu național de sănătate ar trebui să acopere costurile asociate cu aceste programe.

Pentru studiile pilot în curs de desfășurare și stadiul implementării NBS pentru AMS în Europa, consultați capitolul 9.

6.2 Conștientizare, educație și formare

O componentă integrală a NBS este asigurarea conștientizării, educației și formării tuturor părților interesate relevante. Printre aceste părți interesate se numără furnizorii de servicii prenatale, de asistență medicală primară și de asistență medicală specializată, personalul spitalicesc, familiile, personalul programului NBS, factorii de decizie politică și susținătorii. Conștientizarea și educația vor permite participarea în cunoștință de cauză la NBS pentru AMS și vor îmbunătăți experiența părinților, în special a celor ai căror copii sunt depistați pozitiv.

Majoritatea țărilor europene oferă părinților informații despre NBS sub formă de informații online, broșuri sau alte materiale educaționale. Aceste materiale abordează scopul NBS și importanța participării la program. Multe dintre acestea oferă, de asemenea, o listă a bolilor pentru care se face screeningul, informații despre posibilitatea unor rezultate fals pozitive și fals negative și implicațiile medicale ale screeningului (50) (consultați și capitolul 7.7). În câteva țări, procedura de informare a părinților este încă nereglementată și există variații

semnificative; stabilirea unor reglementări în acest sens este un obiectiv la care ar trebui să se lucreze. Atunci când se pregătește adăugarea AMS la un program NBS, este necesar să se creeze sau să se actualizeze materialele educaționale, precum și să se ofere formare specifică tuturor părților interesate relevante.

6.3 Practici de în materie de consimțământ

Participarea la un program NBS pentru AMS ar trebui să fie voluntară. Părinților trebuie să li se explice clar faptul că participarea la un program NBS pentru AMS este în interesul superior al copilului lor. Aceste informații, alături de educație, ar trebui să le fie oferite înainte sau în momentul în care se recoltează proba DBS.

Programele NBS diferă considerabil în ceea ce privește abordările privind consimțământul părinților pentru NBS, indiferent de natura testului (biochimic sau genetic). Consimțământul scris este necesar doar în câteva țări. Unele programe NBS permit părinților să refuze să participe la testarea NBS, dar le pot cere acestora să renunțe în mod activ pentru a face acest lucru. În câteva țări europene, NBS este obligatoriu (Polonia, Ungaria, Croația și Republica Cehă) (49).

În funcție de reglementările locale, adăugarea AMS la un program NBS ar putea fi pusă în aplicare folosind aceleași practici de consimțământ utilizate pentru program sau ar putea necesita un consimțământ specific, deoarece în unele țări, legislația privind informațiile genetice este tratată diferit față de cea privind alte informații medicale sensibile. Protocoalele de consimțământ referitoare la NBS pentru AMS ar trebui să fie definite la nivel jurisdicțional în urma consultării cu părțile interesate corespunzătoare. Ar trebui să se obțină un consimțământ specific pentru activitățile care nu sunt strict în beneficiul nou-născutului, cum ar fi raportarea constatărilor indirecte, depozitarea specimenelor DBS și utilizarea specimenelor DBS reziduale în scopuri de cercetare.

6.4 Screening

Colectarea de probe DBS la nou-născuți pentru NBS pentru AMS poate fi adăugată cu ușurință la programele standard de NBS, fără a fi necesară colectarea de probe suplimentare. Sângele capilar recoltat prin înțepătura călcâiului cu aplicare directă pe secțiunea de hârtie de filtru a dispozitivului de recoltare a probelor este metoda preferată pentru NBS. În situații limitate, alte surse de sânge pot fi valabile pentru NBS pentru AMS (51). Pentru majoritatea programelor NBS, recoltarea probelor DBS are loc între 24 și 72 de ore după naștere. Datele demografice și alte informații solicitate pe dispozitivul de colectare a specimenelor trebuie să fie completate cu exactitate, fie manual, fie electronic.

Nu a fost validat niciun marker biochimic al AMS. Cu toate acestea, au fost dezvoltate mai multe abordări bazate pe teste moleculare pentru a detecta deleția homozigotă a exonului 7 din *SMN1*. Unele dintre aceste teste au fost concepute pentru multiplexarea screeningului pentru AMS și imunodeficiență combinată severă (SCID) (52), ceea ce reprezintă un avantaj atunci când vine vorba de adăugarea AMS la programele care fac deja screeningul pentru imunodeficiența combinată severă (SCID). Testele de NBS pentru AMS sunt special concepute pentru laboratoarele NBS și ar necesita doar adaptări modeste ale laboratorului și pregătirea personalului pentru a efectua aceste analize genetice. Tehnologia moleculară mai avansată și alte inovații analitice vor duce în mod inevitabil la includerea unui număr și mai mare de afecțiuni în programele NBS.

Multe metode au fost evaluate pentru testarea NBS pentru AMS cu specimene DBS. Printre acestea se numără matricele de suspensii de microbale lichide, analiza de topire a ADN-ului la înaltă rezoluție (HRMA), reacția cantitativă în lanț a polimerazei în timp real (qPCR), PCR cu amorsare oligonucleotidă competitivă (COP-PCR), tehnologia de amplificare izotermă mediată de bucle (LAMP) și spectrometria de masă a ADN-ului (53), (54) (32) (55) (56). Dintre acestea, tehnica cea mai utilizată în studiile-pilot și programele NBS pentru AMS din Statele Unite ale Americii a fost qPCR. Tehnologia LAMP are avantajul de a nu necesita extragerea ADN-ului, ceea ce simplifică procesul de analiză a probelor (56).

