



脊髓性肌萎縮症：
出生篩查，挽救生命

白皮書第 2 版，2021 年 11 月 25 日

歐洲新生兒脊髓性肌萎縮症篩查聯盟

前言

新生兒篩查：歷史的「零點」

作者 *Alessandra Ferlini* 博士，歐洲參考網路 Euro-NMD 之 HCP 代表，醫學遺傳學副教授，費拉拉大學（義大利）醫學遺傳學部主任

眾所周知，患有罕見病 (RD) 的患者能夠從早期診斷受益。

接受精確基因診斷讓 RD 患者有可能獲取所有預防和治療措施。診斷準確性現已成為現實，但其在新基因分析方法出現並進行臨床驗證之前並不總是可行。

關於如何對 RD 患者進行詳盡診斷方面，已經有過諸多討論。這種廣泛的集思廣益表明，「歷史的零點」*係指可在出生時對所有新生兒進行篩查並因此識別病症，進而進行基因診斷。因此，新生兒篩查不再僅僅對可治療 RD 的早期診斷很重要，對所有 RD 患者來說，確保儘早接受準確遺傳診斷亦同等重要。當然還需要考慮倫理和經濟方面的重要因素，但基因組醫學的未來是在出生時診斷 RD。

脊髓性肌萎縮症 (SMA) 是一個說明在歷史的「零點」*進行能夠識別患者病症之新生兒基因篩查需求的明顯且典型的範例。這使患者能夠獲取新創新治療方法和最佳護理標準。它使年輕患者及其家屬有信心他們會得到照護和治療，不會獨自管理疾病。新生兒篩查的其他重要方面包括最小化因延誤診斷而使家庭感到內疚之風險，以及充分尊重和遵守資料及隱私法規。在考慮新生兒篩查政策決策時，對個體 SMA 患者及其家庭的益處是我們應考慮的首要問題。

*歷史的零點：係指最古老的新石器時代神廟——哥貝克力石陣（土耳其），即人類誕生的地方。



目錄

1	執行摘要.....	3
2	行動呼籲 - 聯盟指導委員會的建議.....	7
3	作者和編寫過程.....	10
4	引言.....	11
5	SMA 如何以及為何符合新生兒篩查標準.....	12
5.1	SMA 是一個重要的健康問題.....	12
5.2	適用於 SMA 患者的公認治療方案.....	14
5.3	有診斷和治療 SMA 之設施可用.....	16
5.4	SMA 有一個可識別的潛伏或早期症狀階段.....	16
5.5	有一種適合的新生兒 SMA 篩查測試.....	18
5.6	SMA 新生兒篩查為人群所接受.....	18
5.7	已充分瞭解 SMA 的自然歷史，包括其從潛伏到確診疾病的發展.....	19
5.8	對於治療對象有一個商定的政策.....	19
5.9	透過 SMA NBS 發現病例（包括診斷）的費用相對於整體醫療保健的可能支出在經濟上具有平衡性.....	21
5.10	病例查找是一個持續過程，而非「一勞永逸」的專案.....	21
6	SMA 新生兒篩查流程建議.....	22
6.1	獲取、公平和資金.....	23
6.2	認知、教育和訓練.....	23
6.3	同意做法.....	23
6.4	篩查.....	24
6.5	診斷確認.....	25
6.6	管理.....	25
6.7	隨訪.....	25
6.8	新生兒篩查計劃評估與品質保證.....	26
7	倫理考慮.....	27
7.1	兒童權利.....	27
7.2	新生兒篩查適用於出生後 2-3 天的嬰兒.....	27
7.3	SMA 新生兒篩查是一種確保平等獲取適當醫療保健的方式.....	27
7.4	新生兒篩查可以防止父母內疚.....	28
7.5	沒有「不知情權」.....	28
7.6	新生兒篩查有助於做出明智決策.....	28
7.7	假陽性或假陰性結果的風險不會超過新生兒 SMA 篩查的益處.....	29
8	健康經濟學.....	30

9	篩查的好處——歐洲 SMA 新生兒篩查實施的試點試驗和現狀.....	32
10	歐洲以外的經驗.....	33
11	參考資料.....	34
12	術語縮寫.....	39
13	致謝	40
14	利益衝突聲明	40

1 執行摘要

在獲所有歐洲國家批准的《聯合國兒童權利公約》中，第 24 條涉及最佳醫療保健權利。新生兒篩查 (NBS) 可以幫助確定特別需要專門醫療保健之兒童。然而，若在孩子出生時不進行篩查，則意味著剝奪了他們可能需要的最佳護理途徑。

如欲瞭解有關歐洲 SMA 新生兒篩查的現狀，請造訪：

<https://www.sma-screening-alliance.org/map>。

應向所有歐洲嬰兒提供新生兒 SMA 篩查

本文結構遵循用於判斷某種疾病是否應納入新生兒篩查面板之 Wilson & Jungner 標準。由於 SMA 新生兒篩查符合所有既定標準，因此應向所有在歐洲出生的嬰兒提供 SMA 新生兒篩查。

早期發現和治療 5q SMA 可為嬰兒帶來更好的臨床結果，並有助於減輕其家庭的護理負擔。

1. SMA 是一個重要的健康問題

- 5q SMA 是一種罕見的遺傳性疾病，發病率為 6,000 至 10,000 個活產嬰兒中會有 1 個嬰兒發病
- 根據症狀發生的年齡和能達到的最大運動功能，SMA 目前分為四種主要類型，可大致反映病情的嚴重程度
- 如果不進行治療，根據病情的嚴重程度，嬰兒可能活不到兩歲，或者他們坐、走和呼吸的能力可能會受到嚴重損害。因此，SMA 是一個重要的健康問題。

2. 適用於 SMA 患者的公認治療方案

- 歐洲目前已經批准三種 SMA 疾病緩解治療方案
- 更多治療方法正在開發中
- 越來越多的證據表明，早期治療會帶來更好的潛在成果

3. 有診斷和治療 SMA 的設施可用

- 歐洲有許多醫療保健機構可為 SMA 患者提供最先進的護理

4. SMA 存在可識別的潛伏或早期症狀階段

- 在出生和症狀出現年齡之間有一個時間窗口。然而，即使在最初症狀出現之前，可能早已發生運動神經元損傷
- 由於缺乏新生兒篩查機會，這一「機會窗口」往往被浪費

5. 有適合的新生兒 SMA 篩查測試

- 已有可靠的血液檢查可用於 SMA 新生兒篩查
- 該檢查可識別純合子 *SMN1* 外顯子 7 缺失
- 該檢查的敏感性估計為 95%，特異性接近 100%。這意味著不太可能出現假陽性
- 其為一種簡單、便宜（約 3-5 歐元）、自動化且高通量的測試

6. SMA 新生兒篩查為人群所接受

- 研究表明 SMA 新生兒篩查為普通人群所接受

7. 已充分瞭解 SMA 的自然史，包括其從潛伏到確診疾病的發展

- 關於 SMA 的自然史有足夠的資訊可用
- 根據其類型，SMA 不可避免地影響兒童，並導致生命早期神經肌肉功能發育明顯延遲或完全停止
- 如果沒有早期診斷和治療，SMA 患兒可能會遭受嚴重的損害、合併症積累或過早死亡

8. 對於治療對象有一致的政策

- 「治療」不僅限於疾病緩解藥物，還包括包含非藥物治療（例如，專門物理治療）在內的最佳支援性護理
- 治療是 SMA 專家和兒童父母的共同決策過程
- *SMN2* 拷貝（*SMN1* 的同源基因，可以部分取代其功能）本身的數量不足以決定是否使用疾病緩解藥物進行治療

9. 透過 SMA 新生兒篩查發現病例（包括診斷）的費用相對於整體醫療保健的可能支出在經濟上具有平衡性

- 新生兒 SMA 篩查可以透過已採集新生兒篩查用幹血斑標本進行，無需花費大量費用
- 篩查成本超過疾病成本
- 除了改善受治療兒童的生活品質之外，及早發現 SMA 並及時治療還可能為醫療保健系統帶來經濟優勢

10. 病例查找是一個持續過程，而非「一勞永逸」的專案

- 一旦在一個國家啟動了新生兒 SMA 篩查計劃，則從那時起，應面向在該國出生的所有嬰兒提供篩查。
- 引入 SMA 新生兒篩查有助於實現更具包容性的醫療保健系統

在確定 SMA 新生兒篩查符合 Wilson & Jungner 標準後，本文建議還應考慮以下幾點：

11. SMA 新生兒篩查流程建議

- 每個 SMA 新生兒篩查計劃均須確保為所有父母提供適當的資訊。在篩查結果為陽性的情況下，應透過標準新生兒篩查程序確保護理獲取公平性，包括疾病的明確定義診斷、管理及長期隨訪。
- 所有相關醫療保健專業人員 (HCP) 均必須接受適當的培訓，以履行其在新生兒篩查計劃中的作用
- 是否參與 SMA 新生兒篩查計劃屬於自願。家長應有權選擇退出
- 有一種可靠的篩查測試，無需額外採血

12. 新生兒 SMA 篩查具有倫理必要性

- 在討論 SMA 早期診斷的優點和潛在缺點時，很明顯其優點大於缺點
- 早期診斷不應仍是只有少數消息靈通和/或富裕家庭才能接觸的特權因此，在醫療保健系統中為所有新生兒提供 SMA 新生兒篩查在倫理上具有強制性
- 歐洲新生兒有權透過新生兒 SMA 篩查儘早診斷是否患有 SMA，以便根據《聯合國兒童權利公約》之規定獲得最佳醫療保健

13. 健康經濟學

- 在健康技術評估中，罕見病干預措施日益面臨經濟審查
- 對罕見病干預措施的支付意願平均較高，包括透過篩查優化治療
- 隨著治療方法現已可用，對美國新生兒篩查成本效益的分析表明，其對患者和付款人的經濟價值均有所提高

14. 篩查的好處——歐洲試點試驗

- 歐洲 SMA 新生兒篩查試點試驗進一步支援臨床試驗結果，表明症狀前治療可促進適齡運動發育
- 在歐洲，存在不平等現象，其中一些嬰兒能夠獲取新生兒 SMA 篩查，而大多數其他嬰兒則並非如此
- 一些歐洲國家最近開始了全國性計劃，如德國和挪威
- 如欲瞭解有關歐洲 SMA 新生兒篩查的現狀，請造訪：www.sma-screening-alliance.org/map

15. 歐洲以外的經驗

- 美國在 SMA 新生兒篩查實施方面遠遠領先於歐洲
 - a. 美國 50 個州中有 38 個州現在篩查 SMA
 - b. 在美國出生的所有嬰兒中，現在 85% 都會接受 SMA 篩查
- 澳大利亞已經實施了 SMA 新生兒篩查，並計畫於 2021 年衛生部做出最終決定後在全國推廣
- 在台灣，所有新生兒都會接受 SMA 篩查

2 行動呼籲 - 聯盟指導委員會的建議

這一行動呼籲由歐洲新生兒脊髓性肌萎縮症篩查聯盟發起，係一項由 SMA Europe e.V. 領導的多方利益相關者倡議。

「對於出生即患有 SMA 的嬰兒來說，沒有更多的時間可以浪費 - 不遲於 2025 年，所有歐洲國家均會實施新生兒 SMA 篩查計劃」

歐洲新生兒脊髓性肌萎縮症篩查聯盟的願望與其他主要生態系統利益相關者在新生兒篩查方面的宣導目標保持一致：

- 我們考慮所有歐洲國家批准的《聯合國兒童權利公約》，要求各國政府確保為兒童提供最佳醫療保健；
- 我們認可歐盟到 2030 年在其領土上實現全民健康覆蓋的承諾；
- 我們認可 EURORDIS- Rare diseases Europe (1)（歐洲罕見病組織）提出的早期檢測嚴重遺傳性疾病之倡議，以及 Screen4Rare 倡議 (2) 和其他學術和患者主導多方利益相關者聯盟的行動呼籲；
- 我們認為，歐洲的新生兒篩查計劃篩查的疾病數量差異很大，具體取決於國家和地區（從 2-48 種疾病不等）；
- 我們強調，有大量證據證實，SMA 符合世衛組織 (WHO) 標準，可納入新生兒篩查計劃，以確保早期診斷和適當治療，進而預防或至少顯著延緩嬰兒嚴重損傷和/或早期死亡；
- 我們強烈反對歐洲出生嬰兒 SMA 新生兒篩查之獲取不平等性；
- 我們認識到，這種缺乏新生兒 SMA 篩查獲取機會之情況與歐盟確保為兒童提供適當醫療保健（其為兒童可以享有的最基本權利之一）之政策相矛盾，並且
- 我們表示，我們願意與所有相關利益相關者合作，並共同努力確保現在在歐洲出生即患有 SMA 的兒童提供更好的醫療保健；

