Protocol per a l'abordatge de l'atròfia muscular espinal (AME) dins del Programa de cribratge neonatal de Catalunya

Servei Català de la Salut

Setembre 2025

Generalitat de Catalunya

Direcció o coordinació:

Gerència de Processos Integrats de Salut. Àrea Assistencial. Servei Català de la Salut.

Autors (per ordre alfabètic de cognom):

- Pere Agustín Piguillem, tècnic de la Divisió d'Ús Racional del Medicament del Servei Català de la Salut.

- Miriam Buqueras Sánchez, tècnica del Programa de Malalties Minoritàries de la Gerència de Processos Integrats de Salut del Servei Català de la Salut.

- Lidia Carreño Gago, genetista molecular de l'Àrea de Genètica Clínica i Molecular de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

- Mar Costa Roger, genetista molecular de l'Àrea de Genètica Clínica i Molecular de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

- Gemma Daina Noves, tècnica del Programa de malalties minoritàries de la Gerència de Processos Integrats de Salut del Servei Català de la Salut.

- Manel Fontanet Sacristán, tècnic de la Divisió d'Ús Racional del Medicament del Servei Català de la Salut.

- Judith Garcia Villoria, cap de Secció d'Errors Congènits del Metabolisme del Servei de Bioquímica i Genètica Molecular del Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB) de l'Hospital Clínic de Barcelona.

- Montserrat Gasol Boncompte, cap de la Divisió d'Ús Racional del Medicament del Servei Català de la Salut.

- Rosa Maria López Galera, facultativa del laboratori de referència per al Programa de cribratge neonatal de Catalunya al Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB) de l'Hospital Clínic de Barcelona.

- Loreto Martorell Sampol, responsable del Departament de Genètica Molecular de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

- Francina Munell Casadesus, neuròloga i coordinadora de la Unitat d'Expertesa Clínica en malalties minoritàries neuromusculars pediàtriques de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

- Andrés Nascimiento Osorio, neuròleg i coordinador de la Unitat d'Expertesa Clínica en malalties minoritàries neuromusculars pediàtriques de l'Hospital Sant Joan de Déu.

- Blanca Prats Viedma, cap del Servei de Salut Maternoinfantil de la Subdirecció General de Promoció de la Salut de l'Agència de Salut Pública de Catalunya del Departament de Salut.

- Assumpta Ricart Conesa, gerent de la Gerència de Processos Integrats de Salut de l'Àrea Assistencial del Servei Català de la Salut.

- Anna Soler Lecha, tècnica del Servei de Salut Maternoinfantil de la Subdirecció General de Promoció de la Salut de l'Agència de Salut Pública de Catalunya del Departament de Salut.

- Ariadna Tigri Santiña, tècnica del Programa de malalties minoritàries de la Gerència de Processos Integrats de Salut del Servei Català de la Salut.

Alguns drets reservats:

© 2025, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a la pàgina web de Creative Commons.

Edita:

Servei Català de la Salut

1a edició:

Barcelona, setembre de 2025

Descriptors temàtics:

Atròfia muscular espinal, cribratge neonatal, unitat d'expertesa clínica, tractament farmacològic, seguiment del pacient

Document accessible (2025, versió 1)

Índex

1. Objectiu 5

2. Introducció 5

3. Classificació 6

4. Alternatives de tractament disponibles al Sistema Nacional de Salut (SNS) per a pacients amb diagnòstic d'AME presimptomàtica 7

4.1. Criteris d'elecció de tractament segons nombre de còpies *SMN2*: 7

5. Diagnòstic i identificació de pacients nous 9

5.1. Obtenció de mostres i enviament al Laboratori de Cribratge Neonatal 9

5.2. Prova de cribratge 9

5.2.1. Metodologia d'anàlisi de la mostra 9

5.2.2. Criteris per a la interpretació dels resultats 10

5.2.3. Emmagatzematge de la mostra 13

6. Seguiment del pacient 13

6.1. Comunicació de la detecció d'un cas positiu per part del Laboratori de Cribratge Neonatal 13

6.2. Comunicació del resultat positiu a la família o tutors legals 13

6.3. Primera visita: valoració inicial del pacient 13

6.4. Visita multidisciplinària per a la comunicació dels resultats de l'estudi genètic 14

6.4.1. Resultat negatiu per AME 14

6.4.2. Resultat positiu per AME 15

6.4.2.1. Pacients amb criteris per a l'inici immediat de tractament 15

6.4.2.2. Pacients sense criteris per a l'inici immediat del tractament (amb quatre o més còpies d'*SMN2*) 16

6.5. Tractament farmacològic 16

6.5.1. Via de sol·licitud dels tractaments farmacològics disponibles per AME presimptomàtica en l'àmbit del SISCAT 16

6.5.2. Inici del tractament 17

Annex 1 Algoritme d'atenció als pacients amb sospita d'AME 18

Annex 2 Consentiment informat per al tractament de l'AME en pacients presimptomàtics 19

1. Objectiu

L'objectiu d'aquest protocol és establir el circuit i les actuacions per a la detecció, diagnòstic, seguiment i tractament precoç de l'AME en infants identificats en fase presimptomàtica mitjançant el cribratge neonatal a Catalunya.

Aquest protocol pot estar subjecte a modificacions amb l'objectiu de garantir-ne la vigència, la qualitat i l'adequació a les necessitats assistencials. Podrà haver-hi actualitzacions periòdiques segons l'evolució del coneixement científic, els canvis en la pràctica clínica o les noves evidències disponibles.

2. Introducció

L'AME és una malaltia d'herència autosòmica recessiva caracteritzada per la degeneració progressiva de les motoneurones espinals i bulbars, que provoca debilitat i atròfia muscular. La seva prevalença és d'1/6.000-10.000 nadons vius. La majoria dels pacients hereten la deleció dels progenitors, amb un 2% de delecions *de novo* i un 3-4% de mutacions puntuals.

