

**Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek
ADVIES nr. 21-05**

Betreft: advies aan de Vlaamse minister, bevoegd voor het gezondheidsbeleid, over neonataal opsporen van spinale spieratrofie (SMA) op basis van de consensusnota van de technische werkgroep SMA

Inleiding

Voor bevolkingsonderzoek op initiatief of voorstel van derden, zoals bepaald in het besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie¹ (verder het besluit over bevolkingsonderzoek te noemen), is een toestemming van de Vlaamse minister bevoegd voor Volksgezondheid vereist. De minister baseert zich bij zijn beslissing over die toestemming op een advies van de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek. Als de Vlaamse minister voor Volksgezondheid zelf een bevolkingsonderzoek organiseert of wijzigt namens de Vlaamse Regering, is voorafgaand een advies van de werkgroep Bevolkingsonderzoek vereist.

Procedure adviesverlening

De procedure om tot een geldig advies te komen is beschreven in het besluit over bevolkingsonderzoek en het huishoudelijk reglement van de werkgroep.

Situering

Het Bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen via een bloedstaal (ook gekend als neonatale screening of hielprik en in wat volgt Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen genoemd) is een Bevolkingsonderzoek namens de Vlaamse Regering. In dit bevolkingsonderzoek worden in een gedroogd bloedstaal, afgenomen bij alle pasgeborenen, 12 (zeldzame) aangeboren aandoeningen opgespoord. Meer informatie is te vinden in het draaiboek over het bevolkingsonderzoek en op www.aangeborenaandoeningen.be.

Theoretisch kunnen er meer dan 6.100 zeldzame aandoeningen opgespoord worden bij pasgeborenen. Door toegenomen wetenschappelijke kennis en mogelijkheden worden ook in snel tempo screenings-, diagnose en behandelmogelijkheden ontwikkeld voor deze ziekte. De druk van de samenleving om hierop in te zetten neemt dan ook toe.

Omdat het budgettair en logistiek niet mogelijk is, en omdat het soms niet aangetoond zinvol is om elk van deze ziekten op te sporen, werkte de Vlaamse werkgroep Aangeboren aandoeningen, die het bevolkingsonderzoek in kwestie begeleidt en opvolgt, een procedure uit om prioriteiten te stellen bij uitbreiding van het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen. De werkgroep bevolkingsonderzoek formuleerde advies over dit instrument in advies 2021-04, en adviseerde om het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen uit te breiden met een aantal ziekten tegelijk, gefaseerd in de tijd, in functie van organisatorische haalbaarheid.

¹ [Besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie - Zorg en Gezondheid \(zorg-en-gezondheid.be\)](#)

De procedure is complementair met de criteria in het besluit over bevolkingsonderzoek. Het is m.a.w. noodzakelijk om de ziekten, die als prioriteit naar voor worden geschoven na toepassing van de procedure, grondig te beoordelen conform de regelgeving over bevolkingsonderzoek.

Spinale spieratrofie (SMA) behoort tot de prioriteiten die bij toepassing van de procedure voor prioriteitstelling naar voor zijn geschoven. In het voorjaar 2021 stelde een technische werkgroep SMA een consensusnota op waarin een organisatorisch kader is beschreven voor neonataal opsporen van SMA in Vlaanderen. In de technische werkgroep waren vertegenwoordigd: de 2 organisaties met terreinwerking voor uitvoering van het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen, de 4 Vlaamse genetische centra, de 4 Vlaamse neuromusculaire centra, Spierziekten Vlaanderen, RaDiOrg en het Vlaams agentschap Zorg en Gezondheid.

De consensusnota werd besproken tijdens de vergadering van de werkgroep Bevolkingsonderzoek op 29/06/2021.

Advies

Algemeen

Een beleidsbeslissing over neonataal opsporen van SMA mag de invoering van andere zinvolle screening (prioriteitenlijst) niet in het gedrang brengen. Als andere ziekten die op basis van de procedure naar voor worden geschoven, eenvoudiger implementeerbaar zijn, is het aangewezen het bevolkingsonderzoek aangeboren aandoeningen eerst met deze ziekten uit te breiden. Om die reden herhaalt de werkgroep het belang om te communiceren over een uitbreiding met een groep ziekten, al dan niet gefaseerd in de tijd, en niet over een uitbreiding met één bepaalde ziekte.

Kinderen met bepaalde types van SMA zijn duidelijk gebaat bij toedienen van de beschikbare behandeling, maar de effecten van de behandeling op langere termijn zijn nog onvoldoende gekend. Beide vaststellingen zijn belangrijk bij beleidsbeslissingen m.b.t. screenen.

