

ANALYSE MEDICO-ECONOMIQUE  
DU DEPISTAGE NEONATAL DE L'AMYOTROPHIE SPINALE  
EN FEDERATION WALLONIE-BRUXELLES.

Tamara DANGOULOFF



Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de  
Docteur en Sciences de la Santé Publique  
2022

## ANALYSE MEDICO-ECONOMIQUE DU DEPISTAGE NEONATAL DE L'AMYOTROPHIE SPINALE EN FEDERATION WALLONIE-BRUXELLES.

Tamara DANGOULOFF

Thèse de doctorat soutenue le 16 mai 2022 (défense privée) et le 15 mai 2022 (défense publique) devant un jury composé de :

Charlotte BEAUDART	Université de Liège
Olivier BRUYERE (Secrétaire du jury)	Université de Liège
Patrick EMONTS	Université de Liège
Olivier ETHGEN	Université de Liège
Henry-Jean GATHON	Université de Liège
Nathalie GOEMANS	Université de Leuven
Mickael HILIGSMANN (Co-promoteur)	Université de Maastricht
Jean-François KAUX (Président du jury)	Université de Liège
Laurent SERVAIS (Promoteur)	Université de Liège / Université d'Oxford, UK
Carole VUILLEROT	Hospices Civils de Lyon, France

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de  
Docteur en Sciences de la Santé Publique  
2022

*« Il est dit que tout homme doit découvrir quelque chose qui justifie sa vie. »*

Luis Sepúlveda

## Remerciements

Cette thèse est l'accomplissement de tout ce que je n'avais pas planifié.

J'ai toujours poursuivi mes études et mon parcours en fonction de mes envies, de mes plaisirs. Raison pour laquelle j'ai été en filière littéraire, alors même qu'après je savais vouloir faire l'école d'infirmière. Après l'école d'infirmière, ayant toujours voulu travailler auprès d'enfants, j'ai poursuivi par puéricultrice. Et en premier poste j'ai décidé d'affronter mes peurs : les services de réanimation. Peur non à cause des spécificités techniques, mais du peu d'espoir que je pensais que l'on pouvait insuffler, le manque de communication avec les patients. Mais le soin holistique que je pouvais apporter m'a conquise. Et j'y ai alors passé mes premières années professionnelles, fondatrices. Chouchouter « mes » patients quel que soit leur avenir, du grand prématuré au polytraumatisé. Et cela a commencé à m'apprendre la rigueur, la précision. Au bout de quelques années, l'envie de voir plus large est apparue. L'école des cadres avec un retour à la métropole après 8 ans de soleil en outre-mer m'a fait revenir sur les bancs d'école pour la première fois. Et la prise de poste dans un service de neuropédiatrie m'a laissé l'opportunité de réaliser rapidement mon master 2 en parallèle du travail. Mais l'arrivée de Laurent Servais en tant que nouveau chef de service a bientôt tout bouleversé, en amenant avec lui les patients neuromusculaires, et surtout l'arrivée des traitements pour les patients avec une amyotrophie spinale. Et nous avons vu affluer ces patients de toute l'Europe. Des patients alertes, des parents avertis et surtout un traitement qui changeait la donne. Nous commençons alors à modifier concrètement la vie de ces patients et avoir un impact plus large que ce j'avais connu jusque-là. Et quand Laurent m'a proposé de monter le programme de dépistage néonatal en Belgique, j'ai plongé dans l'aventure : mis de côté l'AP-HP, pour découvrir le plaisir de travailler en Belgique. Où j'ai ressenti une grande liberté. Où quand on ne connaît pas quelque chose : « on n'a jamais vu, mais on va trouver un moyen ! ». Et tout le projet a été monté comme cela. Marche par marche. En rencontrant tous les acteurs du parcours, en les convainquant un à un. En mettant autour de la même table toutes les firmes pharmaceutiques pour les convaincre de nous financer. C'est alors que l'idée de la thèse est apparue. Plus nous avançons dans le projet pilote, plus nous

nous rendions compte qu'avoir des données médico-économiques seraient un vrai atout pour sa poursuite. Alors pourquoi pas ? Quatre ans plus tard, je souhaite à présent remercier les personnes rencontrées sur ce chemin.

Je voudrais d'abord commencer par remercier Laurent Servais. Par son travail de mentor, il a amené patiemment la cadre de santé que j'étais à écrire des « vrais » articles scientifiques. Rigoureusement, me laissant buter encore et encore, sans complaisance : « c'est une première version je suppose, retravaillez dessus et envoyez-le-moi quand vous en serez fière » ou encore sur le premier article : « la biblio est inacceptable, bourrée d'erreur ! » pour 2 points virgules qui devaient être des virgules... Merci pour cet encadrement qui m'a permis d'acquérir cette rigueur souhaitée. Travailler à ses côtés est réellement captivant. Il pose une question, me laisse cheminer, me propose une manière d'avancer, invente une toute autre manière de trouver un chemin... une guidance patiente. Patiente mais implacable. Il a vite compris que me donner des deadlines étaient une obligation, et n'a jamais eu aucun scrupule à me faire travailler encore et encore sur un article. Ses critiques rarement complaisantes, n'ont rendu ses compliments que plus appréciés. Ces dernières années, la multiplication de ses sujets de recherche sont telles – et j'ose à croire, la confiance qu'il m'accorde étant plus importante - mon autonomie a pu être grandissante, mais en trouvant toujours une oreille attentive quand j'en avais besoin. Je suis réellement consciente du privilège de travailler à ses côtés, dans des travaux aussi enthousiasmants. Merci de m'avoir ouvert de nouvelles perspectives et de m'avoir fait découvrir qu'il était possible de parler de bonheur en consultation.

Je remercie également Mickael Hiligsmann pour sa pédagogie, et pour avoir su m'amener à la découverte du monde de l'économie de la santé. Grâce à sa patience, sa bienveillance et ses corrections minutieuses, j'ai appréhendé un nouvel univers. Se plier au dictat des reviewers après être passé sous sa correction semble presque facile. Je souhaiterais le remercier pour son accompagnement patient et sa façon tranquille de dissiper mes inquiétudes. Merci pour son intérêt et son soutien, sa disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse

Mes remerciements vont également aux membres du jury, les professeurs Charlotte Beudart, Olivier Bruyere, Patrick Emonts, Olivier Ethgen, Henry-Jean Gathon, Nathalie Goemans, Jean-François Kaux et Carole Vuillerot qui ont accepté la lourde tâche de juger ce travail doctoral. J'ai eu l'occasion de travailler avec certains d'entre eux dans le cadre de travaux annexes et je ne peux qu'espérer pouvoir continuer par la suite.

Bien sûr, rien de tout cela ne serait possible sans une équipe : celle du CRMN de Liège. Et dans un premier temps, je voudrais remercier nos médecins : combien de fois ai-je interrompu Aurore Daron et Stéphanie Delstanche avec mes multiples questions, et toujours obtenir une réponse alors qu'elles ont déjà des vies de super-héroïnes du quotidien qui ne comptent pas leur temps. Je remercie également les kinés du service, Fabian et Olivier, auprès de qui j'ai régulièrement négocié en primeurs leurs évaluations ou leurs avis sur l'évolution des patients. Je pense aussi bien sûr aux data-managers qui sont venues apporter un bain de fraîcheur dans le service. Laura, Laurie, Charline, Manon : vous êtes l'énergie positive de cet endroit. Toujours motivées pour en faire plus et grandes spécialistes des vidéos de Noël. Avec vous je crois régulièrement que j'ai 10 ans de moins... Je remercie aussi Margaux, ma co-doctorante, avec qui nous échangeons nos trucs et astuces sur comment survivre au doctorat en général et sous la direction de Laurent en particulier. A nous les rendez-vous de 8h ou 18h quand il lui reste une miette de disponible !

Le projet du dépistage de la SMA n'aurait pas pu voir le jour sans notre petite équipe de 4 du début : François Boemer, Jean-Hubert Caberg, Laurent et moi. Si la mise en place a été aussi rapide, c'est aussi sans doute parce que les réunions étaient efficaces, chacun connaissant son rôle, et qu'elles finissaient souvent autour d'un resto. Cette équipe resserrée où je devais être parfois – ou souvent – la voix de la raison et du pratico-pratique me manque parfois un peu !

L'accueil que nous avons reçu des autres centres Belges a aussi été encourageant : Sandrine Marie, Nicolas Deconinck, Lionel Marcelis ont ouvert les portes de leurs centres et ont participé avec enthousiasme au projet. Il n'a pas été si aisé de pouvoir échanger des données avec des centres étrangers, donc je souhaitais remercier le Dr D'Amico pour avoir facilité ce travail à Rome.

Et bien sûr je souhaite remercier les patients et leurs parents. Quand j'ai commencé le recueil de données, j'ai dû rencontrer ou téléphoner à chacun d'entre eux pour leur expliquer le projet. Et nonante pour cent du temps (et oui je me belgicise à force), les patients me donnaient leur accord avant même que je leur explique la finalité. Grâce à cette confiance dans le CRMN. Ils ont pris le temps, année après année, de remplir patiemment mes questionnaires, d'échanger avec moi sur leur traitement, sur leur état de santé, sur leur vie au quotidien. Je reçois toujours avec autant de plaisir – et parfois d'émotion - les photos de « mes » petits dépistés qui vont aujourd'hui à l'école en marchant ! C'est en rencontrant ces enfants, ces familles, que je réalise à chaque fois à quel point ce travail a un sens.

Je remercie également tous les doctorants rencontrés au cours de ces 4 dernières années : Charline, Aude, Gilles, Thibaut, Annie, Estelle, Caroline, Diane et tant d'autres dont j'oublie les noms (les data-managers, mauvaises langues oseront dire que j'ai beaucoup de mal à différencier les prénoms...) : quel plaisir d'être stimulée et de rencontrer non des rivaux (ma thèse en 180 secondes...), mais bien des compagnons de route.

Je remercie le Dr Clara Lopez, qui est une des rares personnes à avoir relu entièrement cette thèse. C'est grâce à elle que nombre de coquilles ont été ôtées. Elle a même fait un grand écart depuis sa spécialité (la gériatrie oncologique) pour m'interroger sur le fond de cette thèse et la rendre ainsi plus compréhensible.

Je voudrais aussi remercier mes parents. Si dans la même année vous voyez vos trois enfants soutenir leurs thèses, ce n'est pas un hasard. Implicitement, vous nous avez fait comprendre que rien ne nous était impossible. Et plus explicitement, vous nous avez soutenu dans tous le quotidien dont vous êtes les acteurs discrets. Natacha a ouvert la voie en assumant son statut d'aînée, en montrant l'exemple et soutenant brillamment sa thèse en décembre 2021, et Volodia a gentiment gardé la place du petit dernier pour soutenir l'automne prochain. Merci à tous les deux pour nos échanges enthousiastes et les soutiens pour garder la motivation.

Et enfin, je remercie mes enfants, Ambryme et Vadim, qui ont observé leur mère reprendre ses études encore et encore : lors de ma première reprise d'étude ils avaient 1 et 3 ans. Ils m'ont soutenu, ont vécu au rythme du « non, ce soir, vous êtes cool, je dois absolument finir ... ce poster / cet article... ». Ont eu comme livre de chevet « une journée avec Zac et son amyotrophie spinale ». Ont appris autant que moi à présenter ma thèse en 180 secondes, pour me l'avoir fait répéter encore et encore. J'espère leur avoir montré que tout était possible et à quel point il est important de donner du sens à son travail et le plaisir que l'on pouvait en retirer. Comme dirait Ambryme « ça stresse trop (de présenter son exposé à sa classe), mais après, je me dis que toi tu vas présenter ta thèse, tu vas avoir peur, mais tu vas quand même y aller, alors ça me donne du courage ! ».

Alors du courage ... et allons-y !

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>4</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>9</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>11</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>12</b>
<b>Liste des tableaux et figures</b> .....	<b>14</b>
Liste des tableaux.....	14
Liste des figures.....	15
<b>Chapitre I. Introduction</b> .....	<b>16</b>
<b>Chapitre I – 1. L’amyotrophie spinale</b> .....	<b>16</b>
<b>Chapitre I – 2. Nouvelles thérapeutiques</b> .....	<b>18</b>
A) Le Nusinersen / Spinraza® (laboratoire Biogen) .....	18
B) Onasemnogene abeparvovec / Zolgensma® (thérapie génique) (laboratoire Novartis) .....	18
C) Risdiplam / Evrysdi® (laboratoire Roche).....	19
D) Coût des traitements .....	19
<b>Chapitre I – 3. Bénéfice d’un traitement précoce</b> .....	<b>20</b>
<b>Chapitre I – 4. Traiter avant la maladie</b> .....	<b>21</b>
A) Le dépistage néonatal .....	21
B) Le dépistage néonatal de la SMA.....	23
C) Le projet pilote en Fédération Wallonie-Bruxelles .....	23
<b>Chapitre I – 5. L’analyse médico-économique</b> .....	<b>26</b>
A) L’analyse coût-efficacité .....	27
B) L’analyse Coût-Utilité.....	28
<b>Chapitre II. Problématique de la thèse, matériel et méthode</b> .....	<b>30</b>
<b>Chapitre II – 1. Problématique</b> .....	<b>30</b>
<b>Chapitre II – 2. Quelles données ?</b> .....	<b>30</b>
<b>Chapitre II – 2. Sources des données</b> .....	<b>31</b>
<b>II – 3. Présentation de la population</b> .....	<b>33</b>
A) Les patients symptomatiques suivis à Liège .....	33
B) Les patients de NatHis-SMA.....	34
C) Les patients identifiés précocement.....	34
<b>II – 4. Quelle utilisation des données ?</b> .....	<b>36</b>
<b>Chapitre III. Présentation du travail de recherche</b> .....	<b>37</b>
<b>Chapitre III – 1. Un traitement précoce est préférable</b> .....	<b>38</b>
A) Données soutenant un traitement précoce par Spinraza® .....	41
B) Données soutenant un traitement précoce par Zolgensma® .....	43
C) Données soutenant un traitement précoce avec Evrysdi® .....	44
D) Données soutenant un traitement précoce avec Branaplam .....	45
E) Discussion .....	45
F) Conclusion.....	47
<b>Chapitre III – 2. La mise en place du dépistage néonatal de la SMA</b> .....	<b>48</b>

A) Le projet initial .....	48
B) Après trois ans de projet pilote : le passage dans la loi .....	55
<b>Chapitre III – 3. Le coût de l’amyotrophie spinale .....</b>	<b>64</b>
A) La revue de littérature .....	64
B) Notre analyse de coût et de qualité de vie dans la SMA.....	83
C) L’analyse médico-économique .....	101
<b>Chapitre III – 4. Et si on regardait plus loin : étendre le dépistage de la SMA dans le monde et vers d’autres maladies .....</b>	<b>111</b>
A) Dans le monde .....	111
B) Vers d’autres maladies.....	134
C) Autour du projet .....	148
<b><i>Chapitre IV. Discussion Générale .....</i></b>	<b>150</b>
<b>Chapitre IV – 1. Présentation des résultats .....</b>	<b>150</b>
<b>Chapitre IV – 2. Limitation de la thèse .....</b>	<b>162</b>
<b>Chapitre IV – 3. D’autres analyses médico-économiques dans d’autres maladies ? .....</b>	<b>164</b>
<b>Chapitre IV – 4. Impact de la thèse .....</b>	<b>166</b>
<b><i>Chapitre V. Articles, abstracts, présentations orales, posters et travail de reviewer .....</i></b>	<b>169</b>
<b>Chapitre V – 1. Articles utilisés dans la thèse .....</b>	<b>169</b>
<b>Chapitre V – 2. Articles supplémentaires .....</b>	<b>170</b>
<b>Chapitre V – 3. Abstracts, posters, présentation orale et travail de reviewer .....</b>	<b>171</b>
<b><i>Chapitre VII. Bibliographie .....</i></b>	<b>173</b>

## **Annexes**

## Résumé

L'objet de cette thèse doctorale en sciences de la santé publique est d'étudier la mise en place du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale (SMA), d'évaluer les implications économiques de la SMA et d'estimer l'impact médico-économique de ce dépistage néonatal en Belgique. Les développements cliniques actuels dans le domaine de la SMA convergent pour démontrer l'importance d'un traitement précoce, avec une efficacité encore accrue lorsque le traitement est pré-symptomatique. L'identification des patients pré-symptomatiques nécessite un dépistage néonatal à grande échelle, que nous avons mis en place dans le cadre d'un projet pilote sur la Fédération Wallonie-Bruxelles à partir de mars 2018. Les études de coûts et qualité de vie ont révélées un impact considérable de la SMA sur le quotidien des patients et de leur famille, mais aussi sur la société qui supporte les coûts des soins de santé.

L'analyse médico-économique a comparé le dépistage néonatal de la SMA suivi d'un traitement modificateur de la maladie avec d'autre part le comparateur : les soins habituels pour les patients ayant reçu un diagnostic post-symptomatique. Le dépistage néonatal est associé à un gain de qualité de vie (QALY) conséquent, pour un coût par QALY gagné favorable, conduisant à la dominance de la stratégie.

En conclusion, cette thèse de doctorat a permis d'expliquer le développement et le suivi du dépistage néonatal de la SMA en Fédération Wallonie-Bruxelles, de relever les implications considérables de la SMA en termes de coût et de qualité de vie, et de suggérer l'intérêt économique du dépistage néonatal par rapport au traitement tardif. Compte tenu de l'évolution motrice des patients traités avant l'apparition des symptômes ainsi que l'amélioration spectaculaire de leur qualité de vie liée à la santé, le dépistage néonatal offre la possibilité d'améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie des patients atteint de SMA pour un coût supplémentaire raisonnable par rapport à l'absence de dépistage lorsque des traitements sont disponibles.

## Abréviations

ABMM : Association Belge contre les Maladies Musculaires  
ARNm : acide ribonucléique messager  
AAV9 : virus adéno-associé  
CHEC-extended : Consensus on Health Economics Checklist-extended  
CHOP- INTEND : CHOP Intend Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders  
CK : créatine kinase  
CMS : myasthénie congénitale  
CRMN : centre de référence neuro-musculaire  
DBS : cartes de taches de sang séché (Dried blood spot)  
DMD : dystrophie musculaire de Duchenne  
EMA : agence européenne des médicaments  
EMG : électromyographie  
EQ-5D : EuroQol-5D  
ERT : thérapie de remplacement enzymatique  
EVA : échelle visuelle analogique  
FDA : Food and Drug Administration  
FW-B : Fédération Wallonie-Bruxelles  
HFMSSE : Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded  
HINE-2 : Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2  
HUI : Health utilities index  
ICER : rapport coût-efficacité différentiel  
INAMI : sécurité sociale Belge  
MD1 : dystrophie myotonique de type 1  
MeSH : Medical Subject Headings  
MFM : Mesure de Fonction Motrice  
MLD : leucodystrophie métachromatique  
MLPA : multiplex ligation-dependent probe amplification  
NBS : dépistage néonatal  
NGS : next-generation sequencing

NIS : patients non identifiés par des symptômes qui ont reçu un traitement précocement

ONE : Office de la Naissance et de l'Enfance

ONU : Nations Unies

PedsQL NMM : module neuromusculaire

Post : patients SMA identifiés par leurs symptômes, traités tardivement

QALY : années de vie ajustées sur la qualité

qPCR : quantitative polymerase chain reaction

RULM : Revised Upper Limb Module

RUSP : panel de dépistage uniforme recommandé

SC : carrio-screening

SCID : immunodéficience combinée sévère

SMA : spinal muscular atrophy ou amyotrophie spinale

SMN : survival of motor neuron

ST : symptomatiques traités : patients identifiés par des symptômes qui ont reçu un traitement.

SU : symptomatiques non traités : patients identifiés par les symptômes qui n'ont pas reçu de traitement.

TAT : délai d'exécution de rendu des résultats

UE : union européenne

X-ALD : adrénoleucodystrophie liée à l'X

## Liste des tableaux et figures

### Liste des tableaux

*Tableau 1A : Coût des traitements*

*Tableau 2A : Échelles de qualité de vie, d'utilité et de développement moteur utilisé dans la thèse (avec barème, spécificité et limitation)*

*Tableau 2B : Données médicales, de coûts et de qualité de vie disponibles pour chaque cohorte*

*Tableau 3A : Résumé des différentes études soutenant une meilleure efficacité du traitement précoce dans la SMA1*

*Tableau 3B : Résumé des différentes études soutenant une meilleure efficacité du traitement précoce dans la SMA2 et présymptomatique*

*Tableau 3C : Délai de dépistage et de diagnostic (en jours) pour les patients atteints de SMA identifiés par NBS*

*Tableau 3D : Nombre de copies SMN2 et polymorphismes, traitement et évolution des symptômes des patients atteints de SMA identifiés pendant la période d'étude.*

*Tableau 3E : Caractéristiques des études incluses pour le coût de la SMA*

*Tableau 3F : Caractéristiques des études incluses pour l'évaluation économique de la SMA*

*Tableau 3G : Caractéristiques des six évaluations économiques par population, intervention et résultats*

*Tableau 3H : Caractéristiques des patients.*

*Tableau 3I : Coût sociétal médian annuel de la maladie (en €) par patient SMA.*

*Tableau 3J : Scores médian de la qualité de vie liée à la santé des patients SMA*

*Tableau 3K : Évolution des patients dans le modèle à court terme*

*Tableau 3L : Caractéristiques des patients à la fin de l'étude*

*Tableau 3M : Médiane des coûts et des utilités collectés*

*Tableau 3N : Coût des traitements*

*Tableau 3O : Cas de base*

*Tableau 3P : Répartition des traitements dans la population NIS et Post dans chaque scénario*

*Tableau 3Q : Résultats des coûts et coût/QALY pour les populations NIS et Post avec différents scénarios testés.*

*Tableau 3R : Programme en cours du NBS de la SMA en Europe*

*Tableau 3S : Disponibilité des traitements en fonction du nombre de copies et du moment de l'apparition de la maladie.*

*Tableau 3T : Caractéristiques des programmes de NBS de la SMA mis en place.*

Tableau 3U : Obstacles réels ou prévus et mesures d'aide à la mise en place des NBS de la SMA

Tableau 3V : Programme de dépistage néonatal pour la maladie de Pompe

Tableau 3W : Programme de dépistage néonatal pour la dystrophie musculaire de Duchenne et la dystrophie myotonique 1

Tableau 3X : Programme de dépistage néonatal pour la maladie de Krabbe, l'adrénoleucodystrophie liée à l'X et la leucodystrophie métachromatique.

## Liste des figures

Figure 1A : Gouvernance du projet.

Figure 1B : Schéma de l'évaluation médico-économique

Figure 2 : Un ensemble de données multi-sources

Figure 3A : Contexte de la recherche

Figure 3B : Gouvernance du programme SMA NBS.

Figure 3C : Organigramme du flux dépistage et diagnostique

Figure 3D : Évolution du délai de rendu des résultats durant la période de l'étude

Figure 3E : Coûts des patients en US\$ par an par type de SMA

Figure 3F : ICER par QALY (en US\$) pour les patients SMA1 et présymptomatiques traités

Figure 3G : ICER par QALY (en US\$) pour les patients avec une SMA2, 3 ou 4 traités.

Figure 3H : Distribution des patients par nombre de copies SMN2 et par catégorie.

Figure 3I : Schéma de l'estimation de la valeur médico-économique du NBS

Figure 3J : Disponibilité des traitements et du NBS de la SMA dans le monde.

Figure 3K : A. Pourcentage actuel et prévision du nombre de nouveau-nés dépistés par pays pour la SMA dans les pays pour tous les répondants (bleu), pour les répondants des pays où un programme de dépistage est en place (rouge), pour les répondants des pays où un traitement est disponible mais sans dépistage en place (vert), et les pays où il n'y a ni traitement ni dépistage disponible (violet). B : idem, exprimé en pourcentage de la population de nouveau-nés dépistés dans les différents groupes.

## Chapitre I. Introduction

Pour débiter dans ce travail de recherche, nous allons d'abord expliciter les thématiques qui vont être abordées. Dans le **Chapitre I – 1**, l'amyotrophie spinale, maladie au cœur de cette thèse va être définie. Puis dans le **Chapitre I – 2**, les nouveaux traitements modificateurs de la maladie seront présentés, tandis que le **Chapitre I – 3** abordera la temporalité de l'administration de ces traitements. Le **Chapitre I – 4** présentera ce qu'est le dépistage néonatal, en faisant un focus sur le dépistage de la SMA. Finalement, nous terminerons cette première partie avec le **Chapitre I – 5**, en présentant les analyses médico-économiques.

### Chapitre I – 1. L'amyotrophie spinale

L'amyotrophie spinale (SMA) 5q- est une maladie autosomique récessive caractérisée par la dégénérescence des motoneurons alpha de la moelle épinière <sup>1</sup>. C'est la cause génétique la plus fréquente de mortalité infantile et elle a longtemps été considérée comme une maladie incurable. L'incidence est d'environ 1 sur 10 000 naissances vivantes, soit environ cinq nouveaux patients en Fédération Wallonie-Bruxelles (FW-B) chaque année et la prévalence d'environ 1-2 pour 100 000 personnes <sup>2,3</sup>. Elle est liée dans 95% des cas à une délétion homozygote du gène *SMN1*, les 5% restant étant causés par une délétion hétérozygote et une mutation ponctuelle sur l'autre allèle. Cette délétion entraîne l'absence de production de la protéine de survie des motoneurons SMN (Survival of motor neuron). En l'absence de la protéine SMN, les motoneurons meurent et ne peuvent plus stimuler les muscles qui s'atrophient. La plupart des personnes possèdent deux copies du gène *SMN1*. La SMA survient lorsque les deux copies du gène *SMN1* d'une personne sont absentes ou mutées. Les humains possèdent un nombre variable de copies d'un gène très proche, le *SMN2* ; l'épissage du transcrit *SMN2* donne généralement un ARNm (Acide ribonucléique messenger) dépourvu de l'exon 7 <sup>4</sup>. La gravité de la SMA dépend largement du nombre de copies du *SMN2*, un nombre inférieur de copies étant associé à un phénotype plus sévère <sup>5</sup>, mais plusieurs exceptions et d'autres modificateurs génétiques ont été signalés.

En l'absence de traitement modificateurs de la maladie, les patients présentent d'abord une perte de force musculaire qui évolue vers la paralysie, y compris celle des muscles

respiratoires. Les phénotypes cliniques sont regroupés en cinq formes selon la gravité de la maladie et l'âge de son apparition.

La SMA de type 0 apparaît en période néonatale et entraîne une mort rapide.

La SMA de type I (SMA1), également appelée maladie de Werdnig-Hoffman, se manifeste au cours des six premiers mois de la vie et est associée à un décès avant l'âge de deux ans dans la plupart des cas en l'absence d'assistance respiratoire.

La SMA de type II (SMA2), également appelée SMA "intermédiaire", se manifeste légèrement plus tard que le type I, entre l'âge de six et dix-huit mois, et se caractérise par l'absence d'acquisition de la marche autonome. Le type II peut être divisé en 2a (patients qui s'assoient de manière autonome) et 2b (patients qui ont acquis la position debout mais ne peuvent pas marcher). Parmi les patients atteints de SMA2a, 81% et 67,7% survivent sans ventilation permanente, respectivement à l'âge de 30 et 50 ans. La survie sans ventilation permanente des patients atteints de SMA2b est normale au moins au cours des 60 premières années de vie <sup>6</sup>.

Le type III (SMA3) ou maladie de Kugelberg-Welander provoque des symptômes après l'âge de dix-huit mois, et ces patients acquièrent une ambulation autonome, mais beaucoup d'entre eux la perdront avant l'âge adulte. Leur espérance de vie est celle de la population générale. La SMA2 et la SMA3 évoluent plus lentement que la SMA1 mais sont des maladies clairement progressives, même à l'âge adulte <sup>7,8</sup>.

La SMA de type IV (SMA4), également connue sous le nom de forme adulte, est extrêmement rare. Elle survient dans la vingtaine ou trentaine, et la capacité de marcher est préservée, même si elle se limite avec le temps : difficulté à monter les escaliers ou à parcourir de longues distances.

Quelle que soit la forme de la SMA, les capacités cognitives sont la plupart du temps intactes.

Avec l'émergence de nouveaux phénotypes chez les patients traités et l'adoption de normes internationales de soins (prise en charge respiratoire, orthopédique, réhabilitation...)<sup>9</sup>, un système de classification tripartite basé sur la capacité fonctionnelle est parfois utilisé : "non sitter", "sitter", "walker".

La SMA non traitée représente une cause de handicap sévère chez l'enfant et l'adulte <sup>10</sup>, représentant un coût social extrêmement important.

## Chapitre I – 2. Nouvelles thérapeutiques

Après des années d'essais thérapeutiques infructueux, trois médicaments ont été successivement approuvés depuis 2017, ayant établi un bénéfice clair sur la survie et la capacité fonctionnelle des patients <sup>11</sup>.

Deux des traitements disponibles le Spinraza® et Evrysdi® ciblent le gène *SMN2* pour éviter l'épissage de l'exon 7 durant la maturation post transcriptionnelle. Le troisième, le Zolgensma®, permet d'apporter une autre copie intacte du gène *SMN1*.

D'autres traitements en essai thérapeutique aujourd'hui ciblent le muscle et la jonction entre le motoneurone et le muscle <sup>12</sup>.

### A) Le Nusinersen / Spinraza® (laboratoire Biogen)

Le Spinraza® <sup>13</sup> est un oligonucléotide antisens qui modifie l'épissage du pré-ARNm *SMN2*, favorise l'inclusion de l'exon 7 pour provoquer l'expression de la protéine SMN complète. Le Spinraza® est développé depuis 2012 et est approuvé en Europe depuis 2017. Son remboursement à 100% est autorisé en Belgique depuis septembre 2018. Le Spinraza® est administré via une injection intrathécale. Le patient doit recevoir d'abord quatre doses en deux mois, à 0, 14 jours, 28 jours et 63 jours, en dose de charge. Ensuite, le patient reçoit une dose tous les quatre mois probablement pour toute la vie. A ce jour, aucun effet secondaire lié au médicament n'a été relevé, mais les patients peuvent se plaindre d'effets secondaires liés à l'injection, comme des douleurs dans le dos ou à la tête et parfois des vomissements. Ces effets sont toujours passagers et disparaissent en quelques heures ou en quelques jours dans les cas les plus sévères. Le bénéfice d'une intervention thérapeutique peu après l'apparition des symptômes a été démontré dans des études en double aveugle contrôlées par placebo <sup>13</sup> ainsi que lors de collecte de données en situation réelle <sup>14-16</sup>.

### B) Onasemnogene abeparvovec / Zolgensma® (thérapie génique) (laboratoire Novartis)

Le Zolgensma® <sup>17</sup> est une thérapie génique qui fonctionne en remplaçant le gène *SMN1* par une nouvelle copie fonctionnelle d'un gène *SMN*. Un virus, l'AAV9 (virus adéno-associé), transporte le gène de remplacement dans les cellules. Le Zolgensma® est développé depuis 2014 et est approuvé en Europe depuis 2020. Son remboursement à 100% a débuté en Belgique depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2021. Le

Zolgensma® est administré par une perfusion intraveineuse. Il s'agit d'un traitement unique, et comme le patient va développer des anticorps contre le virus, ce traitement ne pourra pas être réinjecté à un même patient. Pour éviter une réaction immunitaire qui pourrait causer des problèmes hépatiques ou de coagulation, les patients reçoivent pendant un à deux mois des corticoïdes à dose décroissante. Néanmoins, les patients peuvent développer des signes biologiques d'atteinte hépatique, et de rares patients ont montré des signes sévères d'activation du complément, sous forme de thrombo-micro-angiopathie. Lors des essais thérapeutiques, le traitement a entraîné une survie plus longue, une meilleure réalisation des étapes motrices et une meilleure fonction motrice que dans les cohortes historiques <sup>17,18</sup>.

### C) Risdiplam / Evrysdi® (laboratoire Roche)

Evrysdi® <sup>19</sup> est un médicament oral à diffusion systémique conçu pour augmenter les niveaux de la protéine SMN dans le système nerveux central et dans tout le corps. Il interfère avec le ribosome durant le processus d'épissage de *SMN2* et permet une meilleure inclusion de l'exon 7. Evrysdi® est développé depuis 2016 et est approuvé en Europe depuis 2021. Son remboursement en Belgique n'est pas encore effectif. Evrysdi® est un médicament oral quotidien. Actuellement, nous pensons que le traitement doit être poursuivi toute la vie. A ce jour, il n'y a pas d'effet secondaire directement lié au médicament qui a été relevé. Nous disposons à ce jour encore de peu de retour concernant l'efficacité du traitement, mais les premières données sont extrêmement encourageante et laissent à penser une efficacité comparable aux deux premiers traitements <sup>19</sup>.

### D) Coût des traitements

Le coût de ces traitements, comme celui de toute maladie rare est extrêmement élevé. Les coûts du traitement médicamenteux comprennent le coût officiel du traitement lui-même, le coût de l'hospitalisation pour l'administration du traitement, et la consultation médicale directement liée à la délivrance du traitement. Il est important de noter que le moment de l'administration est très différent pour les trois traitements : la thérapie génique est un coût unique du fait de sa seule injection (1 873 000 €) ; le Spinraza® nécessite quatre doses de charge, ce qui entraîne un coût plus élevé la première année que les années suivantes (88 300 € la dose); et le coût d'Evrysdi® est constant au fil des ans (289 000 €/an). Nous avons effectué des calculs sur un, deux et dix ans,

et considéré comme coût annuel le coût total sur dix ans divisé par dix. Ces données sont disponibles dans le *tableau 1*.

	Spinraza®	Zolgensma®	Evrysdi®
Traitement 1 <sup>ère</sup> année	529 800	1 873 000	289 000
Traitements années suivantes	264 900	0	289 000
Hospitalisations liées au traitement 1 <sup>ère</sup> année	1 500	4 000	0
Hospitalisations liées au traitement années suivantes	750	0	0
Consultations associées au traitement 1 <sup>ère</sup> année	408	884	408
Consultations associées au traitement années suivantes	272	204	408
Pour 10 ans	2 925 006	1 879 720	2 894 080

*Tableau 1 : Coût des traitements*

Comme pour beaucoup de traitements, la temporalité de l'initiation du traitement est cruciale. De nombreuses preuves mettent en évidence un effet beaucoup plus spectaculaire chez les patients traités avant l'apparition des symptômes <sup>20</sup>.

### Chapitre I – 3. Bénéfice d'un traitement précoce

Quel que soit le type de traitement choisi, une meilleure efficacité a été démontrée avec un traitement précoce. Avec l'absence de production de la protéine SMN, chaque jour voit des motoneurones détruits. Pour illustrer, chez un nourrisson porteur de 2 copies du gène *SMN2*, 90 % des motoneurones sont perdus à l'âge de six mois. Commencer le traitement le plus tôt possible semble aujourd'hui être le seul moyen de prévenir cette perte de motoneurones <sup>20</sup>. Dans les essais thérapeutiques chez des enfants pré-symptomatiques, les résultats ont été extraordinaires. Les nouveau-nés traités avec le Spinraza® <sup>21</sup> avant l'apparition des symptômes ont un développement normal pour ceux qui ont 3 copies du gène *SMN2* et pour ceux présentant 2 copies du gène *SMN2*, la moitié ont un développement normal, et l'autre moitié un développement subnormal, avec un retard des acquisitions. Les essais pré-symptomatiques avec le Zolgensma® ou avec Evrysdi® n'ont montré pour le moment

que des résultats intermédiaires en communications orales, mais qui semblent tout aussi efficaces.

Cet aspect de l'efficacité du traitement précoce étant particulièrement important dans notre problématique, nous l'avons traité de façon extensive dans le [Chapitre III-1](#).

Les enfants sélectionnés dans les essais pré-symptomatiques étaient pour la plupart identifiés SMA grâce à leur fratrie. Mais pour toucher une population plus large et distinguer chaque nouveau-né SMA, la mise en place du dépistage néonatal était nécessaire.

## Chapitre I – 4. Traiter avant la maladie

### A) Le dépistage néonatal

Le dépistage néonatal (NBS : newborn screening) sur papier buvard a été introduit en Belgique en 1968 pour le dépistage de la phénylcétonurie, puis élargi en 1974 à d'autres maladies (tyrosinémie, leucinose, histidinémie, homocystinurie, galactosémie, puis hypothyroïdie). Le dépistage de ces maladies est effectué par des tests biochimique et/ou métabolique. Le principe fondateur du NBS ou test du « Guthrie » consiste à identifier parmi tous les nouveau-nés ceux qui sont susceptibles d'être atteints d'une maladie grave et qui, bénéficiant d'un diagnostic précoce, auront accès à un traitement efficace pouvant modifier le cours de l'évolution de leur maladie avant que n'apparaissent des lésions irréversibles. 120 000 nouveau-nés sont dépistés en Belgique chaque année, un peu moins de 60 000 en FW-B.

Le programme de dépistage des anomalies congénitales relève de la compétence de la FW-B. Aujourd'hui dix-neuf maladies font partie du programme officiel fixé par arrêté du Gouvernement de la FW-B, contre douze en communauté Flamande<sup>22</sup>. L'Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE) est l'organisme de référence de la FW-B et à la charge de la réalisation de ces tests de dépistages à la naissance.

Ce programme délègue à trois centres de dépistage agréés pour une durée de cinq ans renouvelables la réalisation des tests de Guthrie (UCLouvain, ULBruxelles, ULiège) et un comité de pilotage évalue son efficacité et son fonctionnement.

Le programme de NBS a pour but de détecter des anomalies congénitales grâce au recueil de quelques gouttes de sang sur un papier buvard. Ces anomalies, si elles ne

sont pas prises en charge précocement, entraînent un décès, un déficit intellectuel ou d'autres troubles permanents et profonds. Il s'agit de tests simples effectués de manière systématique auprès de tous les nouveau-nés ne présentant pas de symptômes, pour identifier parmi eux et à un stade préclinique, ceux qui présentent une anomalie.

Le choix des maladies susceptibles de donner lieu à un NBS systématique obéit à des règles précises, établie dès 1968<sup>23</sup>. Ces règles comprennent les dix éléments suivants :

1. L'affection recherchée doit constituer un problème de santé important.
2. Il doit exister un traitement accepté pour les patients atteints de la maladie identifiée.
3. L'organisation pour le diagnostic et le traitement doivent être disponibles.
4. Il doit y avoir un stade latent ou symptomatique précoce reconnaissable.
5. Il doit y avoir un test ou un examen approprié.
6. Le test doit être acceptable pour la population.
7. L'histoire naturelle de la maladie, y compris l'évolution de la maladie doit être comprise de manière adéquate.
8. Il doit y avoir un consensus sur le traitement
9. Le coût de la recherche de cas (y compris le diagnostic et le traitement des patients diagnostiqués) doit être économiquement équilibré par rapport aux dépenses possibles pour les soins médicaux dans leur ensemble.
10. La recherche de cas doit être un processus continu et non un projet unique.

Actuellement, le consensus reconnu dans les différents programmes européens impose que la maladie doit être :

- grave,
- d'apparition précoce,
- accessible à un traitement efficace,
- détectable par un test fiable,
- le test doit être peu coûteux
- le test doit être applicable à grande échelle.
- Tout résultat positif doit conduire à la prise en charge immédiate du nouveau-né pour une mise au point diagnostique

- et, selon les cas, l'instauration de mesures de prévention secondaire pour empêcher la survenue des complications ou d'un traitement qui atténue les conséquences et améliore le pronostic.

On note ainsi que le consensus pour le traitement et la balance économique ne sont plus des critères formellement nécessaires. Cependant, on peut penser que dans le cas d'ajouts de nouvelles maladies, ce sont des critères qui peuvent réapparaître.

Il appartient au comité de pilotage de proposer des modifications de la liste des maladies dépistées, en fonction de l'évolution des connaissances et sur base d'une analyse coût-efficacité.

### B) Le dépistage néonatal de la SMA

Dans le contexte de l'arrivée des thérapeutiques dans la SMA, avec un effet plus marqué lors d'un traitement en pré-symptomatique, plusieurs projets pilotes de NBS ont au fur et à mesure été implantés, tout d'abord à Taiwan dès 2014 <sup>24</sup>, et aux États-Unis en 2016 <sup>25</sup>. Ils ont ensuite été transformés en programme officiel dès janvier 2018 à Taiwan, et adoptés au programme fédéral du dépistage aux États-Unis en 2018, pour une application progressive par État, encore en cours aujourd'hui. La spécificité de ce dépistage par rapport à ceux précédemment réalisés, est qu'il s'agit d'un dépistage génétique de première intention.

### C) Le projet pilote en Fédération Wallonie-Bruxelles

Lors des évaluations intermédiaires des essais thérapeutiques du Spinraza® menés en procédure contrôle en double aveugle thérapie contre placebo, une efficacité flagrante est apparue. Si chez les patients traités par placebo, la mortalité restait similaire à celle relatée dans l'histoire naturelle de la maladie, il a été observé que les patients effectivement traités, non seulement survivaient sans ventilation, mais en plus faisaient l'acquisition de développements moteurs jusqu'alors jamais observés dans cette maladie <sup>13</sup>. Nous détaillons les résultats de ces traitements précoces dans le **chapitre III-1**. Un Early Access Programme a alors autorisé en Europe l'accès au traitement préalablement à sa mise sur le marché. Mais seuls les centres participant à l'essai thérapeutique pouvaient y avoir accès. Alors dans le service de neuropédiatrie du Kremlin-Bicêtre, nous avons participé à l'organisation des soins des patients venus de toute l'Europe. En quelques mois, une centaine de patients ont pu y être traités à

tous les stades de leur maladie. Deux rencontres déterminantes ont alors eu lieu. Tout d'abord celle d'une famille dont l'aîné de trois ans était venu se faire soigner, dont la mère était enceinte. Après des tests précoces, le nouveau-né, également SMA a pu être soigné avant l'apparition des premiers symptômes. Et un an après, nous voyions l'efficacité du traitement administré précocement avec un enfant capable de marcher et d'atteindre toutes les capacités motrices d'un enfant de son âge. Ce qui fut l'idée de départ de la mise en œuvre du projet de NBS de la SMA : comment identifier les enfants à un stade pré-symptomatique ?

La deuxième rencontre fut celle d'un proche d'un enfant soigné dans ce même contexte, qui fit un don de 100 000 euros pour développer la recherche dans la SMA, ce qui permit de commencer le projet à Liège, au 1<sup>er</sup> septembre 2017.

Après construction du dossier, nous avons obtenu l'accord du comité éthique hospitalo-facultaire universitaire de Liège pour le lancement du projet en décembre 2017. Nous avons souhaité inclure un membre du comité éthique dans notre steering committee, afin de pouvoir interagir avec lui sur la meilleure manière d'avancer dans notre projet tout au long de l'avancée du programme. Nous avons également mis en place des Investigator initiated trials (IIT), ce qui nous permettait d'être à la fois promoteur et investigateur, avec des financements de la part de trois firmes pharmaceutiques (Biogen, Roche et Novartis). Une gouvernance a clairement été construite afin de définir les rôles de chacun. La *figure 1A* ci-dessous explique cette organisation.



Figure 1A : Gouvernance du projet.

Grâce à une communication adressée au grand public via la presse généraliste et la création d'une page Facebook, nous avons également obtenu le soutien financier de la part du Gouvernement de la Fédération Wallonie-Bruxelles, de l'ABMM (Association Belge contre les maladies neuromusculaires) et de particuliers.

La collaboration avec le service de NBS et le service de génétique du CHU de Liège fut essentielle.

Le NBS de la SMA a été initié le 5 mars 2018 sur l'ensemble des maternités dépendant du centre de dépistage de Liège. Puis les centres de dépistage de l'UCL et de l'ULB ont rejoint le programme en décembre 2019 et janvier 2020. Avec les trois centres, l'ensemble de la FW-B est couvert. Ce qui signifie que depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2019, chaque nouveau-né dont les parents ne s'opposent pas à la réalisation du NBS bénéficie systématiquement du dépistage de la SMA.

La structure de gouvernance claire a permis d'établir un partenariat solide entre les responsables de l'étude pilote, l'agence régionale en charge du dépistage et les centres de dépistages. L'implication du public a suscité le soutien de l'ensemble du spectre politique belge. Le 04 février 2021, le gouvernement de la FW-B a adopté en première lecture l'arrêté incluant la SMA et quatre nouvelles maladies rares dans le

dépistage officiel à partir du 01 mars, faisant ainsi de la FW-B la première région d'Europe à officialiser et effectuer le dépistage génétique de la SMA.

Un élément clé de la transition réussie du projet pilote vers un programme de santé publique sanctionné par le gouvernement a été l'implication et le soutien unanime de toutes les parties prenantes dès le début du projet et pendant toute sa durée. La transition vers un programme officiel était un objectif initial du programme pilote. L'implication des groupes de défense des patients, des centres de référence neuromusculaires (CRMN) et des centres de NBS, ainsi que l'engagement du public par le biais de la diffusion et des médias sociaux (comme sur la page Facebook de l'étude, [www.facebook.com/sunmayariseonsma](http://www.facebook.com/sunmayariseonsma)) ont également facilité la transition rapide et sans heurts vers un programme officiel.

Le suivi du programme continue de s'effectuer au niveau régional. Au total, en mars 2020, plus de 190 000 enfants ont été dépistés et 14 cas ont été détectés et traités précocement.

## Chapitre I – 5. L'analyse médico-économique

L'évaluation médico-économique occupe une place de plus en plus importante dans le processus décisionnel en matière de santé publique. Compte tenu des limites des budgets de santé publique, il est devenu essentiel de contrôler les dépenses de santé tout en optimisant l'état de santé de la population.

Le principe de l'évaluation médico-économique est d'établir une analyse comparative de différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives, sur la base de leurs coûts et de leurs résultats de santé, sur une période de temps donnée, de manière à orienter la décision publique vers les options qui entraînent le plus grand bénéfice collectif pour rationaliser l'allocation des ressources disponibles.

L'évaluation médico-économique a pour but la recherche de l'efficacité en aidant à déterminer quelles sont les stratégies qui produisent les meilleurs bénéfices de santé par unité monétaire investie.

Il s'agit donc d'établir la « rentabilité » d'une intervention publique en santé, sans que celle-ci ne soit considérée sous un angle exclusivement financier : les avantages

peuvent s'exprimer sous la forme de bénéfices non monétaires (diminution de la morbi-mortalité, augmentation de l'espérance de vie, de la qualité de vie, etc.).

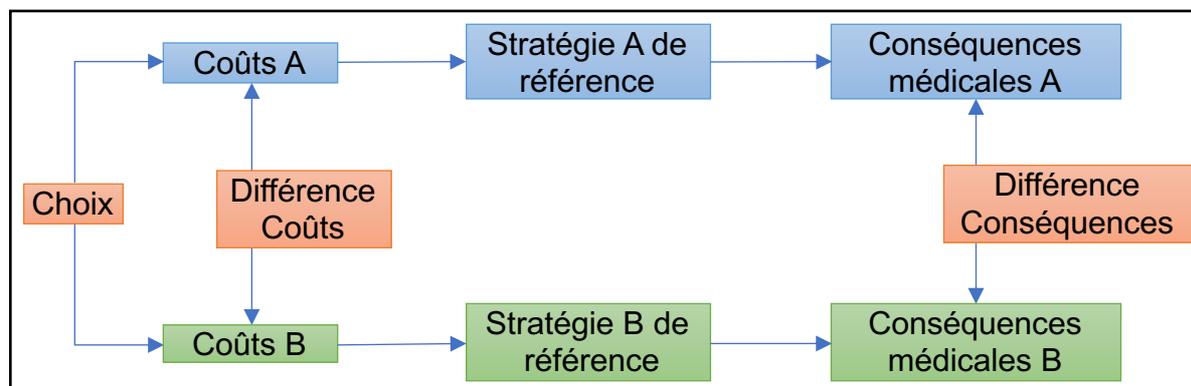


Figure 1B : Schéma de l'évaluation médico-économique

On distingue deux formes principales d'évaluation médico-économique : l'analyse coût-efficacité et l'analyse coût-utilité.

#### A) L'analyse coût-efficacité

Dans l'analyse Coût-Efficacité, les conséquences des stratégies sont évaluées à l'aide d'un indicateur naturel exprimé en unités physiques. Il peut s'agir par exemple d'un nombre d'années de vie gagnées, d'un nombre de cas détectés ou encore d'un critère clinique (tension artérielle, taux de cholestérol...). Les résultats de l'analyse coût-efficacité sont exprimés en termes de ratio coût-efficacité différentiel (ICER), qui est défini comme le rapport entre la différence de coût entre deux alternatives et leur différence d'efficacité. L'ICER représente le coût supplémentaire d'une stratégie par unité d'efficacité gagnée, par rapport à son alternative. Il faut alors estimer le surcoût d'une action de santé, par rapport à son alternative, par année de vie gagnée.

Pour qualifier une intervention de rentable, le rapport coût-efficacité différentiel est comparé à un seuil de rentabilité représentant la volonté des décideurs de payer par unité d'efficacité. Si le rapport coût-efficacité différentiel est inférieur au seuil de coût-efficacité, l'intervention est considérée comme rentable. Les seuils de rentabilité sont estimés, par exemple, entre 100 000 et 150 000 \$ par année de vie ajustée par sa qualité gagnée aux États-Unis <sup>26</sup> et sont généralement plus élevés pour les médicaments orphelins, les maladies en fin de vie et les maladies très graves.

$$\text{ICER} = \frac{\text{Différence des coûts}}{\text{Différence des conséquences}}$$

## B) L'analyse Coût-Utilité

Dans l'analyse Coût-Utilité, les conséquences des stratégies sont évaluées sur la durée et sur la qualité de vie. L'unité de mesure de référence pour l'analyse coût-utilité est le QALY (Quality-Adjusted Life-Year ou année de vie ajustée par sa qualité). Les QALYs mesurent l'équivalent des années de vie en bonne santé qui peuvent être gagnées grâce à des interventions sanitaires. On peut l'interpréter comme : quel montant maximum les décideurs sont-ils prêts à payer par année de vie en bonne santé ? Une année en bonne santé correspond à un QALY de 1 ; une intervention causant la mort correspond à un QALY de 0 ; une année au cours de laquelle l'intervention thérapeutique permet de prolonger l'espérance de vie effective mais affecte les conditions de vie (par exemple, en évitant le décès au prix d'un handicap) sera comptée entre 0 et 1. La fixation des QALY est effectuée par le biais de questionnaires standardisés adressés aux patients, tels l'EQ-5D, qui prend en compte la mobilité, l'autonomie, la douleur et l'anxiété ou la souffrance psychique.

Ces évaluations économiques se basent sur des coûts collectés. On peut regarder soit uniquement selon la perspective des soins de santé – tel que recommandé par la guidance pour les évaluations économiques en Belgique <sup>27</sup> – ce qui sera nommé les coûts directs médicaux : c'est-à-dire les coûts d'hospitalisation, de consultation, de traitement, les coûts d'administration du traitement et enfin les coûts de l'intervention, ici il s'agira des coûts du dépistage néonatal. Soit dans un deuxième temps, la perspective sociétale peut également être étudiée, incluant les coûts directs non médicaux (transport, aménagement du logement, aides domestiques...), les coûts indirects non médicaux (pertes de revenus des patients, des familles, perte de productivité) ainsi que l'impact sur la qualité de vie des proches des patients.

La perspective sociétale semble particulièrement pertinente car elle correspond à un point de vue global, prenant en compte l'ensemble des ressources et des coûts. Cependant il peut être intéressant de se focaliser sur une perspective des soins de santé, en se plaçant dans la position du payeur, qui est en Belgique celle de

l'assurance maladie, car il s'agira de faire admettre le remboursement d'une stratégie de soins.

L'évaluation médico-économique fait appel aux techniques de modélisation pour l'aide à la décision. Les modèles de Markov sont une des méthodes de modélisation les plus utilisées, notamment dans les pathologies chroniques <sup>28</sup>. Un modèle de Markov va décrire l'évolution dans le temps de l'état de santé d'un patient type. Le modèle se basera sur :

- Le temps : divisé en cycles. Le patient peut à chaque intervalle soit rester dans son état de santé initial, soit opérer une transition vers un autre état de santé.
- Des état de santé : tous les états de santé doivent être décrits. A chaque état de santé est associé une QALY et le coût des soins reçus pendant la période.
- La transition (ou non) vers un autre état de santé
- La résolution du modèle : la répartition des patients dans chaque état après un ensemble de cycles et le coût cumulé par état.