L'AME és causada per una disminució en la síntesi de la proteïna de supervivència de la neurona motora (SMN). Aquesta proteïna, en condicions normals, intervé en la síntesi d'mRNA a les neurones motores i es creu que pot tenir un paper en la inhibició de l'apoptosi. La proteïna SMN està sintetitzada per dos gens gairebé idèntics, *SMN1* i *SMN2*, situats a la regió cromosòmica 5q. Malgrat la semblança entre els dos gens, la correcta síntesi proteica depèn principalment del gen *SMN1*, ja que el 80-90% dels transcrits provinents del gen *SMN2* generen una proteïna defectuosa i inestable. En el 94% dels casos d'AME, hi ha una deleció de l'exó 7 del gen *SMN1*, fet que implica que la producció de proteïna SMN funcional depengui exclusivament dels transcrits correctes (aproximadament entre un 10% i un 20%) generats pel gen *SMN2*. Per aquest motiu, el nombre de còpies del gen *SMN2* es considera un predictor important, però no absolut, de la gravetat clínica de la malaltia: en general, un nombre més elevat de còpies s'associa a formes més lleus d'AME, ja que permet una producció superior de proteïna funcional. La manca total de *SMN1* i *SMN2* és letal durant la gestació.

Actualment, els nadons diagnosticats amb AME són atesos a les Unitats d'Expertesa Clínica en malalties minoritàries neuromusculars pediàtriques.
Segons la Instrucció 12/2015 de 19 d'octubre de 2015: Modificació de la Instrucció 12/2014, Desenvolupament i implantació del model d'atenció a les malalties minoritàries (MM) a Catalunya. Ordenació d'unitats d'expertesa clínica (UEC) per a MM o grups temàtics d'MM, una Unitat d'Expertesa Clínica (UEC), és una unitat hospitalària acreditada amb experiència i coneixement específic en l'atenció de malalties minoritàries. La seva funció principal és realitzar el diagnòstic clínic, elaborar i coordinar el pla d'atenció individualitzat, incloent-hi l'estratègia terapèutica i el seguiment continuat del pacient, així com garantir la coordinació amb altres professionals i serveis sanitaris.
Aquestes unitats formen part de la Xarxa d'Unitats d'Expertesa Clínica (XUEC), que permet la col·laboració entre professionals, l'intercanvi de coneixements i la millora contínua de l'atenció. Els equips són multidisciplinaris, garantint així un abordatge integral que cobreix diagnòstic, tractament, seguiment i suport a les famílies.

3. Classificació

La classificació actual té en consideració la gravetat dels símptomes, l'edat de l'aparició i l'evolució de la malaltia:

- **Tipus 0 (1 còpia del gen *SMN2*):** inici dels símptomes en el període prenatal, en què s'identifica una hipomotilitat fetal. Els pacients presenten feblesa greu i hipotonia al naixement, amb insuficiència respiratòria que requereix suport ventilatori. Es caracteritzen, a més, per presentar afectació dels nervis cranials (incapacitat per succionar/empassar, feblesa dels músculs facials), defectes cardíacs congènits, disautonomia amb bradicàrdia i artrogriposi.

- **Tipus I (2-3 còpies del gen *SMN2*)**: forma molt greu i la més freqüent. Els signes clínics es posen de manifest abans dels sis mesos d'edat. Els pacients presenten hipotonia greu i debilitat que s'associa a un tipus de respiració característica amb abdomen globulós, també fasciculacions de la llengua i trastorns de la deglució. No poden seure sense suport i no sobreviuen més enllà dels dos anys sense intervenció a causa de complicacions respiratòries.

  Dins l'AME tipus I, es defineixen tres subgrups clínics segons la gravetat dels símptomes:

  - IA: debilitat greu des del naixement o en període neonatal, mai aconsegueixen el control del cap.

  - IB: inici dels símptomes durant els dos primers mesos de vida, mai aconsegueixen el control del cap.

  - IC: aconsegueixen el control del cap i alguns d'ells poden arribar a seure amb suport.

- **Tipus II (3 còpies del gen *SMN2*):** les manifestacions apareixen entre els 7 i 18 mesos. Els pacients poden seure sense suport, però no caminen de manera independent. També presenten afectació respiratòria significativa, deformacions esquelètiques greus i, en un percentatge elevat, afectació bulbar. La supervivència és molt variable, però, malgrat tot, gran part dels pacients arriba als 25 anys.

- **Tipus III (3-4 còpies del gen *SMN2*):** els símptomes apareixen a partir dels 18 mesos d'edat. Variabilitat clínica. Aconsegueixen fites motores com caminar, però desenvolupen debilitat muscular i poden perdre la marxa, de manera que necessiten cadira de rodes. La supervivència entra dins els rangs de la normalitat.

- **Tipus IV (4 o més còpies del gen *SMN2*)**: aparició en adults (>18 anys). Acostumen a tenir una afectació lleu o moderada. Els pacients poden caminar i no tenen problemes respiratoris ni nutricionals. La supervivència s'inclou dins els rangs de la normalitat.

4. Alternatives de tractament disponibles al Sistema Nacional de Salut (SNS) per a pacients amb diagnòstic d'AME presimptomàtica

L'objectiu global del tractament per a pacients amb AME és aconseguir, a més d'una qualitat de vida millor, una millora o estabilització en la funció motora i/o funció respiratòria i/o funció bulbar.

Actualment, el SNS ha aprovat tres tractaments modificadors de la malaltia per als casos d'AME presimptomàtica:

- **Nusinersen (Spinraza®):** oligonucleòtid antisentit que permet la inclusió de l'exó 7 de l'*SMN2*. Administració intratecal per punció lumbar (quatre dosis en dos mesos, posteriorment cada quatre mesos).
- **Risdiplam (Evrysdi®):** modulador de l'*splicing* de l'*SMN2*, administrat diàriament per via oral.
- **Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®):** teràpia gènica que introdueix el gen *SMN1*. Administració intravenosa única.