Ook de beslissing rond het terugbetalen van onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) speelt hierbij een rol (aangezien de effectiviteit van de behandeling sterk stijgt bij presymptomatisch toedienen).

De werkgroep vindt het noodzakelijk dat, bij de beslissing om een nieuwe behandeling terug te betalen, getoetst wordt of systematische screening nuttig, wenselijk en haalbaar is.

De doelgroep

Omdat de lange-termijn-gegevens over de effectiviteit van de behandeling nog ontbreken zou men er kunnen voor kiezen om de screening aan te bieden in een pilootproject, aan een beperkte doelgroep die dan een voldoende lange tijd wordt opgevolgd.

De werkgroep is daar geen voorstander van omdat deze mogelijkheid niet is voorzien in de Vlaamse regelgeving over bevolkingsonderzoek, maar vooral omdat het, zeker in geval van zeldzame ziekten waarbij efficiëntie afhankelijk is van heel hoge deelname aan het bevolkingsonderzoek, belangrijk is om onmiddellijk de hele doelgroep (alle Vlaamse pasgeborenen – zie definitie in draaiboek) te includeren. Als er geoordeeld wordt dat het zinvol is om SMA op te sporen, dan geldt dit voor alle pasgeborenen. Ook op vlak van evaluatie is het noodzakelijk te kunnen beschikken over een heel groot aantal gegevens, aangezien er in elk geval maar een beperkt aantal kinderen met SMA zullen opgespoord worden. Daarenboven is het ethisch moeilijk te verdedigen een groep pasgeborenen de voordelen van de screening te ontfangen.

De werkgroep adviseert om, als beslist wordt tot een bevolkingsonderzoek, meteen alle pasgeborenen te includeren en te zorgen voor een kwalitatieve organisatorische omkadering, met inbegrip van een nauwkeurige opvolging en evaluatie en informatie op maat van de ouders en betrokken zorgverleners. De werkgroep vindt het aangewezen ook een advies te vragen aan het Belgische comité voor bio-ethiek over de organisatorische vereisten, onder andere op vlak van informatie en toestemming, bij screeningsprogramma's voor ziekten waarvoor de evidentie op langere termijn nog onvolledig is.

Het screeningsinstrument

Voor neonataal opsporen van SMA wordt een genetische test aanbevolen (qPCR), uit te voeren in de genetische centra in dezelfde universiteit als de twee organisaties met terreinwerking die het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen organiseren. Tot nu toe wordt in het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen uitsluitend DNA-analyse toegepast als 2e stap bij opsporen van CF.

Het betreft een gerichte test, en in die zin is gebruik van genetica op zich geen reden om andere organisatorische en ethische voorwaarden te stellen dan voor andere ziekten die nu al worden opgespoord in het bevolkingsonderzoek.

De keuze van de test (qPCR) is onderbouwd, en toepassen ervan is haalbaar. In de consensusnota SMA wordt uitgegaan van maximaal 5% vals-positieven. Met een sensitiviteit van (minstens) 95% zou er om de 3 jaar in Vlaanderen een pasgeborene met SMA niet opgespoord worden. Het is belangrijk hierover duidelijk te communiceren, zowel naar (toekomstige) ouders als naar kinderartsen en huisartsen.

Men moet overwegen om, zoals in Nederland, een screeningskit te gebruiken waarmee ook andere ziekten, zoals SCID (Severe combined immunodeficiency) kunnen worden opgespoord. Dit betekent ook dat men, meer dan in de huidige consensusnota SMA, een scenario moet voorzien waarbij de organisatie van de screening op efficiënte wijze opsporen van SMA en SCID toelaat.

De diagnose, de behandeling

De diagnose gebeurt in de gespecialiseerde centra, op basis van een MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Deze test is de gouden standaard en gebeurt in één van de 4 Vlaamse erkende genetische centra na consultatie in een erkend neuromusculair referentiecentrum (NMRC). Er zijn in Vlaanderen 4 NMRC. Er zijn verschillende soorten MLPA. In kader van kwaliteitscontrole moeten er duidelijke afspraken gemaakt worden over de meest geschikte MLPA na afwijkend screeningsresultaat. Hierover is overleg nodig met de federale overheid.

