

INFORME

Febrer - 2020

Avaluació del cribratge neonatal de l'atròfia muscular espinal



L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat de dret públic adscrita al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya que actua al servei de les polítiques públiques. L'AQuAS té la missió de generar coneixement rellevant mitjançant l'avaluació i l'anàlisi de dades per a la presa de decisions amb la finalitat de contribuir a la millora de la salut de la ciutadania i la sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del grup Reference site "quatre estrelles" de l'European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing de la Comissió Europea, del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) i és Unitat Associada a INGENIO (CSIC-UPV). L'any 2019 AQuAS ha estat reconeguda amb la medalla Josep Trueta al mèrit sanitari per part del Govern de la Generalitat de Catalunya.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Blanco L, Espallargues M, Pons JMV. Cribratge neonatal de l'atròfia muscular espinal. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.
Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2020, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, febrer 2020
Correcció: Àrea de comunicació



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional. La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.cat>



Avaluació del cribratge neonatal de l'atròfia muscular espinal

Autoria

Lídia Blanco

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.

Mireia Espallargues

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Joan MV Pons

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Revisió externa

Judit García

Cap de Secció d'Errors Congènits del Metabolisme. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB). Hospital Clínic de Barcelona.

Mercè Obach

Gerència del Medicament. Àrea Assistencial Salut. Servei Català de la Salut.

Eduardo Tizzano

Director de l'Àrea Genètica Clínica i Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

| Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document.



Índex

Resum	6
Resumen	10
English abstract	14
Justificant i finalitat de l'avaluació	18
Introducció	19
Descripció de la població diana i la seva condició	19
Inclusió de l'atròfia muscular espinal al cribratge neonatal	20
Objectius.....	23
Metodologia.....	24
Resultats.....	25
Malaltia.....	25
Prova inicial de cribratge	28
Diagnòstic de confirmació i tractament.....	29
Programa de cribratge.....	32
Discussió i conclusions.....	35
Malaltia.....	35
Prova de cribratge	35
Diagnòstic de confirmació i tractament.....	36
Programa de cribratge.....	39
Recomanacions.....	43
Bibliografia.....	44



Índex de taules

Taula 1	
Beneficis i riscos del cribratge neonatal de l'atròfia muscular espinal	22
Taula 2	
Classificació dels tipus d'atròfia muscular espinal segons els criteris clínics.....	26
Taula 3	
Correlació entre el genotip i el fenotip de l'atròfia muscular espinal	27
Taula 4	
Compliment dels requisits per la implantació de l'atròfia muscular espinal dins d'un programa de cribratge poblacional	41

Resum

Els programes de cribratge neonatal tenen la finalitat d'identificar malalties genètiques i/o endocrino-metabòliques en nounats. El fet d'identificar la malaltia durant l'etapa presintomàtica permet la seva detecció precoç, oferint la possibilitat d'iniciar de manera primerenca el tractament i l'atenció integral del pacient. D'aquesta manera, es podria reduir la morbiditat, les discapacitats associades i la mortalitat. Previ a la implementació d'un cribratge, és necessari avaluar diferents aspectes clau relacionats amb la malaltia, la prova de detecció, el diagnòstic confirmatori, el tractament i el programa dins del qual s'inclouran les malalties a detectar. També és important disposar d'unes unitats d'expertesa clínica pel maneig dels pacients amb aquesta patologia, que incloguin un equip multidisciplinari de professionals i els recursos necessaris per realitzar el diagnòstic, el tractament, el seguiment dels pacients i l'assessorament familiar.

A Catalunya es troba implementat un programa de cribratge neonatal que dona cobertura a tota la població i, actualment, inclou 24 malalties minoritàries. En aquest context, diferents membres de la comunitat científica han suggerit la inclusió d'una nova malaltia: l'atròfia muscular espinal (AME). L'AME és una malaltia neuromuscular d'origen genètic que es caracteritza principalment per la degeneració de les neurones motores de la medulla espinal. Els nadons afectats presenten debilitat i atròfia progressiva dels grups musculars. Així doncs, hi pot haver afectació dels músculs respiratoris intercostals que donaria lloc a complicacions respiratòries greus, que poden causar la mort del o la pacient. L'AME és un trastorn autosòmic recessiu causat per una alteració genètica del gen *Survival motor neuron* (SMN1) que afecta a un cas entre 6.000 i 20.000 persones, en funció de la població d'origen. Tots els pacients, però, presenten d'una a diverses còpies d'un gen complementari conegut com SMN2, que fa que els pacients sobrevisquin malgrat que no evita l'aparició de la malaltia. L'AME es classifica en tres tipus principals, d'acord amb l'edat d'aparició dels símptomes i les fites motores aconseguides. Els pacients tipus I no aconsegueixen seure, els tipus II no poden arribar a caminar i els tipus III caminen, encara que un elevat percentatge perd la capacitat de deambular de manera independent al llarg de la seva vida. S'ha descrit una correlació entre els tipus d'AME i el nombre de còpies del gen SMN2, tot i que no és absoluta.

Actualment no hi ha un tractament curatiu per l'AME. No obstant això, l'any 2017 es va autoritzar a Europa la comercialització de nusinersen, un medicament indicat pels pacients amb AME. Recentment, la Food and Drug Administration dels Estats Units ha autoritzat un medicament de teràpia gènica indicat pels pacients amb AME de menys de dos anys d'edat. Ambdues teràpies farmacològiques han demostrat, en assaigs clínics pivots, millorar els símptomes dels afectats i la supervivència lliure d'esdeveniments durant un període de seguiment de dos anys per la teràpia gènica i de tres anys pel nusinersen. L'autorització de tractaments farmacològics específics

ha afavorit, en part, la proposta d'inclusió de l'AME dins d'un programa de cribratge. De fet, al 2018 el *Recommended Uniform Screening Panel* (RUSP) del *Department of Health and Human Services* dels Estats Units va oficialitzar la recomanació d'incloure l'AME al programa de detecció precoç neonatal. Algunes regions de països europeus com Alemanya, Bèlgica o Itàlia l'han implementat recentment en forma pilot. Per aquests motius, es considera important valorar la inclusió de l'AME dins d'un programa de cribratge neonatal en base a l'evidència sobre la seva eficàcia, efectivitat, eficiència i seguretat, així com els requisits o principis establerts per implementar cribratges genètics i programes de cribratge en general.

La revisió exhaustiva de l'evidència disponible sobre el cribratge neonatal de l'AME permet concloure que la seva inclusió en el programa de cribratge podria ser rellevant per detectar precoçment els casos i afavorir l'inici de les teràpies de suport, el tractament farmacològic i l'assessorament familiar. Tot i això, s'ha de tenir en compte que les evidències sobre l'impacte del cribratge neonatal de l'AME en els resultats en salut dels pacients inclosos són escasses. A més, avui en dia no es disposa de dades robustes sobre l'efectivitat i la seguretat del nusinersen ni de l'onasemnogene abeparovec (teràpia gènica) a llarg termini. Les incerteses en relació amb el tractament farmacològic disponible són moltes i importants, la qual cosa fa difícil tenir un pronòstic clar d'aquests pacients i establir criteris clars d'indicació del tractament, detectar pacients responsius abans d'iniciar-lo, saber quins són els beneficis i riscos a mig i llarg termini, així com poder minimitzar el potencial sobretractament).

Tot i que el cost d'afegir la prova genètica de detecció de la malaltia a l'actual programa de cribratge neonatal de Catalunya no seria elevat, manca informació sobre el cost-efectivitat i el possible impacte econòmic donat l'elevat cost del tractament farmacològic, i les incerteses relacionades amb els pacients susceptibles de rebre tractament i el risc de generar discapacitat prolongada, principalment pels pacients amb AME tipus I. En resum, l'evidència sobre l'efectivitat clínica i el cost-efectivitat del cribratge neonatal de l'AME és limitada. Es recomana estudiar la introducció de l'AME dins del programa poblacional de cribratge neonatal mitjançant una prova pilot, per tal de poder avaluar tant els beneficis i riscos del programa, com el seu cost-efectivitat. Per altra banda, se suggereix estudiar la seva acceptació per part de la població general, tenint en compte l'opinió dels familiars dels afectats i els pacients d'edat adulta.

Compliment dels requisits per la implantació de l'atròfia muscular espinal dins d'un programa de cribatge poblacional

Aspecte clau	Requisit	Resposta
Malaltia	És la malaltia un problema de salut rellevant?	Sí
	La malaltia presenta uns criteris de diagnòstic ben definits?	Sí
	Està descrita la història natural de la malaltia?	Sí
	Hi ha un període de latència presimptomàtic detectable en més del 80 % dels casos?	Poc clar. L'evidència és limitada per determinar que el període de latència es detecta en > 80 % dels afectats.
	Es troben descrites les mesures de prevenció primària implantades?	Sí
Prova de cribatge	Existeix una prova inicial de cribatge simple i segura?	Sí
	És una prova validada, factible i eficient?	Sí
	Es disposa de dades preliminars sobre l'acceptabilitat de la prova de cribatge en la població diana?	Poc clar. Les dades sobre la seva acceptabilitat són anteriors a l'aprovació del nusinersen i l'onasemnogene abeparovec (teràpia gènica).
	Són explícits els criteris per seleccionar les mutacions a detectar?	Sí
Diagnòstic de confirmació i tractament	Existeix un acord en base a l'evidència científica sobre el procés de diagnòstic dels resultats positius a la prova de cribatge i el tractament de les persones amb diagnòstic definitiu?	Poc clar. El procés diagnòstic és clar però l'evidència sobre el maneig dels pacients amb cribatge positiu fins al seu tractament és limitada. Es desconeix quin seria el maneig dels pacients positius no candidats a rebre tractament farmacològic.
	Es disposa d'una intervenció preventiva o terapèutica efectiva que millori el pronòstic de la malaltia quant a supervivència i/o qualitat de vida, i que sigui més eficaç si s'aplica durant l'etapa presimptomàtica?	Poc clar. No hi ha evidències de qualitat sobre eficàcia, efectivitat, eficiència ni seguretat del nusinersen ni de l'onasemnogene abeparovec (teràpia gènica) a llarg termini.
	Quina és l'atenció sanitària habitual que s'ofereix a aquest problema de salut?	Poc clar. L'evidència sobre el maneig dels pacients amb AME i l'assistència sanitària que reben és insuficient o molt limitada en la literatura.
Programa de cribatge	Hi ha evidència científica de qualitat suficient sobre l'eficàcia del cribatge quant a reducció de la mortalitat i morbiditat?	Poc clar. Les dades presentades dels estudis pilot en altres països són favorables, però l'evidència quant a una possible reducció de la morbiditat i la mortalitat és escassa.

Aspecte clau	Requisit	Resposta
	Els beneficis esperats superen els riscos potencials?	Poc clar. Les dades dels estudis pilot suggereixen beneficis del programa, però l'evidència sobre els riscos és limitada.
	Està descrita la població diana?	Sí
	Es disposa d'una avaluació econòmica del programa?	No
	El programa complet és acceptable des d'un punt de vista sanitari, social i ètic?	Poc clar. El programa de cribratge implementat a Catalunya compleix aquest requisit. No obstant, no hi ha evidència sobre quina seria la seva acceptabilitat en incloure l'AME.
	Els resultats finals del programa estan ben definits i són mesurables?	No. Encara no existeix un programa de cribratge neonatal de l'AME a Catalunya i, per tant, no es disposa de resultats.
	És el programa factible dins del Sistema Nacional de Salut o del cribratge neonatal a Catalunya?	Poc clar. Es requereix estudiar el balanç cost-efectivitat i el cost-oportunitat del programa prèviament a la seva implementació.

Resumen

Los programas de cribado neonatal tienen la finalidad de identificar enfermedades genéticas y/o endocrino-metabólicas en recién nacidos. El hecho de identificar una enfermedad durante la etapa presintomática permite su detección precoz, ofreciendo la posibilidad de iniciar de manera anticipada el tratamiento y la atención integral del paciente. De esta manera, se podría reducir la morbilidad, las discapacidades asociadas y la mortalidad. Previamente a la implementación de un cribado, es necesario evaluar diferentes aspectos clave relacionados con la enfermedad, la prueba de detección, el diagnóstico de confirmación, el tratamiento y el programa dentro del cual se incluirán las enfermedades a detectar. También es importante disponer de unas unidades de experiencia clínica para el manejo de los pacientes con esta patología, que incluyan un equipo multidisciplinar de profesionales y los recursos necesarios para realizar el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento de los pacientes y el asesoramiento familiar.