Pentru ca o metodă de screening pentru AMS să fie potrivită pentru programele NBS, aceasta trebuie să fie eficientă din punct de vedere al costurilor, capabilă de un randament ridicat și ușor de implementat în laboratoarele NBS. Pe lângă multiplexarea cu SCID, AMS poate fi, de asemenea, combinată cu screeningul pentru agamaglobulinemia X-linkată (XLA) (57). Trebuie stabilite măsuri de asigurare a calității pentru a garanta performanța testelor și se recomandă utilizarea materialelor de referință DBS, cum ar fi cele furnizate de Centrele pentru controlul și prevenirea bolilor (CDC) din SUA. Un program de testare a eficacității AMS este în prezent în faza pilot în cadrul Programului de asigurare a calității screeningului nou-născuților (NSQAP) al CDC.

PCR digitală cu picături (ddPCR) a fost utilizată ca un test de al doilea nivel pentru excluderea rezultatelor fals pozitive și pentru măsurarea numărului de copii *SMN2* (58) (27). Utilizarea testelor de al doilea nivel a dovedit că se poate atinge o rată de fals pozitiv de 0,0% (29) (27).

6.5 Confirmarea diagnosticului

În conformitate cu protocoalele programului NBS, rezultatele pozitive la screeningul pentru AMS trebuie raportate imediat. Programele NBS trebuie să organizeze sau să ajute la coordonarea testelor de diagnosticare ulterioare, astfel încât nou-născuții să poată primi un diagnostic rapid. În cazul nou-născuților cu un rezultat pozitiv la screeningul pentru AMS, este necesară o trimitere rapidă către un neuropediatru dintr-un centru specializat în AMS/boli neuromusculare pentru confirmarea diagnosticului și informarea ulterioară cu privire la opțiunile de tratament. Este esențial să se efectueze o examinare neurologică și clinică adecvată și să se întocmească un istoric medical al familiei.

Toate cazurile posibile de AMS identificate prin NBS pentru AMS trebuie să fie confirmate cu un test de diagnostic fiabil pe o altă probă de sânge cât mai curând posibil. Tehnica de amplificare cu sondă dependentă de ligatură multiplex (MLPA) este cea mai frecvent utilizată pentru confirmarea diagnosticului. Confirmarea diagnosticului ar trebui să includă teste genetice pentru depistarea delețiilor exonului *SMN1* și a numărului de copii *SMN2* ca marker predictiv (12).

Trebuie remarcat faptul că aproximativ 5% dintre pacienții care suferă de AMS vor prezenta o variantă *SMN1* subtilă și nu vor fi detectați prin metodele actuale de screening (8) (21). Astfel, introducerea NBS pentru AMS nu diminuează importanța unui diagnostic diferențial pentru AMS atunci când sunt prezente simptome compatibile.

6.6 Management

Recent, declarațiile de consens privind terapia genică au subliniat în mod clar că timpul dintre diagnostic și inițierea tratamentului nu trebuie să depășească două săptămâni (59).

Trebuie remarcat faptul că, pentru unii bebeluși/sugari cu forme foarte severe de AMS, detectarea bolii prin NBS nu permite un tratament presimptomatic (28) (23). Efectele terapeutice sunt mai mici atunci când se tratează un pacient simptomatic. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se discută planurile de tratament cu părinții copilului (60).

În studiile pilot, s-a atras atenția asupra unei ferestre terapeutice foarte înguste pentru pacienții care suferă de AMS acută. Prin urmare, perioadele de timp dintre obținerea rezultatelor inițiale de screening, a rezultatelor testelor de confirmare și inițierea tratamentului ar trebui să fie cât mai scurte posibil (23) (28).

Scopul tratamentului va fi întotdeauna acela de a îmbunătăți supraviețuirea copilului și calitatea funcției motorii a acestuia, atingând etape de dezvoltare care nu au fost observate în istoria naturală a bolii fără tratament și asigurând o calitate mai bună a vieții pentru pacient și familie.

6.7 Monitorizare

Monitorizarea, care determină dacă programele de NBS și-au atins și continuă să își atingă obiectivele principale de prevenire sau de reducere la minim a morbidității și mortalității, este vitală pentru a evalua beneficiile NBS pentru un individ pe tot parcursul vieții sale, precum și pentru familie și societate (61).

Comunicarea unui rezultat pozitiv la depistare și a unui diagnostic confirmat ar trebui să includă furnizarea de informații adecvate pentru părinți, care să contribuie la reducerea anxietății acestora. În prezent, disponibilitatea unor materiale digitale sau tipărite despre semnificația și consecințele unui rezultat pozitiv al unui NBS pentru AMS poate ajuta părinții să înțeleagă și să facă față diagnosticului acestei boli. Dacă aceștia au o înțelegere adecvată a bolii, a factorilor de prognostic și a opțiunilor terapeutice, vor putea participa liber și activ la luarea deciziilor.

În această fază, îngrijirea multidisciplinară este esențială. Aceasta include monitorizarea ulterioară cu un consilier genetic sub forma unei consultații care ar trebui să aibă loc, în mod ideal, la scurt timp după diagnosticare, precum și sprijin psihologic pentru familie.