## Chapitre II. Problématique de la thèse, matériel et méthode

### Chapitre II – 1. Problématique

Avec le développement des nouveaux traitements dans la SMA, il est important d'étudier les bénéfices précoces de tels thérapeutiques. Mais les records de prix de ces thérapeutiques, associée aux coûts de prise en charge de cette maladie ont rapidement ému l'opinion publique. Compte tenu de l'importance accrue des considérations économiques, étudier les coûts et les implications en termes de qualité de vie semblaient essentiels. En outre, l'argument financier étant de plus en plus déterminant dans le choix de nouvelles maladies ajoutées au test de Guthrie, il a semblé primordial de mener conjointement au programme de dépistage de la SMA, une analyse médico-économique de ce programme. C'est devenu le sujet précis de cette thèse : évaluer l'impact médico-économique du NBS de la SMA dans un pays européen.

Plus précisément, nous distinguons quatre grands objectifs que nous détaillerons dans le [Chapitre III](#) :

- Étudier la mise en place du dépistage néonatal de la SMA ;
- Évaluer l'implication économique de la SMA ;
- Estimer l'impact médico-économique de ce dépistage néonatal en Belgique ;
- Et enfin envisager comment étendre ce dépistage.

Pour mener à bien ce projet, nous avons alors collecté des données pour comparer les coûts, la mortalité et la qualité de vie de patients SMA non traités, traités tardivement et traités précocement pour évaluer les coûts et les effets de l'intervention du NBS.

### Chapitre II – 2. Quelles données ?

Nous avons construit deux questionnaires sur les coûts et sur les données médicales. Ces questionnaires ont reçu l'approbation du comité d'Éthique du Centre hospitalier régional de Liège (n°1750).

Le premier questionnaire sur les données médicales reprend l'histoire de la maladie (**annexe I**) : âge des premiers symptômes, âge du diagnostic, nombre de copies *SMN2*, âge de début de traitement, traitement utilisé, nombre d'hospitalisations et nombre de jours d'hospitalisation et dans quel service (pédiatrie, soins intensifs...), nombre de consultations kinésithérapie, capacité motrice (assis, marche), score aux dernières évaluations motrices (CHOP Intend Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND), Mesure de Fonction Motrice (MFM), Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2 (HINE-2)).

Le deuxième questionnaire collecte les données sociales du patient et les coûts directs que le patient a en charge (**annexe II**) : profession, quantité de travail, profession et âge des aidants et leur quantité de travail, absentéisme professionnel provoqué par la maladie (programmé ou en urgence) pour le patient ou ses aidants, achats de matériel directement liés à la maladie (fauteuil roulant, lit spécialisé, alimentation spécifique, aménagement du domicile, du véhicule) et des soins spécifiques facturés en dehors de l'hôpital et des consultations kinésithérapie (massage, piscine...).

Nous avons également utilisé des questionnaires de qualité de vie et d'utilité déjà validés dans la SMA, et pour lesquels nous avons obtenu l'autorisation d'utilisation :

- l'EuroQol-5D (EQ-5D) (**annexe III**) (autorisation fournie par EuroQol)
- l'Health Utilities Index (HUI) (**annexe IV**) (autorisation fournie dans la suite de l'étude NatHis-SMA)
- la PedsQL (**annexe V**) (core, Neuromusculaire et impact familial – autorisation fournie par Dr. James W. Varni via Mapi Research Trust)

Les questionnaires pouvaient être différents en fonction de l'âge des patients (liste des questionnaires en fonction de l'âge des patients : **annexe VI**). Tous les questionnaires ont été traduits en anglais, polonais et allemand.

## Chapitre II – 2. Sources des données

Nous avons disposé d'un ensemble de données multi-sources (*figure 2*) :

- Des analyses bibliographiques,
- Des données non publiées disponibles et des données recueillies dans le cadre de l'étude européenne sur l'histoire naturelle de la SMA, NatHis-SMA <sup>7,10</sup> (Autorisation d'utilisation des données par le Joint Steering Committee)

- Des coûts fournis par l'INAMI (sécurité sociale belge) : coût de consultation pédiatre, neuropédiatre, neurologue, pneumologue, médecin de réhabilitation, orthopédiste... Également les coûts de consultation kinésithérapie et les forfaits des conventions respiratoires en fonction du type de ventilation.
- Des données épidémiologiques du programme de NBS de la SMA, ainsi que les coûts y afférant
- Des données des médecins suivant les patients : évaluation motrice, évolution de la maladie, estimation du nombre de consultation nécessaire selon la prise en charge spécifique des patients, mais aussi simulation de l'évolution des patients. Le dossier médical du patient a pu être consulté pour les patients suivis à Liège, et les médecins ont directement été contactés pour les patients suivis à Bruxelles ou à Rome
- Des données provenant des patients, via les différents questionnaires
- Des données provenant des parents ou aidant des patients via les questionnaires
- Des coûts individuels des patients provenant de la direction financière de l'hôpital.

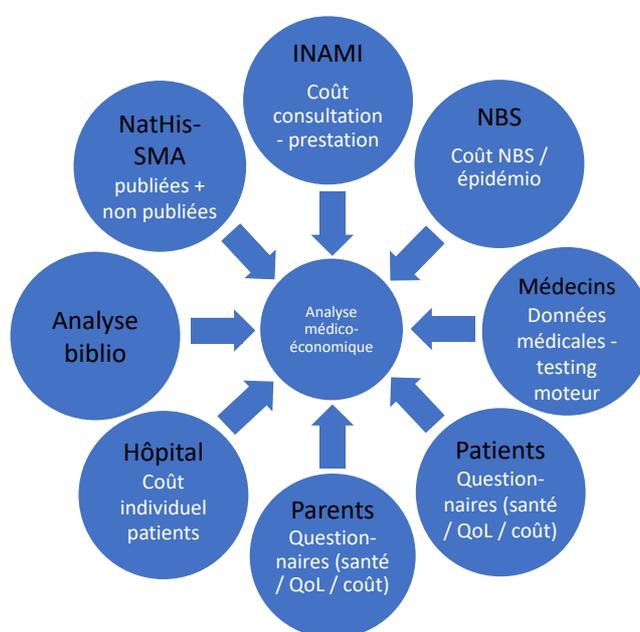


Figure 2 : Un ensemble de données multi-sources

Abréviations : Consult : consultation ; Med : médicales ; Q: questionnaires ; QoL Quality of life

Le tableau 2A présente les différentes échelles utilisées dans cette thèse, à la fois servant à évaluer la qualité de vie et l'utilité, mais aussi les capacités motrices. Les barèmes, les évolutions significatives, les spécificités et les limitations de chaque échelle y sont détaillés.

Échelles		Barème	Significatif	Générique / spécifique	Spécificité et limitations
Qualité de vie et utilité	EQ-5D	1,00		Générique	> 6 ans N'existe pas de set de valeur belge pour les < 18 ans pour traduire en utilité
	EQ-5D – EVA	100		Générique	> 6 ans Résultat direct donné par patient
	HUI	1,0		Générique	> 2 ans Résultat selon 8 attributs de santé
	PedsQL Impact Familial	100		Générique	Rempli par les parents, non rempli par les aidants pour les adultes
	PedsQL Pédiatrique	100		Générique	> 1 mois
	PedsQL NMM	100		Spécifique maladies neuromusculaires	> 2 ans Questionnaire adulte n'existe pas (> 13 ans utilisé)
Capacité motrice	MFM32	96	+/- 3	Spécifique maladies neuromusculaires	> 2 ans Évaluer la fonction motrice
	CHOP-INTEND	64	+/- 4	Spécifique SMA 1 et SMA 2	> 2 mois et < 2 ans Évaluer la fonction motrice
	HINE-2	26	+/- 2	Spécifique SMA 1	> 2 mois et < 2 ans Évaluer le développement de la fonction motrice
	HFMSE	66	+/- 3	Spécifique SMA 2 et SMA 3	> 30 mois Évaluer la fonction motrice globale
	RULM	43	+/-2	Spécifique SMA	> 30 mois Évaluer la fonction motrice des membres supérieurs

Tableau 2A : Échelles de qualité de vie, d'utilité et de développement moteur utilisé dans la thèse (avec barème, spécificité et limitation)

### II – 3. Présentation de la population

Les données ont été collectées sur base de trois cohortes : les patients suivis à Liège, ceux de NatHis-SMA, et enfin ceux identifiés avant l'apparition de leurs symptômes.

#### A) Les patients symptomatiques suivis à Liège

L'ensemble des patients avec une SMA suivi au CRMN de Liège s'est vu proposer de participer à cette étude. Il s'agit de patients Belges, Anglais ou Polonais. Après

l'explication et la signature d'un consentement, ils ont rempli les différents questionnaires. Cela représente 56 patients, avec un suivi d'un à trois ans :

- 13 identifiés par leurs symptômes, non traités,
- 43 identifiés par leurs symptômes, traités.

Pour ces 56 patients, les données recueillies sont :

- EQ5D
- HUI
- PedsQL pédiatrique (core)
- PedsQL Neuromusculaire (PedsQL NMM)
- PedsQL Impact familial
- Questionnaire sur les coûts
- Questionnaire sur les données médicales

#### B) Les patients de NatHis-SMA

Les données issues de l'étude NatHis-SMA ont été recueillies pour **81 patients** non traités avec deux ans de suivi :

- 53 SMA 2,
- 28 SMA 3

Pour ces 81 patients, les données recueillies sont :

- HUI
- PedsQL pédiatrique
- PedsQL Neuromusculaire
- MFM

#### C) Les patients identifiés précocement

14 patients dépistés de façon précoce ont été inclus dans l'étude. Ils avaient été identifiés soit par le biais de la maladie de leur fratrie, soit par un programme de NBS. Nous les avons appelés les patients « Non Identifiés par leurs symptômes » (NIS).

- 10 par le programme pilote en FW-B
- 4 par leur fratrie
  - 8 suivis à Liège

- 5 suivis à Bruxelles
- 1 suivi à Rome

Pour ces quatorze patients les questionnaires recueillis sont :

- EQ5D
- HUI
- PedsQL pédiatrique
- PedsQL NMM
- PedsQL Impact familial
- Questionnaire sur les coûts
- Questionnaire sur les données médicales

Pour les enfants de moins de deux ans, l’HUI et la PedsQL NMM ne sont pas utilisés. L’EQ-5D quant à lui n’est employé qu’à partir de cinq ans. Dans cette dernière cohorte, une majorité d’enfants étaient très jeunes, et n’ont donc pas pu remplir ces tests.

Le *tableau 2B* synthétise les données disponibles pour chaque cohorte.

	NIS (% réponse)	Symptomatiques non traités			Symptomatiques traités (% réponse)
		Liège	Nat-His	Total (% réponse)	
Nombre patient	14	13	81	94	43
Questionnaire données médicales	14 (100%)	13 (100%)	81 (100%)	94 (100%)	43 (100%)
Questionnaire coûts	14 (100%)	13 (100%)	0 (0%)	13 (14%)	43 (100%)
PedsQL Impact familial	14 (100%)	4 (31%)	0 (0%)	4 (4%)	32 (74%)
PedsQL pédiatrique	9 (64%)	13 (100%)	79 (98%)	92 (98%)	37 (86%)
PedsQL NMM	7 (50%)	13 (100%)	78 (96%)	91 (97%)	37 (86%)
HUI	4 (29%)	13 (100%)	79 (98%)	92 (98%)	36 (84%)
EQ-5D	4 (29%)	13 (100%)	0 (0%)	13 (14%)	26 (60%)

*Tableau 2B : Données médicales, de coûts et de qualité de vie disponibles pour chaque cohorte*

## II – 4. Quelle utilisation des données ?

D'abord, une présentation des données sur les coûts et la qualité de vie a été faite dans un premier article <sup>29</sup>.

Puis un modèle d'analyse décisionnelle, reprenant un modèle déjà existant, créé par l'Université de Sheffield, utilisé par l'Institute for Clinical and Economic Review <sup>30</sup>, est utilisé, après la mise en place d'un partenariat avec les auteurs du modèle de coût-efficacité.

## Chapitre III. Présentation du travail de recherche

Nous structurerons cette thèse à travers la présentation de 8 articles publiés depuis 2019 et 2 en cours de soumission. Ces différents articles abordent les thématiques suivantes que nous traiterons dans des chapitres distincts :

- La temporalité optimale du traitement (**Chapitre III – 1. Article** <sup>20</sup>),
- La mise en œuvre du screening (**Chapitre III – 2. Article** <sup>31,32</sup>),
- Le coût de la maladie et de l'impact médico économique du screening (**Chapitre III – 3. Article** <sup>29,33</sup> + draft),
- Les possibilités d'extension de notre programme pilote (**Chapitre III – 4. Article** <sup>34-37</sup>).

La *figure 3A* illustre la temporalité de ces publications et la manière dont elles s'articulent dans la thématique générale de cette thèse.

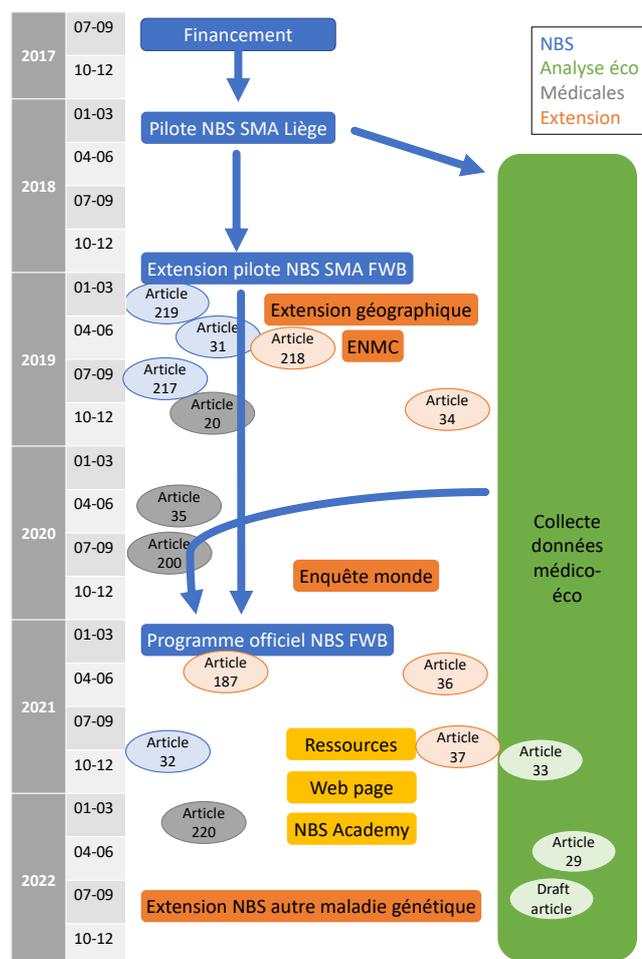


Figure 3A : Contexte de la recherche

## Chapitre III – 1. Un traitement précoce est préférable

Cette recherche a été publiée dans le journal *Therapeutics and Clinical Risk Management* (**Dangouloff T**, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: Current perspectives. 2019)<sup>20</sup>.

L'article est ici traduit en français, mais n'est pas retranscrit dans son ensemble. La version intégrale de cet article est disponible dans l'**annexe VII**.

L'objectif de cet article est d'examiner les preuves disponibles selon lesquelles le traitement précoce, pré-symptomatique, de la SMA est préférable. Puisque les données discutées ici ont été acquises dans différentes études avec des conceptions d'étude différentes avec un nombre de patients et des caractéristiques différents, nous avons choisi de présenter uniquement des statistiques descriptives mais pas de rapporter ou de calculer des statistiques comparatives.

Les différentes études et données utilisées, ainsi que les critères d'évaluation des essais cliniques et les différentes échelles sont présentées dans les *tableaux 3A* (pour la SMA1) et *3B* (pour la SMA2 et présymptomatique).

SMA1	Nusinersen	Zolgensma	Risdiplam	Branaplam
Study phase completed	Phase 3 ENDEAR: NCT02193074 (13) Phase 4 EAP: NCT02865109 (40,39) Phase 3 SHINE: NCT02594124 (38)	Phase 1 NCT NCT03421977 (18,45,46) Phase 3 STRIVE: NCT03306277; STRIVE EU: NCT03461289 (17)	Phase 2-3 FIREFISH: NCT02913482 (48)	Phase 1-2 NCT02268552 (50)
Study phase ongoing	Double-blinded, placebo-controlled (13) Open-label study (survivors from ENDEAR) (38) Open-label study (19,18\40,39)	Open-label studies	Open-label study	Open-label study
Blinding	Terminated, peer-reviewed (13) Ongoing, presented (38) Peer-review (40,39)	Published peer-reviewed (18,45) Presented (46,17)	Ongoing, presented	Ongoing, presented
Status	≥ 2 points on HINE scale at day 394; time to death or permanent ventilation at day 394 (13) CHOP INTEND after 1058 days of treatment; sitting position after 240 days on modified maintenance dosing regimen, assisted walking (38) ≥ 4 points increase on CHOP INTEND (40) Increase in CHOP INTEND (39)	Time to reach 40 points on CHOP INTEND; age at sitting position	Acquisition of sitting position	Increase in CHOP INTEND
Outcome	80 patients on nusinersen (39 patients with disease duration <13.1 weeks and 41 patients > 13.1) (13) 41 patients (22 patients < 5.42 months at treatment initiation and 19 patients > 5.42 and ≤ 7.96 months) (38) 104 patients (9 patients < 7 months at treatment initiation and 95 patients > 7 months) (40) 61 patients (17 patients < 7 months at treatment initiation and 44 > 7 months) (39) 394 days post the first injection (13) 1058 days post the first injection (38) 180 days post the first injection (40) 180 days post the first injection (39)	12 patients (6 patients < 3 months at treatment and 6 > 6 months)	14 patients (4 patients < 5 months at treatment initiation and 10 patients > 5 months)	8 patients (4 patients < 4 months at treatment initiation and 4 patients > 4 months (8 patients followed for at least 85 days)
Number of patients and age at treatment initiation and analysis				
Cut off		18 months	8 months	85 days

Tableau 3A : Résumé des différentes études soutenant une meilleure efficacité du traitement précoce dans la SMA1

		Nusinersen	Zoigensma	Risdiplam	Branaplam
<b>SMA2</b>	Study phase completed	Phase 3 CHERISH: NCT02292537 (41)			
	Study phase ongoing	Phase 3 SHINE: NCT 02594124 (42)		Phase 2, 3 SUNFISH: NCT02908685 (33)	
	Blinding	Double-blind, placebo-controlled (41)		Double-blind, placebo-controlled	
	Status	Open label study (42)		Ongoing, presented	
	Outcome in SMA2	Completed, peer-reviewed (41) Ongoing, presented (42)			
	Number of patients and age at treatment initiation and analysis	Increase $\geq 3$ points on HFMSE at 15 months treatments (41) Increase in HFSME and in RULM score (42)		Increase in MFM 32 in 1 year	
	Cut off	66 patients with nusinersen / 59 patients under 6 years of age at treatment initiation (41) 110 patients (39 < 3.69 year at treatment initiation, 35 aged > 3.69 and < 4.92 years and 36 > 4.92 years) (42)		43 patients (19 > 11 years and 24 aged 2-11 years)	
		15 month of treatment (41)		1 year	
		690 days of treatment (42)			
<b>PRE-SYMPTOMATIC</b>	Study phase completed				
	Study phase ongoing	Phase 2 NURTURE: NCT02386553 (43)	Phase 1 SPR1NT: NCT03505099 (47)		
	Blinding	Open-label study	Open-label study		
	Status	Ongoing, presented	Ongoing, presented		
	Outcome in Pre-symptomatic SMA	Non permanent ventilation, acquisition of sitting position, acquisition of walking with assistance, acquisition of independent walking	Score on CHOP INTEND		
	Number of patients and age at treatment initiation and analysis	22 Newborns < 6 weeks	18 Newborns < 6 weeks		
	Cut off	14 -34 months	0.8-9.1 months follow-up		

Tableau 3B : Résumé des différentes études soutenant une meilleure efficacité du traitement précoce dans la SMA2 et présymptomatique.

## A) Données soutenant un traitement précoce par Spinraza®

### a) *Le Spinraza® dans la SMA1*

Dans une étude multicentrique en double aveugle, contrôlée par placebo, menée chez 121 patients atteints de SMA1 confirmée et âgés de 30 à 262 jours, deux tiers (n = 80) des enfants ont reçu du Spinraza® et un tiers (n = 41) ont reçu un traitement fictif<sup>13</sup>. Parmi les patients ayant reçu du Spinraza®, 39 avaient une durée de la maladie inférieure à 13,1 semaines et 41 avaient une durée de la maladie supérieure à 13,1 semaines. Parmi les 39 patients traités précocement (c'est-à-dire ceux dont la durée de la maladie était inférieure à 13,1 semaines), 30 (77 %) n'étaient pas sous ventilation assistée permanente à la fin de l'essai, alors que seulement 19 des 41 (46 %) du dernier groupe n'étaient pas sous ventilation permanente. La différence entre les patients non traités et les patients traités en ce qui concerne le délai avant le décès ou la ventilation permanente n'était statistiquement significative que chez les patients traités précocement (hazard ratio de 0,24). Les patients traités précocement présentaient également de meilleurs résultats sur le plan moteur, puisque 27 des 29 (93 %) patients traités précocement qui ont survécu jusqu'à la fin de l'étude présentaient une augmentation du score HINE-2 lors de la dernière visite par rapport aux scores avant traitement. Seuls 13 des 29 (45%) patients survivants du groupe ayant commencé le traitement plus de 13,1 semaines après l'apparition des symptômes ont vu leurs capacités motrices s'améliorer.

Les survivants ont été suivis dans le cadre d'une étude ouverte<sup>38</sup>. Les 22 enfants âgés de moins de 5,42 mois au moment de la première injection ont amélioré en moyenne de 19,4 leurs scores CHOP-INTEND (14,8 à 23,9) 1058 jours après le premier traitement, tandis que les 19 enfants âgés de 5,42 mois à 7,96 mois au moment de leur première injection ont amélioré de 13,8 points (9,2 à 18,4). De même, une position assise non soutenue a été atteinte 240 jours après l'instauration du schéma posologique d'entretien modifié chez 18 des 30 (60 %) enfants traités avant 5,42 ans mais chez seulement 8 des 21 (38 %) enfants traités plus tard. Trois des 30 (10 %) enfants traités avant 5,42 mois étaient capables de marcher avec assistance, mais aucun de ceux traités plus tard.

Dans le cadre du programme d'accès précoce (NCT02865109), différentes équipes ont continué à observer l'efficacité du Spinraza® dans une large cohorte d'enfants

atteints de SMA1. Sur 104 patients atteints de SMA1 traités pendant six mois en Italie <sup>39</sup>, sept des neuf patients âgés de moins de sept mois au moment de l'initiation du traitement présentaient une amélioration de plus de 4 points (77%) sur l'échelle d'évaluation motrice CHOP-INTEND, alors que sur les 95 patients âgés de plus de sept mois au moment de l'initiation du traitement, seuls 37 (38,94%) présentaient une amélioration de plus de 4 points. Des conclusions similaires ont été tirées de l'observation de 61 patients atteints de SMA1 traités par Spinraza® en Allemagne <sup>40</sup>. Les dix-sept patients âgés de moins de sept mois au moment de l'instauration du traitement ont présenté une amélioration moyenne de 14,4 +/- 9,2 points du score CHOP-INTEND, contre 7,0 +/- 6,6 points pour les 44 patients chez qui le traitement a été instauré après l'âge de sept mois.

#### *b) Le Spinraza® dans le SMA2*

Une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, sur l'efficacité du Spinraza® a été menée chez 126 patients atteints de SMA2. Ces patients étaient âgés de deux à douze ans au moment du traitement, présentaient des symptômes apparus après l'âge de six mois, étaient capables de s'asseoir sans aide, n'avaient pas d'antécédents de marche indépendante et présentaient des scores HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded) compris entre 10 et 54 <sup>41</sup>. Parmi ces patients, 100 ont eu quinze mois de traitement, 66 étant affectés au groupe traité par le Spinraza® et 34 au groupe traité par un placebo. Sur les 66 patients traités, sept étaient âgés de plus de six ans et 59 de moins de six ans. Seul un patient (14%) âgé de plus de six ans au départ a été considéré comme un répondeur sur la base d'une amélioration de 3 points ou plus sur l'HFMSE, alors que 38 des 59 patients (64%) âgés de moins de six ans au début du traitement se sont améliorés de 3 points ou plus.

La durée de la maladie a également eu un impact significatif sur l'évolution de la motricité : dans le groupe d'enfants traités par le Spinraza® et dont la durée de la maladie était inférieure à 25 mois, 18 sur 20 (90%) ont progressé de 3 points ou plus, alors que parmi les 26 premiers traités alors que la durée de la maladie était comprise entre 25 et 44 mois, seuls 16 (61%) ont eu une amélioration du score de 3 points ou plus. Sur les 20 traités après 44 mois de maladie, seuls cinq (25%) ont été considérés comme répondeurs.

Les patients de la cohorte traitée par Spinraza® ont été inclus dans une étude d'extension ouverte <sup>42</sup>. Les patients les plus jeunes (âgés de moins de 3,69 ans lors de la première injection, n=39) ont présenté une amélioration moyenne de l'échelle HFMSE de 8,6 +/- 0,89 points après 690 jours de traitement, contre une amélioration de 3,0 +/- 0,68 points pour ceux âgés de 3,69 à 4,92 ans lors du premier traitement (n=35). Ceux traités à plus de 4,92 ans (n=36) ont perdu en moyenne 2,0 +/- 0,71 points. Le même schéma d'amélioration en fonction de l'âge au début du traitement a été observé lorsque les patients ont été évalués sur la base du score de la RULM (Revised Upper Limb Module), qui est utilisé pour évaluer la performance motrice des membres supérieurs chez les personnes atteintes de SMA. Les patients âgés de moins de 3,69 ans ont présenté une amélioration moyenne de 7,9 +/- 0,78 points, ceux du groupe intermédiaire ont présenté une amélioration moyenne de 3,4 +/- 0,54, et aucun changement (+0,6 +/- 0,49) n'a été observé pour les patients âgés de plus de 4,92 ans au début du traitement.

### *c) Le Spinraza® chez les patients pré-symptomatiques*

NURTURE est une étude ouverte conçue pour évaluer la sécurité et l'efficacité du Spinraza® administré à des patients présymptomatiques. Vingt-cinq nouveau-nés présentant deux (n=15) ou trois (n=10) copies de *SMN2* ont été inclus et ont reçu le traitement avant l'âge de six semaines <sup>43</sup>. Au moment de l'analyse intermédiaire (mai 2018), l'âge médian à la dernière visite était de 26,0 (14,0-34,3) mois. Tous les enfants étaient en vie, et aucun n'avait besoin d'une ventilation permanente. Tous (100%) avaient atteint le jalon de la position assise, 22 des 25 (88%) pouvaient marcher avec une aide, et 17 des 22 patients âgés de plus de dix-huit mois (77%) pouvaient marcher de manière indépendante. Il s'agit d'un résultat très différent de celui des patients traités de manière post-symptomatique <sup>38</sup>, chez qui 60 % des patients s'asseyaient de manière autonome et 10 % marchaient avec assistance dans le groupe traité précocement (<5,5 mois d'âge au début du traitement), 8 mois après l'instauration du schéma posologique d'entretien modifié. Un cas anecdotique d'un patient traité de manière pré-symptomatique grimper des escaliers a également été rapporté <sup>44</sup>.

### *B) Données soutenant un traitement précoce par Zolgensma®*

Au cours d'une étude de phase I/II visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du Zolgensma®, quinze enfants atteints de SMA1 ont reçu une injection intraveineuse

unique de thérapie génique<sup>45,46</sup>. Tous les patients sont en vie environ deux ans après le traitement, et aucun n'a nécessité de ventilation mécanique permanente. Les six patients traités avant l'âge de trois mois ont atteint un score CHOP-INTEND supérieur à 40 plus rapidement (médiane de 11,9 mois) que les six patients traités après l'âge de trois mois (médiane de 22,2 mois)<sup>17,18</sup>. Les patients traités avant l'âge de trois mois ont acquis la position assise (>5 s) à un âge moyen de 9,4 mois pour ceux dont la fonction motrice de base était élevée (n=3) et à 17 mois (n=3) pour ceux dont la fonction motrice de base était faible. En revanche, les patients traités après l'âge de trois mois (n=6) ont atteint une position assise non assistée à l'âge médian de 22 mois<sup>45</sup>.

SPR1NT<sup>47</sup> est une étude de phase III conçue pour évaluer la sécurité et l'efficacité du Zolgensma® chez les patients atteints de SMA pré-symptomatique et traités avant l'âge de six semaines. Huit patients présentant deux copies de *SMN2*, neuf porteurs de trois copies et un de quatre copies ont été inclus. En mars 2019 (après un suivi allant de 0,8 à 9,1 mois), tous les patients étaient en vie, et aucun ne nécessitait de ventilation permanente. Sur l'échelle CHOP-INTEND, parmi les huit patients porteurs de deux copies de *SMN2*, tous avaient obtenu un score supérieur à 50 points, six avaient des scores supérieurs à 60, et trois avaient obtenu le score maximal de 64. Comparer les résultats de ces deux études différentes - dont l'une est toujours en cours - est un défi, mais ces résultats indiquent que lorsque les patients atteints de SMA sont traités avant l'apparition des symptômes avec le Zolgensma®, l'augmentation du score de la CHOP-INTEND est plus rapide que lorsque les patients sont traités après l'apparition des symptômes et que chez les patients symptomatiques, le traitement avant trois mois est plus bénéfique que le traitement après l'âge de trois mois.

### C) Données soutenant un traitement précoce avec Evrysdi®

Une meilleure efficacité lorsque le traitement est initié tôt est également suggérée dans les premiers résultats de l'étude FIREFISH (NCT02913482), un essai ouvert en deux parties visant à évaluer la dose optimale, la sécurité et l'efficacité du traitement oral des patients atteints de SMA1 avec Evrysdi®. Sur les dix-sept patients atteints de SMA1 traités avec la dose la plus élevée d'Evrysdi®, six avaient moins de cinq mois et onze étaient plus âgés. Quatorze enfants ont survécu jusqu'à 8 mois de suivi. Quatre des survivants avaient été inclus avant l'âge de cinq mois et dix après l'âge de cinq mois. Dans le groupe traité plus tôt, trois sur quatre (75%) ont atteint la position assise

(indépendante et avec un soutien au niveau des hanches), contre trois sur dix (30%) chez ceux traités après cinq mois <sup>48</sup>. Chez 43 patients atteints de SMA2 et SMA3 traités pendant un an avec Evrysdi® <sup>49</sup>, l'amélioration moyenne sur l'échelle MFM32 était de 1,64 points chez les patients âgés de plus de onze ans (n=19) et de 3,47 points chez les patients âgés de deux à onze ans (n=24). La proportion de patients qui se sont améliorés de plus de trois points était de 71 % chez les plus jeunes et de 42 % chez les plus âgés.

#### D) Données soutenant un traitement précoce avec Branaplam

Les premiers résultats de l'évaluation clinique du traitement oral Branaplam (NCT02268552) dans une étude ouverte en plusieurs parties chez des nourrissons atteints de SMA1 ayant deux copies de *SMN2* ont suggéré une meilleure amélioration chez les patients inclus avant l'âge de quatre mois que chez ceux inclus après l'âge de quatre mois <sup>50</sup>. Vingt-cinq patients avec un début des symptômes avant six mois et âgés de moins de 180 jours au moment du dépistage ont été inclus dans cette étude. Au 10 avril 2019, avec un suivi médian de 2,2 mois (0,3-10 mois), l'augmentation moyenne de CHOP-INTEND chez les huit patients suivis pendant au moins 85 jours de traitement était de 6,0 chez quatre patients âgés de moins de quatre mois à l'inclusion et de 3,5 chez quatre patients âgés de plus de quatre mois.

#### E) Discussion

Il existe un ensemble concordant de données provenant de différents essais menés chez des patients atteints de SMA1 et de SMA2 qui indiquent que l'efficacité du traitement est améliorée lorsque les patients sont traités peu après ou avant l'apparition des symptômes. Certaines de ces données ont été acquises au cours d'études complètes en double aveugle, randomisées et contrôlées par placebo, d'autres ont été recueillies au cours d'études ouvertes et très préliminaires. Certaines des données examinées ici sont publiées dans des revues à comité de lecture, d'autres ont été présentées publiquement et ne sont disponibles que sous forme de résumés. Ainsi, la force des données décrites ici est très hétérogène. Néanmoins, toutes les données suggèrent que l'efficacité est optimale lorsque le traitement est initié avant ou peu après l'apparition des symptômes. Nous avons choisi de discuter ici non seulement des données évaluées par les pairs, mais aussi des données non évaluées par les pairs, car les présentations lors des réunions sont le plus souvent réservées à

un public très spécialisé, et la prise de décision concernant le dépistage des nouveau-nés ou le traitement des patients ne repose pas uniquement sur le cercle restreint des investigateurs des essais cliniques. L'objectif de cette revue est de s'assurer que les décideurs politiques et les médecins sont conscients de l'ensemble des preuves qui sont disponibles publiquement, qui indiquent la valeur d'un traitement précoce pour les patients atteints de SMA1 et SMA2. Les données présentées ici considèrent le traitement précoce comme le moment de l'instauration d'un médicament modifiant la maladie. Néanmoins, toutes les données ont été acquises chez des patients qui ont également été traités avec le traitement standard, qui était un critère d'inclusion dans toutes les études. Par conséquent, le traitement précoce doit également être compris comme une prise en charge précoce, incluant un suivi de soins multidisciplinaires.

L'obtention d'une meilleure réponse au traitement est importante non seulement du point de vue du patient mais aussi d'un point de vue économique. Bien que les coûts de ces traitements soient très élevés, le coût social de la maladie l'est également. Le coût du traitement par le Spinraza® est de 558 000 \$ la première année (six doses) et de 279 000 \$ par an pour le traitement d'entretien (trois doses)<sup>51</sup>. Le prix annoncé du Zolgensma® est de 2,125 millions de \$ pour l'injection unique<sup>52</sup>. En comparaison, le coût estimé du soutien médical à vie pour les patients atteints de SMA2 et de SMA3 non traités a été évalué à 8,4 et 6,4 millions de \$, respectivement<sup>53</sup>.

Le coût de la SMA1 non traité (120 000 \$ par an) est bien inférieur à celui du soutien médical pour les patients atteints de SMA2 et de SMA3. Les patients atteints de SMA1 ont actuellement une espérance de vie de seulement deux ans. En augmentant l'espérance de vie de ces patients, le coût lié à leur handicap augmentera considérablement, ce qui entraînera une évaluation négative du rapport coût-efficacité. Par exemple, le traitement par le Spinraza® apporte des bénéfices globaux en termes de survie ajustée et de qualité de vie par an, tant pour les patients que pour leurs soignants<sup>54</sup>. Cependant, avec des coûts supplémentaires de plus de 2,4 millions de dollars, principalement associés au traitement d'entretien pendant toute la durée de vie du patient, et des hospitalisations fréquentes pour des événements respiratoires<sup>55</sup>, ce n'est pas considéré comme un seuil de rentabilité, même pour une maladie rare. Obtenir une bien meilleure efficacité du même médicament en initiant le traitement plus tôt a le potentiel d'améliorer ce ratio suffisamment pour que le traitement vaille la peine.

Les études pré-symptomatiques menées avec le Zolgensma® et le Spinraza® indiquent une efficacité bien supérieure à celle observée chez les patients post-symptomatiques <sup>43,47</sup>. Bien qu'un suivi plus long soit nécessaire pour confirmer que cette efficacité à court terme se traduit par un bénéfice significatif à long terme pour le patient, il semble que le diagnostic précoce doive être facilité. Une méta-analyse publiée en 2015 <sup>56</sup> a montré que le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était considérable : les âges moyens pondérés des diagnostics génétiques de SMA confirmés étaient de 6,3, 20,7 et 50,3 mois chez les patients atteints respectivement de SMA1, 2 et 3. Il est probable que la sensibilisation des médecins et des soignants, liée à l'attention médiatique entourant les médicaments innovants désormais disponibles pour traiter la SMA, réduira le délai de diagnostic. Néanmoins, étant donné l'évolution rapide de la maladie, en particulier chez les patients atteints de SMA1, même en réduisant le délai de diagnostic de 50 %, il ne sera pas possible de traiter plus de 50 % des patients âgés de moins de trois mois. Le NBS permettrait d'accélérer le diagnostic et de garantir un traitement précoce.

#### F) Conclusion

Des approches thérapeutiques innovantes pour le traitement de la SMA ont modifié le pronostic des patients atteints de cette maladie généralement mortelle. Indépendamment du mode d'action, les données émergentes suggèrent que les traitements discutés ici ont une meilleure efficacité lorsque les patients sont traités de manière pré-symptomatique ou peu après l'observation des symptômes plutôt que des mois après leur apparition. Dans le contexte d'une médication ultra coûteuse et d'une maladie lourde conduisant à un handicap sévère chez les patients traités tardivement, le NBS est sans doute la meilleure solution pour optimiser l'effet des thérapies innovantes qui modifient le pronostic des patients atteints de SMA.

En conclusion de ce chapitre, nous pouvons retenir que quelle que soit l'approche thérapeutique retenue, la priorité reste de traiter le plus tôt possible. Intéressons-nous à présent à la façon dont le dépistage de la SMA a pu être mis en place en Belgique.

## Chapitre III – 2. La mise en place du dépistage néonatal de la SMA

Plusieurs articles reprennent la mise en place du NBS en FW-B. Nous avons gardé les deux principaux reprenant l'ensemble du projet : le premier à son initiation et le deuxième étant le bilan des trois années du projet pilote.

- Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M, **Dangouloff T**, Servais L. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscular Disorders*. 2019.<sup>31</sup>
- Boemer F, Caberg JH, Beckers P, Dideberg V, Di Fiore S, Bours V, Sandrine M, Dewulf J, Marcelis L, Deconinck N, Daron A, Blasco-Perez L, Tizzano E, Hiligsmann M, Lombet J, Pereira T, Lopez-Granados L, Shalchian-Tehran S, van Assche V, Willems A, Huybrechts S, Mast B, van Olden R, **Dangouloff T**, Servais L. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Scientific Reports*. 2021.<sup>32</sup>

Les articles ont été ici traduits en français, mais ne sont pas retranscrits dans leur ensemble. La version intégrale de ces articles sont disponibles dans les **annexes VIII et IX**.

### A) Le projet initial

Nous avons développé une méthode de NBS de la SMA et avons initié une étude pilote de trois ans mettant en œuvre le programme dans le sud de la Belgique. Les premiers nouveau-nés ont été dépistés le 5 mars 2018. La couverture de l'ensemble de la population du sud de la Belgique porterait le nombre de dépistages à environ 55.000 naissances par an. L'objectif de cet article est de rapporter la mise en œuvre de notre programme de NBS de la SMA afin de faciliter des initiatives similaires dans d'autres pays.

#### a) Gouvernance

Initié le 1er septembre 2017, notre projet a été mené à travers un système de gouvernance clair qui comprenait un comité directeur et des comités de projet et opérationnels (*Figure 3B*). Le comité de pilotage était composé de représentants des politiques, d'experts en éthique, de spécialistes du NBS, de financeurs et d'associations de patients. Ce comité a supervisé l'ensemble du projet et a veillé à ce

qu'il soit mené conformément au plan initial et aux normes éthiques, juridiques et scientifiques. Le comité de projet, comprenant des représentants des CRMN et des centres de diagnostic, était chargé de la supervision du projet. Il approuvait les modifications et supervisait la gestion globale. Le comité opérationnel était composé de généticiens, de spécialistes du NBS et du chef de projet.

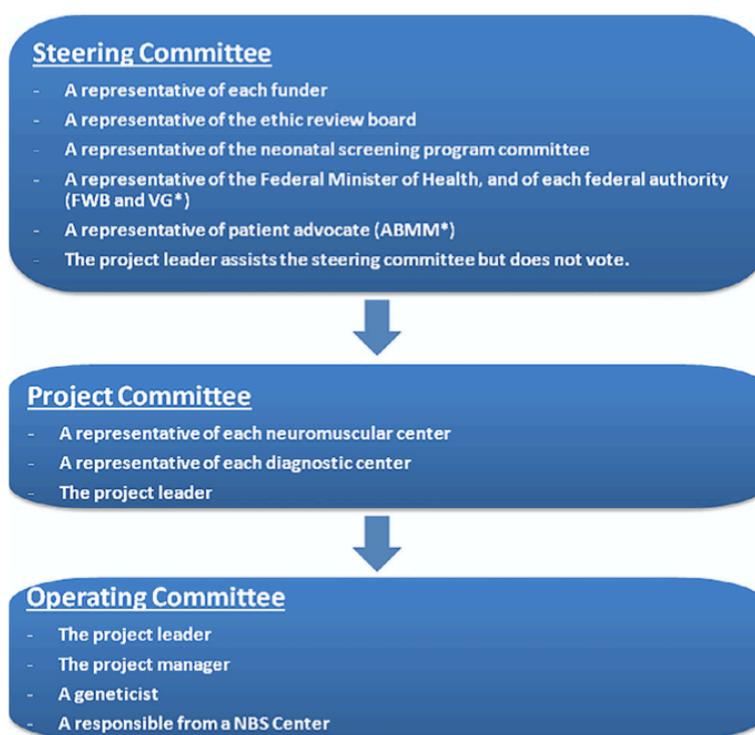


Figure 3B : Gouvernance du programme SMA NBS.

FWB : Fédération Wallonie-Bruxelles, VG : Gouvernement flamand, ABMM : Association Belge contre les maladies neuro-musculaires.

### *b) Engagement de la communauté, des politiciens et des décideurs politiques*

La mise en œuvre de ce nouveau programme de NBS a d'abord été promue auprès de différents partenaires communautaires. Le soutien politique a été recueilli au cours de plusieurs réunions avec des politiciens de différents partis, tant au niveau régional que fédéral. Le projet a été présenté à deux reprises aux conseils d'administration de l'ONE, l'agence gouvernementale en charge du NBS dans le sud de la Belgique. L'ONE a émis un avis positif sur le projet. En conséquence, la SMA a été incluse dans la liste des troubles à évaluer lors de la future révision du panel de base du NBS en Belgique du Sud. Le groupe belge de défense des patients (ABMM) a fortement

soutenu le projet. Une page Facebook intitulée "Sun May Arise on SMA" a été créée pour informer les adeptes de l'avancement du projet. Le projet a été régulièrement mentionné lors de conférences et a bénéficié d'une couverture médiatique générale, ce qui a contribué à sensibiliser les politiciens et à obtenir leur soutien.

### *c) Considérations éthiques*

Le dépistage génétique de population soulève des questions éthiques, et le consentement éclairé des patients peut être requis en fonction de l'avis du comité d'éthique local. Le projet a été discuté oralement avec le comité éthique institutionnel de Liège, qui a fourni une première orientation écrite. Le projet final, tenant compte de ces conseils, a été finalement approuvé le 5 décembre 2017 (B412201734396), conformément à la Déclaration d'Helsinki. La décision du comité éthique était que les parents devaient être informés qu'une procédure de dépistage était menée et qu'ils avaient le droit de la refuser, ce qui est la procédure standard pour tous les NBS dans le sud de la Belgique.

Le comité éthique a également indiqué que le cadre de notre projet ne devait pas dépasser les prérogatives fixées par nos autorités de tutelle pour le NBS officiel, à savoir l'identification et le soutien préventif d'une liste limitée de troubles congénitaux. Conformément aux critères de Wilson et Jungner<sup>23</sup>, notre objectif se limite à étendre le programme actuel de NBS afin d'identifier de manière préventive une maladie connue et nouvellement traitable : la SMA. Le projet n'identifie pas les porteurs hétérozygotes, évitant ainsi le débat éthique correspondant.

Selon la législation locale en vigueur dans le sud de la Belgique, des informations générales sur le NBS sont systématiquement fournies à toutes les femmes enceintes, et la liste des maladies dépistées est disponible sur le site web de l'agence publique responsable. Le comité éthique a estimé que l'information des parents ne devait pas inclure la liste des maladies dépistées, car le risque d'induire une anxiété injustifiée chez une proportion importante de parents en énumérant quatorze maladies rares dépasse largement l'objectif de fournir une information aussi étendue. En outre, bien que fortement recommandé, le NBS n'est pas obligatoire dans le sud de la Belgique : Les parents sont informés qu'ils ont alors le droit de refuser le NBS pour leur enfant. Par conséquent, un tel refus n'est pas spécifique à une maladie, mais concernerait l'ensemble du programme. Notons que dans le Sud de la Belgique, le refus du NBS est extrêmement rare.

Le comité éthique a également déclaré que le consentement éclairé n'a de sens que si un temps suffisant est consacré à sa réception. Compte tenu du contexte psychologique (naissance d'un enfant) et de la grande proportion de personnes non francophones, les avantages du dépistage de la SMA ne peuvent être expliqués de manière exhaustive à des parents " naïfs ", surtout juste après la naissance, en moins de quinze minutes. Parmi les autres obstacles à surmonter avant d'envisager un recueil de consentement systématique significatif, on peut citer le développement d'une infrastructure pour recueillir et stocker les consentements, et le temps nécessaire pour confirmer la validité du consentement avant de procéder à l'analyse. En outre, induire une anxiété non justifiée chez les parents ayant une capacité limitée à comprendre le dépistage non ciblé constitue un risque qui ne peut être sous-estimé. En définitive, le comité éthique a estimé que les informations relatives au dépistage de la SMA ne devaient pas être différentes de celles fournies pour tout autre NBS. Le fait d'identifier les délétions homozygotes d'un seul exon plutôt qu'une anomalie métabolique n'a pas été jugé suffisant pour modifier la philosophie générale du dépistage. Les résultats positifs doivent être confirmés par le test d'un échantillon indépendant, avec les informations appropriées sur le patient obtenues par des prestataires de soins de santé spécifiques et après consentement éclairé. Le comité éthique a recommandé que les parents hétérozygotes soient informés du risque de grossesses homozygotes ultérieures mais a convenu que cela pourrait être envisagé dans un second temps.

Cette position a été approuvée par l'organisme public chargé du NBS dans le sud de la Belgique et le projet a été soutenu par le Conseil belge de génétique.

#### *d) Flux des résultats*

Le diagramme de flux du dépistage de la SMA ne diffère pas de celui du NBS systématique dans le sud de la Belgique (*Figure 3C*). Les cartes NBS sont collectées entre 48 et 120 h de vie, soit dans les maternités, soit à domicile. Les prélèvements sont adressés aux laboratoires de NBS sélectionnés. Aucun prélèvement supplémentaire n'est nécessaire car les taches de sang résiduelles collectées pour le NBS obligatoire sont suffisantes pour le test SMA. Après analyse, les cartes de taches de sang séché (Dried blood spot : DBS) sont conservées pendant une période de cinq ans, conformément à notre législation locale.

Comme c'est le cas en cas de résultats positifs pour d'autres maladies, les résultats positifs pour la SMA seront communiqués simultanément par le laboratoire de dépistage au pédiatre et aux neurologues référents des CRMN. Les parents seront contactés le jour même par le neuropédiatre référent du centre neuromusculaire, et une consultation sera planifiée dans les plus brefs délais afin d'initier un test de confirmation par une technique alternative. Le résultat de ce second test effectué sur un second échantillon indépendant, réalisé après signature d'un consentement éclairé par les parents, sera disponible dans notre centre dans les trois jours ouvrables. Étant donné l'importance du nombre de copies *SMN2* dans la prise en charge des patients atteints de SMA <sup>57</sup>, notre test de confirmation, impliquant une technique par multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) fournira également des informations sur le statut *SMN2* du nouveau-né.

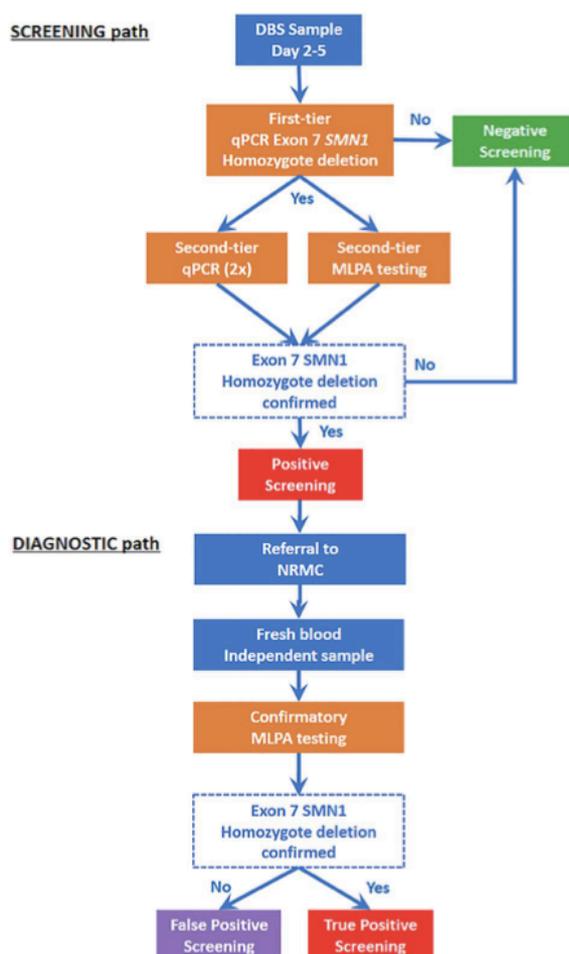


Figure 3C : Organigramme du flux dépistage et diagnostique

#### *e) Financement*

Le projet a été initialement financé par un don privé. Un soutien ultérieur a été fourni par l'ABMM et d'autres dons privés adressés à l'ABMM et dirigés vers le projet. En outre, des subventions ont été accordées par le ministère de l'Enfance de la Belgique et des essais initiés par des chercheurs ont été menés par Avexis (société Novartis), Biogen et Roche.

#### *f) Configuration technique*

Notre méthodologie analytique repose sur un test qPCR (Quantitative polymerase chain reaction) du gène *SMN1* sur de l'ADN extrait de DBS. Le génotypage *SMN1* a été conçu pour détecter uniquement les délétions homozygotes de l'exon 7 à l'aide d'une sonde d'acide nucléique verrouillée spécifique. Notre méthode ne permet pas d'identifier les porteurs hétérozygotes de la délétion, les mutations ponctuelles de *SMN1* ou le nombre de copies du gène modificateur *SMN2*.

Comme indiqué précédemment, pour des raisons éthiques, notre méthode n'a pas été conçue pour identifier les porteurs de la délétion et ne devrait pas être utilisée à cette fin car il existe clairement un grand chevauchement dans le ratio entre les individus normaux et hétérozygotes.

Les coûts d'analyse, y compris les frais de matériel, de réactifs et de personnel, étaient inférieurs à 3,00 €/nouveau-né ; par conséquent, les dépenses consacrées à l'inclusion du test de dépistage de la SMA sont raisonnables et ne dépassent pas les coûts d'autres dépistages communément acceptés (par exemple, les tests liés à la spectrométrie de masse en tandem). Actuellement, le nombre d'échantillons étant modeste (environ 300 nouveau-nés par semaine), l'ADN utilisé pour le test SMA est extrait manuellement. Quand la couverture de la population s'élargira à l'avenir, l'automatisation du processus (c'est-à-dire l'utilisation de l'extraction automatique de l'ADN) permettra de réduire davantage le coût et la charge de travail.

Comme notre méthode de dépistage n'identifie que les nouveau-nés atteints portant les délétions homozygotes de l'exon 7 du gène *SMN1*, les patients hétérozygotes composés portant des mutations ponctuelles de *SMN1*, qui représentent environ 5 % des cas de SMA, ne seront pas détectés. Le risque à long terme associé au dépistage systématique de la SMA est que les cas symptomatiques de SMA deviennent ultra-rare, et que les pédiatres deviennent moins familiers avec les présentations cliniques de la SMA. Lorsque la reconnaissance des symptômes sera moins précise, le

diagnostic de la SMA chez les nouveau-nés porteurs de mutations ponctuelles pourrait être considérablement retardé dans un avenir lointain. D'ici là, cependant, les méthodes de dépistage à grande échelle (c'est-à-dire le séquençage de nouvelle génération) pourraient être plus répandues, permettant ainsi l'identification de ces cas sporadiques.