我們在此敦促整個歐盟的政策制定者採取行動，使歐洲新生兒脊髓性肌萎縮症 (SMA) 篩查聯盟的願望成為現實：

呼籲歐洲政策制定者採取行動

1. 協調關於 SMA 和其他符合條件的罕見病之新生兒篩查方面的知識和最佳實踐的交流，包括從正在進行的試點中學習的經驗。雖然我們讚賞歐盟成員國在確保醫療保健充分獲取方面的責任，但我們對醫療保健相關的輔助原則的解釋是，歐盟在促進整個歐盟醫療保健平等獲取方面具有很強的職權範圍。
2. 在包括比利時、義大利、德國、西班牙、法國和英國在內的一系列成員國已完成/正在進行/計畫開展 SMA 新生兒篩查試點計劃。我們現在要求在財政和組織上支援對這些計劃的結果進行統合分析，以及識別實施歐洲標準新生兒篩查計劃的實施關鍵經驗。
3. 由於最佳實踐分享可以透過向其他成員國和非歐盟國家學習來幫助成員國實施新生兒 SMA 篩查，我們要求歐盟委員會收集關鍵經驗，包括但不限於以下方面：
 - a. 從新生兒 SMA 篩查試點研究中收集有效性證據和自然歷史資料
 - b. 確定並商定擴大納入篩查組之疾病數量的標準和機制
 - c. 擴大現有新生兒篩查計劃的實施戰略
 - d. 合適的篩選程序
 - e. 對專業人員的教育與訓練以及與家庭及公民溝通方面的要求。
4. 在歐洲，包括但不限於 SMA 的罕見病新生兒篩查是確保罕見病兒童平等獲取診斷及隨後適當治療的關鍵手段。因此，我們要求歐盟委員會和歐盟層面的其他利益相關者監督與支援所有有助於改善新生兒 SMA 篩查的措施。
5. 我們還鼓勵歐盟機構建議將 SMA 列入出生篩查推薦疾病清單，並支援各國實施擴大新生兒篩查。

呼籲歐洲政策制定者採取行動

1. 我們敦促國家主管當局立即將 SMA 列入符合納入國家和/或地區新生兒篩查計劃資格之疾病清單。
越來越多的證據表明，SMA 顯然符合納入新生兒篩查計劃之 WHO 標準。早期開始診斷和治療可以防止嬰兒期早期死亡，並可顯著延緩後期嚴重損害的發生。早期識別和治療 SMA 可為受影響兒童提供更好的結果。在針對 SMA 的第一代新療法問世近 5 年之後，絕大多數歐洲國家的患者仍然缺乏透過新生兒篩查獲得及時診斷之機會。
2. 我們進一步呼籲各國政府和議會確保為新生兒 SMA 篩查提供充足資金，包括適當、快速和可持續的實施。
3. 我們要求各國主管當局借鑒其他歐洲國家正在進行試點計劃之經驗，並利用歐盟提供的支援，減少取得新生兒 SMA 篩查的障礙。
4. 在 SMA 新生兒篩查的實施過程中，國家 SMA 患者組織在提供患者見解、家庭支援和公眾指導方面發揮著至關重要的作用。我們強烈建議各國議會支援其新生兒篩查宣導工作，以將 SMA 納入其中。

歐洲新生兒脊髓性肌萎縮症篩查聯盟要求歐洲各國政府和當局立即將針對所有新生兒的脊髓性肌萎縮症檢測納入國家新生兒篩查計劃之中。出生即患有 SMA 的嬰兒應開始適當的治療，這不容懈怠。

因此，聯盟呼籲歐洲所有政策制定者立即在所有歐洲國家實施這一基本健康服務。

3 作者和編寫過程

本白皮書總結了引入 SMA 新生兒篩查的主要原因。其由一個多方利益相關者指導委員會撰寫，並聽取了其他專家的意見，admedicum 擔任聯盟秘書處。

本白皮書由歐洲 SMA 患者組織之傘形組織 SMA Europe e.v. 領導撰寫。該白皮書接受了獨立的科學建議，由包括 Raquel Yahyaoui 博士、Nathalie Goemans 博士與 Eduardo Tizanno 博士在內的多專業科學顧問小組撰寫和審查。關於 SMA 新生兒篩查程序提案之章節由 Raquel Yahyaoui 博士撰寫。關於健康經濟學之章節由 Cornelis Boersma 博士與 Maarten Postma 博士撰寫。

編寫及宣傳過程由一個多方利益相關者供資集團提供財政支援，完全符合獨立且透明之原則。

指導委員會成員：

- 主席：Marie-Christine Ouillade，SMA Europe e.V.
- Kacper Rucinski，SMA Europe e.V.
- Nathalie Goemans 博士，比利時魯汶大學醫院兒科與兒童神經內科神經肌肉參考中心
- Jana Popova，歐洲神經肌肉疾病協會聯盟 (EAMDA)
- Gulcin Gumus，博士，EURORDIS
- Eduardo Tizzano 博士，西班牙巴賽隆納瓦爾希布倫大學醫院兒科醫生兼臨床與分子遺傳學部門主任

其他專家：

- Raquel Yahyaoui 博士，西班牙馬拉加地區大學醫院東安達盧西亞新生兒篩查中心臨床生物化學專家
- Cornelis Boersma 博士，荷蘭 Health-Ecore BV 創始人兼首席執行官
- Maarten Postma 博士，荷蘭格羅寧根大學全球衛生經濟學教授

秘書處：

- admedicum 患者業務 (Andreas Reimann 博士、Robert Pleticha、Meike Neukirchen 博士)，德國科隆及西班牙巴賽隆納

本白皮書由百健 (Biogen)、諾華基因療法 (Novartis Gene Therapies)、羅氏 (Roche)、珀金埃爾默 (PerkinElmer)、LaCAR MDX Technologies 及 ImmunoIVD 的無限制教育撥款贊助。

4 引言

脊髓性肌萎縮症 (SMA) 是一種罕見的遺傳性神經肌肉疾病，可引起進行性肌肉萎縮與無力，進而導致運動能力喪失。這可能影響爬行和行走能力、手臂、手、頭部和頸部運動、呼吸和吞嚥。SMA 形式各異，兒童和成人的受影響程度也各不相同。

由於其遺傳原因，最常見的形式被稱為「5q SMA」。5q SMA 是一種嚴重的罕見疾病，可對受影響人員及其家庭產生重大影響。然而，儘管是一種罕見疾病，如果不及時治療，它會是嬰兒死亡的主要遺傳原因 (3)。其也是歐洲醫療保健系統面臨的一項挑戰。直到 2017 年首個疾病緩解療法 (DMT) nusinersen (Spinraza®) 獲批之前，一直都沒有治療方法。

在 Spinraza® 出現之前，治療方法包括症狀管理，以試圖減緩運動功能喪失，維持生活品質，盡可能延長生命。如今，已批准另外兩種用於 SMA 之療法，這意味著如果用最先進的疾病緩解療法對現在的 SMA 患兒進行早期診斷和治療，就會有完全不同的改善預後。

研究（見 5.2）表明，關鍵是早期發現和治療，因為這可極大提高所有現有療法的有效性。新生兒篩查是獲得這種早期診斷的最佳方式，並可確保每個 SMA 確診患兒都能夠擁有盡可能最佳的健康生活機會。

在歐洲，SMA 沒有被廣泛納入出生檢測病症面板之中，因為歐盟對新生兒篩查不承擔直接責任，每個成員國必須編寫自己的檔案，方可將 SMA 添加到面板中。由於國家患者組織對這種情況越來越感到沮喪，SMA Europe 希望本白皮書能夠在一定程度上促進該進程，同時支援 SMA 患者組織的宣導活動。

本白皮書由歐洲新生兒脊髓性肌萎縮症篩查聯盟發起，係為一項由專注於脊髓性肌萎縮症的歐洲國家患者和研究組織的傘形組織 SMA Europe e.v. 領導的多方利益相關者倡議。本文的目的是告知歐洲醫療保健系統的系統性對話，以幫助促進針對所有歐洲兒童引入 SMA 新生兒篩查。

然而，作者意識到，引入新生兒 SMA 篩查需要一個深思熟慮的過程，而該過程需要全面考慮醫學、倫理、社會和經濟背景。本白皮書旨在就這些方面提供基於事實的見解。

5 SMA 如何以及為何符合新生兒篩查標準

當醫療保健系統評估是否應向公眾提供特定疾病新生兒篩查 (NBS) 時，會考慮的主要標準包括疾病的嚴重程度、可推動具有合理風險/益處比的治療干預的早期發現的重要性，以及篩查方法的準確性。Wilson 和 Jungner 的原則 (4) 用於確定一種疾病是否應納入 NBS 篩查面板，其已被廣泛瞭解和接受。在接下來的章節中，我們將回顧適用於 SMA NBS 的這 10 條原則。

5.1 SMA 是一個重要的健康問題

摘要

- 5q SMA 是一種罕見的遺傳性疾病，發病率為 6,000 至 10,000 個活產嬰兒中會有 1 個嬰兒發病
- 根據症狀發生的年齡和能達到的最大運動功能，SMA 目前分為四種主要類型，可大致反映病情的嚴重程度
- 如果不進行治療，根據病情的嚴重程度，嬰兒可能活不到兩歲，或者他們坐、走和呼吸的能力可能會受到嚴重損害。因此，SMA 是一個重要的健康問題。

在 2015 年，SMA 是嬰兒死亡的主要遺傳原因 (3)。它是一種神經肌肉疾病，發病率為 6,000 至 10,000 個活產嬰兒中會有 1 個嬰兒發病 (5) (6)。它是一種常染色體隱性遺傳病，所致原因為存活運動神經元 1 基因 (*SMN1*) 致病變異，定位於染色體 5q13，導致存活運動神經元 (*SMN*) 蛋白水準非常低。這是一種泛表達蛋白，對 snRNP (小核核糖核蛋白) 的組裝和 mRNA 的加工至關重要。它在運動神經元軸突中大量存在，它在其中完成其他功能，包括 mRNA 的運輸 (7) (8)。缺乏 *SMN* 蛋白會導致運動神經元喪失，誘發進行性肌肉無力和萎縮，影響球肌、骨骼肌和呼吸肌。臨床症狀的嚴重程度範圍很廣，但常見方面為力量喪失、呼吸困難、一般活動能力問題和吞嚥問題。

這種 *SMN* 蛋白由兩個基因編碼，分別是存活運動神經元 1 和存活運動神經元 2 (*SMN1* 及 *SMN2*)，它們均位於染色體 5 上。這些基因幾乎相同。在大多數 (95%) SMA 患者中，*SMN1* 外顯子 7 的純合缺失是致病原因，而在其餘病例中，致病原因為一個等位基因的雜合突變和另一個等位基因的其他有害變異 (9)。*SMN1* 和 *SMN2* 均含有 8 個外顯子，序列同源性為 99%。它們只相差 5 個核苷酸，並會產生一種幾乎相同的蛋白質，即 *SMN* 蛋白。區別在於外顯子 7 和 8，內含子 6 和 7。然而，*SMN1* 和 *SMN2* 蛋白之間只有一個重要的功能差異：即 *SMN2* 基因上的外顯子 7 的沉默轉變，可破壞外顯子剪接增強子 (ESE) 並產生新的外顯子剪接沉默子 (ESS)。這種替代 (C 到 T) 可導致外顯子 7 被排除在大多數 *SMN2* 轉錄本之外，導致產生截短 *SMN* 蛋白，該蛋白在體內不穩定並會迅速降解 (10)。據估計，

