

**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ  
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ  
FAKULTA**  
Univerzita Karlova



**European  
Reference  
Network**

for rare or low prevalence  
complex diseases

**Network**  
Hereditary Metabolic  
Disorders (MetabERN)

**Member**  
Všeobecná fakultní  
nemocnice v Praze —  
Česká republika

**Evropská iniciativa v harmonizaci NLS – jaký je aktuální stav?**

**Viktor Kožich**

**Klinika pediatrie a DMP, Koordinační centrum pro NLS**

## Osnova

- **Situační zprávy o NLS v Evropě**
  - **2010: NBE EU Tender**
  - **2020: analýza ISNS**
  - **2024: trendy**
- **Běžící aktivity**
  - **Důvody pro evropské aktivity**
  - **Screen4Rare**
  - **Oficiální aktivity EU**
  - **Oživení zájmu o NLS v novém EP**

# Mapování situace v Evropě (situace 2010)

- 2009-2010 projekt mapující situaci v EU
- Velká heterogenita v organizaci screeningu a řadě dalších parametrů
- Nutnost vytvoření European Network of Experts on Newborn Screening (EUNENBS)
- Navrženo 13 doporučení
  - Nutnost modifikace kritérií W a J
  - Nutnost guidelinů a spolupráce
  - Zvažování klinických i ekonomických benefitů a rizik
  - Vytvoření autority pro NLS na úrovni EU

J Inherit Metab Dis (2012) 35:603–611  
DOI 10.1007/s10545-012-9483-0

SSIEM SYMPOSIUM 2011

**Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1 - From blood spot to screening result**

J. Gerard Loeber · Peter Burgard · Martina C. Cornel · Tessel Rigter · Stephanie S. Weinreich · Kathrin Rupp · Georg F. Hoffmann · Luciano Vittozzi

**Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2 – From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance**

# Mapování situace v Evropě II (situace 2020)

- Posouzení změn v NLS od roku 2010
- Modernizace technologického zázemí (přesun k MS/MS pro DMP, zavedení analýzy nukleových kyselin pro SCID a SMA)
- Zvýšení počtu nemocí v panelech

X

- **Žádné zásadní změny v organizaci a harmonizaci NLS v Evropě**
- **Přetrvávají velké disparity v jednotlivých systémech**



International Journal of  
*Neonatal Screening*

*Int. J. Neonatal Screen.* 2021, 7, 15. 1



Article

## Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010

J. Gerard Loeber <sup>1,\*</sup>, Dimitris Platis <sup>2</sup>, Rolf H. Zetterström <sup>3</sup> , Shlomo Almashanu <sup>4</sup>, François Boemer <sup>5</sup> , James R. Bonham <sup>6</sup>, Patricia Borde <sup>7</sup>, Ian Brincat <sup>8</sup>, David Cheillan <sup>9</sup>, Eugenie Dekkers <sup>10</sup>, Dobry Dimitrov <sup>11</sup>, Ralph Fingerhut <sup>12</sup>, Leifur Franzson <sup>13</sup> , Urh Groselj <sup>14</sup> , David Hougaard <sup>15</sup>, Maria Knapkova <sup>16</sup> , Mirjana Kocova <sup>17</sup> , Vjosa Kotori <sup>18</sup>, Viktor Kozich <sup>19</sup> , Anastasiia Kremezna <sup>20</sup>, Riikka Kurkijärvi <sup>21</sup>, Giancarlo La Marca <sup>22</sup>, Ruth Mikelsaar <sup>23</sup>, Tatjana Milenkovic <sup>24</sup>, Vyacheslav Mitkin <sup>25</sup>, Florentina Moldovanu <sup>26</sup>, Uta Ceglarek <sup>27</sup>, Loretta O'Grady <sup>28</sup>, Mariusz Oltarzewski <sup>29</sup>, Rolf D. Pettersen <sup>30</sup>, Danijela Ramadza <sup>31</sup>, Damilya Salimbayeva <sup>32</sup> , Mira Samardzic <sup>33</sup> , Markhabo Shamsiddinova <sup>34</sup> , Jurgita Songailienė <sup>35</sup>, Ildiko Sztatmari <sup>36</sup>, Nazi Tabatadze <sup>37</sup>, Basak Tezel <sup>38</sup>, Alma Toromanovic <sup>39</sup>, Irina Tovmasyan <sup>40</sup>, Natalia Usurelu <sup>41</sup>, Parsla Vevere <sup>42</sup>, Laura Vilarinho <sup>43</sup> , Marios Vogazianos <sup>44</sup>, Raquel Yahyaoui <sup>45</sup> , Maximilian Zeyda <sup>46</sup>  and Peter C. J. I. Schielen <sup>1</sup> 