#### *g) Communication*

L'ensemble du processus de planification et de mise en œuvre du dépistage de la SMA pouvait être suivi sur la page Facebook, qui indiquait également que le groupe belge de défense des patients ABMM collectait des dons pour le projet. Les groupes de presse nationaux ont été informés lorsque le premier bébé a été dépisté le 05 mars 2018, ce qui a donné lieu à des communiqués de presse dans les journaux nationaux et à des interviews à la radio qui ont informé davantage la population générale de ce nouveau programme. Toutes les réactions sur la page Facebook et les médias en ligne ont été positives.

## B) Après trois ans de projet pilote : le passage dans la loi

### a) Incidence

Au cours de l'étude pilote de trois ans, de mars 2018 à février 2021, 136 339 nouveau-nés ont été testés pour la délétion de l'exon 7 de *SMN1*. Neuf cas de SMA ont été identifiés. À notre connaissance, aucun nouveau-né porteur d'une délétion homozygote n'a été manqué au cours de cette période. Tous les patients présentant des symptômes de maladie neuromusculaire en Belgique sont adressés à un CRMN, il est donc assez peu probable qu'un tel cas puisse se produire sans qu'un des centres en soit informé. Néanmoins, nous ne pouvons pas exclure la possibilité qu'un patient atteint de SMA3 ou SMA4 né pendant la période de l'étude pilote puisse être diagnostiqué à l'avenir. Un patient atteint de SMA1 n'a pas été diagnostiqué par le NBS. Ce nouveau-né était hétérozygote pour la délétion de l'exon 7 de *SMN1* et présentait la mutation ponctuelle c.815A>G (p.Tyr272Cys) sur l'allèle opposé. Ce patient a été adressé à un CRMN à l'âge de quatre mois, après l'apparition de symptômes compatibles avec la SMA.

Cela correspond à une incidence de la SMA dans le sud de la Belgique de 1 sur 13 634 nouveau-nés (intervalle de confiance de 95 % : 1/8417 à 1/35 858). L'incidence de la délétion homozygote est de 1 sur 15 149 individus (intervalle de confiance à 95% : 1/9163 à 1/43 696).

### b) Orientation des nouveau-nés.

Les résultats positifs du dépistage sont immédiatement communiqués par le laboratoire au pédiatre du nouveau-né et aux neurologues référents du CNRM. Les parents sont contactés le jour même par un neuropédiatre référent ou par un pédiatre de la maternité et une consultation a été planifiée dès que possible. Grâce au test MLPA de deuxième niveau effectué sur l'ADN extrait du DBS, le nombre de copies *SMN2* était disponible pour le clinicien dès la première visite du patient, et le clinicien pouvait donc immédiatement expliquer les options thérapeutiques pertinentes aux parents. Le sang du nouveau-né a ensuite été prélevé pour effectuer l'analyse de confirmation MLPA. Il n'y a eu aucun faux positif à partir du test initial.

Les délais de dépistage et de diagnostic des neuf patients atteints de SMA sont détaillés dans le *tableau 3C*.

ID	DBS sampling	DBS received by NBS center	DBS received by Liège lab	First-tier results	Second-tier results	Parents contacted	First visit	Treatment initiation	Delay between first visit and treatment initiation
1	3	4	4	11	18	20	21	32	11
2	3	8	8	27	30	30	31	38	7
3	4	5	9	13	13	13	14	41	27
4	4	13	19	27	27	31	32	54	22
5	4	9	29	31	35	35	37	49	12
6	3	4	11	18	22	20	21	39	18
7	3	7	15	17	21	18	20	29	9
8	3	5	15	18	19	22	23	32	9
9	3	6	6	9	10	9	10	30	20
Median	3	6	11	18	21	20	21	38	12

Tableau 3C : Délai de dépistage et de diagnostic (en jours) pour les patients atteints de SMA identifiés par NBS

### c) Délai du dépistage

Les neuf patients identifiés par le NBS ont commencé le traitement avant l'âge de deux mois. Afin d'assurer la prise en charge la plus efficace des patients, il est important de gagner du temps. Au cours du projet, le délai d'exécution (rendu des résultats : TAT) a été considérablement amélioré (*Figure 3D*). Pendant les neuf premiers mois, la couverture de la population était limitée au centre de dépistage de Liège, où environ 300-350 échantillons étaient analysés chaque semaine. Le TAT médian, calculé pour l'intervalle entre la réception du DBS dans le centre de Liège et la validation du résultat, était de 7,2 jours (intervalle interquartile : 6,0-9,0 jours). Début 2019, les deux autres centres NBS du sud de la Belgique ont rejoint le projet, externalisant leur processus analytique au centre de Liège, et le nombre d'échantillons analysés a augmenté pour atteindre environ 1200 échantillons par semaine. Début 2019, l'acquisition d'un instrument qPCR dédié et l'embauche d'un technicien de laboratoire ont permis une augmentation considérable de notre débit analytique. Par la suite, le TAT a été réduit de 7,2 jours en 2018 (écart interquartile : 6,0-9,0 jours) à 4,0 jours plus tard en 2019 (écart interquartile : 2,5-5,9 jours) et à 2,7 jours en 2020 (écart interquartile : 2,0-4,7 jours).

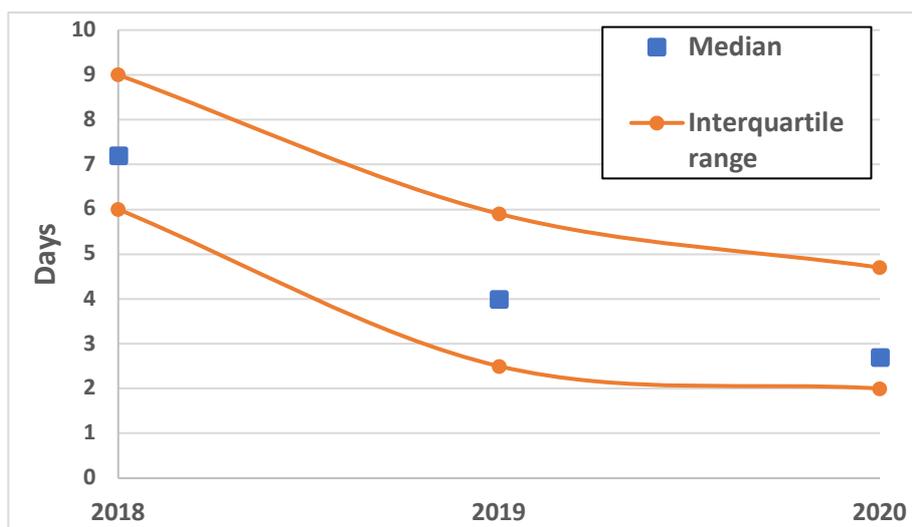


Figure 3D : Évolution du délai de rendu des résultats durant la période de l'étude

#### d) Traitement des patients et résultats.

Les parents ont été informés des différentes options thérapeutiques lors de la première visite. Le Spinraza® était disponible en Belgique dès le début de l'étude. Evrysdi® et la thérapie génique Zolgensma® n'étaient pas disponibles de façon commerciale dans le pays pendant l'étude pilote mais étaient accessibles par le biais de plusieurs essais cliniques simultanés dans le CRMN (Spr1nt : NCT03505099, STRIVE-EU : NCT03461289, Rainbowfish : NCT03779334). Pour les six patients qui ont reçu du Spinraza®, le traitement a commencé en moyenne dix jours après la première consultation (7-20). Les parents du patient 9 ont initialement refusé le traitement, ce qui explique le retard dans l'initiation. Le délai entre la première consultation et l'instauration du traitement a été le plus long pour les trois patients qui ont participé aux essais thérapeutiques (18, 22 et 27 jours), car la participation à un essai nécessitait des tests préalables à l'inclusion. Les patients qui ont présenté des manifestations cliniques précoces de la maladie, même si elles étaient faibles (c'est-à-dire seulement une aréflexie), étaient ceux qui avaient deux copies de *SMN2*. Ces patients ont révélé des retards de développement malgré le traitement. Les patients ayant trois ou quatre copies de *SMN2* ne présentaient aucun symptôme au moment de l'instauration du traitement et franchissaient les étapes du développement moteur aux âges habituels. Le nombre de copies de *SMN2* et les variants modificateurs, le régime de traitement et l'évolution des symptômes chez les patients identifiés sont résumés dans le *tableau 3D*.

Id	Sex	SMN2 copy number	SMN2 polymorphism		Treatment	Treatment initiation in days	Phenotype at treatment start	Sitter (in months)	Walker (in months)	Age at last assessment (in months)	Max score on CHOP-INTEND scale <sup>c</sup>	Max score on HINE 2 scale <sup>d</sup>
			c.859G>C	c.835-44A>G								
1	M	3	Negative	Negative	Nusinersen	32	Asymptomatic	7	13	33	64	26
2	F	2	Negative	Negative	Nusinersen	38	Areflexia, discrete hypotonia,	7	27 with help	32	58	24
3	M	3	Negative	Negative	OA <sup>b</sup>	41	Asymptomatic	7	15	24	64	24
4	M	2	/	/	OA <sup>b</sup>	54	Discrete hypotonia	6,5	Stand up alone	22	51	20
5	M	4	Negative	Negative	Nusinersen	49	Asymptomatic	6	12	22	64	-
6	F	4	Negative	Negative	Risdiplam	39	Asymptomatic	5	12	20	64	26
7	M	2	Negative	Negative	Nusinersen	29	Areflexia	6	No	18	60	17
8	M	2	Negative	Negative	Nusinersen	32	Areflexia	6	No	14	54	-
9	F	3	Negative	Negative	Nusinersen	30	Asymptomatic	7	11	12	62	21
10 <sup>a</sup>	M	2	/	/	Nusinersen	150	Proximal hypotonia, areflexia, tongue fasciculations	No	No	17	34	2

Tableau 3D : Nombre de copies SMN2 et polymorphismes, traitement et évolution des symptômes des patients atteints de SMA identifiés pendant la période d'étude.

a. Patient hétérozygote composé identifié à l'âge de 4 mois. b. Onasemnogene abeparvec. c. Le score maximal de CHOP-INTEND est de 64. d. Le score maximum de HINE est de 26. Un tiret indique que le test n'a pas été effectué.

#### e) Leçons tirées de cas individuels.

##### Le cas du refus de traitement.

Les parents d'un patient ont initialement refusé le traitement. L'enfant avait trois copies de SMN2 et était asymptomatique au moment du diagnostic. Les parents n'étaient pas francophones et, lors de la première consultation, ils étaient accompagnés d'une cousine francophone qui servait de traducteur. Cette situation n'était pas optimale, car la traductrice était émotionnellement investie et n'a traduit que partiellement les explications du médecin aux parents. Après leur refus, il leur a été proposé une deuxième consultation avec deux neuropédiatres différents et un psychologue, en présence d'un traducteur professionnel, et une autre consultation a également été proposée avec un neurologue germanophone. Les parents ont déclaré à plusieurs reprises qu'ils préféreraient attendre que leur fille présente des symptômes avant de discuter du traitement. Cela a suscité des discussions internes au sein de l'équipe clinique pour trouver un équilibre entre le droit des parents à prendre des décisions concernant les soins de leur enfant et les droits de l'enfant, étant donné que les preuves cliniques indiquent clairement qu'un traitement avant l'apparition des

symptômes est nécessaire pour garantir la possibilité d'un développement normal<sup>58,59</sup>. Après avoir demandé plusieurs avis médicaux en interne et en externe au CRMN, nous avons expliqué aux parents que l'équipe clinique ne pouvait pas porter la responsabilité de la rétention des soins et que le tribunal de la famille devrait être consulté. Après avoir reçu les premiers avis du procureur favorables à l'intervention, les parents ont accepté la nécessité du traitement. Il est intéressant de noter que la relation entre l'équipe de soins cliniques et la famille est restée positive et qu'un an après la naissance, la mère a déclaré qu'elle avait été dans un tel état émotionnel qu'elle était "incapable de prendre la bonne décision" et qu'elle reconnaissait maintenant que le traitement était la meilleure solution.

Aucun autre parent n'a refusé le traitement. Certains parents ont indiqué leur préférence pour un traitement particulier. Le choix de procéder à un traitement a toujours été fait à la lumière de la disponibilité du traitement, de la condition clinique de l'enfant et des données scientifiques disponibles à l'époque, et avec l'accord mutuel des médecins traitants et des parents.

#### Patients et frères et sœurs porteurs de quatre copies de *SMN2*.

Comme mentionné précédemment, le traitement des enfants est discuté spécifiquement avec les parents. Dans les deux cas des enfants porteurs de quatre copies de *SMN2* identifiés pendant l'étude pilote, les parents ont rapidement accepté la proposition d'initier un traitement précoce.

L'un des patients identifiés présentant quatre copies de *SMN2* avait un frère et une sœur plus âgés, respectivement de quatre ans et six ans et six mois. Il est intéressant de noter que la mère présentait deux copies de *SMN1* et le père une copie. Nous avons alors découvert que la grand-mère maternelle avait trois copies de *SMN1*, deux sur le même chromosome, et que la grand-mère paternelle n'avait qu'une seule copie. La mère était 2/0, ce qui signifie qu'elle n'aurait pas été identifiée comme à risque lors du test de porteur.

L'examen clinique initial des frères et sœurs du patient a indiqué un développement normal, mais les parents ont souhaité les faire tester. Cela a été fait, et nous avons découvert que, comme le nourrisson, les deux enfants avaient la délétion homozygote de l'exon 7 de *SMN1* et quatre copies de *SMN2*. Leurs parents ont choisi de retarder le traitement. D'autres évaluations de la fratrie ont été effectuées après trois mois. Le

médecin s'est inquiété de la faiblesse musculaire potentielle de l'aîné, mais les parents ont de nouveau choisi de retarder le traitement. Lorsque l'enfant a eu sept ans et quatre mois, une vidéo envoyée par les parents a clairement confirmé une faiblesse proximale et une fatigabilité. À l'examen, on a constaté l'absence de réflexe rotulien et la nécessité pour l'enfant de se soutenir avec une main sur sa jambe lorsqu'il se lève du sol. La mesure de la fonction motrice et le test de marche de six minutes étaient stables. Les parents ont refusé de traiter l'enfant à ce stade. A sept ans et onze mois, l'électromyographie (EMG) a montré une perte d'amplitude motrice de 30%. A huit ans, les mêmes difficultés à l'examen clinique ont été constatées avec une absence totale de réflexes, et un potentiel d'action musculaire composé inchangé. Le second enfant de la fratrie, âgé de quatre ans au moment du diagnostic, ne présentait aucun déficit ni à l'examen clinique, ni aux tests physiologiques, ni à l'EMG. Le suivi se poursuit avec des examens cliniques et de physiothérapie tous les six mois. A ce jour, à l'âge de cinq ans et six mois, le deuxième enfant est toujours totalement asymptomatique.

*f) Transition vers les autorités sanitaires : un partenariat solide entre les parties prenantes.*

Rétrospectivement, l'élément clé de la transition réussie du projet pilote vers un programme de santé publique validé par le gouvernement a été l'implication et le soutien unanime de toutes les parties prenantes dès le début du projet et pendant toute sa durée. La transition vers un programme officiel était un objectif initial du programme pilote. L'implication des groupes de défense des patients, des CRMN et des centres de NBS, ainsi que l'engagement du public par le biais de la diffusion et des médias sociaux (comme sur la page Facebook de l'étude, [www.facebook.com/sunmayariseonsma](http://www.facebook.com/sunmayariseonsma)) ont également facilité la transition rapide et sans heurts vers un programme officiel.

Une structure de gouvernance claire a permis d'établir un partenariat solide entre les responsables de l'étude pilote, l'agence régionale en charge du NBS et les centres de NBS. L'implication du public a suscité le soutien de l'ensemble du spectre politique belge. L'ordonnance intégrant la SMA dans la liste NBS pour le sud de la Belgique a été adoptée par le Parlement de Wallonie le 4 février 2021 pour une mise en œuvre le 1<sup>er</sup> mars 2021, avec un transfert immédiat de l'équipe de l'étude au service de santé publique après la fin du projet pilote de trois ans. Les centres NBS de l'UC Louvain et

de l'UL Bruxelles ont intégré le test de dépistage de la SMA dans leur propre infrastructure.

### *g) Discussion*

De manière surprenante, nous n'avons identifié aucun nouveau-né atteint de SMA au cours de la troisième année de notre étude pilote. Étant donné la faible probabilité qu'il n'y ait aucun cas en un an, nous avons émis l'hypothèse que le dépistage des porteurs et les tests prénataux avaient contribué à ce résultat. Nous avons donc contacté différents centres de génétique moléculaire du sud de la Belgique pour leur demander le nombre de résultats positifs pour la SMA basés sur le diagnostic pré-conceptionnel et prénatal pendant la période correspondante. Cependant, ils n'ont rapporté aucun résultat positif qui pourrait expliquer cette absence de cas au cours de l'année précédente. Par la suite, trois nouveaux cas ont été identifiés dans les quatre premiers mois suivant la fin du pilote, ce qui renforce encore l'hypothèse d'une distribution purement aléatoire.

Notre étude est, à notre connaissance, la première à rapporter un patient atteint de SMA hétérozygote composé pour la délétion de l'exon 7 de *SMN1* et une mutation ponctuelle sur l'allèle opposé, dans le contexte du NBS. Comme les tests de premier niveau ciblent spécifiquement la délétion *SMN1* homozygote, ce patient n'a pas été identifié au cours du processus de dépistage. Il a été identifié à l'âge de quatre mois, après avoir été référé pour une légère hypotonie. La sensibilité clinique du NBS de la SMA est estimée entre 95 et 98 %, car les personnes affectées qui sont des hétérozygotes composites (c'est-à-dire celles dont l'un des allèles *SMN1* est dépourvu de l'exon 7 et dont le second allèle présente une mutation ponctuelle) passent à côté<sup>60,61</sup>. À ce jour, aucun faux négatif ou faux positif n'a été identifié dans notre programme de dépistage.

Les cinq nouveau-nés porteurs de trois ou quatre copies de *SMN2* étaient tous asymptomatiques au début du traitement (*tableau 3D*). La plupart présentaient les scores les plus élevés de la CHOP-INTEND et de la HINE-2 lors de leur dernière évaluation motrice (fourchette d'âge : 12-33 mois). Les quatre nouveau-nés présentant deux copies de *SMN2* ont montré une légère hypotonie et/ou une discrète aréflexie lorsque le traitement a été initié. Ces patients n'ont pas obtenu les scores les plus élevés sur les échelles CHOP-INTEND et HINE-2 lors de leur dernière évaluation

motrice (fourchette d'âge : 14-32 mois). Sur ces quatre patients, trois ont été traités avec le Spinraza®. L'initiation du traitement peut donc être considérée comme relativement retardée (fourchette : 29-54 jours) par rapport à la première visite (fourchette : 20-32 jours). Ce décalage peut être un facteur qui a altéré l'issue la plus favorable pour ces patients. À l'avenir, nous espérons que la récente transition de notre étude pilote vers le programme officiel de NBS facilitera une prise en charge plus rapide.

Les preuves générales de l'efficacité d'un traitement précoce des patients atteints de SMA ont été récemment examinées. Il est probable que le coût des nouveaux traitements de la SMA ait initialement freiné la mise en œuvre des programmes de NBS par les autorités politiques. Actuellement, le coût substantiel des soins standard pour les patients atteints de SMA est estimé entre 75 047 et 196 429 \$ par an pour les patients atteints de SMA1, et entre 27 157 et 82 474 \$ pour les autres types de SMA2<sup>33</sup>. Par conséquent, étant donné le rapport coût-bénéfice élevé des médicaments approuvés aux prix actuels lorsqu'ils sont administrés à des patients post-symptomatiques, nous savons qu'il est essentiel d'identifier les patients avant l'apparition des symptômes. Une évaluation médico-économique avec évaluation de la qualité de vie des patients est également en cours pour évaluer le rapport coût-efficacité de notre programme de NBS. Les niveaux de neurofilaments phosphorylés avant traitement sont un marqueur validé de l'endommagement des cellules nerveuses chez les patients pré-symptomatiques et chez les jeunes patients atteints de SMA1<sup>62</sup>. Ces niveaux diminuent de façon exponentielle chez les patients SMA pré-symptomatiques porteurs de deux copies de *SMN2*, indiquant une perte neuronale aiguë et sévère<sup>59</sup>. Ces données indiquent qu'il est essentiel de commencer le traitement des patients atteints de SMA1 avec le moins de retard possible. Un programme de NBS est donc une méthode idéale pour l'identification précoce de ces nourrissons.

Plusieurs incidents ont été rencontrés au cours de ce programme pilote, dont la description peut aider d'autres programmes NBS à communiquer plus efficacement avec les parents de nourrissons récemment diagnostiqués.

Dans un cas, les parents ont initialement refusé le traitement. Rétrospectivement, cela aurait pu être évité si un traducteur professionnel avait été présent lors de la première consultation. Dans un autre cas, trois enfants atteints de SMA d'une mère ayant deux copies de *SMN1* sur le même allèle ont été diagnostiqués à la suite d'un NBS : le plus

jeune grâce au programme pilote de NBS lui-même et ses frères et sœurs après cette première identification positive. Comme la mère n'aurait pas été identifiée comme étant à risque lors du test de dépistage des porteurs, cela indique clairement que le dépistage des porteurs ne doit pas être considéré comme la seule stratégie contre la SMA.

Enfin, nous avons été confrontés au cas d'un patient présentant des symptômes que les parents ont refusé de reconnaître. Les autorités politiques doivent donc mettre en place des plans pour faire face aux cas de refus de traitement. Actuellement, certains pays laissent la décision du traitement à une réunion de concertation multidisciplinaire, alors que d'autres laissent tout le choix aux parents. Les présents auteurs estiment que l'intérêt de l'enfant doit primer sur les droits des parents. Une discussion collégiale de ces problèmes potentiels avant la mise en place d'un programme de NBS est nécessaire.

Notre étude souffre de la petite taille de la population étudiée. Le sud de la Belgique compte une population totale d'environ 4,5 millions d'habitants ; le nombre de cas identifiés dans la population des nouveau-nés reste donc faible. Aujourd'hui, neuf pays dans le monde ont lancé le programme du NBS de la SMA, et le nombre de nouveau-nés dépistés devrait augmenter dans les années à venir, à mesure que d'autres pays se lanceront dans des programmes similaires <sup>36</sup>. Notre projet confirme qu'un programme pilote peut être rapidement transformé en programme officiel de NBS. Compte tenu des traitements efficaces disponibles pour la SMA et de l'importance d'un traitement avant l'apparition des symptômes, le dépistage de la SMA devrait être intégré au dépistage de tous les nouveau-nés.

Ainsi, nous avons vu dans ce chapitre la faisabilité de la mise en place du programme de dépistage néonatal de la SMA en Fédération Wallonie-Bruxelles, confirmant une incidence proche de celle retrouvée dans les études (1/13 333). Les points facilitant la mise en place ont été l'implication de tous les acteurs du dépistage depuis le début du projet. Une vigilance doit être apportée à l'annonce diagnostique pré-symptomatique, fort différente des consultations réalisées jusque-là par les neuropédiatres.

Tournons-nous à présent vers le cœur de cette thèse, l'analyse médico-économique du NBS de la SMA, et pour cela, commençons par les coûts dans la SMA.

## Chapitre III – 3. Le coût de l'amyotrophie spinale

Nous avons d'abord effectué une revue de littérature afin de vérifier non seulement les coûts provoqués par la maladie, retrouvés par les différentes équipes, faire le point sur les évaluations médico-économiques déjà existantes, mais aussi étudier les méthodologies utilisées pour pouvoir s'en inspirer par la suite.

Le chapitre ci-dessous reprend ces trois articles :

- **Dangouloff T**, Botty C, Beudart C, Servais L, Hiligsmann M. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet*. 2021. <sup>33</sup>
- **Dangouloff T**, Hiligsmann M, Deconinck N, D'Amico A, Seferian A, Boemer F, Servais L. Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or by newborn screening. *DMCN*. 2022. <sup>29</sup>
- **Dangouloff T**, Thokala P, Stevenson MD, Deconinck N, D'Amico A, Daron A, Delstanche S, Servais L Hiligsmann M. Cost-effectiveness of spinal muscular atrophy newborn screening in Belgium. En préparation.

Les articles ont été ici traduits en français, mais ne sont pas retranscrits dans leur ensemble. La version intégrale des premiers articles utilisés ci-dessous est disponible dans l'**annexe X**. Le deuxième article est actuellement en révision, tandis que le troisième est en préparation.

### A) La revue de littérature

#### a) Méthodes

##### Recherche documentaire

Deux recherches documentaires ont été menées sur Medline (PubMed) et Scopus (Elsevier) en suivant la liste de recommandation PRISMA <sup>63</sup> : l'une pour les études de coûts dans la SMA et la seconde pour les évaluations économiques dans la SMA. Nous avons recherché les articles originaux, en texte intégral, rapportant les coûts ou les évaluations économiques dans la SMA, publiés après le 1er janvier 1998. Pour identifier les articles pertinents, le système de métadonnées médicales (termes Medical Subject Headings : MeSH) (indexés sur Pubmed) et les termes clés

concernant la SMA (c'est-à-dire "spinal muscular atrophy" OU "Werdnig-Hoffmann" OU "Kugelberg-Welander") ont été combinés avec les termes clés pour les coûts et l'évaluation économique. Les détails de la stratégie de recherche sont présentés de manière schématique dans les fichiers supplémentaires 1 et 2 en annexe de l'article original. Dans la recherche d'études de coûts, les termes suivants ont été utilisés : " cost of illness ", " price ", " pricing ", " cost ", " costing ", " costly ", " costed ", " or healthcare cost ". Dans la recherche d'études d'évaluation économique, les termes suivants ont été utilisés : " economic ", " health economic ", " cost-effectiveness ", " cost-effective ", " healthcare cost ", " health-allocation ", " health-utilization ", " cost-utility ", " cost-benefit analysis ", " cost analysis " ou " economic impact ". Les bibliographies de ces articles identifiés ont été étudiés minutieusement afin d'identifier d'autres articles pertinents. La recherche documentaire a été mise à jour pour la dernière fois le 15 septembre 2020.

#### Sélection des études

Deux chercheurs ont d'abord examiné indépendamment les titres et les résumés pour vérifier leur admissibilité, puis ont évalué le texte intégral. Pour être inclus, les articles devaient être des recherches originales publiées, en anglais ou en français, et devaient faire état d'une évaluation des coûts ou d'une évaluation économique dans la SMA. Les évaluations économiques étaient incluses si elles comparaient à la fois les coûts et les résultats (par exemple, en QALY) entre deux ou plusieurs interventions. Les articles où la SMA n'était pas spécifiquement étudiée (certains articles couvrent les maladies neuromusculaires de manière générale sans analyse spécifique de la SMA) et les articles où le coût d'une seule dimension spécifique (par exemple, la ventilation) était rapporté ont été exclus. Les deux examinateurs ont comparé leurs résultats, et une liste d'études à examiner en texte intégral a été établie. Les raisons de l'exclusion des articles ont été enregistrées, et les désaccords éventuels ont été spécifiés pour être résolus par consensus ou, si nécessaire, avec l'implication d'un troisième investigateur.

Pour évaluer la qualité de l'évaluation économique, une check-list (Consensus on Health Economics Checklist-extended (CHEC-extended)) a été utilisée <sup>64</sup>. Cette liste de contrôle est une extension de la liste originale qui inclut des questions sur les évaluations économiques basées sur des modèles <sup>65,66</sup>. Pour limiter la possibilité de

résultats biaisés, deux examinateurs ont revu indépendamment l'évaluation de la qualité des études incluses. Les éventuelles différences de notation ont été discutées jusqu'à l'obtention d'un consensus. Pour calculer un score global de qualité pour chaque article sur la base de la liste de contrôle CHEC-extended, chaque fois qu'un "Oui" était noté, 1 point était attribué, et chaque fois qu'un "sous-optimal" était noté, 0,5 point était attribué.

#### Extraction et présentation des données

Les études ont ainsi été classées selon qu'elles rapportaient des coûts ou une évaluation économique. Les caractéristiques des études liées à la publication (auteurs, année de publication, nom du journal) et à la conception de l'étude (pays, taille de l'échantillon, âge et sexe de la population) ont d'abord été extraites. Pour les études de coûts, nous avons ensuite extrait le type de coûts, l'année d'établissement des coûts, l'horizon temporel, la méthode d'estimation et les résultats primaires et secondaires. Pour les évaluations économiques, nous avons extrait le type d'évaluation économique, la perspective, l'année d'établissement des coûts, l'horizon temporel, l'intervention, le comparateur, la méthode (basée sur un essai ou sur un modèle), les résultats utilisés, le cas de base des résultats, les analyses de sensibilité des résultats et la source de financement. Le rapport coût-efficacité (ICER) est défini comme la différence entre une alternative et le comparateur en termes de coûts, divisée par leurs différences en termes de résultats. L'ICER, qui représente le coût supplémentaire par QALY gagnée grâce à l'intervention, est ensuite comparé à un seuil de rentabilité représentant la volonté du décideur de payer.

Les coûts et les ICER ont été convertis en dollars américains 2020 pour faciliter la comparaison (les données de l'indice des prix à la consommation du Bureau of Labor Statistics obtenues en octobre 2020 ont été utilisées)<sup>67,68</sup>. Pour les coûts non exprimés en dollars américains, nous avons d'abord converti les coûts en dollars américains de la même année en utilisant les taux de change de la base de données de l'Organisation de coopération et de développement économiques<sup>69</sup>, puis nous avons converti les montants en dollars américains de 2020. Les données relatives aux coûts sont présentées par types de SMA. La SMA1 est généralement définie comme une SMA qui débute avant l'âge de six mois chez les nourrissons qui n'acquièrent pas spontanément une position assise indépendante. Trois articles<sup>70-72</sup> inclus dans notre

analyse n'utilisent pas cette classification et ne considèrent que deux groupes : " early onset " (patients qui développent des symptômes durant la première année de vie) et " other " (patients qui développent des symptômes après l'âge d'un an). Nous avons regroupé les SMA "à début précoce" avec les SMA1. Ce faisant, certains patients atteints de SMA2 ont été classés dans la catégorie SMA1.

## *b) Résultats*

### Processus de sélection des études

Les recherches initiales (effectuées en décembre 2019) ont permis d'identifier 447 articles décrivant des études de coûts de la SMA et 124 évaluations économiques de la SMA. Après avoir éliminé respectivement 232 et 62 doublons, et effectué un tri par titre et résumé, 93 et 76 articles, ont été identifiés pour un examen en texte intégral. Une deuxième recherche effectuée en septembre 2020 a permis d'identifier 64 références à examiner pour les coûts et 43 pour l'évaluation économique en vue d'un examen complet du texte. Parmi celles-ci, neuf articles décrivant le coût du SMA et six décrivant l'évaluation économique ont été inclus.

### Études de coûts

Neuf études de coûts ont été identifiées. Les caractéristiques des études incluses pour le coût de la SMA sont rapportées dans le *tableau 3E*.

Certaines études ne présentaient que les coûts directs des soins de santé, et d'autres incluaient également les coûts directs non médicaux de la maladie (modification du véhicule et du domicile, par exemple). Quelques études ont également estimé les coûts indirects. Les coûts indirects ont été recueillis par le biais de questionnaires soumis aux familles et ont pris en compte les soins informels fournis par les parents et la perte de revenu de l'aidant principal en raison de son absentéisme au travail <sup>54</sup>. Deux études ont présenté les coûts pour tous les types de SMA ensemble <sup>73,74</sup>. Pour les sept autres articles, les coûts ont été classés par type de SMA. A l'exception d'une étude <sup>75</sup> qui a comparé les coûts avec et sans traitement, les autres études ont rapporté les coûts de la maladie et ne sont pas basées sur un traitement potentiel ou une comparaison des coûts de traitement.

Ref	Country Year	Sample size	Population age	Type of study	Perspective	Type of cost	Year of costing	Funding
Armstrong et al. (71)	USA 2016	239: - 45 < 1 year - 194 > 1 year	7.5 +/- 6.4	Cross-sectional, retrospective, prospective	Healthcare costs	Direct healthcare	2003-2012	Conducted by Biogen
Chambers et al. (76)	Australia 2020	40: - 4 SMA1 - 26 SMA2 - 10 SMA3	SMA1: 2.7 (1-5) SMA2: 9.8 (2-22) SMA3: 6.9 (1-12)	Cross-sectional retrospective	Societal costs	- Direct healthcare - Direct non-healthcare - Indirect	2016-2017	Funded by the Motor Neuron Diseases Research Institute of Australia Beryl Bayley
Darba et al. (73)	Spain 2020	396 SMA1, 2 3 and 4.		Cross-sectional retrospective	Healthcare costs	Direct healthcare	2014-2016	No
Droege et al. (75)	USA 2019	6526: - 349 SMA1 - 45 SMA1 treated with nusinersen - 5728 SMA2, 3, 4 - 404 SMA2, 3, 4 treated with nusinersen	- SMA1: 9.2 months - SMA1 nusinersen: 12.2 months - SMA others: 30.9 years - SMA others nusinersen: 14.8 years	Retrospective	Healthcare costs	Direct healthcare	09/2016 - 08/2018	Conducted by Avexis
Klug et al. (53)	Germany 2016	189: - 12 SMA1 - 73 SMA2 - 104 SMA3	< 1 to 73	Cross-sectional retrospective	Healthcare and societal costs	- Direct healthcare - Direct non-healthcare - Indirect	2013	Grant of the Friedrich-Baur-GmbH m'.
Lee et al. (72)	USA 2019	229 severe SMA (< 1 year)		Cross-sectional retrospective	Healthcare costs	Direct healthcare	2005-2013	No
Lewin Group (70)	USA 2012	745: - 14 early onset SMA - 731 SMA other (3-4)	< 1 to 65	Cross-sectional retrospective	Healthcare and societal costs	- Direct healthcare - Direct non-healthcare - Indirect	2008	Conducted by Muscular Dystrophy Association
Lopez-Bastida et al. (104)	Spain 2017	81: - 8 SMA1 - 60 SMA2 - 13 SMA3	7.22	Cross-sectional retrospective	Healthcare and societal costs	- Direct healthcare - Direct non-healthcare	2015	Supported by Biogen
Peña-Longobardo et al. (74)	France, German, UK 2020	86: - 23 SMA1 - 45 SMA2 - 18 SMA 3	6.9	Cross-sectional prospective	Societal costs	- Direct healthcare - Direct non-healthcare	2015	Supported by Biogen

Tableau 3E : Caractéristiques des études incluses pour le coût de la SMA

Les coûts annuels moyens de la SMA1 (y compris l'apparition précoce et la SMA avant un an) pour les six études pour lesquelles ces coûts ont été déterminés, allaient de 75 047 \$ à 196 429 \$ par an <sup>53,70-72,75,76</sup>. Les coûts pour les autres groupes étaient également variables, allant de 27 157 \$ <sup>53</sup> à 82 474 \$ <sup>76</sup>. La *figure 3E* présente les coûts par type de SMA.

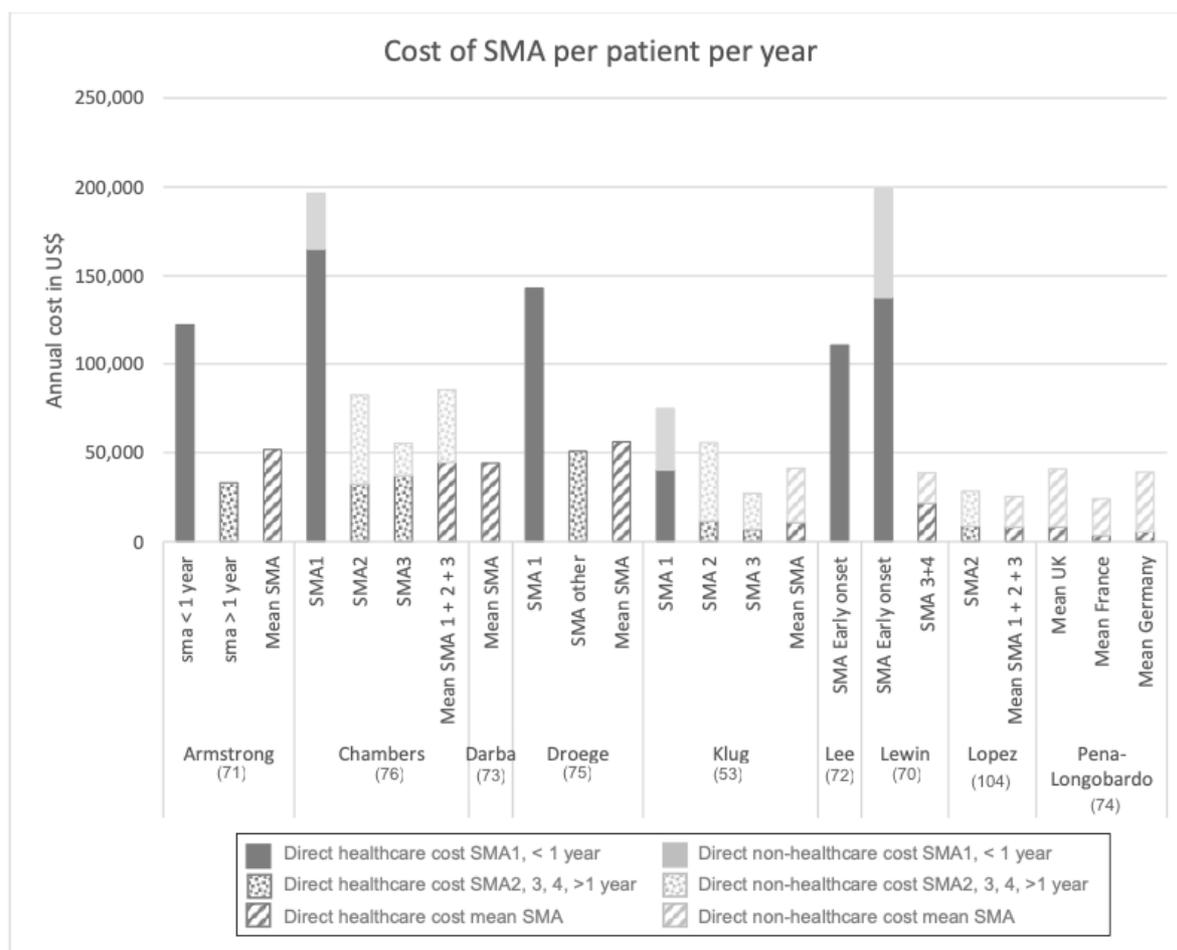


Figure 3E : Coûts des patients en US\$ par an par type de SMA

Une étude <sup>75</sup> a estimé les coûts des patients traités par le Spinraza® par rapport aux patients non traités. Le coût total par an d'un patient atteint de SMA1 a diminué de manière significative, passant de 142 386 \$ sans traitement à 95 820 \$ avec le traitement au Spinraza®, si l'on exclut le coût des médicaments. Le coût du Spinraza® inclus dans ces études variait de 516 896 \$ <sup>54</sup> à 907 665 \$ <sup>75</sup> la première année, et de 258 448 \$ <sup>54</sup> à 457 889 \$ <sup>75</sup> la deuxième année. Pour les patients atteints de SMA2, 3 et 4, les coûts hors médicaments ont augmenté de 50 875 \$ à 79 012 \$ sans traitement par rapport à ceux avec traitement. Cela suggère que le Spinraza® a réduit les coûts des soins de santé, mais cela doit être interprété avec prudence car les coûts des médicaments n'ont pas été inclus dans l'analyse. La comparaison des coûts totaux des soins de santé, y compris les coûts des médicaments, est nécessaire pour fournir une comparaison équitable entre les médicaments actifs (tels que le Spinraza® et le Zolgensma®) et les standards de soins.

### Évaluations économiques

Six évaluations économiques ont été identifiées. Les caractéristiques des études incluses sont présentées dans le *tableau 3F*. Compte tenu de l'hétérogénéité entre les études, une analyse narrative a été réalisée.

Ref	Country	Perspective	Time horizon	Method	Outcomes used	Industry funding
CADTH (79)	Canada 2018	Healthcare payer	- SMA1: 25 years - SMA2: 50 years - SMA3: 80 years	Three Markov models: - for SMA1, - for SMA2, - for SMA3	Life years QALY	No, commissioned by health authorities
ICER (30)	England 2018	Healthcare payer and societal perspective	Two scenarios: - 5 years - 10 years	Three Markov models: - for SMA1, - for SMA2 and SMA3, - for pre-symptomatic SMA	QALY	No, commissioned by health authorities
Jalali (77)	USA 2020	Societal perspective	30 months	Four Markov models: - for untreated patients SMA1, - for treated SMA1 identified by symptoms, - for untreated patients identified by NBS, - for nusinersen-treated patients identified by NBS	Life Years QALY	No
Malone et al. (78)	USA 2019	Healthcare payer	Lifetime horizon	Markov model comparing nusinersen and Onasemnogene abeparvovec for SMA1	QALY	Avexis
National Center for Pharmacoeconomics. (80)	Ireland 2017	Societal perspective	Lifetime horizon	Two separate Markov models: - for early-onset SMA, - for later-onset SMA	QALY	No, commissioned by health authorities
Zuluaga-Sanchez et al. (54)	Sweden 2018	Societal and payer perspective	- SMA1: 40 years - SMA2: 80 years	Markov model: incremental cost QALY gained and overall survival. Two models: - for early-onset SMA, - for later-onset SMA	QALY	Biogen

*Tableau 3F : Caractéristiques des études incluses pour l'évaluation économique de la SMA*

Les résultats cliniques de toutes les études identifiées ont utilisé les données des essais cliniques suivants :

- Essais contrôlés randomisés :
  - o ENDEAR (NCT02193074), qui a évalué la sécurité et l'efficacité du Spinraza® dans la SMA1.
  - o CHERISH (NCT02292537), qui a évalué la sécurité et l'efficacité du Spinraza® dans le SMA2. Toutes les études ont utilisé les QALYs

comme résultat, et les valeurs de l'état de santé (ou utilités) ont été dérivées de cet essai.

- Essais non randomisés et non contrôlés :
  - NURTURE (NCT02386553), qui a évalué la sécurité et l'efficacité du Spinraza® chez les patients pré-symptomatiques
  - START (NCT03421977), qui a évalué la sécurité et l'efficacité du Zolgensma® chez les patients atteints de SMA1.

Chacun de ces quatre essais a montré que le traitement améliorait de manière statistique et significative le développement moteur et entraînait des améliorations durables et cliniquement significatives de la survie sans événement, de la survie globale et de la fonction motrice des enfants, bien que les périodes de suivi aient été limitées. Toutes les études d'évaluation économique ont utilisé les QALYs comme résultat, et les valeurs de l'état de santé (ou utilités) ont été dérivées de l'essai CHERISH. Toutes les études ont utilisé les essais Endear pour l'évolution motrice avec le Spinraza® et l'une d'entre elles <sup>77</sup> a utilisé Nuture. Des études de vignettes ont également été utilisées pour obtenir des valeurs d'utilité dans les modèles pédiatriques et de formes tardives <sup>54,78,79</sup>. Les caractéristiques de ces études en termes de population, d'intervention et de résultats sont présentées dans le *tableau 3G*.

Toutes les études ont utilisé un modèle d'analyse décisionnelle, en particulier le modèle de Markov. Les modèles ont été construits sur différents états de santé : les étapes de la fonction motrice atteintes, la nécessité d'une ventilation permanente et le temps jusqu'au décès. Pour la fonction motrice, les échelles CHOP-INTEND ou HFMSE ont été utilisées comme référence.

Les scores de référence étaient ceux d'avant le début du traitement. Les études supposent que la fonction motrice ne s'améliore pas naturellement chez les patients atteints de SMA. Ces scores ont ensuite été comparés à ceux obtenus à la fin des essais. La capacité des patients à s'asseoir et à marcher a également été prise en compte. Les états de santé utilisés différaient légèrement dans chaque étude. Par exemple, deux études suivent le même modèle et utilisent les mêmes états de santé que ceux utilisés pour la soumission du dossier de remboursement des médicaments <sup>54,79</sup> : capacité à s'asseoir sans soutien, à se tenir debout avec assistance, à marcher avec assistance, à se tenir debout sans aide et à marcher sans aide. La ventilation a

également été étudiée avec des patients catégorisés comme totalement autonomes, avec un besoin de ventilation partielle (pendant la nuit), ou avec une ventilation permanente.

References	Population	Intervention / comparator / (including drug prices)	Results (Drugs costs are never included in the analysis)
CADTH (79)	SMA1, 2, 3	Nusinersen versus standard of care. Nusinersen: First year: 578,916 US \$ Per year after 289,458 US \$	For SMA1: - Nusinersen led to greater QALYs (gain of 4.80), life years (gain of 4.79), and cost (increase of \$3.1 million) for an incremental cost per QALY gained of \$665,570. For SMA2: - Nusinersen led to greater QALYs (gain of 3.67), life years (gain of 2.18), and cost (increase of \$7.6 million) for an incremental cost per QALY gained of \$2.1 million. For SMA3: - Nusinersen led to greater QALYs (gain of 1.56), no difference in life years (gain of 2.18), and an increase in cost (\$4.5 million) for an incremental cost per QALY gained of \$2.9 million For all three SMA types: - The probability that nusinersen was cost effective assuming that the threshold value for a QALY was \$300,000 was 0%
ICER (30)	SMA1, 2, 3 and pre-symptomatic	Nusinersen versus standard of care and Onasemnogene abeparvovec versus standard of care. Nusinersen: Per year after the first: 396,443 US \$ Onasemnogene abeparvovec: 2 million US\$.	- ICER of nusinersen is \$709,000 per QALY gained from a healthcare-sector perspective and \$687,000 from a modified societal perspective, far exceeding usual cost-effectiveness thresholds - For Onasemnogene abeparvovec (at a placeholder price of \$2 million) the ICER from a healthcare-sector perspective in patients with symptomatic SMA1 is \$243,000 per QALY gained
Jalali (77)	SMA1 and pre-symptomatic	Standard of care compared to Nusinersen with and without newborn screening. Nusinersen: First year: 776,000 US \$ Per year after: 388,000 US \$	- Compared with no screening and no treatment, the ICER for nusinersen with screening was \$330 558 per event-free life year saved - The ICER for nusinersen treatment without screening was \$508,481 per event-free life year saved. - For nusinersen with screening to be cost-effective at a willingness-to-pay (WTP) threshold of \$50,000 per event-free LY saved, the price would need to be \$23,361 per dose, less than one-fifth its current price of \$125,000. - Preliminary data from the NURTURE trial indicated an 85.7% improvement in expected LYs saved compared with our base results. -In probabilistic sensitivity analysis, nusinersen and screening was a preferred strategy 93% of the time at a \$500,000 WTP threshold.
Malone et al. (78)	SMA1 patients with 2 copies of SMN2	Onasemnogene abeparvovec was compared to nusinersen. Nusinersen: First year: 776,000 US \$ Per year after: 388,000 US \$ Onasemnogene abeparvovec: between 2,5 and 5 millions of US\$	- Expected survival (undiscounted) over a lifetime predicted by the model was 37.20 life years for Onasemnogene abeparvovec and 9.68 life years for nusinersen (discounted QALYs, 15.65 and 5.29, respectively) - Using a potential Onasemnogene abeparvovec price range (\$2.5-5.0M/treatment), the average lifetime cost/patient was \$4.2–6.6M for Onasemnogene abeparvovec and \$6.3M for nusinersen - The ICER range was (-\$203,072) to \$31,379 per QALY gained for Onasemnogene abeparvovec versus nusinersen, indicating that Onasemnogene abeparvovec was cost-effective when priced at ≤\$5M per treatment

References	Population	Intervention / comparator / (including drug prices)	Results (Drugs costs are never included in the analysis)
National Center for Pharmacoeconomics (80)	SMA1, 2, 3, 4	Nusinersen versus standard of care. First year: 681,421 US\$ Per year after: 341,105 US\$	- Nusinersen cannot be considered cost-effective at current price - A 10-fold reduction in the price of nusinersen for the treatment of infantile SMA is required to produce an ICER approaching the € 45,000/QALY threshold - For later-onset SMA, nusinersen is less cost-effective and a 20-fold price reduction results in an ICER just under € 100,000/QALY -The 5-year net budget impact for Ireland is estimated at €37.88 million
Zuluaga-Sanchez et al. (54)	SMA1, 2	Nusinersen versus standard of care. First year: 516,896 US\$ Per year after: 258,448 US\$	For SMA1: - Nusinersen resulted in 3.86 patient incremental QALYs - Nusinersen resulted in 0.02 caregiver incremental QALYs - Nusinersen incremental cost was \$280,000 over standard of care - ICER for nusinersen (including caregiver QALYs) of \$544,000 per QALY gained For SMA2: - Nusinersen resulted in 9.54 patient incremental QALYs - Nusinersen resulted in 2.39 caregiver incremental QALYs - Nusinersen incremental cost of \$3.6 million over standard of care - ICER for nusinersen (including caregiver QALYs) of \$308,000 per QALY gained

Tableau 3G : Caractéristiques des six évaluations économiques par population, intervention et résultats

### Qualité des évaluations économiques

L'évaluation critique de la qualité des études a été effectuée à l'aide de la CHEC-extended. Les études sont le plus souvent non qualitatives, ne généralisent pas les résultats à une autre dimension ou pathologie, et n'abordent pas la question d'un point de vue éthique. La plupart n'abordent la sensibilité des résultats que de manière probabiliste et non déterministe. Pour la moitié des études, les sources des données de coûts n'ont pas été clairement identifiées. En dehors de ces lacunes, les études ont obtenu des scores montrant une qualité élevée.

### Résultats de l'évaluation économique.

Sur les six évaluations économiques, cinq comparent un traitement médicamenteux à une prise en charge standard (pas de traitement). Une seule étude compare les deux traitements, à savoir le Zolgensma® comparé au Spinraza®<sup>78</sup>. Dans cette étude, au prix de 5 millions de dollars, l'ICER du Zolgensma® par rapport au Spinraza® était de 32 464 \$ par QALY (c'est-à-dire que le coût total du Zolgensma® était moindre et l'efficacité supérieure à celle du Spinraza®). L'ICER par QALY gagnée lors du traitement des patients atteints de SMA1 par le Spinraza® par rapport au traitement

standard se situait entre 210 095 \$<sup>78</sup> et 1 150 455 \$<sup>30</sup> ; pour le traitement par le Zolgensma®, la fourchette était de 32 464 \$<sup>78</sup> à 251 403 \$<sup>30</sup>. L'ICER par QALY gagnée avec le Spinraza® par rapport au traitement standard pour les patients atteints de SMA1 traités avant l'âge de douze semaines ou avant l'apparition des symptômes était de 206 409 \$<sup>77</sup>, 293 447 \$ [37] et 710 758 \$<sup>30</sup>. La *figure 3F* résume les résultats de chaque étude.