4.1. Criteris d'elecció de tractament segons nombre de còpies *SMN2*:

Nombre de còpies *SMN2*	Opcions de tractament disponibles
1 còpia	➢ **Nusinersen o risdiplam** Criteris de no candidats a tractament farmacològic: ○ Possibles situacions clíniques molt avançades relacionades amb altres malalties que, a judici clínic, no siguin reversibles i en què no s'espera un benefici amb l'administració del tractament. ○ En el cas de nusinersen, situacions clíniques que impossibilitin el procediment de punció lumbar.
2 còpies	➢ **Onasemnogen abeparvovec** Requisits: ○ Edat ≤ 6 setmanes (≤ 42 dies) ○ Edat gestacional de 35 a 42 setmanes ○ Titulació anticossos anti AAV por sota d'1:50 (possibilitat de reavaluar al cap de tres o quatre setmanes per descartar anticossos placentaris). Criteris de no candidats a tractament farmacològic:

Nombre de còpies *SMN2*	Opcions de tractament disponibles
	○ Saturació d'oxigen < 96% sense O2 suplementari o suport respiratori en els set dies previs a la data de tractament. ○ Alta dependència a ventilació mecànica invasiva i no invasiva. ○ Pacients amb signes d'aspiració o incapacitat per tolerar líquids no densos. ○ Pes inferior a 2 kg. ○ Malalties no respiratòries greus que requereixin tractament sistèmic o hospitalitzacions. ○ Infecció viral activa a la mare biològica (VIH, serologia positiva per a hepatitis B, C o virus del Zika). ○ Haver rebut tractament previ amb un altre tractament específic per a l'AME.
	➢ **Nusinersen o risdiplam** Criteris de no candidats a tractament farmacològic: ○ Possibles situacions clíniques molt avançades relacionades amb altres malalties que, a judici clínic, no siguin reversibles i en què no s'espera un benefici amb l'administració del tractament. ○ En el cas de nusinersen, situacions clíniques que impossibilitin el procediment de punció lumbar.
3 còpies	➢ **Nusinersen o risdiplam** Criteris de no candidats a tractament farmacològic: ○ Possibles situacions clíniques molt avançades relacionades amb altres malalties que, a judici clínic, no siguin reversibles i en què no s'espera un benefici amb l'administració del tractament. ○ En el cas de nusinersen, situacions clíniques que impossibilitin el procediment de punció lumbar.
4 o més còpies	No es disposa de tractament farmacològic. Seguiment actiu i valorar indicacions de tractament farmacològic en cas d'aparició de clínica d'AME.

5. Diagnòstic i identificació de pacients nous

5.1. Obtenció de mostres i enviament al Laboratori de Cribratge Neonatal

Per detectar de manera precoç malalties genètiques i/o endocrinometabòliques en els nounats, com ara l'AME, inclosa en el panell del Programa de Cribratge Neonatal (PCN) de Catalunya, es recull una mostra de sang del taló del nadó impregnada en paper.

Aquesta mostra es recull entre les 24 i 72 hores posteriors al naixement als centres maternals, tant públics com privats.

En els casos d'alta hospitalària precoç, per a la recollida de mostres també hi col·laboren la xarxa d'ASSIR, que dona suport a les extraccions domiciliàries, i l'atenció primària i comunitària (APiC), que facilita l'obtenció de mostres en situacions específiques.

Un cop recollides les mostres es transporten al Laboratori de Cribratge Neonatal de la Secció d'Errors Congènits del Metabolisme— IBC de l'Hospital Clínic de Barcelona, on es processen per detectar les malalties incloses en el panell del programa.

5.2. Prova de cribratge

La detecció de l'AME es basa en l'anàlisi de la presència o absència de l'exó 7 del gen *SMN1* en la mostra de sang seca impregnada en paper. L'anàlisi es fa mitjançant la tècnica de biologia molecular reacció en cadena de la polimerasa (PCR) a temps real. En els infants afectats per l'AME, es detecta l'absència de l'exó 7 del gen *SMN1*.

Aquesta metodologia permet identificar aproximadament el 94% dels casos amb delecions en *SMN1*. No obstant això, un 6% dels casos poden presentar mutacions puntuals en un o ambdós al·lels que aquesta prova no detecta. Així mateix, el test no permet identificar els portadors de la malaltia.

5.2.1. Metodologia d'anàlisi de la mostra

La metodologia emprada es basa en la PCR a temps real, que permet mesurar simultàniament quatre seqüències genètiques d'interès. Prèviament, l'ADN s'extreu a partir de discs de sang seca impregnada en paper amb un diàmetre de 3,2 mm.

El kit d'amplificació d'ADN utilitzat permet:

- La detecció qualitativa de l'exó 7 del gen *SMN1* per a la identificació de l'AME.
- La determinació semiquantitativa dels marcadors TREC (*T-cell receptor excision circles*) i KREC (*kappa-deleting recombination excision circles*) per al cribratge de la immunodeficiència combinada greu (IDCG).
- L'amplificació del gen de referència *RPP30* (ribonucleasa P/subunitat P30), que actua com a indicador de la qualitat i quantitat de l'ADN extret en cada mostra.

5.2.2. Criteris per a la interpretació dels resultats

Després de fer l'assaig quantitatiu, els resultats es poden classificar en les següents categories (vegeu taula 1 i figura 1):

1. **Detecció negativa (normal)**
    - L'exó 7 del gen *SMN1* i el gen de control *RPP30* s'han amplificat correctament.
    - **Interpretació:** el pacient té còpies del gen *SMN1*, per tant, no està afectat per AME.
2. **Detecció positiva**
    - L'exó 7 del gen *SMN1* no s'ha amplificat, però el gen de control *RPP30* sí.
    - **Interpretació:** la mostra presenta 0 còpies de l'exó 7 del gen *SMN1*.
    - **Acció:** es deriva el pacient a la unitat d'expertesa clínica (UEC) en malalties minoritàries neuromusculars pediàtriques per confirmar el diagnòstic d'AME.
    - **Criteri de detecció positiva:** es considera una detecció positiva quan els resultats de la primera i/o segona mostra indiquen de manera consistent la no amplificació del gen *SMN1*.
3. **Resultat invàlid**
    - Ni l'exó 7 del gen *SMN1* ni el gen de control *RPP30* s'han amplificat.
    - **Interpretació:** l'assaig no ha funcionat correctament en aquesta mostra.
    - **Acció:** es repetirà la prova en la mateixa mostra. Si el resultat es manté, es requerirà una nova mostra del pacient.
4. **Resultat no concloent**
    - L'assaig no proporciona un resultat clar.
    - **Acció:** es repetirà la prova en la mateixa mostra. Si el resultat es manté, es sol·licitarà una nova mostra del pacient.
5. **Sospita de contaminació**
    - El control negatiu de la PCR s'ha amplificat incorrectament.
    - **Acció:** es repetirà tota la sèrie analítica per descartar errors tècnics.