En Cataluña se encuentra implementado un programa de cribado neonatal que da cobertura a toda la población y, actualmente, incluye 24 enfermedades minoritarias. En este contexto, diferentes miembros de la comunidad científica han sugerido la inclusión de una nueva enfermedad: la atrofia muscular espinal (AME). La AME es una enfermedad neuromuscular de origen genético que se caracteriza principalmente por la degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal. Los bebés afectados presentan debilidad y atrofia progresiva de los grupos musculares. Así pues, puede haber una afectación de los músculos respiratorios intercostales que daría lugar a complicaciones respiratorias graves, que pueden causar la muerte del o la paciente. La AME es un trastorno autosómico recesivo a causa de una alteración genética del gen *Survival motor neuron* (SMN1) que afecta a un caso entre 6.000 y 20.000 personas, en función de la población de origen. Aun así, todos los pacientes presentan de una a diversas copias de un gen complementario conocido como SMN2 que hace que los pacientes sobrevivan, aunque no evita la aparición de la enfermedad. La AME se clasifica en tres tipos principales, de acuerdo con la edad de aparición de los síntomas y los hitos motores conseguidos. Los pacientes tipo I no consiguen sentarse, los tipos II no pueden llegar a caminar y los tipos III caminan, aunque un elevado porcentaje pierde la capacidad de deambular de manera independiente a lo largo de su vida. Se ha descrito una correlación entre el tipo de AME y el número de copias del gen SMN2, aunque ésta no es absoluta.

Actualmente no hay un tratamiento curativo para la AME. Sin embargo, en el año 2017 se autorizó en Europa la comercialización de nusinersen, un medicamento indicado para pacientes con AME. Recientemente, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos ha autorizado un medicamento de terapia génica indicado para pacientes con AME de menos de dos años de edad. Las dos terapias

farmacológicas han demostrado, en ensayos clínicos pivotaes, mejorar los síntomas de los afectados y la supervivencia libre de eventos durante un periodo de seguimiento de dos años para la terapia génica y de tres años para nusinersen. Concretamente, la autorización de tratamientos farmacológicos específicos ha favorecido, en parte, la propuesta de inclusión de la AME dentro de un programa de cribado. De hecho, en 2018 el *Recommended Uniform Screening Panel* (RUSP) del Department of Health and Human Services de los Estados Unidos oficializó la recomendación de incluir la AME en un programa de detección precoz neonatal. Algunas regiones de países europeos como Alemania, Bélgica o Italia lo han implementado recientemente de forma piloto. Por estos motivos, se considera importante valorar la inclusión de la AME dentro de un programa de cribado neonatal en base a la evidencia sobre su eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad, así como en los requisitos o principios establecidos para implementar cribados genéticos y programas de cribado en general.

La revisión exhaustiva de la evidencia disponible sobre el cribado neonatal de la AME permite concluir que su inclusión en el programa de cribado podría ser relevante para detectar precozmente los casos y favorecer el inicio de las terapias de soporte, el tratamiento farmacológico y el asesoramiento familiar. Aun así, se debe tener en cuenta que las evidencias sobre el impacto del cribado neonatal de la AME en los resultados en salud de los pacientes incluidos son escasos. Además, hoy en día no se dispone de datos robustos sobre la efectividad y la seguridad del nusinersen ni del onasemnogene abeparovec (terapia génica) a largo plazo. Las incertezas en relación con el tratamiento farmacológico disponible son muchas e importantes, lo que dificulta tener un pronóstico claro en estos pacientes, establecer criterios claros de indicación del tratamiento, detectar pacientes responsivos antes de iniciarlo, conocer cuáles son los beneficios y los riesgos a medio y a corto plazo, así como minimizar el potencial sobretratamiento.

A pesar de que el coste de añadir la prueba genética de detección de la enfermedad en el actual programa de cribado neonatal de Catalunya no sería elevado, se necesita de información sobre el coste-efectividad y el posible impacto económico dado el elevado coste del tratamiento farmacológico, y las incertezas relacionadas con los pacientes susceptibles de recibir tratamiento y el riesgo de generar discapacidad prolongada, principalmente en los pacientes con AME tipo I. En resumen, la evidencia sobre la efectividad clínica y el coste-efectividad del cribado neonatal de la AME es limitada. Se recomienda estudiar la introducción de la AME dentro de un programa poblacional de cribado neonatal mediante una prueba piloto, con tal de poder evaluar tanto los beneficios como los riesgos del programa, así como su coste-efectividad. Por otro lado, se sugiere estudiar su aceptación por parte de la población general, teniendo en cuenta la opinión de los familiares de los afectados y los pacientes de edad adulta.

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de la atrofia muscular espinal dentro de un programa de cribado poblacional

Aspecto clave	Requisito	Respuesta
Enfermedad	¿Es la enfermedad un problema de salud relevante?	Sí
	¿La enfermedad presenta unos criterios de diagnóstico bien definidos?	Sí
	¿Está descrita la historia natural de la enfermedad?	Sí
	¿Hay un periodo de latencia presintomático detectable en más del 80 % de los casos?	Poco claro. La evidencia es limitada para determinar que el periodo de latencia se detecta en > 80 % de los afectados.
	¿Se encuentran descritas las medidas de prevención primaria implementadas?	Sí
Prueba de cribado	¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	Sí
	¿Es una prueba validada, factible y eficiente?	Sí
	¿Se dispone de datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	Poco claro. Los datos sobre su aceptabilidad son anteriores a la aprobación de nusinersen y onasemnogene abeparovec (terapia génica).
	¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a detectar?	Sí
Diagnóstico de confirmación y tratamiento	¿Existe un acuerdo en base a la evidencia científica sobre el proceso de diagnóstico de los resultados positivos de la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo?	Poco claro. El proceso diagnóstico es claro pero la evidencia sobre el manejo de los pacientes con cribado positivo hasta su tratamiento es limitada. Se desconoce cuál será el manejo de los pacientes positivos no candidatos a recibir tratamiento farmacológico.
	¿Se dispone de una intervención preventiva o terapéutica efectiva que mejore el pronóstico de la enfermedad en cuanto a supervivencia y/o calidad de vida, y que sea más eficaz si se aplica durante la etapa presintomática?	Poco claro. No hay evidencias de calidad sobre eficacia, efectividad, eficiencia ni seguridad de nusinersen ni de onasemnogene abeparovec (terapia génica) a largo plazo.
	¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud?	Poco claro. La evidencia sobre el manejo de los pacientes con AME y la asistencia sanitaria que reciben es insuficiente o muy limitada en la literatura.
Programa de cribado	¿Hay evidencia científica de calidad suficiente sobre la eficacia del cribado en cuanto a la reducción de la mortalidad y la morbilidad?	Poco claro. Los datos presentados de los estudios piloto en otros países son favorables, pero la evidencia en cuanto a una posible reducción de la morbilidad y la mortalidad es escasa.

Aspecte clau	Requisit	Resposta
	¿Los beneficios esperados superan los riesgos potenciales?	Poco claro. Los datos de los estudios piloto sugieren beneficios del programa, pero la evidencia sobre los riesgos es limitada.
	¿Está descrita la población diana?	Sí
	¿Se dispone de una evaluación económica del programa?	No
	El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	Poco claro. El programa de cribado implementado en Cataluña cumple este requisito. Sin embargo, no hay evidencias sobre cuál sería su aceptabilidad en incluir la AME.
	¿Los resultados finales del programa están bien definidos y son medibles?	No. Todavía no existe un programa de cribado neonatal de la AME en Cataluña y, por lo tanto, no se dispone de resultados.
	¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud o del cribado neonatal en Cataluña?	Poco claro. Se requiere estudiar el balance coste-efectividad y coste-oportunidad del programa previamente a su implementación.

English abstract

The newborn screening programs aim to identify genetic and/or endocrine-metabolic diseases in newborn babies. The fact of identifying the disease during the presymptomatic stage allows its early detection, offering the possibility of initiating treatment and comprehensive patient care in advance. In this way, morbidity, associated disabilities, and mortality could be reduced. Prior to the implementation of a screening, it is necessary to evaluate different key aspects related to the disease, the screening test, the confirmatory diagnosis, the treatment, and the program within which the diseases will be included. It is also important to have some units of clinical experience in the management of patients with this pathology, which include a multidisciplinary team of professionals and the required resources to carry out the diagnosis, the treatment, the patient monitoring, and family counselling.

In Catalonia, a neonatal screening program is implemented and it covers the entire population, including 24 minor diseases. In this context, different members of the scientific community have suggested the inclusion of a new disease: spinal muscular atrophy (SMA). SMA is a neuromuscular disease of genetic origin mainly characterized by the degeneration of the spinal cord motor neurons. Affected babies have weaknesses and progressive atrophy of muscle groups. Thus, some intercostal respiratory muscles affections would lead to severe respiratory complications, which could cause the death of patients. SMA is an autosomal recessive disorder due to a genetic alteration of the Survival motor neuron gene (SMN1) that affects one case between 6,000 and 20,000 people, depending on the origin of the population. Even so, all patients present one to several copies of a complementary gene known as SMN2, which makes patients survive although it does not prevent the onset of the disease. SMA classifies into three main types, according to the age of onset of symptoms and the motor milestones achieved. Type I patients fail to sit down, type II cannot walk, and type III walk, although a high percentage of patients lose their ability to wander independently throughout their lives. A correlation between the type of SMA and the number of copies of the SMN2 gene has been described, even though this is not absolute.

Currently, there is no curative treatment for SMA. However, the marketing of nusinersen was authorized in Europe in 2017, a drug indicated for patients with SMA. Recently, the Food and Drug Administration of the United States has authorized a gene therapy drug indicated for patients with SMA under two years of age. The two pharmacological therapies have demonstrated to improve the symptoms of those affected and event-free survival in pivotal clinical trials during a follow-up period of two years for gene therapy and three years for nusinersen. Therefore, the authorization of specific pharmacological treatments

has favoured, in part, the proposal to include SMA in a screening program. In fact, in 2018, the Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) of the Department of Health and Human Services of the United States formalized the recommendation to include SMA in a neonatal early detection program. Some regions of European countries such as Germany, Belgium or Italy have recently implemented it as a pilot. For these reasons, it is important to assess the inclusion of SMA within a neonatal screening program based on the evidence on its efficacy, effectiveness, efficiency and safety, as well as the requirements or principles established to implement genetic screening and screening programs in general.

The exhaustive review of the available evidence about the neonatal screening of SMA allows us to conclude that its inclusion in a screening program could be relevant to detect early cases and favour the initiation of support therapies, drug treatment and family counselling. Even so, it is important to take into account that the evidence of the impact of neonatal screening of SMA on health outcomes of patients included is scarce. In addition, currently there is a lack of robust data on the effectiveness and safety of nusinersen and onasemnogene abeparovec (gene therapy) in a long term. The uncertainties in relation to the available pharmacological treatment are relevant, which make it difficult to have a clear prognosis of the patients, to establish clear criteria for treatment indication, to detect responsive patients before starting the treatment, to know what the benefits and risks are at medium and long-term, as well as minimizing the potential over-treatment.

Although the cost of adding the genetic test for the detection of the disease in the current neonatal screening program in Catalonia would not be high, there is a need of information on the possible economic impact given the high cost of pharmacological treatment. There are also uncertainties related to patients susceptible to treatment, and the risk of generating prolonged disability, mainly in patients with SMA type I. In summary, the evidence on the clinical effectiveness of neonatal screening of SMA is limited. It is recommended to evaluate the introduction of SMA into a population program of neonatal screening through a pilot study, in order to be able to weigh both the benefits and risks as well as their cost-effectiveness. On the other hand, it is suggested to study their acceptance by the general population, taking into account the opinion of the affected families and the adult patients.