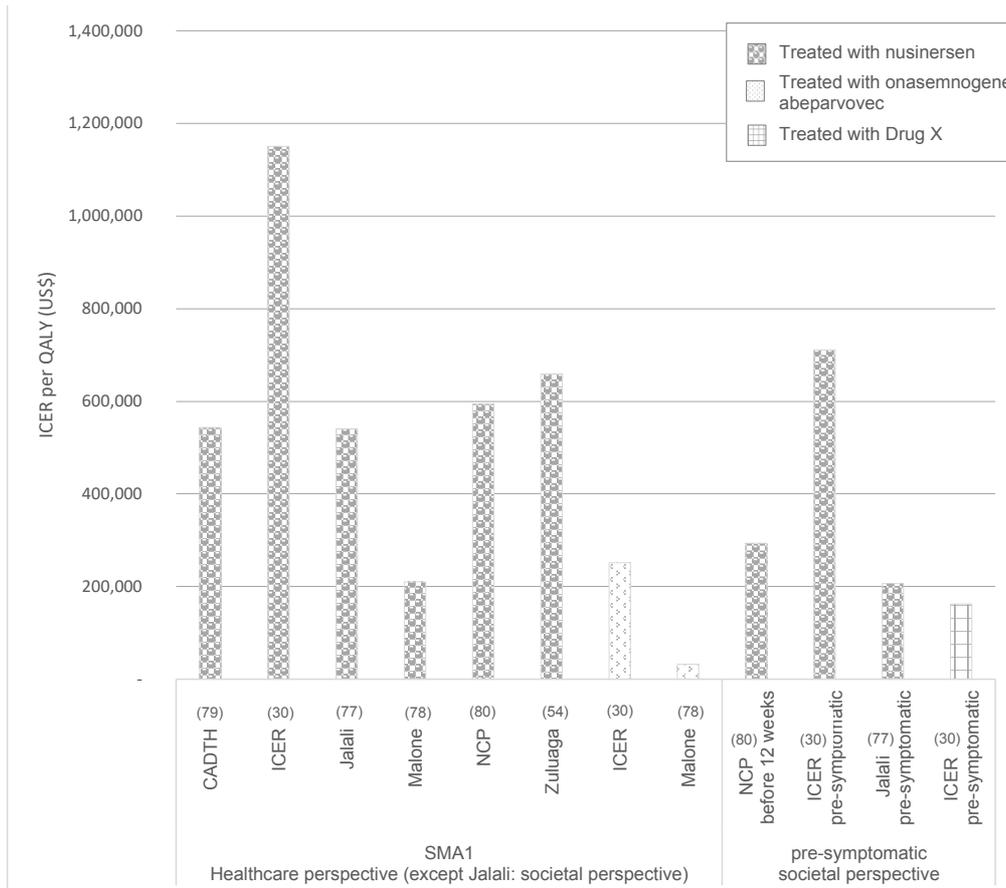


Figure 3F : ICER par QALY (en US\$) pour les patients SMA1 et présymptomatiques traités

Dans les trois études qui ont évalué les ICER à la fois du point de vue sociétal et du point de vue des soins de santé<sup>30,54,80</sup>, les résultats pour les patients traités avant l'apparition des symptômes ont montré un ICER plus faible du point de vue sociétal que du point de vue du payeur de soins de santé : par exemple, 293 447 \$ contre 564 657 \$ pour le traitement par le Spinraza®<sup>80</sup>. Un résultat similaire a été rapporté chez les patients atteints de SMA à déclenchement tardif : 1 228 612 \$ contre 2 496 442 \$<sup>80</sup>. Aucune différence n'a cependant été observée entre les ICER évalués du point de vue de la société ou des payeurs de soins de santé dans le cas de la SMA1 traitée par

le Spinraza® : 670 756 \$ pour la perspective sociétale contre 658 578 \$ pour le payeur de soins de santé <sup>54</sup>.

Dans une étude qui a évalué l'ICER chez des patients pré-symptomatiques <sup>30</sup>, les auteurs ont supposé qu'en l'absence de traitement, 60 % des patients développeraient une SMA1, 30 % une SMA2 et 10 % une SMA3. Cette distribution est légèrement différente de celle rapportée dans une récente revue de la littérature <sup>2</sup>, selon laquelle 20-30% des sujets développeraient une SMA2 et 10-20% une SMA3. Cette divergence peut avoir affecté les résultats des études originales. Des analyses de scénarios ont également été réalisées pour une pharmacothérapie hypothétique (" médicament X ") qui avait les coûts uniques du Zolgensma® avec les QALYs associés à l'utilisation du Spinraza® chez les patients atteints de SMA pré-symptomatique. Étant donné l'incertitude quant au pronostic à long terme de la population pré-symptomatique, les analyses de scénario pour le médicament X ont été effectuées en supposant une survie plus faible. Dans cette étude, le coût du traitement au Spinraza® a été supposé être de 776 000 \$ pour la première année et de 388 000 \$ par an pour les années suivantes <sup>77</sup>.

L'ICER par QALY dans la SMA1 pour l'utilisation du Spinraza® ou du Zolgensma® a été comparé au standard de soins. Les valeurs sont indiquées pour tous les patients atteints de SMA1 et pour les SMA1 traités avant douze semaines, c'est-à-dire généralement de manière présymptomatique, avec le Spinraza® ou le médicament X. Le médicament X est hypothétique et présente les coûts associés au Zolgensma® et l'efficacité associée au Spinraza®. La figure 3G montre l'ICER par QALY pour les types de SMA à début tardif traités par le Spinraza® par rapport au traitement standard d'un point de vue sociétal. Les ICER pour ces formes de SMA (2, 3 et 4) varient considérablement selon l'étude et le type de SMA, de 379 011 \$ <sup>54</sup> à 8 438 049 \$ <sup>30</sup>.

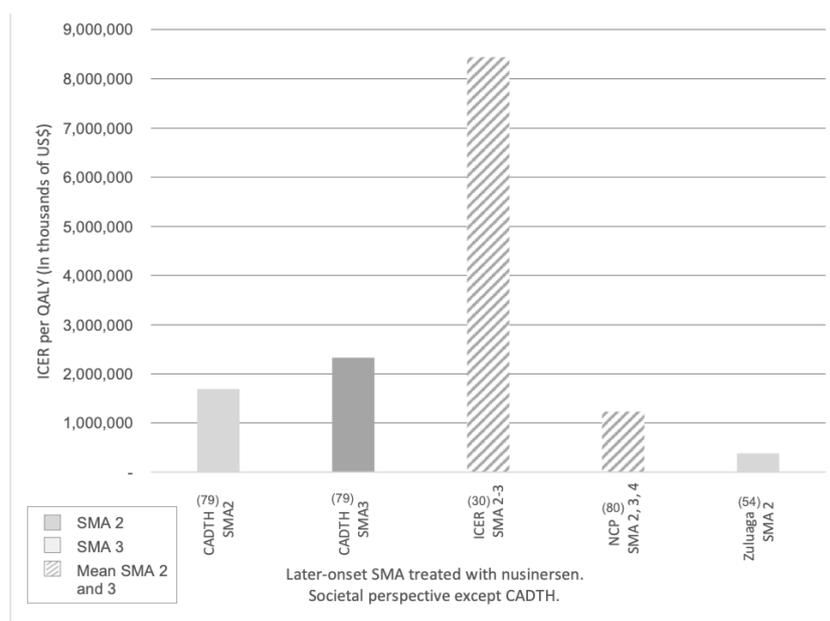


Figure 3G : ICER par QALY (en US\$) pour les patients avec une SMA2, 3 ou 4 traités.

### c) Discussion

Cette revue de littérature a examiné systématiquement toutes les études de coûts (n = 9) et les évaluations économiques (n = 6) des soins et des traitements de la SMA jusqu'en septembre 2020. Les études de coûts quantifient le coût substantiel de la SMA, en particulier de la SMA1, dont les coûts annuels sont estimés entre 75 047 et 196 429 \$ par an, sans compter les coûts des médicaments. Pour les autres types de SMA, une fourchette de coûts beaucoup plus large a été observée. Cette large fourchette est probablement liée au fait que les types SMA2, SMA3 et SMA4 ont été considérés comme un seul groupe, alors que leurs consommations de ressources de santé sont très différentes : Les patients atteints de SMA2 se déplacent en fauteuil roulant, alors que les patients atteints de SMA4 restent ambulants. La plupart des patients atteints de SMA2 développent finalement un syndrome pulmonaire restrictif, entraînant des infections fréquentes et nécessitant une assistance respiratoire chronique ; ce syndrome est observé beaucoup moins fréquemment chez les patients atteints de SMA3 et rarement chez les patients atteints de SMA4 <sup>7</sup>. Une autre raison de cette divergence pourrait être les pays dans lesquels ces différentes études ont été menées, et les méthodologies utilisées. Les deux études qui ont rapporté les coûts les plus élevés ont été menées dans des pays européens, et les autres ont été menées aux États-Unis. En termes de méthodologie, les deux études qui ont rapporté les coûts les plus élevés ont pris en compte le coût indirect de la maladie <sup>70,76</sup>.

Le coût annuel de la SMA1 est significativement plus élevé que ceux du SMA2 et du SMA3. L'espérance de vie étant plus courte dans le cas de la SMA1 <sup>3,81,82</sup>, le coût total sur la vie et l'impact budgétaire peuvent être inférieurs à ceux du SMA2 et du SMA3. Ces coûts énormes pour les formes à déclenchement tardif ne tiennent pas compte des nouveaux médicaments modificateurs de la maladie. Le Spinraza®, le premier médicament approuvé par la Food and Drug Administration (FDA), a coûté de 516 896 \$ <sup>54</sup> à 907 665 \$ <sup>75</sup> la première année, et de 258 448 \$ <sup>54</sup> à 457 889 \$ <sup>75</sup> la deuxième année. (Différents prix estimés entre 2017 et 2020, aux États-Unis et en Europe). Le Zolgensma®, le deuxième médicament approuvé par la FDA, est considéré comme le médicament le plus cher du monde et son prix est de 2,1 millions de dollars aux États-Unis pour une seule injection. L'utilisation du Spinraza® a été approuvée pour tous les types de SMA, mais les études pivots n'ont été menées que chez les patients atteints de SMA1 âgés de moins de sept mois et chez les patients atteints de SMA2 âgés de moins de neuf ans <sup>13,41</sup>. Deux études avec des données de patients suivis en dehors des essais cliniques ont confirmé cette efficacité chez des patients de 8 mois à neuf ans. Les patients ont été suivis pendant six mois dans la première étude <sup>15</sup>. Dans la seconde étude, les patients étaient âgés de 2,5 ans à 8,5 ans et ont été suivis pendant quatorze mois <sup>83</sup>. La progression était plus limitée chez les patients plus âgés que chez les plus jeunes.

Dans une étude financée par des sociétés pharmaceutiques <sup>75</sup>, une diminution annuelle substantielle des coûts de santé de 45 000 \$ par patient a été observée après le traitement au Spinraza®. Cependant, cette diminution n'incluait pas le coût du traitement. Une comparaison des coûts annuels chez les patients atteints de SMA1 sous traitement ou sous le meilleur standard de soins mais sans traitement n'est que partiellement pertinente. En effet, la survie des patients SMA1 sans traitement et sans ventilation mécanique au-delà de l'âge de deux ans est rare <sup>6</sup>, ce qui limite l'impact budgétaire de ces patients. Puisque les patients traités survivent plus longtemps, le coût total de la vie, et donc l'impact budgétaire, de ces patients pourrait être beaucoup plus important que celui des patients avec des standards de soins <sup>84</sup>.

Bien que l'on ait émis l'hypothèse que les patients traités sont ceux qui ont des symptômes très graves et qui auraient des coûts de santé très élevés s'ils n'étaient pas traités, il n'y a actuellement aucune donnée pour soutenir cette hypothèse. Les personnes qui n'ont pas bénéficié d'un traitement et dont les coûts ont été collectés pour l'étude de manière rétrospective à partir d'une base de données qui saisit les

demandes de remboursement des prescriptions, l'utilisation des médicaments et les coûts, seraient celles qui n'avaient pas besoin d'un traitement urgent. Il s'agit de patients pour lesquels les coûts des soins de santé sont par conséquent inférieurs à ceux des patients sous traitement. Cela suggère que le coût de la maladie pour les personnes atteintes de SMA à déclenchement tardif qui reçoivent un traitement est plus élevé que pour celles qui reçoivent des soins standard. Comme il s'agit de deux populations différentes, l'analyse des coûts devrait les traiter différemment. Il a été démontré que le traitement avant l'apparition des symptômes est plus efficace que le traitement après l'apparition des symptômes <sup>59</sup>. Le traitement pré-symptomatique peut entraîner une plus grande réduction des coûts de la SMA, comme le montre l'évaluation économique rapportée par Jalali et al <sup>77</sup>. Ce type d'analyse pourrait avoir un impact majeur sur le lancement de programmes de NBS.

Il convient de noter que ces coûts ne sont pas surprenants dans le contexte des maladies rares, même si le traitement de la SMA est exceptionnellement élevé (pour rappel : le coût du Spinraza® a été estimé en 2020 à 776 000 \$ pour la première année, et à 388 000 \$ par an pour les années suivantes). Par exemple, la forme infantile de la maladie de Pompe entraîne des coûts annuels de 41 667 \$ pour les soins standard, alors que les traitements sont estimés à 287 870 \$ par an <sup>85</sup>. Le fardeau de la mucoviscidose, une maladie pulmonaire grave caractérisée par de fréquentes infections pulmonaires et une survie médiane d'environ 50 ans, peut dans une certaine mesure être comparé au fardeau de la SMA2. Le coût annuel estimé de la mucoviscidose en 2016 est de 131 879 \$ pour un traitement standard comprenant la prise en charge respiratoire et la gestion de la nutrition <sup>86</sup>. Depuis 2016, de nouveaux traitements ont été approuvés et coûtent 300 000 \$ par an <sup>87</sup>. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), dont le niveau d'invalidité peut être comparé à la SMA3 pendant les douze premières années de vie, a des coûts annuels pour les soins standard autour de 50 000 \$ <sup>88,89</sup>. Dans l'ensemble, le coût rapporté pour la SMA se rapproche des coûts d'autres maladies rares qui présentent un niveau d'invalidité similaire.

Des évaluations économiques des nouveaux traitements médicamenteux de la SMA ont été réalisées, mais ces études sont basées sur très peu d'essais incluant un nombre limité de patients suivis pendant une période très limitée. Pour ces raisons, des extrapolations ont été faites. Les données médicales concernant l'évolution des patients traités, ainsi que les coûts générés par la maladie chez les patients traités, sont sous-étudiées. Par exemple, les QALYs utilisés pour les ICERs du Spinraza®

chez les patients atteints de SMA2 sont issus de l'étude CHERISH. Il faut également être prudent lors de la comparaison des données entre les traitements, car les populations étudiées ne sont pas toujours comparables. En effet, la durée de la maladie s'est avérée être le principal facteur prédictif de l'efficacité du traitement <sup>20</sup>, et la durée de la maladie différait significativement entre les deux essais thérapeutiques menés chez les patients atteints de SMA1 (ENDEAR et START). Les niveaux de développement moteur de base, qui se sont également avérés être un facteur prédictif <sup>15,45</sup>, différaient également entre les deux études. Une autre limite réside dans le fait que les essais n'ont pas recueilli les valeurs d'utilité des patients ou des soignants. Seules des vignettes ont été utilisées pour considérer l'utilité ; celles-ci ne sont pas qualitatives et sont très variables (par exemple, le même état de santé a été évalué de 0,13 à 0,73 <sup>54</sup>), et aucune étude ne semble capturer le fardeau de la maladie dans tous les catégories des états de santé. Une dernière limite est que toutes les études menées à ce jour ont été rétrospectives. Un suivi prospectif à long terme des patients est nécessaire pour saisir les coûts et les résultats pour tous les types de SMA.

En outre, une seule évaluation économique a examiné spécifiquement le rapport coût-efficacité du NBS de la SMA. Étant donné l'augmentation des programmes de dépistage et leur valeur potentielle <sup>31,34,90,91</sup>, de telles évaluations économiques sont nécessaires. Des données récentes ont suggéré que les patients traités avant l'apparition des symptômes auront un avenir différent de celui des enfants traités après l'apparition des symptômes <sup>59</sup>. Si ces patients ont des handicaps beaucoup moins sévères ou n'en ont pas, l'impact économique du traitement sera considérable. En effet, le coût du traitement est le même qu'il soit dispensé avant ou après les premiers symptômes. La différence sera liée au coût du handicap associé, qui sera nul ou presque inexistant chez les patients pré-symptomatiques.

En raison du coût extrêmement élevé des médicaments, les valeurs de l'ICER pour les traitements de la SMA actuellement approuvés sont élevées et, par conséquent, les traitements ne sont pas rentables. Il est important de reconnaître que les prix des médicaments contre la SMA font l'objet de négociations confidentielles avec les payeurs. Les analyses coût-efficacité basées sur les prix officiels peuvent donc surestimer le coût-efficacité réel des médicaments de la SMA. L'une des études <sup>77</sup> fournit des recommandations pour des prix alternatifs basés sur une analyse de sensibilité. En utilisant les données de l'essai ENDEAR, cette analyse suggère que pour atteindre un seuil de volonté du payeur de 50 000 \$ par années de vie sauvées,

il faudrait un prix de dosage du Spinraza® de 19% du prix actuel. Avec l'arrivée sur le marché de trois thérapies, les prix devraient avoir tendance à diminuer, ce qui pourrait alors rendre les prix plus acceptables. En outre, ces nouvelles thérapies devraient devenir la norme de soins, et les évaluations économiques ultérieures devront inclure la pharmacothérapie comme comparateur.

Malgré des coûts élevés, les médicaments approuvés ont été remboursés dans plusieurs pays. Dans le domaine des maladies rares, le petit nombre de patients rend le développement des médicaments économiquement difficile. Par exemple, les médicaments pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, qui entraîne des coûts comparables à ceux de la SMA2 et de la SMA3, sont associés à des ICER allant de 944 975 \$ à 2 341 474 \$<sup>92</sup>. Les traitements des maladies de Fabry, Gaucher et Pompe varient respectivement de 283 000 à 3 485 000 \$, de 46 000 à 459 100 \$ et de 162 800 à 1 108 050 \$<sup>93</sup>. Il est de plus en plus admis que, dans ce type de maladie, l'impact budgétaire doit être mesuré de façon plus importante que la valeur approximative de l'ICER. Comme la fréquence de la maladie est très faible, l'impact budgétaire est faible malgré des coûts élevés. Par conséquent, des critères autres que le rapport coût-efficacité sont importants pour les décideurs, en particulier pour les médicaments orphelins. Des cadres de valeur ont été proposés spécifiquement pour ces maladies rares et impactantes. Garrison et al. ont conçu un cadre de valeur avec la SMA comme exemple. Ces auteurs suggèrent l'importance de la "valeur des options réelles", de la "valeur de l'espoir" et de la "valeur de la connaissance"<sup>94</sup>. L'équité en matière de santé (liée à la gravité de la maladie), la charge des soignants et les retombées familiales (en termes d'effet négatif sur le bien-être des membres de la famille) sont également importantes dans ces situations<sup>95</sup>.

Comme il est peu probable que les traitements des maladies rares soient rentables compte tenu de leur prix élevé, des critères supplémentaires sont déjà utilisés pour éclairer les décisions de remboursement dans certains pays. Une étude pertinente a analysé l'utilisation des fonds publics pour les médicaments orphelins dans cinq pays européens du point de vue du décideur<sup>96</sup>. Une autre étude a été menée en Italie du point de vue des patients, en se concentrant sur deux maladies, la mucoviscidose et l'hémophilie ; elle a également quantifié les préférences individuelles<sup>97</sup>. Les deux études ont conclu que les facteurs importants dans le processus de décision de payer sont le coût du traitement, l'amélioration de la santé des patients et le rapport qualité-

prix. La gravité de la maladie et la disponibilité de traitements alternatifs doivent également être prises en compte mais sont moins importantes. En outre, les experts techniques interrogés ont souligné que l'apparition des symptômes dans la petite enfance, le retard de diagnostic et les effets secondaires du traitement devaient également être considérés comme des valeurs sociales importantes. Comme plusieurs critères sont pertinents, une analyse décisionnelle multicritères peut constituer une solution précieuse pour la prise de décision. Elle permet de définir l'influence de chaque critère sur la décision et son importance relative, allant au-delà de la simple analyse QALY <sup>96,97</sup>.

Cette revue de la littérature présente certaines limites. Tout d'abord, seules deux bases de données (Medline et Scopus) ont été interrogées. Le travail de Sassi et al. <sup>98</sup> a montré qu'en utilisant uniquement Medline, avec des stratégies de recherche appropriées, les chercheurs peuvent réduire de manière significative le nombre de références non pertinentes récupérées par leurs recherches électroniques qui nécessitent une exclusion par sélection manuelle. Ils soulignent qu'en n'utilisant pas Embase, il y a un risque de perdre certaines références par rapport à Medline, mais qu'Embase ne comprend pas un grand nombre de références. Ces auteurs concluent que les recherches manuelles et les recherches dans des bases de données autres que Medline pour examiner les évaluations économiques ont un rendement supplémentaire limité, de sorte que Medline pourrait être considéré comme la source principale. Néanmoins, nous avons également enquêté sur Scopus, afin d'être aussi exhaustifs que possible.

Deuxièmement, nous avons limité notre recherche aux articles originaux ; les actes de conférences n'ont pas été inclus. Il est probable que les données présentées lors de conférences sur les maladies neuromusculaires ou la SMA seront publiées prochainement, car le monde de la SMA est en pleine effervescence compte tenu des récentes approbations de thérapies efficaces. Néanmoins, les décisions relatives à la tarification sont prises aujourd'hui sur la base des données publiques disponibles. L'une des études sur lesquelles nous nous sommes appuyés était elle-même une ré-analyse et des limites supplémentaires ont été relevées : Les conditions des patients rapportées sont relatives (stabilisation, amélioration, aggravation) plutôt qu'absolues et sont relatives aux conditions de base de chaque patient et non aux chiffres de l'échelle motrice. En ce qui concerne la conception des essais cliniques, les patients qui participent aux essais ne sont qu'un échantillon de la population des patients, en

particulier en termes d'âge, et ne peuvent pas être utilisés comme une projection de l'ensemble de la population des patients <sup>79</sup>. Une dernière limite est que les études financées par l'industrie pharmaceutique ont montré des ICER plus faibles. Bien que le nombre d'études soit trop limité pour permettre une comparaison fiable entre les évaluations économiques financées par l'industrie et celles qui ne le sont pas, et compte tenu du fait qu'aucune relation n'a été observée dans d'autres maladies <sup>99</sup>, cela reste un biais potentiel de publication des études, les entreprises pharmaceutiques pouvant avoir tendance à présenter les résultats les plus favorables. Malgré la rareté des évaluations économiques de la SMA, ces quelques études publiées seront essentielles pour les autorités de santé qui utiliseront ces données pour évaluer l'efficacité des médicaments. Il est donc important de tenir compte également des recherches menées par des instituts indépendants ou des groupes universitaires non subventionnés.

#### *d) Conclusions de la revue de littérature*

En conclusion, cette revue de la littérature a révélé le coût substantiel de la SMA et le rapport coût-efficacité élevé des médicaments approuvés au prix actuel lorsqu'ils sont administrés à des patients post-symptomatiques. Peu d'études évaluant le coût et les avantages économiques du traitement ont été menées jusqu'à présent, et il est nécessaire de mener d'autres études économiques prospectives et indépendantes, chez les patients traités après l'apparition des symptômes et chez les patients qui bénéficient d'un traitement pré-symptomatique.

## B) Notre analyse de coût et de qualité de vie dans la SMA

Bien que les traitements aient un effet transformateur sur l'état des patients qui sont traités avant l'apparition des symptômes <sup>21</sup>, à notre connaissance, un seul rapport publié a comparé les coûts et la qualité de vie des patients atteints de SMA traités, identifiés par les symptômes ou avant leur apparition <sup>100</sup>. Ces données sont nécessaires pour évaluer la valeur économique du NBS.

L'objectif de cette étude est d'évaluer et de comparer la qualité de vie et les coûts financiers sociétaux de patients atteints de SMA non traités et de patients atteints de SMA traités, identifiés par des symptômes ou par tests précoces, afin d'évaluer les avantages potentiels du NBS sur les coûts et la qualité de vie des patients atteints de SMA.

### a) *Participants et méthodes*

#### Participants à l'étude

Cette étude a utilisé les données de deux études prospectives et s'est concentrée sur les coûts et la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de SMA, regroupés selon qu'ils ont reçu un traitement ou non, puis selon le moment de l'initiation du traitement (c'est-à-dire après l'apparition des symptômes ou en raison d'une détection précoce). Les deux études étaient les suivantes :

1. Une étude prospective de 81 patients non traités menée de 2016 à 2018 en Belgique, en France et en Allemagne, " NatHis-SMA " (NCT02391831) <sup>10</sup>. Tous les patients ou leurs parents ont signé un consentement éclairé. L'étude a été approuvée en France (IDRCB-2014-A01263-44) par l'autorité sanitaire réglementaire et le comité d'éthique central, puis à Liège, Louvain et Essen par les comités d'éthique locaux. Tous les patients âgés de deux à trente ans qui étaient suivis dans les CRMN participant à l'étude ont été invités à participer. Pour être inclus, les patients non ambulants devaient tolérer d'être assis dans un fauteuil roulant pendant au moins trois heures. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils avaient été exposés à un moment quelconque à un traitement expérimental de la SMA ou s'ils présentaient une comorbidité susceptible d'interférer de manière significative avec l'évaluation de la maladie. Les femmes enceintes ou allaitantes étaient exclues. De plus amples informations sur les

critères d'inclusion et d'exclusion peuvent être trouvées dans les articles relatant cette étude<sup>7,10</sup>.

2. Une étude prospective menée à Liège (Liège-Study), en Belgique, entre novembre 2018 et février 2021. L'inscription était ouverte à tous les patients atteints de SMA qui étaient enregistrés au CRMN de Liège (hôpital universitaire de Liège) avec ou sans traitement, sans restriction d'âge. Des patients traités supplémentaires non identifiés par des symptômes ont été adressés par le CRMN de Bruxelles (Hôpital des Enfants Reine Fabiola) et de Rome (Hôpital des Enfants Bambino Gesù). Tous les participants à l'étude ont signé un consentement éclairé. L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique de Liège (N°1750).

Les patients des deux études avaient une confirmation génétique de la SMA (soit une délétion homozygote, soit une délétion hétérozygote et une mutation pathogène sans équivoque sur l'autre allèle), et le nombre de copies de *SMN2* a été déterminé pour tous les patients.

#### Procédures de l'étude

Les données ont été collectées à partir de divers questionnaires remplis par les patients ou leurs parents ou tuteurs (ici désignés comme parents car tous les mineurs étaient accompagnés d'un de leurs parents) et en consultant les dossiers médicaux et financiers dans les services comptables des hôpitaux. Dans l'étude NatHis-SMA, les patients ou les soignants ont rempli les questionnaires lors de leurs visites à l'hôpital. Dans l'étude de Liège, les questionnaires pouvaient être remplis soit sur papier, soit en ligne à l'aide de Survey Monkey. Chaque participant disposait d'un numéro d'identification afin de garantir le respect de la confidentialité. Les informations ont été anonymisées et stockées. Pour les enfants jusqu'à dix-huit ans, les données médicales et les coûts ont été remplis par les parents, tandis que les questionnaires sur la qualité de vie ont été remplis à la fois par les parents et les enfants s'ils étaient âgés de plus de six ans. Certains adolescents ou adultes ayant une mobilité réduite des mains en raison de la maladie ont indiqué les réponses oralement à leurs parents.

Les questionnaires ont été remplis une fois par an à partir de l'inclusion du patient lors de visites planifiées à l'hôpital ou après contact avec l'investigateur. Certains patients ont été suivis pendant deux ans. Le questionnaire le plus récent pour chaque individu a été utilisé pour cette étude transversale. Deux patients ont rempli le questionnaire la première fois en 2017 alors qu'ils n'étaient pas sous traitement (ils ont été affectés au groupe symptomatique non traité). Ils ont reçu un traitement en 2018 et depuis lors, ces sujets ont été inclus dans le groupe symptomatique traité (ST).

#### Données collectées : informations générales

Les participants de NatHis-SMA ont répondu à des questionnaires concernant leur état de santé : capacité motrice, ventilation, nombre d'hospitalisations. Dans l'étude de Liège, les patients ou leurs aidants ont rempli un questionnaire comprenant des questions sociodémographiques (âge, profession) et médicales (évaluation de la motricité et âge au moment des premiers symptômes, au moment du diagnostic et au début du traitement). Les données recueillies pour les coûts et la qualité de vie sont détaillées ci-dessous.

#### Évaluation des coûts de la maladie

Les coûts financiers ont été recueillis à partir des réponses à un questionnaire prédéfini sur les coûts qui comprenait des questions sur les coûts directs médicaux et non médicaux et les coûts indirects (voir la description ci-dessous) au cours de la dernière année. Tous les coûts ont ensuite été extrapolés aux valeurs de référence de 2020 en utilisant un calculateur d'inflation si nécessaire (<https://fxtop.com/fr/calculateur-inflation-entre-deux-dates.php>). Les coûts de traitement en US Dollars ont été convertis en euros de 2020 en utilisant l'indice des prix à la consommation du Bureau of Labor Statistics obtenu en octobre 2020 (<https://www.officialdata.org/us/inflation/>). Les patients ont répondu aux questionnaires avec les données de l'année précédente.

#### Coûts médicaux directs

Les coûts médicaux directs sont ceux utilisés pour les soins médicaux (consultations, examens, médicaments, hospitalisations, etc.) Les données sur les coûts médicaux directs ont été collectées de manière structurée et prédéfinie afin de saisir le nombre d'hospitalisations, la durée d'hospitalisation, le nombre de consultations médicales et

de kinésithérapie, les médicaments concomitants, la consommation de soins médicaux, les données respiratoires (recours à la kinésithérapie, à la ventilation). Pour les patients suivis à Liège, nous avons obtenu les coûts réels du suivi hospitalier auprès du service financier de l'hôpital. Les coûts des services de soins à domicile ont été collectés sur le site de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/prestations-individuelles/prix/>). Pour les patients non suivis à Liège, seul le nombre de jours d'hospitalisation et de consultations a été collecté. Pour ces sujets, nous avons estimé les coûts d'hospitalisation (1 500 €/nuits) et de consultation (68 €/consultation) sur base des patients SMA ayant le même développement moteur et le même parcours de soins traités à Liège. Les coûts liés à la ventilation à domicile ont été établis en fonction du type (invasif : 39,10 €/jour ; non invasif : 27,83 €/jour) et de la durée de l'assistance respiratoire et du coût journalier fixé par l'assurance maladie en fonction du mode de ventilation. Les coûts de la kinésithérapie ont été établis en fonction du nombre de consultations (26 €/consultation).

En Belgique, chaque patient suivi par un CRMN est "enregistré", ce qui se traduit par un forfait de 1 535 € en 2021 versé au CRMN par l'assurance maladie et qui couvre le suivi annuel du patient. Lors de la visite annuelle, le patient a été évalué par un kinésithérapeute, un orthophoniste, un assistant social et un psychologue formés et des consultations en équipe pluridisciplinaire sont organisées.

Les coûts des traitements médicamenteux ont été calculés séparément, car ils sont beaucoup plus élevés que les autres coûts. Trois traitements différents ont été administrés aux patients : le Spinraza®, le Zolgensma® (la thérapie génique) et Evrysdi®. Les coûts du traitement médicamenteux comprennent le coût officiel du traitement lui-même, le coût de l'hospitalisation pour l'administration du traitement, et la consultation médicale directement liée à la délivrance du traitement. Il est important de noter que le timing de l'administration est très différent pour les trois traitements : la thérapie génique est un coût unique, le Spinraza® nécessite quatre doses de charge, ce qui entraîne un coût plus élevé la première année que les années suivantes, et le coût d'Evrysdi® est constant au fil des ans. Nous avons effectué des calculs sur un, deux et dix ans et considéré comme coût annuel le coût total sur dix ans divisé par 10. Plusieurs patients de notre étude ont été inclus dans des essais

thérapeutiques ou dans un programme d'utilisation compassionnelle et ont reçu le traitement gratuitement. Néanmoins, le coût du traitement reçu a été calculé comme si le traitement avait été administré dans le cadre de soins standard et remboursé par la sécurité sociale.

Le Spinraza® (Biogen, Cambridge, MA, USA) est approuvé par l'Agence Européenne du médicament (EMA) et est remboursé en Europe. Un essai clinique (NURTURE : NCT02386553) a démontré un réel bénéfice pour les patients traités. Le prix officiel du Spinraza® en Belgique en 2020 était de 88 300 € par flacon. La première année, les doses sont administrées à jour 0, jour 14, jour 28, jour 64, puis tous les quatre mois pour un coût total de 529 800 €. Par la suite, les patients reçoivent trois injections par an pour un coût de 264 900 €. Les coûts associés à la procédure d'injection ont été estimés à 250 €. Le Spinraza® est remboursé en Belgique pour tous les patients, même pour les patients pré-symptomatiques ayant quatre copies de *SMN2*.

Le Zolgensma®, (Novartis, Bannockburn, IL, USA) est une thérapie génique AAV9 actuellement approuvée par l'EMA. Son remboursement vient d'être autorisé en Belgique. Un essai clinique (SPR1NT : NCT03505099) a démontré un réel bénéfice pour les patients traités. Le coût du traitement est estimé à 1,9 million d'euros (prix américain de 2,1 millions de dollars) ; une seule dose est administrée. L'injection est actuellement réalisée en une seule fois par voie intraveineuse sous surveillance étroite en unité de soins intensifs pendant trois jours. Le coût comprend également un suivi médical strict pendant les premières semaines et les premiers mois suivant l'injection, pour une moyenne de treize consultations au cours de la première année. Le suivi ultérieur n'est pas spécifique au traitement.

Evrysdi® (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Bâle, Suisse) est également approuvé par l'EMA mais n'est pas encore remboursé en Europe. Un essai clinique (Rainbowfish : NCT03779334) a démontré un réel bénéfice pour les patients traités. Les patients peuvent l'obtenir dans le cadre de cet essai et dans le cadre d'un usage compassionnel. Le prix n'est actuellement pas fixé en Belgique mais s'élève à 289 000 € par an aux États-Unis (340 000 USD). Le suivi est actuellement de six consultations médicales par an.

### Coûts directs non médicaux

Les coûts directs non médicaux sont l'argent dépensé par les patients en raison de la maladie mais en dehors des soins de santé, et comprennent le logement, l'aide domestique, l'adaptation de leur maison/voiture, les transports spéciaux, etc. Les coûts directs non médicaux ont été collectés directement dans le questionnaire, et les prix utilisés dans l'analyse sont ceux déclarés par les patients/parents.

### Coûts indirects

Les coûts indirects représentent la perte sociétale de productivité des patients ou de leurs aidants causée par la maladie : l'argent perdu parce qu'ils ne travaillent pas. Il a été demandé aux participants ou à leurs aidants s'ils avaient un emploi. Pour ceux qui avaient un emploi, le nombre de jours pendant lesquels ils n'ont pas pu travailler à cause de la SMA a été enregistré. Nous n'examinons pas le présentéisme mais l'absentéisme. Nous avons calculé la moyenne de la perte de productivité en considérant le temps de travail annuel moyen à temps plein et le salaire dans le sud de la Belgique (c'est-à-dire 253 jours et 43 068 €, respectivement, indicateur statistique fourni par l'IWEPS-Fédération Wallonie-Bruxelles). Nous n'avons pas examiné les soins informels rémunérés ou non rémunérés.

### Évaluation de la qualité de vie

La qualité de vie liée à la santé a été mesurée à l'aide des questionnaires EQ-5D, HUI et PedsQL remplis soit par les patients, soit par leurs parents ou leurs soignants. Lorsque les deux étaient disponibles, nous avons considéré en priorité les questionnaires remplis par les patients.

L'EQ-5D est un instrument validé et fiable utilisé pour décrire et évaluer la santé, créé par la Fondation de recherche Euroqol. L'EQ-5D comprend cinq dimensions : la mobilité, les soins individuels, les activités habituelles, la douleur/l'inconfort et l'anxiété/la dépression, évaluées comme suit : aucun problème, problèmes légers, problèmes modérés, problèmes graves et beaucoup de problèmes. La version adulte a été utilisée pour les patients de plus de dix-huit ans (EQ-5D-5L), et la version jeune pour les patients âgés de six à dix-huit ans (EQ-5D-Y). Les patients de moins de six ans n'ont pas été évalués avec cet outil. Ce questionnaire utilise une échelle visuelle

analogique (EVA) qui permet de noter sur 100 l'état de santé d'une personne. Pour rapporter les résultats du système descriptif EQ-5D, nous avons utilisé un ensemble de valeurs EQ-5D-5L récemment établi pour la Belgique <sup>101</sup>. Comme il n'existe pas encore d'ensemble de valeurs pour l'EQ-5D-Y, nous avons converti la notation du questionnaire pour enfants en cinq niveaux (un score de 1 reste 1, un score de 2 devient 3, et un score de 3 devient 5). On obtient ainsi une valeur d'utilité exprimée sur une échelle où 0 est la valeur de "mort" et 1 celle de "pleine santé". Des valeurs négatives sont possibles pour les états de santé considérés comme pires que la mort. L'EQ-5D n'était pas disponible pour les patients symptomatiques non traités dans NatHis-SMA.

Le HUI est un autre instrument générique bien connu de mesure de la qualité de vie qui produit des scores d'utilité <sup>102</sup>. La qualité de vie est notée entre 0 (mort) et 1,00 (santé parfaite). Les instruments HUI2 et HUI3 combinent un système générique complet de classification de l'état de santé avec un système générique de score d'utilité. Le HUI2 examine huit attributs de santé : vision, audition, parole, mobilité, dextérité, émotion, cognition et douleur/inconfort. Avec le HUI3, ces attributs sont structurellement indépendants les uns des autres, et toute combinaison de niveaux dans le système est possible. Cela rend le système de classification efficace car chaque attribut fournit des informations uniques. Nous avons utilisé le HUI2 et le HUI3 chez tous les patients à partir de l'âge de deux ans, les données ont été rapportées par les parents lorsque les patients avaient moins de six ans.

Le modèle de mesure PedsQL est une approche modulaire pour mesurer la QVLS chez les enfants et les adolescents en bonne santé et chez ceux qui souffrent de problèmes de santé aigus et chroniques. Le PedsQL intègre de façon transparente les échelles de base génériques (PedsQL GCS : évaluation module pédiatrique) et les modules spécifiques aux maladies (ici le module neuromusculaire : PedsQL NMM) en un seul système de mesure (disponible sur le site web : <http://www.pedsq.org>). Le PedsQL comprend 23 items répartis en quatre échelles multidimensionnelles : fonctionnement physique, émotionnel, social et scolaire. Nous avons utilisé le PedsQL GCS et le PedsQL NMM. Les questionnaires PedsQL GCS ont été remplis par les parents pour les patients âgés de deux à six ans (rapport des parents du PedsQL GCS) et par les patients eux-mêmes en utilisant les questionnaires dédiés à leur âge

(5-7 ans, 8-12 ans, 13-18, 18-25, adulte). Pour le PedsQL NMM, nous avons utilisé la version 13-18 ans pour tous les patients de plus de treize ans, car aucune version adulte n'est disponible. Le PedsQL Impact familial, qui évalue l'impact de la maladie chronique pédiatrique sur la qualité de vie des soignants et le fonctionnement de la famille au cours du dernier mois, a également été utilisé. Il comprend six échelles de fonctionnement auto-déclaré de l'aidant : fonctionnement physique, émotionnel, social et cognitif, communication et inquiétude. En outre, il explore deux échelles du fonctionnement de la famille : les activités quotidiennes et les relations familiales. L'algorithme de notation permet d'évaluer la qualité de vie entre 0 et 100, les scores les plus élevés indiquant une meilleure qualité de vie. Ce questionnaire n'était pas utilisé dans NatHis-SMA et donc il n'y a pas ces données disponibles pour la majorité des patients SU.

Le *tableau 2B* page 33 reprend chaque échelle avec ses barèmes, ses spécificités et ses limitations.

### Analyse des données

Des statistiques descriptives (médiane, minimale, maximale) ont été utilisées pour rendre compte des coûts annuels, de la qualité de vie et de l'utilité pour les groupes de patients. Compte tenu de la petite taille de l'échantillon, nous avons utilisé des statistiques non paramétriques pour les statistiques descriptives (médiane, intervalle) et pour les comparaisons des médianes des groupes (test de Wilcoxon-Mann-Whitney). La comparaison entre les statuts socio-économiques a été réalisée à l'aide du test du chi-square test, en considérant cinq catégories (chômeur, étudiant, ouvrier, employé et cadre). Tous les tests ont été effectués à l'aide de SPSS 28.0.0.0. Lorsque la taille de l'échantillon était inférieure à cinq, aucune comparaison formelle n'a été effectuée et aucune valeur p n'est fournie. Nous avons considéré qu'une valeur  $p < 0,05$  était cliniquement significative et nous avons indiqué la valeur p chaque fois qu'un test formel a été effectué.

Les participants ont été divisés en trois groupes en fonction du statut du traitement (traités ou non) et, pour les patients traités, selon que le traitement a été initié après la présentation des symptômes ou avant l'apparition des symptômes par un NBS ou un test dû au diagnostic d'un frère ou d'une sœur. Les groupes étaient les suivants :

- Symptomatiques non traités (SU) : Les patients identifiés par des symptômes qui n'ont pas reçu de traitement.
- Symptomatiques traités (ST) : Patients identifiés par des symptômes qui ont reçu un traitement.
- Traités, mais non identifiés par des symptômes (NIS) : Patients non identifiés par des symptômes qui ont reçu un traitement précocement.

Chaque groupe a ensuite été subdivisé en trois catégories en fonction du nombre de copies de *SMN2*. Nous avons choisi la classification du nombre de copies plutôt que le type de SMA ou le statut fonctionnel afin de pouvoir comparer les patients NIS aux autres patients. Le type de SMA des patients symptomatiques est également indiqué dans le *tableau 31*. Nous n'avons pas classé les patients en pré et post-symptomatique comme dans les études thérapeutiques car certains patients identifiés par le NBS présentent des signes cliniques de la maladie dès la première consultation. Ces sujets ont été traités précocement mais ne sont pas tous strictement pré-symptomatiques.

## *b) Résultats*

### *Caractéristiques des patients*

Cent quarante-neuf patients ont été recrutés dans cette étude.

Parmi eux, 93 étaient des patients SU dont 81 provenaient de l'étude NatHis-SMA menée en France, en Belgique et en Allemagne et douze du CRMN de Liège. Chez les patients SU, il n'y avait aucune différence en termes de fréquence du type de SMA ou de la fonction motrice entre le groupe NatHis et les patients de Liège ( $p=0,99$ ). Les patients SU de Liège étaient plus âgés que ceux de NatHis, car il n'y avait pas de critères d'inclusion d'âge pour la cohorte de Liège (âge médian de 32 ans versus huit ans,  $p=0,022$ ).

Le groupe ST comprenait 42 patients de la cohorte de Liège.

Dans le groupe NIS, dix étaient des patients identifiés par le biais du NBS Belge et quatre identifiés par le test effectué en raison du diagnostic de la fratrie. Parmi les sujets identifiés grâce à leur fratrie, un était belge et trois étaient des patients polonais. Parmi les patients polonais, deux ont été suivis à Rome, un à Liège. Nous avons comparé les catégories socio-professionnelles des parents polonais et belges en'avons trouvé aucune différence ( $p=0,92$ ). Les distributions par nombre de copies dans les différents groupes ne sont pas homogènes ( $p<0,001$ ). Comme le recrutement

pour l'étude NatHis-SMA ne comprenait que des patients non traités âgés de plus de deux ans, il y a très peu de patients SU porteurs de deux copies (3%). En ST et en NIS, ils sont respectivement 26% et 43%. La distribution est décrite dans la figure 3H.

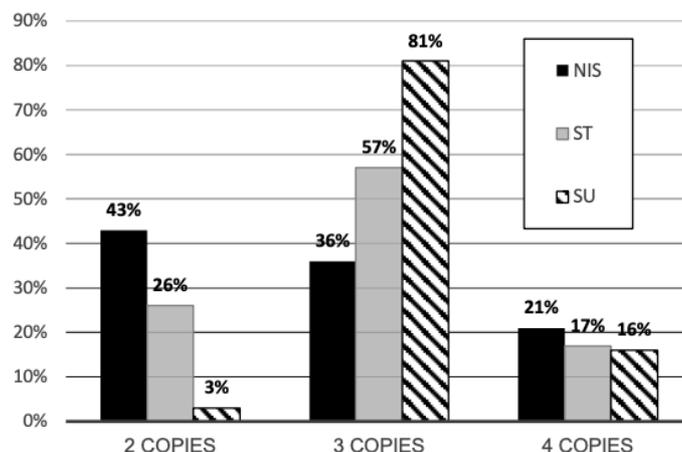


Figure 3H : Distribution des patients par nombre de copies SMN2 et par catégorie.

Parmi les sujets traités, 38 patients ont été traités par Spinraza®, treize par Evrysdi® et cinq par Zolgensma®. Tous les patients traités par Evrysdi® ou par la thérapie génique l'ont été dans le cadre d'un essai clinique. Au moment de cette étude, le Spinraza® était disponible commercialement.

Les sujets de l'étude comprenaient 33 non-sitters, 77 sitters et 36 walkers. Les patients décrits comme sitters sont toujours non-walkers. Trois patients avaient moins de neuf mois et n'ont donc pas été catégorisés. Chez les patients NIS ayant dépassé l'âge d'acquisition de la marche (18 mois), 82% (9/11) étaient ambulants. Tous les patients NIS sauf quatre ont atteint la valeur maximale des échelles applicables à leur âge. Aucun patient SU ou ST n'a atteint les valeurs maximales pour son âge. Les caractéristiques des patients sont indiquées dans le *tableau 3H*.

Tableau 3H : Caractéristiques des patients.

Abréviations : NA : non applicable ; NS : non-sitter ; W : Walker ; CHOP I : CHOP-INTEND, y: years / années; m: mois; d: days / jours ; \* : âge au diagnostique

	NIS				ST				SU			
	SMN2 copy number				SMN2 copy number				SMN2 copy number			
	2 (n=6)	3 (n=5)	4 (n=3)	All (n=14)	2 (n=11)	3 (n=24)	4 (n=7)	All (n=42)	2 (n=3)	3 (n=75)	4 (n=15)	All (n=93)
Age median (min-max)	2 y (1 y 2 m- 2 y 11 m)	1 y 6 m (5 m- 2 y 10 m)	1 y 1 m (6 m- 1 y 5 m)	1 y 7 m (5 m- 2 y 11 m)	3 y 10 m (9 m- 20 y)	5 y 9 m (2 y 5 m- 45 y)	30 y (11 y- 58 y)	6 y 3 m (9 m- 58 y)	6 y (4 y- 18 y)	8 y (2 y- 44 y)	22 y (6 y- 59 y)	10 y (2 y- 59 y)
Delay between symptom and diagnostic (min-max)	20 d* (0 d- 30 d)	18 d* (10 d- 150 d)	18 d* (14 d- 31 d)	18 d* (0 d- 150 d)	1 m (0.5 m- 10 m)	5 m (1 m- 36 m)	24 m (0.4 m- 234 m)	5 m (0.4 m- 234 m)	11 m (5 m- 39 m)	7 m (0.1 m- 135 m)	23 m (3 m- 521 m)	7 (0.1 m- 521 m)
Maximal motor development	0	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	5	7	0	12	1	20	0	21
	2	0	0	2	5	15	2	22	2	42	7	51
	4	3	2	9	1	2	5	8	0	13	8	21
Scale motor development	60	64	64	64	38	42	NA	38	NA	NA	NA	NA
	18	25	26	24	5	14	NA	9	NA	10	NA	10
	NA	NA	NA	NA	53	45	73	48	39	38	73	44
Treatment	3	3	1	7	5	20	6	31	0	0	0	0
	3	1	0	4	2	4	0	6	0	0	0	0
	0	1	2	3	4	0	1	5	0	0	0	0
SMA type	NA	NA	NA	NA	SMA1: 8 SMA2: 2 SMA3: 1	SMA1: 8 SMA2: 14 SMA3: 2	SMA1: 8 SMA2: 5 SMA3: 8	SMA1: 16 SMA2: 18 SMA3: 8	SMA2: 2 SMA3: 1	SMA2: 57 SMA3: 18	SMA2: 2 SMA3: 13	SMA2: 61 SMA3: 32

### Coûts

Tous les coûts (coûts médicaux directs, coûts non médicaux directs, coûts non médicaux indirects et coûts de traitement) pour chaque groupe sont indiqués dans le *tableau 31*. Le coût des patients traités était significativement plus élevé que celui des patients non traités en raison du coût élevé du traitement spécifique à la SMA ( $p < 0,001$ ). Le coût total du NIS était inférieur au coût total du ST ( $p = 0,006$ ). Lorsque les coûts de traitement n'étaient pas pris en compte, les coûts directs des patients NIS étaient statistiquement beaucoup plus faibles que ceux des patients SU et ST ( $p < 0,001$ ), et aucune différence n'a été observée entre les groupes SU et ST ( $p = 0,961$ ). Comme les standards de soins dépendent du nombre de copies de *SMN2*, nous avons comparé le coût total hors coûts de traitement dans les groupes NIS, SU et ST. Dans tous les groupes, les patients présentant deux copies de *SMN2* avaient les coûts les plus élevés ; la différence était statistiquement significative chez les patients ST ( $p = 0,035$ ). Lorsque le coût des traitements n'a pas été pris en compte, les coûts médicaux directs des patients NIS étaient statistiquement beaucoup plus faibles que ceux des patients SU et ST ( $p < 0,001$ ), et aucune différence n'a été observée entre les groupes SU et ST ( $p = 0,961$ ). Plus précisément, le coût de l'hospitalisation était beaucoup plus faible ( $p < 0,001$ ) chez les patients NIS.

*Tableau 31 : Coût sociétal médian annuel de la maladie (en €) par patient SMA. Les valeurs en italique sont des coûts extrapolés.*

	NIS				ST				SU			
	SMN2 copy number				SMN2 copy number				SMN2 copy number			
	2 (n=6)	3 (n=5)	4 (n=3)	All (n=14)	2 (n=11)	3 (n=24)	4 (n=7)	All (n=42)	2 (n=3)	3 (n=75)	4 (n=15)	All (n=93)
Consultations	340	272	272	272	952	680	408	680	952	680	408	680
Hospitalisations	0 (0-150)	0 (0-153)	77 (0-153)	0 (0-153)	5,482 (407-21,529)	6,760 (0-35,575)	2,026 (788-3,332)	3,248 (0-35,575)	30,000 (12,000-64,500)	11,385 (0-57,000)	1,582 (0-16,500)	4,500 (0-64,500)
NMRC Registration	1,535	1,535	1,535	1,535	1,535	1,535	1,535	1,535	1,535	1,535	1,535	1,535
Physiotherapy	2,038 (0-4,076)	0 (0-2,718)	0	0 (0-4,076)	8,153 (1,359-16,305)	5,435 (0-12,229)	4,076 (1,359-5,435)	4,576 (0-16,305)	8,153 (0-8,152)	5,199 (0-8,152)	0 (0-5,435)	5,435 (0-8,152)
Ventilation	0	0	0	0	14,458 (0-14,458)	3,649 (0-14,458)	0	0 (0-14,458)	10,158 (0-10,158)	5,431 (0-14,272)	0 (0-14,272)	0 (0-14,272)
<b>Total direct medical costs</b>	<b>3,913 (13%)</b>	<b>1,807 (59%)</b>	<b>1,884 (69%)</b>	<b>1,807 (51%)</b>	<b>30,580 (34%)</b>	<b>18,059 (50%)</b>	<b>8,045 (54%)</b>	<b>10,219 (64%)</b>	<b>50,798 (72%)</b>	<b>24,230 (50%)</b>	<b>3,525 (42%)</b>	<b>12,510 (35%)</b>
Adaptation daily life	0	0	0	0	14,245 (0-34,000)	3,227 (0-93,000)	4,125 (0-14,500)	3,000 (0-93,000)	15,000	21,196 (0-141,100)	4,125 (0-23,200)	21,196 (0-141,100)
Adaptation food / care	0 (0-1,800)	0	0	0 (0-1,800)	1,700 (0-23,000)	350 (0-88,000)	150 (0-3,400)	175 (0-88,000)	1,700	600 (0-7,600)	150 (0-3,200)	600 (0-7,600)
<b>Total direct non-medical costs</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>15,945 (18%)</b>	<b>3,577 (10%)</b>	<b>4,275 (29%)</b>	<b>3,175 (20%)</b>	<b>16,700 (24%)</b>	<b>21,796 (45%)</b>	<b>4,275 (50%)</b>	<b>21,796 (63%)</b>
<b>Total Direct Costs</b>	<b>3,913</b>	<b>1,807</b>	<b>1,884</b>	<b>1,807</b>	<b>46,525</b>	<b>21,636</b>	<b>12,320</b>	<b>13,394</b>	<b>67,498</b>	<b>46,026</b>	<b>7,800</b>	<b>33,946</b>
Indirect non-medical costs	25,790 (511-43,068) (87%)	1,702 (0-43,068) (41%)	1,702 (0-4,256) (31%)	1,702 (0-43,068) (49%)	43,068 (511-43,068) (48%)	14,732 (0-43,068) (41%)	2,553 (0-43,068) (17%)	2,553 (0-43,068) (16%)	2,894 (2,894-5,107) (4%)	2,669 (0-43,068) (5%)	681 (0-43,068) (8%)	681 (0-43,068) (2%)
<b>Societal Total without Treatment Cost</b>	<b>29,703</b>	<b>3,509</b>	<b>3,662</b>	<b>3,509</b>	<b>89,593</b>	<b>36,368</b>	<b>14,873</b>	<b>15,948</b>	<b>70,392</b>	<b>48,695</b>	<b>8,481</b>	<b>34,267</b>
Treatment cost	240,236	270,976	290,439	290,954	272,652	291,856	292,059	292,501	-	-	-	-
<b>Societal Total Cost of Illness</b>	<b>269,939</b>	<b>274,486</b>	<b>294,101</b>	<b>294,463</b>	<b>362,245</b>	<b>328,224</b>	<b>306,932</b>	<b>311,002</b>	<b>70,392</b>	<b>48,695</b>	<b>8,481</b>	<b>34,267</b>

Qualité de vie

Les scores de qualité de vie mesurés sur les échelles PedsQL GCS et PedsQL NMM, rapportés dans le *tableau 3J*, étaient plus élevés dans le groupe NIS que dans les autres groupes, mais la taille de l'échantillon était trop faible pour effectuer une comparaison formelle ( $n = 4$ ). Sur l'échelle PedsQL d'impact familial, les patients du groupe NIS étaient aussi affectés que les patients des groupes SU et ST. La différence entre SU et ST n'était pas significative sur l'échelle PedsQL Impact Familial ( $p = 0,107$ ) ou sur les échelles EQ-5D EVA ( $p = 0,72$ ). Le HUI n'a été obtenu que chez trois patients NIS, qui ont obtenu un score proche du maximum. Les cohortes ST et SU présentaient des valeurs très similaires (0,52 et 0,54 pour HUI2 et 0,26 et 0,28 pour HUI3, respectivement).