De ernst van de symptomen bij patiënten met SMA is afhankelijk van het aantal kopieën SMN2, maar daarop zit variatie, en de variatie is niet in alle gevallen te voorspellen (want ook niet steeds gerelateerd aan het aantal SMN2 kopieën). Er is internationale consensus over de behandeling van SMA, ook in het presymptomatische stadium, met uitzondering van presymptomatisch toedienen van ziekte-modificerende farmacologische therapieën bij kinderen met 4 kopieën SMN2. Bij die laatste groep wordt een nauwkeurige opvolging voorzien en enkel behandeld bij optreden van symptomen. Ook hieromtrent moet een sluitende werkwijze worden afgesproken.

Er moeten richtlijnen zijn voor behandeling van alle types SMA, en richtlijnen m.b.t. genetische counseling na diagnose. De beslissing tot behandeling zal mede afhangen van en beïnvloed worden door de beschikbare therapie. De terugbetalingscriteria die het RIZIV vastlegt, zullen ook bepalend zijn voor de behandelopties. Hierover moet duidelijkheid zijn voordat een screeningsprogramma kan opgestart worden. Overleg met de federale overheid is noodzakelijk.

Op dit moment is effectiviteit aangetoond voor het presymptomatisch toedienen van:

- nusinersen (Spinraza®) aangetoond bij kinderen met 5q-SMA en 2 of 3 kopieën SMN2, bij wie behandeling gestart werd voor de leeftijd van 6 weken en met een maximale opvolging tot een leeftijd van 58 maanden (Nurture studie, NCT02386553, Biogen).
- onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) aangetoond bij kinderen met 5q-SMA en 2 of 3 kopieën SMN2 behandeld voor de leeftijd van 6 weken met een maximale leeftijd van 20 maanden (SPR1NT studie, NCT03505099, Novartis Gene Therapies) (zie punt III beschrijving gezondheidswinst).

Deze data tonen aan dat de nieuwe therapieën werkzaam zijn. Wachten met screenen tot er meer gegevens zijn is ethisch moeilijk, omdat er intussen nieuwe patiënten SMA bijkomen die mogelijk een zinvolle behandeling niet krijgen. Onzekerheid over de nieuwe therapieën vereist mogelijk wel een specifieke omkadering (bijv. afzonderlijke opt in/opt out voor SMA), en minstens duidelijke en tijdige informatie hierover aan (toekomstige) ouders en betrokken zorgverleners. Het is aangewezen advies te vragen aan het Belgisch comité voor bio-ethiek over de noodzaak om een afzonderlijke toestemming te vragen voor opsporen van SMA, bovenop de toestemming die nu courant wordt gevraagd voorafgaand screenen.

Het bevolkingsonderzoek in het algemeen

Hoewel de consensusnota een aantal krijtlijnen voor een bevolkingsonderzoek naar SMA omschrijft, is concretisering van rollen, verantwoordelijkheden en kwaliteitsvoorwaarden noodzakelijk. Hiervoor kunnen de draaiboeken voor de andere ziekten die worden opgespoord in het bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen als inspiratie dienen.

Uniformiteit in de screening, diagnostiek en kwaliteitscontrole zijn een noodzakelijke voorwaarde.

Het is belangrijk dat screeningsalgoritme, diagnose, behandeling en de daaraan verbonden kwaliteitsvereisten nauwgezet worden opgevolgd door experts om zo nodig aanpassingen te kunnen voorstellen. Systematische registratie is een noodzakelijke voorwaarde.

Tot nu toe zijn genetische centra slechts gedeeltelijk betrokken in dit bevolkingsonderzoek, nl. in het kader van het opsporen van een aantal vastgelegde mutaties als 2^e stap in het opsporen van mucoviscidose. Als genetische centra een opdracht krijgen in het uitvoeren van de screening naar SMA (qPCR) voor alle pasgeborenen moet voldoende capaciteit en kwaliteitsborging gegarandeerd worden. Idealiter wordt in het organisatorisch model rekening gehouden met de mogelijkheid van neonataal opsporen van SCID. Het is aangewezen om een toekomstgericht partnerschap aan te gaan.

Samenwerking tussen genetische centra en de screeningscentra zijn belangrijk en hierover zijn afspraken nodig.

De wijze van informeren over screenen naar SMA moet een geïnformeerde keuze mogelijk maken en alle aspecten van het bevolkingsonderzoek omvatten (dus ook diagnose en behandeling). Er moet een duidelijk beslissing worden ingenomen over de noodzaak van informed consent/informed dissent (opting in/opting out) voor SMA en welke communicatiestrategie daarbij best wordt toegepast. Hierbij mag men niet uit het oog verliezen dat een hoge participatie een kwaliteitsvereiste is voor het bevolkingsonderzoek bij pasgeborenen. De werkgroep dringt erop aan dat mogelijkheden worden onderzocht om (toekomstige) ouders maximaal te informeren voor de geboorte, o.a. samen met Kind en gezin en de Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.