# Disparity NLS programů (2010, 2020, 2024..)

- Regionální/celostátní/počet center a spádová oblast (typicky 1 na 20 000-100 000)
- Doba odběru (od 24h do >5 dnů; nejčastěji 48-72 h)
- Informovaný souhlas a skladování (velká heterogenita)
- Spektrum nemocí (od 0 v Albánii po  $\approx 50$  v Itálii)
- Využití druhostupňových metod (od 0 metod až po multistupňové, vč.druhostupňové analýzy DNA)
- Zasílání výsledků (od reportování pouze v případě nutnosti dalších vyšetření až po systémy kde jsou všechny výsledky vč.negativních dostupné-i digitálně)
- Systém hodnocení a řízení programu (velká heterogenita a rozdíly ve zdrojích- např. RIVM má jen na problematiku NLS cca 10 úvazků)

# Trendy: průřezová témata pro konferenci ISNS 2025

## Nové metodické přístupy

- Necílená metabolomika
- Genomický NLS (až 500 genů, mezi programy konsensus na cca 50 nemocech)
- Druhostupňové genetické testování (Norsko)

## Etika

- ELSI implikace genomického NLS
- Dopady falešné positivity na rodinu

## Registry

- Nutnost sběru dat pro hodnocení dlouhodobé účinnosti NLS

## Kyberbezpečnost a resilience

## Osnova

- Situační zprávy o NLS v Evropě
  - 2010: NBE EU Tender
  - 2020: analýza ISNS
  - 2024: trendy
- **Běžící aktivity**
  - **Důvody pro evropské aktivity**
  - **Screen4Rare**
  - **Oficiální aktivity EU**
  - **Oživení zájmu o NLS v novém EP**

# Proč je nutná akce v EU?

- Velká disparita NLS v EU
- Vzácné nemoci vyžadují úzkou mezinárodní spolupráci a sdílení expertízy
- Velký počet zainteresovaných stran (někdy s protichůdnými zájmy):
  - Klinici pečující o pacienty
  - Laboratorní experti
  - Pacienti s VO
  - Farmaceutický průmysl
  
  - Běžná populace bez VO (cave: NLS musí být akceptovatelný pro většinu populace)
  
  - Plátcí a experti na ekonomiku zdravotnictví
  - Etici a právníci
- Dosud chybí centrální autorita pro vyvažování přínosů a rizik + optimalizaci NLS na úrovni EK
- Aktivity zezdola probíhají nekoordinovaně



# Screen4Rare



European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases



Network  
Hereditary Metabolic  
Disorders (MetabERN)

- **Develop and implement overarching guidelines** in the field of newborn screening for rare diseases. This will ultimately:
  - a) Assist Member States in having a much better-informed assessment of a new NBS technique.
  - b) Help Member States in preparing their healthcare systems for the implementation of a NBS for a specific rare condition
- Work together within the European Commission Steering Group on Health Promotion and Prevention to develop an EU-wide platform on newborn screening for rare diseases and pool from the expertise of recognised societies working in the field. This can be achieved by following-up on the 2012 report on practices in the field of neonatal screening for rare disorders where several crucial recommendations were identified including the **creation of a European newborn screening standing committee** and a recommendation stating that EU collaboration could have significant added value in encouraging uptake of the newest scientific evidence in newborn screening among Member States.
- Cooperate to **position the EU as the central point for data collection and information** on rare diseases newborn screening practices and encourage the exchange of best practices that would support Member States' efforts in the development of newborn screening practices according to the existing science, knowledge, and know-how.