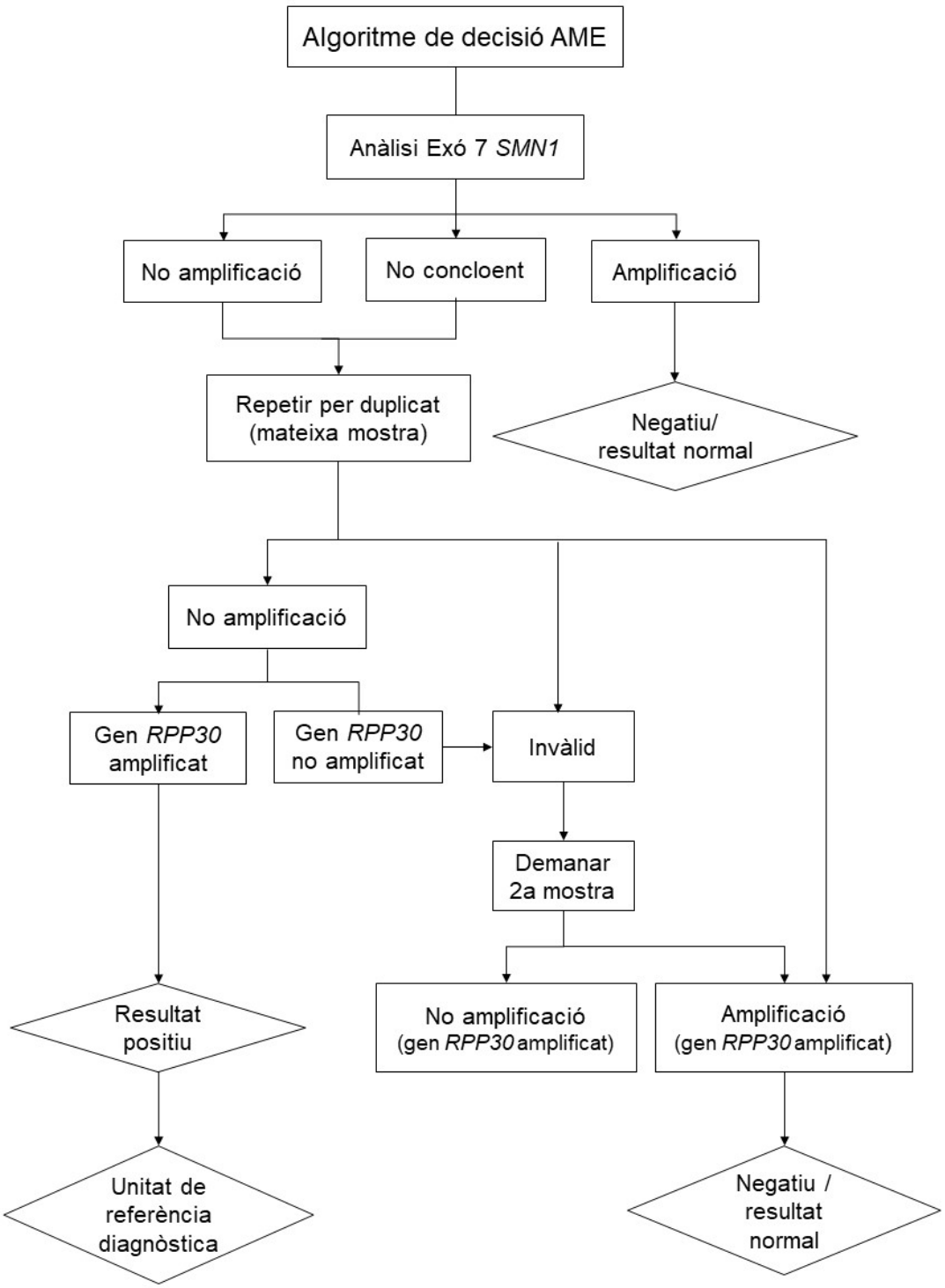
Fiabilitat del test

- **Falsos positius:** no s'espera l'obtenció de falsos positius amb aquesta metodologia.
- **Falsos negatius:** podria produir-se un fals negatiu en aquells casos en què el pacient presenti una mutació puntual en un dels dos al·lels, en lloc de la pèrdua de l'exó en ambdues còpies del gen *SMN1*. Aquesta situació es dona en menys del 6% dels pacients amb AME.

Taula 1. Interpretació de resultats.

Exó 7 SMN1	Gen ***RPP30***	Control negatiu PCR	Interpretació resultat
Amplificat	Amplificat	Negatiu	Detecció AME negativa
No amplificat	Amplificat	Negatiu	Detecció AME positiva
No amplificat	No amplificat	Negatiu	Invàlid. Repetir
No concloent	Amplificat	Negatiu	No concloent. Repetir/ Mostra nova

Figura 1. Algoritme de decisió:



5.2.3. Emmagatzematge de la mostra

Un cop finalitzada l'anàlisi, les mostres es conservaran juntament amb la resta de mostres del PCN a la Secció d'Errors Congènits del Metabolisme. Seguint els protocols establerts, aquestes es mantindran emmagatzemades durant un període de cinc anys.

6. Seguiment del pacient

6.1. Comunicació de la detecció d'un cas positiu per part del Laboratori de Cribratge Neonatal

En cas de detecció positiva d'AME, el Laboratori de Cribratge Neonatal es posarà en contacte amb la UEC de malalties minoritàries neuromusculars pediàtriques el mateix dia de la detecció. La comunicació es farà tant per via telefònica com electrònica per garantir una resposta ràpida i coordinada.

6.2. Comunicació del resultat positiu a la família o tutors legals

L'equip de la UEC contactarà telefònicament amb els progenitors o tutors legals per informar-los sobre el possible diagnòstic, les implicacions clíniques, les opcions terapèutiques disponibles i la importància d'iniciar el tractament com més aviat millor per evitar la progressió de la malaltia.

Si no es pot establir contacte telefònic amb la família o el tutor legal, es notificarà novament el Laboratori de Cribratge Neonatal per intentar localitzar-los. En cas de no aconseguir-ho, s'activaran les autoritats competents per garantir que la informació arribi als responsables del nounat.

Per assegurar una atenció immediata, es programarà una visita amb la família o els tutors legals en un termini màxim de 48 hores laborables. Es demanarà explícitament la presència dels progenitors o responsables legals per garantir que reben tota la informació necessària i puguin prendre decisions informades sobre la gestió del cas.