由 *SMN2* 合成的 *SMN* 蛋白中只有約 10% 具有功能 (11) (12)。

在 SMA 患者中，更多的 *SMN2* 拷貝數與較輕病程相關，然而，這種相關性並非絕對，並且可觀察到不一致。一些技術缺陷和生物個體間差異可解釋 *SMN2* 拷貝數估計和表型-基因型相關性建立之間的該等報告差異 (11)。因此，在一些患者中，單獨的 *SMN2* 拷貝數資訊可能不足以與觀察到的表型相關聯 (13)。

SMA 是一種具有連續嚴重程度的單一疾病，其嚴重程度通常隨著最初症狀的出現而降低。為簡單起見，通常根據發病年齡和達到的運動發育里程碑將其分為四種不同類型 (6)。

SMA I 型係最常見（約佔 50% 的 SMA 病例）及最嚴重的 SMA 類型。嬰兒表現為嚴重的張力減退和虛弱，對稱性弛緩性麻痺，以及通常無法控制頭部 (6)。吞咽和呼吸併發症可導致早期死亡 (14)。

從運動功能的角度來看，I 型 SMA 患者從不能坐，II 型 SMA 患者從不能走，III 型 SMA 患者可獨立行走，但如果不及時治療，將在以後的生活中失去這種能力（圖 1）。SMA I 型患者的中位預期壽命縮短為約一年，而大多數 II 型患者由於護理標準的改善可以活得更長，生活更充實。

III 型患者的預期壽命正常 (15)。

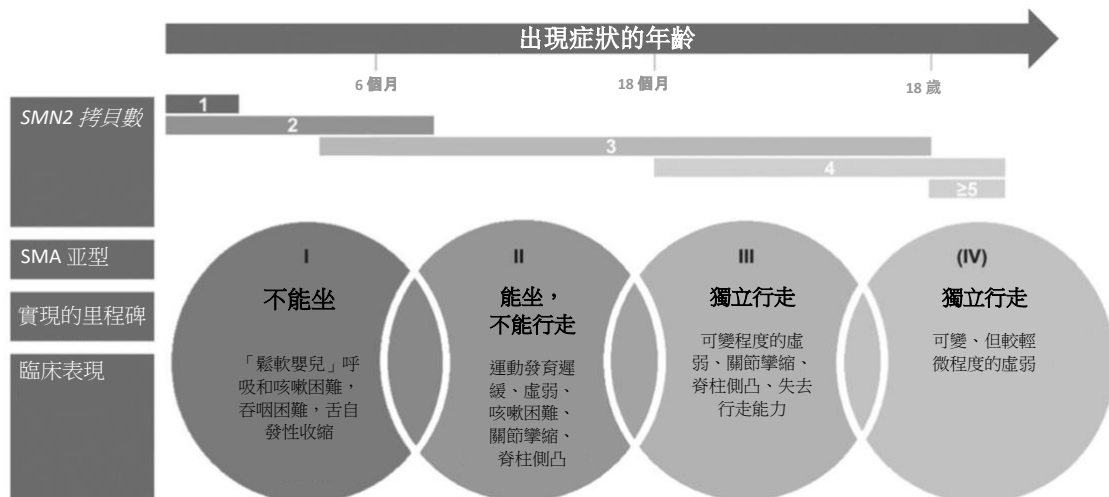


圖1 根據發病、里程碑實現和臨床表現劃分之 SMA 亞型臨床分類。通常會顯示相關的 *SMN2* 拷貝數。(16)

5.2 適用於 SMA 患者的公認治療方案

摘要

- 歐洲目前已經批准三種 SMA 疾病緩解治療方案
- 更多治療方法正在開發中
- 越來越多的證據表明，早期治療會帶來更好的潛在成果

雖然在過去的二十年中，SMA 的對症治療及隨訪得到了改善 (17)，但沒有疾病緩解治療方法可用。然而，在過去四年中，三種涉及 SMN 基因的治療方案獲批。這些療法針對疾病的根本原因：

- 由 Biogen 開發的 Nusinersen (Spinraza®) 是歐盟批准的首個脊髓性肌萎縮症治療藥物 (2017 年 5 月)。它是一種針對 SMN2 基因外顯子 7 的反義寡核苷酸，可增加功能性全長 SMN 蛋白的產生。該藥係鞘內注射，在第 0、14、28 和 63 天給予負荷劑量，每季度持續給藥。
- Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) 由 Novartis Gene Therapies 開發，係一種一次性基因療法，旨在透過替代缺失或不起作用的 SMN1 基因之功能來解決該疾病的遺傳根源。透過單次靜脈 (IV) 輸注，Zolgensma 將 SMN1 基因的新工作拷貝送入患者細胞，阻止疾病惡化。其於 2020 年 5 月在歐盟獲批。
- Risdiplam (Evrysdi®) 由 Roche 與 SMA 基金會及 PTC Therapeutics 合作開發，於 2021 年 3 月在歐盟獲批。該藥物透過 SMN2 基因在整個中樞神經系統和外周組織中增加並維持全功能 SMN 蛋白的產生。Risdiplam 可以口服，可實現在家治療。

其他潛在疾病緩解產品正在開發中。

Spinraza® (NURTURE) 和 Zolgensma® (SPR1NT) 的臨床試驗結果顯示，症狀前治療具有顯著的積極影響 (18)，(Novartis 基因療法存檔資料)，Evrysdi® 在症狀前嬰兒中的試驗已經啟動。

Biogen 對攜帶 2 或 3 個 SMN2 拷貝的症狀前嬰兒進行的 NURTURE 試驗顯示，與 ENDEAR 試驗相比，nusinersen 治療明顯有益，試驗研究 nusinersen 對早期症狀嬰兒的影響，分析僅限於攜帶 2 個 SMN2 拷貝之嬰兒 (19)。2019 年 3 月對 25 名兒童的資料進行的 NURTURE 臨時分析顯示，所有兒童都活著，已超過預期的 SMA I 型和 II 型症狀發作年齡，並且不需要永久性通氣 (18)。經過額外一年的隨訪 (2020 年 2 月)，與疾病的自然歷史相比，兒童如果在症狀前接受治療，其運動功能會得到維持並取得進展 (Biogen, 存檔資料)。

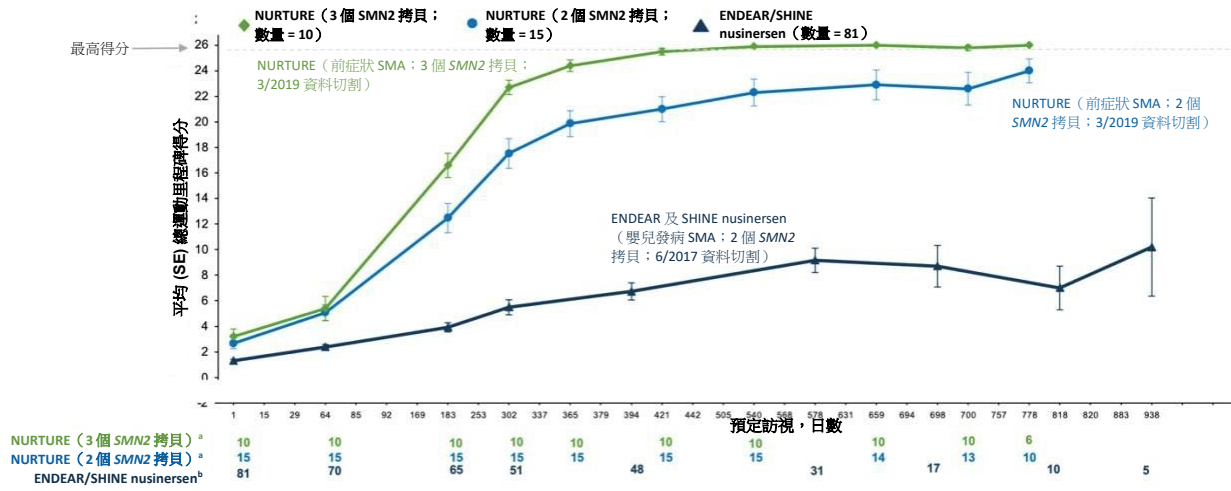


圖2 各項研究中隨時間變化的HINE 運動里程碑得分 (來源: Swoboda 等人。2020 年治療 SMA 年度會議, 改編)

NURTURE 研究臨時分析資料截止日期: 2019 年 3 月 29 日; ENDEAR/SHINE 綜合分析資料截止日期: 2017 年 6 月 30 日。^aHINE 第 2 部分在 NURTURE 參與者中進行評估, 截止時間為第 778 天研究訪視。^b有意治療人群中攜帶 2 個 SMN2 拷貝的 ENDEAR 參與者。ENDEAR 資料根據基線時間視窗化間隔。報告資料來自 SHINE 的第一次臨時資料切割。對於每個研究, 繪製數量 ≥ 5 。所提供資料來自單獨研究, 而非正面比較 (Biogen 存檔資料)。

此外, 症狀前採用 Zolgensma[®] 治療的嬰兒可達到早期、與年齡相適應的運動里程碑, 不需要通氣支援也不需要腸內餵養 (SPR1NT 研究, Novartis Gene Therapies, 存檔資料)。

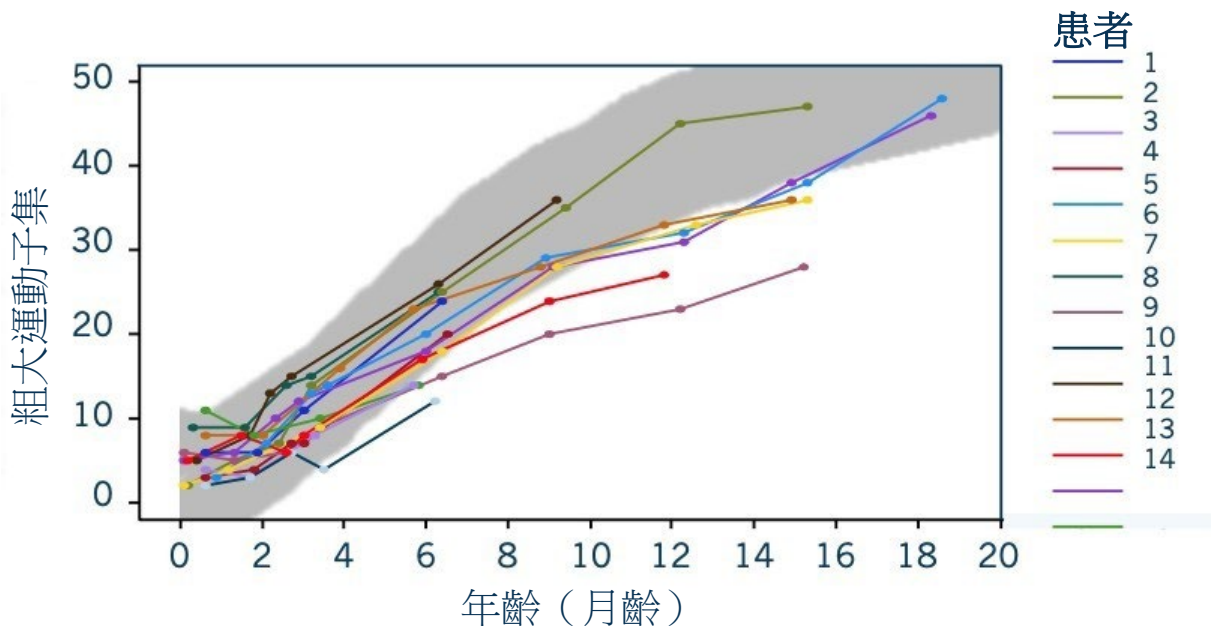


圖3 攜帶 2 個 SMN2 拷貝之嬰兒: 14 人中有 7 人 (50%) 的粗大運動表現與正常發育相似; 14 人中有 14 人 (100%) 的精細運動表現與正常發育相似 (於 2019 年 12 月 31 日更新之 SPR1NT 研究, Novartis Gene Therapies, 存檔資料)。灰色陰影區域表示原始 Bayley-III 粗大運動分數的正常範圍 (平均值 $\pm 2SD$)。