O mai mare responsabilizare a părinților și a pacienților poate îmbunătăți gestionarea îngrijirii și calitatea vieții familiilor. Organizațiile de pacienți și de părinți pot juca un rol în asigurarea unei calități optime a îngrijirii pacienților care suferă de AMS și în furnizarea de inițiative de respiro pentru îngrijitorii de familie.

6.8 Evaluarea programului de screening pentru nou-născuți și asigurarea calității

Programele NBS pentru AMS trebuie să stabilească indicatori de calitate înainte de începerea implementării lor și trebuie să le evalueze în mod continuu pentru a identifica cele mai bune

practici. Unii indicatori ar trebui să fie legați de performanța analitică a metodologiei NBS (sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă, valoare predictivă negativă, rate fals pozitive și fals negative). Alți parametri evaluați în mod obișnuit sunt legați de timpii de răspuns ai programelor (zilele de viață ale nou-născutului în momentul raportării rezultatelor NBS/diagnosticului, precum și momentul inițierii tratamentului). În cele din urmă, ar trebui analizate în mod ideal și alte obiective referitoare la rezultatele de sănătate ale sugarilor pe parcursul monitorizării pe termen lung.

Toți acești indicatori de calitate trebuie să fie revizuiți periodic pentru a identifica punctele slabe ale programului NBS, care pot fi corectate prin planuri sau acțiuni de îmbunătățire. Pentru a obține cele mai bune practici, poate fi util să se urmeze recomandările unor grupuri de experți sau standardele internaționale de calitate, dacă sunt disponibile, sau, în caz contrar, programul poate fi comparat cu indicatorii de performanță și rezultatele altor programe NBS.

7 Considerații etice

Rezumat

- Atunci când se discută avantajele și potențialele dezavantaje ale diagnosticului timpuriu în ceea ce privește AMS, devine clar că avantajele depistării timpurii depășesc dezavantajele.
- Diagnosticul timpuriu nu trebuie să rămână un privilegiu accesibil doar unei minorități de familie bine informate și/sau bogate. Prin urmare, este obligatoriu din punct de vedere etic să se ofere un test de screening pentru AMS, în sistemul de sănătate, pentru toți nou-născuții.
- Nou-născuții din Europa au dreptul de a fi diagnosticați cât mai devreme posibil prin depistarea AMS la nou-născuți, pentru a beneficia de asistență medicală optimă, așa cum este prevăzut în Convenția ONU privind drepturile copilului.

7.1 Drepturile copilului

În Convenția ONU cu privire la drepturile copilului - care a fost ratificată de toate țările europene, - articolul 24 se referă la dreptul de a beneficia de asistență medicală optimă. Screeningul nou-născuților (NBS) poate ajuta la identificarea acestor copii care au nevoie de îngrijiri medicale speciale (46). Viceversa, refuzul de a le oferi copiilor un screening pentru nou-născuți (NBS) se traduce însă prin privarea acestora de o cale optimă de îngrijire.

7.2 Screeningul nou-născuților se adresează bebelușilor la 2-3 zile după naștere

Screeningul nou-născuților include doar bebelușii și, prin urmare, nu trebuie confundat cu screeningul înainte de concepție sau prenatal. Intenția este de a detecta copiii afectați, mai degrabă decât purtătorii sau un făt/copil nenăscut. Acest lucru este important de înțeles, deoarece aceste abordări fac încă obiectul unor dezbateri controversate care reflectă experiențele și tradițiile religioase, politice și istorice din diferite societăți. Prin urmare, atunci când se iau decizii pentru sistemul public de asistență medicală, ar trebui să se precizeze că introducerea screeningului nou-născuților pentru AMS nu preîntâmpină în niciun caz niciuna dintre abordările menționate anterior. Testarea timpurie reduce drumul lung și stresant până la diagnostic, astfel încât un diagnostic timpuriu ar scuti familia de dificultățile asociate cu un diagnostic tardiv, cum ar fi povara economică și psihologică.

7.3 Screeningul nou-născuților pentru AMS este un mijloc de a asigura egalitatea de acces la asistență medicală adecvată

Argumentul etic cel mai puternic pentru screeningul nou-născuților pentru AMS este un diagnostic timpuriu, în mod ideal înainte de apariția simptomelor, care să permită inițierea unui tratament adecvat. În acest fel, apariția simptomelor care afectează calitatea vieții pacientului poate fi întârziată semnificativ sau chiar prevenită, iar speranța de viață a acestuia poate fi îmbunătățită.

Screeningul nou-născuților pentru AMS disponibil pentru populația generală sprijină, de asemenea, echitatea accesului atât la diagnosticare, cât și la terapie la nivelul întregii populații, spre deosebire de o politică care ar lăsa alegerea screeningului (NBS) la latitudinea părinților care sunt bine informați și pregătiți din punct de vedere financiar să caute și

să plătească pentru screeningul nou-născutului lor. Prin urmare, NBS este un mijloc de a îmbunătăți echitatea și caracterul cuprinzător în sistemul de sănătate și în societate. Pentru a asigura o adevărată egalitate de acces, NBS pentru AMS trebuie să fie gratuit pentru părinți.