Les résultats des valeurs de qualité de vie et d'utilité pour les différents groupes en fonction du nombre de copies *SMN2* sont rapportés dans le *tableau 3J*. Les scores de qualité de vie et d'utilité étaient beaucoup plus élevés chez les patients NIS que dans les autres groupes ; certains patients NIS ont atteint la pleine santé telle que mesurée sur l'échelle HUI. L'éventail des valeurs était également beaucoup plus étroit chez les patients NIS. Cependant, sur l'échelle PedsQL d'impact sur la famille, les patients NIS étaient aussi affectés que les patients SU et ST.

		NIS				ST				SU			
		SMN2 copy number			All (n=14)	SMN2 copy number			All (n=42)	SMN2 copy number			All (n=93)
		2 (n=6)	3 (n=5)	4 (n=3)		2 (n=11)	3 (n=24)	4 (n=7)		2 (n=3)	3 (n=75)	4 (n=15)	
PedsQL / 100	Fam Imp	50 (f=5)	73 (f=5)	62 (f=3)	62 (n=13)	65 (f=11)	52 (f=19)	65 (n=2)	57 (n=32)	-	51 (n=4)	-	51 (n=4)
	GCS	80 (f=1)	97 (f=3)	-	93 (n=4)	40 (p=3, f=4)	49 (p=11, f=11)	65 (p=7)	51 (n=36)	55 (p=1, f=2)	54 (p=39, f=34)	54 (p=12, f=3)	54 (n=91)
	NMM	76 (f=1)	89 (f=3)	-	86 (n=4)	65 (p=3, f=4)	55 (p=11, f=11)	80 (p=7)	62 (n=36)	67 (p=1, f=2)	65 (p=39, f=34)	69 (p=11, f=3)	66 (n=90)
EQ-5D	EVA/100	79 (f=1)	-	-	79 (n=1)	56 (p=2, f=2)	78 (p=7, f=7)	60 (p=6, f=1)	73 (n=25)	-	78 (p=5, f=3)	58 (p=4)	75 (n=12)
	Utility / 1	1 (f=1)	-	-	1 (n=1)	0.34 (p=2, f=2)	0.45 (p=7, f=7)	0.70 (p=6, f=1)	0.52 (n=25)	-	0.43 (p=5, f=3)	0.34 (p=4)	0.40 (n=12)
HUI / 1	HUI2	1.00 (f=1)	0.97 (f=2)	-	1 (n=3)	0.47 (p=2, f=4)	0.51 (p=8, f=14)	0.79 (p=6, f=1)	0.52 (n=35)	0.42 (p=1, f=2)	0.52 (p=36, f=37)	0.69 (p=12, f=3)	0.54 (n=91)
	HUI3	1.00 (f=1)	0.96 (f=2)	-	1 (n=3)	0.19 (p=2, f=4)	0.19 (p=8, f=14)	0.74 (p=6, f=1)	0.26 (n=35)	0.12 (p=1, f=2)	0.22 (p=36, f=37)	0.42 (p=12, f=3)	0.28 (n=91)

*Tableau 3J : Scores médian de la qualité de vie liée à la santé des patients SMA*

*Abréviations : Fam Impact : impact familial ; VAS : échelle visuelle analogique, f : information collectée via la famille, p : information collectée via le patient.*

### *c) Discussion*

Cette étude a analysé les coûts liés à la maladie et la qualité de vie liée à la santé chez trois grandes catégories de patients atteints de SMA : le groupe SU, qui n'a pas été traité, le groupe ST, qui a été diagnostiqué en raison de l'apparition des symptômes puis traité, et le groupe NIS, qui a été identifié grâce à un dépistage précoce (soit par le NBS, soit en raison du diagnostic d'un frère ou d'une sœur) puis traité. Les patients NIS avaient un meilleur développement moteur, une meilleure qualité de vie et des coûts de la maladie beaucoup plus faibles, notamment en ce qui concerne les coûts médicaux directs et les coûts non médicaux, que les patients ST. Le coût du traitement par un médicament approuvé pour la SMA (Spinraza®, Zolgensma®, ou Evrysdi®) a entraîné des coûts totaux beaucoup plus élevés dans les groupes de patients traités que dans les groupes de patients non traités

Les patients NIS n'étaient pas tous pré-symptomatiques au moment de l'initiation du traitement, ce qui rend cette population légèrement différente de la population décrite dans les études d'efficacité des médicaments, qui sont traités avant l'âge de 42 jours et qui sont strictement non symptomatiques<sup>32</sup>. Pour cette population, le coût indirect est probablement dépendant selon les pays. En effet, ces coûts sont principalement liés au congé parental soutenu par l'État dans le sud de la Belgique pour tout parent qui arrête de travailler pour élever son enfant de moins de trois ans. 64% (n=9) des parents de patients NIS ont déclaré que le diagnostic de leur enfant était une incitation à utiliser ce congé – même si leur enfant demeurait non symptomatique. On s'attend à ce que ce coût diminue après trois ans, lorsque les parents ne pourront plus profiter du congé financé par l'État. Cette hypothèse sera testée lorsque ces enfants auront atteint l'âge de trois ans (actuellement, ils sont âgés de 5 à 35 mois). Cela ne s'applique qu'au groupe NIS, car la plupart des autres patients (ST et SU) âgés de plus de trois ans ne sont pas concernés par ce congé parental.

Les différences de coût total annuel entre les patients des groupes ST et NIS étaient beaucoup plus faibles chez les patients présentant 4 copies que chez les patients présentant 2 ou 3 copies. Les patients porteurs de 4 copies présentent un handicap nettement moins grave, qu'ils soient traités tôt ou non, et la différence due au diagnostic précoce est donc moindre. L'impact positif du traitement précoce sur l'état

de santé des patients porteurs de 2 et 3 copies de SMN2 se traduit également par des économies substantielles.

Le NBS de la SMA dans le sud de la Belgique est remboursé par l'ONE à hauteur de 5 € par enfant (en 2021). Compte tenu de l'incidence observée pendant le programme pilote (1 sur 15 149 nourrissons testés)<sup>32</sup>, nous estimons que le coût de l'identification d'un patient par le NBS plutôt que par les symptômes est de 75 745 € (5€\*15 149). Il s'agit probablement d'une surestimation, car l'identification des patients qui présentent des symptômes implique des coûts supplémentaires pour une consultation en neurologie au minimum et des examens souvent inutiles comme l'EMG ou l'IRM cérébrale. Une étude menée en Italie a indiqué que parmi les patients chez qui on a finalement diagnostiqué une SMA, 12 % avaient subi une IRM, 4,2 % une biopsie musculaire et 39 % un EMG<sup>103</sup>. La même étude rapporte que le parcours diagnostique a duré 1,94 mois ± 1,84 mois (déviatoin standard) chez les patients de type I, 5,28 mois ± 4,68 mois chez les patients de type II, et 16,8 mois ± 18,72 mois chez les patients de type III<sup>103</sup>. Ces longs délais sont conformes à notre population de patients traités, identifiés sur la base des symptômes, et suggèrent également que les coûts du diagnostic en l'absence de NBS sont élevés. Même en considérant un coût conservateur de 75 745 € pour identifier un patient avant les symptômes plutôt qu'après, le coût du dépistage est amorti après deux à six ans en fonction du nombre de copies SMN2, la différence de coût total annuel entre les patients traités, identifiés par le dépistage ou par les symptômes, étant de 92 306 €, 53 738 € et 12 833 €, pour les patients ayant respectivement quatre, trois et deux copies. Si l'on considère une espérance de vie de plus de 60 ans, étant donné que l'espérance de vie n'est pas considérablement différente chez les patients atteints de SMA2 ou SMA3 que dans la population générale<sup>6</sup>, le NBS est clairement coût-efficace.

Les coûts médicaux annuels des patients non traités (50 798 €, 24 230 € et 2 325 € pour les sujets présentant respectivement deux, trois ou quatre copies de SMN2) rapportés dans le sud de la Belgique sont assez similaires aux coûts rapportés par d'autres analyses dans des pays européens (France, Royaume-Uni<sup>74</sup> ; Espagne (9,24) ; Allemagne<sup>53</sup>), qui varient de 3 809 € à 47 793 €. Les coûts médicaux (à l'exclusion du coût du traitement) aux États-Unis<sup>71,72,75</sup> et en Australie<sup>100</sup> étaient beaucoup plus élevés, en particulier pour les patients atteints de SMA1 (5 178 773 €), qui peuvent

être grossièrement considérés comme des patients porteurs de deux copies de *SMN2* pour la comparaison avec la présente étude. Pour les patients symptomatiques porteurs de deux ou trois copies de *SMN2*, les coûts médicaux (à l'exclusion du coût du traitement) étaient inférieurs chez les patients traités (20 218 € et 6 171 €, respectivement), ce qui est conforme aux rapports précédents (25). Ces données démontrent l'impact positif des traitements. Néanmoins, les coûts prohibitifs des traitements entraînent un coût global beaucoup plus élevé chez les patients traités par rapport aux patients non traités, quelle que soit la manière dont ils ont été identifiés.

Nos données de qualité de vie sur le PedsQL GCS et le NMM sont très comparables aux études précédentes <sup>105</sup>. En revanche, les scores d'utilité EQ-5D-3L rapportés par López-Bastida et al. <sup>104</sup> étaient beaucoup plus faibles (moyenne de 0,16, écart-type 0,44, max 1) que ce que nous avons observé avec l'échelle EQ-5D pour les patients ST et SU porteurs de deux ou trois copies de *SMN2* (entre 0,34 et 0,45). Cela pourrait être dû, au moins en partie, à une différence dans les populations étudiées : Parmi les patients qui ont répondu à l'EQ-5D dans notre étude, 10, 58 et 32 % des sujets ont été classés respectivement comme SMA de types 1, 2 et 3, alors que la répartition était de 10%, 74% et 16 % dans l'analyse de López-Bastida et al. Ainsi, l'étude précédente incluait moins de patients présentant un phénotype plus léger. Une étude récente qui a calculé le rapport coût-efficacité de la NBS dans la SMA en Australie <sup>100</sup> a classé les scores d'utilité des patients atteints de SMA en fonction des capacités motrices affectées de -0,20 à 0,64. L'étude australienne a révélé un coût moindre de la maladie et une meilleure qualité de vie chez les patients pré-symptomatiques, ce qui concorde avec notre conclusion selon laquelle la NBS a une valeur économique.

Notre étude souffre de plusieurs limitations. Premièrement, la cohorte de patients atteints NIS était de petite taille. La taille de cette population est, bien sûr, limitée par la nouveauté du NBS. Le sud de la Belgique a été l'une des premières régions à réaliser le NBS et à traiter les patients immédiatement. Une deuxième limite est que les patients NIS sont beaucoup plus jeunes que les autres patients de l'étude, ce qui est à nouveau lié à la nouveauté du NBS. Cela a un impact direct sur les données de la qualité de vie, car peu de questionnaires sont valides avant l'âge de deux ans (sauf pour l'impact familial PedsQL) et sont remplis par les parents avant l'âge de six ans. Nous pensons que cela introduit un biais négatif sur l'évolution des patients atteints

NIS, car les parents de très jeunes enfants ont tendance à qualifier de sévère l'impact familial de la maladie, même si l'enfant ne présente aucun symptôme. Cela est probablement dû à la crainte que la maladie ne s'aggrave. Pour cette raison, la comparaison des données de qualité de vie entre les groupes doit être interprétée avec prudence. En outre, les critères d'inclusion et d'exclusion des populations des deux études étaient différents : par exemple, l'étude NatHis-SMA n'a recueilli des données que sur les patients âgés de plus de deux ans qui étaient capables de maintenir une position assise dans leur fauteuil roulant pendant trois heures, et aucun critère d'exclusion similaire n'a été adopté dans l'autre étude. Cela pourrait conduire à un biais en faveur d'un meilleur état général chez les patients non traités. Une troisième limite réside dans la fiabilité de l'estimation des coûts indirects. Par exemple, les coûts indirects sont probablement surestimés pour les sujets NIS en raison du soutien gouvernemental d'une interruption de carrière pour les parents. Une autre limite pourrait être l'utilisation des tableaux EQ-5D des adultes pour analyser les réponses des enfants. Cela peut avoir limité la précision des réponses. Enfin, la qualité de vie et les coûts n'ont été rapportés qu'à un seul moment dans cette étude. La collecte de données longitudinales est en cours et fournira des informations pertinentes pour évaluer si la qualité de vie et les coûts évoluent dans le temps. Une dernière limite pourrait être que les coûts sont collectés dans un seul pays européen. D'autres données recueillies dans d'autres pays de l'Union Européenne (UE) et hors de l'UE sont nécessaires pour généraliser cette conclusion.

En conclusion, cette étude a montré que les coûts globaux varient considérablement entre les patients atteints de SMA traités et non traités. Si l'on ne prend pas en compte les coûts de traitement, les patients non identifiés par leurs symptômes avaient un meilleur développement moteur et des coûts directs médicaux et non médicaux plus faibles que les patients non traités ou les patients qui ont commencé le traitement après la présentation des symptômes. Cette étude suggère clairement l'impact positif du NBS sur les coûts liés à la maladie. En outre, nos données suggèrent que si un traitement est disponible, l'identification précoce des patients permet de réaliser des économies importantes à court terme. Un suivi plus long et des cohortes plus importantes sont nécessaires pour confirmer la rentabilité à long terme du NBS.

### C) L'analyse médico-économique

Les données ci-dessous sont des résultats préliminaires de l'étude de coût-efficacité du NBS de la SMA. Nous ne présenterons donc ici que la méthodologie utilisée et les résultats de base, assortis des résultats utilisant 4 autres scénarios. Ce travail sera complété pour aboutir à un article complet dans les prochaines semaines.

À notre connaissance, seules trois évaluations économiques de la NBS SMA ont été réalisées <sup>100,106,107</sup>, suggérant que la SMA traitée après NBS améliore la qualité et la durée de vie des nourrissons atteints de SMA et représente une option très rentable du point de vue du payeur. Ces études étaient cependant principalement basées sur des modèles de simulation et non sur des données réelles de la NBS SMA.

Nous avons donc souhaité évaluer le rapport coût-efficacité du NBS de la SMA en utilisant les données réelles belges.

#### a) Objectifs

L'objectif est d'évaluer le coût supplémentaire du dépistage en le mettant en relation avec les QALYs gagnées – les années des vie ajustée par la qualité. La *figure 31* représente l'estimation de la valeur médico-économique du NBS. Il s'agit d'estimer le ratio ICER, c'est-à-dire le coût supplémentaire par année de vie gagné par rapport à l'absence de NBS et la découverte de la maladie par les symptômes. Plus l'ICER est faible, plus l'intervention est considérée rentable. Une intervention, ici le dépistage néonatal, est généralement adoptée par les autorités de santé quand l'ICER est inférieur au coût qu'il est considéré acceptable de payer par année de vie gagnée en bonne santé. L'acceptabilité de l'ICER est variable selon les pays et n'est pas toujours fixé, mais il est généralement entendu qu'il s'agit de deux fois le produit intérieur brut du pays (PIB).

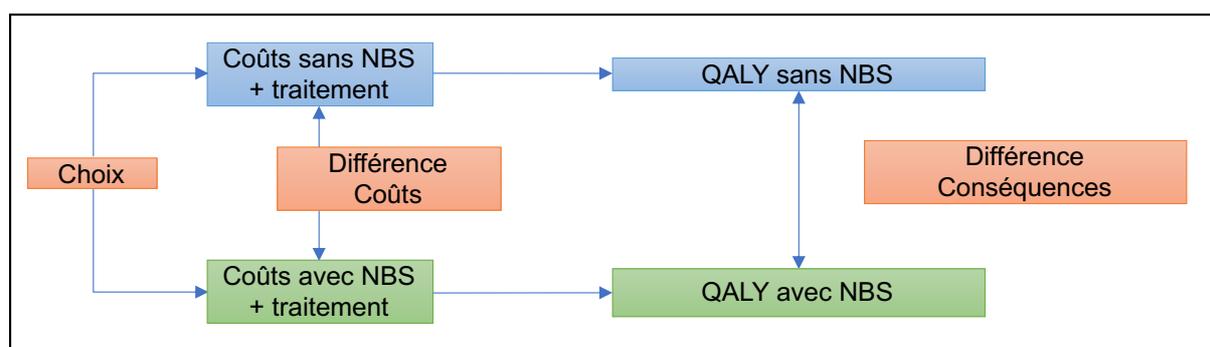


Figure 31 : Schéma de l'estimation de la valeur médico-économique du NBS

## *b) Méthodes*

Un modèle économique a été utilisé pour comparer les coûts et les résultats (exprimés en QALY) de deux stratégies : les patients présentant une SMA identifiés par leurs symptômes, et les patients présentant une SMA identifiés par le NBS. La première stratégie est liée à l'absence de dépistage. Dans ce cas, les enfants sont traités après l'apparition des symptômes. La seconde stratégie prend en compte la spécificité des enfants traités précocement, après avoir été identifiés par le NBS ou grâce à leur fratrie. Pour construire le modèle économique, des données en vie réelle issues de l'étude observationnelle à Liège ont été collectées entre 2018 et 2022 pour 43 patients atteints de SMA traités avec un médicament de fond après un diagnostic clinique avec apparition des symptômes, et 12 patients traités précocement après un diagnostic par NBS ou par la fratrie.

La structure du modèle, les données d'entrée, les paramètres du modèle et le type d'analyses sont décrits en détail dans cette section.

### Structure du modèle

Un modèle de Markov précédemment validé et utilisé par l'Institute for Clinical and Economic Review pour analyser le rapport coût-efficacité du Spinraza® et du Zolgensma® pour la SMA aux Etats-Unis <sup>30,108</sup>, a été adapté pour estimer le rapport coût-efficacité du traitement après NBS de la SMA par rapport au traitement sans NBS avec un horizon à vie, une durée de cycle d'un mois, et un point de vue du payeur belge. Le modèle a été construit à l'aide de Microsoft® Office Excel 2022.

Le modèle de Markov utilisant un cycle de vie mensuel dépendait de trois éléments :

- Les étapes de la fonction motrice atteintes,
- La nécessité d'une ventilation permanente,
- Le temps jusqu'au décès.

Les étapes de la fonction motrice comprenaient la position assise et la marche. Les différents états de santé possibles étaient la ventilation permanente, la station non-assise (non-sitter), la station assise (sitter), la marche (walker) et le décès. A chaque état de santé était attribué une valeur d'utilité et le coût des soins reçus pendant la période. La transition ou non vers un autre état de santé était notifiée.

Le modèle se composait de deux parties :

(1) Un modèle à court terme (jusqu'à 30 mois) utilisant les données réelles de l'étude à Liège. Les patients ont tous commencé par le stade non-assis, et l'âge d'acquisition de la position assise ou debout a été indiqué pour chaque patient individuellement.

(2) Un modèle d'extrapolation à long terme. Le risque de mortalité à long terme a été modélisé sur la base d'avis d'experts. Le modèle à long terme implique une extrapolation des étapes motrices, de la ventilation permanente et de la mortalité, cette dernière étant supposée être conditionnelle aux états de santé. Le risque de mortalité à long terme associé à chaque état de santé a été modélisé en ajustant des courbes de survie aux données estimées par un spécialiste de la maladie pour chaque état de santé. Les étapes de la fonction motrice atteintes à la fin du suivi des patients ont été supposées maintenues jusqu'au décès.

La mortalité pour les walkers et les sitters a été estimée identique à celle de la population générale, tandis que pour les non-sitters, elle a été fixée à 20 ans. La mortalité de la population générale belge est directement utilisée comme probabilité mensuelle de décès <sup>109</sup>. De plus amples explications sur le modèle peuvent être trouvées dans Thokala et al <sup>108</sup>.

Conformément à la directive belge sur l'évaluation économique, un taux d'actualisation de 3% pour les coûts et de 1,5% pour les valeurs d'utilité a été utilisé <sup>27</sup>.

## Entrées du modèle

### Distributions des patients

Les données sur les étapes de la fonction motrice, la ventilation permanente et la mortalité à différents moments ont été extraites des études d'observation à Liège. Il y avait deux populations distinctes :

- (1) Les patients SMA identifiés par leurs symptômes, traités tardivement (au moins après 2,5 mois) (= Post, n=43).
- (2) Les patients atteints de SMA identifiés par le NBS ou par leurs fratrie, traités précocement (=NIS : Non identifiés par les symptômes, n=12) Nous avons conservé les données des patients NIS uniquement s'ils avaient atteint l'âge de 18 mois, afin d'observer s'ils avaient atteint le niveau moteur maximum (la marche).

Aucun des patients n'était sous ventilation permanente.

La répartition des patients dans chacune des catégories (non-sitter, sitter, walker) au cours des trente premiers mois est présentée dans le *tableau 3K*. Le *tableau 3L* reprend les caractéristiques des patients à la fin de l'étude.

Mois	NIS			Post		
	Non-sitter	Sitter	Walker	Non-sitter	Sitter	Walker
0	12	0	0	43	0	0
1	12	0	0	43	0	0
2	12	0	0	43	0	0
3	12	0	0	43	0	0
4	12	0	0	43	0	0
5	7	5	0	43	0	0
6	0	12	0	37	6	0
7	0	12	0	33	10	0
8	0	12	0	23	20	0
9	0	12	0	19	24	0
10	0	12	0	15	28	0
11	0	10	2	15	26	2
12	0	7	5	15	24	4
13	0	4	8	15	21	7
14	0	4	8	15	20	8
15	0	3	9	15	19	9
16	0	2	10	14	20	9
17	0	1	11	12	22	9
18	0	1	11	12	22	9
19	0	1	11	12	22	9
20	0	1	11	12	22	9
21	0	1	1	12	22	9
22	0	1	11	12	22	9
23	0	1	11	12	22	9
24	0	1	11	12	22	9
25	0	1	11	12	22	9
26	0	1	11	12	22	9
27	0	1	11	12	22	9
28	0	1	11	12	22	9
29	0	0	12	12	22	9
30	0	0	12	12	22	9

*Tableau 3K : Évolution des patients dans le modèle à court terme*

		NIS	Post			
		Walker	Non-sitter	Sitter	Walker	Total
Caractéristique	Nombre de patients	12	12	22	9	43
	Âge médian (en année)	2.65 (1.5-3.8)	4.1 (0.75-20)	6 (2-58)	25 (3.5-52)	
Traitement	Spinraza®	6 (42%)	10	14	7	31 (72%)
	Zolgensma®	4 (29%)	1	1	0	2 (5%)
	Evrysdi®	4 (29%)	1	7	2	10 (23%)

Tableau 3L : Caractéristiques des patients à la fin de l'étude

### Valeurs d'utilité et coûts

Pour les valeurs d'utilités et les coûts, nous avons considéré que 40% des patients NIS ayant 2 copies – soit 16% des patients NIS – évolueraient avec un phénotype similaire aux patients SMA3. Nous avons donc utilisé les coûts et les données d'utilités des patients NIS pour 84% d'entre eux et en complétant les 16% restant avec la médiane des données des patients SMA3 (qui étaient walkers symptomatiques).

### Données sur les utilités

Les utilités ont été dérivées de l'HUI2. Les valeurs d'utilité ont été estimées à 0,32, 0,51 et 0,78 pour les patients sans NBS, respectivement non-sitter, sitters et walkers, et à 0,965 pour les patients NIS.

### Données sur les coûts

Dans l'analyse du cas de base, la perspective des soins de santé a été sélectionnée conformément à la directive belge sur l'évaluation économique et comprend les coûts d'hospitalisation, de consultation, de traitement, d'administration du traitement et les coûts du NBS. Une analyse de sensibilité a été menée du point de vue sociétal, incluant les coûts non médicaux, la perte de revenu de la famille, ainsi que l'impact sur la qualité de vie des aidants.

Pour tous les coûts, nous avons utilisé des données provenant de questionnaires remplis par les patients ou leurs aidants mais aussi d'autres sources :

1) Les coûts fournis par la sécurité sociale belge : les coûts de consultation des pédiatres, neuropédiatres, neurologues, pneumologues, médecins de réadaptation, orthopédistes, etc. Les frais de consultations de kinésithérapie et les forfaits pour les conventions respiratoires en fonction du type de ventilation ont été aussi recueillis.

2) Les médecins qui suivent les patients : évaluation motrice, évolution de la maladie, estimation du nombre de consultations nécessaires en fonction de la prise en charge spécifique des patients, mais aussi simulation de l'évolution des patients. Le dossier médical du patient a pu être consulté.

3) Le service financier de l'hôpital, qui a pu nous fournir les coûts individuels des patients.

Le *tableau 3M* reprend l'ensemble des coûts et des utilités collectés pour l'étude auprès de notre population.

		NIS	Post		
		Walker	Non-sitter	Sitter	Walker
Coûts par mois	Coûts des soins de santé	243	2 769	1 094	727
	Coûts non-médicaux	133	532	567	833
	Perte de revenu des aidants	159	1 936	284	248
Utilité	HUI patients	0,97	0,32	0,51	0,78
	Utilités des aidants	0,68	0,56	0,56	0,65

*Tableau 3M : Médiane des coûts et des utilités collectés*

Les coûts des traitements médicamenteux comprennent le coût officiel du traitement lui-même, le coût de l'hospitalisation pour l'administration du traitement, et la consultation médicale directement liée à la délivrance du traitement (voir *tableau 3N*). Dans notre population, les patients ont utilisé un des trois traitements disponibles : Spinraza®, Zolgensma® ou Evrysdi®. Nous avons pris le pourcentage de patients traités dans chaque catégorie par chaque traitement et l'avons multiplié par le coût de ces traitements respectifs. La proportion d'utilisation de chaque traitement n'était pas identique entre les populations. Par exemple, les patients NBS, plus jeunes, avaient plus de chance d'utiliser le Zolgensma®, dont l'autorisation de mise sur le marché est conditionnée par le poids du patient. Il faut noter que la fréquence d'administration est différente pour chaque traitement. Par ailleurs, certains patients ont eu leur traitement dans le cadre d'un essai clinique ou d'un usage compassionnel, et ont donc reçu le

traitement gratuitement. Cependant, nous avons donné ici les prix des traitements comme s'ils étaient payants.

	Coût du traitement	Coût d'administration (hospitalisation / consultation/ examens)
Spinraza®	88,300 (par injection : *6 la première année, et *3 les années suivantes)	255 / injection
Zolgensma®	1,873,000 (une injection unique)	2989 / injection
Evrysdi®	289,000 (par an)	408 / an

Tableau 3N : Coût des traitements

L'ONE supporte un coût lié à la mise en place et au fonctionnement du NBS, ainsi qu'à la réalisation des tests. Afin d'évaluer un coût par patient dépisté, nous avons divisé le nombre d'enfants dépistés par le nombre d'enfants identifiés pour savoir combien d'enfants doivent être dépistés pour en identifier un (nous avons retenu l'incidence réelle, retrouvée dans notre étude pilote, soit 1 pour 13 333). Le coût du test étant de 5€ par enfant dépisté, cela représente un coût de 66 667€ pour pouvoir identifier un enfant.

### c) Résultats

Les coûts différentiels et les QALYs ont été comparés pour calculer les ICER des patients Post et des patients NIS.

#### Cas de base

Le *tableau 30* présente les coûts totaux et différentiels et les QALY pour un patient atteint de SMA selon s'il a été identifié par NBS et reçu un traitement précoce plutôt qu'un traitement commencé après l'apparition des symptômes, évalués par des simulations de cohortes de Markov sur toute une vie.

	Coût des traitements	Coûts des soins de santé sans traitement	Coût du screening	Coûts totaux	QALYs	Coût/QALY Gagné
NIS	6 661 517	129 877	66 667	6 858 061	40,95	5 820
Post	6 383 240	354 879		6 738 120	20,34	

Tableau 30 : Cas de base

Dans le cas de base, si le gain de QALY est très important pour les patients NIS, les coûts totaux sont légèrement supérieurs pour les patients NIS. En effet cette population ayant une espérance de vie plus importante et la majorité d'entre eux recevant du Spinraza®, les coûts de traitements sont supérieurs et dépassent les coûts de traitements des patients Post, alors même que les coûts de soins de santé hors traitement diminuent de près de deux tiers. L'ICER est nettement favorable à l'intervention du NBS, avec un coût par QALY gagné de 5 820€.

Nous avons ensuite comparé et testé 5 scénarios différents dont les résultats sont présentés dans le *tableau 3Q* :

- (1) Avec les données du monde réel collectées lors de notre étude dans une perspective des soins de santé (cas de base précité ci-dessus) ;
- (2) Avec les données du monde réel, dans une perspective sociétale ;
- (3) Avec les données du monde réel, dans une perspective sociétale et en incluant l'impact sur les aidants ;
- (4) En effectuant une distribution des traitements selon les choix préférentiels des parents (explication ci-dessous);
- (5) En effectuant la même distribution des traitements pour les patients NIS et Post.

Pour le scénario 4, le choix des parents pour le traitement des enfants NIS a été effectué en se basant sur le travail récent de Deng et al <sup>110</sup> qui ont recueilli les avis de 18 parents dont l'enfant avait été diagnostiqué avec une SMA à la suite du NBS. Treize parents sur 18 ont choisi le Zolgensma®, 2 sur 18 ont choisi Evrysdi®, 1 sur 18 a choisi le Spinraza®, et 2 sur 18 n'ont pas reçu de traitement. Nous avons considéré qu'en Belgique l'ensemble des patients seraient traités, même s'ils avaient 4 copies de SMN2. Nous avons donc réparti ces deux derniers patients avec ceux ayant choisi Evrysdi®. Dans ce scénario, les patients Post ont gardé le pourcentage de traitement que nous avons rencontré dans notre étude.

La répartition des traitements dans chaque scénario dans la population NIS et Post est décrite dans le *tableau 3P*.

Scénario	Patients	Spinraza®	Zolgensma®	Evrysdi®
Scénario 1, 2, 3	NIS	43 %	28,5 %	28,5 %
	Post	72 %	5 %	23 %
Scénario 4	NIS	5,6 %	72,2 %	22,2 %
	Post	72 %	5 %	23 %
Scénario 5	NIS /Post	43 %	28,5 %	28,5 %

Tableau 3P : Répartition des traitements dans la population NIS et Post dans chaque scénario

Scénarios testés	Coût total NIS	Coût total Post	Coût/QALY gagné
(1) monde réel	6 858 061	6 738 120	5 820
(2) perspective sociétale	6 905 202	6 919 659	-702
(3) perspective sociétale + impact parents	6 973 382	7 047 735	-2 703
(4) traitements selon choix parents	3 972 948	6 738 120	-134 179
(5) traitements identiques NIS / Post	6,858,061	5 667 953	57 749

Tableau 3Q : Résultats des coûts et coût/QALY pour les populations NIS et Post avec différents scénarios testés.

De manière intéressante, dans la perspective sociétale avec et sans l'impact des aidants, le NIS est associé à un QALY plus élevé pour un coût total inférieur, suggérant que le NIS est dominant. De même, en supposant un traitement correspondant aux choix des parents pour les patients NIS, un gain très élevé en termes de coût est mis en avant.

Des analyses de sensibilité doivent encore être menées, et d'autres scénarios peuvent être testés (en changeant l'espérance de vie, l'incidence de la SMA retrouvée et donc le coût du screening...), mais nous pouvons déjà observer que les résultats du coût-efficacité du NBS sont fortement affectés par le choix des traitements et leurs coûts.

En conclusion, nos résultats préliminaires montrent que le NBS est associé à un gain de QALY conséquent et pour un coût par QALY gagné favorable (5 820€), €. De plus, dans une perspective sociétale et lorsque les traitements sont basés sur les préférences, le NBS devient dominant (coût inférieur pour QALY supérieur).

Dans ce chapitre nous avons constaté que les coûts individuels et la qualité de vie des patients étaient meilleurs quand les enfants avaient bénéficié d'un dépistage à la naissance par rapport à un traitement tardif, mais également que le NBS de la SMA était associé à davantage de QALY par rapport à la SMA traitée sans NBS et pour un coût par QALY gagné favorable (5 820 €), ce qui conduit à l'intérêt économique du NBS de la SMA.

## Chapitre III – 4. Et si on regardait plus loin : étendre le dépistage de la SMA dans le monde et vers d'autres maladies

A présent ouvrons le sujet et observons comment étendre ce dépistage. D'une part l'étendre de façon géographique : Observer comment ce dépistage de la SMA est mis en place dans d'autres pays, avec quelle organisation, quelles modalités et quels pourraient être les freins à cette extension. Et d'autre part étudier si ce dépistage existe dans d'autres maladies neuromusculaires et s'interroger sur l'opportunité de prendre le NBS de la SMA comme modèle pour d'autres maladies.

### A) Dans le monde

Dès le début du projet pilote, nous avons organisé un ENMC (European Neuro Muscular Center) qui est un workshop compétitif ayant pour objectif d'encourager et de faciliter la communication et la collaboration dans le domaine de la recherche neuromusculaire, dans le but d'améliorer le diagnostic et le pronostic, de trouver des traitements efficaces et d'optimiser les normes de soins afin d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladies neuromusculaires. Des spécialistes du sujet se sont donc interrogés un week-end entier sur le NBS de la SMA et ses différentes implications. Un article résumant ces travaux a pu voir le jour :

- **Dangouloff T**, Burghes A, Tizzano EF, Servais L. 244th ENMC International Workshop: Newborn screening in Spinal Muscular Atrophy May 10-12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2019.<sup>34</sup>

Cet article a été ici traduit en français, mais n'est pas retranscrit dans son ensemble.

La version intégrale de cet article se trouve en **annexe XI**.

Nous ne reporterons ici que les données concernant les programmes de dépistages néonataux en cours dans les différents pays (en excluant l'exemple Belge, suffisamment détaillé précédemment), les alternatives au NBS et le point de vue des parents.

### a) Les travaux de l'ENMC

#### Les programmes de dépistage

Les programmes des États-Unis et de plusieurs pays européens ont été discutés, dans le but de comparer les coûts, l'organisation, l'attitude vis-à-vis du consentement éclairé et les techniques (*Tableau 3R*).

	Germany	Italy	Belgium	Spain
Type of consent	Information of the parents, additional Informed consent	Consent (information during pregnancy, flyer, social media camping, consent signature)	No consent (as for other NBS), informed consent for confirming	Proposal of Information flyer, informed consent for confirming positive cases
Type of assay	Real-time PCR	Real-time PCR (dedicated DBS)	Real time PCR + MLPA for positive cases	Real-time PCR coupled with severe combined immunodeficiency +MLPA for positive cases
Multi-site or single site test	Central for Bavaria	1 central lab	1 central lab	1 central lab
Budget per infant screened	Non-available	2.35–3.35 euros	2.5 euros/sample + tech	
Starting date	15/01/2018	15/03/2019	05/03/2018	Not yet
Expected births per year (pilot duration)	150,000/year (3 years)	70–80,000/ years (2 years)	60,000/year (3 years)	60–70,000/year
Number of patients screened so far	178,000	>7000	42,000	0
Number of positives cases	25 (1/7100)	0	6 (1/7000)	0
Treatment	2 and 3 copies	2 and 3 copies	2, 3 and 4 copies	
Number of copies per patients	11 with 2 copies, 5 with 3 copies, 9 with 4 copies	/	2 with 2 copies 2 with 3 copies 2 with 4 copies	

*Tableau 3R : Programme en cours du NBS de la SMA en Europe*

#### Aux États-Unis

Arthur Burghes a donné un aperçu général de la situation du NBS pour la SMA aux États-Unis. Un certain nombre d'États ont commencé le NBS pour la SMA, par exemple le Minnesota, l'Indiana, l'Utah et d'autres états ont une législation rendant ce dépistage obligatoire, alors que certains états comme l'Ohio le mettent en œuvre dans des études pilotes. Un certain nombre de ces États utilisent le test qPCR pour détecter la perte de l'exon 7 de *SMN1*. Ce test a été développé pour être utilisé en combinaison avec le test de détection de l'immunodéficience combinée sévère (le SCID) (le test TREC), qui est également un test basé sur l'ADN. Cela permet une mise en œuvre rapide et peu coûteuse du test, étant donné que tous les États procèdent au dépistage du SCID. Dans le cas de New York <sup>25</sup>, l'absence de *SMN1* est d'abord déterminée, puis le nombre de copies de *SMN2* est questionné en même temps que les tests de confirmation. L'objectif est de communiquer rapidement les résultats au médecin afin de permettre un traitement rapide. À ce jour, il n'y a pas de données disponibles sur le nombre de bébés dépistés ou le nombre de patients identifiés.

#### En Italie

Francesco Danilo Tiziano a décrit le statut du NBS italien pour la SMA. Le projet pilote qui est en cours en Italie a été conçu comme une étude épidémiologique dans le but d'établir l'incidence de la SMA dans deux régions : le Lazio et la Toscane. Le consentement éclairé est requis. En raison de la durée de l'étude (deux ans) et du nombre limité de patients estimé (environ 20), aucune analyse formelle de l'efficacité du traitement n'est prévue. Le projet pilote est aligné sur le NBS métabolique étendu qui est obligatoire par la loi, et exploite la même infrastructure pour la gestion des échantillons. Contrairement à l'organisation américaine et belge, une tache de sang séché dédiée est utilisée pour la SMA. Les tests de diagnostic sont centralisés dans un seul centre, l'Université catholique de Rome. Le test génétique est réalisé à l'aide d'un test interne basé sur la qPCR. Les échantillons positifs sont confirmés par une seconde extraction d'ADN à partir du même Guthrie. Par la suite, la famille est invitée à une consultation génétique pour expliquer la maladie, le pronostic et les possibilités thérapeutiques. À cette occasion, un échantillon de sang est prélevé sur l'enfant, et un rendez-vous est pris pour le nouveau-né dans un centre neuromusculaire. Un rapport officiel, qui comprend le nombre de copies *SMN2*, est fourni à la famille afin d'obtenir le remboursement du traitement par le système national de santé. Le projet pilote a débuté dans le centre unique pour la phase exploratoire le 15 mars 2019 : à ce jour, plus de 7000 nouveau-nés ont été dépistés, et aucun patient n'a été signalé. Le dépistage a été étendu à tous les centres de dépistage en juillet.

#### En Allemagne

Wolfgang Müller-Felber a rendu compte du projet pilote allemand basé sur la PCR d'échantillons de DBS <sup>91</sup>. Depuis janvier 2018, le projet, qui se poursuit dans trois centres du sud et de l'ouest de l'Allemagne (Munich, Essen et Münster) et qui a été lancé en tant que projet de collaboration avec la Fondation pour la cystinose, a permis de dépister 178 000 nouveau-nés jusqu'à la fin mars 2019. Vingt-cinq enfants présentant des mutations homozygotes dans le gène *SMN1* ont été identifiés pour une incidence de 1 sur 7 120. Seize enfants (64%) avaient deux ou trois copies de *SMN2*, et les autres quatre copies et plus. Un traitement a été proposé à tous les enfants ayant deux ou trois copies de *SMN2*. Chez douze enfants, le traitement par Spinraza® a été commencé immédiatement après la confirmation du diagnostic. Tous les enfants

sont soumis à des tests cliniques et kinésithérapiques réguliers. Les scores HINE-2 et CHOP-INTEND montrent un développement presque normal chez tous les enfants qui ont commencé le traitement avant l'apparition des symptômes. Chez un enfant ayant quatre copies de *SMN2*, les symptômes sont apparus à l'âge de dix mois. La NBS a été bien acceptée par les parents. Le projet sera poursuivi jusqu'à ce que le NBS fasse partie du programme général de NBS en Allemagne.

#### En Espagne

Eduardo Tizzano a présenté une proposition pour un projet NBS en Catalogne. Parmi les différents programmes de NBS en Espagne, il existe une grande hétérogénéité dans les dix-sept régions autonomes qui sont responsables de la mise en œuvre du nouveau programme, avec un dépistage de sept à trente maladies selon la région. La Catalogne compte environ 7 500 000 habitants et entre 60 000 et 70 000 naissances par an. Le dépistage du NBS en Catalogne a commencé en 1968 et comprend 24 maladies. La Catalogne a été la première région d'Europe à inclure le SCID auquel le NBS de la SMA pourrait être couplé. Les directives initiales pour mener un projet pilote sont en cours d'examen par les autorités sanitaires responsables du programme régional de NBS. La proposition est de réaliser initialement le dépistage de la SMA par le biais du processus global du NBS, et l'analyse sera effectuée de manière centralisée. Un dépliant sur l'objectif de cette étude pilote sera inclus dans les informations initiales données aux familles lors de la collecte de sang, et les familles pourront choisir de ne pas participer. Le consentement éclairé sera recueilli au moment de la confirmation du diagnostic, qui sera effectuée dans le CRMN. La communication du diagnostic est considérée comme une question cruciale dans le projet et devrait être assurée par une équipe d'experts composée de conseillers en génétique et de neuropédiatres avec un soutien psychologique pour la prise de décision.

#### Projets débutés dans le reste de l'Europe

Kacper Rucinski a décrit les efforts en cours pour lancer des projets pilotes de NBS SMA en Europe centrale et orientale. Les projets pilotes en Hongrie et en Pologne ont été décrits. Le projet polonais vise à dépister 120 000 nouveau-nés sur deux ans et est à un stade de planification plus avancé que le programme hongrois.

### Les alternatives au dépistage néonatal

Eduardo Tizzano a présenté le concept de dépistage des porteurs comme une alternative au NBS. Le NBS est considéré comme une approche initiale raisonnable pour prévenir et modifier la trajectoire de la SMA. Cependant, on envisage à l'avenir de consolider les programmes de dépistage des porteurs dans la population pour la prévention primaire de la SMA <sup>111</sup>. Le résultat final sera une diminution de l'incidence et de la prévalence de la maladie avec un impact positif potentiel sur le système de santé compte tenu du poids de la maladie et du coût élevé des nouveaux traitements. Le dépistage des porteurs de la SMA peut être déclenché par des antécédents familiaux de SMA ou faire partie d'un programme de dépistage général. Ces programmes peuvent être spécifiques à la SMA, comme le sont les dépistages basés sur la géographie ou la population effectués pour les porteurs d'affections récessives qui sont observées dans des endroits ou des groupes ethniques limités (par exemple mucoviscidose <sup>112,113</sup>, thalassémie <sup>114</sup>), ou dans le cadre de panels génétiques élargis de séquençage de nouvelle génération pour le dépistage des porteurs qui sont proposés pour plusieurs affections autosomiques récessives. Ce type de dépistage est effectué chez les donneurs potentiels de gamètes dans certaines cliniques de fertilité et de reproduction <sup>115</sup>.

Les parents des patients atteints de SMA ne sont pas toujours porteurs car une petite proportion de patients présente des variantes pathogènes survenues de novo ou résultant d'un mosaïcisme germinale/somatique <sup>116</sup>. Ainsi, même un programme universel de dépistage des porteurs ne fera pas disparaître la SMA. La détection des porteurs de SMA doit être une méthode quantitative qui détecte une copie de *SMN1* chez les porteurs classiques 1/0. Une petite proportion de porteurs a deux copies de *SMN1* sur une allèle et aucune sur l'autre allèle (porteurs 2/0). Les méthodes actuelles de diagnostic basées sur le dosage du *SMN1* ne permettent pas de distinguer les non-porteurs 1/1 des porteurs 2/0 lorsqu'un individu présente deux copies du gène *SMN1*.

Les participants s'accordent à dire que les programmes de NBS et de dépistage des porteurs sont deux approches complémentaires de la prévention de la SMA. Le dépistage des porteurs par séquençage de nouvelle génération a le potentiel de détecter les mutations ponctuelles de *SMN1* qui sont faussement négatives dans les programmes de NBS. En revanche, un programme de dépistage des porteurs ne couvrira pas de manière homogène et universelle l'ensemble de la population, les

porteurs 2/0, les mutations de novo ainsi que la filiation non biologique apporteront des cas qui seraient détectés par le NBS universel.

### Le point de vue des parents

Philip Young a présenté des données sur les opinions de la population générale et de la communauté SMA sur le NBS au Royaume-Uni. Ce projet a été coordonné par le Dr Felicity Boardman <sup>117</sup> (Warwick Medical School) dans le cadre du projet Imagining Futures et a été mené avant la disponibilité de médicaments innovants. Cette étude à modèle mixte comprenait des analyses qualitatives (entretiens avec les membres de la communauté SMA) et quantitatives (enquêtes). Même en l'absence de traitement modificateur de la maladie, la majorité des participants étaient favorables au NBS (70 % pour la communauté SMA ; 84 % pour la population générale). Les raisons les plus fréquemment citées étaient les suivantes : (1) cela augmenterait le soutien aux enfants et aux familles ; (2) cela faciliterait l'inscription aux essais cliniques ; et (3) cela permettrait aux parents de prendre des décisions éclairées concernant les futures grossesses. Enfin, les données ont mis en évidence que les participants estimaient que le diagnostic de la SMA chez les nouveau-nés était important, même si le type de SMA ne pouvait être déterminé de manière définitive et même en l'absence de traitement efficace.

Mencia de Lemus a souligné que le NBS est un outil qui peut aider à fournir à la communauté SMA les meilleures options disponibles pour faire face à leur maladie. Il est de plus en plus évident que plus les patients atteints de SMA sont traités tôt, meilleur est le pronostic. La SMA est une maladie mortelle ou, à tout le moins, très handicapante qui, si elle n'est pas traitée, conduit à un déclin inévitable et constant, et tous les efforts possibles pour changer cette voie doivent être poursuivis. Il a été souligné que le NBS ne doit pas être considéré comme un moyen de limiter les médicaments innovants aux seuls patients pré-symptomatiques. Les données issues du NBS ne doivent pas empêcher les patients symptomatiques d'accéder à la thérapie. Laetitia Ouillade a donné un aperçu de la situation en France, où le Spinraza® est désormais remboursé pour tous les patients. Elle a souligné l'importance de la communication médicale lors du processus de diagnostic, qui est encore plus importante dans le contexte d'un NBS, car l'absence de signes cliniques peut rendre le diagnostic difficile à accepter pour les parents. Elle a insisté sur le suivi standardisé

des patients ayant quatre copies de *SMN2* si aucun traitement n'est proposé. Dans tous les cas, le médecin doit présenter et expliquer les différents traitements approuvés et expérimentaux, en mettant clairement en balance les attentes et les effets à long terme inconnus, et donner aux parents le temps de faire un choix.

Olga Germanenko a expliqué que les familles d'enfants atteints de SMA ont aujourd'hui des attentes élevées quant aux résultats du traitement qui dépassent parfois l'effet réel du traitement. Il est donc très important de communiquer le diagnostic et les options de traitement, les résultats possibles et les limites des traitements, ainsi que l'importance d'un suivi à vie. La communication dans le processus de dépistage par NBS a un impact élevé et doit être claire et transparente et refléter le niveau actuel de compréhension de la SMA et l'effet attendu des traitements potentiels.

Bien que le NBS pour la SMA ne soit pas encore largement mise en œuvre, en particulier dans les pays où l'accès au traitement est insuffisant, il est nécessaire de rassembler les meilleures pratiques sur les différents aspects du NBS (par exemple, technique, communication, mise en œuvre, clinique, juridique, plaidoyer) dans des lignes directrices ou des recommandations qui seront utiles pour les pays où le NBS n'est pas encore mise en œuvre afin d'accélérer le processus mondial.

Kacper Rucinski a déclaré que les organisations de patients atteints de SMA sont favorables à un NBS universel pour la SMA. Cependant, elles sont également conscientes d'une série de problèmes liés au diagnostic et au traitement précoces. L'expérience montre que les CRMN sont généralement en mesure de fournir un bon niveau de soins, mais que l'expertise disponible dans les hôpitaux plus petits (par exemple, les services néonataux et pédiatriques locaux) est insuffisante, et ces établissements joueront un rôle important dans le NBS et dans les décisions relatives à la fourniture de soins aux nouveau-nés nouvellement diagnostiqués. Les futurs résultats du groupe de travail devraient inclure l'élaboration de recommandations universelles qui seront publiées sous la forme d'une déclaration de consensus sur les normes des programmes de dépistage du SMA. Un tel document de référence, contenant des conseils sur des sujets allant des méthodes de diagnostic aux délais, en passant par la communication avec les parents, la formation des cliniciens et le contrôle des performances, serait d'une aide immense pour la conception et

l'introduction de programmes pilotes et de programmes nationaux de dépistage de la SMA dans le monde entier.

Kristin Stephenson a donné un aperçu de la manière dont le NBS pour les maladies neuromusculaires progresse aux États-Unis, avec la maladie de Pompe et la SMA ajoutées au groupe de dépistage uniforme recommandé par le secrétaire américain à la santé et aux services sociaux, et d'autres maladies comme la dystrophie musculaire de Duchenne en cours de nomination au groupe de dépistage recommandé. La mise en œuvre du NBS aux États-Unis est déterminée par chaque État. Un aperçu des mécanismes d'ajout et des considérations politiques qui influent sur l'inclusion de maladies supplémentaires dans les panels de dépistage de chaque État a été présenté. L'intérêt récent de la Muscular Dystrophy Association pour le NBS est en partie dû au réseau national de cliniques médicales à travers les États-Unis qu'elle soutient et qui sert d'infrastructure pour fournir des soins cliniques spécialisés et un soutien aux bébés atteints de SMA et d'autres maladies neuromusculaires et à leurs familles qui sont identifiés et diagnostiqués par le NBS. La mise en œuvre d'un dépistage uniforme sur l'ensemble du territoire américain et l'accès des familles aux soins et au soutien disponibles nécessitent la coordination des activités de plusieurs parties prenantes et la collaboration entre les organisations et les entités. Aux États-Unis, une collaboration importante entre les cliniciens, les chercheurs, le personnel des laboratoires de santé des États et les groupes de défense des patients a permis de faire progresser le NBS pour les maladies neuromusculaires.

### Conclusions

Plusieurs études ont démontré les avantages d'un traitement précoce des patients atteints de SMA et le NBS de la SMA a été initié dans un certain nombre de pays. Le workshop a donné un aperçu de l'état actuel des connaissances sur les différents aspects du NBS et de la SMA, y compris, mais sans s'y limiter, les perspectives scientifiques, économiques, psychologiques et éthiques. Les participants n'ont pas essayé d'atteindre un consensus sur les recommandations de traitement ou sur les meilleures pratiques de NBS, qui ne refléteraient que l'opinion des participants à l'atelier, mais ont plutôt défini une méthodologie de travail pour avancer sur les questions critiques.