所有 SMA 試驗均表明, 治療越早, 患者預後越好 (20)。

這些關於症狀前治療的發現特別強調了新生兒篩查的必要性 (21)。

總的來說，臨床試驗和實際證據均表明，為最大化潛在益處，早期治療可能具有必要性。

5.3 有診斷和治療 SMA 之設施可用

摘要

- 歐洲有許多醫療保健機構可為 SMA 患者提供最先進的護理

對於 SMA 護理至關重要的是，醫療保健提供者的專業團隊診斷和啟動對症治療和疾病緩解治療，並確保對患者進行適當隨訪。此外，為確保採用整體治療方法，應提供心理和社會心理諮詢以及物理治療服務。取決於當地醫療保健系統，應確保與初級保健醫生（全科醫生/家庭醫生和/或兒科醫生）密切合作。

各種 SMA 專業中心遍佈歐洲：29 個國家設有專業中心，可對患有 SMA 的幼兒進行治療，包括採用疾病緩解療法；14 個國家設有 61 個歐洲神經肌肉疾病參考網路 (ERN-EURO-NMD) 中心 (www.ern-euro-nmd.eu)。然而，對一些國家來說，疾病緩解療法獲取可能需要跨境護理。

5.4 SMA 有一個可識別的潛伏或早期症狀階段

摘要

- 在出生和症狀出現年齡之間有一個時間窗口。然而，即使在最初症狀出現之前，可能早已發生運動神經元損傷
- 由於缺乏新生兒篩查機會，這一「機會窗口」往往被浪費

大多數 SMA 患兒在出生時沒有症狀。這在目前進行的試點試驗中也可以佐證。在文獻中，最常見的 SMA 型（I 型和 II 型）的報告症狀發作年齡分別為 2.5 + 0.6 個月和 8.3 + 1.6 個月 (22)。由於運動神經元損傷可能發生在症狀出現之前，因此迫切需要利用這一「機會窗口」，透過 NBS 儘早診斷 SMA。

儘管大多數 SMA 患兒在出生時沒有症狀，但也有例外，德國 NBS 試點試驗可以佐證 (23)。在 13 個月內篩查的 165,525 名兒童中，確定了 22 例 SMA 病例，其中 4 例在首次檢查時已經出現症狀。得益於這種快速診斷，可以在 NBS 結果之後立即治療，使這些嬰兒的預後大大改善。

不幸的是，在無法接受 NBS 的情況下，該「機會窗口」常常會被浪費。

根據 Lin 等人的研究，SMA I 型診斷延遲 3.6 個月，II 型延遲 14.3 個月，III 型延遲 43.6 個月 (22)。根據患者組織的說法，根據醫療保健系統的不同，I 型 SMA 的診斷延遲從 4 週到

6 個月不等。對於 SMA 患兒的父母來說，這一漫長時間令人困擾且浪費了寶貴的時間，在這段時間裡，運動神經元會受到進行性和不可逆轉的損傷。透過早期症狀前診斷，可以滿足治療的迫切需要，並保護運動神經元。診斷延遲通常源於看了不同的 HCP，在進行基因檢測之前採取「觀望」方法來排除其他疾病的可能性 (24)。相比之下，例如在德國，最遲會在出生後 72 小時進行 NBS 取樣，這可提供足夠的時間窗口，以識別疾病，與家人溝通，並最終成功治療。每一天都很重要。

5.5 有一種適合的新生兒 SMA 篩查測試

摘要

- 一種可靠的血液檢查可用於 SMA 新生兒篩查
- 該檢查可識別純合子 *SMN1* 外顯子 7 缺失
- 該檢查的敏感性估計為 95%，特異性接近 100%。這意味著不太可能出現假陽性
- 其為一種簡單、便宜（約 3-5 歐元）、自動化且高通量的測試

新生兒期 SMA 的早期檢測只能透過分子診斷來完成，因為目前還沒有針對該疾病的特異性生化標記物得到驗證。然而，在大多數 SMA 患者中發現了純合子 *SMN1* 外顯子 7 缺失，這也在幹血斑 (DBS) 標本中被用作可靠和敏感的 SMA NBS 檢測 (25)。

SMA NBS 分析的臨床敏感性預計約為 95%，因為它們不能識別出具有有一個缺失 *SMN1* 等位基因和第二個具有點突變的等位基因的複合雜合子。目前，幾項關於 SMA NBS 的試點研究的結果已經證明了基於 DNA 的 SMA NBS 的可行性 (26)、(27)、(28)、(29)、(30)、(31)、(23)。在大多數研究中，這些分析的特異性接近 100%，進行測試的成本約為每個樣本 3 - 5 歐元。

越來越多的 NBS 計劃包括 SMA 檢測，因此對可靠的 SMA 篩查方法的需求越來越大，這些方法具有成本效益，具有高通量且易於執行、自動化和解釋 (32)。這些分析的發展和改進有望在未來幾年取得重大進展。

德國醫療保健品質和效率研究所 (IQWiG) 基於德國試點專案和澳大利亞、美國和台灣的其他三項研究進行了系統評價，報告了篩查的陽性預測值，範圍從 90%（一項研究）到 100%（三項研究）不等，特異性為 100% (19)。

5.6 SMA 新生兒篩查為人群所接受

摘要

- 研究表明 SMA 新生兒篩查為普通人群所接受

SMA 新生兒篩查通常在出生後 24 小時至 72 小時從新生兒腳跟採集相同的 DBS 標本，並放置在標本採集裝置上。由於這一程序在所有有新生兒篩查計劃之國家均為常規程序，因此新生兒不會受到任何額外干預。

然而，公眾、家長和 SMA 患者如何看待新生兒 SMA 篩查？Boardman 等人 (33) 對受 SMA 影響的家庭和英國公眾進行了一項線上調查。84% 的公眾贊成引入 SMA NBS，主要是因為他們相信這將改善受影響嬰兒的醫療保健和預期壽命。大多數 SMA 成年人也贊成新生兒篩查 (74%) (34)，家庭和成年人混合人群 (70%) 也一樣，儘管他們更喜歡孕前和/或產前篩查 (35)。由於該調查在 SMA 治療可用之前進行（不支援 NBS 的一個關鍵原因是治療不可用行），正如其他地方所討論的那樣，現在的情況可能有所不同 (36)。

5.7 已充分瞭解 SMA 的自然歷史，包括其從潛伏到確診疾病的發展

摘要

- 關於 SMA 的自然歷史有足夠的資訊可用
- 根據其類型，SMA 不可避免地影響兒童，並導致生命早期神經肌肉功能發育明顯延遲或完全停止
- 如果沒有早期診斷和治療，SMA 患兒可能會遭受嚴重的損害、合併症積累或過早死亡

多年來，SMA 的軌跡發生了變化。更積極的病情管理（包括引入無創通氣和管飼）對受影響患兒的生存產生了影響 (17)。2007 年，Wang 等人發表了首個 SMA 「護理標準」文件。該病的臨床表現廣泛，需要多學科護理 (14)。這一共識在 2018 年分兩部分更新 (37) (38)。

發表了關於 SMA 嬰兒的自然歷史和觀察性試驗 (39) (40)。這些結果表現出運動功能迅速喪失，缺乏體重增加和過早死亡。既然疾病緩解療法可用，那麼掌握這些自然歷史資料就很重要。從倫理角度來看，不再可能將安慰劑組納入臨床試驗。因此，自然歷史資料可以支援未來臨床試驗的設計。

5.8 對於治療對象有一個商定的政策

摘要

- 「治療」不僅限於疾病緩解藥物，還包括包含非藥物治療（例如，專門物理治療）在內的最佳支援性護理。
- 治療是 SMA 專家和兒童父母的共同決策過程
- *SMN2* 拷貝（*SMN1* 的同源基因，可以部分取代其功能）本身的數量不足以決定是否使用疾病緩解藥物進行治療

術語「治療」本身並不僅局限於疾病緩解藥物。所有決策焦點需要是患者、家庭和疾病多學科管理。因此，根據 SMA 專家的判斷以及在與兒童父母共同決策的過程中達成的共識，治療意味著可能的最佳醫療護理。其範圍可涵蓋症狀治療的最佳支援性護理到疾病緩解藥物治療。根據這一定義，應對任何被診斷患有 SMA 的嬰兒予以治療。但是，應基於對兒童的臨床情況和家庭背景的全面評估來選擇適用的治療類型。

有一個明確的共識，即單純的 *SMN2* 拷貝數不足以作為決定藥物治療的基礎。相反，（早期）症狀是否存在結合 *SMN2* 拷貝數應該能夠指導醫生對父母的建議。為了正確診斷這些兒童，需要專業人員的意見，也應考慮第二或第三意見。

一般來說，以歐洲 SMA 專家*和患者代表**參與的圓桌會議為基礎，一致同意治療攜帶 2 個和 3 個 *SMN2* 拷貝之嬰兒，除非出現非常嚴重和早期的症狀，該等情況下應討論姑息治療。這也符合 Glascock 等人於 2020 年在美國發表並改編的治療整體框架 (41)。對於攜帶 4 個 *SMN2* 拷貝之嬰兒，現有資料表明，症狀的出現可能比預期要早 (TREAT-NMD, 存檔資料)。因此，在這種情況下應用疾病緩解藥物也可能有利 (也符合 (41))。對於攜帶 4 個或以上 *SMN2* 拷貝之患者，指導原則應由 SMA 專家和護理人員根據醫學評估、症狀嚴重程度和家庭背景做出個人決策。

考慮到這一概念框架，下表可能充當個人治療決策的基礎 (表 1)。

<i>SMN2</i> 拷貝數	無症狀	輕微症狀	嚴重症狀
1	DMT	BSC+DMT	僅 BSC
2	DMT	BSC+DMT	僅 BSC
3	DMT	BSC+DMT	BSC 與重新審視基因發現
≥ 4	DMT (定義 DMT 的監測和潛在啟動)	BSC+DMT	BSC 與重新審視基因發現 (檢查修飾基因)

表 1 供醫療團隊和家長考慮的決策制定網格。症狀係指作為新生兒確診時的表現。

DMT：疾病緩解療法；BSC：包括對症治療在內的最佳支援性護理。

Cuscó 等人也提出了在治療攜帶 4 個 *SMN2* 拷貝以及有或無症狀之 SMA 新生兒時需要考慮的因素 (13)。

在未來，如果有了更好的生物標記物，也可能在那些將當前疾病緩解藥物治療僅被視為一種選擇之病例中支援決策制定。

* Nathalie Goemans 博士、Wolfgang Müller-Felber 博士、Laurent Servais 博士、Eduardo Tizzano 博士、Danilo Francesco Tiziano 博士

** Olga Germanenko、Marie-Christine Ouillade

5.9 透過 SMA NBS 發現病例（包括診斷）的費用相對於整體醫療保健的可能支出在經濟上具有平衡性

摘要

- 新生兒 SMA 篩查可以透過已採集新生兒篩查用幹血斑標本進行，無需花費大量費用
- 篩查成本超過疾病成本
- 除了改善受治療兒童的生活品質之外，及早發現 SMA 並及時治療還可能為醫療保健系統帶來經濟優勢

NBS 旨在透過對 DBS 標本進行遺傳分析來檢測 SMA。這可以輕鬆添加到現有歐洲 NBS 計劃中。SMA 篩查的成本效益很高，每個孩子的成本約為 3-5 歐元。