7.4 Screeningul nou-născuților poate preveni vinovăția părinților

Există, de asemenea, aspectul „dreptului de a ști la momentul potrivit” pentru toate familiile. Știind că există un motiv pentru care copilul se dezvoltă lent previne eventualele încercări ale părinților de a „forța” copilul să participe la activități pe care acesta nu le poate desfășura din cauza bolii. De asemenea, aceasta îi ajută pe părinți să înțeleagă mai bine limitele controlului pe care îl au asupra dezvoltării copilului lor, prevenind astfel sentimentul de vinovăție parentală excesivă. Diagnosticul de AMS este o experiență dureroasă pentru familiile afectate. Un sondaj realizat în rândul familiilor cu un copil care suferă de AMS și al pacienților diagnosticați cu AMS a arătat că majoritatea nu au fost de acord cu faptul că identificarea AMS la naștere ar interfera cu procesul de stabilire timpurie a legăturilor (35).

7.5 Nu există un „drept de a nu ști”

Din punct de vedere etic, se poate argumenta că părinții au „dreptul de a nu ști” despre diagnostic.

Amenințarea unei copilării excesiv de plină de medicamente, care duce la un tratament excesiv și la o relație părinte-copil perturbată, este în principal cea care poate fi invocată împotriva screeningului nou-născuților pentru AMS. S-a discutat, de asemenea, despre faptul că identificarea AMS înainte de apariția simptomelor va împiedica familiile și copiii să se bucure de viață când aceștia încă nu prezintă simptome. Cu toate acestea, în timp ce necunoașterea bolii copilului poate oferi familiei ceva timp - într-o aparentă „liniște”, aceasta va duce în mod inevitabil la o pierdere de timp prețios, necesar pentru a lua măsuri urgente de tratare și de stopare a leziunilor ireversibile, atunci când neuronii motori pot fi încă păstrați sau deteriorarea poate fi cel puțin încetinită semnificativ. Așadar, necunoașterea bolii nu este o opțiune etică acceptabilă dacă părinții ar alege terapia dacă ar ști. Doar în acele puține cazuri în care părinții ar alege să nu caute un tratament adecvat pentru copilul lor diagnosticat cu AMS, un diagnostic timpuriu ar putea fi considerat lipsit de etică. Cu toate acestea, în acest caz se poate contesta dreptul părinților de a refuza un tratament adecvat care intră în conflict cu dreptul copilului de a beneficia de asistență medicală optimă.

7.6 Screeningul nou-născuților permite luarea unor decizii în cunoștință de cauză

Părinții informați pot lua decizii în cunoștință de cauză și ar putea, de exemplu, să decidă să se mute mai aproape de spitale sau de locuri cu asistență medicală și oportunități educaționale mai bune. Aceștia pot decide, de asemenea, cu privire la alte planuri de reproducere (62). Familia extinsă, în calitate de purtători potențiali, ar putea, de asemenea, să ia în considerare acest posibil risc în cadrul planificării familiale.

7.7 Riscul de rezultate fals pozitive sau fals negative nu depășește beneficiul screeningului neonatal în cazul AMS

În timp ce riscul unui rezultat fals pozitiv este scăzut, dacă se efectuează un test de confirmare într-un laborator suplimentar, riscul unui rezultat fals negativ este mai dificil (erori de laborator, o variantă patogenă subtilă care nu poate fi identificată prin metoda NBS etc.). Aproximativ 5% dintre pacienții care suferă de AMS nu vor fi identificați prin metodele de screening disponibile care detectează deleția *SMN1* pe brațul lung al cromozomului 5 (5q-SMA) din cauza mutațiilor punctuale ale *SMN1* (21). Situația copiilor testați fals negativ va fi, probabil, ușor diferită după introducerea unui screening general pentru AMS, deoarece este puțin probabil ca medicul responsabil să verifice dacă este vorba de AMS, deoarece copilul a fost deja testat în cadrul procedurii de screening, iar timpul de diagnosticare ar putea fi chiar mai lung decât înainte. Prin urmare, pentru a minimiza acest risc, introducerea NBS în cazul AMS trebuie să fie însoțită de măsuri adecvate, cum ar fi educația medicală a profesioniștilor din domeniul sănătății care au primul contact cu familia și a medicilor responsabili, pentru a-i atenționa cu privire la această posibilitate și la simptomele AMS. Cu toate acestea, 95% din toți copiii care suferă de AMS vor beneficia de screening, astfel încât refuzarea accesului acestora la un diagnostic timpuriu și la un tratament mai devreme nu poate fi considerată o opțiune adecvată din punct de vedere etic. În plus, este oportun să comentăm aici că există și alte tipuri de AMS (AMS non-5q), care sunt mult mai puțin frecvente decât AMS 5q, cauzate de modificări ale altor gene și fără tratament specific (63).

8 Economia sănătății

Rezumat

- Intervențiile privind bolile rare se confruntă din ce în ce mai mult cu o analiză economică în cadrul evaluărilor tehnologiilor medicale
- Disponibilitatea de a plăti este în medie mai mare pentru intervențiile în cazul bolilor rare, inclusiv optimizarea tratamentului prin screening
- Având în vedere că tratamentul este acum disponibil, o analiză a raportului cost-eficiență al screeningului nou-născuților în SUA arată o valoare economică îmbunătățită atât pentru pacienți, cât și pentru cei ce plătesc.

