



Toetsingskader ingevuld na expertbijeenkomst SMA

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
info@rivm.nl

Besproken vragen en antwoorden in de expertbijeenkomst SMA 20190118

Expertbijeenkomst
Vragen met nadruk op implementatie screening, testeigenschappen en (neven)bevindingen gerelateerd aan de test

Auteur
Dr. Ir. Marie-Louise Heijnen

	Vraag	Invulling en toelichting	Antwoord
<i>Aandoening</i>			
	Is de doelziekte voor de screening eenduidig te definiëren?	Welke bevindingen worden beoogd en wat wordt beschouwd als nevenbevindingen?	Screening richt zich op alle gevallen van SMA veroorzaakt door tweemaal deletie SMN1 exon 7 en vier of minder SMN2 kopieën.
	Is de geboorteprevalentie in Nederland bekend?	Zo ja, is deze gebaseerd op klinische databases of op een andere manier geschat in de Nederlandse populatie? Zo nee, is deze te schatten op basis van internationale gegevens?	<ul style="list-style-type: none">• Incidentie 1:10.000;• 15-20 nieuwe patiënten per jaar in Nederland;• In Nederland wordt het aantal mensen met SMA geschat op 450 tot 700. Gebaseerd op klinische databases.
	Zijn er nevenbevindingen te verwachten?	Zo ja, om welke nevenbevindingen gaat het? Hoe vaak treden ze op? Wat is de klinische relevantie? Zijn deze nevenbevindingen te behandelen? Kunnen ze in het laboratorium afgeschermd worden?	Nee. Uitslag screening geeft aantal SMN2 kopieën; aantallen kopieën die niet binnen de casusdefinitie vallen zijn af te schermen in het laboratorium.
	Worden er milde varianten opgespoord?	Zo ja, om welke milde varianten gaat het? Hoe vaak treden ze op? Wat is de klinische relevantie? Zijn deze milde varianten te behandelen?	Met behulp van de tweede tier test wordt het aantal kopieën SMN2 vastgesteld van patiënten met een homozygote SMN1 deletie. Dit gaat om aantal 0 tot 8. Patiënten met 4 of meer kopieën kunnen klinisch een zeer variërend beeld hebben, maar hebben vaker een milde variant. In de toekomst zijn deze mogelijk behandelbaar (gentherapie).

	Worden er ook genetische dragers van de aandoening geïdentificeerd?	Is bekend wat dit dragerschap in lichamelijke en psychologische zin voor de betrokkenen betekent? Moeten de genetische dragers gerapporteerd worden? Is het mogelijk om het identificeren van dragers te minimaliseren?	In de eerste tier kan het lab softwarematig inregelen dat alleen homozygote patiënten worden gerapporteerd, en de jaarlijks 4500 dragers niet. Deze software-aanpassing zou nodig zijn bij 3 van de 4 eerste tier testen die momenteel beschikbaar zijn. Na de tweede tier test worden naar verwachting jaarlijks 4 tot 5 dragers geïdentificeerd. Voor eventuele implementatie van SMA-screening moet duidelijk zijn of deze gerapporteerd moeten worden. Gesteld werd dat als dat zou moeten, je dan ook de milde varianten met 5 of meer SMN2 kopieën zou moeten rapporteren.
<i>Testmethode en laboratoriuminrichting</i>			
	Zijn de verschillende teststappen en de te testen analyten of parameters bekend?	Indien meerdere teststappen nodig zijn, beantwoorden per teststap	Ja. Een eerste tier voor SMN1 deletie en een tweede tier test voor confirmatie van de homozygote SMN1 deletie en het aantal SMN2 kopieën is nodig om neonaten met de doelziekte op te sporen.
	Betreft de testmethode een DNA-analyse?	Graag toelichten of het een analyse van alleen de meest voorkomende mutaties, een breder panel, een volledige sequencing betreft.	Ja. Gericht op een specifiek deel van het SMN1 en SMN2 gen.
	Wat zijn de te verwachten aantallen terecht positieve, foutpositieve en foutnegatieve uitslagen?	Indien meerdere teststappen nodig zijn, beantwoorden per teststap. Zijn deze aantallen acceptabel? Hoe lang duurt het totdat de positieve testresultaten bekend zijn?	Na een 2e tier test worden geen foutpositieven verwacht. Foutnegatieven (<1%) mogelijk bij zeer zeldzaam voorkomende SMA variant met heterozygote SMN1 deletie met een puntmutatie in het andere allel. 100-200 tweede tier testen per jaar, implementatie in 1 of meer screeningslabs mogelijk, 1 of 2 keer/week is mogelijk voor tijdige uitslag.
	Wat is er bekend over de testeigenschappen bij speciale groepen?	Het gaat dan bijvoorbeeld om variaties in dieet (bv. soja voeding en slechte voedingsstatus) en prematuriteit.	Nvt
	Is het gebruik van post-analytical tools nodig voor een acceptabele (klinische) sensitiviteit en specificiteit?		Nee
	Is de testmethode toepasbaar op gedroogde bloedvlekken?		Ja
	Zijn er bijzondere eisen aan het bewaren van het bloed?	Dit met name in relatie tot de stabiliteit van de te meten biomarker(s).	Nee, DNA is stabiel in het gedroogde bloed.
	Is bekend hoeveel bloed/materiaal nodig is voor de testmethode?	Is dit een reële/beschikbare hoeveelheid?	Ja. 1,5 (eerste tier test) of 3,2 (tweede tier) mm pons, dit is een reële/beschikbare hoeveelheid.
	Is bekend welke apparatuur nodig is voor de testmethode?	Wordt deze apparatuur reeds gebruikt in de screeningslaboratoria?	Ja, de apparatuur is bekend. Wordt nog niet in alle screeningslaboratoria gebruikt.