與疾病費用相比，這些費用在經濟上具有平衡性。一個德國研究小組計算了德國 SMA 患者的疾病成本，得出了成本估算 (42)。該費用與疾病的嚴重程度明顯相關。他們發現，SMA I 型患者的平均總成本為 107,807 歐元/年，SMA II 型患者為 90,267 歐元/年，SMA III 型患者為 52,440 歐元/年（以 2013 年為準）。對於西班牙醫療保健系統，López-Bastida 等人(43) 估計 SMA 平均年醫療保健費用為 33,723 歐元。另一項研究調查了英國、法國和德國的疾病成本，估計英國、法國和德國的 SMA 相關年平均成本分別為最高 54,295 歐元、32,042 歐元和 51,983 歐元 (44)。

這些數字還不包括在透過 NBS 識別兒童病症之後儘快治療 SMA 的經濟效益。改變疾病的嚴重程度可能具有經濟效益。如欲瞭解關於健康經濟學的進一步討論，請參見第 8 章。

5.10 病例查找是一個持續過程，而非「一勞永逸」的專案

摘要

- 一旦在一個國家啟動了新生兒 SMA 篩查計劃，則從那時起，應面向在該國出生的所有嬰兒提供篩查。
- 引入 SMA 新生兒篩查有助於實現更具包容性的醫療保健系統

SMA NBS 必須包括所有新生兒，而非選定群體。雖然試點測試可能有助於建立測試常式和適當程序，但如果無休止地繼續測試則是不公平的。在歐洲出生的每個孩子均必須享有接受新生兒 SMA 篩查的平等機會。因此，在國家篩查政策中引入 SMA NBS 是建立包容性醫療保健系統的一個重要方面。

6 SMA 新生兒篩查流程建議

摘要

- 每個 SMA 新生兒篩查計劃均須確保為所有父母提供適當的資訊。在篩查結果為陽性的情況下，應透過標準新生兒篩查程序確保護理獲取公平性，包括疾病的明確定義診斷、管理及長期隨訪。
- 所有相關 HCP 均必須接受適當的培訓，以履行其在新生兒篩查計劃中的作用
- 是否參與 SMA 新生兒篩查計劃屬於自願。家長應有權選擇退出
- 有一種可靠的篩查測試，無需額外採血

雖然 NBS 計劃歷來側重於篩查，但真正有效的 NBS 計劃可為篩查結果呈陽性之全部新生兒取得、教育和快速隨訪提供基礎架構。一個完整的 NBS 計劃包括六個主要部分 (45)：

- 教育
- 篩查
- 診斷
- 管理
- 隨訪
- 評估

目前，在歐洲，甚至在歐盟內部，都沒有關於實施 NBS 計劃的政策建議或普遍標準或指導方針 (46)。儘管歐盟委員會已經針對歐洲決策者發佈了建議 (47) (48)，但醫療保健屬於歐盟各成員國的管轄範圍，這意味著每個成員國均可就 NBS 做出單獨決定。根據國家的不同，NBS 可能受到影響 NBS 計劃之國家或地區法律、政策、法規或規則的約束 (49)。此外，在一些國家，醫療保健決策制定之權利被分散到具有或多或少自主權的地區或省，這又增加了複雜程度。

現在幾乎所有歐洲國家均有某種制度化的新生兒篩查，但之間存在顯著差異。一些國家的 NBS 計劃不完善，在一些國家，官方 NBS 計劃尚未建立 (49)。

在實施 NBS 計劃時，必須確保被檢測新生兒之診斷和治療獲取平等性並提供適當的資源。NBS 計劃應包括對疾病診斷、治療和實施地區隨訪之可用資源的評估。SMA 診斷需要透過分子研究進行證實。在可及性、成本和啟動治療的緊迫性方面，將建議對被認定為患有 SMA 之嬰兒使用潛在複雜治療方法。缺乏資源可能會限制篩查的價值，事實上，如果沒有足夠的護理資源可用，SMA NBS 可能不可取。例如，近年來在一些歐洲國家引入囊性纖維化 (CF) NBS 時，這是一個至關重要的方面。與 SMA 一樣，CF 被認為是一種罕見疾病，需要特殊護理結構，包括專科醫療保健提供者。由於這些資源均可用，就像 SMA - CF

NBS 一樣，因此可以在需求確定後引入。

6.1 獲取、公平和資金

歐洲國家的 NBS 多樣化，對於計劃應該篩查哪些疾病沒有達成共識。雖然 NBS 的價值已得到廣泛認可，但是否引入取決於醫療保健結構、可用資金、地方政治以及專業團體與公眾的意見。這導致設立、資助和管理這些計劃的方式各異 (46)。通常情況下，歐洲的 NBS 計劃全面資助從前分析到診斷與管理/後續的階段。如果由公共資金資助，衛生服務機構提供的 NBS 通常有支撐基礎法律依據，或者充當一項隱含的公共衛生措施。

為提供平等機會，應向歐洲的所有新生兒提供 SMA NBS。其規定應受適當法律規定的約束，並必須確保遵守其他類型的衛生立法（如患者權利、個人資料保護、生物銀行、倫理委員會研究批准、基因檢測和遺傳諮詢）中規定的同樣品質要求。每個國家衛生服務機構應支付與這些計劃相關的費用。

如欲瞭解有關正在進行的試點試驗和歐洲的 SMA NBS 實施狀況，請參閱第 9 章。

6.2 認知、教育和訓練

NBS 的一個重要組成部分是確保對所有利益相關者普及認知、教育和訓練。這些利益相關者包括產前、初級和專科護理提供者、醫院人員、家庭、NBS 計劃人員、政策制定者以及宣導者。認知與教育能夠實現 SMA NBS 的知情參與，並改善家長的體驗，特別是對於那些兒童篩查結果呈陽性的家長。

大多數歐洲國家以線上資訊、小冊子或其他教育材料的形式向家長提供有關 NBS 的資訊。這些材料闡述了 NBS 的目的和參與該計劃的重要性。其中許多還提供篩查疾病清單，關於假陽性和假陰性結果可能性之資訊，以及篩查的醫學影響 (50)（見第 7.7 章）。在少數國家，向父母提供資訊之程序仍不受管制，存在顯著差異。在這方面建立規章制度是一個應該努力實現的目標。在準備將 SMA 添加到 NBS 計劃時，有必要制定或更新教育材料，並為所有相關利益相關者提供具體訓練。

6.3 同意做法

是否參與 SMA NBS 計劃屬自願行為。應該讓父母明白，參與符合其孩子的最大利益。在收集 DBS 標本之前或之時，應與此同時提供有關該計劃及其益處的一般教育。

無論測試的性質如何（生物化學或基因），NBS 計劃在獲得父母同意的方面存在很大差異。只有少數國家需要書面同意。一些 NBS 計劃允許家長拒絕參加 NBS 測試，但可

能要求他們主動選擇退出。

根據當地法規，SMA 可以使用與 NBS 計劃相同的同意做法添加到 NBS 計劃中。或者，可能需要具體的同意，就像某些國家區別對待遺傳資訊立法與其他敏感健康資訊立法的情況一樣。SMA NBS 的同意協定應在與適當的利益相關者協商之後在司法管轄層面定義。對於並非嚴格為新生兒利益而進行的活動，如報告意外發現、DBS 標本的儲存以及將剩餘的 DBS 標本用於研究目的，應獲得特定同意。

6.4 篩查

用於 SMA NBS 的新生兒 DBS 標本可輕鬆添加到標準 NBS 計劃，無需額外收集標本。將透過足跟采血採集的毛細血管血液直接應用於標本採集裝置的濾紙部分是 NBS 的首選方法。在有限情況下，SMA NBS 可使用其他血液來源 (51)。對於大多數 NBS 計劃，在出生後 24 至 72 小時之間進行 DBS 標本採集。標本採集裝置上要求的人口統計資料和其他資訊必須以手動或電子方式準確填寫。

目前還沒有經過驗證的 SMA 生化標誌物。然而，已經開發出基於分子檢驗檢測純合 *SMN1* 外顯子 7 缺失的幾種方法。一些方法已被設計成可以使用用於新生兒嚴重聯合免疫缺陷 (SCID) 篩查的同一 DBS 樣本採集檢測 SMA (52)，當將 SMA 添加到已經篩查 SCID 的計劃中時，這是一個優勢。SMA NBS 分析專為 NBS 實驗室定制，因此進行這些遺傳分析只需要適度的調整和人員訓練。更先進的分子技術與其他分析創新以及治療進步將不可避免地使 NBS 計劃納入更多疾病。

已對使用 DBS 樣本進行 SMA NBS 測試的許多方法進行了評估。它們包括液體微珠懸浮陣列、高解析度 DNA 解鏈分析 (HRMA)、定量即時聚合酶鏈反應 (qPCR)、競爭性寡核苷酸起始法 PCR (COP-PCR)、環介導等溫擴增 (LAMP) 技術和 DNA 質譜法 (53)、(54)、(32)、(55)、(56)。其中，在美國的 SMA NBS 試點研究和計劃中使用最多的技術是 qPCR。然而，LAMP 技術的優點是不需要提取 DNA，從而簡化了樣本分析過程 (56)。

對於適用於 NBS 計劃的 SMA 篩查方法，它必須具有成本效益，能夠實現高通量，並且易於在 NBS 實驗室中實施。除了 SCID，SMA 還可以聯合篩查 X 連鎖無球蛋白血症 (XLA) (57)。必須確立品質保證措施以確保分析效能，並建議使用 DBS 參考資料，例如美國疾病控制與預防中心 (CDC) 提供的參考資料。目前，CDC 的新生兒篩查品質保證計劃 (NSQAP) 正在試點 SMA 能力測試計劃。

微滴式數位 PCR (ddPCR) 已被用作排除假陽性和測量 *SMN2* 拷貝數的二級檢測 (58)(27)。已證明使用二級檢測的假陽性率可達 0.0% (29) (27)。

6.5 診斷確認

根據 NBS 計劃協定，應立即報告 SMA 篩查陽性結果。NBS 計劃需要安排或幫助協調後續診斷檢測，以便新生兒能夠得到及時診斷。對於 SMA 篩查結果呈陽性之新生兒，需要迅速轉診到 SMA/神經肌肉專科中心的神經兒科醫生處進行診斷確認，並獲得治療方案的後續資訊。必須進行適當的神經學和臨床檢查，並瞭解家族病史。

透過 SMA NBS 確定的所有可能的 SMA 病例必須儘快使用另一份血液標本進行可靠的診斷檢測。多重連接依賴探針擴增 (MLPA) 技術最常用於診斷確認。診斷確認應包括將 *SMN1* 外顯子缺失和 *SMN2* 拷貝數作為預測標誌物的基因檢測 (13)。

值得注意的是，大約 5% 的 SMA 患者會出現細微的 *SMN1* 變異，且目前的篩查方法無法檢出 (9) (21)。因此，當出現相容症狀時，引入 SMA NBS 並不會降低 SMA 鑒別診斷的重要性。

6.6 管理

最近，關於基因治療的共識聲明明確強調，診斷和開始治療之間的時間不應超過兩週 (59)。

值得注意的是，對於一些患有非常嚴重形式 SMA 之嬰兒，透過 NBS 檢測疾病不允許進行症狀前治療 (28) (23)。有症狀患者的治療效果較差。在與孩子的父母討論治療方案時應考慮到這一點 (60)。

在試點研究中，人們注意到急性 SMA 患者的治療窗口非常短。因此，從獲得初步篩查結果、確認性檢測結果到開始治療之間的時間階段應盡可能短 (23) (28)。

治療的目的始終是改善兒童的生存和運動功能品質，實現在無治療疾病自然史上沒有看到的發展里程碑，並確保患者和家庭的生活品質更高。

6.7 隨訪

隨訪確定 NBS 計劃是否已經實現並繼續實現其預防或減少發病率和死亡率的主要目標，這對於評估 NBS 在個人一生中以及對家庭和社會的益處來說至關重要 (61)。

溝通篩查陽性結果和確診應包括向家長提供適當的資訊，以減輕他們的焦慮。目前，可提供關於 SMA NBS 陽性結果的意義和後果的數位或印刷材料，這可以幫助父母理解和應對這種疾病的診斷。適當瞭解疾病、預後因素和治療方案將使父母能夠自由、積極地參