Compliance requirement for the implementation of the spinal muscular atrophy within a population-based screening program

Key aspect	Requirement	Answer
Disease	Is the disease a relevant health problem?	Yes
	Does the disease have well-defined diagnosis criteria?	Yes
	Is the natural history of the disease described?	Yes
	Is there a detectable presymptomatic latency period in more than 80 % of cases?	Unclear. The evidence is limited to determine that the latency period is detected in more than 80 % of cases.
	Are the implemented primary prevention measures described?	Yes
Screening test	Is there an initial simple and safe screening test?	Yes
	Is it a validated, feasible and efficient test?	Yes
	Are preliminary data available on the acceptability of the screening test in the target population?	Unclear. The data about its acceptability are prior to the approval of nusinersen and onasemnogene abeparovec (gene therapy).
	Are the criteria for selecting detectable mutations explicit?	Yes
Diagnosis confirmation and treatment	Is there an agreement based on scientific evidence about the diagnostic process of the positive results of the screening test and the treatment of people with a definitive diagnosis?	Unclear. The diagnosis procedure is clear but the evidence about the management of patients with positive screening results until their treatment is limited. It is unknown what would be the management of positive patients who are not candidates for pharmacological treatment.
	Is there an effective preventive or therapeutic intervention that improves the prognosis of the disease in terms of survival and/or quality of life, and it is more effective if applied during the presymptomatic period?	Unclear. There is no evidence of quality on the efficacy, effectiveness, efficiency and safety of nusinersen onasemnogene abeparovec (gene therapy) in the long-term.
	What is the usual health care offered to this health problem?	Unclear. The evidence on the management of patients with SMA and the healthcare that they receive is insufficient or very scarce in the literature.
Screening program	Is there scientific evidence of sufficient quality on the effectiveness of screening in terms of reducing mortality and morbidity?	Unclear. The data presented from the pilot studies of other countries are favourable, but the evidence regarding a possible reduction in morbidity and mortality is scarce.

Key aspect	Requirement	Answer
	Do the expected benefits outweigh the potential risks?	Unclear. Data from the pilot studies suggest benefits of the program, but the evidence on the risks is limited.
	Is the target population described?	Yes
	Is there an economic evaluation of the program?	No
	Is the completed program acceptable from a sanitary, social and ethical point of view?	Unclear. The screening program implemented in Catalonia meets this requirement. However, there is no evidence on what would be its acceptability in including SMA.
	Are the results of the program well defined and measurable?	No. There is not a screening program of SMA in Catalonia; therefore, there is no data available.
	Is the program feasible within the National Health System or neonatal screening in Catalonia?	Unclear. It is required to study the cost-effectiveness and cost-opportunity balance of the program prior to its implementation.



Justificant i finalitat de l'avaluació

Petició

Aquest informe ha estat desenvolupat per l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, a petició de la Subdirecció General de Promoció de la Salut de la Secretaria de Salut Pública del Departament de Salut per avaluar i aportar recomanacions per la presa de decisions sobre la inclusió de l'atròfia muscular espinal dins del programa de cribratge neonatal.

Introducció

Descripció de la població diana i la seva condició

L'atròfia muscular espinal (AME) és una malaltia neuromuscular hereditària que es caracteritza per la degeneració de les neurones motores de la banya anterior de la medulla espinal i del tronc de l'encèfal. Aquesta neurodegeneració causa debilitat i atròfia progressiva dels grups musculars (1), sense afectació de la funció cognitiva dels pacients (2). L'AME és una malaltia minoritària greu que causa la mort prematura en les formes més greus i un grau elevat de comorbiditat als pacients que arriben a l'edat adulta.

L'AME és un trastorn autosòmic recessiu causat per una alteració del gen *Survival Motor Neuron 1* (SMN1, per les seves sigles en anglès), que es localitza a la regió cromosòmica 5q13 (1). La deleció o mutacions homozigotes del gen SMN1 comporten una deficiència de la proteïna SMN, la qual jugaria un paper important en la síntesi de l'RNA missatger en les neurones motores i, possiblement, en la inhibició de l'apoptosi (3,4), entre altres funcions (5). L'alteració genètica més comuna és l'absència de les dues còpies del gen SMN1, detectable com una deleció en l'exó 7 del cromosoma 5 (6). Per altra banda, s'ha descrit que l'activitat de la proteïna SMN està relacionada també amb el gen *Survival Motor Neuron 2* (SMN2, per les seves sigles en anglès) (7). La pèrdua de proteïna SMN1 podria estar compensada, en part, per la síntesi d'SMN2. Mentre que el gen SMN1 es troba sempre alterat en els pacients amb AME, el gen SMN2 presenta un nombre de còpies variable, concretament d'entre una i cinc còpies, que poden donar lloc a un percentatge de proteïna funcional SMN desconegut (1,8). D'aquesta manera, la gravetat i el pronòstic de la malaltia es podrien trobar inversament relacionats amb el nombre de còpies d'SMN2, observant-se un fenotip més lleu en aquells pacients amb tres còpies o més d'aquest gen (9–12). No obstant això, tot i que no hi ha una correlació absoluta, el nombre de còpies del gen SMN2 s'empra sovint com un factor pronòstic (1).

Les manifestacions clíniques de l'AME varien des de fenotips greus a lleus. Quan el quadre clínic és molt greu, la malaltia es manifesta a partir del naixement o durant les primeres setmanes de vida. Els nadons afectats presenten una disminució dels moviments musculars i no arriben a seure sense suport. De la mateixa manera, hi ha una afectació dels músculs respiratoris intercostals que originen complicacions respiratòries greus que poden donar lloc a un desenllaç fatal (13). L'AME es classifica en tres tipus principals d'acord amb l'edat d'aparició dels símptomes i les pautes motores aconseguides. Els pacients tipus I no arriben a seure, els pacients tipus II no poden caminar i els pacients tipus III, encara que aconseguixen la marxa, un alt percentatge acaba perdent la capacitat de deambular al llarg de la seva vida (14). S'ha suggerit que el temps fins al diagnòstic és essencial, ja que una

identificació precoç de la malaltia comportaria iniciar amb anterioritat tant les mesures de suport com el tractament farmacològic específic per l'AME (15,16).

Inclusió de l'atròfia muscular espinal al cribratge neonatal

El cribratge neonatal es considera una activitat de prevenció secundària de salut pública rellevant en la identificació de malalties genètiques i/o endocrines en nounats. Segons l'Organització Mundial de la Salut, s'ha d'emmarcar dins d'un pla més ampli del control de la malaltia, concretament en un programa que integri tant el procés de cribratge com el diagnòstic i un tractament amb resultats d'eficàcia i seguretat favorables (17). A causa dels avenços de les dues últimes dècades, es va elaborar una adaptació dels criteris de Wilson i Junger a l'era genètica per avaluar els programes de cribratge. Segons aquesta adaptació (18), els objectius del programa s'han d'establir *a priori* i han de respondre a una necessitat reconeguda. La població diana ha d'estar ben definida, amb una evidència suficient que doni suport a la seva efectivitat. Per altra banda, el mateix programa ha d'integrar l'educació, les proves de laboratori, els serveis clínics i l'organització, garantint-ne tant la qualitat com la reducció dels riscos potencials del cribratge. A més, s'ha d'assegurar l'elecció informada, la confidencialitat i el respecte a l'autonomia, contemplant l'equitat i l'accés a tota la població objectiu. L'estratègia per avaluar el programa s'ha de planificar des dels inicis, tenint en compte un clar requeriment ètic. Els beneficis globals del cribratge, incloent-hi els obtinguts per l'inici d'un tractament precoç, han de superar els riscos associats als efectes adversos (EA) de diferent magnitud com poden ser els falsos positius o negatius, les complicacions de les proves diagnòstiques, el sobrediagnòstic i, en conseqüència, el sobretractament (19).

En el nostre context, la participació de la població diana als programes de cribratge neonatal del Sistema Nacional de Salut (SNS) espanyol és superior al 90 % (20), indicant que la seva acceptació és elevada. A Catalunya, es troba implementat un programa de cribratge neonatal des de 1982 (21). Aquesta activitat sanitària es realitza durant els primers dies de vida amb l'objectiu de facilitar l'eliminació o la reducció significativa de la morbiditat, les discapacitats associades o la mortalitat. El programa garanteix l'accés al diagnòstic, al tractament i al seguiment per a qualsevol de les malalties incloses. Avui en dia, el cribratge neonatal que es realitza a Catalunya contempla les set malalties establertes en la cartera de serveis del Sistema Nacional de Salut (22): l'hipotiroïdisme congènit, la fenilcetonúria, la fibrosi quística, la deficiència d'acil-coenzim A-deshidrogenasa de cadena mitja, la deficiència de 3-hidroxiacil-coenzim A-deshidrogenasa de cadena llarga, l'acidúria glutàrica tipus I i l'anèmia de cèl·lules falciformes. Tanmateix, el programa català n'inclou 17 addicionals, sumant un total de 24 malalties minoritàries. La immunodeficiència combinada greu (SCID, per les seves sigles en anglès) és la

malaltia hereditària de més recent incorporació, mentre que es troba pendent d'inclusió el dèficit de biotinidasa durant aquest curs 2019-2020.

En algunes de les malalties minoritàries, els símptomes no apareixen fins a dies o mesos després del naixement. Per aquest motiu, la finalitat d'introduir l'AME dins d'un programa de cribratge neonatal seria identificar la malaltia en l'etapa presimptomàtica (23). Així doncs, es podria realitzar una intervenció terapèutica precoç per prevenir o minimitzar els símptomes de la malaltia i millorar l'estat de salut del pacient, juntament amb el benefici que això suposaria pels seus familiars. S'ha suggerit que les mesures de suport (que engloben les intervencions respiratòries, nutricionals, físiques i ortopèdiques) poden millorar tant els símptomes com la supervivència dels afectats (24,25), sempre i que la malaltia es diagnostiqui de manera precoç, especialment si es realitza amb l'ajuda d'un cribratge (6,26). En aquest context, la recent autorització del nusinersen, el primer fàrmac indicat pel tractament de l'AME, així com la inclusió d'un altre de teràpia gènica dins del programa de medicaments prioritaris de l'Agència Europea del Medicament (EMA, per les seves sigles en anglès) (27), han potenciat, en part, la introducció d'aquesta malaltia al cribratge neonatal.

L'any 2018, el *Recommended Uniform Screening Panel* (RUSP) del Department of Health and Human Services dels Estats Units va oficialitzar la recomanació d'incloure l'AME al programa de detecció precoç neonatal i alguns dels estats el tenen actualment implementat. En l'àmbit europeu, els programes de cribratge en nounats són heterogenis i, fins al moment, no hi ha un clar consens quant a les necessitats relacionades amb la detecció precoç de malalties en aquesta població (28). De fet, hi ha una alta variabilitat entre el nombre de malalties incloses als programes neonatals europeus, des de només una a Finlàndia i fins a 29 malalties a Àustria (29). Avui en dia, l'AME s'ha seleccionat com a programa pilot de cribratge neonatal en diferents regions de països europeus com Bèlgica (30), Itàlia (31) i Alemanya (32,33). A Austràlia també han introduït l'AME dins d'una prova pilot de cribratge neonatal (34). Cal destacar que, com a tota prova de cribratge, la detecció precoç de l'AME presentaria una sèrie de beneficis i riscos que es descriuen a la Taula 1.

Taula 1 Beneficis i riscos del cribatge neonatal de l'atròfia muscular espinal^a

Beneficis	Riscos
Identificació precoç i diagnòstic dels nadons amb AME.	La prova de detecció requereix una mostra de sang, que pot causar dolor.
	Els tipus de problemes que pot causar l'AME poden ser de difícil predicció en base al cribatge i posterior seguiment.
Tractament precoç que podria millorar la funció motora i la supervivència.	Exposició anticipada als possibles riscos del tractament.
	Alguns nadons amb resultat positiu poden no necessitar el tractament de manera immediata.
Més temps per planificar el futur del pacient.	La prova de detecció i el seguiment no sempre poden predir el tipus d'AME d'un nounat. Això podria causar ansietat sobre el futur.
Assessorament i planificació familiar.	Algunes persones poden no voler conèixer els riscos genètics. Algunes famílies no estan disposades a compartir informació sobre la seva salut.

Una altra estratègia de detecció precoç de l'AME podria ser el cribatge prenatal universal. Aquest s'havia plantejat en alguns estudis previs a l'autorització del tractament específic, però la identificació de la malaltia en l'etapa prenatal no va resultar ser cost-efectiva, tenint un impacte favorable només en les poblacions d'alt risc, com els individus amb història familiar d'AME (35). Per altra banda, un altre estudi (36) va concloure que el diagnòstic prenatal era la millor opció per prevenir la recurrència. A més, oferia l'oportunitat de detectar portadors de la malaltia i realitzar una avaluació acurada del risc i un assessorament genètic. Cal destacar que no s'han identificat estudis econòmics que avaluïn el cribatge prenatal conjuntament amb el tractament amb nusinersen ni amb la teràpia gènica.