			Onder andere beschikbaar als test gecombineerd met TREC (multiplex)
	Is bekend welke testkits nodig zijn voor de testmethode?	Zijn er commerciële kits beschikbaar? Zo ja, zijn er meerdere aanbieders? Zo nee, voldoet de test aan de benodigde kwaliteitsstandaarden?	1e tier: meerdere commerciële testen en aanbieders SMN kit of Multiplex SMN-TREC. Niet allemaal CE-IVD gecertificeerd. 2e tier: meerdere commerciële routine diagnostische testkits, gevalideerd op gedroogde bloedvlekken voor gebruik in hieprikscreening. Niet allemaal CE-IVD gecertificeerd.
	Wat zijn de kosten van de test?		De test zal worden aanbesteed. De geschatte materiële + personele kosten bedragen €5 tot €7,50 per neonaat voor de 1 ^e plus 2 ^e test, uitgaande van de 1 ^e test in alle 5 huidige screeningslaboratoria en de 2 ^e test 1 of 2 keer per week in 1 screeningslab. Een eventuele multiplex, op het moment dat er al een analyse draait (bv. TREC) waar de SMA-analyse aan toegevoegd zou kunnen worden, zou relatief beperkte meerkosten met zich mee zou brengen, naar schatting €1.
	Interfereren één of meer van de teststappen met andere aandoeningen? Of zijn de teststappen te combineren?	Denk hier ook aan het meten van analyten met één MS/MS run of een multiplex PCR. Ook een gecombineerd testalgoritme zoals bijvoorbeeld bij GALT/GALK en PA/MMA valt hieronder.	Interferentie met andere teststappen wordt niet voorzien. De eerste tier is te combineren met een TREC assay afhankelijk van de leverancier.
	Is bekend wat de testmethode vraagt van de inrichting van laboratoria, logistiek en personeel?	Kunnen de huidige screeningslaboratoria hier aan voldoen? Zo niet, wat is er nodig?	Infrastructuur voor DNA analyse gelijk aan SCID screening waarvoor nu een pilot loopt. Alle huidige screeningslaboratoria zouden dergelijke DNA-analyses kunnen gaan doen.
<i>Prikmoment</i>			
	Stellen de verschillende teststappen specifieke eisen aan het prikmoment van de neonatale hieprikscreening?	Hier valt ook een eventuele 2 ^e hiepriks bij prematuriteit onder.	Nee. Een tweede hiepriks is alleen nodig indien sprake is van monster- of patiëntverwisseling.
<i>(overdracht naar de) Zorg</i>			
	Is er een verwijlsbeleid inclusief verwijstermijnen, ook voor Caribisch Nederland, vast te stellen?	Het betreft hier bijvoorbeeld of er een expertisecentrum in Nederland bekend is.	Het expertise centrum van SMA zit in het UMC Utrecht. Het verwijlsbeleid kan worden opgesteld vanuit de expertise in dit centrum voortbordurend op het huidige behandelprotocol. De patiëntenvereniging pleit ervoor om alle neonaten met een afwijkende screeningsuitslag voor SMA voorsnog naar het expertisecentrum UMCU door te verwijzen. Bij zeer zeldzame aandoeningen is de expertise voor ouders

