



DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa dei senatori BINETTI e DE POLI

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 3 LUGLIO 2018

Modifiche alla legge 19 agosto 2016, n. 167, in materia di ampliamento degli *screening* neonatali alla diagnosi di atrofia muscolare spinale (SMA)

ONOREVOLI SENATORI. - Dal 16 novembre 2016 è entrato in vigore il decreto del Ministro della salute 13 ottobre 2016, recante disposizioni per l'avvio dello *screening* neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 267 del 15 novembre 2016, che consente di dare avvio allo *screening* neonatale esteso su tutto il territorio nazionale, con modalità uniformi, e di trasferire alle regioni 25 milioni di euro del Fondo sanitario nazionale vincolati per tale finalità.

Lo *screening* neonatale rappresenta uno degli strumenti più avanzati della pediatria preventiva e consente, attraverso il prelievo di alcune gocce di sangue del neonato, versate su un apposito cartoncino, di individuare in modo precoce e tempestivo i soggetti a rischio per alcune malattie congenite per le quali sono disponibili trattamenti e terapie in grado di modificare la storia naturale della malattia.

Il decreto contiene indicazioni su: la lista delle patologie, l'informativa e il consenso, le modalità di raccolta e invio dei campioni, il sistema di *screening* neonatale con gli elementi della sua organizzazione, regionale o interregionale, deputata a garantire l'intero percorso dello *screening* neonatale dal *test* di I livello alla presa in carico del neonato confermato positivo, le modalità di comunicazione e richiamo per la conferma diagnostica e la presa in carico del paziente, le iniziative di formazione e informazione nonché i criteri per la ripartizione dello stanziamento.

In tal modo si assicura la massima uniformità nell'applicazione della diagnosi precoce neonatale sul territorio nazionale, anche per garantire idonei *standard* qualitativi, ridurre

il numero di richiami dei nati esaminati, ottimizzare i tempi di intervento per la presa in carico clinica e favorire l'uso efficiente delle risorse su adeguati bacini di utenza, anche tramite appositi accordi interregionali.

La legge 19 agosto 2016, n. 167, recante disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie, entrata in vigore il 15 settembre 2016, ha consentito di fare un concreto passo avanti in quanto prevede l'inserimento dello *screening* neonatale esteso (SNE) nei nuovi livelli essenziali di assistenza, così da poterlo garantire a tutti i nuovi nati su tutto il territorio nazionale, con le modalità definite dal decreto ministeriale 13 ottobre 2016.

L'articolo 2 della legge n. 167 del 2016, al comma 1 recita espressamente: «Gli accertamenti diagnostici nell'ambito degli *screening* neonatali obbligatori di cui all'articolo 1 sono effettuati per le malattie metaboliche ereditarie per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione, anche di tipo dietetico».

Ora, trattandosi di malattie metaboliche ereditarie, è evidente che anche per loro esiste un aspetto genetico, che determina l'ereditarietà della stessa, in analogia a quanto avviene con l'atrofia muscolare spinale (SMA). Il medesimo articolo della legge n. 167 del 2016 fa esplicitamente riferimento alle evidenze scientifiche che debbono accompagnare l'inserimento di una nuova pa-

tologia nello SNE, avendo ben presente che una diagnosi precoce delle malattie su base metabolica consente un livello di prevenzione altissima delle possibili conseguenze della malattia, qualora si disponga dei farmaci opportuni per compensare il difetto di base. La SMA non ha una causa metabolica, ma alla sua origine c'è un difetto genetico per il quale attualmente si dispone di farmaci in grado di compensare il difetto in questione, consentendo ai bambini un livello di vita qualitativamente molto vicino alla piena normalità. Si tratta di una grande opportunità, a seguito dell'introduzione del primo trattamento *disease-modifying*, che ha aperto una nuova prospettiva per i pazienti e per le famiglie, soprattutto per le forme più gravi della patologia (SMA1 e SMA2).

L'atrofia muscolare spinale, meglio nota come SMA, rara malattia neuromuscolare, nelle sue forme più gravi compromette l'acquisizione delle capacità motorie, la respirazione, la deglutizione. Specie nella prima forma l'intervento diagnostico tempestivo consente di indirizzare immediatamente i pazienti verso il centro clinico e la presa in carico più idonea, incrementando esponenzialmente l'efficacia della terapia. Il trattamento pre-sintomatico, con il quale si potrebbe intervenire grazie a uno *screening* neonatale, consente ai bambini di raggiungere sostanzialmente le medesime tappe di sviluppo di un bambino sano.

Dal 2017 in Italia è disponibile il primo farmaco per questa malattia, il nusinersen. In undici regioni d'Italia, il trattamento clinico per l'atrofia muscolare spinale è già realtà. A tre mesi dall'avvio della somministrazione ufficiale di Spinraza (nusinersen), primo e unico farmaco al mondo per la patologia, la mappa dei centri ospedalieri dislocati nella penisola restituisce un quadro generale significativo, che mostra quanto è stato realizzato e cosa occorre fare per garantire a tutti i pazienti affetti, bambini e adulti, il diritto alla cura.

La ragione dell'inserimento della SMA nello *screening* neonatale esteso risponde quindi allo spirito della legge perché si basa su tre elementi di primaria importanza:

a) è possibile effettuare la diagnosi a basso costo, partendo da una semplice goccia di sangue;

b) oggi disponiamo di farmaci innovativi efficaci, specifici per questa patologia;

c) il costo della terapia è irrilevante se si confronta con la gravità delle condizioni di vita di questi bambini che sono attualmente a carico del Servizio sanitario nazionale per tutto l'arco della loro esistenza, con sofferenze enormi per loro e per la loro famiglia.