- *Questionnements sur l'incidence rencontré*

Nous nous sommes aussi intéressés aux résultats d'autres programmes de dépistage, et de l'incidence y correspondant. La version intégrale de l'article utilisé ci-dessous est disponible dans l'**annexe XII**.

- **Dangouloff T**, Boemer F, Caberg J-H, Servais L. Correspondence on: "Discrepancy in Spinal Muscular Atrophy Incidence findings in newborn screening programs: the influence of carrier screening?" by Kay et al. *Genetics in Medicine*. 2020. <sup>35</sup>

Nous tenons à féliciter Kay et al. pour leur article <sup>118</sup> portant sur la mise en œuvre du NBS de la SMA dans l'État de New York, et saluer leur travail de pionnier dans le NBS de la SMA.

Dans cet article, les auteurs passent en revue une année de mise en œuvre de la NBS dans l'État de New York. Sur 225 093 nourrissons, 8 ont été identifiés comme atteints de SMA. Tous les nouveau-nés étaient asymptomatiques au moment du diagnostic et ont rapidement reçu un traitement modificateur de la maladie pour les formes les plus sévères. Les auteurs ont remarqué une incidence significativement inférieure à celle attendue, et proposent deux hypothèses pour expliquer cette prévalence particulièrement faible :

- Une partie de leur population a été préalablement dépistée pour la SMA par le biais d'un dépistage pré-conceptionnel des porteurs, d'un conseil génétique, d'un test en cascade, d'un diagnostic prénatal ou de techniques de reproduction avancées.
- Des études antérieures ont surestimé l'incidence de la SMA dans la population générale.

Nous pensons qu'il est crucial de différencier les deux hypothèses compte tenu des implications en matière de santé publique et du coût du remboursement des médicaments, car de nombreux modèles de remboursement des médicaments sont liés à l'incidence exacte de la maladie. La suggestion d'une incidence plus faible de la SMA pourrait avoir des conséquences considérables sur le processus de remboursement des thérapies modificatrices de la maladie dans plusieurs pays, ainsi que sur les décisions de financement du NBS. Par conséquent, essayer de mieux

identifier les causes de ce constat est de première importance pour les patients actuels et futurs.

Nous pourrions raisonnablement considérer que la seconde hypothèse d'une incidence précédemment surestimée n'est pas valide. En effet, d'autres études ont démontré que l'incidence de la SMA à la naissance semble être assez comparable à celle rapportée dans la littérature. Des études pilotes de NBS de la SMA sont en cours dans plusieurs pays <sup>34</sup>, et des données d'incidence sont disponibles en Allemagne, en Belgique et en Australie. Ces trois programmes ont trouvé des chiffres relativement similaires et proches des études initiales qui estimaient l'incidence à 1 sur 10 000, avec des chiffres plus élevés en Europe. L'étude australienne <sup>90</sup> rapporte une incidence de 1 sur 11 545, l'étude allemande <sup>119</sup> a noté une incidence de 1 sur 7096, et enfin notre étude pilote en Belgique <sup>31</sup> montre une incidence de 1 sur 8398. Les seules études annonçant une incidence plus faible de SMA sont dans l'État de New York au cours de l'étude pilote (1 sur 16 712) et après la première année d'expérience (1 sur 28 137), et à Taïwan (1 sur 17 181) <sup>24</sup>.

Si nous considérons que la faible incidence rapportée par l'État de New York résulte d'une meilleure sensibilisation aux risques de transmission de maladies génétiques et de la mise en œuvre simultanée du dépistage des porteurs, et qu'une incidence "normale" aurait donné lieu à environ 22 cas sur 225 093 nourrissons, cela signifie qu'environ quatorze cas potentiels sur 22 (environ 64%) ont été évités par le dépistage des porteurs ou le dépistage prénatal. Cette prise en charge encourageante pourrait être le résultat d'une communication accrue concernant la SMA ces dernières années, du travail pionnier mené dans l'État de New-York, de l'ajout de la SMA au panel du RUSP (panel de dépistage uniforme recommandé) en 2018, de la commercialisation de médicaments et des polémiques sur les prix de ces médicaments dans les médias grand public et sur les réseaux sociaux. Tous ces efforts ont pu inciter les futurs parents à demander un conseil génétique et un dépistage des porteurs, ce qui reste jusqu'à présent très rare dans certaines régions comme le sud de la Belgique. Néanmoins, une telle diminution de l'incidence devrait normalement être suggérée par le nombre de tests effectués dans une même région.

Nous espérons que les futures données provenant de l'État de New-York et d'autres régions des États-Unis et du monde entier contribueront à renforcer et à contextualiser davantage les résultats du professeur Kay et de ses collègues.

Nous avons souhaité poursuivre un état des lieux du dépistage de la SMA en effectuant un large questionnaire qui nous permettait en plus de nous interroger sur les freins et les facilitateurs de la mise en place d'un tel programme.

Ce travail est relaté dans l'article : « **Dangouloff T**, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D, and the SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: where we stand and where to go. *Neuromuscular Disorders*. 2021. <sup>36</sup> », dont nous allons détailler les grandes lignes ci-dessous. La version intégrale de cet article est disponible dans l'**annexe XIII**.

- *L'étude sur l'état du dépistage dans le monde*

#### Méthodes

Nous avons contacté des experts dans les domaines de la SMA et du NBS dans le plus grand nombre de pays possible afin d'obtenir une vue d'ensemble de la disponibilité des médicaments modificateurs de la maladie pour la SMA et de l'état actuel du NBS de la SMA dans leurs pays. Nous avons également recueilli les opinions des experts sur les questions techniques et organisationnelles liées au NBS de la SMA actuelle ou à venir, ainsi que leurs prédictions sur la manière dont le NBS de la SMA sera mise en œuvre dans leurs pays respectifs au cours des dix prochaines années. Les experts ont été invités à répondre à un questionnaire, accessible via un lien Internet envoyé dans le courriel d'invitation. Des questions ont été envoyées pour clarifier toute donnée incohérente saisie dans l'enquête.

#### Le questionnaire

Les données de l'étude ont été collectées et gérées à l'aide des outils de capture électronique de données REDCap (Research Electronic Data Capture) hébergés au Centre médical universitaire de Ljubljana, en Slovénie <sup>120</sup>. Les enquêtes ont été complétées entre le 26 novembre et le 29 décembre 2020. Le questionnaire était composé de quatre sections :

1. Informations de base, telles que le nom et le prénom, la profession ou la spécialité, l'email, le pays ou la région pour lequel l'expert a fourni des données, et le nombre de naissances dans ce pays.
2. Questions relatives à la disponibilité des médicaments pour la SMA dans la région concernée.

3. Questions relatives au NBS de la SMA dans le pays.
4. Questions relatives à l'existence du NBS pour d'autres maladies que la SMA et au dépistage des porteurs de la SMA dans la province ou le territoire concerné. Les répondants pouvaient également partager d'autres informations non répertoriées dans cette dernière partie.

#### Identification des experts ayant des connaissances dans les domaines du NBS de la SMA

Pour établir la liste des contacts, nous nous sommes adressés à des experts dans le plus grand nombre possible de pays à travers le monde, dans les domaines d'expertise suivants : neurologie pédiatrique ou adulte, pédiatrie, génétique, recherche clinique, programmes de NBS, groupes de défense des patients, ou autres spécialités pertinentes. La liste des contacts a été établie à l'aide de diverses ressources : relations professionnelles (notamment par le biais de ResearchGate et de LinkedIn), coordonnées des auteurs correspondants d'articles pertinents et recherche sur Internet à l'aide des mots clés "NBS", "neuropédiatre" et "amyotrophie spinale".

Pour chaque pays, un expert a été invité à participer à l'enquête et, en cas d'absence de réponse, un ou plusieurs suppléants ont été identifiés. Dans les pays dont deux régions présentaient des différences significatives en matière de NBS de la SMA, nous avons invité un expert de chaque région avec et sans programme de NBS.

#### Analyse statistique

Pour les réponses concernant les médicaments et la mise en œuvre du NBS de la SMA, nous avons combiné les réponses où deux experts ont donné une réponse pour deux régions différentes d'un pays donné. Toutes les statistiques rapportées ici sont descriptives. La médiane pour les variables continues, ou le mode pour les variables catégorielles, a été calculée. Une variable catégorielle (0-10%, 10-20%, etc.) a été proposée pour estimer le pourcentage de nouveau-nés dépistés. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de SPSS version 27 (SPSS Inc., Chicago, USA). Les cartes du monde ont été conçues avec Microsoft Excel (2019) pour Mac (Microsoft, Redmond, USA), tandis que les autres images ont été conçues avec Prism version 7 pour Mac (GraphPad Software, La Jolla California, USA).

### Groupe d'étude

Les personnes interrogées ont été invitées à rejoindre le groupe d'étude mondial du NBS de la SMA. Le groupe s'est réuni le 15 janvier 2021 lors de deux appels vidéo pour discuter des résultats. À la suite des appels, nous avons recueilli des informations plus précises sur les faux positifs et les faux négatifs rencontrés dans les programmes pilotes. La version préliminaire du document a été envoyée au groupe pour une double vérification des données fournies.

### Résultats

Selon les informations des Nations Unies (ONU), il existe actuellement 197 pays dans le monde. Le questionnaire a été envoyé aux experts de 152 pays. Nous avons obtenu des réponses de 87 experts de 82 pays différents (54% des pays contactés) sur six continents. Au total, ces pays comptent 8 434 000 nouveau-nés par an, ce qui représente 57% du nombre total de nouveau-nés par an dans le monde.

Sur les 87 répondants, 61 se sont identifiés (avec plus d'une option possible) comme neurologues pédiatriques, treize comme neurologues pour adultes, onze comme généticiens, quatre comme pédiatres, quatre comme spécialistes du NBS, deux comme membres de groupes de défense des patients et 8 comme chercheurs. Pour quatre pays (Australie, Belgique, Canada, Colombie), deux répondants indépendants ont fourni des données pour les deux régions distinctes de leur pays et les données ont été combinées en conséquence pour les besoins de l'analyse ; pour la Chine, trois répondants ont répondu sur cette base pour la République populaire de Chine continentale, Hong Kong et Taiwan. Soixante répondants ont participé à la réunion du groupe d'étude NBS de la SMA.

### Disponibilité des thérapies

Le *tableau 3S* présente la disponibilité des traitements en fonction du nombre de copies et du moment de l'apparition de la maladie.

Drug	Nusinersen	Onasemnogene abeparvovec	Risdiplam
Countries (n=53)	53	24	26
Access			
Reimbursement	48	14	6
Compassionate use	1	5	18
Patient charge	4	5	2
Indication (symptoms)			
Symptomatic	53	22	25
Pre-symptomatic	32	15	3
Indication pre-sympto (SMN2 copies)			
1 copy	18	9	0
2 copies	30	13	1
3 copies	29	12	1
4 copies	14	5	1
5+ copies	7	1	0
Do not know	1	0	1
No criteria (case/case)	2	2	1

Tableau 3S : Disponibilité des traitements en fonction du nombre de copies et du moment de l'apparition de la maladie.

La disponibilité des médicaments modificateurs de la maladie dans le monde et la relation entre la disponibilité des médicaments modificateurs de la maladie et la mise en œuvre du NBS de la SMA sont illustrées dans la *figure 3J*.

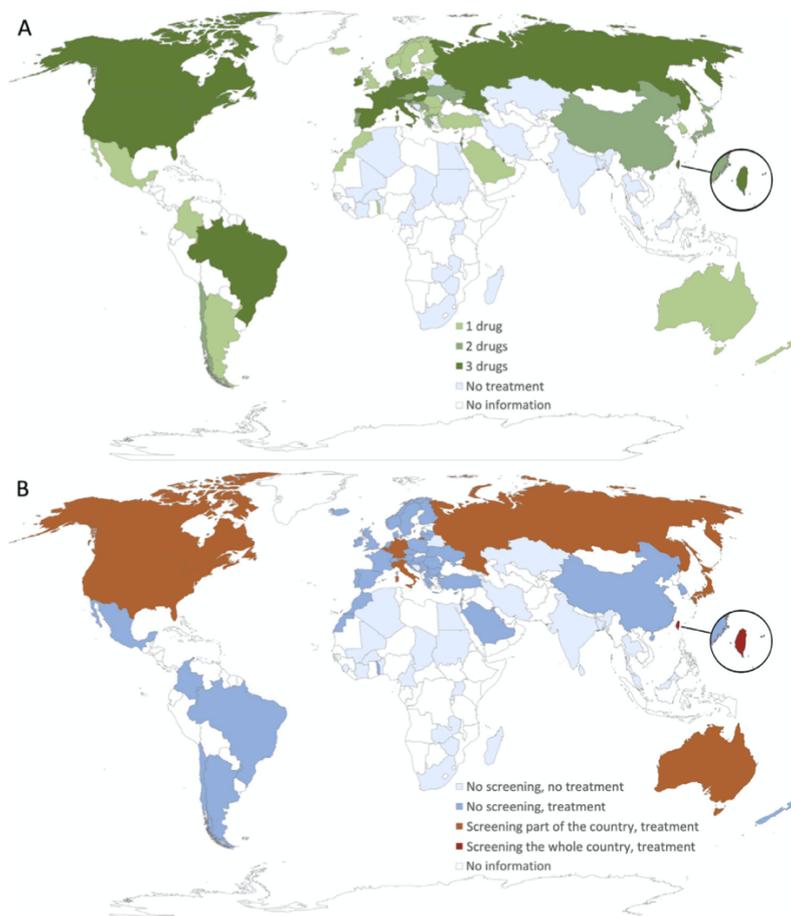


Figure 3J. Disponibilité des traitements et du NBS de la SMA dans le monde.

*A. Disponibilité des traitements. B. Disponibilité des traitements en fonction du statut du NBS de la SMA. Nous n'avons pas pu recueillir de réponses ni identifier d'experts dans 115 pays et avons supposé qu'il n'y avait pas de NBS de la SMA.*

Pays ayant mis en place un NBS de la SMA

Nous avons obtenu des réponses de 82 pays concernant leur programme de NBS, à l'exception du Mexique où nous n'avons reçu que des informations sur les médicaments modificateurs de la maladie. Le NBS de la SMA a été mis en œuvre dans neuf pays, soit 11% de tous les pays ayant répondu (*Figure 3I-B et tableau 3T*).

L'approbation du comité d'éthique était requise pour la mise en œuvre du NBS de la SMA dans tous les pays, sauf dans certaines régions du Canada où le NBS est actif. Au total, les répondants ont rapporté 288 nouveau-nés avec un diagnostic de SMA sur les 3 674 277 nouveau-nés dépistés dans les neuf pays susmentionnés ayant un programme de NBS de la SMA. Cela représente une incidence de 1 sur 12 757.

Les faux positifs à Taiwan et en Italie n'ont été signalés qu'au début du programme et aucun nouveau cas n'a été signalé après les améliorations de techniques (changement d'amorces). Les faux positifs aux États-Unis ont généralement été signalés comme étant dus à une faible numération de globules blancs entraînant un faux positif ou un résultat insatisfaisant pour la SMA.

Les patients présentant des délétions d'un allèle et des mutations ponctuelles sur l'autre allèle du gène *SMN1* n'ont pas été considérés comme des faux négatifs car ils ne sont pas censés être identifiés par les méthodes actuelles. Néanmoins, au moins trois cas de ce type ont été identifiés (deux à Taiwan, un en Belgique).

Les personnes interrogées dans les pays où la procédure de consentement est facultative ont fait état d'un bien meilleur taux d'acceptabilité (99 %) que celles des pays où la procédure est facultative (80-87 %). Le fait que les États-Unis n'aient qu'un taux de 61-70% s'explique par le fait que tous les États n'ont pas encore inclus la SMA dans leur NBS.

Dans les pays ayant mis en place un programme de NBS pour la SMA, lorsqu'on a demandé aux experts à quel point ils pensaient qu'il était important que ce soit mis en

place dans leur pays, tous sauf un ont donné la note 100, et un a donné la note 90 (sur une échelle de 0 à 100).

Details on SMA NBS program. W: Whole country P: Part of country, NB: newborns, Pilot: pilot program, Official: official program, Cases: number of SMA cases identified; pos: positive, neg: negative, Cons Proc: Consent process, H: funds by hospital, P: funds by parents, G: funds by government, HI: fund by Health insurance, Ph: funds by pharmaceutical companies, Gr: funds by grants, US NBS: usual NBS laboratories, Gen lab: genetic laboratory, qPCR: quantitative Polymerase Chain Reaction, dPCR: droplet digital polymerase chain reaction, MLPA: multiplex ligation dependant probe amplification, var methods: various methods.

Country (W/P)	NB/y	% NB Screened	Year NBS SMA implemented		Cases	NB screened	False Pos	False neg	Cons Proc	Fund	Site test	Genetic method	
			Pilot	Official								Tier 1	Tier 2
Taiwan (W)	170,000	81–90%	11/14	01/18	20	419,102	8	0	Opt-in	H/P	Us NBS	qPCR	MLPA
USA (P)	3,745,540	61–70%	01/16	07/18	180	2,395,718	10	0	Opt-out	G	Us NBS	Var meth.	dPCR/qPCR
Germany (P)	780,000 (305,000)	11–20% (87%)	01/18	<1y	43	297,163	0	0	Opt-in	HI	Us NBS	qPCR	MLPA
Belgium (P)	120,000 (55,000)	45% (99%)	03/18	03/21	9	127,329	0	0	Opt-out	Ph/G/Gr	1 Us NBS	qPCR	MLPA
Australia (P)	300,000 (100,000)	21–40% (99%)	08/18	>2y	19	202,388	1	0	Opt-out	Gr/G	1 Us NBS	qPCR	dPCR
Italy (P)	435,000 (68,000)	11–20% (86%)	09/19	NA	12	58,558	0	0	Opt-in	Ph	1 gen lab	qPCR	qPCR
Russia (P)	1,373,550 (15,000)	< 10% (80%)	08/19	3y	0	12,000	0	0	Opt-in	Ph	1 gen lab	qPCR	MLPA
Canada (P)	377,000 (140,000)	31–40% (99%)	01/20	06/20	5	139,810	0	0	Opt-out	G/Ph	1 Us NBS	Mass	MLPA
Japan (P)	864,000 (1 district)	< 10%	05/20	3 y	0	22,209	0	0	Opt-in	Ph/P	1 gen lab	qPCR	MLPA
<b>All</b>	<b>8,100,090</b>	<b>3,081,839</b>			<b>288</b>	<b>3,674,277</b>	<b>19</b>	<b>0</b>					

Tableau 3T : Caractéristiques des programmes de NBS de la SMA mis en place.

Les obstacles rencontrés par les répondants dans leurs pays respectifs et les mesures qui pourraient être utiles pour améliorer l'actuel du NBS de la SMA sont énumérés dans le *tableau 3U*.

Obstacles	Countries with SMA NBS (N = 9)	Countries without SMA NBS (N = 76)
Lack of professional consensus on an international level	0	13 % (10)
Lack of professional consensus on a national level	11% (1)	17 % (13)
Lack of long-term follow-up data	11% (1)	16% (12)
Lack of financial resources	55% (5)	68% (52)
Lack of human resources	11% (1)	29% (22)
Lack of equipment	22% (2)	29% (22)
Organisational issues	33% (3)	21% (16)
Too difficult to be implemented in practice	11% (1)	11% (8)
Lack of support from the hospitals involved	33% (3)	14% (11)
Lack of governmental support	44% (4)	30% (23)
Not a healthcare priority in our country	11% (1)	29% (22)
Ethical issues	0	6% (5)
Other	33% (3)	12% (9)

Measures		
Clear professional consensus on an international level	11% (1)	39% (30)
Clear professional consensus on a national level	22% (2)	32% (24)
Clear professional guidelines / recommendations	22% (2)	45% (34)
Health-economic data	44% (4)	54% (41)
Cost-benefit analysis	55% (5)	70% (53)
Long term follow-up data on treatment of pre-symptomatic patients	55% (5)	53% (40)
Resources and support by institution	0	32% (24)
Resources and support by government	66% (6)	67% (51)
Assistance with implementation practicalities	22% (2)	20% (15)
Measures against genetic discrimination of patients	0	12% (9)
Support from patient advocacy organizations	11% (1)	28% (21)
Other	11% (1)	0

Tableau 3U : Obstacles réels ou prévus et mesures d'aide à la mise en place des NBS de la SMA

Les principaux obstacles mentionnés (n = 5) sont liés aux questions de coût/efficacité et à la disponibilité des données à long terme (n = 4). Les autres obstacles mentionnés étaient les incertitudes concernant les patients ayant un nombre de copies *SMN2* plus élevé ( $\geq 4$ ), le remboursement du traitement et les tests de porteurs. Le COVID-19 était également une préoccupation actuelle importante, car il a eu un impact considérable sur la capacité des comités nationaux à se réunir et a également eu un impact économique mondial.

Chaque répondant des pays où un programme de NBS de la SMA est en cours a souligné les points suivants comme importants pour initier le NBS au niveau national ou régional : (i) commencer par un projet pilote ; (ii) identifier le processus de mise en œuvre du NBS de la SMA dans le pays (les étapes typiques comprennent le développement du test de dépistage, l'identification du personnel nécessaire pour effectuer le test et le suivi, l'identification du financement pour le travail de NBS, l'achèvement des exigences réglementaires pour la mise en œuvre, l'identification des centres de référence de soins de santé spécialisés) ; (iii) sensibiliser les collègues du NBS et les fonctionnaires des gouvernements provinciaux à l'importance de l'initiation du traitement pré-symptomatique ; (iv) présenter l'efficacité à long terme du traitement ; (v) partager l'expérience du processus de mise en œuvre du NBS de la SMA ; (vi) utiliser l'approche globale des systèmes de santé et le partenariat avec les organisations de patients.

#### Pays sans NBS de la SMA

Nous avons obtenu 76 réponses concernant le NBS de la SMA de 74 pays qui n'ont pas encore mis en place un programme de NBS de la SMA (les deux réponses supplémentaires provenaient des répondants régionaux pour Bogota en Colombie et Hong Kong en Chine). Dans ces pays, le score moyen (sur une échelle de 0 à 100) que les répondants ont donné lorsqu'on leur a demandé à quel point ils pensaient qu'il serait important de mettre en place le programme de NBS de la SMA dans leur pays était de 94,5 (fourchette : 10 - 100). Sur ces 76 personnes interrogées 37 ont déclaré avoir l'intention de mettre en place le NBS de la SMA et 39 ont déclaré n'avoir aucun projet. L'approbation du comité d'éthique spécifique au NBS de la SMA sera nécessaire dans 45 sur 76 pays ; l'approbation du comité d'éthique pour les NBS précédemment mises en œuvre couvrira également le NBS de la SMA dans 11/76 pays ; et aucune approbation du comité d'éthique ne sera nécessaire pour établir le NBS de la SMA dans 10/76 pays. Les dix autres répondants ont répondu que leur besoin d'approbation par un comité d'éthique reste à déterminer.

Les répondants ont prédit que la qPCR sera utilisée comme test de premier niveau dans 30/75 pays ; la MLPA dans dix-huit pays ; la NGS (Next-generation sequencing) dans un pays ; la PCR multiplex dans un pays ; et 26 répondants n'étaient pas sûrs.

Les répondants prévoient que la charge financière du future NBS de la SMA sera couverte par les fonds de santé gouvernementaux dans 36 pays ; l'assurance maladie publique dans 34 pays; les fonds ou subventions de recherche pharmaceutique dans quinze pays; les fonds ou subventions de recherche universitaire dans quatorze pays; les parents dans onze pays; les fonds de santé régionaux dans sept pays; l'assurance maladie privée dans six pays; les fonds hospitaliers dans un pays; et dix ont indiqué la réponse "autre".

Les répondants ont décrit dans le *tableau 3U* les obstacles qu'ils pourraient rencontrer dans la mise en place du NBS de la SMA et les mesures qui pourraient être utiles pour le lancer dans leurs pays respectifs. Les autres obstacles mentionnés sont la nécessité de modifier la loi pour introduire la possibilité d'un dépistage génétique, la nécessité de demander le consentement parental et l'absence de consensus sur les traitements, notamment pour les patients ayant 4 copies du gène *SMN2*.

Prévision des développements futurs du NBS SMA

Nous avons demandé aux personnes interrogées quel était le pourcentage actuel et prévu de nouveau-nés soumis à un dépistage de la SMA dans les pays disposant d'un NBS de la SMA (N = 9 pays) et le pourcentage prévu dans les pays ne disposant pas d'un NBS de la SMA (N = 76 pays) dans les années à venir. Les résultats sont illustrés à la Figure 3K.

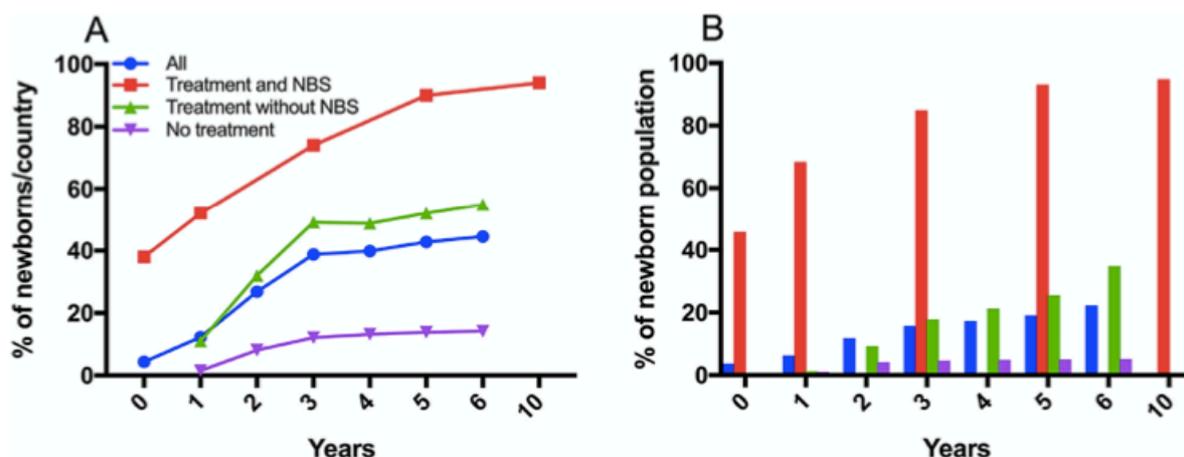


Figure 3K : A. Pourcentage actuel et prévision du nombre de nouveau-nés dépistés par pays pour la SMA dans les pays pour tous les répondants (bleu), pour les répondants des pays où un programme de dépistage est en place (rouge), pour les répondants des pays où un traitement est disponible mais sans dépistage en place (vert), et les pays où il n'y a ni traitement ni dépistage disponible (violet). B : idem, exprimé en pourcentage de la population de nouveau-nés dépistés dans les différents groupes.

Dépistage du porteur et autres programmes de NBS

Aucun dépistage de porteur de la SMA n'a été mis en place dans 42 pays ; il y a eu un dépistage pour toute personne qui le demandait (couvert par l'assurance maladie) dans neuf pays ; un dépistage pour un nombre limité de parents (couvert par l'assurance maladie) dans dix pays ; un dépistage pour un nombre limité de parents (couvert par les parents) dans seize pays ; et un dépistage pour les familles dont un membre a déjà été atteint de la SMA dans quatre pays. Six répondants ne savaient pas s'il existait un test de carri-screening (SC) dans leurs pays respectifs. Le SC en dehors de la détection des cas familiaux était disponible dans cinq des neuf pays où le NBS est disponible. Le SC en dehors de la détection des cas familiaux était disponible dans 20 des 46 pays sans NBS ni traitement disponible.

## Discussion

Dans cet article, nous présentons une étude de la situation actuelle du NBS de la SMA et les perspectives pour les années à venir.

Dans la plupart des pays européens et aux États-Unis, l'existence du NBS de la SMA était liée à la présence de traitements remboursés et après que des données scientifiques aient prouvé qu'un traitement précoce était lié à un meilleur résultat.

Taiïwan, qui a été un pionnier dans la plupart des aspects du NBS SMA <sup>121-123</sup>, est actuellement le seul endroit au monde où l'ensemble de la population des nouveau-nés est dépistée pour la SMA. En dehors de Taiïwan, plusieurs pays ont commencé par un pilote régional avant que la SMA ne soit incluse dans les programmes officiels de NBS. Plusieurs programmes prévoient déjà de passer aux programmes officiels en 2021, comme en Allemagne et en Belgique.

Nous n'avons pas pu recueillir les réponses de 115 pays ou identifier des experts dans ces pays. Néanmoins, il semble approprié de supposer qu'il n'y a pas actuellement de NBS de la SMA dans ces pays. Nous pouvons donc raisonnablement supposer qu'en 2021, environ 2% de la population des nouveau-nés dans le monde est actuellement dépistée pour la SMA. Cette proportion de nouveau-nés dépistés dans le monde est faible malgré les preuves accumulées de l'importance d'un traitement précoce <sup>20</sup> et surtout pré-symptomatique des patients atteints de SMA <sup>43</sup>.

Plusieurs obstacles sont signalés par les répondants. L'absence de données économiques sur la santé ou le rapport coût/efficacité du NBS de la SMA a été presque unanimement identifiée par les experts comme un obstacle important. En effet, des données très préliminaires ont récemment été présentées ou modélisées <sup>33</sup>, mais des informations importantes manquent encore. On pourrait supposer qu'étant donné le coût très élevé lié à la SMA, le NBS offre la possibilité de diminuer le coût sociétal de la SMA par une détection précoce relativement bon marché chez les patients, mais cela reste à démontrer ou à ancrer dans des données sans équivoque. Les problèmes éthiques ne sont signalés que par cinq répondants, ce qui semble indiquer une acceptation et une compréhension globales de la nécessité d'une méthode génétique pour le NBS.

Il est intéressant de noter qu'aucun répondant n'a signalé l'absence d'approbation/de remboursement d'un traitement modificateur de la maladie chez les patients

présymptomatiques comme un problème potentiel. Il est probable que, même si le bénéfice du traitement pré-symptomatique a été clairement établi, l'initiation des traitements dès l'apparition des premiers symptômes plutôt qu'après un long parcours diagnostique apparaît de toute façon comme un avantage significatif. Dans sept des neuf pays où le NBS est disponible, le dépistage des porteurs est également proposé, mais uniquement pour les familles ayant des antécédents génétiques familiaux (n = 4), ou couvert par les parents (3), ou plus largement, les parents peuvent décider en fonction de la couverture d'assurance maladie comme aux États-Unis. Intuitivement, le dépistage des porteurs offre la possibilité d'éviter un nombre substantiel de cas de SMA, mais son impact sur l'incidence réelle de la SMA dans les régions ou pays où il est pratiqué reste controversé <sup>118,124</sup>.

Dans les pays où le NBS est disponible, aucune donnée de faux négatif n'a été rapportée. Les cas faussement négatifs sont difficiles à identifier clairement, sauf dans des régions bien définies disposant de centres de référence et de rapports de cas bien structurés. En outre, les faux négatifs avec la SMA3 peuvent se manifester plus tard, ce qui signifie que la proportion de faux négatifs restera encore approximative dans les années à venir. L'identification de cas de délétion/mutation hétérozygote à Taiwan et en Belgique, avec une incidence de 10% du nombre total de cas, suggère fortement que le processus de notification des cas identifiés dans ces deux pays en dehors du programme NBS a été efficace, et donc que le nombre de cas faux négatifs non identifiés doit être très faible.

Les résultats faussement positifs semblent être le plus souvent liés au processus et aux méthodes. L'identification de cas faussement positifs à Taiwan a été résolue par le changement d'amorces ; aux États-Unis, la plupart des cas faussement positifs étaient dus à une faible numération de globules blancs. Dans l'ensemble, l'incidence des cas faussement positifs avec les méthodes actuelles semble être extrêmement faible. En comparaison, le NBS pour la mucoviscidose peut donner jusqu'à 19% de faux positifs <sup>125,126</sup>. Comparée à d'autres maladies, le NBS de la SMA semble donc être extrêmement fiable.

Selon les réponses des personnes interrogées, la prédiction du nombre de pays dans lesquels au moins la moitié des enfants seront dépistés dans un, deux et quatre ans était de 11, 24 et 39 respectivement.

En comparaison avec la généralisation du NBS pour le SCID, une condition traitable si elle est diagnostiquée tôt, cela représenterait un taux de mise en œuvre beaucoup

plus rapide. En effet, les premiers programmes de dépistage du SCID ont été lancés en 2006 et le SCID fait partie du RUSP depuis 2010 <sup>127</sup>. Cependant, seuls 20 pays procèdent actuellement au dépistage du SCID <sup>128</sup>.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, l'enquête a été remplie par différents types d'intervenants, tels que des neuropédiatres, des personnes défendant les intérêts des patients et des généticiens. De plus, nous avons choisi d'interroger les parties prenantes impliquées dans la SMA dans leur propre pays plutôt que les experts nationaux responsables du NBS dans le pays respectif, car les personnes profondément impliquées dans les soins de la SMA pourraient avoir une meilleure vision des futurs pilotes et de la spécificité de la SMA. En outre, malgré une approche inclusive et systématique de tous les pays, y compris les pays sans traitement et sans norme de soins disponible pour la SMA, nous n'avons pas pu identifier de répondants pour 43 pays. Nous n'avons donc pu tenter de contacter les experts que de 78% des pays identifiés par l'ONU, et nous n'avons reçu de réponses que de 42% de tous les pays. Néanmoins, nous avons obtenu une réponse de la quasi-totalité des pays européens et un total de 78% des pays à économie avancée <sup>129</sup>. Sur les 114 pays dans lesquels nous n'avons pas pu identifier de répondant, 105 (92%) étaient des pays aux économies émergentes et en développement, ce qui pourrait indiquer que le NBS de la SMA n'est pas considérée, de manière compréhensible, comme une option disponible ou une priorité dans ces pays. Nous n'avons pu obtenir des réponses que de 32% des pays à économie émergente ou en développement. Nous pensons que le présent travail a le potentiel, dans un avenir proche, d'accroître la sensibilisation au NBS de la SMA, y compris dans les pays en développement.

Nous prévoyons de suivre les répondants dans un, trois, cinq et dix ans afin de comparer l'évolution réelle du NBS avec l'évolution prévue. Cela pourrait aider à démontrer comment ces méthodes pourraient être utilisées pour projeter la mise en œuvre du NBS pour d'autres maladies dans un avenir proche.

### Conclusion

Dans la population mondiale, il y a encore aujourd'hui une faible proportion d'enfants qui sont dépistés pour la SMA à la naissance. Cette enquête a établi un besoin clair de dépistage de la SMA et projette une vision modérément optimiste pour son

développement. Néanmoins, nous devons rester prudents étant donné les différents obstacles à surmonter pour organiser et mettre en œuvre les futurs programmes de NBS.

Nous avons vu dans cette partie à la fois l'état du dépistage de la SMA en Europe et plus largement dans le monde (9 pays ayant débuté un programme), mais aussi les besoins nécessaires à la mise en place de tels programmes (data sur du long terme, analyse coût efficacité du dépistage, soutien du gouvernement...).

Faisons à présent un état des lieux du NBS dans les autres maladies neuromusculaires.

## B) Vers d'autres maladies

Une première exploration a eu lieu, pour savoir quelles maladies neuromusculaires étaient actuellement dépistées en période néonatale, ou si des programmes avaient déjà été menés. Cette recherche se trouve dans l'article ci-dessous :

- **Dangouloff T**, Boemer F, Servais L. Newborn screening of neuromuscular diseases. *Neuromuscular disorder*. 2021. <sup>37</sup>

Nous ne reprenons pas ici les données spécifiant le NBS de la SMA, même si elles faisaient partie de l'article original. La version intégrale de cet article est disponible dans l'**annexe XIV**.

### a) *Revue de littérature du NBS des maladies neuromusculaires.*

Le dosage de la créatine kinase (CK) a été proposé comme une approche valable pour la DMD dès le milieu des années 1970 et le concept de dépistage des maladies neuromusculaires chez les nouveau-nés est apparu à ce moment-là <sup>130</sup>. À cette époque, le dépistage de la phénylcétonurie chez le nouveau-né n'avait été mis en œuvre que récemment dans la plupart des pays développés. Quarante-cinq ans plus tard, la SMA, est devenue le stéréotype de l'indication parfaite pour le NBS dans le domaine neuromusculaire.

Les maladies neuromusculaires représentent un groupe hétérogène de plus de 400 maladies, avec un spectre phénotypique très large. Jusqu'à très récemment, peu de traitements modificateurs de la maladie étaient disponibles pour la plupart d'entre elles. Cependant, grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie et à la recherche préclinique, plusieurs traitements transformateurs ont eu des effets spectaculaires non seulement sur les maladies inflammatoires, mais aussi sur des maladies génétiques telles que la myasthénie congénitale (CMS), la SMA, la maladie de Pompe ou le syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL). Des données préliminaires prometteuses ont également été rapportées pour la dystrophie musculaire des ceintures, la myopathie myotubulaire liée au chromosome X ou la DMD, pour laquelle cinq médicaments ont été homologués à ce jour.

Compte tenu de leur rareté et de leur complexité, les maladies neuromusculaires sont souvent diagnostiquées après un délai très important <sup>131-134</sup> au cours duquel des lésions musculaires irréversibles peuvent limiter l'efficacité marquée d'un traitement

précoce administré aux patients <sup>20,135</sup>. Même en l'absence d'un processus de destruction musculaire, comme dans certaines formes de CMS, le long parcours diagnostique peut entraîner des décennies de limitation de la qualité de vie <sup>136</sup> avant qu'un diagnostic correct soit établi et que le traitement approprié soit prescrit.

Le NBS est généralement régi dans le monde entier par les critères modifiés proposés par Wilson et Jungner <sup>137</sup> qui sont largement utilisés pour déterminer si le dépistage d'une maladie doit être inclus dans un panel de NBS. Ces critères sont largement appliqués dans le monde entier, même s'il existe une approche beaucoup plus conservatrice dans l'UE et au Royaume-Uni par rapport aux États-Unis. Par conséquent, le nombre de maladies dépistées dans différents pays, ou même dans différentes régions d'un même pays, varie considérablement <sup>138</sup>.

Le NBS a été organisé au cours des 60 dernières années comme un processus de dépistage métabolique et endocrinien, mais de nombreuses maladies neuromusculaires génétiques traitables chez les enfants, telles que la BVVL, la CMS ou la SMA n'ont pas de marqueur métabolique ou endocrinien, ce qui pose des défis supplémentaires dans la mise en œuvre du dépistage.

Néanmoins, la différence spectaculaire observée entre les patients pré-symptomatiques et post-symptomatiques traités pour la SMA, la mise en œuvre réussie du NBS pour la SMA à travers le monde, et le pipeline de thérapies potentielles, tout cela suggère que plusieurs maladies neuromusculaires pourraient être rapidement ciblées par le NBS. Dans ce contexte, nous avons passé en revue les programmes pilotes ou officiels de NBS existants dans le domaine des maladies neuromusculaires.

## Méthodes

### Recherche documentaire

Une recherche documentaire a été menée sur Medline (PubMed) en suivant la liste de contrôle PRISMA <sup>63</sup>. Nous avons recherché des articles originaux, en texte intégral, faisant état d'un programme de NBS dans le cadre d'une maladie neuromusculaire, publiés après le 6 août 2001. Pour identifier les articles pertinents, les termes clés relatifs au NBS (par exemple, "NBS", "dried blood spot", "blood spot" et "guthrie") ont été combinés aux termes clés relatifs aux maladies neuromusculaires. La recherche documentaire a été menée jusqu'au 1er mai 2021.

### Sélection des études

Deux chercheurs (TD, LS) ont d'abord examiné indépendamment les titres et les résumés pour vérifier leur admissibilité, puis ont évalué le texte intégral. Pour être inclus, les articles devaient être des recherches originales publiées, en anglais ou en français, et devaient faire état d'un programme de NBS pour au moins une maladie neuromusculaire, ou une maladie avec une implication claire du système nerveux périphérique (principalement une neuropathie périphérique). Les deux examinateurs ont comparé leurs résultats et une liste d'articles à examiner en texte intégral a été établie. Les raisons de l'exclusion d'un article ont été enregistrées, et les désaccords potentiels ont été spécifiés pour être résolus par consensus.

### Extraction et présentation des données

Les études ont été classées en fonction de la maladie examinée : SMA, DMD, dystrophie myotonique de type 1 (MD1), maladie de Pompe, adrénoleucodystrophie liée à l'X (X-ALD), leucodystrophie métachromatique (MLD) et maladie de Krabbe.

Les caractéristiques des études liées à la publication (par exemple, les auteurs, l'année de publication, le nom du journal) et à la conception de l'étude (par exemple, le pays, la taille de l'échantillon...) ont été extraites.

### Résultats

#### Processus de sélection des études

Les recherches initiales ont permis d'identifier 405 articles décrivant le NBS pour les maladies neuromusculaires. Après avoir supprimé 108 doublons et effectué une sélection par titre et résumé, 84 articles ont été identifiés pour une sélection en texte intégral ; 36 études en texte intégral ont été validées comme éligibles et 8 identifiées par la bibliographie ont été ajoutées.

Les articles concernant le même projet pilote n'ont pas été pris en compte et seule la mise à jour la plus récente a été considérée. Nous avons retenu les études démontrant l'efficacité de Le NBS sur des cartes de Guthrie dé identifiées uniquement si des projets pilotes avec des patients identifiés n'avaient pas eu lieu.

### La maladie de Pompe

La maladie de Pompe, également connue sous le nom de glycoséose de type 2, est une maladie de stockage lysosomale héréditaire autosomique récessive causée par un déficit en alpha-glucosidase acide. La maladie de Pompe présente un large spectre clinique allant de la forme infantile, qui débute dans les premiers mois de la vie, aux formes adultes. En l'absence de traitement, la forme infantile entraîne toujours un décès précoce par insuffisance cardio-respiratoire ou infection respiratoire, généralement avant l'âge d'un an. Les symptômes peuvent apparaître à tout âge dans les formes tardives et sont liés à un dysfonctionnement progressif des muscles squelettiques.

La thérapie de remplacement enzymatique (ERT) utilisant l'alpha-glucosidase alfa (Myozyme) a été approuvée par la FDA et par l'EMA en 2006. Un traitement précoce a été associé à de meilleurs résultats <sup>139,140</sup>.

Le premier pilote de NBS a été lancé à Taïwan en 2005 et a été régulièrement documenté depuis lors <sup>140-144</sup>. Aux États-Unis, depuis 2015, la maladie de Pompe fait partie du RUSP et est mise en œuvre dans près de la moitié des États <sup>145-148</sup>. D'autres projets ont été menés au Mexique <sup>149</sup>, au Japon <sup>150</sup> et au Brésil <sup>151</sup>. Le taux d'incidence rapporté dans tous les programmes de dépistage était extrêmement variable : 1 sur 10 600 au Brésil, 1 sur 20 000 au Mexique, à Taiwan et aux États-Unis, et 1 sur 38 000 au Japon.

Les caractéristiques des programmes NBS pour la maladie de Pompe sont présentées dans le *tableau 3V*.

	Country [ref]	Date	Pop	Total number	Scr First-tier	Scr 2nd-tier	Conf	Cons	First result	N° cases	Prev	Aim of study
P o m p e  d i s e a s e	Taiwan [140, 141]	2005 - 2014	NB	669,797	Fluor assay	/	Leukocytes Enzymatic assay	Opt-in	4,184	13 IOPD >19 LOPD	IOPD: 1/51,500 LOPD: 1/35,300 All: 1/21,000	Demonstrate advantage of early treatment, even for LOPD
	Mexico [149]	2012 - 2016	NB	20,018	LC-MS-MS	/	Enzymatic + Molecular testing	Opt-in	19	1	1/20,000	Evaluate the results of a lysosomal NBS
	USA (MO) [145]	2013 - 2018	NB	467,000	Fluor Digital Microfluidics	/	Enzymatic + Molecular testing + Urinary GAGs analysis + CK	Opt-out	274	10 IOPD 36 LOPD	IOPD: 1/46,700 LOPD: 1/13,000 All: 1/10,200	Report on 6-year NBS
	Japan [151]	2013 - 2016	NB	103,204	Fluor assay	/	Molecular testing	Opt-in	225	0 IOPD 3 LOPD	LOPD: 1/34,000 All: 1/34,000	Summary of NBS program + results
	USA (IL) [146]	2015 - 2019	NB	684,290	LC-MS-MS	2-tiered cutoff system	Enzymatic + Molecular testing + Urinary GAGs analysis	Opt-out	397	3 IOPD 26 LOPD	IOPD: 1/228,100 LOPD: 1/26,300 All: 1/23,600	Description of experience of NBS
	USA (PA) [147]	2016 - 2019	NB	531,139	FIA-MS-MS	/	Enzymatic + Molecular testing	Opt-out	115	2 IOPD 31 LOPD	IOPD: 1/265,500 LOPD: 1/17,100 All: 1/16,100	Evaluation of benefits + challenges of NBS
	USA (CA) [148]	2018 - 2019	NB	453,152	FIA-MS-MS	Molecular testing	Molecular testing	Opt-out	88	2 IOPD 16 LOPD	IOPD: 1/226,600 LOPD: 1/28,300 All: A/25,200	Report on 1-year NBS program
	Brazil [151]	2016	NB	10,567	Fluor assays		Enzymatic + Molecular testing + Urinary GAGs analysis	Opt-out	4	1	1/10,600	Evaluation of challenges of NBS

Tableau 3V : Programme de dépistage néonatal pour la maladie de Pompe

List of abbreviations: CA: California; Conf: Confirmatory assay; Cons: parents' method of consent; FIA-MS-MS: flow-injection mass spectrometry; First result: Positive first result or inconclusive; Fluor: Fluorometric; IL: Illinois; IOPD: infantile onset Pompe disease; LC-MS-MS: liquid-chromatography mass spectrometry; LOPD: late onset Pompe disease; MO: Missouri; NB: Newborn; N° cases: Number of confirmed cases; PA: Pennsylvania; Pop: description of population screened; Prev: Prevalence; Ref: references used; Scr: Screening assay.

### La dystrophie musculaire de Duchenne

La DMD est la dystrophie musculaire héréditaire la plus courante dans l'enfance et se caractérise par une faiblesse musculaire progressive. Elle est causée par une mutation hors cadre du gène de la dystrophine situé sur le chromosome X. L'incidence de cette maladie est d'environ 1 sur 4 000. L'incidence est d'environ 1 sur 4 700 <sup>152</sup> jeunes hommes. Les premiers symptômes apparaissent le plus souvent dès l'âge de deux

ans ; la maladie se manifeste par une faiblesse proximale conduisant à une perte rapide de la marche entre sept et quinze ans. Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est en moyenne de deux ans <sup>131</sup> ; cette errance diagnostique, source de détresse pour les parents, peut également créer un retard dans la prise en charge de l'enfant.

Cinq médicaments ont été approuvés par la FDA : Deflazacort, un corticostéroïde ; et Eteplirsén, Casimersén et Golodirsén pour le saut d'exon 51, 45 et 53, respectivement. Le Vitolarsén a également été approuvé pour le saut d'exon 53. Dans l'UE, seul l'Ataluren a été approuvé sous condition <sup>153</sup>. L'efficacité clinique de ces différents médicaments reste modeste.

Nous avons trouvé neuf projets pilotes ou mises en œuvre officielles pour la DMD <sup>154–163</sup> entre 1974 et 2017. L'objectif de ces programmes de dépistage, puisqu'il n'y avait pas de traitement approuvé au moment de leur lancement, était le plus souvent d'établir des recommandations pour le suivi des patients. Un suivi précoce semblait préférable, non seulement pour éviter un retard diagnostique, mais aussi pour prévenir une récurrence dans la famille grâce au conseil génétique.

Les caractéristiques des programmes de NBS dans la DMD sont rapportées dans le *tableau 3W*.

#### La dystrophie myotonique 1

La DM1 est une maladie autosomique dominante caractérisée par une faiblesse musculaire, une myotonie, une cataracte précoce et des manifestations systémiques (atteinte cérébrale, endocrinienne, cardiaque, du tractus gastro-intestinal, de l'utérus, de la peau et immunologique) qui varient en fonction de l'âge de survenue. La DM1 est causée par une répétition CTG pathologique (>50) dans le gène DMPK. L'anticipation, un phénomène par lequel l'âge d'apparition d'une maladie autosomique dominante devient plus précoce avec chaque génération successive, se produit généralement lors de la transmission maternelle de la maladie. La forme la plus grave est la forme congénitale (15 % des cas) qui se caractérise par une faiblesse généralisée sévère à la naissance avec une détresse respiratoire, une hypotonie et des difficultés d'alimentation. Les patients développent par la suite un retard des étapes cognitives et motrices, une déficience intellectuelle et un trouble du spectre autistique, les symptômes physiques prenant une tournure potentiellement fatale. L'incidence est extrêmement variable, de 0,5 à 1,8 pour 100 000 <sup>164</sup>.

Malgré plusieurs développements précliniques <sup>165</sup>, aucune thérapie spécifique de modification de la maladie n'est actuellement disponible. La prise en charge consiste principalement en une surveillance des complications et des soins standard (appareils d'assistance, hormonothérapie, médicaments contre la douleur).

Nous avons trouvé un projet pilote pour MD1 en 2013, aux États-Unis, utilisant des DBS non identifiées, dans le but de déterminer la prévalence <sup>166</sup>. Celle-ci s'est avérée être de 1 sur 21 100.

Les caractéristiques du programme de NBS dans le MD1 sont rapportées dans le *tableau 3W*.

	Country [ref]	Date	Pop	Total number	Scr First-tier	Scr 2nd-tier	Conf	Cons	First result	N° cases	Prev	Aim of study
DMD	Germany [160, 163]	1974 - 2011	NB (M)	537,000	CK assay	/		Opt-in		155	1/3,500	Evaluation of opportunity of NBS for DMD
	France [162]	1975 - 1986	NB (M)	218,851	CK assay	/	Clinical assessment	?		48	1/4,600	Report on course of NBS
	New Zealand [161]	1979	NB (M)	10,000	CK assay	/	Clinical assessment	?		2	1/5,000	Report on course of NBS
	Canada (Man) [159, 160]	1986 - 2007	NB (M)	172,860	CK assay	/	DMD molecular testing	Opt-out		18	1/9,600	Reduction of the number of 2 <sup>nds</sup> DMD children born. Observation of development.
	USA (PA) [158]	1987 - 1995	NB (M)	403,576	CK assay	CK isozyme	DMD molecular testing / muscle biopsy	Opt-out, verbal consent		39	1/10,300	Description of attitude of patients + parents diagnosed with or without NBS toward NBS
	UK (Wales) [157]	1990 - 2011	NB (M)	369,780	CK assay	/	DMD molecular testing / plasma CK	Opt-in	145	56	1/6,600	Report on 21-year NBS pilot program
	Cyprus [156]	1992 - 1997	NB (M)	30,014	CK assay	/	DMD molecular testing / muscle biopsy	Opt-out	43	5	1/6,000	Evaluation of the method + implementation of NBS pilot
	USA (OH) [155]	2007 - 2010	NB (M)	17,865	CK assay	/	DMD molecular testing	Opt-in	168	3	1/6,000	Evaluate of method + feasibility of NBS
	China (Zhejiang) [154]	2017	NB (M)	18,424	CK-MM assay	/	DMD molecular testing	Opt-in	13	4	1/4,600	Recommendations for follow-up care

<b>M D 1</b>	USA (NY) [166]	2013	DBS	51,341	triplet primed-PCR + melt curve analysis		Molecular testing	no	143	24	1/2,100	Determination of prevalence
----------------------	-------------------	------	-----	--------	--	--	-------------------	----	-----	----	---------	-----------------------------

*Tableau 3W : Programme de dépistage néonatal pour la dystrophie musculaire de Duchenne et la dystrophie myotonique 1*

List of abbreviations: CK-MM: Creatine kinase muscle; Conf: Confirmatory assay; Cons: parents' method of consent; DBS: DBS deidentified; First result: Positive first result or inconclusive; M: Male; Man: Manitoba; NB: Newborn; N° cases: Number of confirmed cases; NY: New York state; OH: Ohio; PCR: polymerase chain reaction; PA: Pennsylvania; Pop: description of population screened; Prev: Prevalence; Ref: references used; Scr: Screening assay.