En el nostre context, membres de la comunitat científica han suggerit la possibilitat d'introduir l'AME dins el programa de cribatge neonatal de Catalunya. La inclusió de l'AME en l'activitat de detecció precoç suposaria un canvi rellevant del programa ja existent, tenint en compte les possibles implicacions tant en l'àmbit d'impacte en salut com de costos (37). Tal com descriu l'EURORDIS *Rare Diseases Europe*, la decisió d'ampliar un programa de cribatge neonatal per incloure noves malalties no s'hauria de fer únicament d'acord amb l'avaluació dels beneficis i riscos per una població en concret o un pacient individual, sinó també per les seves famílies (38). Per exemple, la inclusió de la malaltia hauria de suposar un menor temps per obtenir el diagnòstic i l'inici de les teràpies adjuvants, curatives i/o intervencions precoces que millorin la salut dels afectats. Al mateix temps, hauria d'oferir assessorament genètic als familiars i promoure la participació dels infants afectats en la recerca de noves teràpies.

^a Kemper AR, Lam KK, Comeau AM, Kwon J, Green NS, Ojodu J et al. The Evidence-based Review Group and Committee Representatives for the SMA Evidence Review. *Evidence-based Review of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy (SMA): Final Report (v5.2)*. Rockville; 2018.



Objectius

Avaluar la inclusió de l'atròfia muscular espinal dins d'un programa de cribratge neonatal en base a l'evidència sobre la seva eficàcia, efectivitat i seguretat, així com els requisits o principis establerts per implementar cribratges genètics i programes de cribratge en general.

Metodologia

Es va realitzar una revisió exhaustiva de la literatura mèdica en diferents bases de dades electròniques com MEDLINE (PubMed), SCOPUS i Cochrane Library, així com al registre d'assaigs clínics www.clinicaltrials.gov. Els termes descriptors principals varen ser *spinal muscular atrophy*, *newborn screening* i *early diagnosis*. Per altra banda, es va considerar la possible literatura grisa provinent d'agències o organismes d'avaluació tecnològica mèdica o guies de pràctica clínica elaborades per societats científiques implicades. Tenint en compte l'interès en aspectes relacionats amb el programa de cribratge neonatal a Catalunya, es varen considerar els documents oficials del Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar Social del Gobierno de España i del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya relacionats amb la malaltia d'interès i/o els cribratges poblacionals. A partir d'aquí, es va elaborar un resum descriptiu a partir de l'evidència científica disponible.

Amb la finalitat de donar resposta a l'objectiu de l'informe, es va elaborar una taula amb els diferents aspectes clau relacionats amb la malaltia, la prova de cribratge, el diagnòstic confirmatori i el tractament i el mateix programa en base a un informe de la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) realitzat per avaluar el cribratge neonatal de la SCID (39) i els criteris per l'avaluació dels programes de cribratge (18). En funció de l'evidència, el compliment de cada un dels ítems es va respondre amb "Sí" en cas que l'evidència disponible donés suport al compliment, com a "No" en cas que l'evidència disponible no recolzés el compliment i "Poc clar" en cas que l'evidència disponible no fos suficient per a donar suport a una resposta afirmativa.

Resultats

L'avaluació de la inclusió de l'AME dins d'un programa de detecció precoç en nounats s'ha realitzat segons els requisits establerts en l'adaptació dels principis de Wilson i Junger als cribratges genètics (18), així com en la guia per a la presa de decisions relacionades amb els programes de cribratge elaborada pel Grup de treball de la Ponència de Cribratge de la Comissió de Salut Pública espanyola (37).

Malaltia

Els requisits per a la inclusió d'una malaltia a un programa de cribratge neonatal determinen que ha de representar un problema de salut important, amb la seva epidemiologia ben coneguda i una fase latent inicial que pugui ser identificada.

L'AME, tot i ser una malaltia minoritària, es considera un problema de salut rellevant, ja que és la causa d'origen genètic més comuna de mortalitat infantil (40,41). És, per tant, una malaltia greu que causa la mort prematura en les formes més greus i un alt grau de comorbiditat als pacients que arriben a l'edat adulta. La qualitat de vida dels afectats pateix un deteriorament significatiu, principalment a conseqüència de la pèrdua de salut física, que varia considerablement entre els diferents tipus d'AME (42). La classificació actual de la malaltia es troba definida segons la gravetat dels símptomes, l'edat d'aparició de la seva aparició i l'evolució de la malaltia quant al grau d'assoliment de les fites del desenvolupament (43–45) (Taula 2).

L'epidemiologia de l'AME es troba ben definida, amb una prevalença d'entre 1-2 casos per cada 100.000 persones afectant ambdós sexes per igual (46). La incidència és variable i depèn de l'origen ètnic, sent d'1:7.829 en la població blanca, d'1:8.009 en l'asiàtica, d'1:9.655 en l'índia-asiàtica, d'1:18.808 en la negra i d'1:20.134 en la hispànica (47). Segons les dades obtingudes a través de l'Institut d'Estadística de Catalunya, la taxa de natalitat a Catalunya l'any 2018 va ser de 63.174 nascuts vius (48). Tenint en compte la incidència doncs s'esperen entre sis i set casos per any, dels quals un 80 % serien pacients tipus I i tipus II (al voltant del 50 % i 30 %, respectivament) (49). La freqüència de portadors també varia segons l'origen de la població, sent d'1:45 en la blanca, d'1:48 en l'asiàtica, d'1:77 en la hispànica i d'1:100 en la negra (47,50). Concretament, entre la població espanyola aquesta freqüència és d'1:40 (49), que és similar a la d'altres trastorns autosòmics recessius inclosos ja als programes de cribratge neonatal com la fibrosi quística (51).

Taula 2 Classificació dels tipus d'atròfia muscular espinal segons els criteris clínics^b

Tipus d'AME	
Tipus 0	Inici prenatal de l'AME. Els pacients amb aquest tipus presenten, generalment, una única còpia del gen SMN2. La mort es produeix per una insuficiència respiratòria cap als sis mesos d'edat.
Tipus I	AME infantil o malaltia de Werdnig-Hoffmann. Es manifesta durant el període nouat, abans dels sis mesos de vida. Els pacients tenen dues o tres còpies del gen SMN2 i representen el 60 % dels casos. La malaltia evoluciona de manera ràpida i la majoria dels afectats moren abans dels dos anys d'edat per una insuficiència respiratòria.
Tipus Ia	Debilitat greu des del naixement o període natal, sense aconseguir el control del cap.
Tipus Ib	Aparició dels símptomes durant els dos primers mesos, sense aconseguir el control del cap.
Tipus Ic	S'aconsegueix el control del cap i alguns dels afectats aconseguen seure amb suport.
Tipus II	Malaltia de Dubowitz. Els pacients presenten una menor gravetat que la de tipus I. Els símptomes solen aparèixer entre els 3 i 15 mesos d'edat, amb tres còpies del gen SMN2. Aquest tipus representa un 20 % dels casos. Encara que la mortalitat és variable, més del 50 % dels pacients sobreviu als 25 anys d'edat.
Tipus III	Malaltia de Kugelberg-Welander. Els primers símptomes apareixen entre els 18 mesos i l'edat adulta. Els afectats tenen tres o quatre còpies del gen SMN2 i representen el 30 % dels casos. L'esperança de vida es troba en línia amb la general.
Tipus IV	D'inici tardà, tot i que l'edat d'aparició dels símptomes no es troba definida. Sovint s'utilitza com a punt de tall els 30 anys per tal de diferenciar entre el tipus III i el tipus IV. Els afectats presenten de quatre a vuit còpies del gen SMN2 i l'esperança de vida és la mateixa que la de la població general.

Una gran part dels pacients amb mutacions del gen SMN1 i dues còpies o més del gen SMN2 presenten una fase presimptomàtica de la malaltia. Segons l'estudi de Chien et al (52), dos dels tres casos positius amb dues còpies del gen SMN2 (66,7 %) i quatre dels quatre pacients amb tres còpies d'SMN2 (100 %) eren asimptomàtics representant, en global, un 85 % de pacients sense símptomes en el moment del diagnòstic. Partint dels programes pilot que actualment han presentat resultats sobre el cribratge neonatal de l'AME, l'implantat a Austràlia va detectar nou casos positius, dels quals sis (66,7 %) eren pacients presimptomàtics en el moment del cribratge. Dels pacients identificats amb tres còpies d'SMN2, tots ells eren presimptomàtics (100 %) mentre que, dels sis pacients amb dues còpies d'SMN2,

^b Font d'informació: CatSalut. Grup de persones expertes en atròfia muscular espinal. *Criteris clínics en relació amb l'ús de nusinersen per al tractament de pacients amb atròfia muscular espinal en l'àmbit del CatSalut*. Versió 1. Barcelona; 2018.

tres casos no presentaven símptomes en el moment del cribratge (50 %) (34). L'estudi pilot d'Alemanya ha mostrat que 17 de 21 pacients identificats al cribratge (70 %) eren asimptomàtics al primer examen (33). En aquest context, també s'ha descrit que la confirmació del diagnòstic genètic presenta un retard de mitjana de 6,3 mesos, 20,7 mesos i 50,3 mesos pels tipus I, II i III, respectivament (15). Quant a la detecció de la malaltia en l'etapa latent, el marcador seria doncs la deleció o mutació del gen SMN1, mentre que el nombre de còpies del gen SMN2 seria un factor relacionat amb el fenotip que ajudaria a predir la gravetat de la malaltia (Taula 3).

Taula 3 Correlació entre el genotip i el fenotip de l'atròfia muscular espinal^c

Número de còpies gen SMN2	Fenotip clínic de l'AME		
	AME I	AME II	AME III
1	7 %	<1 %	0 %
2	73 %	16 %	5 %
3	20 %	78 %	49 %
≥4	<1 %	5 %	45 %

En relació amb la prevenció primària, es troba la identificació de portadors de la malaltia. L'estudi es realitza a persones amb antecedents familiars d'AME sota un assessorament genètic. Els assessors genètics realitzen un historial mèdic familiar complet i sol·liciten la prova genètica per tal de detectar individus amb una única còpia alterada del gen SMN1. Es recomana sotmetre's al consell genètic a totes aquelles persones amb antecedents familiars de malaltia, especialment si estan planificant tenir fills. Si ambdós pares són portadors, la probabilitat de tenir un descendent afectat és del 25 %, i que sigui portador, del 50 %. Dins del consell genètic, s'engloben també les opcions referents al diagnòstic prenatal, on l'objectiu és proporcionar informació de qualitat als progenitors per a la presa de decisions informada i lliure en cada un dels casos. De la mateixa manera, també s'ofereix suport quant a les opcions a considerar respecte a un futur embaràs en aquelles famílies amb un fill o filla afectat per l'AME (50).

^c Font d'informació Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018 Mar;28(3):208–15.

Prova inicial de cribratge

En relació amb la prova genètica emprada per dur a terme el cribratge neonatal, ha de ser senzilla, segura, precisa i validada. A més, la distribució dels valors de la prova en la població diana ha de ser coneguda, amb un punt de tall ben definit. La prova ha de ser acceptable per la població i estar ben establertes les investigacions diagnòstiques addicionals a realitzar a aquells individus amb un resultat positiu.

La prova de cribratge consisteix en l'obtenció d'una mostra de sang seca del taló per la posterior anàlisi genètica. L'obtenció de la mostra és segura i senzilla, mentre que el processament de la qual suposa la implementació d'una tècnica i un protocol de cribratge. En el cas de l'AME, la deleció de l'exó 7 del gen SMN1 es pot identificar a través de diferents tècniques. La més comunament utilitzada en els programes de cribratge implementats és la reacció en cadena de la polimerasa quantitativa o en temps real (qPCR o RT-PCR, per les seves sigles en anglès) (53). S'ha demostrat que la qPCR pot detectar la malaltia en una mostra de sang seca, obtinguda amb les tècniques habitualment emprades al cribratge (54). La qPCR, com a prova de detecció precoç, ha demostrat ser altament sensible i específica, amb una taxa de resultats falsos positius del 0 % i un valor predictiu del 100 % si s'analitza la deleció de l'exó 7 de l'SMN1 dels dos al·lells (53). No obstant això, un 5 % dels casos serien falsos negatius en no ser identificats a la prova de cribratge, com els afectats amb una única deleció al·lèlica. Per aquest motiu, si se sospita de la presència de la malaltia en aquells nadons amb resultat negatiu, es recomana realitzar una seqüenciació del gen SMN1 per avaluar altres possibles mutacions intragèniques (53).

