



## DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa dei senatori ZULLO, ZAFFINI, SILVESTRONI, FALLUCCHI, SATTA, RUSSO, BERRINO, LEONARDI, MANCINI, AMIDEI, ANCOROTTI, DELLA PORTA, DE PRIAMO, FAROLFI, GUIDI, LIRIS, MARCHESCHI, MATERA, PETRENGA, PETRUCCI, RAPANI, ROSA, SIGISMONDI, SPINELLI, MENNUNI e PELLEGRINO

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 17 LUGLIO 2023

Delega al Governo per la definizione delle procedure di *screening* neonatale ai fini del tempestivo riconoscimento dell'atrofia muscolare spinale

ONOREVOLI SENATORI. - L'atrofia muscolare spinale (di seguito « SMA ») è una malattia neuromuscolare caratterizzata dalla perdita dei motoneuroni, vale a dire quei neuroni che trasportano i segnali dal sistema nervoso centrale ai muscoli, controllandone il movimento. La patologia provoca debolezza e atrofia muscolare progressiva, la quale interessa, in particolar modo, gli arti inferiori e i muscoli respiratori. Essa ha un'incidenza di circa 1 paziente su 10.000 nati vivi.

Le forme attraverso cui la SMA si manifesta sono tre e sono definite in modo differente in base all'età di esordio: la SMA I, la forma più grave, esordisce entro i primi sei mesi di vita e presenta marcata ipotonia e ipostenia muscolare a carico degli arti, della muscolatura respiratoria e della muscolatura a innervazione bulbare. I pazienti non acquisiscono la posizione seduta e la maggior parte di loro non acquisisce neppure il controllo del capo. L'aspettativa di vita è mediamente di 8-10 mesi; il decesso, generalmente conseguente a insufficienza respiratoria, avviene entro i due anni nel 68 per cento ed entro i quattro anni nell'82 per cento dei pazienti.

La SMA II esordisce tra i sei ed i diciotto mesi di vita. I pazienti mantengono la posizione seduta ma non acquisiscono la stazione eretta e la deambulazione autonoma. L'aspettativa di vita non è ridotta ma la prognosi è aggravata da gravi deformità del rachide (scoliosi), le quali spesso richiedono importanti interventi chirurgici, e infezioni respiratorie ricorrenti, presenti nella quasi totalità dei pazienti.

La SMA di tipo III, la forma più lieve e più rara, esordisce dopo i diciotto mesi di vita. I pazienti hanno normale acquisizione

della capacità motoria, compresa la deambulazione autonoma, e presentano ipostenia prossimale prevalentemente simmetrica. La malattia presenta una grande eterogeneità clinica: alcuni pazienti, ad esempio, perdono la deambulazione autonoma ad età variabile, mentre altri la mantengono indefinitamente, mostrando solamente una lieve debolezza muscolare.

Tutte le forme di SMA sono dovute a problematiche genetiche e in particolare alla perdita di funzione di un gene. Per questo, la diagnosi molecolare di SMA può essere realizzata mediante test in grado di mettere in evidenza l'assenza di funzione del gene, interpellando, per stabilire la gravità della malattia, un gene omologo a quello che ha subito la perdita di funzione. Nel 95 per cento dei casi, la patologia è causata da specifiche mutazioni nel gene SMN1, che codifica per la proteina SMN (*Survival Motor Neuron*), essenziale per la sopravvivenza e il normale funzionamento dei motoneuroni.

I pazienti affetti da SMA hanno un numero variabile di copie di un secondo gene, SMN2, il quale codifica per forma accorciata la proteina SMN, dotata di una funzionalità ridotta rispetto alla proteina SMN completa, cioè quella codificata dal gene SMN1 sano. Il numero di copie del gene SMN2 è quindi alla base della grande variabilità della patologia, con forme più o meno gravi e un ventaglio sintomatico molto ampio.

