

244 - Newborn screening in Spinal Muscular Atrophy

Workshop report 244

Location: Hoofddorp, The Netherlands

Title: Newborn screening in Spinal Muscular Atrophy

Date: 10-12 May 2019

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

Translations of this report by:

German by: Dr Mueller-Felber

Finnish by: Mikael Hjort

French by: Tamara Dangouloff

Italian by: Dr Enrico Bertini and Dr Danilo Tiziano

Polish by: Kasper Rucinski

Russian by: Olga Germanenko

Spanish by: Mencia de Lemus

Flemish by:

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

Toukokuun 8:nä päivänä järjestetty 244s ENMC työryhmä kokosi yhteen potilasjärjestöjen edustajia sekä neuromuskulaaristen sairauksien asiantuntijoita Euroopasta ja Yhdysvalloista. Työryhmän aiheena oli keskustella Spinaali muskulaarisen atrofian vastasyntyneiden seulonnasta. Tavoitteena oli käydä läpi olemassa oleva informaatio vastasyntyneiden seulonnan teknisistä, eettisistä, ekonomisista ja käytännöllisistä aspekteista ja löytää mahdolliset vajeavuudet olemassaolevassa ymmärryksessämme koskien potilaiden identifointia, diagnoosia ja hoitoa.

Spinaalinen Atrofia (SMA) on resessiivisesti periytyvä geneettinen sairaus jota kuvastaa alfa-motoristen neuronien rappeutuminen selkäytimessä. SMA on yleisin lapsikuolleisuuden geneettinen syy ja sitä on kauan pidetty parantumattomana sairautena. SMA on jaettu perinteisesti oireiden vaikeusasteen mukaan tyypeihin I, II ja III. SMN1 geeni on osallisena kaikkiin SMA tyypeihin ja 90 prosentissa tapauksissa molemmat SMN1 geenikopiot ovat deletoituneita. SMN2 geeni on hyvin samankaltainen SMN1 geenin kanssa, ja sen kopioluku korreloi hyvin, mutta ei absoluuttisesti fenotyypin kanssa¹. Lähiaikoina on kuvattu kaksi eri menetelmää joilla on onnistuneesti hoidettu SMA potilaita New England Journal of Medicine -julkaisussa^{2,3}. Näiden julkaisujen lisäksi useampi lupaava tutkimus antaa suuntaa siitä, että tämän sairauksen hoito on muuttumassa dramaattisesti. Tällä hetkellä ainoa SMA:n hoitoon hyväksytty lääke on Nusinersen (Spiranza®) Biogenilta, jonka EMA on hyväksynyt 1. kesäkuuta 2017. Muita kliinisissä tutkimuksissa olevia lääkkeitä ovat Zolgensma Avexis-Novartis -yhtiöltä (FDA hyväksytty toukokuu 2019) ja RG7916 Rochelta.

Toistaiseksi kaikki olemassa oleva data puoltaa hoidon aloittamista mahdollisimman aikaisin. Täten pre-sympromaattinen hoito näyttää olevan paljon tehokkempaa kuin hoito oireiden ilmaantumisen jälkeen. Nurture kliininen tutkimus tukee tätä tulkintaa. Tämän lisäksi SMA täyttää⁸ Wilson & Jungnerin kriteerit⁴ ja useampi vastasyntyneiden seulontaohjelma onkin jo käynnistynyt⁵⁻⁷.

Työryhmän aikana esitettiin lukuisten eri SMA seulontaohjelmien edistymistä ja perehdyttiin eri metodeihin, ohjelmien tukitoimintoihin, vanhempien suostumuksiin ja yleisesti seulonnan järjestämiseen.

Lääkeyhtiöiden edustajat esittivät dataa olemassa olevista hoidoista sekä tutkimuksista pre-symptomaattisilla potilailla. Seulonnan taloudellisesta hyödystä keskusteltiin unohtamatta eettistä kantaa vastasyntyneiden seulontaan.

SMA vanhempien yhdistykset esittivät maakohtaiset raportit hoitoon pääsystä, edistys askelista kohti seulontaa ja odotuksista vastasyntyneiden seulontaa kohtaan. Yhdistykset esittivät myös mielipiteensä siitä miten SMA kommunikaatio terveydenhuollon ammattilaisilta tulisi järjestää ja esittivät ajatuksen yleisistä suuntaviivoista maille jotka suunnittelevat saulonna aloittamista.

Hoidon aloitus ja SMN2 kopioluvun rooli ajoituksessa vaatii lisää selvitystä. Erilliset työryhmät asetettiin tukemaan tätä päätöksentekoa. Osana tätä työtä tullaan tekemään kirjallisuusselvitys potilaista joilla on 4 SMN2 kopiota. Tämän lisäksi työryhmä tulee valmistelevaan suosituksen SMA:n vastasyntyneiden seulonnasta sekä Eurooppalaisen potilasrekisterin perustamisesta.

1. Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2018;28(3):208-215.
2. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1723-1732.
3. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1713-1722.
4. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization*. 1968.
5. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of pediatrics*. 2017;190:124-129.e121.
6. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2018;20(6):608-613.
7. Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscular Disorders*. 2019.
8. Serra-Juhe C, Tizzano EF. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *European journal of human genetics : EJHG*. 2019.