Economia sănătății este un domeniu al evaluării tehnologiilor medicale (Health Technology Assessment - HTA) care a devenit și continuă să devină din ce în ce mai important, în general, dar și în domeniul depistării bolilor rare în rândul populației. Timp de decenii, intervențiile în domeniul bolilor rare au fost relativ scutite de analiza economică, de exemplu, noile medicamente apăreau pe piață și erau compensate destul de simplu. Cu toate acestea, recent, am văzut cum jurisdicțiile HTA au făcut, de asemenea, ca intervențiile în domeniul bolilor rare să fie ținta unui control economic, în special a analizei cost-eficacitate/utilitate.

Evoluțiile de mai sus ar putea avea un impact asupra evaluării screeningului pentru AMS. În special, este necesară o analiză a raportului cost-eficacitate pentru screeningul în cazul AMS, precum și a raportului cost-eficacitate al administrării unui tratament asimptomatic celor care au fost depistați pozitiv, în comparație cu evoluția naturală a pacienților cu AMS. Aceasta implică evaluarea raportului cost-eficiență al screeningului nou-născuților cu includerea diferitelor scenarii de tratament, în special a terapiilor recente de modificare a bolii, cum ar fi Spinraza® și Zolgensma®.

Conceptul de bază al raportului cost-utilitate/eficacitate este raportul cost-eficacitate (CE), care reflectă diferența dintre costuri împărțită la diferența dintre beneficiile pentru sănătate, exprimate în ani de viață ajustați în funcție de calitate (QALY). Au fost elaborate praguri de disponibilitate de a plăti (WTP) pentru intervenții în domeniul sănătății (de exemplu, medicamente, programe de vaccinare) cu utilizare pe scară largă. În mod obișnuit, OMS susține că produsul intern brut (PIB) pe cap de locuitor conduce la stabilirea WTP. În cazul în care raportul CE este mai mic de 1 PIB/cap de locuitor, eticheta este „foarte eficient din punct de vedere al costurilor”, dacă se situează între 1 și 2 ori PIB/cap de locuitor, „eficient din punct de vedere al costurilor”, dacă se situează între 2 și 3 ori PIB/cap de locuitor, „potențial eficient din punct de vedere al costurilor”, iar dacă depășește 3 ori PIB/cap de locuitor, „ineficient din punct de vedere al costurilor”. Terapiile țintite/terapiile imune, precum și tratamentele pentru boli rare au schimbat peisajul pragurilor WTP prin introducerea unor praguri diferențiate pentru diferite țări. În special, cu cât boala index este mai gravă, cu atât mai mare este WTP, așa cum este ilustrat de criteriile NICE privind sfârșitul vieții (64); de asemenea, în contextul bolilor rare sunt utilizate WTP-uri în general mai mari (65).

Se susține adesea că, în cazul bolilor rare, raportul cost-eficacitate nu reușește să cuprindă toate valorile sociale predominante relevante care se aplică acestei clase de boli și intervențiilor corespunzătoare, inclusiv terapiile genetice și screeningul (65). În cazul în care gravitatea justifică o creștere a WTP (așa cum au aplicat mai multe organisme HTA), alte aspecte ale valorii pot justifica creșteri suplimentare.

În primul rând, raritatea în sine poate reflecta o valoare socială în sine (66). În al doilea rând, în timp ce metodologia HTA cost-eficacitate a fost elaborată pentru medicamente cu utilizare pe scară largă și impact bugetar ridicat corespunzător, din cauza numărului redus de pacienți, intervențiile în domeniul bolilor rare, inclusiv terapiile genetice și identificarea corespunzătoare a pacienților eligibili (screening), pot fi avea un impact bugetar relativ modest. Impactul bugetar modest sau scăzut reflectă o valoare importantă pentru societate, permițând accesul sistemelor de sănătate la acestea. În al treilea rând, medicamente pentru boli rare - mai mult decât în medie - aplică tehnologii științifice inovatoare care ar putea permite propagări științifice în alte domenii de boli din cadrul sau din afara domeniului bolilor rare, cum ar fi terapiile genice, ceea ce justifică stimularea dezvoltării și utilizării acestora (screening). Societatea Internațională de Farmacoeconomie și Studiu al Rezultatelor (International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research - ISPOR) a identificat recent efectele de propagare științifică ca fiind o valoare suplimentară pentru noile medicamente, care ar putea justifica WTP-uri mai mari. În cele din urmă, există o valoare socială în dezvoltarea de medicamente pentru bolile rare, reflectând un domeniu cu un potențial dificil de rentabilitate a investițiilor. Stabilirea unor prețuri relativ mai mari, precum și găsirea pacienților (screening) stimulează continuarea investițiilor în dezvoltarea de medicamente orfane, satisfăcând o nevoie importantă a societății.

Evaluarea economică din punct de vedere al sănătății a NBS pentru AMS trebuie să fie realizată în comparație cu practica actuală de diagnosticare și tratament a pacienților cu AMS simptomatică. NBS va permite diagnosticarea și tratamentul timpuriu presimptomatic al pacienților cu AMS. Acest lucru, în combinație cu cea mai optimă opțiune de tratament, are un potențial enorm de îmbunătățire a prognosticului unui pacient pentru a trăi o viață comparabilă cu cea a altor copii de aceeași vârstă.