La qPCR per detectar l'AME es pot realitzar conjuntament per identificar la SCID (55). Per aquesta malaltia, es realitza una qPCR a partir de la prova del taló que identifica els cercles d'escissió del receptor de cèl·lules T (TREC, per les seves sigles en anglès). Per tant, l'anàlisi simultània d'aquestes dues malalties podria reduir els costos, donat que no hi hauria despeses addicionals en aquells territoris que han implementat la prova TREC per la SCID als seus programes de cribratge (56). A més, és probable que laboratoris de cribratge disposin de l'equipament necessari així com d'un equip de professionals familiaritzat amb la tècnica qPCR (57). Alguns dels programes pilot implementats incorporen una segona prova que identifica el nombre de còpies del gen SMN2 per aquells pacients positius en un primer test sobre la deleció homozigòtica de l'exó 7 del gen SMN1 (33,34). Per dur-la a terme, utilitzen la tècnica *digital droplet* PCR (ddPCR, per les seves sigles en anglès). S'ha descrit que és un mètode sensible, específic i aplicable als cribratges genètics d'AME. A més, es pot incorporar, de forma paral·lela, a les proves TERC ddPCR que es realitzen per la SCID.

En tant que la prova de cribratge de l'AME requereix una anàlisi genètica, la seva realització podria tenir una sèrie de conseqüències ètiques relacionades amb el dret a la intimitat i la confidencialitat. Per exemple, hi poden haver famílies que no

estiguin disposades a compartir la seva informació o a conèixer si el seu fill o filla és portador de la malaltia. En relació amb això últim, es troba desenvolupat un test qPCR que únicament detecta la presència o absència del gen SMN1, de manera que es redueix la probabilitat de detectar portadors a la malaltia (53,58).

Diagnòstic de confirmació i tractament

Els requisits del cribratge inclouen la confirmació del diagnòstic i el tractament. El procés diagnòstic en les persones amb resultats positius en la prova de cribratge ha d'estar establert d'acord a l'evidència científica. Quant al tractament, hi ha d'haver també una evidència suficient que, en aplicar-se en una etapa presintomàtica, proporcionarà uns millors resultats que si s'inicia un cop establerta la simptomatologia. A banda, hi ha d'haver disponibilitat de recursos per tractar els individus amb resultats positius a la prova de cribratge.

El diagnòstic de l'AME es realitza freqüentment mitjançant un examen físic. Se sospita de la presència de la malaltia quan el nadó manifesta debilitat muscular o un retard en el desenvolupament, que s'expressa com la incapacitat de sostenir el cap, de seure de manera independent, d'estar de peus o d'iniciar la marxa. Amb aquesta simptomatologia, el o la pediatra de l'atenció primària pot demanar una prova genètica a través d'una mostra de sang o derivar el pacient a un o una especialista en neurologia pediàtrica, qui també podrà realitzar l'examen físic i/o la petició del test genètic per confirmar el diagnòstic (50). Ocasionalment, es poden realitzar exàmens complementaris com una electromiografia, una biòpsia del múscul o una prova de nivell de la creatina-cinasa (1). La prova de detecció de la deleció de l'exó 7 del gen SMN1 és, en si mateixa, la prova confirmatòria del diagnòstic de la malaltia (53) i per tant no es requereixen proves addicionals. No obstant això, en el cribratge neonatal seria necessària la repetició de la prova per descartar casos falsos positius. Per altra banda, seria rellevant la realització d'una segona prova genètica que identifiqui el nombre de còpies del gen SMN2 atès que el seu coneixement és essencial a l'hora de predir l'evolució del pacient i seguir les pautes d'indicació del tractament farmacològic per l'AME (59).

Avui en dia no es disposa d'un tractament curatiu per l'AME. Les teràpies actuals actuen pel que fa a la debilitat muscular, amb la finalitat de combatre tant els efectes primaris com secundaris (59). L'estratègia terapèutica a seguir depèn de la gravetat de la malaltia i es basa, principalment, en el suport respiratori i nutricional; així com en el maneig de l'escoliosi i les contractures musculotendinoses a través d'ortosis, teràpia física i cirurgia. En canvi, l'evidència disponible sobre l'assistència sanitària dels afectats és sovint limitada, de manera que les recomanacions que se'n deriven es fonamenten bàsicament en l'opinió dels experts (60). Com a teràpia farmacològica, l'any 2017 la Comissió Europea va autoritzar la comercialització del primer medicament per al tractament de l'AME, el nusinersen, un oligonucleòtid antisentit que permet la traducció de la proteïna SMN2 funcional per la inclusió de

l'exó 7 al transcrit del gen SMN2 (61). Aquest és un medicament orfe de dispensació hospitalària que s'administra a través d'una injecció intratecal (punció lumbar) degut al fet que aquest no travessa la barrera hematoencefàlica. El fàrmac s'administra en quatre dosis de càrrega, separades cada 14 dies les tres primeres i 35 dies després la quarta, i una de manteniment cada quatre mesos (43).

Els resultats d'eficàcia i seguretat del nusinersen es basen en dos assaigs clínics pivot de fase III, un estudi (ENDEAR) en pacients simptomàtics AME tipus I (deu mesos de tractament i tres mesos de seguiment) (62) i l'altre (CHERISH) en pacients AME tipus II i III (nou mesos de tractament i sis mesos de seguiment) (63). Aquests estudis han mostrat que el fàrmac millora els símptomes, en major mesura en aquells pacients amb un menor curs de la malaltia. Per aquest motiu s'ha suggerit que com més aviat s'iniciï el tractament millor serà la resposta (16,64). En relació amb l'etapa presintomàtica, un estudi obert i en curs de fase II (NURTURE) ha inclòs 25 pacients presintomàtics que varen iniciar el tractament abans de les sis setmanes de vida (65,66). La segona fase d'aquest assaig clínic (66) ha demostrat l'eficàcia del nusinersen en pacients amb dues o tres còpies del gen SMN2, sense necessitat de ventilació pulmonar permanent ni mort en cap dels pacients durant un temps mitjà de seguiment d'uns tres anys. Aquesta anàlisi intermèdia també ha mostrat que els 25 pacients han aconseguit seure sense suport, mentre que el 88 % dels participants ha pogut caminar de manera independent. En relació amb la seguretat del nusinersen, s'ha identificat als assaigs clínics que els EA més freqüents estan relacionats amb la malaltia, l'edat dels pacients i la via d'administració (67). En el cas dels presintomàtics, el 80 % dels participants de l'estudi va experimentar algun EA, sent el 15 % relacionats amb el fàrmac i el 25 % amb la punció lumbar (62). Els EA més comuns varen ser infeccions del tracte respiratori superior, pirèxia i nasofaringitis mentre que el 29 % dels pacients va notificar, com a mínim, un EA greu. Aquests es varen relacionar principalment amb la funció respiratòria com dificultat respiratòria, fallida respiratòria, pneumònia i atelèctasi (59).

A escala estatal, es va establir que els pacients susceptibles a rebre tractament són aquells presintomàtics o simptomàtics amb diagnòstic d'AME tipus Ib o Ic i pacients diagnosticats amb tipus II i III que presentin documentació genètica sobre la deleció homozigòtica del gen SMN1, mutació homozigòtica o heterozigòtica composta. Els pacients també han de presentar com a mínim dues còpies i com a màxim quatre còpies del gen SMN2, entre altres criteris clínics (43). Per altra banda, els informes elaborats per la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios i el Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut (59,68) coincideixen en el fet que el nusinersen ha demostrat millorar la funció motora i disminuir el risc de mort o la necessitat de ventilació assistida permanent en pacients amb AME tipus I simptomàtics durant un seguiment de 13 mesos. No obstant això, s'observa una elevada variabilitat en la resposta al tractament, ja que la meitat dels pacients no presenta una millora dels símptomes i, d'aconseguir-la, pot ser molt limitada. Atès que els pacients amb AME tipus la presenten una afectació greu, se

suggereix que la probabilitat d'obtenir un benefici clínic podria no ser rellevant. En el cas dels pacients amb AME tipus II i III, el nusinersen ha demostrat un benefici sobre la funció motora durant un seguiment de sis mesos en pacients de fins a 12 anys, sense dades disponibles sobre la supervivència. Cal destacar que pacients dels estudis CHERISH i ENDEAR s'han inclòs en un assaig clínic obert (NCT02594124) amb un període establert de seguiment de cinc anys, però fins al moment no es disposa d'informació sobre l'efecte del nusinersen a llarg termini. És per aquest motiu que es recomana realitzar una avaluació periòdica de la relació benefici-risc en cada pacient. Concretament, cada quatre mesos pels pacients amb AME tipus Ib i Ic i cada vuit mesos pels AME tipus II i III. Si durant el període de temps establert segons el tipus d'AME es detecta un empitjorament de la funció motora o pulmonar, s'ha de considerar la discontinuïtat del tractament. En el cas del tipus I, si el pacient no experimenta ni un empitjorament ni una millora de la funció motora després de sis dosis de tractament (és a dir, al cap de vuit mesos des de l'inici), es valorarà la retirada del nusinersen després de dues dosis més. Pels AME tipus II i III, la valoració de la continuació o retirada del tractament es realitza a partir dels dos anys des de l'inici. Quant a l'efecte del nusinersen en els pacients presintomàtics, l'evidència disponible indica que aquests presenten una evolució clínica més favorable en comparació amb la història natural de la malaltia (66). No obstant això, s'ha de tenir en compte que les dades són, avui en dia, limitades i poc robustes. A més, no s'espera un benefici en pacients amb una clínica molt avançada, incloses les formes tipus 0 amb símptomes de la malaltia en el moment del naixement o durant la primera setmana de vida, els pacients amb ventilació mecànica continuada i els pacients amb una activitat funcional escassa (68).

El maig de 2019, la Food and Drug Administration dels Estats Units va autoritzar un medicament de teràpia gènica indicat pels pacients amb AME de menys de dos anys (69,70). Actualment, ha estat considerat el medicament més car del món i es coneix com a onasemnogene abeparvovec (AVXS-101). La sol·licitud d'autorització ha estat presentada també a Europa i pròximament s'espera la seva resolució. A diferència del nusinersen, l'onasemnogene abeparvovec està dissenyat per reemplaçar el gen SMN1 alterat. Per fer-ho, empra com a vector un virus no patogènic per l'ésser humà que introdueix el gen SMN1 funcional directament a les cèl·lules, proporcionant així una expressió gènica sostinguda. Aquest medicament s'administra en una única dosi intravenosa i és capaç de travessar la barrera hematoencefàlica, de manera que es permetria una distribució més òptima del medicament en comparació amb el nusinersen. Les evidències es basen en un assaig clínic de fase I obert (71,72) i en un assaig clínic fase III (NCT03461289) que han involucrat 36 pacients amb AME tipus I. Els resultats han mostrat que la teràpia gènica redueix les necessitats de suport respiratori i nutricional, millora la funció motora, disminueix la taxa d'hospitalització i augmenta la probabilitat de supervivència (71,72). L'assaig clínic SPR1NT en curs estudia l'efecte d'aquesta teràpia gènica en pacients presintomàtics menors de sis setmanes amb AME tipus I amb dues o tres còpies del gen SMN2 (NCT03505099).

Programa de cribratge

En relació amb el programa, els requisits del cribratge neonatal estableixen que ha de ser acceptable des d'un punt de vista ètic i social, tant pels professionals com per la població general. A més, hi ha d'haver una evidència robusta que doni suport a un major benefici del programa en comparació als seus riscos. Així mateix, hi ha d'haver establerts uns estàndards de qualitat i un sistema d'avaluació del programa. Finalment, la relació cost-efectivitat o cost-utilitat del programa de cribratge ha de ser favorable.

La inclusió de l'AME dins de l'estratègia de detecció precoç de malalties en nadons suposaria una ampliació del present programa de cribratge neonatal a Catalunya. Aquest programa té una cobertura de gairebé el 100 % i a tot el territori, de manera que cada any entren més de 60.000 nadons i es detecten més de 120 casos. S'ha descrit que el programa de cribratge neonatal vigent a Catalunya aconsegueix modificar el curs natural de les malalties incloses, reduint la morbiditat i la mortalitat dels nadons afectats. Pel que fa als seus beneficis, presenta una elevada efectivitat diagnòstica, concretament una sensibilitat del 0,95 i una especificitat del 0,99 (21). Relacionat amb el sistema organitzatiu, l'anàlisi de detecció és sistemàtica i està centralitzada al laboratori de cribratge neonatal del Centre de Diagnòstic Biomèdic de l'Hospital Clínic. Dins del programa hi consta el diagnòstic definitiu que se centralitza a les Unitats d'Expertesa Clínica (UEC). Es garanteix també el tractament precoç i el seguiment coordinat entre les UEC, l'hospital de referència territorial i el o la pediatra de l'atenció primària. En el cas d'implantar-se el cribratge de l'AME, seria necessària l'avaluació de les possibles candidatures com a UEC de la malaltia. De fet, el programa de malalties minoritàries del CatSalut ha convocat dues noves xarxes d'UEC, una per immunodeficiències primàries i l'altra per malalties neuromusculars, dins l'última es trobaria l'AME. Les sol·licituds han estat avaluades per l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) i la seva resolució es troba publicada (73).