# Jednotlivá doporučení



The Lancet Regional Health – Europe 2022;13: 100311

## **Newborn screening as a fully integrated system to stimulate equity in neonatal screening in Europe**

*Maurizio Scarpa,<sup>a,\*</sup> James R. Bonham,<sup>b</sup> Carlo Dionisi-Vici,<sup>c</sup> Johan Prevot,<sup>d</sup> Martine Pergent,<sup>d</sup> Isabelle Meyts,<sup>e</sup> Nizar Mahlaoui,<sup>f</sup> and Peter C.J.I. Schielen<sup>g</sup>*

<sup>a</sup>MetabERN, Regional Coordinating Center for Rare Diseases, University Hospital, Udine, Italy

<sup>b</sup>Sheffield Children's (NHS) Foundation Trust, Sheffield, UK

<sup>c</sup>Unit of Metabolic Diseases, Bambino Gesù Children Hospital IRCCS, Rome, Italy

<sup>d</sup>International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), Brussels, Belgium

<sup>e</sup>Department of Pediatrics, University Hospitals Leuven, and Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, KU Leuven, Leuven Belgium

<sup>f</sup>Pediatric Immuno-Hematology and Rheumatology Unit, French National Reference Center for Primary Immunodeficiencies (CEREDIH), Necker-Enfants University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

<sup>g</sup>International Society for Neonatal Screening, Stichtse Vecht, Netherlands

- EBM a transparentní výběr nemocí do programu
- Dostupnost předtestových informací pro rodiče
- Jasná definice pozitivního nálezu a diagnózy
- Provádění v akreditovaných laboratořích
- Laboratoře musí produkovat a sdílet klíčové indikátory kvality
- První kontakt rodiny se zkušeným personálem a s poskytnutím informací
- Konfirmační vyšetření musí být jasně definovaná a prováděná konzistentně a včas
- Musí se sbírat klinická data o dlouhodobém efektu
- Negativní výsledky se musí poskytovat a mají být součástí zdrav.dokumentace
- Nezbytnost hodnocení efektivity programu a zacílení na kontinuální zlepšování

The Lancet Regional Health – Europe 2022;13: 100311

## **Newborn screening as a fully integrated system to stimulate equity in neonatal screening in Europe**

*Maurizio Scarpa,<sup>a,\*</sup> James R. Bonham,<sup>b</sup> Carlo Dionisi-Vici,<sup>c</sup> Johan Prevot,<sup>d</sup> Martine Pergent,<sup>d</sup> Isabelle Meyts,<sup>e</sup> Nizar Mahlaoui,<sup>f</sup> and Peter C.J.I. Schielen<sup>g</sup>*

<sup>a</sup>MetabERN, Regional Coordinating Center for Rare Diseases, University Hospital, Udine, Italy

<sup>b</sup>Sheffield Children's (NHS) Foundation Trust, Sheffield, UK

<sup>c</sup>Unit of Metabolic Diseases, Bambino Gesù Children Hospital IRCCS, Rome, Italy

<sup>d</sup>International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), Brussels, Belgium

<sup>e</sup>Department of Pediatrics, University Hospitals Leuven, and Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, KU Leuven, Leuven Belgium

<sup>f</sup>Pediatric Immuno-Hematology and Rheumatology Unit, French National Reference Center for Primary Immunodeficiencies (CEREDIH), Necker-Enfants University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

<sup>g</sup>International Society for Neonatal Screening, Stichtse Vecht, Netherlands

- **Dohodnout na úrovni EU definice nemocí (case definition) a kritérií konfirmačních testů**
- **Vytvořit interoperabilní registry**
- **Připravit templaty pro správnou praxi NLS**

- EBM a transparentní výběr nemocí do programu
- Dostupnost předtestových informací pro rodiče
- Jasná definice pozitivního nálezu a diagnózy
- Provádění v akreditovaných laboratořích
- Laboratoře musí produkovat a sdílet klíčové indikátory kvality
- První kontakt rodiny se zkušeným personálem a s poskytnutím informací
- Potvrzující vyšetření musí být definovaná a prováděná konzistentně a včas
- Musí se sbírat data o dlouhodobém efektu
- Negativní výsledky se musí poskytovat a mají být součástí zdrav.dokumentace
- Nezbytnost hodnocení efektivity programu a zacílení na kontinuální zlepšování

# Aktivity v rámci předsednictví Rady EU

## Předsednictví Slovinska

Technical meeting on “Achieving Equity and Innovation in Newborn Screening and in Familial Hypercholesterolemia Paediatric Screening across Europe” (11.10.2021)

## Předsednictví ČR

Technical meeting EARLY DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH RARE DISORDERS IN THE EU: CRUCIAL ROLE OF THE NEWBORN SCREENING (23.7.2022)

Expert Conference on Rare Diseases: Towards a New European Policy Framework: Building the future together for rare diseases (25.-26. 10. 2022)

## Další předsednictví

Minimální aktivity stran NLS



International Journal of  
*Neonatal Screening*

*Int. J. Neonatal Screen.* 2022, 8, 31.