Există modele cost-eficiență pentru screeningul nou-născuților pentru boli rare și genetice, dar acestea sunt rare. Anterior, au fost publicate rezultate privind raportul cost-eficacitate pentru imunodeficiența combinată severă, fibroza chistică și bolile cu deficit de biotinidază (67) (68) (69) (70). În conformitate cu metodologiile standard de economie a sănătății, aceste analize utilizează, în general, un model de arbore de decizie pentru a compara impactul screeningului în combinație cu un așa-numit model Markov pentru diferențele de costuri și efecte pe termen lung. Pentru Statele Unite a fost efectuată o analiză cost-eficacitate pentru NBS pentru AMS cu tratament ulterior cu nusinersen (71). În urma acestui studiu s-a concluzionat că NBS pentru AMS oferă o valoare economică îmbunătățită pentru plătitori și pacienți atunci când este disponibil nusinersen. Este probabil ca această concluzie să nu fie foarte diferită în cazul terapiei genice. Un model economic de bază va trebui să ofere factorilor de decizie în domeniul sănătății rezultate relevante privind raportul cost-eficacitate pentru a furniza informații privind implementarea NBS pentru SMA în fiecare țară. În special, astfel de modele de bază sunt în curs de dezvoltare. Un astfel de model trebuie să fie adaptat pe baza introducerii parametrilor specifici fiecărei țări și în conformitate cu orientările aplicabile pentru studiile economice în domeniul sănătății (de exemplu, actualizarea, orizontul de timp, asistența medicală sau perspectiva societală). Rezultatele raportului cost-eficacitate vor depinde de aceste valori de intrare specifice fiecărei țări, de ghidurile de tratament clinic, de existența sau nu a unui program NBS și de disponibilitatea unui tratament AMS pentru pacienți.

9 Beneficiile screeningului - Testele pilot și stadiul implementării screeningului nou-născuților pentru AMS în Europa

Rezumat

- Studiile pilot de screening pentru AMS la nou-născuți din Europa susțin și mai mult rezultatele studiilor clinice, arătând că tratamentul presimptomatic duce la o dezvoltare motorie corespunzătoare vârstei.
- În Europa, există inegalități, unii copii având acces la screeningul pentru AMS la nou-născuți, în timp ce majoritatea nou-născuților europeni nu sunt supuși screeningului pentru AMS.
- Pentru situația actuală a screeningului nou-născuților pentru AMS în Europa, vă rugăm să vizitați: www.sma-screening-alliance.org/map

Norvegia a început screening-ul la nivel național pentru AMS la 1 septembrie 2021, devenind una dintre primele Țările europene să testeze toți nou-născuții.

În prezent, în Europa sunt în curs de desfășurare câteva teste pilot pentru NBS (urmează în curând Germania, Italia și Spania).

În Belgia, un studiu pilot de 3 ani a început în 2018 și a fost finalizat (31). Screeningul nou-născuților pentru AMS a devenit acum o politică permanentă pentru regiunile belgiene Valonia și Bruxelles.

În Germania, studiul pilot a început în 2018. Datele pot fi găsite aici (72) (23) (21). În decembrie 2020, comitetul federal mixt din Germania a fost de acord să implementeze screeningul pentru AMS în panoul național al screeningului nou-născuților (73). Din cauza condițiilor tehnice prelabile, se preconizează că screeningul efectiv va începe în octombrie 2021.

Testul pilot din Italia a început în septembrie 2019. Testul pilot spaniol va începe în 2021 în Valencia și se preconizează că va include Andaluzia în cursul acestui an. De asemenea, în Rusia a început un test pilot în 2019 în 3 clinici din Moscova. Alte teste pilot sunt planificate pentru Franța și Regatul Unit. Dangouloff și colab. prezintă o privire de ansamblu cuprinzătoare asupra programelor AMS de screening la nivel mondial (74).

În afară de Germania și Norvegia, AMS este aprobată ca parte a programului național de screening neonatal și așteaptă să fie pusă în aplicare în Țările de Jos (75), și Slovenia (situație la septembrie 2021). Screeningul AMS în Polonia a fost aprobat în martie 2021 și este acum în curs de implementare eşalonată, provincie cu provincie, începând din aprilie 2021. Ultima provincie este planificată să intre în program în noiembrie 2022. Implementarea este în prezent înainte de termen și în prezent, acoperă 12 din 16 provincii care reprezintă aproximativ 70% din nașcuții vii în Polonia. (situație la noiembrie 2021).

Pentru situația actuală a screeningului nou-născuților pentru AMS în Europa, vă rugăm să vizitați: www.sma-screening-alliance.org/map.

10 Experiențe din afara Europei

Rezumat

- Statele Unite (SUA) sunt cu mult înaintea Europei în ceea ce privește implementarea screeningului nou-născuților (NBS) pentru AMS
 - 38/50 de state americane fac acum screening pentru AMS
 - 85% din toți bebelușii născuți în SUA sunt acum examinați pentru AMS
- Australia a depus o cerere pentru screeningul nou-născuților pentru AMS și intenționează să îl introducă la nivel național după o decizie finală a Ministerului Sănătății, așteptată în 2021.
- În Taiwan, toți nou-născuții sunt testați pentru AMS.

În SUA, AMS a fost adăugată la „panoul de screening uniform recomandat” (RUSP) în 2018. Statele individuale urmăresc acum să implementeze acest lucru în panourile lor de screening specifice fiecărui stat. Începând cu septembrie 2021, 38 din 50 de state fac screening pentru AMS, ceea ce duce la o rată de screening de 85% pentru copiii născuți în SUA (<https://www.curesma.org/newborn-screening-for-sma>). Acest proces pentru fiecare stat în parte nu tratează în mod egal toți bebelușii din SUA, deoarece depinde foarte mult de statul în care se naște copilul.