Segons el RUSP, el cribratge neonatal podria prevenir la necessitat de ventilació a 16 de 100 nens amb AME de tipus I i prevenir entre 14 i 68 morts per AME tipus I cada any als Estats Units (74). Per altra banda, l'informe d'avaluació per part del Washington State Board of Health destaca que, tot i que la seva inclusió no suposaria un cost elevat si es realitza paral·lelament a la prova per l'SCID, es desconeix quin seria el seu cost-benefici degut a l'elevat cost del tractament amb nusinersen. Pel que fa a la implementació a Austràlia (34), es varen identificar nou casos entre els 103.903 nounats que entraren al primer any del programa. La mitjana de temps fins a l'establiment d'un pla de tractament va ser, aproximadament, de 26 dies des del naixement. Es va concloure que el cribratge neonatal és essencial per la identificació precoç i equitativa de pacients amb AME, donant suport a la utilitat clínica per a la presa de decisions per part dels pares, l'accés als especialistes neuromusculars i l'inici d'estratègies terapèutiques personalitzades. En l'àmbit europeu, els resultats del primer any del cribratge a Alemanya (33) han mostrat la

detecció de 22 casos en 165.525 nadons, sense suposar un augment en la incidència. Dels afectats, deu pacients amb dues o tres còpies del gen SMN2 van rebre nusinersen, iniciant el tractament entre els dies 15 i 39 després del naixement. Dels deu pacients, set varen rebre el tractament després de l'aparició dels primers símptomes. Els pacients tractats en l'etapa presimptomàtica no varen mostrar debilitat muscular a l'edat d'entre un mes a un any. Amb aquestes troballes es va suggerir que el cribratge neonatal que dona lloc a l'inici del tractament en l'etapa presimptomàtica millora els resultats en salut dels pacients amb prova genètica positiva. Per aquest motiu, recomanen introduir el cribratge de l'AME en tots aquells països que disposin del nusinersen. No obstant això, s'ha de tenir en compte que cap estudi ha avaluat la relació cost-efectivitat d'un programa de cribratge neonatal de l'AME. En el nostre context, per considerar la intervenció cost-efectiva, el programa de cribratge ha de proporcionar un benefici en salut amb un cost raonable. Al sistema sanitari espanyol, es considera que el cost màxim per any de vida guanyat i ajustat per qualitat de vida com a unitat d'efectivitat en salut es troba entre 20.000 i 25.000 € (75).

Els principis ètics en els quals es fonamenta el programa de cribratge neonatal a Catalunya garanteixen l'accés equitatiu i universal a tots els nadons que naixen al nostre territori. D'acord amb l'informe de revisió del programa de cribratge neonatal de metabolopaties congènites a Catalunya (76), el programa ha de garantir també els quatre principis ètics en medicina: l'autonomia, la beneficència, no-maleficència i justícia. Per tant, és important la participació informada i els procediments de consentiment, l'educació i la necessitat de consell genètic dels pares, el respecte a la privacitat i la confidencialitat, la protecció de les persones diagnosticades enfront de la possible discriminació causada per la informació genètica, la integració del programa en el context del sistema de salut i la qualitat global del programa. Tanmateix, cal tenir en compte els aspectes ètics relacionats amb la salut pública i la càrrega de valor que comporta el procés de decisió sobre els cribratges. El protocol del programa de cribratge neonatal a Catalunya es revisa periòdicament, considerant tots els aspectes ètics relacionats i adequant-lo a la normativa de la Llei d'Investigació biomèdica de 2007, incloent-hi l'avaluació per part d'un comitè d'ètica independent.

En relació amb l'acceptació del cribratge neonatal de l'AME per part de la població, un estudi pilot americà va reportar que un 93 % dels pares estaven disposats al fet que els seus fills nounats entressin dins del programa (54). Un altre estudi va recollir l'opinió dels familiars dels afectats i dels pacients d'edat adulta sobre el cribratge neonatal de la malaltia (77). Globalment, els enquestats estava d'acord amb la introducció de l'AME a un programa de cribratge neonatal. En canvi, la majoria també optaven per un cribratge abans de l'embaràs i/o durant l'etapa prenatal. Les dues principals raons per donar suport al cribratge neonatal varen ser la millora en l'acompanyament i la possibilitat de participar en els assaigs clínics. En contra hi havia l'angoixa de les famílies relacionades amb les primeres experiències amb la malaltia i la no disponibilitat de tractament. Per altra banda, es va subratllar la



importància de tenir en compte a les famílies a l'hora de decidir la inclusió d'una malaltia com és l'AME dins d'un programa de cribratge neonatal. És important tenir en compte que aquest estudi es va realitzar abans de l'autorització del nusinersen i és probable que les raons d'acceptació o no del cribratge hagin variat.

Discussió i conclusions

Aquest informe ha presentat l'evidència disponible sobre la inclusió de l'AME dins un programa de detecció precoç en nounats en base als requisits per implantar un cribratge poblacional mitjançant proves genètiques. Amb la finalitat de donar resposta a l'objectiu de l'informe, s'han presentat els resultats en funció de cada un dels requisits relacionats amb la malaltia, la prova de cribratge, el diagnòstic de confirmació i el tractament, així com en el mateix programa (Taula 4).

Malaltia

L'AME és una malaltia minoritària neuromuscular debilitant i progressiva, amb l'epidemiologia ben descrita i uns criteris diagnòstics definits. Es coneix quina és la història natural de la malaltia en funció del tipus d'AME i que la seva etiologia és d'origen genètic (autosòmica recessiva), amb una evidència científica suficient que dona suport a deleció del gen SMN1 com a causa principal. En relació amb el període de latència, es descriu que una part dels afectats presenta una fase presimptomàtica. No obstant això, no estaria tan clar que el percentatge de casos que presenten una fase asimptomàtica supera el 80 % (34). De fet, si s'observen els resultats dels estudis pilot del cribratge, en el cas de la implantació a Austràlia es mostra que, dels pacients amb 2 còpies del gen SMN2, només el 50 % són asimptomàtics en el primer examen (34). En el cas de l'estudi pilot alemany (33), el percentatge global de pacients sense símptomes en el moment del cribratge és del 70 %.

Prova de cribratge

Pel que fa a la prova de cribratge, està descrit que la qPCR és factible per identificar la deleció gen SMN1, mitjançant un test simple en mostra de sang seca obtinguda a través de la prova del taló. De fet, la identificació d'aquesta alteració genètica és la prova confirmatòria del diagnòstic quan se sospita de la presència de la malaltia. Per altra banda, seria necessària la identificació del nombre de còpies del gen SMN2 perquè el seu coneixement pot orientar el pronòstic i constitueix un dels criteris d'indicació de l'actual tractament farmacològic. Se suggereix que la prova genètica de cribratge es realitzi de manera centralitzada i per part de professionals experts per tal determinar correctament el nombre de còpies d'SMN2, que pot ser problemàtic en alguns casos (78).

El fet que la mostra necessària per al cribratge de l'AME ja es recolliria de manera rutinària per la identificació d'altres malalties facilitaria la participació de la població.

En aquest sentit, la qPCR es realitza actualment dins del programa de cribratge neonatal a Catalunya per detectar casos d'SCID. En ser una anàlisi genètica, les implicacions ètiques de la prova per detectar l'SCID podrien ser extrapolades a l'AME. En aquest punt, cal destacar els estudis que mostren l'acceptabilitat del cribratge neonatal, tant per part de la població general com els afectats adults i els seus familiars (77,79,80), però amb algunes consideracions. Per exemple, la prova prèvia a l'embaràs seria l'opció de detecció de la malaltia més afavorida per part dels afectats per l'AME. Mentre que els afectats i els seus familiars presenten punts de vista compartits quant a la detecció de la malaltia, les percepcions varien en funció de la gravetat, sent els afectats per AME tipus II els menys propensos a la detecció de la malaltia (79). No obstant això, s'ha de tenir en compte que els estudis identificats que han avaluat l'acceptabilitat de la prova de cribratge de l'AME són anteriors a l'autorització del tractament farmacològic indicat per aquesta malaltia.

Diagnòstic de confirmació i tractament

Els casos amb resultat positiu a la prova de cribratge no requereixen proves addicionals per l'obtenció del diagnòstic gràcies al fet que la detecció de la deleció homozigòtica del gen SMN1 seria la prova confirmatòria de la malaltia (53). No obstant això, els pacients amb resultats positius haurien de ser dirigits a les UEC per tal de repetir la prova de confirmació del diagnòstic i descartar falsos positius. Paral·lelament, s'hauria de realitzar una altra prova genètica que identifiqui el nombre de còpies del gen SMN2 (58) per tal de seguir les pautes d'indicació del tractament farmacològic per l'AME i predir la gravetat de la malaltia (59). Una vegada es confirma el diagnòstic, és necessari avaluar si el o la pacient és candidat o candidata a rebre tractament farmacològic d'acord amb els resultats de les proves genètiques (81).

Tant el nusinersen com la teràpia gènica podrien ser els factors principals per considerar la introducció de l'AME dins d'un programa de cribratge neonatal, en tant que pretenen millorar el curs natural de la malaltia, especialment si s'inicia durant la fase presimptomàtica. Per aquest motiu, s'ha suggerit la necessitat de considerar fenotips emergents i canvis en la trajectòria de la malaltia que es produïrien pels possibles beneficis del tractament farmacològic (82).

En el cas del nusinersen, l'evidència científica sobre els seus efectes en pacients amb AME prové d'assaigs clínics, sense dades de la seva efectivitat i seguretat en la pràctica clínica real. A més, les dades de l'estudi de nusinersen en pacients presimptomàtics són actualment limitades (66). Tot i que el període de seguiment és actualment uns tres anys, es tracta d'un assaig clínic obert on només s'han inclòs 25 pacients, de manera que es podria posar en dubte la seva validesa interna i externa. Per altra banda, la resposta al tractament és heterogènia i no es pot predir, *a priori*, quins pacients es beneficiaran en major mesura. Per tots aquests motius, la seva

relació benefici-risc a llarg termini continuaria sent incerta. Segons els criteris d'ús clínic del nusinersen establerts pel protocol farmacoclínic estatal (43), només serien susceptibles a tractar aquells pacients amb AME tipus Ib, Ic, II i III amb deleció homozigòtica del gen SMN1 i, com a mínim, dues còpies del gen SMN2. En aquest sentit, pacients amb AME tipus III, que generalment presenten una esperança de vida equiparable amb la de la població general, podrien ser candidats a rebre nusinersen en identificar-se en la prova de cribratge. De totes maneres, l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia i seguretat de nusinersen en pacients amb AME tipus III prové d'un únic estudi de pacients simptomàtics d'edat ≤ 12 anys, per tant es desconeix quin podria ser el balanç benefici-risc del fàrmac en pacients presimptomàtics amb AME tipus III. Així mateix, seria molt complex valorar l'efectivitat del tractament durant el seguiment del pacient i, sobretot, establir-ne uns objectius terapèutics clars en aquesta població.

En aquest context, s'hauria de determinar en el mateix programa de cribratge neonatal quins dels pacients amb prova genètica positiva requereixen l'inici del tractament de manera immediata. Aquest aspecte és molt rellevant atès que un criteri erroni en aquest sentit (per exemple, en casos dubtosos que no acaben desenvolupant una malaltia discapacitant) pot tenir un impacte econòmic inassumible pel sistema i un cost d'oportunitat amb relació a altres intervencions. Un altre aspecte a considerar seria el maneig dels pacients amb diagnòstic confirmat per l'AME, com per exemple els afectats de tipus III amb més de quatre còpies d'SMN2 o els tipus IV, que no són candidats a rebre tractament farmacològic amb nusinersen. És per aquest motiu que les mesures no farmacològiques tenen un paper rellevant i haurien d'estar establertes per a tots els pacients amb AME, tant si són candidats a rebre tractament farmacològic com si no. Les recomanacions relacionades amb aquestes intervencions han estat actualitzades el 2018 (60,83). No obstant això, es destaca que sovint no hi ha suficient evidència publicada i que, per tant, les recomanacions són fruit de l'opinió dels experts seguida d'un consens. Tot i que els afectats d'AME requereixen l'assistència sanitària de manera freqüent, hi ha una manca d'evidència quant a la utilització dels serveis sanitaris per part d'aquests pacients (84).