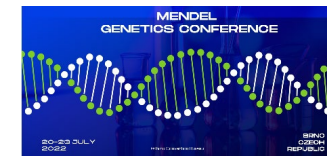


Review

### Towards Achieving Equity and Innovation in Newborn Screening across Europe

Jaka Sikonja <sup>1,2,\*</sup>, Urh Groseelj <sup>1,2,\*</sup>, Maurizio Scarpa <sup>3</sup>, Giancarlo la Marca <sup>4,5</sup>, David Cheillan <sup>6</sup>, Stefan Kölker <sup>7</sup>, Rolf H. Zetterström <sup>8,9</sup>, Viktor Kožich <sup>10,11</sup>, Yann Le Cam <sup>12</sup>, Gulcin Gumus <sup>12</sup>, Valentina Bottarelli <sup>12</sup>, Mirjam van der Burg <sup>13</sup>, Eugenie Dekkers <sup>14</sup>, Tadej Battelino <sup>1,2</sup>, Johan Prevot <sup>15</sup>, Peter C. J. I. Schielen <sup>16</sup> and James R. Bonham <sup>16,17,\*</sup>

Technical meeting under the auspices of the Presidency of  
the Czech Republic in the Council of the EU



EARLY DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH RARE DISORDERS IN THE EU:  
CRUCIAL ROLE OF THE NEWBORN SCREENING

Satellite meeting to the Celebrations of 200<sup>th</sup> Anniversary of G. J. Mendel's birth

July 20-23, 2022 ([www.mendel22.cz](http://www.mendel22.cz))

Date: Saturday July 23, 2022, 13:15- 18:00, Brno, Czech Republic

Venue: Mendel Museum at the Augustinian Abbey, Brno



# NLS jako předmět zájmu nového Evropského parlamentu



Newborn screening saves lives: How could the EU support Member States in the next institutional mandate?

Hosted by MEP Billy Kelleher (Renew, Ireland)

Date: Wednesday 6 November 2024, 12:00 – 14:00 CET

Location: European Parliament, Room Spinelli 5G1

The not-for-profit group Screen4Rare invites you to meet with ERNs Coordinators, policymakers, and stakeholders to discuss how newborn screening could be prioritised in the European institutional policy agenda 2024-2029

RSVP to: [samuele@bridges.be](mailto:samuele@bridges.be)



# Agenda pro schůzi v EP 6.11.2024

- **Introduction** – Hosting MEP Billy Kelleher (Renew, Ireland)  
10 minutes
- **Newborn screening: Crucial early diagnosis** – Jim Bonham, President, International Society for Neonatal Screening (ISNS)  
10 minutes
- **Screen4Rare: Why we exist and what we do** – Johan Prevot, Executive Director, International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)  
10 minutes
- **Mid panel discussion: Leveraging the success of ERNs to develop and improve newborn screening** – Prof. Maurizio Scarpa, MetabERN; Dr. Alessandra Magnani, ERN RITA; Prof. Teresinha Evangelista, ERN Euro-NMD, moderated by Leire Solis, International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)  
35 minutes
- **The Screen4Rare Workstreams: What has been achieved and next steps** – Dr. Peter Schielen, International Society for Neonatal Screening (ISNS)  
10 minutes
- **Panel discussion and Q&A** – Moderated by the International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)  
35 minutes
- **Final keynote speech and closing remarks** – Hosting MEP Billy Kelleher (Renew, Ireland)  
5 minutes

# Závěry

- Programy NLS v EU jsou variabilní a neposkytují stejné příležitosti pro včasnou diagnostiku a léčbu pro občany různých zemí EU
- Sdílení zkušeností v oblasti vzácných onemocnění je nezbytné pro využití potenciálu NLS
- Synergie aktivit zezdola i shora je žádoucí
- ČR se aktivně účastní koordinace programů NLS na evropské úrovni
- I když je proces zdlouhavý, NLS v ČR bude z těchto evropských aktivit v delším horizontu profitovat