I programmi di *screening* neonatale consentono che il riconoscimento della patologia non avvenga in maniera tardiva, prima - cioè - che le sue conseguenze possano divenire terribili e irrimediabili, in tal modo promuovendo l'osservanza di diverse terapie,

anche sperimentali, tra le quali è possibile annoverare la « Nusinersen » (registrata con il marchio « Spinraza® ») e la « Onasemnogene abeparvovec » (commercializzato da Novartis con il nome « Zolgensma® »), entrambe ammesse dall'ente regolatore europeo, EMA, e italiano, AIFA, in grado di avere maggiore efficacia in base alla precocità dell'avvio del trattamento.

Lo *screening* neonatale per la SMA porta a un accesso precoce alle terapie e permette di avere un maggior numero di bambini in grado di camminare a due anni dalla diagnosi. A fotografare il ruolo strategico di questo strumento per la diagnosi tempestiva della SMA è un nuovo studio pubblicato sulla rivista « *The Lancet Child & Adolescent Health* » da un gruppo di ricercatori della *University of New South Wales* (Sydney). La differenza rilevata tra i piccoli che scoprono la malattia in presenza di sintomi e quelli che invece vengono intercettati tramite *screening* appena venuti al mondo è importante: gli autori del lavoro riportano che 11 bambini su 14 con SMA diagnosticata tramite *screening* neonatale, e con successivo accesso precoce al trattamento, camminavano autonomamente o con assistenza due anni dopo la diagnosi, rispetto a solo 1 bambino su 16 di quelli diagnosticati sulla base dei sintomi clinici, che si presentavano in media a circa quattro mesi di vita.

Nello studio australiano, la condizione di salute di 15 neonati con diagnosi di SMA da *screening* (tra agosto 2018 e agosto 2020, cioè nei primi due anni del programma pilota australiano di *screening* per la SMA) è stata messa a confronto con quella di 18 neonati e bambini con SMA scoperta a seguito di sintomi di malattia nei due anni precedenti all'avvio dello *screening* (agosto 2016-

luglio 2018). Tre dei piccoli arruolati nello studio (uno con diagnosi da *screening* e due post sintomi) sono entrati in cure palliative. Nove del gruppo intercettato via *screening* non hanno mostrato alcun sintomo nelle prime settimane di vita e quindi sono stati considerati presintomatici all'avvio del trattamento.

A due anni dalla diagnosi, è stata valutata la capacità dei bambini di sedersi, gattonare, stare in piedi e camminare. I diagnosticati con *screening* hanno ottenuto punteggi migliori in media anche in altre misure di capacità di movimento e indipendenza nelle attività quotidiane rispetto ai bambini diagnosticati dai sintomi.

Tra le possibili modalità dello *screening* di popolazione vi sono l'identificazione dei portatori sani oppure le prove genetiche effettuate in corso di gravidanza, entrambe modalità con vantaggi e svantaggi, ma comunque, a parere della prevalente comunità scientifica, meno indicate rispetto allo *screening* neonatale.

Il legislatore nazionale ha proceduto di recente a modificare la legge 19 agosto 2016, n. 167, introducendo (articolo 1) le malattie neuromuscolari genetiche « nei livelli essenziali di assistenza (LEA) degli *screening* neonatali obbligatori, da effettuare su tutti i nati a seguito di parti effettuati in strutture ospedaliere o a domicilio, per consentire diagnosi precoci e un tempestivo trattamento delle patologie ».

Sussistendo quindi la piena compatibilità scientifica e normativa, il presente disegno di legge delega il Governo ad adottare uno o più decreti legislativi per la definizione delle procedure di *screening* neonatale ai fini del tempestivo riconoscimento dell'atrofia muscolare spinale.

## DISEGNO DI LEGGE

---

### Art. 1.

*(Delega al Governo per la definizione delle procedure di screening neonatale ai fini del tempestivo riconoscimento dell'atrofia muscolare spinale - SMA)*

1. Al fine di garantire la diagnosi precoce in età neonatale e la relativa somministrazione di efficaci terapie farmacologiche, chirurgiche, preventive e supportive, il Governo, entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, è delegato ad adottare uno o più decreti legislativi per la definizione della disciplina dello *screening* neonatale per l'atrofia muscolare spinale (di seguito « SMA »), ai sensi dell'articolo 1 della legge 19 agosto 2016, n. 167.