Un altre aspecte encara incert és l'impacte econòmic del nusinersen. Els resultats presentats pel Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut mostren que suposaria una despesa de 420.000 € el primer any i 210.000 € el segon any per pacient, tenint en compte el preu notificat al Catàleg de prestacions. Per tant, l'impacte pressupostari al primer any de tractament seria d'1.680.000 €, que augmentaria a 2.310.000 € al segon i al tercer any de tractament (59). Segons l'informe d'avaluació dels tractaments de malalties minoritàries del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut, l'any 2018 hi havia 25 pacients amb AME tractats amb nusinersen a Catalunya, sense cap retirada del medicament, amb un cost de facturació de 5.942.474 € (85). En relació amb les mesures de suport respiratori i nutricional, es recomanen per millorar la salut dels afectats. Això

no obstant, manquen estudis que hagin avaluat tant l'impacte clínic com l'econòmic d'aquestes intervencions. Es troba publicat un estudi sobre la utilització de l'atenció sanitària dels pacients amb AME tipus I tractats amb nusinersen (86). Els seus resultats mostren la incertesa pel que fa al fet que els beneficis respiratoris que obtenen els pacients siguin tant favorables com els que es presenten als assaigs clínics. El mateix estudi mostra que els pacients amb AME tipus I tractats amb nusinersen passen un temps llarg de la seva vida hospitalitzats, principalment durant els primers mesos després del diagnòstic. Les dades mostren que per cada deu pacients tractats amb nusinersen, es requereix un llit extra en un hospital, suposant un cost significatiu. No obstant això, els costos associats a l'assistència sanitària es reduirien durant el segon any de vida.

També com a tractament farmacològic, es troba en procés de revisió la sol·licitud d'aprovació de la teràpia gènica onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) per al tractament de pacients amb AME menors de dos anys per l'Agència Europea del Medicament. L'evidència sobre el seu efecte en pacients amb AME és escassa, tant en pacients asimptomàtics com en presimptomàtics. A més, encara és aviat per conèixer quina serà la seva eficàcia i seguretat a llarg termini. Encara es desconeix quina seria la decisió sobre el seu preu i finançament per part del Ministeri, però el cost estimat és d'uns dos milions de dòlars americans per dosi (87).

Quant a l'efecte dels dos medicaments actualment al mercat pel tractament de l'AME, no s'han identificat assaigs clínics que hagin comparat l'eficàcia i la seguretat del nusinersen amb l'onasemnogene abeparvovec. Tot i això, un estudi retrospectiu de comparacions indirectes ha suggerit que la teràpia gènica presentaria una major eficàcia sobre la funció motora, les fites motores aconseguides, la independència de la ventilació permanent i la supervivència respecte al nusinersen en pacients amb AME tipus I simptomàtics (88). Per altra banda, es troba publicat un estudi americà que conclou que la relació cost-efectivitat del medicament de teràpia gènica és favorable en comparació amb el nusinersen en pacients amb AME tipus I (89). Aquest resultat podria ser degut al fet que la teràpia gènica s'administraria en una única dosi mentre que el nusinersen seria un tractament crònic. En qualsevol cas, el preu de tots dos medicaments és elevat. És per aquest motiu que, en el nostre context, caldrien estudis que valoressin el cost-efectivitat i, a poder ser, el cost-utilitat d'aquests tractaments.

També relacionat amb el tractament, és important tenir en compte les teràpies en investigació. El més proper a l'aprovació és el risdiplam, un medicament administrat per via oral que està dissenyat per incrementar els nivells de la proteïna SMN. Aquest s'està estudiant en un grup ampli de pacients amb AME en quatre assaigs clínics (NCT02913482, NCT02908685, NCT03032172, NCT03779334). La Food and Drug Administration ha acceptat la sol·licitud per a l'aprovació i s'espera la seva decisió a mitjans de l'any 2020. A Europa, el risdiplam té atorgat l'estat de Priority Medicines, per la qual cosa és possible que durant els anys vinents es disposin al mercat de diferents tractaments específics per l'AME.

En resum, i tenint en compte tant els tractaments farmacològics com les teràpies no farmacològiques, es constata que manca evidència sobre l'impacte en salut de les intervencions clíniques que es realitzen per tractar pacients amb els diferents tipus d'AME (41). Tot i que el nusinersen i l'onasemnogene abeparvovec s'indiquen per pacients amb AME, la resposta al tractament és heterogènia i l'evidència sobre la seva efectivitat i seguretat a llarg termini és encara desconeguda. Per altra banda, es troba la incertesa de com canviarà el fenotip dels pacients després del tractament farmacològic. És important valorar l'augment en la supervivència conjuntament amb les possibles discapacitats associades (que podrien ser prolongades en molts pacients atès que segueixen dependent de la ventilació assistida o no assoleixen les fites motores que els permetin caminar de forma independent), així com els costos vinculats.

Programa de cribatge

Diferents països han considerat la inclusió de l'AME dins dels seus programes de cribatge neonatal. Globalment, les dades dels estudis pilot presentades fins al moment mostren que la detecció precoç podria millorar, en major mesura, la funció motora i la necessitat de ventilació respiratòria si el tractament amb nusinersen s'inicia en l'etapa presimptomàtica, escurçant a la vegada el temps fins al diagnòstic. Per contra, les evidències sobre els riscos que podria suposar el cribatge neonatal de l'AME són limitades.

Atès que la implementació del programa de cribatge de l'AME en alguns països és recent, l'evidència sobre la seva efectivitat és escassa. Seria rellevant conèixer si el programa de cribatge podria aportar certs beneficis i millorar el maneig dels pacients així com la planificació de la malaltia, també sense tenir en compte el tractament farmacològic. Aquests beneficis encara no han estat demostrats, de manera que el cost-benefici del programa de cribatge continua sent incert.

Com a referència en el nostre context, l'última ampliació del programa de cribatge neonatal a Catalunya per incloure l'SCID va suposar un cost afegit de 500.000 € l'any, aconseguint augmentar la probabilitat de supervivència dels nadons afectats un 40 % (90). Atès que la prova de detecció seria la mateixa que per identificar l'SCID, el cost addicional d'incloure únicament el test genètic per identificar l'AME podria no ser elevada. Com s'ha comentat anteriorment, el gruix del cost de la implantació es trobaria, molt probablement, en la despesa del medicament i en el tractament de pacients dubtosos que, a la llarga, podrien no desenvolupar una malaltia molt debilitant.

El programa de cribatge neonatal a Catalunya es troba establert, amb la població diana ben descrita. El programa compleix amb els requisits socials, sanitaris i ètics del cribatge i el seu grau d'acceptació és favorable, ja que anualment més de 60.000 nadons entren al circuit (91). Tot i això, seria rellevant estudiar quina seria la



seva acceptabilitat en incloure l'AME com a malaltia de cribratge neonatal en l'actual programa a Catalunya. Com s'ha descrit anteriorment, la implementació de cribratge neonatal de l'AME s'està duent a terme en diferents països, però no es disposa d'aquestes dades en el nostre territori. Finalment, abans d'implementar el programa de cribratge neonatal dins del Sistema Nacional de Salut o a Catalunya, seria necessari conèixer la seva factibilitat en termes d'impacte organitzatiu i econòmic així com en resultats en salut. L'estudi oferiria també la possibilitat de conèixer si aquesta estratègia de prevenció secundària aconseguix disminuir el cost econòmic per una reducció de les proves hospitalàries que es realitzen per arribar al diagnòstic i si evita el sobrediagnòstic i, en conseqüència, el sobretractament.

Taula 4 Compliment dels requisits per la implantació de l'atròfia muscular espinal dins d'un programa de cribratge poblacional

Aspecte clau	Requisit	Resposta
Malaltia	És la malaltia un problema de salut rellevant?	Sí
	La malaltia presenta uns criteris de diagnòstic ben definits?	Sí
	Està descrita la història natural de la malaltia?	Sí
	Hi ha un període de latència presimptomàtic detectable en més del 80 % dels casos?	Poc clar. L'evidència és limitada per determinar que el període de latència es detecta en > 80 % dels afectats.
	Es troben descrites les mesures de prevenció primària implantades?	Sí
Prova de cribratge	Existeix una prova inicial de cribratge simple i segura?	Sí
	És una prova validada, factible i eficient?	Sí
	Es disposa de dades preliminars sobre la acceptabilitat de la prova de cribratge en la població diana?	Poc clar. Les dades sobre la seva acceptabilitat són anteriors a l'aprovació del nusinersen i l'onasemnogene abeparovec (teràpia gènica).
	Són explícits els criteris per seleccionar les mutacions a detectar?	Sí
Diagnòstic de confirmació i tractament	Existeix un acord en base a l'evidència científica sobre el procés de diagnòstic dels resultats positius a la prova de cribratge i el tractament de les persones amb diagnòstic definitiu?	Poc clar. El procés diagnòstic és clar però l'evidència sobre el maneig dels pacients amb cribratge positiu fins al seu tractament és limitada. Es desconeix quin seria el maneig dels pacients positius no candidats a rebre tractament farmacològic.
	Es disposa d'una intervenció preventiva o terapèutica efectiva que millori el pronòstic de la malaltia quant a supervivència i/o qualitat de vida, i que sigui més eficaç si s'aplica durant l'etapa presimptomàtica?	Poc clar. No hi ha evidències de qualitat sobre eficàcia, efectivitat, eficiència ni seguretat del nusinersen ni de l'onasemnogene abeparovec (teràpia gènica) a llarg termini.
	Quina és l'atenció sanitària habitual que s'ofereix a aquest problema de salut?	Poc clar. L'evidència sobre el maneig dels pacients amb AME i l'assistència sanitària que reben és insuficient o molt limitada en la literatura.
Programa de cribratge	Hi ha evidència científica de qualitat suficient sobre l'eficàcia del cribratge quant a reducció de la mortalitat i morbiditat?	Poc clar. Les dades presentades dels estudis pilot en altres països són favorables, però l'evidència quant a una possible reducció de la morbiditat i la mortalitat és escassa.

Aspecte clau	Requisit	Resposta
	Els beneficis esperats superen els riscos potencials?	Poc clar. Les dades dels estudis pilot suggereixen beneficis del programa, però l'evidència sobre els riscos és limitada.
	Està descrita la població diana?	Sí
	Es disposa d'una avaluació econòmica del programa?	No
	El programa complet, és acceptable des d'un punt de vista sanitari, social i ètic?	Poc clar. El programa de cribratge implementat a Catalunya compleix aquest requisit. No obstant, no hi ha evidència sobre quina seria la seva acceptabilitat en incloure l'AME.
	Els resultats finals del programa estan ben definits i són mesurables?	No. Encara no existeix un programa de cribratge neonatal de l'AME a Catalunya i, per tant, no es disposa de resultats.
	És el programa factible dins del Sistema Nacional de Salut o del cribratge neonatal a Catalunya?	Poc clar. Es requereix estudiar el balanç cost-efectivitat i el cost-oportunitat del programa prèviament a la seva implementació.

Recomanacions

La inclusió de l'AME dins d'un programa de cribratge neonatal podria ser una bona estratègia per detectar precoçment els casos i afavorir l'inici de les teràpies de suport, el tractament farmacològic específic i l'assessorament o consell genètic familiar. Tanmateix, no hi ha una evidència concloent de l'impacte del cribratge neonatal en els resultats en salut d'aquesta població a llarg termini un cop iniciat el tractament corresponent. Tot i que el cost d'afegir la prova genètica de detecció de l'AME a l'actual programa de cribratge neonatal de Catalunya no seria elevat, ja que podria combinar-se amb la prova que es realitza per l'SCID, es desconeix quin seria l'impacte econòmic de la implantació del programa. S'ha de tenir en compte l'elevat cost del tractament farmacològic, que pot arribar a ser de gairebé dos milions d'euros per pacient, i el potencial risc de generar pacients amb discapacitats prolongades i el cost que això suposaria. En aquest context, l'evidència cost-efectivitat del cribratge neonatal de l'AME, és a dir, que contempli tant la prova de cribratge com el tractament específic, és limitada.