			<p>van groter belang dan de reis-afstand. Sedatie bij zeer jonge kinderen (nodig bij intrathecale toediening van nusinersen) vraagt om specifieke deskundigheid. Het expertisecentrum heeft overzicht over studies die lopen en waar patiënten mogelijk aan kunnen deelnemen.</p> <p>De screeningsuitslag kan binnen circa 15 dagen na de geboorte beschikbaar zijn met 1 of 2 keer per week 2nd tier analyse. Op z'n snelst kan de screeningsuitslag op dag 7 na de geboorte beschikbaar te zijn. Voor kinderen met twee kopieën SMN2 dient behandeling bij voorkeur zo spoedig mogelijk te starten, liefst presymptomatisch. In geval van 1 kopie SMN2 zijn er vaak al ernstige symptomen in de eerste levensdagen, die kinderen worden al (ondersteunend) behandeld voordat de uitslag van de screening bekend is. De screeningsuitslag bevestigt dan de diagnose maar is niet urgent omdat behandeling met nusinersen niet is aangewezen.</p> <p>De verzendduur van hielprikkaarten uit Caribisch Nederland is langer dan in Europees Nederland.</p>
	<p>Is een beleid voor diagnostiek en behandeling, ook voor Caribisch Nederland, vast te stellen?</p>	<p>Is er een consensus over de diagnostiek en behandeling?</p>	<p>Op dit moment is het beleid vastgesteld als hieronder aangegeven. Dit is op basis van motorische mijlpalen. Dit zal herschreven moeten worden met als basis de screenings uitslag (SMN1-deletie en aantal SMN2 kopieën). Voor Caribisch Nederland moet vastgesteld worden waar diagnostiek en behandeling plaats kan vinden.</p> <p>Huidig beleid: Diagnostiek en genetische counseling wanneer motorische mijlpalen niet gehaald worden (zitten, staan, lopen). - Behandeling: nusinersen (Spinraza) nusinersen, intrathecale injectie, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) ten opzichte van beste symptomatische, ondersteunende zorg bij de volgende subgroepen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bij SMA met de eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (< 6 maanden) met een ziekte duur < 26 weken bij de start van de behandeling. • Bij SMA met de eerste symptomen op latere leeftijd

			(van 6-20 maanden) bij kinderen met een ziekte duur < 94 maanden bij de start van de behandeling. <ul style="list-style-type: none"> • Bij presymptomatische zuigelingen met een genetische diagnose van 5q spinale spieratrofie en met 2 of 3 SMN2 kopieën. Voor presymptomatische patiënten met 4 SMN2 kopieën zou volgens de aanwezigen controle door de kinderneuroloog en therapie op termijn zinvol zijn, hoewel dat niet aansluit op het huidige beleid. Voor kinderen met één SMN2 kopie wordt verwacht dat ze al symptomatisch zijn als het hielprikresultaat bekend wordt en is de ziekte dusdanig ernstig dat behandeling met nursinersen niet zinvol is.
	Is duidelijk wat de screening betekent voor de capaciteit in de zorg (naar omvang, deskundigheid en financiën)?	Is deze capaciteit beschikbaar of tijdig beschikbaar te maken? Hier wordt nadrukkelijk informatie gezocht vanuit de ANS-en en de expertisecentra zeldzame ziekten	Vanuit het expertise centrum wordt geen probleem voorzien met betrekking tot capaciteit. Wel zal financiële ondersteuning van het expertisecentrum een aandachtspunt zijn mocht er screening op SMA komen. Door invoering van screening krijgt men een extra belasting voor het goed inrichten van het proces (capaciteit, kwaliteit, registratie).
<i>Uitvoering</i>			
	Zijn er bijzondere ethische aspecten?	Denk bv. aan alleen jongens screenen bij ALD.	Niet voor de screening an sich. Wel de (hoge) kosten van behandeling.
	Zijn er bijzondere aspecten aan de communicatie?	Zoals bij een DNA-test of tijdsduur totdat de uitslag bekend is.	<ul style="list-style-type: none"> • Ongeveer 1% van de SMA-patiënten kan niet opgespoord worden met de huidige screeningstesten. • Er bestaat geen één-op-één verhouding tussen de prognose SMA en het aantal kopieën SMN2. • De voorwaardelijke toelating tot behandeling met Spinraza vormt een risicofactor. Voor patiënten met 4 kopieën SMN2 is behandeling nu niet beschikbaar. Wellicht is dit wel mogelijk met gentherapie of een andere te ontwikkelen therapie in de toekomst. • Eventueel de omgang met dragers (een filter op ruwe dragerschapinformatie kan gewenst/vereist zijn).
	Zijn er aanpassingen nodig aan het huidige primaire proces van de screening, en zo ja, welke?	Verdiert het bijvoorbeeld de voorkeur om de hielprik op een later of vroeger tijdstip af te nemen?	Geen verandering van tijdstip hielprik nodig. Mogelijk zijn er logistieke aanpassingen in de screeningslaboratoria nodig omdat de eerste en tweede tier testen een DNA-analyse betreft. Dit zijn dezelfde aanpassingen nodig voor CF third-tier DNA test (momenteel in 2 van de 5 huidige labs) en SCID screening m.b.v. TREC-analyse waarvoor nu een pilot loopt in 2 van de 5 labs.

	Zijn er bijzondere aspecten m.b.t. de benodigde ICT (-aanpassingen)?	Is de beslisboom in de teststappen complex?	Op dit moment lijkt dat van niet.
	Zijn er t.a.v. Caribisch Nederland bijzondere aandachtspunten?		Op dit moment lijkt dat van niet (behalve de punten genoemd bij Overdracht naar de zorg).