與決策。

多學科護理在這一階段至關重要。這包括以諮詢形式與遺傳諮詢師進行隨訪（最好在診斷後不久進行），以及為家庭提供心理支援。

加強家長和患者賦權可以改善護理管理和家庭生活品質。患者和家長組織可在確保為 SMA 患者提供最佳護理品質和為護理人員提供喘息措施方面發揮作用。

6.8 新生兒篩查計劃評估與品質保證

必須在實施之前確立 SMA NBS 計劃的品質指標並持續評估，以確定最佳做法。一些指標應該與 NBS 方法的分析效能相關（敏感性、特異性、陽性預測值、陰性預測值、假陽性和假陰性率）。其他通常評估參數與計劃的反應時間有關（報告 NBS/診斷結果時新生兒的生命天數以及何時開始治療）。最後，最好分析長期隨訪期間有關嬰兒健康結果的其他目標。

必須定期審查所有這些品質指標，以確定 NBS 計劃中的弱點，透過改進計劃或行動加以糾正。為實現最佳實踐，遵循專家組的建議或國際品質標準（如果有的話）可能會有所幫助，否則，可以將該計劃與其他 NBS 計劃的績效指標和結果進行比較。

7 倫理考慮

摘要

- 在討論 SMA 早期診斷的優點和潛在缺點時，很明顯其優點大於缺點
- 早期診斷不應仍是只有少數消息靈通和/或富裕家庭才能接觸的特權因此，在醫療保健系統中為所有新生兒提供 SMA 新生兒篩查在倫理上具有強制性
- 根據《聯合國兒童權利公約》之規定，歐洲新生兒有權透過新生兒 SMA 篩查儘早診斷是否患有 SMA，以便獲得最佳醫療保健

7.1 兒童權利

得到所有歐洲國家批准的《聯合國兒童權利公約》之第 24 條涉及享有最佳醫療保健之權利。NBS 可以幫助指出特別需要升級醫療保健的兒童 (46)。在這種情況下，拒絕為兒童提供 NBS 就意味著剝奪了他們獲得護理的最佳途徑。

7.2 新生兒篩查適用於出生後 2-3 天的嬰兒

新生兒篩查僅適用於嬰兒，因此不應與孕前篩查或產前篩查相混淆。目的是檢測受影響嬰兒，而非攜帶者或胎兒/未出生的孩子。理解這一點很重要，因為這些方法仍然受到各社會中反映宗教、政治和歷史經驗和傳統之有爭議辯論之影響。因此，在做出公共醫療保健系統決策時，應該明確的是，SMA NBS 引入絕非透過預先採取上述任何一種方法進行。早期檢測減少了漫長而有壓力的診斷途徑，從而使家庭免於遭受與晚期診斷相關的問題，例如經濟和心理負擔。

7.3 SMA 新生兒篩查是一種確保平等獲取適當醫療保健的方式

對於 SMA NBS，最大倫理爭論是早期診斷，其最好是在症狀出現之前進行，以允許開始適當治療。透過這種方式，影響患者生活品質的症狀可以顯著延遲乃至預防，並可提高患者的預期壽命。

相對於將 NBS 選擇留給那些消息靈通且有經濟準備為其新生兒尋求和支付 NBS 的父母之政策，面向一般人群的 SMA NBS 也可支援在整個人群中實現診斷和治療獲取公平性。因此，NBS 是提高醫療保健系統和社會公平性和包容性的一種手段。

為確保真正的獲取平等性，SMA NBS 必須對父母免費。

7.4 新生兒篩查可以防止父母內疚

所有家庭都有「在適當時知曉之權利」。知道孩子發育緩慢有據可循可以防止父母試圖「強迫」孩子參加由於疾病而無法完成的活動。這也有助於父母更好地理解他們對孩子發育的控制有限，從而防止父母過度內疚。對於受影響的家庭來說，SMA 的診斷是一種痛苦的經歷。然而，一項對 SMA 患者的家庭及個人的調查顯示，大多數人不同意在出生時識別 SMA 會干擾早期關係建立過程 (35)。

7.5 沒有「不知情權」

從倫理角度來看，有人可能會認為父母有診斷的「不知情權」。

這主要是童年過度醫療帶來的威脅，導致過度治療和親子關係不安，這可能會成為反對 NBS SMA 的論據。還討論了在症狀出現之前識別 SMA 會阻止家庭和兒童在無症狀時享受生活。然而，雖然不知道孩子的疾病可能會給家庭留出一些表面「平靜」時間，但在仍然可以保護運動神經元或能明顯減緩惡化的情況下，這不可避免地會導致浪費寶貴時間以採取緊急措施治療及阻止對運動神經元造成不可逆損傷。所以，如果父母在知情之後會選擇治療，對疾病不知情就不是一個可以接受的倫理選擇。只有在父母選擇不為確診 SMA 患兒尋求適當治療的少數情況下，早期診斷才會被認為是不道德的。然而，在這種情況下，可能會質疑父母拒絕適當治療的權利，因為這與兒童獲得最佳醫療保健的權利相衝突。

7.6 新生兒篩查有助於做出明智決策

知情的父母可以做出明智的決策。例如，他們可以決定搬到離醫院或提供更好醫療護理和教育機會之地更近的地方，並允許計劃生育更多的孩子 (62)。更廣泛家庭的成員，作為潛在攜帶者，也可能將這種可能風險納入計劃生育考慮因素之中。

7.7 假陽性或假陰性結果的風險不會超過新生兒 SMA 篩查的益處

雖然如果在另一個實驗室進行確證性檢測的假陽性結果風險很低，但假陰性結果的風險更具挑戰性（實驗室錯誤、NBS 方法無法識別的細微致病變異等）。由於 *SMN1* 點突變，約 5% 的 SMA 患者無法透過現有篩查方法檢測 5 號染色體長臂 (5q-SMA) 上的 *SMN1* 缺失 (21)。對於假陰性兒童的情況，在引入一般 SMA NBS 之後可能會略有不同，因為責任醫生不太可能檢查 SMA，因為兒童已經透過 NBS 進行了檢測，診斷時間甚至可能比以前更長。因此，為最大限度地降低這種風險，引入 SMA NBS 必須伴隨落實適當對策，例如對首次接觸家庭的醫療保健專業人員進行醫學教育，以及讓責任醫生提醒他們注意這種可能性和 SMA 的症狀。然而，95% 的 SMA 兒童將受益於 NBS，因此不讓他們接受早期診斷和早期治療不能被認為是倫理上合適的選擇。此外，這裡有必要指出，還有其他類型的 SMA（非 5q-SMA）比 5q-SMA 的發病率低得多，它們由其他基因改變引起，沒有特定的治療方法 (63)。

8 健康經濟學

摘要

- 在健康技術評估中，罕見病干預措施日益面臨經濟審查
- 對罕見病干預措施的支付意願平均較高，包括透過篩查優化治療
- 隨著治療方法現已可用，對美國新生兒篩查成本效益的分析表明，其對患者和付款人的經濟價值均有所提高

健康經濟學是健康技術評估 (HTA) 的一個領域，它已經並將繼續變得越來越重要，而且在以人群為基礎的罕見疾病篩查領域也是如此。幾十年來，罕見病干預措施相對不受經濟分析的影響。例如，新藥上市之後報銷相對簡單。然而，最近我們看到 HTA 司法管轄也將罕見病干預措施作為經濟審查的目標，特別是成本效益/效用分析。

上述發展可能會影響 SMA 篩查的評估。特別是，需要證明 SMA 篩查的成本效益，以及與治療或未治療的症狀性疾病的自然病程相比，對陽性嬰兒進行治療的成本效益。這包括評估 NBS 的成本效益，其中包括不同的治療方案，特別是最近的疾病緩解療法，如 Spinraza®、Evrysdi® 和 Zolgensma®。

成本效用/效益的核心概念是成本效益 (CE) 比，它反映成本差異除以健康效益差異，以品質調整生命年 (QALY) 表示。針對廣泛使用的醫療保健干預措施（如藥品、疫苗接種計劃）制定了支付意願 (WTP) 閾值。通常，WHO 指出，人均國內生產總值 (GDP) 決定了 WTP。如果 CE 比率低於人均 1 GDP，則標籤為「非常具有成本效益」，如果在 1 到 2 倍人均 GDP 之間，則標籤為「具有成本效益」，如果在 2 到 3 倍人均 GDP 之間，則標籤為「可能具有成本效益」，如果高於人均 GDP 的 3 倍，則為「不具有成本效益」。靶向療法/免疫療法以及罕見病治療改變了 WTP 閾值的格局，為各國引入了不同的閾值。值得注意的是，如 NICE 的臨終標準所示 (64)，指數疾病越嚴重，WTP 越高，並會在罕見疾病的情況下使用普遍較高的 WTP (65)。

人們通常認為，對於罕見病，成本效益未能掌握適用於這類疾病和相應干預措施（包括基因治療和篩查）的所有相關主流社會價值觀 (65)。如果嚴重程度證明增加 WTP 的合理性（如幾個 HTA 機構所應用），其他方面的價值可能需要進一步增加。

首先，罕見性本身可能反映了一種社會價值 (66)。其次，雖然成本效益 HTA 方法針對大規模使用的藥物而開發，相應的預算影響很大，但由於患者數量少，罕見病的干預措施，包括基因治療和相應的合格患者識別（篩查），可能會產生相對較小的預算影響。適度或低預算影響反映了對社會的重要價值，使醫療保健系統具有可負擔性。第三，治療罕見病的藥物往往涉及創新科學技術，例如基因療法，有可能科學外溢到罕見病領域內外

的其他疾病領域，進而刺激其開發和使用（篩查）。科學外溢最近被國際藥物經濟學和成果研究學會（ISPOR，花紙）確定為新藥的附加價值，可能促進更高的 WTP。最後，開發治療罕見疾病的藥物具有社會價值，這反映了一個難以獲得投資回報的領域。相對較高的價格以及患者識別（篩查）刺激了對孤兒藥開發的持續投資，滿足了重要的社會需求。

SMA NBS 的健康經濟評估需要針對目前症狀性 SMA 患者的診斷和治療實踐進行。NBS 將允許 SMA 患者接受早期症狀前診斷和治療。這與最佳治療方案相結合可帶來巨大潛力，改善患者的預後狀況，使其過上與其他同齡兒童相當的生活。

新生兒罕見病和遺傳病篩查的成本效益模型已經存在，但很少見。先前發表了嚴重聯合免疫缺陷、囊性纖維化和生物素酶缺乏症的成本效益結果 (67) (68) (69) (70)。根據標準健康經濟學方法，這些分析通常使用決策樹模型來比較篩查的影響，並結合所謂的瑪律可夫模型來比較長期成本和效果差異。在美國，對 SMA NBS 和隨後的 nusinersen 治療進行了成本效益分析 (71)。本研究的結論表明，當可使用 nusinersen 時，SMA NBS 可為付款人和患者提供更好的經濟價值。該結論很可能也適用於基因治療。核心經濟模型將需要向醫療保健決策者提供相關成本效益結果，以便為 SMA NBS 的國家特定實施提供資訊。值得注意的是，這些核心模型正在開發中。這種模型需要根據國家特定的參數輸入進行調整並應符合適用的健康經濟學研究準則（例如，貼現、時間範圍、醫療保健或社會觀點）。成本效益結果將取決於這些國家特定的輸入值、臨床治療指南、是否有現有 NBS 計劃以及患者是否可獲取 SMA 治療。

9 篩查的好處——歐洲 SMA 新生兒篩查實施的試點試驗和現狀

摘要

- 歐洲 SMA 新生兒篩查試點試驗進一步支援臨床試驗結果，表明症狀前治療可促進適齡運動發育
- 在歐洲，存在不平等現象，其中一些嬰兒能夠獲取新生兒 SMA 篩查，而大多數其他嬰兒則並非如此
- 一些歐洲國家最近開始了全國性計劃，如德國和挪威
- 如欲瞭解有關歐洲 SMA 新生兒篩查的現狀，請造訪：www.sma-screening-alliance.org/map

挪威於 2021 年 9 月 1 日開始在全國範圍內篩查 SMA，成為首批對所有新生兒進行檢測的歐洲國家之一。

目前，歐洲正在進行一些 NBS 試點試驗（義大利和西班牙，法國和英國也將很快跟進）。在比利時，於 2018 年開始了一項為期 3 年的試點試驗，並已完成 (31)。SMA NBS 現已成為比利時瓦隆尼亞和布魯塞爾地區的永久政策。

在德國，試點試驗於 2018 年開始。可在此查閱資料 (72) (23) (21)。2020 年 12 月，德國聯邦聯合委員會同意在國家 NBS 面板中實施 SMA 篩查 (73)。由於技術先決條件，實際篩查工作預計將於 2021 年 10 月開始。

義大利的試點試驗已於 2019 年 9 月開始。西班牙的試點試驗將於 2021 年在瓦倫西亞開始，預計今年晚些時候將涵蓋安達盧西亞。此外，俄羅斯於 2019 年在莫斯科的 3 家診所開展了一項試點試驗。計畫在法國和英國進行進一步的試點試驗。Dangouloff 等人對全球 SMA NBS 計劃進行了全面概述 (74)。

除德國和挪威外，SMA 已被批准為國家新生兒篩查計劃的一部分，並且於荷蘭 (75) 和斯洛維尼亞（2021 年 9 月情況）待實施。波蘭的 SMA 新生兒篩查於 2021 年 3 月獲批，從 2021 年 4 月開始，目前正在各省分階段實施。最後一個省計畫於 2022 年 11 月加入該計劃。目前的計劃實施已提前，覆蓋了 16 個省中的 12 個省，約占波蘭活產嬰兒的 70%。

（2021 年 11 月情況）。

如欲瞭解有關歐洲 SMA NBS 的定期更新情況，請造訪：www.sma-screening-alliance.org/map。

10 歐洲以外的經驗

摘要

- 美國在 SMA NBS 實施方面遠遠領先於歐洲
 - 美國 50 個州中有 38 個州現在篩查 SMA
 - 在美國出生的所有嬰兒中，現在 85% 都會接受 SMA 篩查
- 澳大利亞已實施了 SMA 新生兒篩查，並計畫於 2021 年衛生部做出最終決定後在全國推廣
- 在台灣，所有新生兒都會接受 SMA 篩查

在美國，SMA 於 2018 年被添加到「推薦統一篩查面板」(RUSP) 中。各州現在正致力於在其各自的、州特定篩查面板中實施這一篩查。截至 2021 年 9 月，美國 50 個州中有 38 個州篩查 SMA，使美國出生嬰兒篩查率達到 85% (<https://www.curesma.org/newborn-screening-for-sma>)。這種逐州流程並沒有平等對待所有美國嬰兒，因為它在很大程度上取決於嬰兒出生在哪個州。

2018 年 8 月至 2020 年 7 月，在新南威爾士州和澳大利亞首都地區的兩個澳大利亞州開展了試點計畫。NSW 衛生部門已經認識到該等試點的重要性，並在試點結束後繼續為檢測提供資金。已向國家新生兒篩查委員會提出申請，要求將 SMA 納入國家出生後 NBS 計畫 (smaaustralia.org.au)。這一新增預計將於 2021 年完成。

在加拿大，安大略省和計畫各自專案的該國其他省份的 NBS 篩查面板增加了 SMA 篩查 (<https://muscle.ca/services-support/newborn-screening>)。

亞洲國家（如台灣和日本）也進行了試點試驗 (27) (76)。在台灣，整個國家所有出生的新生兒都會接受 SMA 篩查 (74)。

11 参考资料

1. https://download2.eurordis.org/documents/pdf/eurordis_nbs_position_paper.pdf. 歐洲罕見病組織 (EURORDIS)。2021 年。
2. <https://ipopi.org/wp-content/uploads/2020/06/Call-to-Action-NBS-Screen-4-Rare.pdf>. 國際原發性免疫缺陷患者組織 (IPOPI)。2020 年。
3. 脊髓性肌萎縮症的遺傳性：進展與挑戰。Farrar, M. A. 與 Kiernan, M. C.。2015 年，《神經治療學》：美國實驗神經治療學會雜誌，12(2)，290-302。
4. 疾病篩查的原則和實踐。Wilson 與 Jungner。1968 年，公共衛生論文 34。
5. 兒童慢性脊髓性肌萎縮症的發病率、患病率和基因頻率研究。Pearn J.。1978 年，《醫學遺傳學雜誌》，15(6)，409-413。
6. 脊髓性肌萎縮症。D'Amico, A.、Mercuri, E.、Tiziano, F. D. 等人。2011 年，《Orphanet 罕見疾病期刊》，6，71。
7. 脊髓性肌萎縮症：及時回顧。Kolb, S. J. 與 Kissel, J. T.。2011 年，《神經學檔案》，68(8)，979-984。
8. 存活運動神經元蛋白的多種作用。Singh, R. N.、Howell, M. D.、Ottesen, E. W. 等人。2017 年，《生物化學與生物物理學報——基因調控機制》，1860(3)，299-315。
9. 西班牙脊髓性肌萎縮症的突變更新：745 名不相關患者的分子特徵和 SMN1 基因中 4 個新突變的鑒定。Alías, L.、Bernal, S.、Fuentes-Prior 等人。2009 年，《人類遺傳學》，125(1)，29-39。
10. 下一代基於人群的脊髓性肌萎縮症攜帶者篩查：透過大規模平行測序進行綜合泛民族 SMN1 拷貝數和序列變異分析。Feng, Y.、Ge, X.、Meng, L. 等人。2017 年，《醫學遺傳學》：美國醫學遺傳學學院官方期刊，19(8)，936-944。
11. 重新審視 SMA 類型和 SMN2 拷貝數之間的相關性：對 625 名西班牙無血緣關係患者的分析和 2834 例報告病例的彙編。Calucho, M.、Bernal, S.、Alías, L. 等人。2018 年，《神經肌肉疾病：NMD》，28(3)，208-215。
12. SMN 基因產物的表達和穩定性的精細特性描述。Vitte, J.、Fassier, C.、Tiziano, F. D. 等人。2007 年，《美國病理學雜誌》，171(4)，1269-1280。
13. 管理脊髓性肌萎縮症患者 SMN2 拷貝數不一致情況的實用指南。Cuscó, I.、Bernal, S.、Blasco-Pérez, L. 等人。2020 年，《神經遺傳學》，6(6)，e530。
14. 脊髓性肌萎縮症標準治療的共識聲明。Wang, C. H.、Finkel, R. S.、Bertini, E. S. 等人。2007 年，《兒童神經學學報》，22(8)，1027-1049。
15. 5q 相關性脊髓性肌萎縮症的患病率、發病率和攜帶者頻率——文獻綜述。Verhaart, I.、Robertson, A.、Wilson, I. J. 等人。2017 年，《Orphanet 罕見疾病期刊》，12(1)，124。
16. 脊髓性肌萎縮症治療進展——新表型、新挑戰、護理新意義。Schorling, D. C.、Pechmann, A. 與 Kirschner, J.。2020 年，《神經肌肉疾病雜誌》，7(1)，1-13。
17. 1 型脊髓性肌萎縮症不斷變化的自然歷史。Oskoui, M.、Levy, G.、Garland, C. J. 等人。

- 2007年，《神經病學》，69(20)，1931–1936。
18. 在脊髓性肌萎縮症症狀前階段的嬰兒中開始使用 Nusinersen：2期 NURTURE 研究的中期療效和安全性結果。De Vivo, D. C.、Bertini, E.、Swoboda, K. J. 等人。2019年，《神經肌肉疾病：NMD》，29(11)，842–856。
19. 新生兒 5q 相關脊髓性肌萎縮症篩查報告#891。德國藥物評估局 (IQWiG)。科隆：s.n.，2020年，科隆。
20. 支援脊髓性肌萎縮症患者早期治療的臨床證據：當前觀點。Dangouloff, T.、Servais, L.。2019年，《治療和臨床風險管理》，15，1153–1161。
21. 第 244 屆 ENMC 國際研討會：新生兒脊髓性肌萎縮症篩查，2019年5月10日至12日，荷蘭霍夫多普。Dangouloff, T.、Burghes, A.、Tizzano, E. F. 等人。2020年，《神經肌肉疾病：NMD》，30(1)，93–103。
22. 脊髓性肌萎縮症的延遲診斷：系統文獻綜述。Lin, C. W.、Kalb, S. J. 與 Yeh, W. S.。2015年，《小兒神經學》，53(4)，293–300。
23. 一年的新生兒 SMA 篩查——德國試點專案的結果。Vill, K.、Kölbel, H.、Schwartz, O. 等人。2019年，《神經肌肉疾病雜誌》，6(4)，503–515。
24. 兒童脊髓性肌萎縮症家庭診斷經驗的混合方法探討。Lawton, S.、Hickerton, C.、Archibald, A. D. 等人。2015年，《歐洲人類遺傳學雜誌：EJHG》，23(5)，575–580。
25. 脊髓性肌萎縮症新生兒和攜帶者篩查。Prior, T. W.、Snyder, P. J.、Rink, B. D. 等人。2010年，《美國醫學遺傳學雜誌》。A 部分，152A(7)，1608–1616。
26. 紐約州以人群為基礎的新生兒脊髓性肌萎縮症篩查的試點研究。Kraszewski, J. N.、Kay, D. M.、Stevens, C. F. 等人。2018年，《醫學遺傳學》：美國醫學遺傳學學院官方期刊，20(6)，608–613。
27. 透過新生兒篩查進行脊髓性肌萎縮症症狀前診斷。Chien, Y. H.、Chiang, S. C.、Weng, W. C. 等人。2017年，《兒科學雜誌》，190，124–129.e1。
28. 新生兒脊髓性肌萎縮症篩查的實施：澳大利亞經驗。Kariyawasam, D.、Russell, J. S.、Wiley, V. 等人。2020年，《醫學遺傳學》：美國醫學遺傳學學院官方期刊，22(3)，557–565。
29. 基於人群的新生兒篩查的實施表明脊髓性肌萎縮症的發生率較低。Kay, D. M.、Stevens, C. F.、Parker, A. 等人。2020年，《醫學遺傳學》：美國醫學遺傳學學院官方期刊，22(8)，1296–1302。
30. 脊髓性肌萎縮症患者 CMAP 隨症狀發作和治療期間的變化：新生兒篩查經驗總結。Weng, W. C.、Hsu, Y. K.、Chang, F. M. 等人。2020年，《醫學遺傳學》：美國醫學遺傳學學院官方期刊，23(2)，415–420。
31. 比利時南部新生兒 SMA 篩查。Boemer, F.、Caberg, J. H.、Dideberg, V. 等人。2019年，《神經肌肉疾病：NMD》，29(5)，43–349。
32. 使用 DNA 質譜法在中國進行新生兒脊髓性肌萎縮症篩查。Lin, Y.、Lin, C. H.、Yin, X. 等人。2019年，《基因學前沿》，10，1255。