În perioada august 2018 - iulie 2020 a fost realizat un program pilot în două state australiene, New South Wales (NSW) și Australian Capital Territory. Departamentul de sănătate din NSW a recunoscut importanța acestui proiect-pilot și a continuat să finanțeze testarea și ulterior încheierii proiectului-pilot. A fost depusă o cerere la comitetul național de screening neonatal pentru a adăuga AMS la programul național NBS după naștere. (smaaustralia.org.au). Se așteaptă ca această adăugare să aibă loc în 2021.

În Canada, screeningul pentru AMS este adăugat la panoul de screening NBS din Ontario și alte provincii ale țării sunt planificate proiectele.

De asemenea, în țările asiatice (cum ar fi Taiwan și Japonia), au fost efectuate studii pilot (27)(76). În Taiwan, toți nou-născuții născuți în întreaga țară sunt testați pentru SMA (74).

11 Referințe

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. și Kiernan, M. C. 2015, The journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 12(2), pp. 290–302.
4. *Principii și practici de depistare a bolilor*. Wilson și Jungner. 1968, Public Health Papers 34.
5. *Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy*. Pearn J. 1978, J Med Genet. dec.;15(6);, pp. 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. și Kissel, J. T. 2011, Arch Neurol. aug.;68(8);, pp. 979-984.
8. *Diverse role of survival motor neuron protein*. Singh, R. N., Howell, M. D., Ottesen, E. W., et al. 2017, Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech. mar.; 1860(3), pp. 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, Hum Genet., pp. 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, Genet. Med Aug;19(8), pp. 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 Mar; 28 (3), pp. 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, Am J Pathol. Oct;171(4), pp. 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, Neurol Genet. 18;6(6).
14. *Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy*. Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., et al. 2007, J Child Neurol Aug; 22(8), pp. 1027-1049.
15. *Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review*. Verhaart, I., Robertson, A., Wilson, I. J., et al. 2017, Orphanet Journal of Rare Diseases iul. 4;12 (1).
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), pp. 1-13.
17. *The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1*. Oskoui, M., Levy, G., Garland, C. J., et al. 2007, Neurology 13;69(20), pp. 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* nov.; 29 (11), pp. 842–856.
19. IQWIG. *Neugeborenen screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie Bericht Nr.891.* Köln 2020 : s.n.
20. *Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives.* **Dangouloff, T., Servais, L.** 2019, *Ther Clin Risk Manag.* oct. 2;15:, pp. 1153-1161.
21. *244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy mai 10-12, 2019, Hoofddorp, Tjirle de Jos.* **Dangouloff, T., Burghes, A., Tizzano, E. F., et al.** 2020, *Neuromuscular Disorders* Jan; 30 (1), pp. 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* oct.; 53 (4), pp. 293-300.
23. *One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project.* **Vill, K., Kölbl, H., Schwartz, O., et al.** 2019, *Journal of Neuromuscular Diseases* ;6 (4), pp. 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* mai; 23 (5), pp. 575–580.
25. *Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy.* **Prior, T. W., Snyder, P. J., Rink, B. D., et al.** 2010, *Am J Med Genet A.* iul.;152A(7), pp. 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, *Genet Med.* iun.;20(6), pp. 608-613.
27. *Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening.* **Chien, Y. H., Chiang, S. C., Weng, W. C., et al.** 2017, *J Pediatr.* nov.;190:, pp. 124-129.
28. *The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience.* **Kariyawasam, D., Russell, J. S., Wiley, V., et al.** 2020, *Genet Med.* mar.;22(3), pp. 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, *Genet Med.* aug.;22(8):, pp. 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, *Genet Med.* oct. 9.
31. *Newborn screening for SMA in Southern Belgium.* **Boemer, F., Caberg, J. H., Dideberg, V., et al.** 2019, *Neuromuscular Disorders* mai; 29 (5), pp. 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, *Front Genet.* dec. 17;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* ian.; 6 (1), pp. 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, *J Genet Counsel* feb.; 27 (1), pp. 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, *Am J Med Genet A.* iun.;173(6):, pp. 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, *Eur J Hum Genet.* dec.;27(12), pp. 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* feb.; 28 (2), pp. 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, *Neuromuscul Disord.* mar.;28 (3), pp. 197-207.
39. *Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy.* Kolb, S. J., Coffey, C. S., Yankey, J. W., et al. 2017, *Ann Neurol* dec.; 82(6), pp. 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.* aug. 26;83(9), pp. 810-817.
41. *Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2.* Glascock, J., Sampson, J., Connolly, A.M., et al. 2020, *J Neuromuscul Dis.*; 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* mai 4; 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, *Mol Genet Metab.* sept.-oct.;74(1-2):, pp. 64-74.
46. *European Union Should Actively Stimulate and Harmonise Neonatal Screening Initiatives.* Loeber, J. G. 2018, *International Journal of Neonatal Screening* nov. 14; 4 (4).
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, *Int J Neonatal Screen.* 7(1), 15.
50. *Informing parents about newborn screening: a European comparison study.* Ijzebrink, A., van Dijk, T., Franková, V., et al. 2021, *Int J Neonatal Screen.*(in press).
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, *Clin Chem.*; 61(2), pp. 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, *Clin Chem. nov.*;53(11), pp. 1879-85.
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, *Clin Chem. iun.*; 58(6);, pp. 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, *Kobe J Med Sci. ian.* 19;60(4);, pp. E78-85.
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/html>.
57. *Development of a Multiplex Real-Time PCR Assay for the Newborn Screening of SCID, SMA, and XLA.* **Gutierrez-Mateo, C., Timonen, A., Vaahtera, K., et al.** 2019, *Int J Neonatal Screen. nov.* 2;5(4);, p. 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, *Clin Chem. dec.*;64(12), pp. 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, *Eur J Paediatr Neurol. sept.*;28;., pp. 38-43.
60. *Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy.* **Jędrzejowska, M.** 2020, *Degener Neurol Neuromuscul Dis. dec.* 15;10;., pp. 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, *Curr Genet Med Rep. mar.* 1; 4 (1), pp. 1-6.
63. *Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies.* **Peeters, K., Chamova, T., & Jordanova, A.** 2014, *Brain nov.*; 137 (Pt11), pp. 2879-96.
64. *Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making.* **Rawlins, M., Barnett, D., & Stevens, A.** 2010, *Br J Clin Pharmacol. sept.*; 70(3);, pp. 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, *J Mark Access Health Policy.*
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, *J Mark Access Health Policy apr.* 10;5(1).
67. *A cost-effectiveness analysis of newborn screening for severe combined immunodeficiency in the UK.* **Bessey, A., Chilcott, J., Leaviss, J., et al.** 2019, *Internat. Journal Neonatal Screen.* 30 aug.; 5 (3).
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, *J Cyst Fibros mar.*; 14 (2), pp. 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, Eur J Pediatr mai; 178 (5), pp. 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 aug. 136 (2), pp. 424-432.
71. *Cost-effectiveness of nusinersen and universal newborns screening for spinal muscular atrophy.* **Jalali, A., Rothwell, E., Botkin, J. R., et al.** 2020, J Pediatr dec.; 227, pp. 274-280.
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, Int J Neonatal Screen. nov. 12;5(4):41.