2. I decreti legislativi di cui al comma 1 sono adottati su proposta del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, di cui al decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281. Gli schemi di decreti legislativi sono trasmessi alle Camere, ai fini dell'espressione dei pareri da parte delle Commissioni parlamentari competenti per materia e per i profili finanziari, che sono resi entro il termine di sessanta giorni dalla data della ricezione, decorso il quale i decreti legislativi sono emanati anche in mancanza dei pareri. Qualora detto termine scada nei trenta giorni antecedenti alla scadenza del termine previsto per l'esercizio della delega o successivamente, quest'ultimo è prorogato di sessanta giorni.

3. Il Governo, con la procedura di cui al comma 2, entro due anni dalla data di entrata in vigore dei decreti legislativi adottati nell'esercizio della delega di cui al comma 1, può adottare disposizioni integrative e correttive nel rispetto dei principi e criteri direttivi di cui all'articolo 2.

#### Art. 2.

##### *(Principi e criteri direttivi)*

1. I decreti legislativi di cui all'articolo 1 sono adottati nel rispetto dei seguenti principi e criteri direttivi:

a) garantire una rigorosa attuazione dell'approccio operativo, prevedendo che il prelievo ematico per lo *screening* della SMA venga effettuato dal personale sanitario competente del luogo in cui è avvenuta la nascita e raccolto su un apposito cartoncino entro le 72 ore di vita del neonato e stabilendo, altresì, che il *test* genetico sia effettuato non oltre cinque giorni dall'accettazione del campione prelevato e nel rispetto delle modalità previste dal laboratorio di medicina genomica competente;

b) predisporre sistemi di monitoraggio e di ricostruzione anagrafica che, in ogni caso, includano il codice identificativo della struttura sanitaria pubblica o privata accreditata presso il Servizio sanitario nazionale dove si verifica la nascita ovvero della Casa di maternità oppure, qualora il parto avvenga presso una privata abitazione, le generalità del personale sanitario tenuto alla compilazione del certificato di assistenza al parto (CEDAP) e alla sua trasmissione all'Azienda sanitaria locale di competenza del luogo dove si verifica il parto, il nome e cognome del neonato, la data e l'ora di nascita e la data e l'ora del prelievo;

c) favorire interventi volti a ottimizzare la comunicazione tra i soggetti che

intervengono nell'attività di *screening*, disponendo che il cartoncino di cui alla lettera *a*) venga inviato al centro regionale di *screening* neonatale, insieme con i cartoncini degli altri *screening* obbligatori, di cui all'articolo 1, della legge 19 agosto 2016, n. 167, per essere raccolto e inviato a uno dei laboratori di medicina genomica individuati dalla regione, accompagnato da un modulo sottoscritto, rispettivamente, dagli operatori addetti alla preparazione, alla consegna e alla ricezione;

*d*) avviare una più efficace comparazione degli esiti degli accertamenti, raggiungendo un livello di attendibilità sempre maggiore, in particolare in caso di positività al *test*, la quale è confermata attraverso una duplice ripetizione della verifica, dapprima utilizzando il medesimo campione prelevato, e, successivamente, qualora la positività dell'esame venga riconfermata, eseguendo l'analisi di un nuovo prelievo ematico;

*e*) assicurare la totale e consapevole informazione dei genitori del neonato affetto da SMA, in modo da consentire loro di scegliere la migliore terapia da seguire nell'interesse del figlio.

### Art. 3.

#### (Attività di monitoraggio)

1. I centri regionali di *screening* neonatale effettuano attività di monitoraggio annuale dei dati statistici concernenti l'attività di *screening* avente ad oggetto la SMA.

2. Le regioni, entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, definiscono gli strumenti e le modalità di raccolta dei dati, anche ulteriori rispetto a quelli previsti dal comma 1, nonché le tipologie degli stessi.

Art. 4.

*(Disposizioni finanziarie)*

1. Le amministrazioni interessate provvedono all'attuazione della presente legge nell'ambito delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

€ 1,00