Previ a la inclusió de l'AME dins del programa poblacional de cribratge neonatal, es recomanaria la seva introducció com a prova pilot per tal de poder avaluar tant els resultats d'aquest cribratge com el seu cost-efectivitat. Abans d'iniciar aquesta prova pilot, seria rellevant la definició del procés assistencial que estableixi el maneig dels pacients un cop accepten entrar al programa. En el cas dels pacients amb resultats positius, s'hauria de determinar quins són els susceptibles de rebre el tractament farmacològic de manera immediata. Tant per aquests darrers com pels pacients que no són candidats a rebre tractament farmacològic, també s'hauria de determinar quines són les mesures no farmacològiques a considerar. Per altra banda, també caldria valorar el cost-oportunitat tenint en consideració les incerteses del benefici dels medicaments per l'AME a llarg termini, així com la possibilitat de generar discapacitats prolongades per un augment de la supervivència, especialment en els pacients amb AME tipus I. Actualment, encara hi ha moltes incerteses al voltant del cribratge neonatal de l'AME, especialment en relació amb el tractament de la malaltia. Concretament, en com detectar els pacients responsius abans d'iniciar el tractament, quins són els beneficis i els riscos a mitjà i a llarg termini, el sobretractament i el seu impacte econòmic, entre d'altres. També caldria tenir en compte que el volum de casos incidents amb relació al total dels naixements és molt baix.

La presa de decisions serà més informada en la mesura que es disposi de dades del registre de malalties minoritàries, dels pacients susceptibles a rebre el tractament farmacològic, de l'efectivitat i de la seguretat dels tractaments farmacològics a llarg termini, de l'evolució dels pacients tractats al llarg del temps així com el grau d'acceptació de la població general en el nostre context, considerant l'opinió i la percepció tant dels familiars dels afectats com dels pacients d'edat adulta.

Bibliografia

1. Tizzano EF. Atrofia Muscular Espinal Infantil. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010; 1:255-30.
2. von Gontard A, Zerres K, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Melchers P, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2002;12(2):130–6.
3. Kerr DA, Nery JP, Traystman RJ, Chau BN, Hardwick JM. Survival motor neuron protein modulates neuron-specific apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(24):13312–7.
4. Friesen WJ, Massenet S, Paushkin S, Wyce A, Dreyfuss G. SMN, the product of the spinal muscular atrophy gene, binds preferentially to dimethylarginine-containing protein targets. *Mol Cell.* 2001;7(5):1111–7.
5. Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta - Gene Regul Mech.* 2017;1860(3):299–315.
6. Phan HC, Taylor JL, Hannon H, Howell R. Newborn screening for spinal muscular atrophy: Anticipating an imminent need. *Semin Perinatol.* 2015;39(3):217–29.
7. Cusco I, Barcelo MJ, Rojas-Garcia R, Illa I, Gamez J, Cervera C, et al. SMN2 copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in siblings. *J Neurol.* 2006;253(1):21–5.
8. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):208–15.
9. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, Snyder PJ, Sedra MS, Wirth B, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med.* 2002;4(1):20–6.
10. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet.* 1997;16(3):265–9.

11. Butchbach MER. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci.* 2016;3:7.
12. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831–46.
13. Tizzano EF. *Atrofia Muscular Espinal: Contribuciones para el conocimiento, prevención y tratamiento de la enfermedad y para la organización de familias.* Centro Español de Documentación sobre Discapacidad. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad; 2007.
14. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther.* 2017; 24(9):529-33.
15. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol.* 2015;53(4):293–300.
16. Tizzano EF. Treating neonatal spinal muscular atrophy: A 21st century success story? *Early Hum Dev.* 2019;138:104851.
17. Strong K, Wald N, Miller A, Alwan A. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen.* 2005;12(1):12-9.
18. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: A review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008;86(4):317–9.
19. Chamberlain JM. Which prescriptive screening programmes are worth while? *J Epidemiol Community Health.* 1984;38(4):270–7.
20. Secretaria General de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Informe de evaluación del programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud Año 2016. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Gobierno de España; 2017.
21. Albisu M, Asensio O, Borja F, Campistol J, Carrascosa a, Casals T, et al. Programa de detecció precoç neonatal: Catalunya, 1982-2010. Barcelona: Agència de Salut Pública de Catalunya; 2011.
22. España. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. *Boletín Oficial del Estado*, de 6 de noviembre de 2014, núm. 269, pp. 91369-91382.

23. Tizzano EF, Zafeiriou D. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy: From early detection to early presymptomatic intervention. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(6):944–50.
24. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027–49.
25. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):443–52.
26. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*. 2007;69(20):1931–6.
27. European Medicines Agency. European Medicines Agency Decision EMA/216870/2019 [Internet]. EMA. 2019. [citat el 17 de Desembre de 2019]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0162/2019-ema-decision-17-april-2019-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf
28. Holmes D. Europe plays catch-up on neonatal screening as US skips ahead. *Nat Med*. 2012;18(11):1596.
30. Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(5):343–9.
31. Italia. Modifiche alla legge 19 agosto 2016, in materia di ampliamento degli *screening* neonatali alla diagnosi di atrofia muscolare spinale (SMA). Disegni di Legge e Relazioni-Documenti, Senato della Repubblica, il 3 luglio 2018, n. 565, pp. 1-6.
32. Konstantopoulou V, Zeyda M. 25th Annual Meeting of the German Society of Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen*. 2018;4(2).
33. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E, et al. One year of newborn screening for SMA - Results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(4):503-15.
34. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy : the Australian experience. *Genet Med*; 2019 [Online ahead of print].
35. Little SE, Janakiraman V, Kaimal A, Musci T, Ecker J, Caughey AB. The cost-effectiveness of prenatal screening for spinal muscular atrophy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(3):253.e1-7.

36. Miskovic M, Lalic T, Radivojevic D, Cirkovic S, Ostojic S, Guc-Scekic M. Ten years of experience in molecular prenatal diagnosis and carrier testing for spinal muscular atrophy among families from Serbia. *Int J Gynecol Obstet*. 2014;124(1):55–8.
37. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, Gobierno de España; 2010.
38. EURORDIS Rare Diseases Europe. EURORDIS Policy Fact Sheet - Newborn Screening. Brussels: European Union; 2013.
39. Axencia de Coñecemento en Saúde (ACIS), Unidade de Asesoramento Científico-técnico (Avalia-t). Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la inmunodeficiencia combinada grave. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.
40. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157–67.
41. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):743–66.
42. Landfeldt E, Edstrom J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmuller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(3):347–56.
43. Servei Català de la Salut. Grup de persones expertes en atrofia muscular espinal. Criteris clínics en relació amb l'ús de nusinersen per al tractament de pacients amb atrofia muscular espinal en l'àmbit del CatSalut. Barcelona: CatSalut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2018.
44. Bodmaer OA. UpToDate. Spinal muscular atrophy [Internet]. UpToDate. 2019. [citat el 18 de desembre de 2019]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy/print>
45. Prior TW, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy Summary GeneReview Scope Suggestive Findings. *Gene Rev*. 2016;1–25.
46. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):124.
47. Prior TW, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. *Gene Rev*. 2019;1–25.

48. Institut d'Estadística de Catalunya. Nota de premsa de 30 de setembre de 2019. Estadística de naixements 2018. Dades provisionals [Internet]. 2019. Disponible a: <https://govern.cat/govern/docs/2019/09/30/10/51/c1b5f52e-cd78-45e8-a852-3798a4c4a436.pdf>.
49. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: Molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet.* 2009;125(1):29–39.
50. Battista V. Guía general de la atrofia muscular espinal (AME). Una guía para padres y profesionales. *Families of Spinal Muscular Atrophy.* Elk Grove Village: 2012.
51. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(1):27–32.
52. Chien Y-H, Chiang S-C, Weng W-C, Lee N-C, Lin C-J, Hsieh W-S, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *J Pediatr.* 2017;190:124-129.e1.
53. The Evidence-based Review Group. Health Resources & Services Administration. Evidence-based Review of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy (SMA): Final Report (v5.2). U.S. Department of Health and Human Services. Washington DC: 2018.
54. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med.* 2018;20(6):608–13.
55. Taylor JL, Lee FK, Yazdanpanah GK, Staropoli JF, Liu M, Carulli JP, et al. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Clin Chem.* 2015;61(2):412–9.
56. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System - Executive Summary. *Pediatrics.* 2006; 117(5Pt2):S296-307.
57. Mercer K. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. APHL Newborn Screening Symposium. New Orleans LA: 2017.

58. Czibere L, Burggraf S, Fleige T, Gluck B, Keitel LM, Landt O, et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:23-30.
59. Consell Assessor de la Medicació Hospitalària. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Nusinersen per al tractament de l'atròfia muscular espinal. Servei Català de la Salut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Barcelona: 2018.
60. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103–15.
61. European Medicines Agency. Spinraza (nusinersen). EPAR summary for the public. EMA. Amsterdam: 2018.
62. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov;377(18):1723–32.
63. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625–35.
64. Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: Current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1153–61.
65. European Medicines Agency. Assessment report for pediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Spinraza (nusinersen). EMA. Amsterdam: 2018.
66. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29:842–56.
67. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs.* 2019;33(9):919-932.
68. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid: 2018.

69. Food and Drug Administration. News Release [Internet]. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality. FDA. 2019. [citat el 10 gener de 2020]. Disponible a: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>
70. Hoy SM. Onasemnogene Apeparvovec: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(11):1255–62.
71. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1713–22.
72. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(2):179–85.
73. Servei Català de la Salut. Nota de premsa (3 de Setembre de 2019). El CatSalut convoca dues noves xarxes d'unitats d'expertesa clínica en malalties minoritàries. CatSalut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Barcelona: 2019. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/noticies/2019-09-03-convocatoria-dues-noves-xarxes-unitats-expertesa-clinica-malalties-minoritariies>
74. Health Resources & Services Administration. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. A Summary of the Evidence and Advisory Committee Decision. U.S. Department of Health and Human Services. Washington DC: 2018.
75. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Disposición a pagar de la sociedad española por un Año de Vida Ajustado por Calidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid: 2016.
76. Agència de Salut Pública de Catalunya. Informe de revisió del Programa de cribatge neonatal de metabolopaties congènites a Catalunya antecedents i proposta d'ampliació. Barcelona: Agència de Salut Pública de Catalunya; 2013.
77. Boardman FK, Sadler C, Young PJ. Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population. *Mol Genet genomic Med*. 2018;6(1):99–108.
78. Schorling DC, Becker J, Pechmann A, Langer T, Wirth B, Kirschner J. Discrepancy in redetermination of SMN2 copy numbers in children with SMA. *Neurology*. 2019;93(6):267–9.

79. Boardman FK, Young PJ, Griffiths FE. Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected families and adults. *Am J Med Genet A*. 2017;173(6):1546–61.
80. Boardman FK, Young PJ, Griffiths FE. Impairment Experiences, Identity and Attitudes Towards Genetic Screening: the Views of People with Spinal Muscular Atrophy. *J Genet Couns*. 2018;27(1):69–84.
81. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):145–58.
82. Tizzano EF, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(10):883-9.
83. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):197–207.
84. Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):1–9.
85. Servei Català de la Salut. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Tractament de malalties minoritàries amb medicaments orfes d'autorització individual. Resum Avaluació Resultats. CatSalut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Barcelona: 2019.
86. Ali I, Clichrist FJ, Carroll WD, J A, Clayton S, Kulshrestha R, et al. Healthcare utilisation in children with SMA type 1 treated with nusinersen: a single centre retrospective review. *BMJ Pediatr Open*. 2019;3(e000572).
87. Ellis AG, Mickle K, Herron-Smith S, Kumar VM, Cianciolo L, Seidner M, et al. Spinraza® and Zolgensma® for spinal muscular atrophy: effectiveness and value. *Inst Clin Econ Rev*. 2019;1–223.
88. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Adv Ther*. 2019;1164–76.

89. Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. J Mark access Heal policy. 2019;7(1):1601484.
90. Vall d'Hebron. Nota de premsa (28 d'Abril de 2017). El cribratge neonatal per detectar la immunodeficiència combinada greu s'ha aplicat a més de 20.000 nadons a Catalunya. [Internet]. Disponible a: <https://www.vallhebron.com/ca/noticies/el-cribratge-neonatal-detectar-la-immunodeficiencia-combinada-greu-sha-aplicat-mes-de-20000>
91. Agència de Salut Pública de Catalunya. Endocrinometabolopaties congènites [Internet]. El Programa de cribratge neonatal a Catalunya. Protocol de cribratge neonatal d'endocrinometabolopaties congènites. [citad el 13 de Gener de 2020]. Disponible a: http://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/promocio_salut/Infancia-i-adolescencia/Nadons/endocrinometabolopaties-congenites/



Generem coneixement per a la presa de decisions