12 Glosar de abrevieri

BSC	cea mai bună îngrijire de susținere
CDC	Centrele pentru Prevenirea și Controlul Bolilor
CE	Raport cost-eficacitate
CF	fibroză chistică
CHOP-INTEND:	Punctajul testului pentru sugari al Children's Hospital of Philadelphia privind bolile neuromusculare
COP-PCR	Reacție în lanț a polimerazei cu amorsare oligonucleotidică competitivă
DBS	Pată de sânge uscată
ddPCR	Reacția în lanț a polimerazei digitale în picături
DMT	Terapia de modificare a bolii
PIB	Produsul intern brut
HCP	Profesioniști din domeniul sănătății
HINE	Examinarea neurologică a sugarului Hammersmith
HRMA	Analiza de topire a ADN-ului de înaltă rezoluție
HTA	Evaluarea tehnologiilor medicale
IQWIG	Institutul pentru calitate și eficiență în asistența medicală (Germania)
LAMP	Amplificare izotermă mediată de bucle
MLPA	Amplificare de sondă dependentă de ligatura multiplexă
ARNm	acid ribonucleic mesager
NBS	Screeningul nou-născuților
NSQAP	Programul de asigurare a calității screeningului nou-născuților
PCR	Reacția de polimerizare în lanț
QALY	Anii de viață ajustați în funcție de calitate
qPCR	Reacția cantitativă în lanț a polimerazei în timp real
SCID	Imunodeficiență combinată severă
AMS	Atrofia musculară spinală
SMN	Supraviețuirea neuronului motor
snRNP	Proteină nucleară ribonucleară mică
WTP	Disponibilitatea de a plăti
XLA	Agamaglobulinemie X-linkată

13 Mulțumiri

Voluntari de la SMA Europe e.V. (Marie-Christine Ouillade, Kacper Rucinski și Vanessa Christie-Brown), TREAT-NMD, EURORDIS și admedicum Business for Patients au oferit contribuții în natură. Liz Ryburn de la SMA UK a avut amabilitatea de a revizui această Carte Albă.

Dr. Raquel Yahyaoui, Dr. Cornelis Boersma și Dr. Maarten Postma au oferit cu generozitate contribuții suplimentare din partea experților.

Mulțumim Dr. Nathalie Goemans, Dr. Wolfgang Müller-Felber, Dr. Laurent Servais, Dr. Eduardo Tizzano, Dr. Danilo Francesco Tiziano, doamnei Olga Germanenko și doamnei Marie-Christine Ouillade pentru participarea la masa rotundă care a dus la elaborarea textului cuprins în capitolul 5.8 există o politică convenită cu privire la persoanele care trebuie tratate.

Elaborarea acestei Cărți Albe a fost posibilă datorită finanțării din partea companiilor menționate în capitolul trei.

O mulțumire specială și o imensă recunoștință se îndreaptă către membrii Comitetului director, care s-au reunit în mod regulat, pe bază de voluntariat, și au asigurat succesul acestui document.

14 Declarație privind conflictele de interes

Declarațiile privind conflictele de interes au fost colectate de toți autorii și sunt disponibile la dosar.

Aceasta Carte alba a fost tradusa de Asociatia SMACARE cu acodul Alianței europene pentru depistarea atrofiei musculare spinale (AMS) la nou-născuți.