### La maladie de Krabbe

La maladie de Krabbe est une maladie lysosomale autosomique récessive affectant la substance blanche du système nerveux central et périphérique, caractérisée par une neuro-dégénérescence dont la sévérité dépend de l'âge de survenue. La maladie de Krabbe est causée par une mutation de perte de fonction dans les deux allèles du gène GALC entraînant un déficit en galactosylcéramidase.

Historiquement, 85 à 90 % des patients étaient diagnostiqués avec la forme infantile, qui est la plus sévère et se manifeste dans les six premières années de la vie. Chez ceux chez qui la maladie débute au cours de la première année, on observe une détérioration neurologique rapide, qui conduit au décès avant l'âge de deux ans. La maladie de Krabbe à début tardif est beaucoup plus variable dans sa présentation et son évolution <sup>167</sup>. L'incidence des deux formes de la maladie de Krabbe est estimée à 1 sur 100 000 <sup>168</sup>.

La faible incidence de la maladie est un obstacle à l'observation de l'efficacité d'un traitement pré-symptomatique. Le traitement post-symptomatique, actuellement limité à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, ralentit la progression de la maladie. Cependant, il est loin d'être transformateur <sup>169</sup>. Le traitement pré-symptomatique a été initialement présenté comme beaucoup plus efficace, mais un rapport récent a démontré que seul un des dix-huit patients traités avant l'apparition des symptômes présentait un handicap léger ; treize des autres patients présentaient un handicap sévère, et quatre sont décédés <sup>169-171</sup>.

Nous avons trouvé quatre projets pilotes pour la maladie de Krabbe dans le cadre de l'introduction du NBS pour une série de maladies lysosomales. Le programme de NBS de cinq ans au Mexique <sup>149</sup>, avec 20 000 nouveau-nés dépistés, n'a trouvé aucun cas. Le premier programme américain dans les États de New York a dépisté plus de deux millions de nouveau-nés et identifié cinq cas <sup>172</sup>, le second, dans le Kentucky avec 55

000 nouveau-nés, a identifié un cas <sup>173</sup>, et le troisième dans l'Illinois, avec près de 500 000 bébés, a identifié huit cas : deux cas de maladie de Krabbe infantile et six cas probables de Krabbe tardif <sup>174</sup>. Ce NBS est une maladie recommandée dans le RUSP, mais il est seulement mis en œuvre dans sept États des États-Unis. Des publications récentes ont remis en question les fondements éthiques de ce dépistage <sup>175</sup>.

Les caractéristiques des programmes de NBS dans la maladie de Krabbe sont rapportées dans le *tableau 3X*.

#### L'adrénoleucodystrophie liée à l'X

L'X-ALD est une maladie génétique péroxysomale causée par une mutation de perte de fonction du gène ABCD1. Il s'agit d'un trouble métabolique dévastateur qui affecte les glandes surrénales, le cerveau et la moelle épinière. L'X-ALD touche plus sévèrement les garçons homozygotes que les filles hétérozygotes (60 %). Si elle n'est pas traitée, la X-ALD est le plus souvent mortelle.

La corticothérapie pour l'insuffisance surrénale, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et la thérapie génique pour l'adrénoleucodystrophie cérébrale dévastatrice sur le plan neurologique, administrée au tout début de l'inflammation cérébrale, ont été associées à une amélioration de la survie et des résultats fonctionnels <sup>176</sup>.

Le RUSP a inclus l'X-ALD comme condition secondaire en 2016. Seuls huit États américains procédaient au NBS de l'X-ALD en 2019, mais déjà vingt en 2021 <sup>177,178</sup>. Plusieurs articles ont fait état de la mise en œuvre du NBS X-ALD dans leurs États <sup>178-180</sup>. Le ministère de la santé des Pays-Bas a ajouté l'ALD au panel NBS en 2015, mais uniquement pour les hommes <sup>181</sup>. Une étude pilote prospective a d'abord été mise en œuvre pour évaluer la faisabilité et établir l'algorithme qui identifie uniquement les mâles. La mise en œuvre générale a commencé le 1er janvier 2021.

Un autre projet pilote de NBS est en cours à Taïwan pour l'X-ALD. Démarré en 2016, il a déjà permis de dépister 45 796 nouveau-nés. Les résultats n'ont pas encore été publiés (NCT02952482) <sup>182</sup>.

Les caractéristiques des programmes de NBS dans l'X-ALD sont rapportées dans le *tableau 3X*.

#### Leucodystrophie métachromatique

La MLD est une maladie métabolique à transmission autosomique récessive caractérisée par l'accumulation de sulfatides dans le système nerveux central et périphérique en raison d'une déficience de l'enzyme arylsulfatase A, ce qui entraîne une démyélinisation. Les principales caractéristiques de la maladie sont une détérioration des fonctions motrices ou cognitives, selon le sous-type, conduisant à un handicap sévère et au décès après une évolution et une durée très variable de la maladie.

La thérapie génique a récemment été approuvée aux États-Unis et dans l'Union européenne (OTL-200). Les patients pré-symptomatiques ont présenté de bien meilleurs résultats <sup>183,184</sup>.

À notre connaissance, un seul projet pilote visant à démontrer la faisabilité du NBS dans le cadre de la MLD a eu lieu aux États-Unis en 2020, avec le dépistage de 27 335 DBS dé identifiés <sup>185</sup>.

Les caractéristiques du programme de NBS dans le MLD sont présentées dans le *tableau 3X*.

	Country [ref]	Date	Pop	Total number	Scr First-tier	Scr 2nd-tier	Conf	Cons	First result	N° cases	Prev	Aim of study
K r a b b e	USA (NY) [167]	2006 - 2014	NB	2,090,910	LC-MS-MS	Molecular testing	Enzymatic testing	Opt-out	620	5	1/418,000	Report on experience of NBS
	Mexico [149]	2012 - 2016	NB	20,018	LC-MS-MS	/	Enzymatic and Molecular testing	Opt-in	38	0		Evaluation of the results of a lysosomal NBS
	USA (KY) [173]	2016 - 2017	NB	55,161	FIA-MS-MS	CLIR tools		Opt-out	181	1	1/55,000	Report on experience of NBS
	USA (IL) [174]	2017 - 2020	NB	494,147	LC-MS-MS	Molecular testing + psychosine levels	Follow-up	Opt-out	288	2 IOKD 6 LOKD	IOKD: 1/250,000 LOKD: 1/82,400 All: 1/61,800	Report on experience of NBS and role of psychosine in disease diagnosis
X - A L D	USA (NY) [176]	2013 - 2019	NB	1,039,000	NA	NA	NA	Opt-out			1/18,783	Update on NBS, explanation of diagnosis and treatment
	USA (MN) [179]	2017 - 2018	NB	67,836	FIA-MS-MS	/	Molecular testing + Very-Long Chain Fatty Acids analysis	Opt-out	56	14 (9 M, 5 F)	All: 1/4,845 Male: 1/3878	Report on experience of NBS
	USA (NC) [180]	2018 (6 m)	NB	52,301	FIA-MS-MS	Molecular testing	/	Opt-out	12	6	1/18,717	Evaluation of the performance of a single-tier NBS assay
	Taiwan [182]	2016 - 2018	NB	45,796	FIA-MS-MS	/	/	Opt-in				Evaluation of routine NBS method
	The Netherlands [181]	2015 / 2020	DBS (M)	250	FIA-MS-MS	LC-MS-MS and Molecular testing	/	Opt-out				Assessment of feasibility of NBS only for male
M L D	USA (WA) [185]		DBS	27,335	LC-MS-MS	Enzymatic assay	Molecular testing	no	195	2		Assessment of feasibility

Tableau 3X : Programme de dépistage néonatal pour la maladie de Krabbe, l'adrénoleucodystrophie liée à l'X et la leucodystrophie métachromatique.

List of abbreviations: Conf: Confirmatory assay; Cons: parents' method of consent; DBS: DBS deidentified; FIA-MS-MS: flow-injection mass spectrometry; F: Female; First result: Positive first result or inconclusive; IL: Illinois; IOKD: infantile onset Krabbe disease; KY: Kentucky; LC-MS-MS: liquid-chromatography mass spectrometry; LOKD: late onset Krabbe disease; M: Male; m: months; NA: not available; MN: Minnesota; NB: Newborn; NY: New York state; NC: North Carolina; N° cases: Number of confirmed cases; Pop: description of population screened; Prev: Prevalence; Ref: references used; Scr: Screening assay; WA: Washington.

## Discussion

Nous avons identifié sept maladies avec une composante claire du système neurologique périphérique qui ont été ciblées par le NBS au cours des vingt dernières années. La SMA est certainement la maladie pour laquelle le NBS fait l'objet du plus

grand consensus, étant donné l'importance d'une intervention précoce démontrée ou suggérée dans tous les développements cliniques, et l'efficacité spectaculaire des traitements pré-symptomatiques <sup>47,59</sup>. Il est intéressant de noter que les programmes de dépistage de la SMA ont été lancés avant l'approbation des traitements modifiant la maladie, mais qu'ils ont contribué à démontrer l'efficacité spectaculaire d'un traitement précoce. Le faible coût du dépistage <sup>34</sup>, qui contraste avec le coût sociétal très élevé de la maladie non traitée, ou des maladies post-symptomatiques <sup>34</sup>, suggère également que le programme NBS est très rentable, même si cela reste à démontrer formellement. L'algorithme de traitement, y compris la question difficile des patients présentant des symptômes à la naissance et, d'autre part, du spectre des patients présentant quatre copies de *SMN2*, reste à établir <sup>57,186</sup>. Bien qu'un accord ait été révisé en faveur d'un traitement précoce des patients présentant quatre copies, il n'y a pas aujourd'hui d'attitude claire et unanime quant au choix du traitement de ces patients.

La NBS de la maladie de Pompe apporte différentes considérations techniques et pronostiques, dont la plus significative est la proportion à la naissance des formes tardives, pour lesquelles il n'y a aujourd'hui aucune indication de traitement précoce, par rapport à la forme infantile, pour laquelle un traitement doit certainement être initié. Une étude récente en Pennsylvanie a illustré que la forme précoce est moins prévalente que les formes tardives avec un ratio de 1:15 <sup>147</sup> ; cette situation est complètement différente de celle de la SMA dans laquelle la forme la plus sévère représente environ 60% de toutes les formes <sup>2</sup>. Comme c'est le cas pour les autres maladies neuromusculaires d'origine métabolique (c'est-à-dire Krabbe, X-ALD et MLD), la mise en place de tests spécifiques tend à entraver la mise en œuvre des programmes de NBS correspondants.

Hormis le deflazacort, qui n'est généralement pas prescrit avant l'âge de trois ans, tous les traitements approuvés pour la DMD sont spécifiques à une mutation, ce qui soulève des questions quant à l'utilité d'un dépistage généralisé des taux de CK ou de CK-MM à la naissance. En effet, environ 30 % des patients seulement pourraient potentiellement bénéficier d'un dépistage précoce, mais cela reste hypothétique car cela n'a pas encore été démontré. Récemment, un test a été proposé pour identifier uniquement les patients présentant une mutation éligible pour un exon <sup>187</sup>. Le manque de spécificité du niveau de CK rend également l'utilisation de ce test difficile au niveau de la population.

Comme discuté dans la présente revue, certaines maladies neuromusculaires se prêtent actuellement au NBS car elles sont identifiables soit par un test biochimique sensible, soit par une mutation spécifique (par exemple, la délétion de l'exon 7 de *SMN1* dans la SMA). Cependant, la plupart des NMD n'ont ni biomarqueur spécifique ni défaut moléculaire prévalent. Le dépistage de ces troubles n'est donc pas adapté aux plateformes technologiques actuelles de NBS, qui sont basées sur la biochimie. Deux exemples clairs peuvent être trouvés dans la CMS et la BVVL. À ce jour, 34 gènes sont décrits comme étant impliqués dans le CMS <sup>188</sup>. Des traitements peu coûteux, tels que le salbutamol ou la pyridostigmine, peuvent éviter une mort subite ou un handicap au cours d'un long parcours diagnostique. Le BVVL, une maladie récessive causée par une mutation de perte de fonction dans l'un des trois différents gènes du transporteur intestinal de la riboflavine, peut être traité avec une dose élevée de riboflavine <sup>189</sup>, et entraîne une atrophie bulbo-spinale sévère en l'absence de traitement. Malheureusement, ni le CMS ni le BVVL ne peuvent être identifiés par un biomarqueur sensible et ne se prêtent donc pas au NBS ; l'identification de ces troubles à la naissance doit donc être effectuée par séquençage de l'exome entier ou par séquençage ciblé.

Il en va de même pour les pathologies pour lesquelles des résultats cliniques ou précliniques transformateurs ont été rapportés récemment. Un exemple est la myopathie myotubulaire liée à l'X, une myopathie congénitale rare causée par une mutation de perte de fonction dans la protéine myotubularine située sur le chromosome X, qui entraîne une mort précoce dans la forme la plus grave et un handicap sévère dans les formes plus légères <sup>190,191</sup>. Les patients atteints de myopathie myotubulaire liée au chromosome X traités par thérapie génique ont d'abord montré une amélioration spectaculaire <sup>192</sup> et, bien que de graves problèmes de sécurité aient été soulevés <sup>193</sup>, il est très probable qu'un médicament sera approuvé pour cette maladie, car plusieurs autres approches thérapeutiques sont en cours de développement <sup>194</sup>.

Dans l'ensemble, nous devons nous attendre à ce que l'avenir du NBS pour les maladies neuromusculaires passe par un changement de paradigme technologique, d'une approche biochimique à une approche génétique. Le développement rapide des thérapies exige également la perspective d'adapter rapidement la liste des affections traitées afin de permettre aux thérapies innovantes d'atteindre une efficacité maximale.

Le dépistage des porteurs a le potentiel de diminuer l'incidence des maladies dans une population, mais il ne s'adresse pas à l'ensemble de la population, et il est manifestement orienté socialement. Il ne permet pas d'identifier les néo-mutations, une situation dans laquelle les deux variantes se trouvent sur le même allèle (5% dans le cas de la SMA) et, bien entendu, il ne peut pas couvrir entièrement les bébés dont le père est inconnu ou dont l'un ou les deux parents est absent. Le NBS est universel, s'adresse à tous les enfants, quelle que soit la situation des parents, et permet à la fois au patient et à la société d'obtenir le bénéfice maximal des médicaments innovants.

### Conclusion

L'avenir du dépistage néonatal des maladies neuromusculaires passe par un changement technologique global, d'une approche biochimique à une approche génétique. Le développement rapide des thérapies nécessite également la possibilité d'adapter rapidement la liste des affections traitées, afin de permettre aux thérapies innovantes d'atteindre leur meilleure efficacité.

### C) Autour du projet

A la suite de la mise en œuvre du projet pilote et de son passage dans la loi, nous avons réalisé que notre expérience nous permettait d'aider d'autres pays, d'autres médecins dans la mise en place du NBS de la SMA dans leur pays, mais également dans l'accompagnement de leurs patients. Au cours des trois dernières années, plus d'une vingtaine de pays ont fait appel à nous pour les soutenir dans leur démarches (Hongrie, Croatie, Canada, Turquie, Égypte, Pays-Bas, Suisse, Roumanie, France, Ukraine, Serbie, Corée du Sud, Hong-Kong, Pologne, Danemark, UK...). Nous avons monté alors deux projets avec ces objectifs.

#### a) Les livrets d'information

Le premier projet a été la réalisation de livrets à destination de parents d'enfants identifiés par NBS. Notre objectif était de fournir des documents complets et compréhensibles aux professionnels de santé pour qu'ils puissent informer les parents. Des subsides ont été obtenus afin de mener à bien ce projet.

Une première version des brochures a été réalisée en collaboration avec des parents d'enfants identifiés par NBS. Cette version a été testée par une neuropsychologue auprès de jeunes parents de différents milieux socio-professionnels et dont l'enfant n'avait pas de SMA.

La brochure a ensuite été améliorée en fonction de ces retours et à nouveau testée auprès d'un nouveau groupe de parents.

Une page internet ([Beforesma.com](http://Beforesma.com) – **Annexe XV**) a été créée avec pour ambition de fournir :

- aux parents d'enfants porteurs d'une SMA diagnostiquée par NBS une information complète, compréhensible, objective et adaptée par l'intermédiaire de leur médecin référent.
- aux professionnels de santé une base de ressources sur le NBS et sur les traitements précoces de la SMA.

Tout professionnel de santé peut s'inscrire sur la page internet et recevoir son code d'accès. En cochant la case correspondant au nombre de copies de *SMN2* et des traitements disponibles, il obtient ensuite un fichier compressé téléchargeable avec plusieurs fichiers textes. Des spécificités propres au pays sont surlignées pour

éventuellement les modifier. A l'avenir, des vidéos construites sur les mêmes modalités seront également accessibles.

- *b) La NBS Academy*

Le deuxième projet initié autour du NBS a été la mise en place d'une formation de deux jours sur le NBS de la SMA : Before SMA : the Academy (Flyer [annexe XVI](#)).

Après l'obtention de subsides de la part des firmes pharmaceutiques travaillant dans la SMA, nous avons obtenu l'accord de Key Opinions Leaders de participer au contenu de cette formation. Il s'agit de deux journées complètes de formation interactive et de discussion comprenant :

- visite de laboratoire,
- jeu de rôle autour de l'annonce du diagnostic,
- conférence plénière
- tables rondes...

Cette formation s'est déroulée le 13-14 mai 2022 avec vingt-trois personnes en présentiel et soixante-et-une en distanciel représentant 40 pays. Ce format hybride permettant à la fois une meilleure adaptabilité aux aléas pandémiques, mais aussi de satisfaire aux nombreuses demandes reçues. Pour 20 places ouvertes, plus de 85 personnes ont postulées.

Nous avons vu dans ce chapitre les différentes mises en œuvre du NBS de la SMA selon les pays, et comment nous avons pu accompagner certains de ces développements. L'extension du NBS vers d'autres maladies neuromusculaires est encore limitée, et quand il est fait, ne retrouve pas toujours les mêmes critères que ceux que nous suivons.

Il est temps désormais de répondre à notre hypothèse initiale : le NBS de la SMA est-il efficace, rentable ? Et quel est son avenir en termes d'extension vers d'autres maladies ?

## Chapitre IV. Discussion Générale

### Chapitre IV – 1. Présentation des résultats

Dans cette thèse, nous nous sommes penchés sur la temporalité optimale du traitement – qui se doit d'être le plus précoce possible -, sur la façon dont nous avons mis en œuvre le NBS de la SMA, et finalement sur les coûts de la maladie en fonction de la stratégie thérapeutique adoptée et sur l'impact médico-économique du dépistage.

Le premier questionnement était celui du meilleur timing pour initier le traitement. L'ensemble des observations conduites dans les modèles animaux démontrent – quelle que soit la modalité thérapeutique – une efficacité meilleure de l'intervention précoce, tant sur la survie et la prise de poids des modèles de SMA sévère, que sur la force et la fonction des autres modèles. Il a été clairement noté dans les modèles murins qu'une intervention thérapeutique précoce pour la SMA était corrélée à de meilleures performances motrices, à une survie plus longue et, parfois, à un sauvetage du phénotype pathologique <sup>58,195</sup>.

L'association d'une meilleure survie avec une durée moindre de la maladie avant traitement a été initialement démontrée dans l'étude de phase 3 Ender – étudiant l'efficacité et la tolérance du nusinersen chez les nourrissons atteints de SMA1 <sup>196</sup>. Les arguments pour un traitement précoce- nous l'avons vu dans la première partie de ce manuscrit, se sont entretemps accumulés dans les différents types de SMA et pour les différents traitements disponibles. Il ne reste aujourd'hui plus aucun doute du moins en ce qui concerne les patients qui présentent 2 ou 3 copies du gène *SMN2*.

La nécessité de traiter ces patients dès que possible, et idéalement à la naissance fait l'objet d'un consensus publié et d'un consensus de fait au travers des stratégies thérapeutiques adoptées dans les différents pays qui ont mis en place un programme de NBS, quoique nous disposions de très peu de données sur une attitude d'expectative armée chez ces patients. Un article de Taiwan <sup>197</sup>, où la stratégie expectative est la règle, montre sur un nombre limité de patients des résultats qui semblent inférieurs à ceux observés dans les études pré-symptomatiques ou dans

notre population. En effet, dans l'étude Taiwanaise, 15 nourrissons ont été suivis après NBS porteurs de 2 et 3 copies de *SMN2* :

- Huit nourrissons présentant 2 copies de *SMN2* sont devenus symptomatiques avant l'âge d'un mois, tandis que cinq ont présenté des symptômes à la naissance. Trois sont décédés sans traitement à l'âge de 3 et 4 mois. Les cinq autres ont été traités par Spinraza® ou Zolgensma® après l'apparition des symptômes et ont subi une détérioration rapide qui les a conduits à être catégorisés comme SMA1.
- Cinq des six nourrissons porteurs de 3 copies de *SMN2* sont devenus symptomatiques avant l'âge d'un an, dont quatre ont développé une SMA1, et un une SMA2a.
- Un autre nourrisson présentant 3 copies a été traité de manière pré-symptomatique, et le type clinique n'a donc pas été défini.

Ainsi dans cette étude, tous les patients présentant 2 ou 3 copies de *SMN2* traités en post-symptomatique ont développés des symptômes significatifs. Dans les données présentées, seulement un enfant présentant 2 copies (sur 8) est capable de marcher, avec un dandinement, tandis que parmi ceux porteurs de 3 copies, un seul marche sans aide.

Cette étude montre un large écart avec les patients traités en pré-symptomatiques dans les essais cliniques. Pour rappel la moitié des patients présentant 2 copies ont un développement normal, l'autre moitié un retard de développement, mais s'approchant de la norme et pour les patients porteurs de 3 copies, tous ont un développement moteur standard à celui des enfants de leurs âges. Un argument pourrait être que les enfants identifiés par NBS sont différents des patients inclus dans les essais pré-symptomatiques. En effet, lors des essais, des critères d'exclusion stricts évitent l'inclusion de patients présentant des symptômes, ce qui crée bien entendu un biais favorable. Dans le monde réel, les patients d'emblée symptomatiques – mais identifiés par NBS – qui présentent par définition la forme la plus sévère et la plus précoce de la maladie viennent « plomber » la moyenne des résultats observés. Néanmoins, les patients Taiwanais montrent également un écart avec nos patients identifiés par NBS, qui ne sont pourtant pas tous strictement asymptomatiques lors du début du traitement (aujourd'hui tous les patients belges âgés de plus de 18 mois ont atteint la marche sans aide, les deux patients clairement symptomatiques lors de

l'instauration du traitement l'ont acquis à l'âge de 16 et 28 mois, et présentent une démarche dandinante).

Ces observations qui portent néanmoins sur un nombre limité de patients semblent indiquer que les nouveau-nés porteurs de deux ou trois copies de *SMN2* doivent être traités immédiatement, ce qui est déjà fortement suggéré par les modèles animaux et adopté par consensus.

Au-delà des données cliniques, la physiopathologie de la maladie qui résulte de la disparition irréversible des neurones moteurs supporte largement ce consensus. Les neurofilament phosphorylés<sup>198</sup>, qui constituent un marqueur de destruction neuronale, sont très élevés chez les patients présymptomatiques, en particulier ceux qui présentent 2 copies de *SMN2* et témoignent du processus actif et malheureusement irréversible de perte neuronale chez ces patients.

En ce qui concerne les patients qui présentent 4 copies du gène *SMN2*, les avis évoluent. En effet un premier article en 2018<sup>57</sup>, présentant un consensus d'experts, annonçait qu'avec les données dont ils disposaient à ce moment-là, ils ne pouvaient atteindre un consensus sur le fait de traiter immédiatement ou non, et conseillaient donc un suivi attentif. Lorsque le groupe de travail s'est réuni à nouveau un an plus tard, il a émis de nouvelles recommandations<sup>186</sup> préconisant un traitement immédiat en s'appuyant sur les données de l'essai clinique Nurture, mais aussi sur la nouvelle accessibilité des autres traitements.

Ce changement rapide de recommandation illustre au passage la faiblesse méthodologique des recommandations basées sur le consensus. La première recommandation a été adoptée sur base de 5 voix contre 4, mais a conditionné l'attitude d'expectative armée pour les patients présentant 4 copies dans de nombreux pays.

Malgré ces nouvelles recommandations, nous disposons d'encore peu de donnée sur l'évolution des patients présentant 4 copies. Dans l'étude Taiwanaise, les patients porteurs de 4 copies étaient notés comme encore asymptomatiques (et de fait toujours non-traités), à l'âge de 2,4 à 5,4 ans<sup>197</sup>.

Mais une incertitude sur le nombre de copies complique le questionnement. En effet, en 2020, nous nous étions interrogés sur la fiabilité des résultats sur les nombres de copies *SMN2*.

Schorling et al., dans l'article intitulé " Discrepancy in redetermination of *SMN2* copy numbers in children with SMA " <sup>199</sup> ont évalué l'exactitude de la détermination initiale du nombre de copies *SMN2* en répétant le test génétique chez 20 patients atteints de SMA à l'aide d'une MPLA dans deux laboratoires différents. Ils ont constaté que les résultats du second test étaient en désaccord avec le test initial chez 45% des patients, concluant que des tests de fiabilité et des procédures de contrôle de qualité sont essentiels avant que les nombres de copie *SMN2* puissent être utilisés pour les décisions cliniques et l'interprétation des données sur les résultats. Nous avons publié un commentaire sur cette étude <sup>200</sup> en illustrant l'absence de fiabilité au sein d'un même laboratoire, mais avec deux méthodes différentes. Nous avons d'abord observé une première différence entre les résultats du nombre de copies *SMN2* obtenus par notre laboratoire et ceux d'autres laboratoires où nos patients avaient été initialement testés. Puis, nous avons trouvé un taux de concordance de seulement 31% pour 35 patients lors de l'analyse des échantillons en utilisant 2 méthodes MPLA différentes dans le même laboratoire. Il apparaît donc difficile de normaliser les techniques de tests génétiques quantitatifs entre différents laboratoires - en particulier pour les maladies relativement rares pour lesquelles il peut être difficile de développer une expertise de laboratoire spécifique au domaine.

Une étude Allemande <sup>201</sup> avait souligné le risque de la stratégie d'expectative armée pour les patients présentant 4 copies, en donnant l'exemple d'un de leurs patients détecté par NBS et qui avait montré des signes cliniques dès l'âge de 8 mois, alors qu'il avait 4 copies de *SMN2*. Toutefois, une nouvelle analyse du nombre de copies *SMN2* par une méthode de test différente a finalement révélé que l'enfant n'était porteur que de 3 copies, expliquant l'apparition précoce des symptômes. Pour expliquer cette différence, ils s'étaient appuyés sur les données de Schorling précédemment cité.

Ces différents résultats observés et surtout l'impact que cela provoque sur la prise en charge des enfants soulignent la nécessité d'avoir une information fiable du nombre de copies. En effet, les options thérapeutiques ne sont pas identiques en fonction de cette donnée. D'abord parce que le label de l'EMA n'autorise le Zolgensma® qu'aux

enfants pré-symptomatiques porteurs de 2 ou 3 copies. Mais aussi parce que si la majorité des pays avec du NBS ont choisi de traiter immédiatement les enfants présentant 2 ou 3 copies de *SMN2* (excepté Taïwan), le positionnement pour les 4 copies est très variable :

- Une annonce diagnostic suivie d'une surveillance attentive en Allemagne <sup>201</sup>, et en Ontario <sup>202</sup> ;
- Un traitement immédiat en Belgique si les parents marquent leur accord <sup>32</sup>, et selon les possibilités de remboursement aux États-Unis <sup>118</sup>.
- Une non annonce du diagnostic en Australie <sup>90</sup>. Comme il n'existe pas d'option thérapeutiques à ce jour en Australie pour les patients porteur de 4 copies de *SMN2*, les équipes australiennes ont estimés qu'une annonce diagnostic sans proposition de traitement causerait un préjudice psychologique pour l'enfant et sa famille.

Ainsi, prendre une décision thérapeutique sur base d'une mesure non standardisée peut paraître dangereux. L'argument de la non-annonce diagnostic, s'il peut sembler discutable, est actuellement celui retenu dans la majorité des pays européens pour justifier l'absence de dépistage néonatal pour des maladies non traitables, même lorsque cela pourrait aider la fratrie ou éviter un deuxième enfant avec la même pathologie. La philosophie du dépistage repose sur l'idée que cela doit servir uniquement et immédiatement à l'enfant concerné. Des associations de patients – notamment dans la maladie du Duchenne – remettent de plus en plus en cause cet argument.

Les questionnements sur les options thérapeutiques – indépendamment du nombre de copies – sont plus larges, il reste des incertitudes : sur l'efficacité et les effets secondaires à long terme des différentes thérapeutiques, sur les différentes façons de combiner les traitements ou encore sur des nouvelles thérapeutiques qui pourraient agir en complément. Mais un consensus international est désormais posé <sup>43,186,203</sup>. Pour une meilleure réponse motrice et de survie, il faut traiter le plus tôt possible. Et la manière la plus efficace pour identifier les patients de façon universelle est le NBS.

Le NBS doit se comprendre dans une stratégie plus large de dépistage. Les familles au sein desquelles est né un enfant atteint doivent se voir proposer un dépistage pré-conceptionnel, permettant une future grossesse organisée avec diagnostic génétique

préimplantatoire. Ce dépistage pré-conceptionnel est également en place dans certains pays indépendamment des cas familiaux identifiés. En Israël, le dépistage des porteurs de la SMA a été proposé pour la première fois par les organismes nationaux de santé et les assureurs privés en 2008 <sup>124</sup>. Cinq ans plus tard, la couverture a été étendue à l'ensemble de la population israélienne par le biais d'un programme national de santé. Les méthodes utilisées permettent de détecter 95 à 98 % des porteurs. Le plus souvent, la femme est testée en premier et, s'il s'avère qu'elle est porteuse, son partenaire l'est également. Idéalement, le dépistage des porteurs est effectué avant la conception, ce qui offre aux parents potentiels l'éventail de choix le plus large possible, du test génétique préimplantatoire aux tests diagnostiques invasifs pendant la grossesse. En pratique, cependant, 50 % des dépistages de porteurs sont effectués pendant la grossesse, ce qui ne laisse que les options de prélèvement de villosités choriales ou d'amniocentèse pour diagnostiquer le fœtus et éventuellement interrompre la grossesse d'un fœtus atteint <sup>204</sup>. Avant 2013, le taux moyen de diagnostic prénatal de SMA en Israël était de 4,66 cas par an, contre 7,75 cas par an après la mise en place du dépistage à l'échelle de la population. Le taux annuel de cas diagnostiqués postnatals est resté stable depuis 2008, avec une moyenne de 7- 7,25 cas par an. Le dépistage a été efficace pour augmenter la détection prénatale de la SMA mais n'a eu aucun effet sur le taux de diagnostics postnatals confirmés.

Dans cette étude la population testée a adopté plusieurs stratégies (éviter la conception par annulation de mariage quand le test était effectué précocement, diagnostic pré-implantatoire avortement si le diagnostic était annoncé précocement, non-vérification du statut du fœtus, non recours au diagnostic génétique préimplantatoire). Cependant cela n'a pas mené à une baisse du nombre de cas néonataux. On peut penser que si le dépistage des personnes transmettrices peut considérablement faire baisser les nouveaux cas de SMA, comme cela a peut-être été le cas dans l'État de New-York <sup>118</sup> – même si les causes ne sont pas confirmées – il est préférable que ce dépistage pré-conceptionnel soit adressé à une population avertie et désireuse que ce diagnostic impacte le processus de la grossesse <sup>205</sup>. Le NBS est par contre adapté pour une population large et non demandeuse de médicaliser la grossesse. De plus, un programme de dépistage des porteurs ne couvrira pas de manière homogène et universelle l'ensemble de la population, les porteurs 2/0 (à savoir les personnes dont les deux copies du gène *SMN1* sont sur le

même chromosome), les mutations *de novo* ainsi que la filiation non biologique apporteront des cas qui seraient détectés par le NBS universel.

Jusqu'ici, le dépistage des porteurs ne pouvait se réaliser par PCR comme le NBS, mais par MLPA, qui est significativement plus cher. Si le dépistage pré-conceptionnel n'est pas accompagné d'une modification de la prise en charge de la conception de la grossesse, son coût ne fait que s'ajouter au coût du diagnostic par les symptômes, au coût du traitement et de la maladie. Le dépistage des porteurs pour une population avertie, prête à agir en conséquence du résultat du dépistage, couplé au NBS pour l'ensemble de la population peut se révéler être une stratégie pertinente, permettant la diminution du nombre de cas, et la diminution des coûts pour les cas qui ne peuvent être évités, mais bien détectés. Néanmoins, un récent article<sup>206</sup> a démontré la possibilité d'effectuer cette analyse de dépistage des porteurs par qPCR, avec une précision équivalente à la MLPA. Cela permettrait de diminuer les coûts de façon importante. Enfin, il convient de rappeler qu'aucune de ces méthodes ne permet l'identification des patients hétérozygotes présentant une mutation ponctuelle sur l'autre allèle, soit environ 4 à 5% des cas. C'est pourquoi il convient de continuer à entretenir l'attention médicale sur les critères de diagnostics cliniques, en tenant compte que la raréfaction croissante des nouveaux cas mènera inévitablement à une baisse de la vigilance et de la connaissance médicale générale de la maladie. Peu de médecins aujourd'hui reconnaîtraient les premiers symptômes d'une phénylcétonurie, les formes symptomatiques de cette maladie ayant progressivement disparue avec le dépistage.

La deuxième étape de recherche était la mise en œuvre du projet pilote du NBS de la SMA en Fédération Wallonie-Bruxelles. A ce jour plus de 200 000 enfants ont été dépistés, et 15 ont pu être identifiés et traités rapidement. Les facteurs de ce succès ont été rappelés dans le chapitre présentant la mise en œuvre du projet pilote. L'objectif initial d'une transition du pilote vers un programme officiel nous a dirigé vers une implication de l'ensemble des parties prenantes dès le début. Nous avons expliqué notre projet autant aux partenaires scientifiques (centre de NBS, de génétique, CRMN), qu'aux associations de patients, mais aussi aux responsables politiques de tous partis. Le conseil scientifique de l'ONE, responsable du NBS, a été consulté dès le début du projet mais également tout au long de son déroulé. L'engagement du grand

public a été mobilisé par des articles dans la presse locale et par la page Facebook de l'étude ([www.facebook.com/sunmayariseonsma](http://www.facebook.com/sunmayariseonsma)). L'accord rapide de financement du projet par les trois firmes pharmaceutiques développant des traitements dans la SMA nous a permis de commencer sereinement, sans perdre un temps excessif à la recherche de fonds. Cela a été complété par des dons de particuliers et de la Fédération Wallonie-Bruxelles, nous assurant de pouvoir effectuer les 3 ans du projet pilote sans difficulté. C'est un point central qui peut vite devenir contraignant dans le cadre de recherches. Postuler pour des bourses ou des prix prend un temps précieux.

Les difficultés rencontrées lors de la mise en place du projet pilote ont été souvent une affaire de personnes rencontrées : convaincre de la nécessité de traiter précocement, convaincre que les parents n'auront pas besoin de signer un consentement, suivant les recommandations du comité éthique, mettre en place le fonctionnement pour collecter les échantillons des autres centres de NBS le plus rapidement possible... Certaines oppositions rencontrées lors du projet pilote venaient de certains pédiatres de maternité qui n'avaient malheureusement pas eu d'information initiale et se trouvaient confrontés à apprendre l'existence du projet en même temps que l'information d'un cas dépisté dans leur maternité. Avec ce double enjeu de souhaiter prévenir les parents – comme dans le cadre des autres dépistages – mais en étant moins spécialiste de la maladie. Une annonce de dépistage positif a été ainsi faite par un pédiatre de maternité qui a été mal vécue à la fois par le médecin et par les parents. La recommandation initiale d'effectuer l'annonce du résultat du NBS par un médecin spécialiste de la maladie est renforcée par cette expérience. La communication auprès de chaque maternité pour informer de l'existence du projet apparaît également comme un élément aidant.

Le fait de ne pas demander de consentement signé aux parents (stratégie de opt-out plutôt que de opt-in) a permis de cibler quasiment la totalité des nouveau-nés (couverture de plus de 99%). Dans l'enquête que nous avons menée sur le NBS de la SMA dans le monde, nous avons pu constater que les pays où la procédure de consentement est facultative font état d'un bien meilleur taux d'acceptabilité (99 %) que celles des pays où la procédure est obligatoire (80-87 %). Par exemple, en Allemagne, le programme pilote NBS a couvert environ 80% des nouveau-nés en

Bavière et seulement 40% en Rhénanie du Nord-Westphalie. Il a été vérifié en Bavière si des enfants avaient pu être « manqué » du fait de la non-couverture totale du NBS<sup>207</sup>. En effet 7 enfants ont été nouvellement diagnostiqués par leurs symptômes, en plus des 11 patients diagnostiqués dans le projet NBS. 3 sur 7 étaient des patients atteints de SMA1, qui n'ont pas bénéficié du projet pilote et les quatre autres étaient nés avant le début du programme. Adopter cette stratégie de opt-out – tout en restant dans les recommandations de notre comité éthique – a été facilitateur pour le projet pilote, permettant à la fois une économie substantielle (le temps sage-femme ou infirmier recueillant les consentements éclairés) mais aussi une meilleure couverture du dépistage.

Lors de l'enquête du NBS de la SMA dans le monde, des difficultés avaient été signalées. Dans les pays qui avaient déjà débuté le NBS la principale difficulté était le financement du projet (55%), puis l'absence de soutien de la part du gouvernement (44%), suivi de l'absence de soutien de la part de l'hôpital (33%) et des problèmes organisationnels (33%). Pour les pays n'ayant pas encore débuté le NBS, les difficultés principales étaient le financement (68%), le manque de soutien du gouvernement (30%), suivi du manque d'équipement (29%) et de personnel spécialisé (29%). Pour 29% d'entre eux, les experts signifiaient que ce n'étaient pas une priorité de santé dans leur pays.

Le troisième questionnaire était celui central, de l'analyse médico-économique du NBS de la SMA, et pour cela, en commençant par les coûts dans la SMA. La revue de littérature nous avait préparé aux résultats que nous avons obtenu auprès de notre population. Nos résultats sur les coûts de la SMA sont du même ordre de grandeur que ceux observés dans d'autres études.

Les coûts médicaux annuels des patients non traités (50 798 €, 24 230 € et 2 325 € pour les sujets présentant respectivement 2, 3 ou 4 copies de *SMN2*) rapportés dans notre étude sont assez similaires aux coûts rapportés par d'autres analyses dans des pays européens (France, Royaume-Uni<sup>74</sup> ; Espagne (9,24) ; Allemagne<sup>53</sup>), qui varient de 3 809 € à 47 793 €. Les coûts médicaux (à l'exclusion du coût du traitement) aux États-Unis<sup>71,72,75</sup> et en Australie<sup>100</sup> étaient beaucoup plus élevés, en particulier pour les patients atteints de SMA1 (5 178 773 €), qui peuvent être considérés comme des

patients présentant 2 copies de *SMN2* pour la comparaison avec notre étude. Pour les patients symptomatiques porteurs de 2 ou 3 copies de *SMN2*, les coûts médicaux (à l'exclusion du coût du traitement) étaient inférieurs chez les patients traités (20 218 € et 6 171 €, respectivement), ce qui est conforme aux rapports précédents (25). Ces données démontrent l'impact positif des traitements. Néanmoins, les coûts prohibitifs de ceux-ci entraînent un coût global beaucoup plus élevé chez les patients traités par rapport aux patients non traités, quelle que soit la manière dont ils ont été identifiés. Puisque les patients traités survivent plus longtemps, le coût total de la vie, et donc l'impact budgétaire de ces patients pourrait être beaucoup plus important que celui des patients avec des standards de soins. Les études pour les patients traités après diagnostic précoce restent encore très peu nombreuses, et utilisent souvent des extrapolations se basant sur les essais cliniques et non sur les données de la vie réelle <sup>30,77,80</sup>.

Comme nous le notions dans l'article sur les coûts dans la SMA, ces données ne sont pas étonnantes dans le contexte des maladies rares, même si le traitement de la SMA est exceptionnellement élevé (pour rappel : le coût du nusinersen en 2021 en Belgique est de 529 800€ pour la première année, et de 264 900€ par an pour les années suivantes). Par exemple, la forme infantile de la maladie de Pompe entraîne des coûts annuels de 41 667\$ pour les soins standard, alors que les traitements sont estimés à 287 870\$ par an <sup>85</sup>. Le coût de la mucoviscidose, une maladie pulmonaire grave caractérisée par de fréquentes infections pulmonaires et une survie médiane d'environ 50 ans, peut dans une certaine mesure être comparé au coût de la SMA2. Le coût annuel estimé de la mucoviscidose en 2016 est de 131 879\$ pour un traitement standard comprenant la prise en charge respiratoire et la gestion de la nutrition <sup>86</sup>. Depuis 2016, de nouveaux traitements ont été approuvés et coûtent 300 000\$ annuels <sup>89</sup>. La dystrophie musculaire de Duchenne, dont le niveau d'invalidité peut être comparé à la SMA3 pendant les douze premières années de vie, a des coûts annuels pour les soins standards autour de 50 000 \$ <sup>88,89</sup>. De plus, de nouveaux traitements, l'ataluren et l'eteplirsén, coûtant chacun plusieurs centaines de milliers d'euros par an par patient, ont été autorisés respectivement par l'EMA et la FDA. Dans la plupart des pays européens, l'ataluren pour lequel l'effet n'a pu être démontré lors de deux grandes études contre placebo est remboursé pour environ 300 000 € par an et par patient. Aux Etats-Unis, l'ataluren n'est toujours pas autorisé car le médicament est

jugé insuffisamment efficace par la FDA. Cependant, l'eteplirsén, utilisé en perfusion intraveineuse chaque semaine pour les patients théoriquement traitables par saut d'exon 51, est remboursé par les assurances pour environ 300 000 \$ par an, sans qu'aucune étude sérieuse n'ait démontré d'efficacité. L'eteplirsén n'est d'ailleurs pas approuvé en Europe. Dans l'ensemble, le coût des traitements pour la SMA se rapproche des coûts de traitements dans d'autres maladies rares de sévérité similaire.

Nous avons ensuite souhaité affiner cette analyse en effectuant une analyse coût-efficacité du NBS. Dans l'analyse coût-efficacité, il s'agit d'évaluer les conséquences de la mise en place du NBS. Le résultat de l'analyse coût-efficacité, l'ICER, va représenter le coût supplémentaire de la mise en place du NBS par année de vie gagnée, par rapport à l'absence de NBS et la découverte de la maladie par l'apparition des symptômes. Pour qualifier une intervention de rentable, le rapport coût-efficacité différentiel est comparé à un seuil de rentabilité représentant la volonté des décideurs de payer par année de vie gagnée en bonne santé. Quand le rapport coût-efficacité différentiel est inférieur au seuil de coût-efficacité, l'intervention est considérée comme rentable. Les seuils de rentabilité sont estimés, par exemple aux Etats-Unis, comme une valeur élevée quand l'ICER est inférieur à 50 000 \$ /QALY, une valeur intermédiaire entre 50 000 et 150 000\$ et une valeur faible (mais possible) au-dessus de 150 000 dollars par QALY gagnée, généralement pour les médicaments orphelins, les maladies en fin de vie et les maladies très graves<sup>26,208</sup>. Ces seuils sont variables selon les pays, et tous n'ont pas un seuil fixé. En Europe, seuls le Royaume-Unis (24 000-36 000 € avec des exceptions, notamment pour la fin de vie), la Pologne (3 fois le Produit Intérieur Brut par habitant – environ 40 000€) et la Slovaquie (24 à 35 salaires moyens, c'est-à-dire 18 000 - 27 000€) ont des seuils explicites. Plusieurs autres pays appliquent un seuil implicite, qui se situe généralement entre deux et trois fois le PIB par habitant (Hongrie et Pays-Bas). Dans certains pays, la valeur seuil appliquée diffère en fonction du type d'intervention ou aucun seuil n'est défini (France, Allemagne, Roumanie et République tchèque)<sup>209</sup>.

Notre hypothèse de départ était que le NBS permet d'éviter les frais liés au handicap provoqué par la maladie quand elle est traitée après l'apparition des symptômes. L'analyse médico-économique menée dans le cadre de ce travail a permis de confirmer cette hypothèse dans la mesure des limitations inhérentes à notre

méthodologie et à la situation récente du dépistage. Notre analyse n'a pas pris en compte une situation d'abstention thérapeutique systématique, compte tenu du fait que les traitements de la SMA sont aujourd'hui remboursés. La question qui se pose dès lors est celle de la stratégie optimale pour optimiser le rapport bénéfice-coût.

Les analyses médico-économiques retrouvées dans la littérature <sup>30,54,77-80</sup> se penchaient sur la mise en place d'un traitement en l'absence de dépistage. Et dans ce cas, elle était défavorable au traitement dans la mesure où les bénéfices pour les patients qui gardent un handicap important restaient limités. Ces études ont fait état d'un rapport coût-efficacité différentiel élevé d'un traitement (par exemple estimé à 551 300 € et 311 800 € pour Spinraza® pour le modèle à début infantile et le modèle à début tardif, respectivement), ce qui suggère que, aux prix actuels, les médicaments contre la SMA ne sont pas rentables aux seuils courants de rentabilité. Cependant, outre les considérations économiques, d'autres critères sont importants pour l'évaluation de la valeur des médicaments, notamment l'absence d'alternative thérapeutique, l'impact sociétal, les considérations éthiques et l'impact budgétaire. Par exemple le Spinraza® a été approuvé aux États-Unis et en Europe chez les patients symptomatiques alors même que les seuils de rentabilité n'étaient pas atteints car l'unique alternative était le décès de l'enfant. L'Institute for Clinical and Economic Review aux États-Unis a reconnu les avantages élevés du Spinraza® et du Zolgensma® et la nécessité de prendre en compte les questions contextuelles et les avantages plus larges pour les patients et les familles dans le jugement de la valeur globale du médicament <sup>30</sup>.

Une première analyse médico-économique du NBS de la SMA a utilisé uniquement des données d'étude cliniques sur une population très restreinte <sup>108</sup>. Elle montrait déjà un bénéfice pour le NBS. Une équipe Australienne <sup>100</sup> a ensuite réalisé une analyse médico-économique utilisant à la fois les résultats de leur projet pilote et ceux des études cliniques initiales. Le bénéfice en faveur du NBS est également retrouvé.

Notre étude coût-efficacité ne montre actuellement que des résultats préliminaires qu'il convient donc d'observer avec précaution. Cependant les premiers résultats montrent que le NBS est associé à un gain de QALY conséquent et pour un coût par QALY gagné nettement favorable (5 820€), conduisant à la dominance de la stratégie.

Nos résultats concordent donc avec ceux retrouvés dans la littérature : le NBS de la SMA est préférable au traitement sans dépistage. Notre étude ayant l'avantage de n'utiliser, pour les données à court terme, que des données de la vie réelle. De plus nous utilisons un scénario plus conservateur que les études utilisant des données des études cliniques. En effet, dans les études d'efficacité des médicaments, les patients sont strictement asymptomatiques. L'absence de symptôme fait partie des critères de recrutement. Or, dans notre population issue du NBS, les patients sont pris en charge rapidement, mais certains d'entre eux présentent déjà des symptômes à la première consultation ou au début du traitement. Les enfants issus du NBS ont donc potentiellement une évolution motrice moins bonne que ceux des études cliniques.

## Chapitre IV – 2. Limitation de la thèse

La première limite est celle de la population. Cette thèse prend appui sur un nombre limité de patients. Dans une pathologie rare, il est difficile d'obtenir de large cohorte. Plus encore quand nous recherchons en particulier les patients traités précocement, la taille de cette cohorte étant, bien sûr, limitée par la nouveauté du NBS. De plus, quand nous comparons à notre population de patients non-traités, la temporalité n'est pas la même car le recueil de données des patients non-traités date de 2015 à 2018. Troisièmement le recueil de coûts s'effectue sur un seul pays. Les coûts médicaux peuvent être fortement variables d'un pays à l'autre, notamment lorsque l'on compare avec les États-Unis.

De plus, l'analyse coût-efficacité n'est pas encore complète. Cependant nous pouvons déjà en établir certaines limites. Il n'y a pas de suivi à long terme, ce qui entraîne une incertitude considérable quant au pronostic des patients. L'incertitude concernant la survie à long terme sera partiellement prise en compte dans les analyses de sensibilité et de scénarios. Comme il n'existe pas de données à long terme sur l'extrapolation des étapes de la fonction motrice, les analyses du scénario de base supposent que ces étapes sont maintenues jusqu'au décès. Les traitements étant des traitements à vie, il est possible que certains patients atteignent d'autres étapes à plus long terme. A l'inverse, il est possible que les patients perdent les étapes franchies, ce que nous n'avons pas inclus dans le modèle.

Une des pistes d'amélioration pour contrer ces écueils seraient d'utiliser un registre mondial des patients identifiés par le NBS. Mais si le recueil des soins de santé semble être faisable, celui des données du monde réel est plus compliqué. En faisant appel aux patients et à leurs familles, la méthodologie utilisée doit être rigoureusement identique, et il est difficile d'obtenir toujours la même qualité. Ici notre population est petite mais elle a l'avantage que les données soient récoltées individuellement, par le même investigateur.

Ensuite, nous n'estimons pas le coût de l'errance diagnostique en l'absence de dépistage. De nombreux tests inutiles – et coûteux – sont alors réalisés. Mais cela reste en faveur du NBS.

Le programme pilote a été financé par différentes sources, mais majoritairement par des Investigator initiated trials obtenus auprès de trois laboratoires pharmaceutiques, Roche, Biogen et Novartis. Ce financement extérieur- qui a permis la réalisation rapide du projet- peut être perçu comme une source de biais. Néanmoins, la gouvernance multiple du projet impliquant l'agence régionale, les autres centres ne bénéficiant pas de financement et le comité d'éthique, de même que l'absence d'intéressement direct des investigateurs limitent ce risque. Enfin, les données recueillies l'ont été dans le cadre d'un protocole bien défini et constitue des données objectives difficilement manipulables.

Les données sur la qualité de vie sont également problématiques. Une grande question est régulièrement posée sur la fiabilité de l'évaluation que les patients posent sur leur propre vie. En effet le ressenti semble souvent une question de vécu et de perception de l'avenir. Ainsi un patient qui n'a jamais acquis la marche autonome voit la stabilisation de sa maladie comme un progrès significatif et va rapidement octroyer une note à sa qualité de vie très positive. Pour les patients déjà symptomatiques, l'objectif du traitement de la SMA n'est pas d'obtenir des améliorations cliniques, mais plutôt d'atteindre la stabilité en arrêtant la poursuite de la mort des motoneurones et la perte des fonctions motrices. Il est donc important d'évaluer l'efficacité d'un traitement en ces termes <sup>210</sup>. Par ailleurs, la nature graduelle du déclin fonctionnel dans la SMA, avec la perte progressive des fonctions motrices, peut également rendre les mesures actuelles d'auto-évaluation insensibles au changement.

De plus, un même patient évalué par lui-même, par sa famille ou par des soignants obtiendra des scores de moins en moins forts. Et moins la personne qui fait l'évaluation

sera proche du patient, moins bon sera ce score. Cela a déjà pu être évalué dans de nombreuses maladies (Alzheimer <sup>211</sup>/ cancers <sup>212</sup>). Si cela ne pose pas un problème pour suivre le patient vis-à-vis de lui-même, cela devient compliqué quand il s'agit de comparer un patient traité tardivement à un patient traité précocement. Selon un proverbe néerlandais, "l'homme souffre le plus de la souffrance qu'il craint". L'espoir et la peur peuvent être importants. Ainsi les parents d'enfants traités après NBS ont parfois un ressenti négatif sur leur qualité de vie, provenant de l'angoisse qu'ils éprouvent à propos du futur. Leur enfant marche, joue, a un développement moteur identique à celui d'un enfant sans SMA, mais la peur que l'efficacité des traitements ne se prolonge pas joue défavorablement.