33. 英國新生兒脊髓性肌萎縮症基因篩查：大眾觀點。Boardman F. K.、Sadler C, Young PJ。2018年，《分子遺傳學與基因組醫學》，6(1)，99–108。
34. 損傷經歷、對遺傳篩查的認同和態度：脊髓性肌萎縮症患者的觀點。Boardman, F. K.、Young, P. J. 與 Griffiths, F. E.。2018年，《遺傳諮詢雜誌》，27(1)，69–84。
35. 新生兒脊髓性肌萎縮症篩查：受影響家庭和成年人的觀點。Boardman, F. K.、Young, P. J. 與 Griffiths, F. E.。2017年，《美國醫學遺傳學雜誌》。A部分，173(6)，1546–1561。
36. 新治療時代脊髓性肌萎縮症的遺傳諮詢觀點：早期症狀前干預和未成年人測試。Serra-Juhe, C. 與 Tizzano, E. F.。2019年，《歐洲人類遺傳學雜誌：EJHG》，27(12), 1774–1782。
37. 請求診斷與管理脊髓性肌萎縮症：第1部分：診斷、康復、矯形和營養護理建議。Mercuri, E.、Finkel, R. S.、Muntoni, F. 等人。2018年，《神經肌肉疾病：NMD》，28(2)，103–115。
38. 脊髓性肌萎縮症的診斷與管理：第2部分：肺部和急症護理；藥物、補充劑和免疫接種；其他器官系統；以及倫理方面。Finkel, R. S.、Mercuri, E.、Meyer, O. H. 等人。2018年，《神經肌肉疾病：NMD》，28(3)，197–207。
39. 嬰兒期發病脊髓性肌萎縮症的自然史。Kolb, S. J.、Coffey, C. S.、Yankey, J. W. 等人。2017年，《神經病學年鑒》，82(6)，883–891。
40. I型脊髓性肌萎縮症的觀察性研究及其臨床試驗意義。Finkel, R. S.、McDermott, M. P.、Kaufmann, P. 等人。2014年，《神經病學》，83(9)，810–817。
41. 針對透過新生兒篩查診斷為攜帶4拷貝SMN2之脊髓性肌萎縮症患兒的治療修訂建議。Glascocock, J.、Sampson, J.、Connolly, A.M. 等人。2020年，《神經肌肉疾病雜誌》，7(2)，97–100。
42. 德國脊髓性肌萎縮症的疾病負擔。Klug, C.、Schreiber-Katz, O.、Thiele, S. 等人。2016年，《Orphanet 罕見疾病期刊》，11(1)，58。
43. 西班牙脊髓性肌萎縮症 (SMA) 患者的社會/經濟成本和健康相關生活品質。López-Bastida, J.、Peña-Longobardo, L. M.、Aranda-Reneo, I. 等人。2017年，《Orphanet 罕見疾病期刊》，12(1)，141。
44. 脊髓性肌萎縮症的經濟影響與健康相關生活品質。跨歐洲分析。Peña-Longobardo, L. M.、Aranda-Reneo, I.、Oliva-Moreno, J. 等人。2020年，《國際環境研究與公共衛生雜誌》，17(16)，5640。
45. 21世紀美國新生兒篩查政策困境。Therrell BL.。2001年，《分子遺傳學與代謝》，74(1-2)，64–74。
46. 歐盟應積極刺激和協調新生兒篩查倡議。Loeber, J. G.。2018年，《國際新生兒篩查雜誌》，4(4)，32。
47. 關於歐盟成員國、候選國和潛在候選國以及歐洲自由貿易聯盟 (EFTA) 國家新生兒罕見疾病篩查實踐的簡短報告執行摘要。Burgard, P.、Cornel, M.C.、Di Filippo 等人。2011年，<http://www.isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2016/06/Summary20111018.pdf>。

48. 歐洲新生兒篩查；專家意見文件。Cornel, M.C.、Rigter, T.、Weinreich, S.S. 等人。2011 年，<https://www.isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2018/11/Expert-opinion-document-on-NBS-FINAL.pdf>。
49. 重新審視歐洲新生兒篩查；針對 2010 年以來的現狀和發展的 ISNS 觀點。Loeber, J. G.、Platis, D.、Zetterström, R. H. 等人。2021 年，《國際新生兒篩查雜誌》，7(1)，15。
50. 告知父母新生兒篩查資訊：一項歐洲比較研究。Ijzebrink, A.、van Dijk, T.、Franková, V. 等人。2021 年，《國際新生兒篩查雜誌》，7(1)，13。
51. 新生兒篩查專案用濾紙采血；經批准標準——第六版。CLSI。2013，CLSI 文件 NBS01-A6。臨床和實驗室標準協會。
52. 利用多重即時 PCR 同時篩查脊髓性肌萎縮症和嚴重聯合免疫缺陷的新生兒血斑篩查試驗。Taylor, J. L.、Lee, F. K.、Yazdanpanah, G. K. 等人。2015 年，《臨床化學》，61(2)，412–419。
53. 對使用液體微珠陣列進行新生兒脊髓性肌萎縮症篩查的評價。Pyatt, R. E.、Mihal, D. C. 與 Prior, T. W.。2007 年，《臨床化學》，53(11)，1879–1885。
54. 透過校準短擴增子熔解譜進行新生兒脊髓性肌萎縮症篩查。Dobrowolski, S. F.、Pham, H. T.、Downes, F. P. 等人。2012 年，《臨床化學》，58(6)，1033–1039。
55. 使用濾紙幹血斑進行 SMA 篩查系統：COP-PCR 在 SMN1 缺失檢測中的應用。Kato, N.、Sa'Adah, N.、Ar Rochmah, M. 等人。2015 年，《神戶醫學科學雜誌》，60(4)，E78–E85。
56. 一種直接使用幹血斑進行的創新 SMA 篩查方法。Vandermeulen, C.、Giltay, A.、Detemmerman, L.。2020 年，6。《國際新生兒篩查雜誌》，<https://www.mdpi.com/2409-515X/6/1/12/htm>。
57. 建立一種用於新生兒 SCID、SMA 和 XLA 篩查的多重即時 PCR 鑒定。Gutierrez-Mateo, C.、Timonen, A.、Vaahtera, K. 等人。2019 年，《國際新生兒篩查雜誌》，5(4)，39。
58. 適用於新生兒脊髓性肌萎縮症篩查、攜帶者狀態及評估的多重微滴數位 PCR 方法。Vidal-Folch, N.、Gavrilov, D.、Raymond, K. 等人。2018 年，《臨床化學》，64(12)，1753–1761。
59. 歐洲關於脊髓性肌萎縮症基因替代療法的特別共識聲明。Kirschner, J.、Butoianu, N.、Goemans, N. 等人。2020 年，《歐洲兒科神經病學雜誌：EJPN》：歐洲兒科神經病學學會官方期刊，28，38–43。
60. 新生兒脊髓性肌萎縮症篩查及症狀前診斷進展。Jędrzejowska, M.。2020 年，《退行性神經和神經肌肉疾病》，10，39–47。
61. 美國醫學遺傳學學院新生兒篩查專家組。新生兒篩查：向統一篩查面板與系統的方向發展。ACMG。2006，《遺傳醫學》；8（增刊 1）：1S-252S。
62. 全基因組測序和新生兒篩查。Botkin, J. R. 與 Rothwell, E.。2016 年，《當前基因醫學報告》，4(1)，1–6。
63. SMN1 陰性近端脊髓性肌萎縮症的臨床和遺傳多樣性。Peeters, K.、Chamova, T. 與 Jordanova, A.。2014 年，《大腦》：神經病學雜誌，137（第 11 部分），2879–2896。

64. 藥物經濟學：NICE 的決策制定方法。Rawlins, M.、Barnett, D. 與 Stevens, A.。2010年，《英國臨床藥理學雜誌》，70(3)，346–349。
65. 確定治療超罕見疾病之醫療技術的價值：一項共識聲明。Schlander, M.、Garattini, S.、Kolominsky-Rabas, P. 等人。2016年，《市場准入與衛生政策雜誌》，4，10.3402/jmahp.v4.33039。
66. 付款人是否重視罕見性？歐洲疾病罕見性與孤兒藥價格關係分析。Medic, G.、Korchagina, D.、Young, K. E. 等人。2017年，《市場准入與衛生政策雜誌》，5(1)，1299665。
67. 英國新生兒嚴重聯合免疫缺陷病篩查的成本效益分析。Bessey, A.、Chilcott, J.、Leaviss, J. 等人。2019年，《國際新生兒篩查雜誌》，5(3)，28。
68. 根據現實生活資料確定新生兒囊性纖維化篩查的成本效益。van der Ploeg, C. P.、van den Akker-van Marle, M. E.、Vernooij-van Langen, A. M. 等人。2015年《囊性纖維化雜誌》：歐洲囊性纖維化學會的官方雜誌，14(2)，194–202。
69. 新生兒嚴重聯合免疫缺陷病篩查的成本效益。van der Ploeg, C. P.、Blom, M.、Bredius, R.G.M. 等人。2019年，《歐洲兒科學雜誌》，178(5)，721–729。
70. 國家新生兒生物素酶缺乏症篩查專案的成本效益分析。Vallejo-Torres, L.、Castilla, I.、Couce, M. L. 等人。2015年，《兒科學》，136(2)，e424–e432。
71. nusinersen 和全民新生兒脊髓性肌萎縮症篩查的成本效益。Jalali, A.、Rothwell, E.、Botkin, J. R. 等人。2020年，《兒科學雜誌》，227，274–280.e2。
72. 透過新生兒篩查診斷為攜帶4個SMN2拷貝之脊髓性肌萎縮症嬰兒——機會還是負擔？Müller-Felber, W.、Vill, K.、Schwartz, O. 等人。2020年，《神經肌肉疾病雜誌》，7(2)，109–117。
73. <https://www.g-ba.de/presse/pressemittelungen-meldungen/919/>。GBA。2020年。
74. 全球新生兒脊髓性肌萎縮症篩查專案：我們的立足點及方向。Dangouloff, T.、Vrščaj, E.、Servais, L.。2021年，《神經肌肉疾病：NMD》，31(6)，574–582頁。
75. <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/07/23/neonatal-screening-for-spinal-muscular-atrophy>。荷蘭衛生委員會。2019年。
76. 新生兒脊髓性肌萎縮症篩查新系統：日本試點研究。Shinohara, M.、Niba, E.、Wijaya, Y. 等人。2019年，《國際新生兒篩查雜誌》，5(4)，41。

12 術語縮寫

BSC	最佳支援護理
CDC	疾病控制與預防中心
CE	成本效益
CF	囊性纖維化
CHOP-INTEND	費城兒童醫院嬰兒神經肌肉疾病測試評分
COP-PCR	競爭性寡核苷酸起始法
DBS	幹血斑
ddPCR	微滴式數位聚合酶鏈式反應
DMT	疾病緩解療法
ESE	外顯子剪接增強子
ESS	外顯子剪接沉默子
GDP	國內生產總值
HCPs	醫療保健專業人員
HINE	哈默史密斯嬰兒神經學檢查
HRMA	高解析度 DNA 解鏈分析
HTA	健康技術評估
IQWIG	醫療保健品質和效率研究所（德國）
LAMP	環介導等溫擴增
MLPA	多重連接探針擴增
mRNA	信使核糖核酸
NBS	新生兒篩查
NSQAP	新生兒篩查品質保證計劃
PCR	聚合酶鏈式反應
QALYs	品質調整生命年
qPCR	定量即時聚合酶鏈反應
SCID	嚴重聯合免疫缺陷病
SMA	脊髓性肌萎縮症
SMN	運動神經元存活基因
snRNP	小核核糖核蛋白
WTP	支付意願
XLA	X 連鎖無球蛋白血症

13 致謝

來自 SMA Europe e.v. (Marie-Christine Ouillade 、 Kacper Rucinski 與 Vanessa Christie-Brown) 、 TREAT-NMD 、 EURORDIS 和 admedicum Business for Patients 的志願者提供了實物捐贈。來自 SMA UK 的 Liz Ryburn 審閱了該白皮書。

Raquel Yahyaoui 博士、Cornelis Boersma 博士與 Maarten Postma 博士慷慨地提供了額外專家意見。

感謝 Nathalie Goemans 博士、Wolfgang Müller-Felber 博士、Laurent Servais 博士、Eduardo Tizzano 博士、Danilo Francesco Tiziano 博士、Olga Germanenko 與 Marie-Christine Ouillade 參加圓桌會議，會議催生了第 5.8 章「對於治療對象有一個商定的政策」中所載的文本。

本白皮書由第三章中提及公司資助。

特別感謝指導委員會的成員，他們在自願的基礎上定期開會，確保了白皮書的成功。

14 利益衝突聲明

關於利益衝突的聲明由所有作者收集並存檔。