La SMA, nelle sue diverse forme, è una malattia genetica. Il gene responsabile, definito SMN (*survival motor neuron*) è stato localizzato sul cromosoma 5 (5q12-13) e il suo ruolo è quello di codificare la proteina di sopravvivenza dei motoneuroni. Il gene in questione si trova in una regione caratterizzata da un'elevata instabilità genomica ed è presente in due forme distinte: una telomeric, SMN1, e una centromeric, SMN2. Un altro gene coinvolto nella patogenesi della malattia è il gene definito NAIP (proteina inibitrice dell'apoptosi neuronale), che è presente in più copie nella regione SMA, ma una sola di esse è funzionale. Sembra che grandi delezioni, coinvolgenti anche il gene NAIP, siano correlabili con la forma più grave della malattia. Di solito per diagnosticare la SMA viene fatto un semplice prelievo di sangue, per cercare una mutazione del gene chiamato SMN1 (sopravvivenza neurone motore). Se i sintomi esistono ma non viene dimostrata nessuna mutazione del gene, una biopsia muscolare o una elettromiografia (EMG) può essere necessaria per confermare la diagnosi.

Esistono diverse forme di SMA di gravità diversa, con insorgenza in tempi diversi.

La SMA tipo I è anche chiamata Sindrome di Werdnig-Hoffman. La diagnosi dei

bambini affetti da questo tipo viene generalmente fatta nei primi mesi di vita; può manifestarsi anche con una mancanza di movimenti fetali nei mesi finali di gravidanza (SMA 0). Un bambino affetto dal tipo I (Werdnig-Hoffman) non è mai in grado di reggere autonomamente la testa o di compiere i normali progressi fisici e motori. La deglutizione e l'alimentazione possono essere difficoltose e c'è una debolezza generale nei muscoli respiratori intercostali e accessori (muscoli situati fra le costole). Nel caso in cui la diagnosi sia fatta entro i primi giorni di vita il decorso della malattia può differire significativamente a seconda del bambino.

La diagnosi di SMA del tipo II viene quasi sempre formulata entro i quindici mesi. I bambini affetti da questo tipo riescono a stare seduti senza bisogno di sostegno, sebbene normalmente non siano in grado di raggiungere la posizione eretta senza aiuto. A un certo punto potrebbero essere in grado di stare in piedi, seppur non in modo autonomo ma con l'aiuto di tutori o con supporti per posizione eretta.

La diagnosi di SMA del tipo III, nota come malattia di Kugelberg-Welander o atrofia muscolare spinale giovanile, viene effettuata in un arco di tempo che va da poco dopo i diciotto mesi di età all'adolescenza. I pazienti affetti dal tipo III possono stare in piedi da soli e camminare, ma possono

avere qualche difficoltà a camminare o ad alzarsi da una posizione seduta o piegata.

La SMA di tipo IV è una forma che colpisce gli adulti. I sintomi iniziano a manifestarsi dopo i trentacinque anni. Si caratterizza per un inizio insidioso e una lenta progressione.

Sindrome di Kennedy, nota anche come atrofia muscolare bulbo-spinale, si manifesta solo nei maschi ed è associata ad una mutazione nel gene che codifica una parte del recettore androgeno, per cui questi pazienti spesso sono soggetti ad un ingrossamento delle mammelle, detto ginecomastia. In generale questa forma tende a non progredire o a farlo lentamente.

Il disegno di legge di modifica della legge n. 167 del 2016 si limita ad estendere lo SNE inserendo anche il *test* per la diagnosi di SMA, trattandosi di una procedura molto semplice, che parte dalla stessa goccia di sangue prelevata per lo *screening* delle altre patologie di origine metabolica.

Alla luce dell'introduzione di una reale innovazione scientifica nel trattamento della SMA, si sono aperte prospettive un tempo impensabili dal punto di vista della diagnosi precoce e dunque dell'instradamento tempestivo alle terapie. Dalla prospettiva tecnica, si rammenta che è già presente un *test* genetico rapido ed economico in grado di rispondere pienamente ed efficientemente alle esigenze dello studio.

DISEGNO DI LEGGE

Art. 1.

(Modifiche alla legge 19 agosto 2016,
n. 167)

1. Alla legge 19 agosto 2016, n.167, sono apportate le seguenti modificazioni:

a) all'articolo 1, dopo il comma 1 è aggiunto il seguente:

«*1-bis.* Nello *screening* neonatale esteso è incluso anche il test per l'atrofia muscolare spinale (SMA)»;

b) all'articolo 2, dopo il comma 1 è aggiunto il seguente:

«*1-bis.* Gli accertamenti diagnostici nell'ambito degli *screening* neonatali obbligatori di cui all'articolo 1, comma 1, si estendono anche a quanto previsto nel comma 2 del medesimo articolo»;

c) all'articolo 6:

1) al comma 1 sono aggiunte, in fine, le seguenti parole: «e per la diagnosi della SMA»;

2) al comma 2, le parole: «valutati in 25.715.000 euro annui a decorrere dall'anno 2016» sono sostituite dalle seguenti: «valutati in 26.715.000 euro annui, a decorrere dall'anno 2019» e la parola: «15.715.000» è sostituita dalla seguente: «16.715.000».

Art. 2.

(Copertura finanziaria)

1. Ai maggiori oneri derivanti dall'attuazione della presente legge, valutati in 8 milioni di euro annui a decorrere dall'anno 2019, si provvede mediante corrispondente

riduzione della proiezione dello stanziamento del fondo speciale di parte corrente iscritto, ai fini del bilancio 2018-2020, nell'ambito del programma «Fondi di riserva e speciali» della missione «Fondi da ripartire» dello stato di previsione del Ministero della salute, allo scopo parzialmente utilizzando l'accantonamento relativo al medesimo Ministero.

2. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

€ 1,00