Les échelle notant l'utilité et reprenant des fonctions motrices de base tels l'EQ-5D (capacité à voir, à marcher, à effectuer des gestes de la vie quotidienne, manger se laver) utilisées dans les analyses coût-efficacité, devraient peut-être être plus largement répandues. En effet les résultats du score d'utilité de l'EQ-5D va être très différent du score de l'EVA qui est également demandé aux patients : il s'agit de noter l'état de santé du jour entre 0 et 100, sachant que 0 est « le pire état de santé imaginable » et 100 « la meilleure santé imaginable ». Nous avons pu observer par exemple le même patient notant des données menant à une utilité à 0,18 (0 étant équivalent à la mort et 1 étant une santé parfaite) et une EVA à 85.

Par ailleurs, il est intéressant de réfléchir au choix des échelles de qualité de vie et d'utilité utilisée : une échelle générique permettra de pouvoir comparer à d'autres maladies alors qu'une échelle spécifique à la maladie sera alors plus précise.

Ces variations des résultats sont telles qu'il est important de choisir la façon dont on évalue la qualité de vie, de réfléchir à ce que l'on souhaite obtenir (l'évolution d'un patient vis-à-vis de lui-même, comparer deux populations, comparer deux maladies...) et de pondérer l'utilisation des échelles de qualité de vie.

### Chapitre IV – 3. D'autres analyses médico-économiques dans d'autres maladies ?

Cette méthode d'analyse médico-économique pour évaluer la rentabilité du NBS semble assez récente. Elle n'est en tout cas pas encore exigée par les autorités de santé même si la notion de coût fait partie des critères initiaux du NBS. Lors de la soumission d'un dossier de remboursement aux autorités de santé, une analyse

d'impact budgétaire est souvent incluse. La logique est d'estimer les implications en termes de budget annuel sur une période de trois à cinq ans. Il s'agirait alors d'estimer l'impact du NBS qui inclurait le coût du dépistage (en fonction du nombre total de bébés dépistés), le coût du traitement pour ceux traités et également des coûts de la SMA réduit pour ceux dépistés. Ce type d'analyse d'impact budgétaire est alors fournie en complément d'une évaluation économique.

Le coût de la recherche de cas, y compris le diagnostic et le traitement des patients diagnostiqués, doit être économiquement équilibré par rapport aux dépenses possibles pour les soins médicaux dans leur ensemble. Une étude a été réalisée au Texas en 2012 pour estimer le coût-efficacité supplémentaire du programme élargi de dépistage des nouveau-nés par rapport au dépistage standard précédent au Texas (27 maladies dépistées contre 7 auparavant)<sup>213</sup>. Cette analyse a été effectuée sur des cohortes hypothétiques. Elle a conclu à une amélioration des résultats des patients en prévenant la morbidité et la mortalité évitables et a mis en évidence que la population dépistée bénéficie de plus de QALYs que la population non dépistée. Si la décision d'inclure de nouvelles maladies ne dépendait pas des résultats de l'étude, pour autant, cela a permis d'étayer la décision politique d'étendre davantage le NBS, car elle la considérait comme une option rentable. Depuis 2007, le nombre de maladies dépistées s'est considérablement étendue au Texas, passant de 27 à 57.

Un autre exemple de maladie largement dépistée aux États-Unis et étant inscrit dans le RUSP, mais encore très peu détecté en Europe est le SCID. Après la méthodologie d'analyse effectuée en 2005, un projet pilote a vu le jour aux US et a été suivi du passage dans le RUSP. Aujourd'hui cette maladie est dépistée dans l'ensemble des États américains. Dans les études de coût-efficacité réalisées dès 2011, les ratios coût-efficacité variaient de 27 907 \$ à 53 560 \$ par QALY gagnée<sup>214</sup>. Dans une étude récente réalisée au Pays-Bas uniquement sur des données de littérature<sup>215</sup>, le dépistage du SCID est estimé rentable avec un rapport coût-utilité de 33 400 € par QALY gagnée. Cette étude conclue sur la nécessité de conduire des études pilotes en Europe. Ce qui peut sembler un retard européen dans le dépistage est particulièrement lié à la nécessité d'un changement de technologie. En effet le SCID se dépiste par un TREC-test nécessitant une q-PCR, méthodologie très semblable à celle de la SMA, mais complètement différente des tests de guthries habituellement biochimiques.

Les diverses recommandations de nouveaux dépistages, qu'elles proviennent d'analyses économiques comme pour le SCID ou de bénéfices médicaux clairs, se trouvent heurtés à la nécessité d'adapter la méthodologie. La France est un parfait exemple du retard pris sur le NBS, principalement lié à la modernisation nécessaire de son équipement. En effet la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande depuis 2011 l'ajout de nouvelles maladies au test de Guthrie, en particulier les déficits en MCAD. Mais il a fallu attendre 2018 pour commencer la réorganisation du NBS et finalement décembre 2021 pour la mise en place de ce dépistage grâce à la spectrométrie de masse. Actuellement encore limité à 6 maladies (phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales, mucoviscidose, déficit en MCAD et drépanocytose), la HAS plaide pour l'ajout rapide de 7 nouvelles maladies (la leucinose, l'homocystinurie, la tyrosinémie de type 1, l'acidurie glutarique de type 1, l'acidurie isovalérique, le déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue et le déficit en captation de carnitine)<sup>216</sup>, mais nous ignorons encore quand cela sera mis en place.

Le passage à la spectrométrie de masse est une première étape de modernisation et d'harmonisation entre les pays européens sur les maladies qu'il semble nécessaire de dépister<sup>138</sup>. Les données d'efficacité dans la SMA et les premiers résultats encourageant dans d'autres maladies rares, comme le syndrome d'Angelman ou certaines céroïdes lipofuscinoses suggèrent fortement que le dépistage génétique constitue certainement le prochain virage technologique.

### Chapitre IV – 4. Impact de la thèse

Les impacts de cette thèse sont multiples. La démonstration de la mise en place du NBS de la SMA en Belgique francophone et plus particulièrement la documentation de son impact médico-économique est important à la fois pour la Belgique, mais aussi pour d'autres pays.

Le fait d'avoir démontré la faisabilité de la mise en place du NBS de la SMA dans le cadre du projet pilote a permis un passage dans la loi immédiatement à la fin des trois ans planifiés. De plus cela a servi d'exemple pour d'autres pays. A ce jour nous avons accompagné 23 pays pour fournir des informations pertinentes aux décideurs politiques (Autriche, Croatie, Danemark, Ecosse, Espagne (Catalogne), France, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Serbie,

Suède, Suisse, Ukraine, Canada (Québec et Alberta), Inde (Panjab), Corée du sud, Hong-Kong, Égypte, Maroc). Principalement axé jusque-là vers les progrès médicaux réalisés par les enfants dépistés, et sur l'organisation à privilégier, des arguments financiers vont désormais pouvoir être avancés.

Le site internet avec les livrets d'information à destination de parents d'enfants identifiés par NBS, [www.beforeSMA.com](http://www.beforeSMA.com), est également extrêmement utile pour les pays souhaitant débiter le NBS. En effet, certaines autorités de santé requièrent le détail des informations qui vont être mises à disposition des parents lors des premières consultations, lorsque les scientifiques présentent leur dossier de soumission de NBS. Le site internet a déjà pu être utilisé dans ce sens.

La mise en place de la formation « NBS Academy » est également une conséquence de la mise en place du projet pilote. Cette formation qui se tiendra pour la première fois à Liège les 13 et 14 mai va permettre de partager les savoir-faire techniques et organisationnels, mais aussi les connaissances sur le choix des thérapeutiques, sur la façon de mener des entretiens d'annonce de dépistage et sur les données médico-économiques recueillies ces dernières années. Ce partage de connaissance entre experts reconnus et médecins neuropédiatres, généticiens, responsables de centre de NBS accueillera une vingtaine de personnes en présentiel et plus de 60 en distanciel. Les participants sont issus de 28 pays (Arabie Saoudite, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Brésil, Bulgarie, Croatie, Chypre, Égypte, Espagne, France, Grèce, Hongrie, Inde, Kazakhstan, Koweït, Lettonie, Nouvelle-Zélande, Pologne, Portugal, Qatar, République de Macédoine, Roumanie, Royaume-Uni, Russie, Serbie, Slovaquie, Suisse, Ukraine).

Nous espérons aussi que cette thèse pourra servir de modèle pour le développement du dépistage d'autres maladies.

La SMA était l'exemple idéal pour montrer à la fois la faisabilité technique, mais aussi la rentabilité du dépistage. La méthodologie différait de celles précédemment utilisées. Il nous semble que l'avenir du NBS passe par un changement technologique global, d'une approche biochimique à une approche génétique. Le développement rapide des thérapies nécessite également la possibilité d'adapter rapidement la liste des affections traitées, afin de permettre aux thérapies innovantes d'atteindre leur

meilleure efficacité. Pour cela, un projet a été conçu, dans la lignée du projet de dépistage de la SMA, Baby Detect. Ce projet pilote vise à dépister les nouveau-nés pour pratiquement toutes les maladies génétiques rares pouvant bénéficier d'un traitement ou d'un essai clinique pré-symptomatique. Cela représente plus de 120 maladies. La méthodologie de Baby Detect comprend le séquençage de gènes cibles prélevés sur les cartes de Guthrie. La grande dynamique de ce projet permet d'inclure dans son schéma toute maladie rare nouvellement traitable en moins de 6 mois. Le projet pilote établi sur une faible population initiale (2000 naissances la première année, 17 000 les deux suivantes), constituera la preuve de concept nécessaire avant de passer à une population à l'échelle d'une région entière. Ce projet devrait débiter au 1<sup>er</sup> septembre 2022.

En parallèle il nous a paru intéressant de vérifier l'acceptabilité du dépistage génétique par les parents, qui nous est souvent opposée. Un travail de recherche avec une enquête quantitative visant à demander à des jeunes ou futurs parents si le fait que le NBS soit génétique plutôt que biochimique représenterait un frein, commence cette année pour deux ans.

## Chapitre V. Articles, abstracts, présentations orales, posters et travail de reviewer

Les références des travaux écrits - et utilisés ou non - au cours de la thèse peuvent être trouvées ci-dessous.

H Index au 27 avril 2022 : 6 avec 270 citations sur Google-scholar.

### Chapitre V – 1. Articles utilisés dans la thèse

Thématique NBS :

- Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M, **Dangouloff T**, Servais L. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscular Disorders*. 2019. <sup>31</sup> (IF : 4,296 / Citation : 58)
- Boemer F, Caberg JH, Beckers P, Dideberg V, Di Fiore S, Bours V, Sandrine M, Dewulf J, Marcelis L, Deconinck N, Daron A, Blasco-Perez L, Tizzano E, Hiligsmann M, Lombet J, Pereira T, Lopez-Granados L, Shalchian-Tehran S, van Assche V, Willems A, Huybrechts S, Mast B, van Olden R, **Dangouloff T**, Servais L. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Scientific Reports*. 2021. <sup>32</sup> (IF : 4,379 / Citation : 2)

Thématique médicale :

- **Dangouloff T**, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: Current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019. <sup>20</sup>(IF : 2,423 / Citation : 107)
- **Dangouloff T**, Boemer F, Caberg J-H, Servais L. Correspondence on: “Discrepancy in Spinal Muscular Atrophy Incidence findings in newborn screening programs: the influence of carrier screening?” by Kay et al. *Genetics in Medicine*. 2020. <sup>35</sup> (IF : 8,822 / Citation : 2)

Thématique économie :

- **Dangouloff T**, Botty C, Beudart C, Servais L, Hiligsmann M. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and

economic evaluations of treatments. Orphanet. 2021. <sup>33</sup> (IF : 4,123 / Citation : 23)

- **Dangouloff T**, Hiligsmann M, Deconinck N, D'Amico A, Seferian A, Boemer F, Servais L. Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or by newborn screening. *DMCN*. 2022 <sup>29</sup>
- **Dangouloff T**, Thokala P, Stevenson MD, Deconinck N, D'Amico A, Daron A, Delstanche S, Servais L Hiligsmann M. Cost-effectiveness of spinal muscular atrophy newborn screening in Belgium. En préparation.

Thématique extension du NBS :

- **Dangouloff T**, Burghes A, Tizzano EF, Servais L. 244th ENMC International Workshop: Newborn screening in Spinal Muscular Atrophy May 10-12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2019. <sup>34</sup> (IF : 4,296 / Citation : 37)
- **Dangouloff T**, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D, and the SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: where we stand and where to go. *Neuromuscular Disorders*. 2021. <sup>36</sup> (IF : 4,296 / Citation : 21)
- **Dangouloff T**, Boemer F, Servais L. Newborn screening of neuromuscular diseases. *Neuromuscular disorder*. 2021. <sup>37</sup> (IF : 4,296 / Citation : 1)

## Chapitre V – 2. Articles supplémentaires

Thématique NBS :

- Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, Beckers P, Marie S, Marcelis L, Bours V, **Dangouloff T**, Servais L. [(S)un (M)ay (A)rise on SMA: the hope of a region without spinal muscular atrophy]. *Revue médicale de Liège*. 2019. <sup>217</sup> (IF: NC / Citation : 9)
- Boemer F, **Dangouloff T**, Servais L. Newborn screening: an unprecedented perspective for spinal muscular atrophy (SMA). *Romanian Journal of Pediatric Sleep*. 2019. <sup>218</sup> (IF: NC / Citation : 0)

Thématique médicale :

- Daron A, Delstanche S, **Dangouloff T**, Servais L. [Infantile spinal muscular atrophy : therapeutic (R)evolution]. Revue médicale de Liège. 2019. <sup>219</sup> (IF: NC / Citation : 5)
- **Dangouloff T**, Servais L. Dépistage et traitement de l'amyotrophie spinale. Percentile. 2022. <sup>220</sup> (IF: NC / Citation : 0) + même article publié dans Neurologies
- **Dangouloff T**, Boemer F, Dideberg V, Caberg JH, Servais L. Reader response: Discrepancy in redetermination of *SMN2* copy numbers in children with SMA. Neurology. 2020. <sup>200</sup> (IF : 9,91 / Citation : 3)

Thématique extension du NBS :

- Beckers P, Caberg JH, Dideberg V, **Dangouloff T**, Dunnen JD, Bours V, Servais L, Boemer F. Newborn Screening of Duchenne Muscular Dystrophy Specifically Targeting Deletions Amenable to Exon-skipping Therapy. Scientific Report. 2021. <sup>187</sup> (IF : 4,379 / Citation : 2)

Des abstracts et des présentations lors de congrès ont également été présentés.

### Chapitre V – 3. Abstracts, posters, présentation orale et travail de reviewer

Abstracts :

- **Dangouloff T**, Hiligsmann M, Caberg J, Boemer F, Servais L. SMA Clinical date, outcome measures and registries: Development of a decision-analytic model for the economic evaluation of newborn screening for spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders. 2018.
- Servais L, **Dangouloff T**, Caberg JH, Boemer F. Spinal Muscular Atrophy: A Challenging Disease for Newborn Screening? ISNS meeting Report (International Society for Neonatal Screening), 2018.
- Boemer F, Caberg JH, **Dangouloff T** and Servais L. (S)un (M)ay (A)rise on SMA: The Newborn Screening Liege's Experience. ISNS meeting Report, 2018.
- **Dangouloff T**, Boemer F, Caberg J, Di Fiore S, Beckers P, Marie S, et al. Reducing the diagnosis time of neonatal screening by optimizing the screening

process: the southern Belgian experience. P225. Neuromuscular Disorders. 2019.

- **Dangouloff T**, Servais L, Hiligsmann M. SMA: registries, biomarkers & outcome measures: P.191 Preliminary data for the cost-effectiveness assessment of the newborn screening for SMA in Belgium. Neuromuscular Disorders. 2020.
- **Dangouloff T**, Servais L, Hiligsmann M. SMA: registries, biomarkers & outcome measures: P.187 Systematic literature review of the economic burden and economic evaluations in spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders. 2020.
- **Dangouloff T**, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D. Newborn screening for spinal muscular atrophy in the world today. Neuromuscular disorders. 2021

Posters :

- **Dangouloff T**, Hiligsmann M, Caberg J, Boemer F, Servais L. Development of a decision-analytic model for the economic evaluation of newborn screening for spinal muscular atrophy. WMS 2018
- **Dangouloff T**, Boemer F, Caberg J, Di Fiore S, Beckers P, Marie S, et al. Reducing the diagnosis time of neonatal screening by optimizing the screening process: the southern Belgian experience. WMS 2019.
- **Dangouloff T**, Servais L, Hiligsmann M. Preliminary data for the cost-effectiveness assessment of the newborn screening for SMA in Belgium. WMS 2020.
- **Dangouloff T**, Servais L, Hiligsmann M. Systematic literature review of the economic burden and economic evaluations in spinal muscular atrophy. WMS 2020.
- **Dangouloff T**, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D. Newborn screening for spinal muscular atrophy in the world today. WMS 2021
- **Dangouloff T**, Boemer F, Caberg J, Servais L. Newborn Screening for SMA in Southern Belgium: From a three-year pilot effort to the official program. ISNS 2021
- **Dangouloff T**, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D. Newborn screening for spinal muscular atrophy in the world today. ISNS 2021

Présentations orales :

- Ma Thèse en 180 secondes. Prix du Public : prix du Forum des savoirs. 2021
- GLEM Ottignies, Charleroi, Liège 2019
- Symposium Société Française de Pédiatrie : Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale en Belgique. 2019 (présentation orale)
- Société Française de Myologie. Traitement précoce dans l'amyotrophie spinale : revue des traitements et des essais ; exemple du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale en Belgique. (Poster + sélectionné en Session Flash poster). 2019
- Congrès EUPHA (European Public Health Association). Early treatment and newborn screening: Liege's experience. 2019 (présentation orale)
- Présentation à "Coalition for the NBS of SMA in Portugal" (19 janvier 2021)
- Participation au panel de discussion avec Alliance/SMA Europe: "Whom to treat" virtual roundtable ». 2021

#### Travail de reviewer

- Clinico Economics and Outcomes Research (2021)
- Orphanet Journal of Rare Diseases (2021)

## Chapitre VII. Bibliographie

1. Kolb, S. J. & Kissel, J. T. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* **33**, 831–846 (2015).
2. Verhaart, I. E. C. *et al.* Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* **12**, 124 (2017).
3. D'Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F. D. & Bertini, E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J. Rare Dis.* **6**, 71 (2011).
4. Lefebvre, S. *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* **80**, 155–165 (1995).
5. Calucho, M. *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* **28**, 208–215 (2018).
6. Wijngaarde, C. A. *et al.* Population-based analysis of survival in spinal muscular

- atrophy. *Neurology* **94**, e1634–e1644 (2020).
7. Chabanon, A. *et al.* Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One* **13**, e0201004 (2018).
  8. Mazzone, E. *et al.* Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: A 12month longitudinal study. *Neuromuscul. Disord.* **23**, 624–628 (2013).
  9. Mercuri, E. *et al.* Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* **28**, 103–115 (2018).
  10. Annoussamy, M. *et al.* Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **8**, 359–373 (2021).
  11. Ramdas, S. & Servais, L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert Opin Pharmacother* **21**, 307–315 (2020).
  12. Servais, L., Baranello, G., Scoto, M., Daron, A. & Oskoui, M. Therapeutic interventions for spinal muscular atrophy: preclinical and early clinical development opportunities. *Expert Opin. Investig. Drugs* **30**, 519–527 (2021).
  13. Finkel, R. S. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* **377**, 1723–1732 (2017).
  14. Pechmann, A. *et al.* SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* **14**, 18 (2019).
  15. Aragon-Gawinska, K. *et al.* Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology* **91**, e1312–e1318 (2018).
  16. Pane, M. *et al.* Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord* **28**, 582–585 (2018).
  17. Mendell, J. R. *et al.* Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* **377**, 1713–1722 (2017).
  18. Lowes, L. *et al.* AVXS-101 phase 1 gene therapy clinical trial in SMA Type 1: patients treated early with the proposed therapeutic dose were able to sit unassisted at a younger age. *Neuromuscul Disord* **27**, S208–S209 (2017).
  19. Baranello, G. *et al.* Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* **384(10)**, 915–923 (2021).
  20. Dangouloff, T. & Servais, L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of

- Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. *Ther. Clin. Risk Manag.* **15**, 1153–1161 (2019).
21. Bertini, E. *et al.* Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **21**, e14 (2017).
  22. française, G. de la C. Arrêté du Gouvernement de la Communauté française en matière de dépistage d'anomalies congénitales en Communauté française. vol. M.B. 07-02 (2020).
  23. Wilson, J. M. G. & Jungner, G. Principles and practice of screening for disease. *Public Heal. Pap. World Heal. Organ.* **34**, 11–13 (1968).
  24. Chien, Y. H. *et al.* Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *J Pediatr* **190**, 124–9.e1 (2017).
  25. Kraszewski, J. N. *et al.* Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med* **20**, 608–613 (2018).
  26. Neumann, P. J., Cohen, J. T. & Weinstein, M. C. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med* **371**, 796–797 (2014).
  27. Cleemput, I., Neyt, M., Van De Sande, S. & Thiry, N. *Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition. KCE Reports* vol. 183B (2012).
  28. LePen, C. & Lévy, P. *L'évaluation médico-économique.* (2018).
  29. Dangouloff, T. *et al.* Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or by newborn screening. *DMCN* (2022).
  30. ICER. Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER\\_SMA\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_052419.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_052419.pdf) (2019).
  31. Boemer, F. *et al.* Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul. Disord.* **29**, 343–349 (2019).
  32. Boemer, F. *et al.* Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Sci. Rep.* **11**, 19922 (2021).
  33. Dangouloff, T., Botty, C., Beaudart, C., Servais, L. & Hiligsmann, M. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and

- economic evaluations of treatments. *Orphanet J. Rare Dis.* **16**, 47 (2021).
34. Dangouloff, T., Burghes, A., Tizzano, E. F. & Servais, L. 244th ENMC International Workshop: Newborn screening in Spinal Muscular Atrophy May 10-12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* **30**, 93–103 (2020).
  35. Dangouloff, T., Boemer, F., Caberg, J. H. & Servais, L. Correspondence on: “Discrepancy in Spinal Muscular Atrophy Incidence findings in newborn screening programs: the influence of carrier screening?” by Kay et al. *Genetics in Medicine* vol. 22 1913–1914 (2020).
  36. Dangouloff, T., Vrščaj, E., Servais, L. & Osredkar, D. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul. Disord.* **31**, 574–582 (2021).
  37. Dangouloff, T., Boemer, F. & Servais, L. Newborn screening of neuromuscular diseases. *Neuromuscul. Disord.* **31**, 1070–1080 (2021).
  38. Finkel, R. S. *et al.* Interim Report on the Safety and Efficacy of Longer-Term Treatment With Nusinersen in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Updated Results From the SHINE Study (S25.004). *Neurology* **92**, S25.004 (2019).
  39. Pane, M. *et al.* Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol* **86**, 443–451 (2019).
  40. Pechmann, A. *et al.* Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis* **5**, 135–143 (2018).
  41. Mercuri, E. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* **378**, 625–635 (2018).
  42. Darras, B. *et al.* Interim Report on the Safety and Efficacy of Longer-term Treatment With Nusinersen in Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results From the SHINE Study. *American Academy of Neurology 2019 - 71st Annual Meeting*.
  43. De Vivo, D. C. *et al.* Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study (S25.001). *American Academy of Neurology 2019 - 71st Annual Meeting*.
  44. Gidaro, T. & Servais, L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol* **61**, 19–24 (2019).

45. Lowes, L. P. *et al.* Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatr Neurol* **98**, 39–45 (2019).
46. Mendell, J. *et al.* AVXS-101 Gene-Replacement Therapy (GRT) in Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Long-Term Follow-Up From the Phase 1 Clinical Trial (S25.006). *American Academy of Neurology 2019 - 71st Annual Meeting*.
47. Strauss, K. A. *et al.* AVXS-101 Gene-Replacement Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: SPR1NT Study Update. *Am. Acad. Neurol. 2019 - 71st Annu. Meet.* (2019).
48. Seabrook, T. *et al.* FIREFISH Part 1: Early clinical results following an increase of SMN protein in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916). *MDA Clinical & Scientific Conference*.
49. Mercuri, E. *et al.* Update from SUNFISH Part 1: Safety, tolerability and PK/PD from the dose-finding study, including exploratory efficacy data, in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916). *American Academy of Neurology 2019 - 71st Annual Meeting*.
50. Jevtic, S. *et al.* Branaplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: Second Part of a Phase I/II Study. *23rd SMA researcher meeting, Cure SMA*.
51. CADTH Common Drug Reviews. in *Pharmacoeconomic Review Report: Nusinersen (Spinraza): (Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of patients with 5q SMA* (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018).
52. Relations, N. M. AveXis Announces Innovative Zolgensma® Gene Therapy Access Programs for US Payers and Families. <https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-announces-innovative-zolgensma-gene-therapy-access-programs-us-payers-and-families>.
53. Klug, C. *et al.* Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis* **11**, 58 (2016).
54. Zuluaga-Sanchez, S. *et al.* Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics* **37**, 845–865 (2019).
55. Ali, I. *et al.* G176(P) Healthcare utilisation in SMA type 1 patients treated with nusinersen. *Arch Dis Child* **104**, A71 (2019).
56. Kishnani, P. S. *et al.* Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A

- Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol* **53**, 293–300 (2015).
57. Glascock, J. *et al.* Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis* **5**, 145–158 (2018).
  58. Govoni, A., Gagliardi, D., Comi, G. P. & Corti, S. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Mol Neurobiol* **55**, 6307–6318 (2018).
  59. De Vivo, D. C. *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* **29**, 842–856 (2019).
  60. Prior, T. W. *et al.* Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A* **152a**, 1608–1616 (2010).
  61. Wirth, B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum. Mutat.* **15**, 228–237 (2000).
  62. Darras, B. T. *et al.* Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **6**, 932–944 (2019).
  63. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* **6**, e1000097 (2009).
  64. Watts, R. D. & Li, I. W. Use of Checklists in Reviews of Health Economic Evaluations, 2010 to 2018. *Value Heal.* **22**, 377–382 (2019).
  65. Evers, S., Goossens, M., de Vet, H., van Tulder, M. & Ament, A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Heal. Care* **21**, 240–245 (2005).
  66. Odnoletkova, I. CHEC-Extended: A tool for the quality assessment of economic evaluations of healthcare interventions. vol. 2020 [https://www.researchgate.net/publication/314003661\\_CHEC-Extended\\_A\\_tool\\_for\\_the\\_quality\\_assessment\\_of\\_economic\\_evaluations\\_of\\_healthcare\\_interventions](https://www.researchgate.net/publication/314003661_CHEC-Extended_A_tool_for_the_quality_assessment_of_economic_evaluations_of_healthcare_interventions) (2014).
  67. Webster, I. Official Inflation Data, \$100 in 2019 → 2020 / Inflation Calculator. Based on U.S. Bureau of Labor Statistics <https://www.officialdata.org/us/inflation/> (2020).
  68. Statistics, U. S. B. of L. Consumer Price Index. <https://www.bls.gov/cpi/> (2020).

69. OCDE. Exchange rate (indicator). vol. 2020 Taux de change (indicateur) <https://data.oecd.org/fr/conversion/taux-de-change.htm#indicator-chart> (2020).
70. LewinGroup. Cost of Amyotrophic Lateral Sclerosis, Muscular Dystrophy, and Spinal Muscular Atrophy in the United States. *Final Rep. - MDA Cost Illn. United States*.
71. Armstrong, E. P. *et al.* The economic burden of spinal muscular atrophy. *J Med Econ* **19**, 822–826 (2016).
72. Lee Jr., M. *et al.* Pre-Nusinersen Hospitalization Costs of Children With Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Neurol* **92**, 3–5 (2019).
73. Darbà, J. Direct Medical Costs of Spinal Muscular Atrophy in the Catalonia Region: A Population-Based Analysis. *Clin Drug Investig* **40**, 335–341 (2020).
74. Peña-Longobardo, L. M. *et al.* The Economic Impact and Health-Related Quality of Life of Spinal Muscular Atrophy. An Analysis across Europe. *Int J Env. Res Public Heal.* **17**, 1–12 (2020).
75. Droege, M. *et al.* Economic burden of spinal muscular atrophy in the United States: a contemporary assessment. *J Med Econ* **23**, 1–10 (2019).
76. Chambers, G. M. *et al.* Prenusinersen economic and health-related quality of life burden of spinal muscular atrophy. *Neurology* **95**, e1–e10 (2020).
77. Jalali, A. *et al.* Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr* **227**, 274–280 (2020).
78. Malone, D. C. *et al.* Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark Access Heal. Policy* **7**, 1601484 (2019).
79. CADTH Common Drug Reviews. in *Pharmacoeconomic Review Report (Resubmission): NUSINERSEN (SPINRAZA): (Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of patients with 5q spinal muscular atrophy* (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) 2019 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health., 2019).
80. NCP. Cost-effectiveness of Nusinersen (Spinraza) for the treatment of 5q spinal muscular atrophy (SMA). <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/08/Summary-Nusinersen.pdf> (2017).
81. Finkel, R. S. *et al.* Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* **83**, 810–817 (2014).
82. Kolb, S. J. *et al.* Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann*

- Neurol* **82**, 883–891 (2017).
83. Aragon-Gawinska, K. *et al.* Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *Dev Med Child Neurol* **62**, 310–314 (2020).
84. Cardenas, J., Menier, M., Heitzer, M. D. & Sproule, D. M. High Healthcare Resource Use in Hospitalized Patients with a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Retrospective Analysis of the Kids' Inpatient Database (KID). *Pharmacoeconomics - open* **3**, 205–213 (2019).
85. Schoser, B. *et al.* A Systematic Review of the Health Economics of Pompe Disease. *Pharmacoecon Open* **3**, 479–493 (2019).
86. Grosse, S. D. *et al.* Healthcare expenditures for privately insured US patients with cystic fibrosis, 2010-2016. *Pediatr Pulmonol* **53**, 1611–1618 (2018).
87. Orenstein, D. M. & Abood, R. N. Cost(s) of caring for patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* **30**, 393–398 (2018).
88. Larkindale, J. *et al.* Cost of illness for neuromuscular diseases in the United States. *Muscle Nerve* **49**, 431–438 (2014).
89. Schreiber-Katz, O. *et al.* Comparative cost of illness analysis and assessment of health care burden of Duchenne and Becker muscular dystrophies in Germany. *Orphanet J Rare Dis* **9**, 210 (2014).
90. Kariyawasam, D. S. T., Russell, J. S., Wiley, V., Alexander, I. E. & Farrar, M. A. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet. Med.* **22**, 557–565 (2019).
91. Vill, K. *et al.* One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis* **6**, 503–515 (2019).
92. Landfeldt, E. *et al.* Economic Evaluation in Duchenne Muscular Dystrophy: Model Frameworks for Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoeconomics* **35**, 249–258 (2017).
93. Schuller, Y., Hollak, C. E. & Biegstraaten, M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* **10**, 92 (2015).
94. Garrison, L. P., Jackson, T., Paul, D. & Kenston, M. Value-Based Pricing for Emerging Gene Therapies: The Economic Case for a Higher Cost-Effectiveness Threshold. *J Manag Care Spec Pharm* **25**, 793–799 (2019).
95. Jena, A. & Lakdawalla, D. Value frameworks for rare diseases: Should they be different. *Health Affairs Blog* vol. 2020

- <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20170412.059563/full/> (2017).
96. López-Bastida, J. *et al.* Using a stated preference discrete choice experiment to assess societal value from the perspective of decision-makers in Europe. Does it work for rare diseases? *Health Policy (New York)*. **123**, 152–158 (2019).
  97. López-Bastida, J. *et al.* Using a stated preference discrete choice experiment to assess societal value from the perspective of patients with rare diseases in Italy. *Orphanet J Rare Dis* **14**, 154 (2019).
  98. Sassi, F., Archard, L. & McDaid, D. Searching literature databases for health care economic evaluations: how systematic can we afford to be? *Med Care* **40**, 387–394 (2002).
  99. Fleurence, R. L., Spackman, D. E. & Hollenbeak, C. Does the funding source influence the results in economic evaluations? A case study in bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Pharmacoeconomics* **28**, 295–306 (2010).
  100. Shih, S. T., Farrar, M. A., Wiley, V. & Chambers, G. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **92**, 1296–1304 (2021).
  101. Bouckaert, N., Gerkens, S., Devriese, S. & Cleemput, I. *An EQ-5D-5L value set for Belgium – How to value health-related quality of life? KCE Reports* (2021).
  102. Horsman, J., Furlong, W., Feeny, D. & Torrance, G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Heal. Qual Life Outcomes* **1**, 54 (2003).
  103. Pera, M. C. *et al.* Diagnostic journey in Spinal Muscular Atrophy: Is it still an odyssey? *PLoS One* **15**, e0230677 (2020).
  104. López-Bastida, J. *et al.* Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis* **12**, 141 (2017).
  105. Landfeldt, E. *et al.* Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol* **23**, 347–356 (2019).
  106. Chen, H. F., Hutton, D. W., Lavieri, M. S. & Prosser, L. A. Cost-effectiveness analysis of newborn screening and treatment for spinal muscular atrophy. *Value Heal.* **23**, S2 (2020).
  107. Arjunji, R. *et al.* Cost-effectiveness analysis of newborn screening for spinal muscular atrophy (SMA) in the United States. *Value Heal.* **23**, S238 (2020).
  108. Thokala, P. *et al.* Cost effectiveness of nusinersen for patients with infantile-

- onset spinal muscular atrophy in US. *Cost Eff. Resour. Alloc.* **18**, 41 (2020).
109. StatBel. Tables de mortalité et espérance de vie. *Service Public Fédéral Belge*  
<https://statbel.fgov.be/fr/themes/population/mortalite-et-esperance-de-vie/tables-de-mortalite-et-esperance-de-vie#figures> (2021).
  110. Deng, S., Lee, B. H. & Ciafaloni, E. Parent Perceptions in Choosing Treatment for Infants With Spinal Muscular Atrophy Diagnosed Through Newborn Screening. *J. Child Neurol.* **37**, 43–49 (2022).
  111. Serra-Juhe, C. & Tizzano, E. F. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *Eur J Hum Genet* **27**, 1774–1782 (2019).
  112. Farrell, P. M. *et al.* Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* **153**, S4–S14 (2008).
  113. Tridello, G., Castellani, C., Meneghelli, I., Tamanini, A. & Assael, B. M. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ open Res.* **4**, 109–2017 (2018).
  114. Amato, A. & Giordano, P. C. Screening and genetic diagnosis of hemoglobinopathies in southern and northern europe: two examples. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* **1**, e2009007–e2009007 (2009).
  115. Abuli, A. *et al.* NGS-Based Assay for the Identification of Individuals Carrying Recessive Genetic Mutations in Reproductive Medicine. *Hum Mutat* **37**, 516–523 (2016).
  116. Alias, L. *et al.* Improving detection and genetic counseling in carriers of spinal muscular atrophy with two copies of the SMN1 gene. *Clin Genet* **85**, 470–475 (2014).
  117. Boardman, F. K., Young, P. J. & Griffiths, F. E. Population screening for spinal muscular atrophy: A mixed methods study of the views of affected families. *Am. J. Med. Genet. Part A* **173**, 421–434 (2017).
  118. Kay, D. M. *et al.* Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genet. Med.* **22**, 1296–1302 (2020).
  119. Vill, K. *et al.* One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. *J. Neuromuscul. Dis.* **6**, 503–515 (2019).
  120. Harris, P. A. *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J. Biomed. Inform.* **95**, 103208 (2019).

121. Chien, Y.-H., Hwu, W.-L. & Lee, N.-C. Newborn screening: Taiwanese experience. *Ann. Transl. Med.* **7**, 281 (2019).
122. Chan, M.-J. *et al.* Taiwan National Newborn Screening Program by Tandem Mass Spectrometry for Mucopolysaccharidoses Types I, II, and VI. *J. Pediatr.* **205**, 176–182 (2019).
123. Chien, Y.-H. *et al.* Newborn screening for Morquio disease and other lysosomal storage diseases: results from the 8-plex assay for 70,000 newborns. *Orphanet J. Rare Dis.* **15**, 38 (2020).
124. Aharoni, S. *et al.* Impact of a national population-based carrier-screening program on spinal muscular atrophy births. *Neuromuscul. Disord.* **30**, 970–974 (2020).
125. Edmondson, C. *et al.* Cystic fibrosis newborn screening: outcome of infants with normal sweat tests. *Arch. Dis. Child.* **103**, 753–756 (2018).
126. Kay, D. M. *et al.* Screening for cystic fibrosis in New York State: considerations for algorithm improvements. *Eur. J. Pediatr.* **175**, 181–193 (2016).
127. Buckley, R. H. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* **129**, 597–606 (2012).
128. Quinn, J., Orange, J. S., Modell, V. & Modell, F. The case for severe combined immunodeficiency (SCID) and T cell lymphopenia newborn screening: saving lives...one at a time. *Immunol. Res.* **68**, 48–53 (2020).
129. International Monetary Fund. Country Composition of World Economic Outlook Groups. <https://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2020/02/weodata/groups.htm> (2020).
130. Dubowitz, V. Screening for Duchenne muscular dystrophy. *Arch. Dis. Child.* **51**, 249–251 (1976).
131. Ciafaloni, E. *et al.* Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J. Pediatr.* **155**, 380–385 (2009).
132. Lin, C. W., Kalb, S. J. & Yeh, W. S. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol* **53**, 293–300 (2015).
133. Kishnani, P. S. *et al.* Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Am. J. Med. Genet. A* **161A**, 2431–2443 (2013).
134. van Geel, B. M. *et al.* Delay in diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **95**, 115–120 (1993).

135. Yang, C.-F. *et al.* Very Early Treatment for Infantile-Onset Pompe Disease Contributes to Better Outcomes. *J. Pediatr.* **169**, 174–80.e1 (2016).
136. Delstanche, S., Servais, L. & Gidaro, T. Improved Muscular Weakness During Asthma Exacerbation. *JAMA Neurol.* **74**, 353–354 (2017).
137. Wilson, J. & Jungner, G. Principles and practice of screening. *WHO Geneva* (1968).
138. Loeber, J. G. *et al.* Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int. J. neonatal Screen.* **7**, (2021).
139. Li, C. *et al.* Transforming the clinical outcome in CRIM-negative infantile Pompe disease identified via newborn screening: the benefits of early treatment with enzyme replacement therapy and immune tolerance induction. *Genet. Med.* **23**, 845–855 (2021).
140. Lai, C.-J. *et al.* Cognitive Development in Infantile-Onset Pompe Disease Under Very Early Enzyme Replacement Therapy. *J. Child Neurol.* **31**, 1617–1621 (2016).
141. Chien, Y.-H. *et al.* Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program. *Pediatrics* **122**, e39-45 (2008).
142. Labrousse, P. *et al.* Genetic heterozygosity and pseudodeficiency in the Pompe disease newborn screening pilot program. *Mol. Genet. Metab.* **99**, 379–383 (2010).
143. Chiang, S.-C., Hwu, W.-L., Lee, N.-C., Hsu, L.-W. & Chien, Y.-H. Algorithm for Pompe disease newborn screening: results from the Taiwan screening program. *Mol. Genet. Metab.* **106**, 281–286 (2012).
144. Yang, C.-F. *et al.* A large-scale nationwide newborn screening program for Pompe disease in Taiwan: towards effective diagnosis and treatment. *Am. J. Med. Genet. A* **164A**, 54–61 (2014).
145. Klug, T. L., Swartz, L. B., Washburn, J., Brannen, C. & Kiesling, J. L. Lessons Learned from Pompe Disease Newborn Screening and Follow-up. *Int. J. neonatal Screen.* **6(1)**, 11 (2020).
146. Burton, B. K. *et al.* Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *J. Pediatr.* **190**, 130–135 (2017).
147. Ficicioglu, C. *et al.* Newborn Screening for Pompe Disease: Pennsylvania

- Experience. *Int. J. neonatal Screen.* **6**, 89 (2020).
148. Tang, H. *et al.* The First Year Experience of Newborn Screening for Pompe Disease in California. *Int. J. neonatal Screen.* **6(1)**, 9 (2020).
  149. Navarrete-Martínez, J. I. *et al.* Newborn screening for six lysosomal storage disorders in a cohort of Mexican patients: Three-year findings from a screening program in a closed Mexican health system. *Mol. Genet. Metab.* **121**, 16–21 (2017).
  150. Momosaki, K. *et al.* Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. *J. Hum. Genet.* **64**, 741–755 (2019).
  151. Bravo, H. *et al.* Investigation of newborns with abnormal results in a newborn screening program for four lysosomal storage diseases in Brazil. *Mol. Genet. Metab. reports* **12**, 92–97 (2017).
  152. Dooley, J., Gordon, K. E., Dodds, L. & MacSween, J. Duchenne muscular dystrophy: a 30-year population-based incidence study. *Clin. Pediatr. (Phila)*. **49**, 177–179 (2010).
  153. Shimizu-Motohashi, Y. *et al.* Restoring Dystrophin Expression in Duchenne Muscular Dystrophy: Current Status of Therapeutic Approaches. *J. Pers. Med.* **9**, 1 (2019).
  154. Ke, Q. *et al.* Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy in China: follow-up diagnosis and subsequent treatment. *World J. Pediatr.* **13**, 197–201 (2017).
  155. Mendell, J. R. *et al.* Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* **71**, 304–313 (2012).
  156. Drousiotou, A. *et al.* Neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy: a novel semiquantitative application of the bioluminescence test for creatine kinase in a pilot national program in Cyprus. *Genet. Test.* **2**, 55–60 (1998).
  157. Moat, S. J., Bradley, D. M., Salmon, R., Clarke, A. & Hartley, L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur. J. Hum. Genet.* **21**, 1049–1053 (2013).
  158. Chung, J. *et al.* Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve* **53**, 570–578 (2016).
  159. Greenberg, C. R. *et al.* Gene studies in newborn males with Duchenne muscular dystrophy detected by neonatal screening. *Lancet* **2**, 425–427 (1988).

160. Ellis, J. A., Vroom, E. & Muntoni, F. 195th ENMC International Workshop: Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy 14-16th December, 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul. Disord.* **23**, 682–689 (2013).
161. Drummond, L. M. Creatine phosphokinase levels in the newborn and their use in screening for Duchenne muscular dystrophy. *Arch. Dis. Child.* **54**, 362–366 (1979).
162. Plauchu, H., Dorche, C., Cordier, M. P., Guibaud, P. & Robert, J. M. Duchenne muscular dystrophy: neonatal screening and prenatal diagnosis. *Lancet* vol. 1 669 (1989).
163. Scheuerbrandt, G., Lundin, A., Lövgren, T. & Mortier, W. Screening for Duchenne muscular dystrophy: an improved screening test for creatine kinase and its application in an infant screening program. *Muscle Nerve* **9**, 11–23 (1986).
164. Theadom, A. *et al.* Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* **43**, 259–268 (2014).
165. Pascual-Gilabert, M., López-Castel, A. & Artero, R. Myotonic dystrophy type 1 drug development: A pipeline toward the market. *Drug Discov. Today* **26**, 1765–1722 (2021).
166. Johnson, N. E. *et al.* Population-Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of Statewide Blood Screening Program. *Neurology* **96**, e1045–e1053 (2021).
167. Orsini, J. J., Escolar, M. L., Wasserstein, M. P. & Caggana, M. Krabbe Disease. in *GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. 2000 Jun 19 [updated 2018 Oct 11].* (eds. Adam, M. P. *et al.*) (1993).
168. Wenger, D. A., Rafi, M. A., Luzi, P., Datto, J. & Costantino-Ceccarini, E. Krabbe disease: genetic aspects and progress toward therapy. *Mol. Genet. Metab.* **70**, 1–9 (2000).
169. Graf, W. D. Stem cell transplantation in Krabbe disease: New truths discovered and opinions change. *Neurology* vol. 89 1318–1319 (2017).
170. Duffner, P. K. *et al.* The long-term outcomes of presymptomatic infants transplanted for Krabbe disease: report of the workshop held on July 11 and 12, 2008, Holiday Valley, New York. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* vol. 11 450–454 (2009).
171. Wasserstein, M. P. *et al.* Clinical outcomes of children with abnormal newborn

- screening results for Krabbe disease in New York State. *Genet. Med.* **18**, 1235–1243 (2016).
172. Orsini, J. J. *et al.* Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience. *Genet. Med.* **18**, 239–248 (2016).
  173. Minter Baerg, M. M. *et al.* Precision newborn screening for lysosomal disorders. *Genet. Med.* **20**, 847–854 (2018).
  174. Basheeruddin, K., Shao, R., Balster, F., Gardley, P. & Ashbaugh, L. Newborn Screening for Krabbe Disease-Illinois Experience: Role of Psychosine in Diagnosis of the Disease. *Int. J. neonatal Screen.* **7**, (2021).
  175. Ehmann, P. & Lantos, J. D. Ethical issues with testing and treatment for Krabbe disease. *Dev. Med. Child Neurol.* **61**, 1358–1361 (2019).
  176. Mallack, E. J., Turk, B., Yan, H. & Eichler, F. S. The Landscape of Hematopoietic Stem Cell Transplant and Gene Therapy for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Curr. Treat. Options Neurol.* **21**, 61 (2019).
  177. Health Resources and Services Administration (HRSA). Baby's First Test. <https://www.babysfirsttest.org> (2020).
  178. Eng, L. & Regelman, M. O. Adrenoleukodystrophy in the era of newborn screening. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* **27**, 47–55 (2020).
  179. Wiens, K. *et al.* A report on state-wide implementation of newborn screening for X-linked Adrenoleukodystrophy. *Am. J. Med. Genet. A* **179**, 1205–1213 (2019).
  180. Lee, S. *et al.* Evaluation of X-Linked Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in North Carolina. *JAMA Netw. open* **3**, e1920356 (2020).
  181. Barendsen, R. W. *et al.* Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor. *Front. cell Dev. Biol.* **8**, 499 (2020).
  182. National Library of Medicine, N. Clinical trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952482?term=NCT02952482&draw=2&rank=1> (2021).
  183. Rosenberg, J. B., Kaminsky, S. M., Aubourg, P., Crystal, R. G. & Sondhi, D. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *J. Neurosci. Res.* **94**, 1169–1179 (2016).
  184. Biffi, A. *et al.* Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* **341**, 1233158 (2013).
  185. Hong, X. *et al.* Toward newborn screening of metachromatic leukodystrophy: results from analysis of over 27,000 newborn dried blood spots. *Genet. Med.* **23**,

- 555–561 (2021).
186. Glascock, J. *et al.* Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *Journal of neuromuscular diseases* vol. 7 97–100 (2020).
  187. Beckers, P. *et al.* Newborn screening of duchenne muscular dystrophy specifically targeting deletions amenable to exon-skipping therapy. *Sci. Rep.* **11**, (2021).
  188. Rodríguez Cruz, P. M., Cossins, J., Beeson, D. & Vincent, A. The Neuromuscular Junction in Health and Disease: Molecular Mechanisms Governing Synaptic Formation and Homeostasis. *Frontiers in Molecular Neuroscience* vol. 13 226 (2020).
  189. Carreau, C. *et al.* Late-onset riboflavin transporter deficiency: a treatable mimic of various motor neuropathy aetiologies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **92**, 27–35 (2020).
  190. Annoussamy, M. *et al.* X-linked myotubular myopathy: A prospective international natural history study. *Neurology* **92**, e1852–e1867 (2019).
  191. Amburgey, K. *et al.* A natural history study of X-linked myotubular myopathy. *Neurology* **89**, 1355–1364 (2017).
  192. Duong, T. *et al.* Use of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) in X-Linked Myotubular Myopathy: Content Validity and Psychometric Performance. *J. Neuromuscul. Dis.* **8**, 63–77 (2021).
  193. Shieh, P. B. *et al.* Re: ‘Moving Forward After Two Deaths in a Gene Therapy Trial of Myotubular Myopathy’ by Wilson and Flotte. *Human gene therapy* vol. 31 787 (2020).
  194. Tasfaout, H., Cowling, B. S. & Laporte, J. Centronuclear myopathies under attack: A plethora of therapeutic targets. *J. Neuromuscul. Dis.* **5**, 387–406 (2018).
  195. Naryshkin, N. A. *et al.* Motor neuron disease. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. *Science* (80-. ). **345**, 688–693 (2014).
  196. Darras, B. T. *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* **33**, 919–932 (2019).

197. Weng, W.-C. *et al.* CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genet. Med.* **23**, 415–420 (2021).
198. Darras, B. T. *et al.* Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* **6**, 932–944 (2019).
199. Schorling, D. C. *et al.* Discrepancy in redetermination of SMN2 copy numbers in children with SMA. *Neurology* **93**, 267–269 (2019).
200. Dangouloff, T., Boemer, F., Dideberg, V., Caberg, J. H. & Servais, L. Reader response: Discrepancy in redetermination of SMN2 copy numbers in children with SMA. *Neurology* vol. 95 144–145 (2020).
201. Müller-Felber, W. *et al.* Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? *J. Neuromuscul. Dis.* **7**, 109–117 (2020).
202. McMillan, H. J. *et al.* Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: Ontario Testing and Follow-up Recommendations. *Can. J. Neurol. Sci. / J. Can. des Sci. Neurol.* **48**, 504–511 (2021).
203. Kirschner, J. *et al.* European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* **28**, 38–43 (2020).
204. Prior, T. W., Leach, M. E. & Finanger, E. Spinal Muscular Atrophy. in (eds. Adam, M. P. *et al.*) (1993).
205. Prior, T. W. *et al.* Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am. J. Med. Genet. Part A* **152**, 1608–1616 (2010).
206. Cavdarli, B. *et al.* Intelligent Ratio: A New Method for Carrier and Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* **24**, 569–577 (2020).
207. Vill, K. *et al.* Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet J. Rare Dis.* **16(1)**, 153 (2021).
208. Dubois, R. W. Cost-effectiveness thresholds in the USA: are they coming? Are they already here? *J. Comp. Eff. Res.* **5**, 9–11 (2016).
209. Skoupá, J., Annemans, L. & Hájek, P. Health Economic Data Requirements and Availability in the European Union: Results of a Survey Among 10 European Countries. *Value Heal. Reg. issues* **4**, 53–57 (2014).
210. Sampson, C. & Garau, M. How Should We Measure Quality of Life Impact in

- Rare Disease? Recent Learnings in Spinal Muscular Atrophy - Dialog. *Ohe* (2019).
211. Conde-Sala, J. L., Garre-Olmo, J., Turró-Garriga, O., López-Pousa, S. & Vilalta-Franch, J. Factors related to perceived quality of life in patients with Alzheimer's disease: the patient's perception compared with that of caregivers. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **24**, 585–594 (2009).
212. Lee, Y. J. *et al.* Quality of life discordance between terminal cancer patients and family caregivers: a multicenter study. *Support. care cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer* **24**, 2853–2860 (2016).
213. Tiwana, S. K., Rascati, K. L. & Park, H. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* **15**, 613–621 (2012).
214. Chan, K. *et al.* A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Mol. Genet. Metab.* **104**, 383–389 (2011).
215. Van der Ploeg, C. P. B. *et al.* Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Eur. J. Pediatr.* **178**, 721–729 (2019).
216. HAS, H. A. de S. Dépistage néonatal : la HAS partie prenante du programme national. 18/11/2021 [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3296719/fr/depistage-neonatal-la-has-partie-prenante-du-programme-national](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3296719/fr/depistage-neonatal-la-has-partie-prenante-du-programme-national) (2021).
217. Boemer, F. *et al.* [(S)un (M)ay (A)rise on SMA : the hope of a region without spinal muscular atrophy]. *Rev Med Liege* **74**, 461–464 (2019).
218. Boemer, F., Dangouloff, T. & Servais, L. Screeningul neonatal: perspectiva fără precedent pentru Atrofia musculară spinală (AMS) / Neewborn screening: an unprecedented perspective for spinal muscular atrophy (SMA). *Rom. J. Pediatr. sleep Med.* **1-2 (10)**, 62–68 (2019).
219. Daron, A., Delstanche, S., Dangouloff, T. & Servais, L. Infantile spinal muscular atrophy: Therapeutic (R)evolution. *Rev. Med. Liege* **74**, 34–38 (2019).
220. Dangouloff, T. & Servais, L. Dépistage et traitement de l'amyotrophie spinale. *Percentile* **27**, (2022).