6.3. Primera visita: valoració inicial del pacient

La primera visita es durà a terme amb el pacient i els seus progenitors o tutors legals, amb l'objectiu de fer una avaluació inicial completa i proporcionar tota la informació necessària. Durant aquesta trobada, es duran a terme les següents accions:

- **Informació sobre la malaltia i els tractaments disponibles**: s'explicarà en què consisteix la patologia i les opcions terapèutiques disponibles. També es remarcarà la importància d'assistir a les visites de control per garantir una bona atenció.

- **Presentació de l'equip multidisciplinari**: s'informarà dels diferents especialistes que participaran en el seguiment del pacient, com pneumòlegs, nutricionistes, rehabilitadors, infermeria de pràctica avançada, experts en consell genètic i altres professionals segons l'evolució del cas.

- **Història clínica completa**: es recopilarà tota la informació mèdica rellevant del pacient.

- **Exploració física i registre antropomètric**: es farà una exploració física detallada, incloent-hi la presa de mesures antropomètriques com el pes, la talla, l'índex de massa corporal (IMC) i el perímetre cranial (PC).

- **Consentiment informat confirmació diagnòstica**: els progenitors o tutors legals signaran el consentiment informat per a l'estudi genètic confirmatori i es procedirà a l'extracció de la mostra necessària per confirmar la deleció homozigota del gen *SMN1* i determinar el nombre de còpies del gen *SMN2*:

    - L'estudi confirmatori és un estudi quantitatiu dels gens *SMN1* i *SMN2* mitjançant la tècnica de MLPA (*multiplex ligation dependent probe amplification*) amb el kit P021 de MRC Holland, el qual conté 32 sondes que cobreixen tots els exons dels gens *SMN*. Les sondes específiques dels gens *SMN1* i *SMN2* són les que analitzen els exons 7 i 8 (L30891; L30892; L29983; L29984).

- **Analítica completa**: es faran proves de laboratori per obtenir un perfil clínic detallat, incloent-hi:

    - Hemograma amb fórmula leucocitària.
    - Funció hepàtica: AST, ALT, GGT, FA, bilirubina total i directa.
    - Funció renal: urea i creatinina.
    - Paràmetres musculars: CPK i troponina I.
    - Coagulació.
    - Ionograma.

6.4. Visita multidisciplinària per a la comunicació dels resultats de l'estudi genètic

La comunicació dels resultats es durà a terme en una visita multidisciplinària que tindrà lloc en un termini màxim de 48 hores laborables després de l'obtenció dels resultats. A la visita hi assistiran el pacient, els progenitors o responsables legals i un equip de professionals de diferents especialitats que formen part de l'equip multidisciplinari de la unitat d'expertesa clínica.

6.4.1. Resultat negatiu per AME

S'informarà els responsables legals del resultat negatiu de la prova. No caldrà fer seguiment del pacient a la UEC.

6.4.2. Resultat positiu per AME

En cas de diagnòstic positiu:

- Es comunicarà el diagnòstic als responsables legals, proporcionant tota la informació necessària i resolent els dubtes que puguin sorgir.
- Es farà una avaluació integral del pacient, que inclourà:
    - Valoració motora mitjançant l'escala CHOP Intend.
    - Exploració respiratòria i deglutòria.
- Es presentaran les diferents opcions de tractament disponibles d'acord amb el diagnòstic i del nombre de còpies del gen *SMN2* detectades. S'explicarà la pauta d'administració, la necessitat d'ingressos hospitalaris, la freqüència del tractament i del seguiment, així com els possibles efectes secundaris.

6.4.2.1. Pacients amb criteris per a l'inici immediat de tractament

- Es consensuarà amb la família o representants legals el tractament més adient, d'acord amb les alternatives disponibles dins del SNS.
- Es formalitzarà la signatura del consentiment informat (Annex 2) per a l'inici del tractament.
- Es faran les proves complementàries necessàries, incloses:
    - Electromiograma (EMG) basal per a l'estudi del potencial d'acció muscular compost (CMAP) als nervis medià i cubital de la mà dreta.
- Es coordinaran les visites amb els especialistes de l'equip multidisciplinari que faran el seguiment.
- Es tramitarà la sol·licitud formal del tractament indicat al Servei Català de la Salut.

En cas de possible indicació de teràpia gènica i consens familiar:

- Es revisarà l'estat vacunal de la mare i els resultats de les serologies durant la gestació. Si cal, es faran al nadó les analítiques corresponents: VEB, CMV, VHB, VHC, VIH.
- Es sol·licitaran els anticossos neutralitzants per AAV9 (viroclínics).
- Es faran les proves següents: ecocardiografia, ECG basal i ecografia abdominal.
- Es recomanarà aïllament preventiu, evitant visites familiars i llocs amb risc d'exposició a virus.

6.4.2.2. Pacients sense criteris per a l'inici immediat del tractament (amb quatre o més còpies d'*SMN2*)

- Es facilitarà a la família un pla de seguiment individualitzat.
- S'oferirà educació sanitària sobre la detecció precoç de signes i símptomes d'alarma relacionats amb l'AME i es lliurarà material informatiu.

Pla de seguiment:

- Durant els primers sis mesos de vida: visita mensual a la UEC.
- De 6 a 18 mesos de vida: visites cada dos o tres mesos, segons l'evolució motora del pacient.
- A partir dels 18 mesos: seguiment semestral, segons les característiques de cada cas.

Aquest seguiment es coordinarà amb el servei de neuropediatria de l'hospital de referència i l'APiC.

6.5. Tractament farmacològic

6.5.1. Via de sol·licitud dels tractaments farmacològics disponibles per AME presimptomàtica en l'àmbit del SISCAT

El procés de sol·licitud dels tractaments farmacològics disponibles per l'AME a Catalunya segueix un circuit específic d'autorització individualitzat cas per cas, establert pel CatSalut. Aquest circuit implica que tant l'inici , la renovació o la denegació del tractament requereix una avaluació individualitzada cas per cas d'informació administrativa i clínica determinada. Aquesta es realitza pel Programa d'harmonització farmacoterapèutica i per part d'un comitè d'experts designat pel CatSalut, el qual exerceix la funció de proposta al CatSalut, l'autorització o denegació d'inici, seguiment del tractament i assessorar sobre proves complementàries per a la valoració dels casos.

Un cop identificada la necessitat terapèutica en un pacient amb diagnòstic positiu d'AME presimptomàtica candidat a tractament farmacològic segons els criteris clínics establerts al protocol farmacoclínic nacional, els facultatius responsables notificaran la sol·licitud de tractament al CatSalut a través de la bústia CATFAC@catsalut.cat i podran començar els tràmits per a l'inici del tractament. Donada la urgència d'iniciar el tractament amb la major antelació possible, en el cas dels pacients presimptomàtics no es requerirà la validació prèvia del CatSalut ni dels membres del grup d'experts.

Malgrat no requerir-se autorització expressa, la sol·licitud serà igualment centralitzada a nivell del CatSalut on l'equip tècnic valorarà el contingut i la forma de la sol·licitud així com la idoneïtat del tractament en funció dels criteris clínics establerts al protocol farmacoclínic nacional. En aquest sentit, es requerirà un informe mèdic amb la història clínica del pacient, les proves genètiques i clíniques realitzades, així com l'alta al Registre de Pacients i

Tractaments MHDA (RPT-MHDA) per a l'autorització de la facturació i inici de l'acord financer.

D'acord amb la Instrucció 01/2011, el CatSalut no serà responsable de la provisió ni el finançament en cas que no es compleixin els esmentats criteris clínics i condicions d'utilització de cada fàrmac, establerts als corresponents protocols farmacoclínic del Sistema Nacional de Salut. En el cas de pacients que desenvolupin símptomes prèviament a la sol·licitud de tractament, sí es requerirà una valoració clínica i autorització del CatSalut i del comitè d'experts per procedir amb l'inici de tractament. El procediment de valoració se sol realitzar de forma telemàtica a través del correu electrònic, donada la urgència d'iniciar el tractament amb la major antelació possible.

Un cop valorada la sol·licitud de tractament, el CatSalut emetrà la resolució i modificarà l'estat de la sol·licitud al RPT-MHDA, autoritzant o denegant l'inici o renovació del tractament. El canvi d'estat serà notificat automàticament al facultatiu sol·licitant, al servei de farmàcia de l'hospital, a la direcció mèdica de l'hospital, i al responsable de la regió sanitària que correspongui.

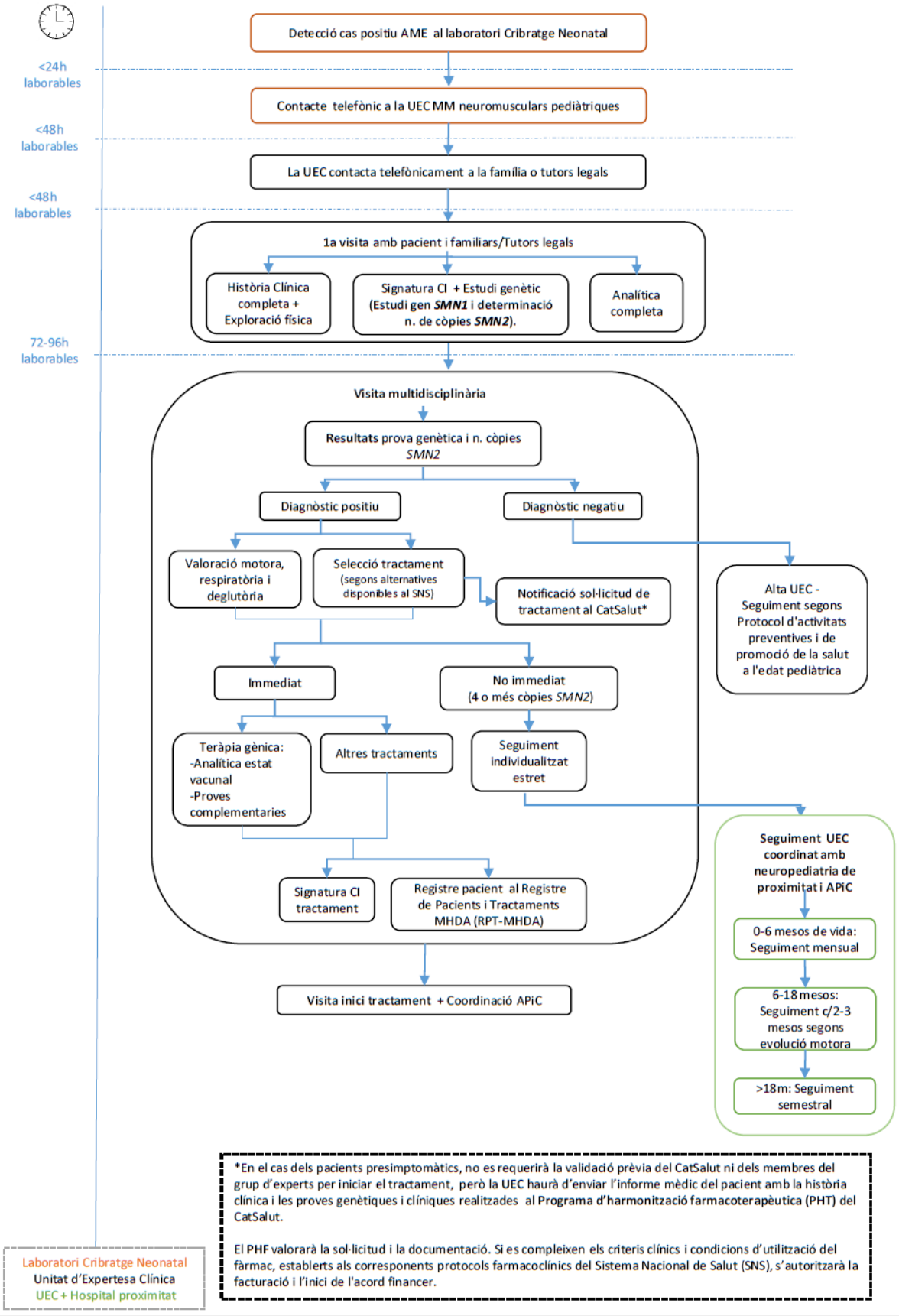
6.5.2. Inici del tractament

Es citarà el pacient per verificar que es troba en condicions òptimes de salut i s'iniciarà la teràpia (nusinersen, risdiplam o onasemnogene abeparvovec) en un termini de 14 a 21 dies des de la detecció del cas.

En cas de tractament amb teràpia gènica:

- Es contactarà amb el laboratori per a la preparació del tractament, confirmant el pes més recent possible del pacient i seguint el protocol establert.
- Es reservarà una sala d'administració adequada (habitació aïllada amb pressió negativa) i es disposarà dels equips de protecció individual necessaris.

Annex 1 Algoritme d'atenció als pacients amb sospita d'AME



Annex 2 Consentiment informat per al tractament de l'AME en pacients presimptomàtics

Consentiment informat per al tractament de l'AME en pacients presimptomàtics

Dades identificatives del pacient

Nom	Primer Cognom	Segon Cognom
CIP	Data de naixement	Sexe

Dades primer/era responsable legal

Nom	Primer cognom	Segon cognom
Tipus de document (DNI, NIE, passaport)	Número d'identificació	Data de naixement
Telèfon fix	Telèfon mòbil	Correu electrònic

Dades segon/ona responsable legal

Nom	Primer cognom	Segon cognom
Tipus de document (DNI, NIE, passaport)	Número d'identificació	Data de naixement
Telèfon fix	Telèfon mòbil	Correu electrònic

Dades del professional sanitari responsable *(a emplenar pel professional sanitari responsable)*

Nom	Primer Cognom	Segon Cognom
Número de col·legiat	Nom del centre	

És essencial que llegiu aquest document amb atenció. Si teniu cap dubte, consulteu l'equip mèdic. No dubteu a demanar aclariments sobre qualsevol paraula o concepte que no entengueu.

1. Introducció

El vostre nadó ha estat diagnosticat amb una malaltia anomenada AME.

L'AME és una malaltia hereditària poc freqüent que afecta les neurones motores de la medul·la espinal, responsables de controlar els músculs. Es causada per la producció insuficient de la proteïna SMN (supervivència de motoneurones), essencial per a la supervivència de les neurones motores. Amb el temps, aquestes neurones deixen de funcionar, cosa que provoca una feblesa progressiva dels músculs dels braços, cames, esquena, i també dels músculs necessaris per respirar i empassar.

Aquest diagnòstic s'ha obtingut mitjançant una prova genètica, que ha detectat una alteració en un gen anomenat *SMN1* (supervivència de motoneurones 1). La rapidesa amb què apareixen els símptomes i la seva gravetat pot variar segons el nombre de còpies d'un altre gen, anomenat *SMN2*, que pot compensar parcialment la manca de la proteïna afectada.

2. Objectiu del tractament

Els tractaments tenen com a objectiu millorar o estabilitzar els símptomes i la progressió de la malaltia per assolir una millor qualitat de vida. Tot i això, com que la degeneració de les neurones pot començar abans del naixement, no es pot garantir l'absència de símptomes.

Sense tractament, les persones afectades poden perdre la capacitat de moure's, respirar o alimentar-se de manera autònoma.

Els estudis mostren que el tractament és més efectiu quan s'inicia aviat.

Per determinar la idoneïtat del tractament i fer-ne un seguiment, es faran diverses proves:

- Anàlisis de sang
- Avaluacions motores (força i moviment)
- Electromiograma (funcionament de nervis i músculs)
- Proves respiratòries i deglutòries

Aquestes proves també permetran detectar possibles efectes secundaris associats als tractaments. És important comunicar qualsevol reacció o símptoma inusual a l'equip sanitari.

3. Tractaments disponibles

Actualment, a Espanya hi ha tres medicaments, excloents entre si, disponibles per al tractament de l'AME, els quals ajuden a augmentar la producció de la proteïna SMN i a protegir les neurones motores:

- Onasemnogene abeparvovec
- Risdiplam
- Nusinersen

Seguidament, es recull la informació més rellevant sobre aquests medicaments:

3.1. Onasemnogene abeparvovec

Com funciona?
És una teràpia gènica que introdueix una còpia funcional del gen *SMN1* mitjançant un virus modificat (AAV9), el qual no provoca malalties en humans, per tal de restablir la producció de la proteïna SMN funcional.

Com s'administra i quina és la pauta d'administració?
S'administra, per part de professionals sanitaris especialitzats, mitjançant una infusió intravenosa un sol cop a la vida. Cal hospitalització durant uns dies després de l'administració per monitorar la resposta.

Abans i després de l'administració del tractament és necessària l'administració de corticoesteroides per reduir el risc de reaccions immunitàries.

Quines proves i valoracions s'han de fer abans de l'inici del tractament?

- Proves de funcionalitat motora, respiratòria i deglutòria
- Determinació d'anticossos contra AAV9
- Proves de funció hepàtica i renal
- Recompte de components de la sang
- Troponina I (funció cardíaca)
- Electrocardiograma i/o electrocardiografia
- Presència d'infeccions actives

Si alguna prova indica risc, es considerarà un altre tractament.

Quins efectes secundaris pot causar?

- Augment en sang d'alguns marcadors que poden indicar dany a diferents teixits (transaminases hepàtiques i troponina I)
- Febre
- Vòmits
- Reducció del nombre de plaquetes

Cal considerar alguna recomanació, precaució o risc addicional?

- Hi ha la possibilitat d'eliminació del virus a través de fluids corporals i, per tant, el risc de disseminació viral. Per tant, cal extremar la higiene durant almenys quatre setmanes. Es recomana rentar-se les mans després del contacte amb fluids i llençar els bolquers en doble bossa de plàstic

- Limitació de futures teràpies gèniques: pot no ser possible administrar-ne una altra en el futur

3.2 Risdiplam

Com funciona?
Modifica el gen *SMN2* per millorar la producció de la proteïna SMN.

Com s'administra i quina és la pauta d'administració?
Per via oral, un cop al dia després dels àpats, aproximadament a la mateixa hora.

En lactants, cal administrar-lo després de la lactància i no barrejar-lo amb llet ni pols de llet.

Quines proves i valoracions s'han de fer abans de l'inici del tractament?

- Proves de funcionalitat motora, respiratòria i deglutòria

- Proves de funció hepàtica i renal

- Recompte de components de la sang

Quins efectes secundaris pot causar?

- Alteracions de la funció hepàtica

- Èczema

- Molèsties digestives (nàusees, diarrea, vòmits...)

Cal considerar alguna recomanació, precaució o risc addicional?

- Ha de mantenir-se refrigerat

- A causa del seu temps d'estabilitat limitat, cal que sigui administrat en un període de temps determinat.

- La dosi es determina segons el pes

3.3 Nusinersen

Com funciona?
Millora el funcionament del gen *SMN2* per tal de produir més proteïna SMN.

Com s'administra i quina és la pauta d'administració?
S'administra per part de professionals sanitaris especialitzats mitjançant una punció lumbar (a la part baixa de l'esquena), injectant el medicament al líquid que envolta la medul·la espinal.

S'administra en una fase inicial de 4 dosis als dies 0, 14, 28 i 63 i, posteriorment, una fase de manteniment amb 1 administració cada quatre mesos.

Quines proves i valoracions s'han de fer abans de l'inici del tractament?

- Proves de funcionalitat motora, respiratòria i deglutòria
- Proves de funció hepàtica i renal
- Recompte de components de la sang

Quins efectes secundaris pot causar?

En fàrmacs semblants s'han observat disminucions de plaquetes, alteracions de la coagulació i toxicitat renal, malgrat que en aquest medicament, per ara, no s'han notificat.

Efectes secundaris de la punció lumbar:

- Mal de cap
- Vòmits
- Mareig
- Mal d'esquena

Cal considerar alguna recomanació, precaució o risc addicional?

- L'administració del tractament per punció lumbar pot estar limitada en cas d'escoliosi.
- Pot ser necessari sedar el nadó segons el seu estat clínic.

Taula 1. Informació sobre els tractaments

	Onasemnogene abeparvovec	Risdiplam	Nusinersen
Tipus de fàrmac	Teràpia gènica (virus modificat)	Molècula petita	Oligonucleòtid antisentit
Tipus d'administració	Infusió intravenosa	Oral	Intratecal (punció lumbar)
Freqüència	1 vegada a la vida	Cada dia	Cada quatre mesos
Riscos i efectes adversos greus	- Afectació hepàtica reversible - Reducció del recompte de plaquetes	- Èczema - Problemes digestius	- Sedació repetida - Secundaris a la punció lumbar
Desavantatges	- Temps de preparació - Necessitat d'analítiques de control i presa de corticoides	- Dependència de la medicació de per vida - Problemes d'adherència - Menor experiència d'ús	Dependència de la medicació de per vida

Aquests medicaments estan inclosos dins del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut, que ha d'avaluar l'adequació als criteris clínics determinats per a aquests tractaments d'acord amb un protocol farmacoclínic establert pel Ministeri de Sanitat a tot el SNS.

Durant el tractament, un grup d'experts farà un seguiment clínic per tal de comprovar-ne l'efectivitat i l'adequació en el transcurs de la malaltia. En cas que durant la malaltia no es compleixi algun dels criteris clínics establerts, el tractament haurà de ser modificat o interromput.

4. Compromís de seguiment

Si accepteu iniciar el tractament, us comprometreu a:

- Assistir a les visites de seguiment durant almenys cinc anys.
- Seguir les indicacions mèdiques i participar activament en el procés.
- Accedir a dur a terme les proves funcionals i exploracions complementàries necessàries per conèixer l'eficàcia i seguretat de la medicació i l'evolució de la malaltia.

El seguiment el farà un equip especialitzat en AME, que pot incloure:

- Neuropediatria
- Infermeria de pràctica avançada
- Pneumologia
- Nutrició, logopèdia i foniatria

- Rehabilitació i fisioteràpia
- Altres especialitats, si cal

Declaració de voluntat

MANIFESTO que:

- He estat informat/ada adequadament, verbalment i per escrit, per l'equip sanitari responsable sobre els tractaments disponibles.
- He llegit la informació anterior i he comentat amb el metge qualsevol dubte que tingués.
- Se m'ha donat l'oportunitat de fer preguntes sobre aquest procediment clínic i que aquestes preguntes han estat respostes satisfactòriament.
- Entenc que si tinc preguntes addicionals, puc comunicar-me amb el Dr./a._____ al número de telèfon _____.
- Entenc que, acceptant el tractament per al meu fill/a, em comprometo a acudir a les visites de seguiment durant un mínim de cinc anys i a seguir les indicacions mèdiques.
- La meva signatura a continuació significa que he llegit aquest formulari de consentiment, que n'entenc el contingut i que totes les meves preguntes sobre els tractaments han estat respostes pels professionals responsables.
- Que m'han informat del tractament que es farà de les dades personals de salut tant del meu nadó com les meves.

Signatura

Nom i cognoms 1r/a responsable legal i DNI

Signatura de/de la responsable legal Data

Nom i cognoms 2n/a responsable legal i DNI*

Signatura de/de la responsable legal Data

Nom i cognoms del professional sanitari que informa

Signatura del professional sanitari que informa Data

Nom i cognoms del testimoni imparcial *(si és necessari)*

Signatura del testimoni imparcial *(si és necessari)* Data

***Consentiment telefònic del segon responsable legal en situació d'urgència**

Per motius justificats, un dels responsables legals no està present per donar la seva autorització.

Atès que ens trobem davant una situació d'urgència i que l'inici del tractament no es pot demorar, el consentiment es dona telefònicament:

El consentiment ha estat donat pel responsable legal _____ (nom i cognoms), amb DNI/NIE _____, via telefònica en presència del professional sanitari i del 1r testimoni.

Amb aquest consentiment confirma que:

- El professional sanitari l'ha informat sobre la naturalesa, objectius, beneficis, riscos i alternatives dels tractaments disponibles. Li ha donat l'oportunitat de fer preguntes sobre aquest procediment clínic i que aquestes preguntes han estat respostes satisfactòriament.
- Entén que si té preguntes addicionals, pot comunicar-se amb el Dr./a._____ al número de telèfon _____.
- Entén que, acceptant el tractament per al seu fill/a, es compromet a acudir a les visites de seguiment durant un mínim de cinc anys i a seguir les indicacions mèdiques.
- Es compromet a ratificar el consentiment per escrit en el menor temps possible.

Signatura

Nom i cognoms 1r/a responsable legal o testimoni de la trucada

Signatura 1r/a responsable legal o testimoni de la trucada	Data

Nom i cognoms professional sanitari que informa

Signatura professional sanitari que informa	Data