Conclusie

De consensusnota, gedragen door alle betrokken partijen, biedt wetenschappelijke argumenten en een goede aanzet voor verdere concretisering van het organisatorisch model voor neonataal opsporen van SMA. De wetenschappelijke evidentie voor neonataal opsporen van SMA is ook gemotiveerd in kader van toepassen van de procedure voor prioriteitstelling.

Op basis van die wetenschappelijke argumenten kan besloten worden dat het verantwoord en zinvol is om screenen naar SMA binnen het Vlaams Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen in overweging te nemen.

Voorafgaand de integratie van SMA in het Vlaams bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen zullen een aantal essentiële ethische en organisatorische aspecten van de screening en de werkwijze bij een afwijkend screeningsresultaat nog verder moeten uitgewerkt worden. Het is ook noodzakelijk dat het nodige budget en capaciteit worden voorzien om continuïteit in het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen, uitgebreid met een aantal ziekten, te garanderen. Hierbij moet rekening gehouden worden met de opportuniteitskost: mag screening andere 'nieuw te screenen aandoeningen' niet in de weg staan.

De werkgroep adviseert:

- 1) om de verschillende mogelijkheden, randvoorwaarden en knelpunten verder te concretiseren in de technische werkgroep SMA, uitgebreid met experts uit de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek en de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen. Er is in elk geval een standpunt nodig m.b.t.
 - aankoop van eenzelfde kit voor opsporen SMA en SCID, en een aangepast organisatorisch kader
 - registratie van screening en diagnose en indicatoren voor evaluatie van het bevolkingsonderzoek
 - duidelijke richtlijnen voor behandelopties i.f.v. het aantal SMN2 kopieën
 - vastleggen van rollen en verantwoordelijkheden als voorwaarde voor een transparante, kwalitatieve en efficiënte werking

- goede communicatie-afspraken en een degelijke flankerende informatiecampagne naar ouders en zorgverleners
- 2) om op korte termijn af te stemmen met de federale overheid over aspecten via diagnose en behandeling
 - a. terugbetaling van de behandelingen (timing, medische indicaties, duurzaamheid, toegankelijkheid)
 - b. financiering van de diagnose na afwijkend screeningsresultaat (o.a. kwaliteitsvereisten diagnostische test (MLPA), diagnose uitsluitend in een gespecialiseerd centrum)
 - c. consolidatie kwaliteitsvereisten genetische centra (o.a. bewaren van stalen en gegevens)
 - d. stand van zaken wat betreft E-birth en toekennen van een rijksregisternummer aan pasgeborenen als randvoorwaarde voor efficiënt doorgeven van medische informatie
 - 3) af te stemmen met de andere gemeenschappen
 - 4) in het budget en de timing rekening te houden met de noodzaak om het screeningsinstrument te valideren
 - 5) advies te vragen aan het Belgisch comité voor bio-ethiek over:
 - a. wat de gepaste organisatorische en juridische randvoorwaarden zijn bij opsporen van aandoeningen waarvoor de lange termijn data m.b.t. de effectiviteit van de behandeling, nog onvolledig zijn
 - i. noodzaak en eventuele alternatieven voor afzonderlijke opt in/opt out voor deze ziekten, naast de mondelinge toestemming die nu al vereist is voorafgaand screening
 - 6) te voorzien in een kosten-baten analyse
 - 7) op basis van de informatie die bekomen wordt via overleg in de technische werkgroep en met de federale overheid, een concrete adviesvraag voor te leggen
 - 8) om voorafgaand implementatie een duidelijk standpunt in te nemen over de mogelijkheid om neonataal opsporen van SMA stop te zetten als uit (her)evaluatie blijkt dat het screeningsprogramma niet voldoet aan de doelstellingen m.b.t. gezondheidswinst, kwaliteit of performantie
 - 9) onafhankelijk van de rol van de genetische centra in het bevolkingsonderzoek, de organisaties met terreinwerking een coördinerende opdracht te geven in de kwaliteitsbewaking en evaluatie van het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen voor de duur van de beheersovereenkomst 2020-2024 en te voorzien in een (sub)werkgroep die de kwaliteit van het BVO SMA nauwgezet opvolgt.



Prof. Dr. Bettina Blaumeiser,
Voorzitter Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek