



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Uitvoeringstoets toevoeging *Spinale Musculaire Atrofie* aan de neonatale hielprikscreening





Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Uitvoeringstoets toevoeging Spinale Musculaire Atrofie aan de neonatale hielprikscreening

RIVM-rapport 2020-0105

Colofon

© RIVM 2020

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2020-0105

M-L. Heijnen (auteur), RIVM-CvB
M. Jansen (auteur), RIVM-GZB
A. van Gorp (auteur), RIVM-CvB
D. Hillen (auteur), RIVM-CvB
E. Elsinghorst (auteur), RIVM-CvB
A. Klein (auteur), RIVM-CvB

Contact:

Marie-Louise Heijnen
RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek
marie-louise.heijnen@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van VWS in het kader van het additionele project Uitbreiding neonatale hieprikscreening

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Uitvoeringstoets toevoeging Spinale Musculaire Atrofie (SMA) aan de neonatale hielprikscreening

SMA is een ernstige, aangeboren spierziekte. Kinderen met SMA raken verlamd en kunnen eraan doodgaan. Ieder jaar krijgen 15 tot 20 kinderen de diagnose SMA. De klachten beginnen meestal op jonge leeftijd. Om de ziekte goed te kunnen behandelen, moet ze vroeg worden ontdekt. Het ministerie van VWS heeft het RIVM daarom gevraagd te onderzoeken wat nodig is om SMA toe te voegen aan de hielprik. De resultaten staan in deze uitvoeringstoets.

De uitvoeringstoets laat zien dat SMA kan worden toegevoegd aan de hielprik. Het RIVM verwacht dat de screening op SMA in oktober 2022 in het hele land kan beginnen. Nederland is dan een van de eerste landen in Europa die baby's screenen op SMA.

Er zijn veel stappen nodig om SMA toe te voegen aan de hielprik. Het is belangrijk dat de screening op SMA goed verloopt en past in het proces van de hielprik. Dan blijft het draagvlak hoog en blijven bijna alle kinderen meedoen.

Een van de benodigde stappen is de aanschaf van een goede testmethode om kinderen met SMA op te sporen. Voor de koop van een testmethode gelden wettelijke regels. Na de koop moet worden getoetst of de methode ook in de Nederlandse praktijk de zieke kinderen goed opspoorst. Alle screeningslaboratoria in Nederland gaan de test gebruiken zodra de screening op SMA start.

Voor sommige kinderen met SMA is nog niet bekend wat het beste moment is om met de behandeling te beginnen. Het is ook nog niet bekend wat het gevolg van de behandeling is na langere tijd. Daarom moet er een plan komen om de screening na een paar jaar te evalueren.

Tot voor kort was er geen behandeling voor kinderen met SMA. Die is er nu wel. De zorgverzekeraar betaalt de behandeling.

Kernwoorden: uitvoeringstoets, hielprik, hielprikscreening, neonatale hielprikscreening, neonatale screening, SMA

Synopsis

Feasibility study into adding Spinal Muscular Atrophy (SMA) to the newborn blood spot screening

SMA is a serious, congenital muscular disorder. Children with SMA become paralysed and can die from it. Each year, 15 to 20 children are diagnosed with SMA. The symptoms usually begin at a young age. Early detection is essential for treating the disorder effectively. The Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport therefore asked RIVM to carry out a study of what would be needed to add SMA to the newborn blood spot screening. The results are presented in this feasibility study.

The feasibility study makes it clear that SMA can be added to the newborn blood spot screening. RIVM expects the screening for SMA to become operational throughout the country in October 2022. The Netherlands will then be one of the first countries in Europe to screen babies for SMA.

Many steps need to be taken to ensure that SMA is added to the newborn blood spot screening properly. It's important to ensure that the screening for SMA is carried out effectively and is integrated into the blood spot screening process. Public support will then stay high, and almost all children will keep participating.

One of the necessary steps is acquisition of an effective test method for detecting children with SMA. The purchase of a test method is subject to legal rules. After the purchase is made, a study must be carried out to determine whether the method used can also effectively detect children with SMA in the Dutch situation. As soon as screening for SMA is introduced, all screening laboratories in the Netherlands will use the test.

For some children with SMA, it is not yet known what the best time is to start the treatment. The long-term consequences of the treatment are also not yet known. A plan must therefore be formulated to evaluate the screening after some years.

Until recently, there was no treatment available for children with SMA. However, such a treatment is now available. The health care insurer pays for the treatment.

Keywords: feasibility study, heel prick test, blood spot screening, newborn blood spot screening, neonatal screening, SMA

Inhoud

1	Inleiding — 9
1.1	De huidige neonatale hielprikscreening en uitbreiding — 9
1.2	SMA en aanleiding voor de uitvoeringstoets — 10
1.3	Expertbijeenkomst SMA – definitie doelziekte SMA-screening — 11
1.4	Het SMA-advies van de Gezondheidsraad — 13
1.5	De opdracht voor een uitvoeringstoets neonatale SMA-screening — 14
1.6	De aanpak van de uitvoeringstoets en de leeswijzer — 14
2	Aandachtspunten bij implementatie van SMA in de NHS — 17
2.1	Primair proces en organisatie NHS en toevoeging SMA — 17
2.2	Screeningsmethode en laboratoriuminrichting — 17
2.2.1	Uitgangspunten screeningsmethode — 17
2.2.2	Definitie doelziekte SMA stuurt de screeningsmethode — 18
2.2.3	Benodigde screeningsmethode — 18
2.2.4	Beschikbare screeningstesten — 19
2.2.5	Implementatie screeningsmethode in de laboratoria — 23
2.2.6	Laboratoriuminrichting — 23
2.3	Aansluiting op de zorg — 24
2.3.1	Diagnostiek, diagnose en behandeling — 25
2.3.2	Capaciteit in academisch centrum — 25
2.4	Voorlichting, communicatie en deskundigheidsbevordering — 26
2.4.1	Voorlichting aan zwangeren en aan ouders van pasgeborenen — 26
2.4.2	Communicatie met ouders naar aanleiding van de uitslag — 27
2.4.3	Deskundigheidsbevordering — 28
2.5	Informatiehuishouding — 30
2.6	Kwaliteitsborging door monitoring en evaluatie — 30
2.6.1	Procesmonitoring door RIVM-DVP — 31
2.6.2	Kwaliteitsmonitoring laboratoriumanalyses door referentielaboratorium — 31
2.6.3	Indicatorenset en jaarlijkse monitors — 32
2.6.4	Kortcyclische monitor — 32
2.6.5	Evaluatie van screening op SMA na vijf en na tien jaar — 32
2.7	Conclusies — 35
3	Caribisch Nederland en de implementatie van SMA in de NHS — 39
3.1	Inleiding — 39
3.2	Primair proces en toevoeging SMA — 39
3.3	Diagnostiek en aansluiting op de zorg — 39
3.4	Behandeling — 40
3.5	Voorlichting, communicatie en deskundigheidsbevordering — 40
3.6	Financiering — 41
4	Implementatie tijdslijnen — 43
4.1	Verwacht startmoment — 43
4.2	Toelichting tijdslijn van de voorkeursroute — 43
4.3	Toelichting tijdslijn bij een nieuwe aanbesteding — 44
4.4	Vergelijking tijdslijnen — 44
4.5	Verkenning alternatieve opties voor versnelling — 45

5	Kosten — 47
5.1	Eenmalige implementatiekosten — 47
5.2	Structurele uitvoeringskosten — 49
5.3	Kosten voor evaluatie — 50
6	Draagvlak — 51
7	Kernpunten en advies — 53
8	Dankwoord — 57
9	Afkortingen — 59
	Bijlage 1. Behandeling van SMA — 61
	Bijlage 2. Belangrijke elementen van het informatieblad voor ouders — 63
	Bijlage 3. Benodigde data-verzameling voor evaluatie van neonatale screening op SMA — 64
	Bijlage 4. Reactie van patiëntenvereniging Spierziekten Nederland op de uitvoeringstoets en het advies van RIVM-CvB — 66
	Bijlage 5. Reactie van het Expertisecentrum SMA van het UMCU op de uitvoeringstoets en het advies van RIVM-CvB — 70
	Bijlage 6. Reactie van de PNHS op de uitvoeringstoets en het advies van RIVM-CvB — 76

1 Inleiding

In Nederland worden nagenoeg alle pasgeborenen (circa 170.000 per jaar) met de hielprik gescreend op cystic fibrosis, erfelijke bloedarmoede, adrenogenitaal syndroom, congenitale hypothyreoïdie en zestien metabole ziekten. Deze ziekten zijn behandelbaar. Binnen deze groep worden jaarlijks circa 180 zieke kinderen opgespoord; daarvoor worden 500 à 600 pasgeborenen verwezen met een afwijkende hielprikuitslag. Sinds 2015 vindt ook op de eilanden Bonaire, Sint Eustatius en Saba, samen Caribisch Nederland (CN), de hielprikscreening plaats. In de komende jaren staat uitbreiding van de hielprikscreening met negen aandoeningen gepland.

De Gezondheidsraad (GR) beveelt in het advies 'Neonatale screening op spinale spieratrofie' van 23 juli 2019 aan om Spinale Musculaire Atrofie (SMA) aan het screeningsprogramma toe te voegen. De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) op 28 oktober 2019 opdracht gegeven om zorg te dragen voor een uitvoeringstoets.

Deze uitvoeringstoets geeft duidelijkheid over de *haalbaarheid van de implementatie* van SMA in de neonatale hielprikscreening en de *randvoorwaarden* waarbinnen deze uitbreiding kan plaatsvinden. Op basis van de uitvoeringstoets neemt de staatssecretaris van VWS een besluit over deze uitbreiding van de neonatale hielprikscreening.

De huidige neonatale hielprikscreening wordt kort besproken in paragraaf 1.1. In paragraaf 1.2 worden SMA en de aanleiding voor deze uitvoeringstoets nader toegelicht. Paragraaf 1.3 gaat over de SMA expertmeeting van januari 2019 en de definitie van de doelziekte voor screening op SMA. In paragraaf 1.4 wordt het advies van de GR over SMA samengevat. In paragraaf 1.5 worden de reactie van de staatssecretaris van VWS op dit advies en zijn opdracht voor het doen van deze uitvoeringstoets toegelicht. Tot slot wordt in paragraaf 1.6 de aanpak van deze uitvoeringstoets beschreven en wordt een leeswijzer bij het voorliggende rapport gegeven.

1.1 De huidige neonatale hielprikscreening en uitbreiding

Het doel van de neonatale hielprikscreening (NHS) is het vroegtijdig opsporen van een aantal zeldzame, ernstige, vaak erfelijke ziekten. Bij deze ziekten hebben interventies kort na de geboorte duidelijke voordelen boven interventies die zonder screening niet of pas in een later stadium, wanneer al onherstelbare gezondheidsschade is opgetreden, kunnen plaatsvinden. Onder interventies vallen behandelingen zoals het geven van een geneesmiddel of een dieet.

In Nederland wordt op dit moment (september 2020) gescreend op 22 ziekten.¹ Daarnaast wordt gewerkt aan de uitbreiding van de screening met nog eens negen aandoeningen² conform de uitvoeringstoets uitbreiding neonatale hielprik screening (<https://www.rivm.nl/publicaties/uitvoeringstoets-uitbreiding-neonatale-heelprik-screening>) naar aanleiding van een advies van de Gezondheidsraad uit 2015 (<https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2015/04/08/neonatale-screening-nieuwe-aanbevelingen>).

De planning van de uitbreiding is aangepast vanwege de coronapandemie, zie hiervoor de [kamerbrief Voortgang ontwikkelingen hielprik 2020](#) van 8 juli 2020.

In Nederland kiest meer dan 99% van de ouders voor deelname van hun pasgeborenen aan de hielprik screening; dat zijn jaarlijks circa 170.000 kinderen. Daarvan worden er jaarlijks 500 à 600 op basis van een afwijkende hielprikuitslag verwezen naar de zorg. Daarvan wordt bij circa 180 kinderen per jaar een aandoening vastgesteld waarop wordt gescreend: circa 50 kinderen met één van de 16 metabole ziekten, circa 70 met congenitale hypothyroïdie, circa 30 met een vorm van erfelijke bloedarmoede, circa 20 met cystic fibrosis en circa 10 met adrenogenitaal syndroom. Daarnaast worden jaarlijks circa 800 dragers sikkelcelziekte opgespoord met de hielprik screening. Het programma kent een groot draagvlak bij ouders, uitvoerders en betrokken beroepsgroepen. Het wordt uitgevoerd door verschillende partijen, elk met een eigen rol, verantwoordelijkheid en taken die nauwkeurig op elkaar zijn afgestemd. Dit multidisciplinaire ketenproces draagt bij aan de hoge kwaliteit van de neonatale hielprik screening.

Een uitgebreide beschrijving van de screening is te vinden op de website (<https://www.pns.nl/heelprik/professionals>).

1.2 SMA en aanleiding voor de uitvoeringstoets

Spinale musculaire atrofie (SMA) is een ernstige ziekte, die in Nederland jaarlijks bij 15 tot 20 kinderen wordt vastgesteld. SMA kan leiden tot verlamming en overlijden. De oorzaak is een verandering in het *spinal motor neuron 1 (SMN1)*-gen. Hierdoor wordt er geen *SMN1*-eiwit aangemaakt; daardoor gaan motorneuronen (zenuwcellen die de beweging aansturen) verloren en volgt steeds meer verlies van spierkracht. Doordat het *SMN1*-gen niet functioneert, zijn patiënten voor de aanmaak van SMN-eiwitten afhankelijk van het *SMN2*-gen. Dit gen

¹ Dit betreft de navolgende ziekten: Adrenogenitaal syndroom (AGS); Congenitale hypothyroïdie (CH); Cystic fibrosis (CF); drie vormen van erfelijke bloedarmoede: Sikkelcelziekte (SZ), Alfa-thalassemie (HbH), Bèta-thalassemie (TM), en zestien metabole ziekten: Biotinidase deficiëntie (BIO), Galactosemie (GAL), Glutaaracidurie type 1 (GA-1), HMG-CoA-lyase deficiëntie (HMG), Isovaleriaan-acidurie (IVA), Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (LCHADD), Maple syrup urine disease (MSUD), Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiëntie (MCADD), 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiëntie (3-MCC), Multiple CoA carboxylase deficiëntie (MCD), Phenylketonurie (PKU), Tyrosinemie type 1 (TYR-1), Very long-chain acylCoA dehydrogenase deficiëntie (VLCADD), Propion acidemie (PA), Methylmalon acidemie (MMA), Palmitoyltransferase deficiëntie type 1 (CPT1).

² Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie (CACT), Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 2 (CPT2), Galactokinase deficiëntie (GALK), Guanidinoacetaat methyltransferase deficiëntie (GAMT), Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie; ketothiolase deficiëntie (BKT), Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS I), Organische cation transporter 2 (OCTN 2), Severe combined immune deficiency (SCID), X-gebonden adrenoleukodystrofie (ALD).

produceert *SMN2*-eiwit dat veel minder functioneel is dan *SMN1*-eiwit. Over het algemeen geldt dat hoe meer kopieën van het *SMN2*-gen (varieert van nul tot vier, zeer zeldzaam meer dan vier) een SMA-patiënt heeft, hoe meer *SMN2*-eiwit er wordt aangemaakt en hoe milder de ziekte.

SMA kent varianten (type I tot en met IV) gebaseerd op verschillen in ernst van de symptomen. De ernstiger varianten manifesteren zich al op jonge leeftijd. Zo leerden SMA type I-patiënten tot voor kort nooit zitten en zij werden niet ouder dan twee jaar, terwijl bij patiënten met type IV de ziekte zich pas openbaart als zij volwassen zijn; deze patiënten hebben een normale levensverwachting.

Van de patiënten bij wie SMA wordt ontdekt binnen de eerste levensjaren heeft 60% SMA type I, 25 tot 30% SMA type II en 10 tot 15% SMA type III. Deze type-indeling op basis van de ernst en het moment van manifestatie van symptomen is niet meer op deze wijze toepasbaar wanneer screening wordt gestart, omdat symptomen zich dan door vroegtijdige behandeling vaak in mindere mate of niet meer manifesteren. In deze uitvoeringstoets en in de screening zullen we dan ook niet de terminologie type I tot en met type IV hanteren, maar het aantal *SMN2*-kopieën. Er is geen een-op-een verband tussen het aantal *SMN2*-kopieën en het type. Zo kunnen bijvoorbeeld patiënten met twee *SMN2*-kopieën zowel SMA type I als type II hebben.

De afgelopen jaren hebben belangrijke wetenschappelijke ontwikkelingen plaatsgevonden op het gebied van SMA. Er is behandeling beschikbaar gekomen en er zijn laboratoriumtesten ontwikkeld waarmee kan worden gescreend op SMA.

Vanwege deze ontwikkelingen heeft het ministerie van VWS op 21 december 2018 aan de Gezondheidsraad (GR) gevraagd om te adviseren over de stand van de wetenschap met betrekking tot SMA (<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/brieven/2018/12/21/adviesaanvraag-hielprikscreening-op-sma>). Belangrijke vragen vanuit het ministerie van VWS aan de Gezondheidsraad waren: Komt SMA, gezien de criteria voor screening van pasgeborenen geformuleerd in het advies neonatale screening: nieuwe aanbevelingen uit 2015, in aanmerking om toegevoegd te worden aan het hielprikprogramma? Indien ja, welke door de Gezondheidsraad geformuleerde wetenschappelijke criteria zijn van belang bij de inpassing van SMA in de lopende uitbreiding van de NHS?

Parallel daaraan heeft het ministerie van VWS aan het RIVM-CvB gevraagd te adviseren over criteria rond de uitvoering die in overweging moeten worden genomen. Naar aanleiding van deze vraag heeft het RIVM-CvB een expertbijeenkomst georganiseerd, waarvan de uitkomsten worden besproken in paragraaf 1.3. Het ministerie van VWS heeft de GR gevraagd om de uitkomsten van deze expertbijeenkomst georganiseerd door RIVM-CvB mee te nemen in haar advies.

1.3 Expertbijeenkomst SMA – definitie doelziekte SMA-screening

Op 18 januari 2019 heeft RIVM-CvB op verzoek van het ministerie van VWS een expertbijeenkomst georganiseerd met het doel zo veel

mogelijk informatie te verzamelen over een eventuele toevoeging van SMA aan de hielprikscreening. De expertbijeenkomst betrof een gedachte-experiment, uitgaande van een positief advies van de Gezondheidsraad (GR) en een besluit van het ministerie van VWS tot toevoeging van SMA aan de hielprikscreening. Vraagstukken omtrent de doelziektedefinitie voor screening, geschikte testmethode, dragerschap en nevenbevindingen zijn besproken door de experts, zoals een kinderarts-neuroloog, een neuroloog, een klinisch-chemicus, een klinisch-geneticus, een vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging, een medisch-ethicus, laboratorium- en screeningspecialisten en een medisch adviseur van het RIVM-Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's (DVP). Vanuit de Gezondheidsraad en het ministerie van VWS waren toehoorders aanwezig.

Op basis van het besprokene kwam men tot de volgende definitie van de doelziekte voor screening: screening richt zich op alle gevallen van SMA veroorzaakt door homozygote deletie van exon 7 in het *SMN1*-gen en vier of minder *SMN2* kopieën.³

Dit is een bredere definitie dan die van Zorginstituut Nederland op dat moment, maar de experts vonden het verstandig om al rekening te houden met de verwachte toename in behandelmogelijkheden (zie Bijlage 1) en dus niet alleen te screenen op de ziektevarianten waarvoor behandeling op dat moment (voorwaardelijk) werd vergoed.

In de voorbereiding van deze uitvoeringstoets is de formulering van de *doelziektedefinitie voor screening op SMA* aangescherpt tot:

Screening richt zich op alle gevallen van SMA veroorzaakt door veranderingen in het *SMN1*-gen die leiden tot functieverlies en daarmee tot een tekort aan full-length en functionerend SMN-eiwit, in een context van vier of minder kopieën van het *SMN2*-gen.

De eerdere formulering was te veel gericht op de nu beschikbare screeningsmethoden, die zich richten op detectie van homozygote deletie van exon 7 in het *SMN1*-gen. In Nederland wordt bij circa 99% van de bekende SMA-patiënten de ziekte veroorzaakt door deze homozygote deletie. Zie verder paragraaf 2.2.2.

De bijgestelde formulering van de doelziektedefinitie is volledig in lijn met het advies van de Gezondheidsraad en met hoe erover is gesproken in de expertbijeenkomst, en later ook in de stakeholdersbijeenkomst van 1 juli 2020 (zie hoofdstuk 6). Daarom is dit niet opnieuw voorgelegd.

Het verslag van de expertbijeenkomst inclusief deelnemerslijst en bijbehorend ingevuld toetsingskader is te vinden op de website van het RIVM: <https://www.rivm.nl/documenten/verslag-rivm-cvb-expertbijeenkomst-sma-20190118>

³ Deze definitie is in januari 2020 voorgelegd aan en bevestigd door de secretaris van de Commissie Screening rond zwangerschap en geboorte van de Gezondheidsraad.

1.4 Het SMA-advies van de Gezondheidsraad

De Gezondheidsraad heeft op 23 juli 2019 het advies 'Neonatale screening op spinale spieratrofie' van de Commissie Screening rond zwangerschap en geboorte uitgebracht aan de staatssecretaris van VWS, naar aanleiding van diens adviesaanvraag van 21 december 2018 (<https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2019/07/23/neonatale-screening-op-spinale-spieratrofie>). Hieronder staan de belangrijkste punten samengevat.

Neem SMA op in de hielprikscreening met evaluatie

De Gezondheidsraad adviseert SMA toe te voegen aan de NHS, omdat de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen. De gezondheidswinst die met de screening kan worden behaald weegt volgens de commissie zwaarder dan de nadelen. Het belangrijkste voordeel is dat de screening de mogelijkheid biedt om kinderen te behandelen voordat ze symptomen ontwikkelen. Dat levert gezondheidswinst op ten opzichte van de huidige situatie waarin kinderen (meestal) pas in zorg komen wanneer zij symptomen hebben ontwikkeld.

Het belangrijkste nadeel van screening op SMA is dat er kinderen zullen worden gevonden voor wie niet duidelijk is wat het beste vervolgtraject is (kinderen met vier of meer kopieën *SMN2*). Toch is deze opzet van de screening volgens de Gezondheidsraad gerechtvaardigd. De verwachting is namelijk dat er veel meer kinderen met een *SMN1*-deletie en met twee of drie kopieën *SMN2* zullen worden geïdentificeerd dan met vier of meer kopieën. De waarschijnlijke gezondheidswinst die voor de meerderheid van de kinderen kan worden behaald weegt volgens de Gezondheidsraad op tegen de onzekerheid bij de minderheid met vier of meer *SMN2*-kopieën – die mogelijk later ook wordt behandeld – en wat daardoor gezondheidswinst kan boeken.

Daarnaast geeft de Gezondheidsraad aan dat kinderen met geen of één kopie van het *SMN2*-gen vaak met ernstige spierzwakte geboren worden en dat de effecten van de huidige behandeling voor deze groep zeer beperkt zijn. De hielprikuitslag kan voor deze kinderen een diagnose bieden als die niet eerder is gesteld.

Een ander nadeel van screening op SMA is dat er mogelijk nevenbevindingen worden gedaan. De Gezondheidsraad geeft de voorkeur aan een screeningsmethode die geen of zo min mogelijk nevenbevindingen oplevert. Als er moet worden gekozen voor een testmethode waarbij enkele dragers van SMA worden opgespoord, adviseert de Gezondheidsraad – alles overwegend – niet te rapporteren over dit dragerschap.

Verder adviseert de Gezondheidsraad om voorafgaand aan invoering van screening op SMA de screeningstest te valideren en om een protocol op te laten stellen voor verwijzing, counseling en behandeling. De Gezondheidsraad adviseert evaluatie als voorwaarde te stellen aan toevoeging van SMA aan de NHS. Er is een aantal onzekerheden die binnen vijf tot tien jaar opheldering vragen. De Gezondheidsraad beveelt aan een eerste (deel)evaluatie te doen na vijf jaar, om zo nodig het programma bij te stellen of om te stoppen met de screening als deze

weinig gezondheidswinst oplevert. De Gezondheidsraad verwacht dat er na tien jaar voldoende gegevens zijn voor een complete evaluatie, inclusief een kosteneffectiviteitsanalyse. De belangrijkste uitkomst die moet worden geëvalueerd volgens de Gezondheidsraad is de gezondheidswinst bij de patiënten die met de hielprik worden opgespoord, uitgesplitst in SMA met twee, drie of vier kopieën *SMN2*. Voor patiënten met geen of één kopie van het *SMN2*-gen zijn de effecten van de huidige behandeling zeer beperkt.

1.5 De opdracht voor een uitvoeringstoets neonatale SMA-screening

De staatssecretaris van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft op 28 oktober 2019 een beleidsreactie gegeven op het advies van de Gezondheidsraad over screening op SMA.

<https://www.rijksoverheid.nl/regering/bewindspersonen/paul-blokhuis/documenten/kamerstukken/2019/10/28/kamerbrief-over-beleidsreactie-advies-gezondheidsraad-neonatale-screening-op-sma>

In deze beleidsreactie kondigt de staatssecretaris aan dat hij conform het advies van de Gezondheidsraad een opdracht aan het RIVM zal gaan geven om te starten met een uitvoeringstoets en om naar de toevoeging van SMA in de NHS toe te werken.

De staatssecretaris geeft aan dat dient te worden uitgezocht welke aandachtspunten zich voordoen bij de toevoeging van SMA aan de NHS. Hieronder valt onder meer het verwerven van een testmethode voor de screening, het valideren van deze testmethode en het implementeren ervan in het programma. Daarnaast dient er een protocol te worden opgesteld over de inrichting van de follow-up in de zorg. Tot slot dient een evaluatie na vijf en tien jaar te worden voorbereid, gericht op de effectiviteit van de presymptomatische behandeling en de lange termijn effecten ervan.

Op basis van de resultaten van de uitvoeringstoets kan een inschatting worden gegeven op welke termijn het reëel is om de screening op SMA toe te voegen en hoe dit kan worden ingepast in de lopende uitbreiding van de NHS.

Op 13 december 2019 gaf staatssecretaris Paul Blokhuis via een Kamerbrief aan dat de planning van het toevoegen van SMA aan de neonatale screening zal worden gebaseerd op de uitkomsten van de uitvoeringstoets die naar verwachting eind september 2020 zullen worden opgeleverd. Deze Kamerbrief is te vinden via de link hieronder: https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2019D51874

1.6 De aanpak van de uitvoeringstoets en de leeswijzer

Bij de aanpak van de uitvoeringstoets staan de punten genoemd door de staatssecretaris van VWS in de beleidsreactie van 28 oktober 2019 centraal. Uit het oogpunt van doelmatigheid is alleen datgene beschreven waar verandering moet plaatsvinden ten opzichte van de huidige uitvoering van de NHS die het uitgangspunt vormt. Zaken die niet wijzigen worden kort benoemd; de NHS en de reeds lopende uitbreiding staan beschreven in andere documenten die te vinden zijn op de website van het RIVM (<https://www.pns.nl/hielprik/professionals>).

Deze uitvoeringstoets geeft duidelijkheid over de haalbaarheid van de implementatie van SMA in de neonatale hielprikscreening en over de randvoorwaarden waarbinnen deze uitbreiding kan plaatsvinden. Op basis van de uitvoeringstoets neemt de staatssecretaris van VWS een besluit over deze uitbreiding van de neonatale hielprikscreening. Daarop vooruitlopend, zijn daar waar mogelijk al enkele uitvoeringsaspecten benoemd in deze uitvoeringstoets, omdat de staatssecretaris heeft gevraagd 'om naar de toevoeging van SMA in de NHS toe te werken' (zie paragraaf 1.5).

RIVM-CvB heeft de uitvoeringstoets opgesteld in samenwerking met het referentielaboratorium NHS bij het RIVM-Centrum Gezondheidsbescherming (GZB), alsmede op basis van kennis over en ervaring met de (uitbreiding van) de NHS, bestudering van relevante stukken en (inter)nationale literatuur, en gesprekken met relevante ketenpartners, de patiëntenorganisatie, het Expertisecentrum SMA en internationale collega's betrokken bij (pilot) screening op SMA.

Op 1 juli 2020 is de richting van de uitvoeringstoets besproken met de stakeholders en experts, die deels tevens deelnamen aan de expertbijeenkomst in januari 2019. Na oplevering van de uitvoeringstoets met het advies van RIVM-CvB en de reacties van de belangrijkste stakeholders, beslist de staatssecretaris van VWS definitief over invoering van screening op SMA.

In hoofdstuk 2 is beschreven welke aanpassingen nodig zijn aan belangrijke aspecten van de NHS voor toevoeging van SMA. Aan bod komen met name de screeningstest, aansluiting op de zorg, voorlichting, communicatie en deskundigheidsbevordering, monitoring en evaluatie.

In hoofdstuk 3 wordt dieper ingegaan op de aspecten die moeten worden uitgezocht voor de implementatie van screening op SMA in Caribisch Nederland en de uitdagingen hierbij.

Hoofdstuk 4 geeft informatie over de planning van de implementatie van de toevoeging van SMA aan de NHS en over het beoogde startmoment van screening op SMA.

In hoofdstuk 5 worden de te verwachten kosten voor de implementatiefase, de structurele uitvoering van screening op SMA en voor de evaluatie zoals aanbevolen door de Gezondheidsraad in kaart gebracht.

Hoofdstuk 6 gaat in op het draagvlak voor de voorgestelde aanpak en planning zoals dat is getoetst in een stakeholdersbijeenkomst op 1 juli 2020 en in de Programmacommissie NHS op 24 september 2020. Verder zijn schriftelijke reacties op de uitvoeringstoets en het advies van RIVM-CvB gevraagd aan de patiëntenvereniging Spierziekten Nederland en aan het Expertisecentrum SMA in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU).

Hoofdstuk 7 omvat de kernpunten van de vergaarde informatie in de voorafgaande hoofdstukken, en een daarop gebaseerd advies van RIVM-CvB aan het ministerie van VWS voor de implementatie van SMA.

2 Aandachtspunten bij implementatie van SMA in de NHS

In dit hoofdstuk wordt beschreven welke aanpassingen nodig zijn voor toevoeging van SMA aan belangrijke aspecten van de NHS. Zaken die niet veranderen worden hooguit kort benoemd.

2.1 Primair proces en organisatie NHS en toevoeging SMA

Het primair proces van de NHS wordt uitgevoerd door verschillende ketenpartners die nauw met elkaar samenwerken. Dit proces en de rol van deze ketenpartners staan beschreven op de website van het RIVM <https://www.pns.nl/hielprik/professionals> en in het draaiboek NHS dat daar te vinden is.

Voor zover nu kan worden overzien zal de toevoeging van SMA geen fundamentele aanpassing van het primair proces van de NHS behoeven. Wel moeten de betrokkenheid en inbreng van een nieuwe groep experts (met name (kinder)neurologen) worden ingeregeld, omdat SMA de eerste spierziekte is die wordt toegevoegd aan de NHS. Dit vergt oprichting van een Adviescommissie Neonatale Screening (ANS) voor SMA vanuit de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), in afstemming met de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVvN).

2.2 Screeningsmethode en laboratoriuminrichting

In deze paragraaf wordt beschreven waar een geschikte screeningsmethode voor SMA aan moet voldoen, wat de opties en aandachtspunten daarbij zijn en welke gevolgen dit heeft voor de laboratoriuminrichting.

2.2.1 *Uitgangspunten screeningsmethode*

In de NHS worden steeds de volgende overwegingen meegenomen met betrekking tot een te gebruiken screeningsmethode:

- De methode moet een heldere uitkomst geven voor een hoog risico op een bepaalde aandoening.
- De methode levert geen of zo min mogelijk nevenbevindingen (inclusief dragers), milde ziektegevallen en late onset ziektegevallen op omdat die buiten het doel van de screening vallen.
- De methode moet snel en betaalbaar zijn en moet leveringszekerheid hebben.
- De methode is eenduidig uit te voeren, met zo min mogelijk (handmatige) stappen om de benodigde analistentijd te minimaliseren en om fouten te voorkomen.
- De methode gebruikt zo min mogelijk bloed (omdat de hoeveelheid hielprikbloed beperkt is en er op steeds meer aandoeningen wordt gescreend).
- Uitdrukkelijke voorkeur is dat de screeningstest CE-IVD gemarkeerd is en aan de IVDR voldoet. Hiermee is stabiele kwaliteit en performance aantoonbaar geborgd door de leverancier.
- De methode is inpasbaar in de (laboratorium)logistiek van de NHS; de programmalogistiek is bijvoorbeeld zo ingericht dat de eerste screeningstest in alle screeningslaboratoria wordt

uitgevoerd. Als er vervolgtesten nodig zijn kunnen die in één of enkele laboratoria worden uitgevoerd als er een beperkt aantal analyses wordt verwacht voor de vervolgtest(en), en afhankelijk van de benodigde mate van spoed en de benodigde expertise en apparatuur.

2.2.2 *Definitie doelziekte SMA stuurt de screeningsmethode*

De definitie van de doelziekte geeft aan welke kinderen de screening beoogt op te sporen. In geval van SMA is de doelziektedefinitie (zie ook paragraaf 1.3):

Screening richt zich op alle gevallen van SMA veroorzaakt door veranderingen in het *SMN1*-gen die leiden tot functieverlies en daarmee tot een tekort aan full-length en functionerend SMN-eiwit, in een context van vier of minder kopieën van het *SMN2*-gen.

Deze definitie betreft een breed spectrum van ernst van de ziekteverschijnselen, en afhankelijk van het aantal kopieën van het *SMN2*-gen kan het behandeltraject anders zijn. Zie paragraaf 2.3.3.

Bij de meeste SMA-patiënten wordt de ziekte veroorzaakt door een homozygote deletie van exon 7 in het *SMN1*-gen. Zeldzaam is een heterozygote deletie van exon 7 van het *SMN1*-gen met een puntmutatie in het andere allel (mis-sense mutaties). Dit geeft in grote lijnen hetzelfde fenotype als bij een homozygote deletie van exon 7 in het *SMN1*-gen. In Nederland komt dit voor zover bekend in minder dan 1% van de SMA-patiënten voor (1 op 300 SMA-patiënten in 15 jaar).

2.2.3 *Benodigde screeningsmethode*

Een screeningsmethode voor SMA dient dus ten eerste betrouwbaar specifieke veranderingen in het DNA van pasgeborenen te detecteren, namelijk veranderingen in het *SMN1*-gen die leiden tot functieverlies en daarmee tot een tekort aan full-length en functionerend SMN-eiwit.

Omdat alleen kinderen met vier of minder kopieën van het *SMN2*-gen verwezen dienen te worden conform het advies van de Gezondheidsraad, lijkt het op het eerste gezicht dat een screeningsmethode voor SMA ook het aantal *SMN2*-kopieën dient te bepalen. Voor zover nu bekend komt de aanwezigheid van vijf of meer *SMN2*-kopieën in het DNA echter zeer zelden voor (zie Tabel 1). Dat betekent dat als de screeningstest voor het detecteren van specifieke veranderingen in het *SMN1*-gen voldoende sensitief en specifiek is, die test volstaat om te verwijzen. Daarbij wordt dan het zeer geringe risico op het verwijzen van kinderen met vijf of meer *SMN2*-kopieën acceptabel geacht.⁴

Dit is conform het advies van de Gezondheidsraad: een screening gebaseerd op alleen het detecteren van de homozygote deletie van exon 7 in het *SMN1*-gen is verdedigbaar als er (vrijwel) geen fout-positieven gevonden worden. Als er wel (veel) fout-positieve uitslagen zijn na de

⁴ Na een afwijkende hielprikuitslag wordt een kind verwezen naar de zorg voor diagnostiek en indien nodig behandeling. Bij een verdenking op SMA wordt in het ziekenhuis bloed afgenomen bij het kind en wordt met een diagnostische testmethode de specifieke verandering in het *SMN1*-gen bevestigd en wordt het aantal *SMN2*-kopieën bepaald omdat dat invloed heeft op het behandeltraject.

eerste stap, heeft bevestiging van de deletie in het *SMN1*-gen met een andere methode, die ook het aantal *SMN2*-kopieën bepaalt, binnen de screening de voorkeur (dus met hielprikbloed, vóór eventuele verwijzing naar de zorg).

In (pilot) SMA-screening in het buitenland (zie Tabel 1) wordt in de meeste gevallen in de screeningsfase volstaan met het vaststellen van de homozygote deletie van exon 7 in het *SMN1*-gen. Het aantal *SMN2*-kopieën wordt bepaald nadat ouders en een (kinder)neuroloog zijn ingelicht. In de Nederlandse context wordt dit beschouwd als na verwijzing naar de zorg, oftewel buiten de screening; in andere landen ziet men dit soms anders. In Tabel 1 is de Nederlandse zienswijze gehanteerd. Vooralnog zijn er geen meldingen van fout-negatieve screeningsuitslagen in (pilot) SMA-screening in het buitenland, en hebben de gebruikte screeningstesten een hoge sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde. De resultaten van (pilot) SMA-screeningen bevestigen verder de verwachte geboorteprevalentie van SMA in Nederland op basis van tot nu toe bekende patiënten, ongeveer 1:10.000 levendgeborenen, ofwel 15 tot 20 gevallen per jaar.

Gezien bovenstaande informatie lijkt het goed mogelijk om te gaan voor een screeningsmethode die uitgaat van het vaststellen van een homozygote deletie van exon 7 in het *SMN1*-gen. In de implementatiefase dient verder te worden uitgezocht of dit in de praktijk daadwerkelijk volstaat. Dit zal in belangrijke mate afhangen van de sensitiviteit en specificiteit van de te verwerven screeningstest.

Als er (veel) meer kinderen met vijf (of meer) *SMN2*-kopieën worden opgespoord door screening dan verwacht, kan dat ook een reden zijn voor het uitbreiden van de screening met het bepalen van het aantal *SMN2*-kopieën. Naar verwachting zal dit niet tijdens de implementatiefase duidelijk worden, wel bij landelijke screening. Dit gezien het geringe aantal monsters van SMA-patiënten dat beschikbaar is om in die fase te analyseren.

2.2.4 Beschikbare screeningstesten

In het buitenland wordt veel gewerkt met zelfgemaakte DNA-testen om de homozygote *SMN1*-deletie aan te tonen, zogenaamde *in house*-testen (zie Tabel 1). Dat komt doordat (pilot) screening op SMA nog maar sinds enkele jaren wordt uitgevoerd en er bij de start van deze (pilot) screenings nog geen commerciële testen beschikbaar waren. Die zijn er nu wel, en er zijn ook testen in ontwikkeling die naar verwachting in de komende jaren beschikbaar komen. Het is een jonge, dynamische markt. Op dit moment zijn in de Nederlandse screening alle screeningstesten die worden uitgevoerd op alle hielprikkaarten CE-IVD gecertificeerde testen. Bij deze testen worden stabiele kwaliteit en performance aantoonbaar geborgd door de leverancier.

Het opsporen van een homozygote deletie van exon 7 in het *SMN1*-gen kan met dezelfde methodiek plaatsvinden als het detecteren van de screeningsmarker voor Severe Combined Immuno Deficiency (SCID). Momenteel loopt een regionale pilot screening op SCID in Nederland. Per januari 2021 wordt deze omgezet naar reguliere landelijke screening. De

landelijke screening op SCID loopt dus op het moment dat SMA toegevoegd gaat worden aan de hielprikscreening.

Commerciële leveranciers bieden gecombineerde testen aan waarmee zowel op SMA als op SCID kan worden gescreend. Dit heeft allerlei voordelen. Het belangrijkste voordeel is dat er dan met één standaard hoeveelheid bloed op twee aandoeningen kan worden gescreend.⁵ De hoeveelheid beschikbaar hielprikbloed is beperkt, en daarmee moet op veel en steeds meer aandoeningen worden gescreend. Als in het laboratorium blijkt dat er onvoldoende kwalitatief goed bloed is verzameld met de hielprik, is een extra hielprik nodig. Dat betekent een extra belasting voor de pasgeborene en de ouders, en vertraging in de hielprikuitslag.

Ook vanuit doelmatigheid en logistieke argumenten heeft een dergelijke combinatie de voorkeur. Eén test voor twee aandoeningen betekent één testprincipe, één werkwijze, één type apparaat, één set reagentia, één soort output voor de ICT en één leverancier; dat bespaart implementatietijd, analistentijd in de uitvoering en mogelijk ook laboratoriumruimte.

Met de beschikbare screeningstesten kan één zeldzame vorm van SMA niet worden opgespoord: het gaat om een heterozygote deletie van exon 7 van het *SMN1*-gen met een puntmutatie in het andere allel (missense mutaties). In Nederland komt dit voor zover bekend in minder dan 1% van de SMA-patiënten voor (1 op 300 SMA-patiënten in 15 jaar). Zie ook paragraaf 2.2.2.

⁵ Bij de tandem MS-apparatuur die in de NHS wordt gebruikt, wordt met één standaard hoeveelheid bloed momenteel de (eerste) screeningstest uitgevoerd voor 14 aandoeningen.

Tabel 1 Internationaal overzicht van SMA-screening.

Afkortingen: SMN = Spinal Motor Neuron; ddPCR = digital droplet Polymerase Chain Reaction; MLPA = Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; mCOP-PCR = modified Competitive Oligonucleotide Polymerase Chain Reaction.

Land (regio)^a	Pilot of reguliere screening	Startdatum	Testmethode screening Commercieel of in-house (d.w.z. zelfgemaakt)	Testmethode diagnostiek	Gescreende kinderen (SMN1-deleties)
Amerika (24 staten) ¹	Regulier	Sinds juli 2018 zijn staten geleidelijk aan het implementeren	<i>SMN1</i> : Real-time PCR Enkele staten <i>SMN2</i> : ddPCR Deels commercieel, deels in-house	ddPCR en MLPA, verschilt per staat	>1 miljoen (111) Aantal <i>SMN2</i> -kopieën onbekend
Australië (Victoria) ²	Pilot	Augustus 2018 – juli 2019	<i>SMN1</i> : Real-time PCR Commercieel	<i>SMN2</i> : ddPCR ^b MLPA en real-time PCR	103.903 (9) 2 kopieën: 6 3 kopieën: 3 4 kopieën: niet getest
België (Wallonië) ³	Pilot	Maart 2018	<i>SMN1</i> : Real-time PCR In-house	MLPA	42.000 (6) 2 kopieën: 2 3 kopieën: 2 4 kopieën: 2
Duitsland (Beieren en Noordrijn-Westfalen) ⁴	Pilot	Januari 2018	<i>SMN1</i> : Real-time PCR In-house	MLPA	300.000 (42) 2 kopieën: 17 3 kopieën: 8 4 kopieën: 17
Italië (Lazio en Toscane) ⁵	Pilot	Maart 2019	<i>SMN1</i> , <i>SMN2</i> , incl. dragers: Real-time PCR In-house	Onbekend	7.000 (0)
Japan ⁶	Pilot	Januari 2018 – april 2019	<i>SMN1</i> : mCOP-PCR In-house	PCR-RFLP	4.157 (0)
Spanje (Catalonië) ⁵	Pilot	Nog niet bepaald	<i>SMN1</i> : Real-time PCR Onbekend	Onbekend	Nog niet gestart

Land (regio) ^a	Pilot of reguliere screening	Startdatum	Testmethode screening Commercieel of in-house (d.w.z. zelfgemaakt)	Testmethode diagnostiek	Gescreende kinderen (<i>SMN1</i> -deleties)
Taiwan ⁷	Regulier	Pilot: November 2014 – september 2016	<i>SMN1</i> : Real-time PCR In-house	ddPCR ^c en MLPA	120.267 (7) 2 kopieën: 3 3 kopieën: 2 4 kopieën: 2

- a. Er zijn ook pilots in voorbereiding in Hongarije en Polen, maar daar zijn verder nog geen details over bekend (Dangouloff, 2020).
- b. De test voor het bepalen van het aantal *SMN2*-kopieën wordt in het screeningslaboratorium uitgevoerd op een tweede hielprikmonster, maar de ouders worden al wel geïnformeerd.
- c. Uit de publicatie wordt niet geheel duidelijk of de ouders al zijn geïnformeerd wanneer ddPCR wordt ingezet.

Referenties:

1. Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children (**ACHDNC**). Webinar 6-7 Augustus 2020. Agenda beschikbaar via: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/ACHDNC-August-2020.pdf>; **2.** Kariyawasam, D. S., Russell, J. S., Wiley, V., Alexander, I. E., & Farrar, M. A. (2020). The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: The Australian experience. *Genetics in Medicine*, 22(3), 557-565; **3.** Boemer, F., Caberg, J. H., Dideberg, V., Dardenne, D., Bours, V., Hiligsmann, M., Dangouloff, T., & Servais, L. (2019). Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscular Disorders*, 29(5), 343-349; **4.** Müller-Felber, W., Vill, K., Schwartz, O., Gläser, D., Nennstiel, U., Wirth, B., et al. (2020). Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 *SMN2* Copies through Newborn Screening—Opportunity or Burden?. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 1-9; **Vill, K., Kölbl, H., Schwartz, O., Blaschek, A., Olgemöller, B., Harms, E., et al. (2019). One year of newborn screening for SMA—Results of a German pilot project. *Journal of neuromuscular diseases*, 6(4), 503-515; Burggraf, S. (2020) Persoonlijke communicatie via e-mail, 14-08-2020; **5.** Dangouloff, T., Burghes, A., Tizzano, E. F., Servais, L. on behalf of the NBS SMA Study Group. (2020). 244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10–12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*, 30(1), 93-103; **6.** Shinohara, M., Niba, E. T. E., Wijaya, Y. O. S., Takayama, I., Mitsuishi, C., Kumasaka, S., et al. for the SMA-NBS Pilot Study Group. (2019). A novel system for spinal muscular atrophy screening in newborns: Japanese pilot study. *International Journal of Neonatal Screening*, 5(4), 41; **7.** Chien, Y. H., Chiang, S. C., Weng, W. C., Lee, N. C., Lin, C. J., Hsieh, W. S. et al. (2017). Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *The Journal of pediatrics*, 190, 124-129.**

2.2.5 *Implementatie screeningsmethode in de laboratoria*

Wanneer een screeningsmethode verworven is, moet deze in de praktijk van de NHS worden getoetst: presteert de methode daar zoals op basis van de informatie van de leverancier mag worden verwacht? Dit wordt ook aanbevolen door de Gezondheidsraad die adviseert een uitgebreidere validatie/verificatie van de screeningstest uit te voeren. Vervolgens moet worden onderzocht wat bij Nederlandse pasgeborenen zonder SMA normale testuitslagen zijn; dan kan worden bepaald bij welke testuitslag een kind naar het ziekenhuis zal worden verwezen. Hiervoor is restant hielprikbloed nodig van neonaten zonder en met SMA. Hiervoor gelden procedures (zie www.pns.nl/hielprik/professionals/nader-gebruik-materiaal).

Deze uitgebreide validatie/verificatie wordt in principe in één laboratorium uitgevoerd. Wanneer deze het gewenste resultaat geeft, wordt de methode vervolgens uitgerold naar de andere screeningslaboratoria. Per laboratorium volgt dan een korte verificatie. Bij implementatie van de screeningsmethode hoort ook dat de resultaten uit de apparatuur elektronisch naar het LIMS (Laboratorium Informatie Management Systeem) gaan.

Wanneer een gecombineerde screeningstest voor SMA en SCID kan worden ingezet, zal ook een verificatie plaatsvinden om te borgen dat de nieuwe screeningstest vergelijkbare resultaten geeft als de dan in gebruik zijnde screeningstest voor alleen SCID.

2.2.6 *Laboratoriuminrichting*

De laboratoriuminrichting dient aan te sluiten op de te verwerven testmethode. Afhankelijk van de testmethode kan dit betekenen dat er per laboratorium een extra ruimte nodig is en/of extra apparatuur.

In elk screeningslaboratorium zullen meerdere ruimtes nodig zijn, omdat een DNA-techniek moet worden ingezet. Deze ruimtes zijn al ingericht wanneer screening op SMA start, omdat de screening op SCID – die ook van een DNA-techniek gebruikmaakt – dan landelijk zal zijn geïmplementeerd. Als er een andere methode dan qPCR (kwantitatieve polymerase chain reaction) dient te worden ingezet, is ook nog een post-PCR-ruimte nodig per laboratorium.

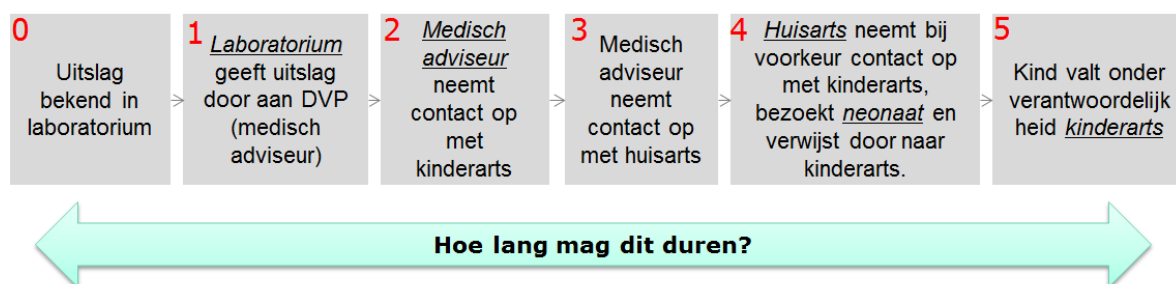
Afhankelijk van welke screeningsmethode wordt verworven is wel of niet andere apparatuur nodig en is dus wel of niet meer ruimte nodig. Ook als dezelfde apparatuur kan worden gebruikt als voor de screening op SCID, is er per laboratorium mogelijk een extra apparaat nodig. Daardoor kunnen dan meer bloedmonsters tegelijkertijd worden onderzocht, zodat de uitslagen tijdig (dat wil zeggen dezelfde middag) bekend zijn. Bij in elk geval één commercieel beschikbare optie voor de test op een homozygote deletie in het *SMN1*-gen zou een pipetteerrobot wenselijk zijn ter vervanging van handmatig pipetteren, omdat dat arbeidsintensief en fout-/contaminatie-gevoelig is.

Als een vervolgstest nodig is, is andere kostbare apparatuur nodig, onafhankelijk van welke specifieke test dat wordt. Afhankelijk van waar een eventuele vervolgstest uitgevoerd gaat worden, zouden er mogelijk

aanpassingen moeten worden gedaan in de huidige beschikbare laboratoriumruimte.

2.3 Aansluiting op de zorg

In deze paragraaf wordt beschreven wat de aandachtspunten zijn om te regelen dat de screening op SMA naadloos aansluit op de zorg.



Figuur 1. Proces bij afwijkende hielprikuitslag.

Voor SMA wordt voornamelijk de volgende verwijstermijn voorgesteld:

'Z.s.m. op de dag na de afwijkende hielprikuitslag voor SMA, tenzij dat een weekend- of feestdag is, dan de eerstvolgende werkdag, maar in elk geval binnen 72 uur nadat de afwijkende hielprikuitslag bekend is.'

In de implementatiefase dient de verwijstermijn verder besproken te worden met het Expertisecentrum SMA in het UMCU, met de medisch adviseurs van RIVM-DVP en met het referentielaboratorium NHS (RIVM-GZB). Afhankelijk van hoe laat op de middag een afwijkende SMA-uitslag bekend wordt, kan de medisch adviseur wel of niet de eigen huisarts bereiken. Als dat niet meer lukt, is de medisch adviseur aangewezen op een arts van de huisartsenpost. De praktijk heeft geleerd dat daarmee de verwijzing meestal als minder prettig / meer belastend wordt ervaren door de ouders. Als het contact met de huisarts de dag na de laboratoriumuitslag mogelijk is, kan deze bovendien het huisbezoek inplannen op dezelfde dag (of de volgende dag als de definitieve verwijstermijn dat toelaat). Hoe sneller de ouders met het kind in het ziekenhuis terecht kunnen nadat ze het bericht van de afwijkende hielprikuitslag hebben gehoord, hoe korter de tijd voor onrust en voor zoeken naar (niet per se nuttige of juiste) informatie (op internet). Enige tijd is uiteraard wel nodig voor de ouders om te kunnen organiseren dat zij met de pasgeborene naar Utrecht kunnen reizen (zie paragraaf 2.3.3).

Denkbaar is dat het mede afhangt van de gezondheidstoestand van het kind hoe snel het in het ziekenhuis gezien moet worden. Dit zal worden bepaald door het SMA Expertisecentrum op basis van de eerste beoordeling van het kind door de huisarts. Naar verwachting zullen zeer ernstige gevallen met directe symptomen bijna altijd al via een andere weg in de zorg zijn beland.

Bij voorkeur komt het kind overdag in het ziekenhuis, omdat er dan een SMA-specialist aanwezig kan zijn bij aankomst. Dit heeft de voorkeur

boven opvang bij de Spoed Eisende Hulp in de avond. Overdag kan ook de diagnostiek direct ingezet worden.

2.3.1 *Diagnostiek, diagnose en behandeling*

Kinderen met een afwijkende hielprikuitslag worden in principe verwezen naar het dichtstbijzijnde academische centrum. Voor kinderen met een afwijkende screeningsuitslag die wijst op SMA zal gelden dat ze zullen worden verwezen naar het Expertisecentrum SMA in het UMCU. De reden hiervoor is dat het UMCU als enige behandelcentrum voor SMA is aangewezen vanwege de toelating van de huidige behandeling met nusinersen (Spinraza®). Als dit verandert, dient de verwijzprocedure mogelijk te worden herzien.

De (kinder)neuroloog spreekt de ouders, beoordeelt het kind en zorgt ervoor dat er perifeer bloed wordt afgenomen voor diagnostiek. In de diagnostiek wordt de homozygote deletie van exon 7 van het *SMN1*-gen bevestigd (of niet) en wordt het aantal *SMN2*-kopieën bepaald. Afhankelijk van de uitslag van de diagnostiek wordt directe behandeling of een periode van surveillance – al dan niet gevolgd door behandeling – ingezet (zie in Bijlage 1 wat de Gezondheidsraad daarover heeft gezegd).

Vanuit screeningsperspectief is het belangrijk dat er langdurig minimaal één behandelbaarheid beschikbaar is, dat wil zeggen is toegelaten en wordt vergoed. Dat is zo voor SMA, namelijk nusinersen (Spinraza®). Er is echter een (kleine) groep patiënten die met screening op SMA kan worden opgespoord, en die niet valt onder de huidige vergoedingsregeling. Deze groep omvat de volgende gevallen:

- Kinderen met vier (of meer) *SMN2*-kopieën die presymptomatisch zijn en waarbij behandeling voor het 9,5^e levensjaar wenselijk blijkt te zijn (beoordeeld vanuit surveillance).
- Kinderen met vier (of meer) *SMN2*-kopieën die symptomen krijgen tussen de 20 maanden en 9,5 jaar en waarbij behandeling wenselijk is.

Voor kinderen met vier (of meer) *SMN2*-kopieën met symptomen vóór 20 maanden en na het 9,5^e levensjaar, wordt de behandeling ofwel vergoed vanuit het basispakket ofwel er is vergoeding onder voorwaardelijke toelating.

Er zijn veel ontwikkelingen op het gebied van behandeling van SMA (zie Bijlage 1). Wanneer meer behandelopties toegankelijk worden, dient te worden nagegaan of dat invloed heeft op de inrichting van de screening.

2.3.2 *Capaciteit in academisch centrum*

Bij toevoeging van de screening op SMA is de verwachting dat jaarlijks 15 tot 20 kinderen zullen worden verwezen vanuit de hielprikscreening. Hiervan zal naar verwachting meer dan 70% voor behandeling of surveillance in aanmerking komen; de overige kinderen zijn te ziek of al overleden. Internationale resultaten van (pilot) screening op SMA wijzen niet op meer verwijzingen van kinderen met vier (of meer) *SMN2*-kopieën dan verwacht. Dat had eventueel wel gekund, omdat personen met vier *SMN2*-kopieën soms pas op volwassen leeftijd symptomen krijgen die nu mogelijk niet altijd worden gediagnostiseerd als SMA. Een (groot) deel van de SMA-patiënten komt door screening wel eerder in

zorg en zal dus langer worden behandeld of gevolgd. Mogelijk worden in de eerste jaren na invoering van de screening extra patiënten opgespoord doordat familieleden van de opgespoorde pasgeborene met SMA die (nog) geen of heel milde symptomen hebben, (eerder) worden gediagnostiseerd.

Vanwege het spoedeisende karakter van de verwijzingen vanuit de hielprikscreening zal op werkdagen altijd een (kinder)neuroloog bereikbaar moeten zijn voor afstemming met en vragen van de medisch adviseur van RIVM-DVP en de huisarts, en voor vragen van ouders. Tevens dient op werkdagen altijd een (kinder)neuroloog beschikbaar te zijn om kind en ouders te zien en spreken. Alle kinderen met een afwijkende screeningsuitslag voor SMA zullen naar het Expertisecentrum SMA in het UMCU worden verwezen (zie paragraaf 2.3.3); daar dient dus de continuïteit en kwaliteit van de (kinder)neurologen gegarandeerd te zijn. Vooral nog verwacht het Expertisecentrum SMA geen extra capaciteit nodig te hebben. In de implementatiefase zal het Expertisecentrum SMA opnieuw nagaan of extra personeel en/of extra opleidingsplekken nodig zijn, en zo ja, wanneer daarnaar gehandeld moet worden.

Ook voldoende capaciteit van gespecialiseerd verpleegkundigen, kinderfysiotherapeuten, klinisch genetici, klinisch psychologen en laboratoriumpersoneel dient gegarandeerd te zijn. Vooral nog lijkt de beschikbaarheid van anesthesisten en operatiekamers geen probleem. Dit komt mede doordat de behandeling het eerste jaar niet op de operatiekamer hoeft plaats te vinden.

Wanneer meer behandel mogelijkheden beschikbaar komen voor SMA, dient het behandelprotocol hierop aangepast te worden, en dient ook opnieuw de beschikbaarheid van voldoende capaciteit van de benodigde specialismen beoordeeld te worden.

2.4 Voorlichting, communicatie en deskundigheidsbevordering

Deze paragraaf gaat over de communicatieaspecten van het toevoegen van SMA aan de neonatale hielprikscreening en over deskundigheidsbevordering voor professionals.

2.4.1 Voorlichting aan zwangeren en aan ouders van pasgeborenen

Er zijn verschillende categorieën ziekten waar met de hielprik op wordt gescreend. SMA is een spierziekte; dit is een nieuwe categorie.

In diverse bestaande communicatiemiddelen zal deze nieuwe categorie vermeld moeten worden, zoals op de website en in de folder 'Screeningen bij pasgeborenen'.

De testmethoden die in de neonatale hielprikscreening worden gebruikt zijn voornamelijk biochemische testen. Bij screening op SMA wordt onderzocht of één bepaald stukje DNA ontbreekt. Er is geen sprake van dat het hele DNA in kaart wordt gebracht. De testmethode op taaislijmziekte is in dit opzicht vergelijkbaar. Ook daar wordt (alleen bij kinderen waar een 3^e of 4^e teststap nodig is vanwege afwijkende uitslagen in de eerdere teststappen) onderzocht of er veranderingen zijn

in kleine, specifieke stukjes DNA. Ook bij screening op SCID wordt een bepaald soort specifieke stukjes DNA onderzocht.

In de voorlichting over de hielprik zal hierover gecommuniceerd moeten worden. (Zie www.pns.nl, het antwoord op de vraag "[Wordt er DNA bewaard?](#)" en de factsheet '[Hielprik & DNA](#)'⁶).

2.4.2

Communicatie met ouders naar aanleiding van de uitslag

Diverse bestaande middelen zullen aanpassing nodig hebben.

Communicatie naar aanleiding van de uitslag		
	<i>Doelgroep</i>	<i>Actie</i>
Brief afwijkende uitslag	ouders	aanpassen
Brief afwijkende uitslag	huisarts	aanpassen
Uitnodiging extra hielprik	ouders	aanpassen
Brief afwijkende uitslag extra hielprik	ouders	aanpassen
Brief goede uitslag?	ouders	aanpassen
Informatieblad voor ouders	ouders	nieuw
Informatieblad voor de huisarts	huisarts	nieuw

Het verloop van de ziekte SMA en de behandelbaarheid

Een lastig onderwerp bij de communicatie met ouders na een afwijkende hielprikuitslag voor SMA is de onzekerheid over de ernst van de ziekte, vanwege het aantal kopieën van het *SMN2*-gen. Waarbij sommige kinderen al zo ziek zijn dat behandeling niet zinvol is, en andere eerst alleen gevolgd worden en nog niet behandeld (zie paragraaf 2.3.4).

Informatieblad voor ouders

Goede, betrouwbare informatie over SMA is beschikbaar bij het Expertisecentrum SMA. Het informatieblad voor ouders, met ziekte-specifieke informatie over SMA na een afwijkende hielprikuitslag, zal het RIVM daarom samenstellen in overleg met het Expertisecentrum en de patiëntenvereniging Spierziekten Nederland.

Bij het opstellen van het informatieblad voor ouders dient overwogen te worden of de verschillende typen SMA en/of het aantal kopieën van het *SMN2*-gen worden beschreven in relatie tot de behandelbaarheid van de ziekte. Zie Bijlage 2 voor andere belangrijke elementen van het informatieblad voor ouders.

Er dient te worden nagegaan of in geval van een afwijkende uitslag het RIVM de ouders (en eventueel de huisartsen) moet wijzen op de door VWS gevraagde evaluatie van de neonatale screening op SMA; dus dat hun kind tot tien jaar na de start van de screening gevolgd zal worden (mits de ouders daar toestemming voor geven). De behandelend (kinder)neuroloog zal in elk geval aan ouders toestemming moeten vragen voor dataregistratie hiervoor. Zie ook paragraaf 2.6.5.

De te ontwikkelen communicatiemiddelen worden afgestemd op de verschillende doelgroepen.

⁶ Er wordt nog een publieksversie ontwikkeld van de factsheet 'Hielprik & DNA'.

2.4.3 Deskundigheidsbevordering

Voor de uitbreiding van de hielprik met SMA – een spierziekte en daarmee een nieuwe categorie in de hielprikscreening – is deskundigheidsbevordering nodig. In samenwerking met de werkgroep voorlichting en deskundigheidsbevordering van de neonatale hielprikscreening (WVDNHS) en relevante organisaties en beroepsgroepen zal een plan worden opgesteld en uitgevoerd. Alle bij de uitvoering van het programma betrokken professionals moeten goed op de hoogte zijn van de (aanstaande) wijziging in het programma. Zij moeten weten wat er van hen wordt verwacht.

Om de betrokken professionals allereerst te informeren, zullen diverse communicatiemiddelen worden aangepast en aangevuld.

Communicatiemiddelen voor professionals	
	Actie
www.pns.nl/hielprik/professionals	https://www.pns.nl/hielprik/professionals/organisatie : adviescommissie SMA toevoegen
	https://www.pns.nl/hielprik/professionals/uitbreiding : aanpassen
www.draaiboekhielprikscreening.nl	Diverse aanpassingen
Spiekboekje hielprikscreening (digitaal en mogelijk print)	Aanvullen met informatie over SMA

Voorlichting door verloskundig zorgverleners en screeners

Verloskundig zorgverleners en screeners zijn de professionals die verantwoordelijk zijn voor de voorlichting over de hielprik aan zwangeren en aan ouders van pasgeborenen.

SMA is een zeldzame ziekte die betrekkelijk veel in de publiciteit is. Door de betrekkelijk grote (naams)bekendheid van de ziekte zullen ouders mogelijk vragen hebben over het toevoegen van SMA aan de hielprik, vaker dan bij het toevoegen van de meeste andere ziekten aan de hielprik.

Het informeren van zwangeren en ouders over de aard van de ziekten waar de hielprik op test, behoort niet tot de rol van verloskundigen en screeners, zie [Draaiboek Hielprikscreening](#). Bekeken moet worden hoe we deze professionals voorbereiden op eventuele vragen rond de toevoeging van SMA aan de hielprik. Bij voorkeur kunnen zij zich beperken tot het verwijzen naar de website of naar of een medisch adviseur van het RIVM via een RIVM-DVP-regiokantoor.

Schriftelijke communicatiemiddelen om verloskundig zorgverleners en screeners te bereiken, zijn 'Nieuwsbrief pre- en neonatale screeningen' en 'Hielpriknieuws voor Screeners'. Via deze nieuwsbrieven houden we verloskundig zorgverleners en screeners op de hoogte van de toevoeging van SMA aan de hielprik en van de voortgang. Op de websites www.pns.nl/hielprik/professionals en www.draaiboekhielprikscreening.rivm.nl vinden zij actuele informatie over hun rol.

Screeners en de bloedafname

Als extra bloed nodig is voor screening op SMA (in het geval er niet met een gecombineerde screeningstest voor zowel SMA als SCID wordt gescreend, zie paragraaf 2.2.4), zal er extra aandacht moeten worden gevraagd voor een goede bloedafname. Dit om het aantal herhaalde eerste hiepriksen zo veel mogelijk te beperken. Uitleg over een goede bloedafname is te vinden in onder andere de [e-learning](#). Als in specifieke gevallen soms toch een herhaalde eerste hiepriksen moet plaatsvinden, moet ook dit aandacht krijgen bij de deskundigheidsbevordering voor screeners.

Communicatiemiddelen voor screeners zijn daarbij [Hiepriksnieuws voor Screeners](#) en [Draaiboek Hieprikscreening](#), naast eventueel bijeenkomsten deskundigheidsbevordering en/of een webinar.

Huisartsen

De individuele huisarts raakt in zijn of haar loopbaan zelden betrokken bij de neonatale hieprikscreening. Hij of zij wordt door het [Draaiboek Hieprikscreening](#) in zeer beperkte mate bereikt. Redactionele aandacht in het vakblad *Medisch Contact* zou een goede manier zijn om huisartsen beter te betrekken bij de neonatale screening (op SMA).

Het missen van patiënten in de screening

Of er kinderen met de homozygote deletie van exon 7 van het *SMN1*-gen gemist zullen worden met de screening, moet nog blijken. Vooralsnog zijn er geen meldingen van fout-negatieve uitslagen uit (pilot) screenings in het buitenland. De kans op een fout-negatieve uitslag bij screening op SMA is naar verwachting kleiner dan 1%. De oorzaken van een fout-negatieve uitslag zijn zeldzame puntmutaties die met de huidige screeningstesten niet kunnen worden opgespoord (zie paragraaf 2.2.4). Artsen moeten daarom alert blijven en zij moeten de diagnose SMA bij kinderen die vlak na de geboorte zijn gescreend, niet uitsluiten.

Een redactioneel artikel over deze zeldzame, specifieke variant van SMA in een toonaangevend vakblad kan worden overwogen, in samenspraak met het Expertisecentrum SMA. Hoe kun je deze kinderen na de invoering van screening op SMA toch diagnosticeren? Het signaleren van met de hiepriksen gemiste kinderen maakt ook nu al deel uit van de werkwijze in het programma.

Informatiebijeenkomsten over SMA in de hieprikscreening

Het is wenselijk om voorafgaand aan de start van de screening (regionale) informatiebijeenkomsten deskundigheidsbevordering te organiseren voor in ieder geval screeners, verloskundig zorgverleners, jeugdverpleegkundigen, huisartsen, jeugdartsen, laboratoriummedewerkers, medisch adviseurs en klinisch genetici, om hen voor te bereiden op de veranderingen in het programma. Daarbij wordt gebruikgemaakt van de bestaande middelen voor bij- en nascholing. Ook kan gedacht worden aan webinars of andere online bijeenkomsten.

2.5 Informatiehuishouding

De informatiesystemen betrokken bij de NHS zijn het Laboratorium Informatie Systeem (LIMS), Praeventis en Neorah.

Praeventis wordt gebruikt voor de ondersteuning van het proces van de NHS. Hierin staat informatie vanuit de Basis Registratie Personen (BRP) over alle kinderen die geboren worden, informatie over de hielprikken en de laboratoriumresultaten. Vanuit Praeventis worden de opdrachten voor hielprikafname verstuurd naar de screeningsorganisaties en worden uitslagbrieven verstuurd naar ouders, huisartsen en kinderartsen.

In het LIMS worden alle laboratoriumuitslagen verwerkt. Hierin zit de beslisboom met het screeningsalgoritme op basis waarvan een conclusie als afwijkend, niet-conclusief of goed wordt afgegeven. De conclusies gaan vanuit het LIMS naar Praeventis.

In Neorah wordt informatie geplaatst over kinderen met een afwijkende hielprikuitslag en die worden verwezen op aangeven van de medisch adviseurs van RIVM-DVP. De behandelend kinderarts voegt hier informatie over diagnostiek en diagnose aan toe. Bij de variabelen in Neorah zal voor SMA hetzelfde format worden aangehouden als voor de aandoeningen die al in de NHS zijn opgenomen. Hierbij zullen extra velden worden aangemaakt om het aantal *SMN2*-kopieën bepaald in de diagnostiek in aan te geven en om te documenteren of het kind in behandeling of in surveillance is. Andere variabelen, belangrijk voor de evaluatie na vijf en tien jaar screenen, zullen in een database beheerd door het Expertisecentrum SMA worden gedocumenteerd (zie paragraaf 2.6.5).

Voor meer informatie over de rol van deze registratiesystemen in het primair proces, verwijzen we naar het [Draaiboek Hielprikscreening](#).

Wanneer SMA als nieuwe aandoening wordt toegevoegd aan de NHS, zullen de ICT-systemen ingericht moeten worden met de processtappen, beslisschema's en variabelen voor SMA. Hierbij moet rekening worden gehouden met doorlooptijden van circa 5-6 maanden voor aanpassingen in die systemen. Het LIMS kan pas aangepast worden wanneer het screeningsalgoritme precies bekend is.

2.6 Kwaliteitsborging door monitoring en evaluatie

Monitoren en evalueren vormen een belangrijk onderdeel van het kwaliteitsbeleid van de bevolkingsonderzoeken. Beide aspecten dragen bij aan het continue proces om de kwaliteit van de programma's te borgen en te verbeteren.

Monitoren

Monitoren is een structurele, systematische activiteit waarbij met behulp van indicatoren een programma continu wordt bewaakt. Het doel van monitoren is tweeledig. Allereerst is monitoren gericht op het waarborgen en verbeteren van de doelstellingen van een programma (publieke waarden als kwaliteit en bereikbaarheid). Door de indicatoren structureel en systematisch te monitoren, kan periodiek de voortgang van het programma in kaart worden gebracht. Op deze manier worden

veranderingen of verschillen gesignaleerd die kunnen duiden op een toe- of afname in doelstellingen, of die een aanwijzing zijn voor een knelpunt of een succes.

Naast monitoring als intern sturings- en kwaliteitsinstrument, wordt met een monitor ook rekenschap afgelegd over de geleverde prestaties aan externe belanghebbenden, zoals VWS, de inspectie, het publiek en andere partners. Met een monitor kunnen deze partijen worden geïnformeerd over de voortgang van het programma, over welke doelstellingen zijn behaald en waar het geld aan is besteed. Monitoring is daarmee ook een extern verantwoordingsinstrument.

RIVM-DVP monitort het proces van de hieprikscreening (zie paragraaf 2.6.1).

Het referentielaboratorium monitort de kwaliteit en vergelijkbaarheid van de analyses in de screeningslaboratoria (zie paragraaf 2.6.2). De analyses van de SMA screening worden hieraan toegevoegd.

SMA zal worden opgenomen in de jaarlijkse monitors die in opdracht van RIVM-CvB worden gemaakt (zie paragraaf 2.6.3).

Daarnaast zal de eerste tijd na invoering van screening op SMA zogenaamde kortcyclische monitoring plaatsvinden (zie paragraaf 2.6.4).

Evalueren

Evaluatie is een meer incidentele activiteit. Bij evaluatieonderzoek wordt gericht nagegaan óf en in welke mate de doelstellingen van het programma worden gerealiseerd. Het spectrum van onderwerpen van evaluaties omvat zowel standaard als meer variabele onderdelen. Belangrijk onderdeel bij de NHS is het optimaliseren van afkapwaardes/ screeningsalgoritmes. Daarnaast worden additionele vragen beantwoord die voortborduren op uitkomsten van de landelijke monitor. Op advies van de Gezondheidsraad wordt evaluatie na vijf en na tien jaar screenen voorgesteld (zie paragraaf 2.6.5).

2.6.1 Procesmonitoring door RIVM-DVP

RIVM-DVP monitort het proces van de hieprikscreening en stuurt onmiddellijk bij indien nodig. DVP hanteert hiervoor kritische procesindicatoren (KPI's).

2.6.2 Kwaliteitsmonitoring laboratoriumanalyses door referentielaboratorium

In de screeningslaboratoria is sprake van dagelijkse kwaliteitsborging door onder meer het gebruik van controlemonsters. Om de kwaliteit van de resultaten in de screeningslaboratoria hoog en onderling vergelijkbaar te houden, stelt het referentielaboratorium kwartaalrapportages op. De screeningslaboratoria bespreken deze kwartaalrapportages met elkaar, en indien nodig worden aanpassingen gedaan. Daarnaast doen de screeningslaboratoria mee aan (inter)nationale rondzendingen. In een jaarrapportage brengt het referentielaboratorium aan RIVM-CvB verslag uit over de kwaliteits-monitoring van de laboratoriumanalyses en eventuele aanpassingen.

2.6.3 *Indicatorenset en jaarlijkse monitors*

Er is een indicatorenset voor de NHS waarin wordt aangegeven welke indicatoren nodig zijn voor monitoring. Per indicator worden de naam, definitie, rationale, en wijze en frequentie van berekening aangegeven. Aan deze set moet SMA worden toegevoegd. Veel indicatoren gelden voor elke aandoening, of voor het programma als geheel. Mogelijk zijn er specifieke indicatoren voor SMA.

Jaarlijks geeft RIVM-CvB opdracht voor monitoring van de NHS op basis van gegevens uit Praeventis en Neorah (zie paragraaf 2.5). Dat leidt tot een [monitor voor Europees Nederland](#), een [monitor voor Caribisch Nederland](#)⁷, en een [monitor voor de betrokken professionals met meer details voor Europees Nederland](#).

De belangrijkste indicatoren in de monitors, die ook voor SMA berekend zullen gaan worden, zijn:

- verwijscijfer (percentage, aantal verwezen/aantal gescreend);
- validiteit van het programma: sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, detectiecijfer (aantal kinderen met SMA, per 1000);
- tijdigheid verwijzing;
- tijdigheid diagnostiek;
- tijdigheid behandeling.

2.6.4 *Kortcyclische monitor*

Het doel van de kortcyclische monitor is om de kwaliteit van de screening op SMA te waarborgen en te optimaliseren tijdens de eerste fase na toevoeging aan de NHS. Door kortcyclisch te monitoren, kunnen onverwachte en ongewenste uitkomsten tijdig worden gesignaleerd en worden geanalyseerd vanuit alle perspectieven, bij voorkeur door gebruik te maken van bestaande overlegstructuren. Wanneer vervolgstappen nodig zijn, kunnen deze snel in gang worden gezet. Deze kortcyclische monitor voor SMA zal worden ingericht zoals deze ook is ingericht voor de in 2019 toegevoegde aandoeningen naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad van 2015.

2.6.5 *Evaluatie van screening op SMA na vijf en na tien jaar*

De Gezondheidsraad adviseerde om SMA op te nemen in de NHS onder voorwaarde dat de screening grondig wordt geëvalueerd omdat er nog maar beperkt gegevens zijn over de testkwaliteit, de presymptomatische behandeling en de langetermijneffecten van behandeling. De staatssecretaris van VWS heeft dit advies overgenomen.

De Gezondheidsraad beveelt aan een eerste (deel)evaluatie te doen na vijf jaar, om zo nodig het programma bij te stellen of te stoppen met de screening als deze heel weinig gezondheidswinst oplevert. De Gezondheidsraad verwacht dat er na tien jaar voldoende gegevens zijn voor een complete evaluatie, inclusief een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA). Zo mogelijk wordt de KEA een analyse waarin verschillende behandelingen met elkaar worden vergeleken, dit omdat er

⁷ Sinds 2015 wordt de hieprikscreening ook uitgevoerd op Bonaire, St. Eustasius en Saba, omdat dat Nederlandse gemeenten zijn waar dezelfde rechten gelden als in Europees Nederland (zie hoofdstuk 3).

waarschijnlijk meer dan één behandeling beschikbaar komt binnen de evaluatieperiode.

De belangrijkste uitkomst die moet worden geëvalueerd volgens de Gezondheidsraad is:

1. Gezondheidswinst bij patiënten die met de hielprik worden opgespoord, uitgesplitst in SMA met verschillend aantal kopieën SMN2 (in vergelijking met patiënten die op basis van symptomen zijn ontdekt).

Andere evaluatievragen zijn:

2. Effectiviteit en timing start van behandeling bij vier (of meer) SMN2-kopieën.
3. Kosteneffectiviteit van screening op SMA in vergelijking met geen screening op SMA.

Dit kan tot onderzoeksvragen leiden als:

- Zijn de verbeteringen in motorische ontwikkeling blijvend?
- Is er blijvend en voldoende effect van de behandeling op alle aangedane spieren (motorische mijlpalen, ademhalingsspieren)?
- Wat is de kwaliteit van leven van de (vroeg) behandelde patiënten en hun ouders?
- Zijn er lange(re)termijneffecten (zowel positief als negatief) van de vroegopsporing en (vroeg) behandeling die nu nog onbekend zijn?

In aanvulling op en als nadere uitwerking van de vragen die de Gezondheidsraad stelt, kunnen de volgende vragen ook relevant zijn:

- Zijn er uitkomstmaten anders dan motorische mijlpalen die bijdragen tot een beter beeld van het effect van de behandeling?
- Hoeveel patiënten worden er geïdentificeerd bij wie niet duidelijk is wat het beste behandelprotocol is (vanaf vier SMN2-kopieën)?
- Wat is het optimale moment voor de start van de behandeling van kinderen met vier (of meer) SMN2-kopieën? Moet dat individueel worden bepaald?
- Zijn er naast klinische symptomen andere biomarkers bruikbaar om 'subklinische' activiteit van de ziekte in kaart te brengen?
- Wat is de winst van vroege behandeling met betrekking tot het behalen van grof motorische mijlpalen zoals rollen, zitten, staan, liggen, rennen (gestratificeerd voor verschillende SMN2-kopienummers)?
- Wat is de gezondheidswinst van vroege behandeling ten opzichte van symptomatische behandeling voor andere klinisch relevante symptomen (respiratoire en bulbair functies)?
- Zijn er (na vijf tot tien jaar) betere behandel mogelijkheden?
- Hoe is de follow-up-trouw (surveillance en/of behandeling)?

De Gezondheidsraad geeft aan dat zowel de wetenschappelijke literatuur moet worden bijgehouden om deze vragen te kunnen beantwoorden als dat de behandelde patiënten in Nederland gevolgd moeten worden omdat lokale verschillen in behandeling een verschil kunnen maken in de uitkomsten.

Benodigde data-verzameling

Om de hierboven geschetste evaluatie uit te kunnen voeren, dienen vanaf de start van de screening op SMA gegevens verzameld te worden. Zie hiervoor Bijlage 3.

Waar en door wie moeten deze gegevens worden vastgelegd?

- a. Gegevens over de hieprikscreening worden door het RIVM en de screeningslaboratoria vastgelegd in het LIMS en in Praeventis, die beide worden beheerd door het RIVM.
- b. Gegevens over diagnostiek en diagnose na verwijzing vanwege een afwijkende hiepriksuitslag worden door kinderartsen vastgelegd in Neorah, dat wordt beheerd door het RIVM.
- c. Gegevens over door de screening gemiste kinderen met SMA worden, na melding door de (kinder)neuroloog, door de medisch adviseurs van het RIVM vastgelegd in Neorah, conform een in de NHS afgesproken protocol.
- d. Gegevens over behandeling en effecten van behandeling worden door of onder verantwoordelijkheid van (kinder)neurologen vastgelegd in een *SMA-database* beheerd door het Expertisecentrum SMA.
- e. Gegevens over kwaliteit van leven worden door ouders (indien online een vragenlijst wordt ingevuld) en/of een onderzoeksassistent vastgelegd in een nieuw in te richten database of in de database genoemd bij d.
- f. Gegevens nodig voor een kosteneffectiviteitsanalyse dienen door de nader te bepalen onderzoeker verzameld te worden.

Voor punten d) en e) is toestemming van de ouders nodig. De behandelend (kinder)neuroloog dient deze toestemming te vragen. Gezien het kleine aantal kinderen met SMA per jaar zouden zelfs anonieme gegevens mogelijk toch herleidbaar kunnen zijn en dus onder de AVG (Algemene Verordening Gegevensbescherming) kunnen vallen. Het is daarom verstandig om in de toestemmingsverklaring ook op te nemen dat pseudonieme gegevens voor breder wetenschappelijk onderzoek (zoals de KEA bij f) mogen worden gebruikt.

In Nederland worden kinderen met SMA die medicamenteus worden behandeld nu al intensief gevolgd door het Expertisecentrum SMA en fabrikanten. Gegevens over de (effecten van) behandeling van kinderen opgespoord via de NHS kunnen daardoor wellicht onderdeel worden van een al bestaande infrastructuur/database die mogelijk op termijn vergelijking van symptomatische en presymptomatische behandeling mogelijk maakt. Een dergelijke vergelijking zal dan plaatsvinden op basis van het genotype (dat wil zeggen het aantal *SMN2*-kopieën) dat samenhangt met de ernst van de aandoening.

Nusinersen (Spinraza®) is voor een deel van de patiënten voorwaardelijk vergoed. Hier is een onderzoeksverplichting aan gekoppeld. Zie:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bewegingsapparaat/voorwaardelijke-toelating-nusinersen-spinraza> – hier staat ook welke data moeten worden verzameld. Ook gentherapie onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) heeft een voorwaardelijke toelating van de

EMA. Dat betekent dat er vanuit de EMA een eis is aan de fabrikant om data te verzamelen.

Zorginstituut Nederland (ZiN) heeft voor een deel dezelfde gegevens nodig voor evaluatie van het effect van behandeling, bijvoorbeeld voor de meest recent toegelaten behandeling met gentherapie onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®). RIVM-CvB en ZiN zijn al in gesprek met elkaar hoe daarin samen te gaan werken met het Expertisecentrum SMA, en mogelijk ook met Spierziekten Nederland en fabrikanten van behandelingen. ZiN heeft ook 'regie op registers' voor andere zeldzame ziekten. Mogelijk kan ook binnen Nederland eenzelfde systematiek (dezelfde KPI's) worden afgesproken voor SMA als voor andere zeldzame ziekten.

Daarnaast is het belangrijk om na te gaan hoe kan worden samengewerkt met registraties in andere landen, teneinde versnippering te voorkomen. Internationale samenwerking is bij relatief zeldzame aandoeningen als SMA extra belangrijk. Zo is er een European Reference Network voor neuromusculaire aandoeningen (ERN EURO-NMD). Bovendien is het wenselijk dat dergelijke registraties onafhankelijk zijn en blijven van (financiering door) farmaceutische bedrijven.

Met betrekking tot de kosteneffectiviteitsanalyse en registratie van gegevens is het goed om de mogelijkheden tot samenwerking te verkennen met een lopend project van de Universiteiten van Luik en Maastricht. In dat project is een review van KEA's van screening op SMA gedaan, is een vragenlijst opgesteld om kwaliteit van leven bij jonge kinderen te meten en zal een KEA van de screening op SMA in Wallonië worden uitgevoerd.

2.7 Conclusies

De belangrijkste conclusies ten aanzien van de aandachtspunten voor implementatie van screening op SMA die in voorgaande paragrafen zijn behandeld zijn:

- De huidige inrichting van het primair proces voldoet op hoofdlijnen.
- Er dient een Adviescommissie Neonatale Screening (ANS) voor SMA opgericht te worden vanuit de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK).
- Er is een definitie van de doelziekte van screening op SMA.
- Mits voldoende sensitief en specifiek, kan met één test worden volstaan in de screening, namelijk de bepaling van een homozygote deletie van exon 7 op het *SMN1*-gen. Validatie/verificatie van de te verwerven screeningstest voor deze bepaling zal daarover meer informatie geven.
- Een gecombineerde screeningstest voor SMA en SCID heeft de voorkeur boven twee losse testen, omdat dan met één gestandaardiseerde hoeveelheid bloed voor beide screenings kan worden volstaan (de hoeveelheid beschikbaar hielprikbloed is beperkt) en de uitvoering efficiënter en goedkoper is.
- Er lijken voldoende bruikbare screeningstesten op de markt en in ontwikkeling te zijn die implementeerbaar zijn in de NHS.

- Als in de implementatiefase dan wel tijdens de eerste periode van landelijke screening blijkt dat een screening op basis van alleen het vaststellen van een homozygote deletie van exon 7 op het *SMN1*-gen onvoldoende specifiek is, dient vervolgonderzoek met een andere testmethode ingericht te worden. Het gaat dan om bevestiging van de deletie in het *SMN1*-gen en het bepalen van het aantal *SMN2*-kopieën.
- De screeningsmethode dient in alle screeningslaboratoria geïmplementeerd te worden. Wat deze implementatie precies omvat, is afhankelijk van de uiteindelijke screeningsmethode.
- Voor de implementatie van de screeningsmethode is ook (restant hielprik)bloed van bekende SMA-patiënten nodig. Hiervoor is samenwerking nodig met het Expertisecentrum SMA om toestemming te vragen aan ouders voor dergelijk gebruik van bloed van hun kind. Voor een groot deel is dit al gedaan.
- Daarnaast is het goed om direct een proces in te richten waarin aan ouders van kinderen met een afwijkende screeningsuitslag voor SMA toestemming gevraagd gaat worden om het restant hielprikbloed van hun kind langer dan vijf jaar te mogen bewaren. Dit met het oog op de evaluatie van de screening en de eventuele latere optimalisatie van de screening en/of inzet van een andere screeningsmethode.
- De benodigde aanpassingen van de laboratoriuminrichting zijn afhankelijk van de uiteindelijke screeningsmethode.
- Kwaliteitsborging in de screeningslaboratoria met betrekking tot de SMA-screening moet worden ingericht.
- Het voorstel voor de verwijstermijn moet nader worden besproken met het Expertisecentrum SMA en met de medisch adviseurs van RIVM-DVP.
- De behandelprotocollen moeten door het Expertisecentrum SMA worden gecontroleerd op bruikbaarheid na een verwijzing vanuit de neonatale screening en moeten zo nodig worden aangepast.
- Nagegaan moet worden of, en zo ja door wie, actie moet worden ondernomen voor een groep patiënten die met de screening kan worden opgespoord waarvoor behandeling niet onder de huidige vergoedingsregeling valt.
- Indien er extra behandelmogelijkheden komen, dient gecontroleerd te worden of daardoor aanpassingen in de screening nodig zijn.
- Nagegaan moet worden of de capaciteit van alle benodigde expertises in het Expertisecentrum SMA voldoende is.
- Verschillende voorlichtingsmaterialen moeten worden aangepast in afstemming met het Expertisecentrum SMA en de patiëntenvereniging; aandachtspunten daarbij en bij deskundigheidsbevordering zijn geïdentificeerd.
- Deskundigheidsbevordering van huisartsen verdient extra aandacht.
- De informatiesystemen LIMS, Praeventis en Neorah dienen aangepast te worden. De betrokken (kinder)neurologen moeten toegang krijgen tot en geïnstrueerd worden in het werken met Neorah.
- De indicatorenset moet worden aangepast.
- Kortcyclische monitoring voor de eerste periode van screening op SMA moet worden ingericht.

- Eén of meer databases voor de verzameling van data ten behoeve van evaluatie van de screening op SMA na vijf en na tien jaar dienen (verder) ingericht te worden in afstemming met het Expertisecentrum SMA, met ZIN en internationale databases.
- Nagegaan moet worden of, in geval van een afwijkende uitslag, het RIVM de ouders (en eventueel de huisartsen) moet wijzen op de door VWS gevraagde evaluatie van de neonatale screening op SMA. De behandelend (kinder)neuroloog zal in elk geval toestemming moeten vragen aan ouders voor dataregistratie hiervoor.
- De (voorbereiding van de) implementatie van screening op SMA legt een flink beslag op de personele capaciteit van de betrokken organisaties.

3 Caribisch Nederland en de implementatie van SMA in de NHS

3.1 Inleiding

In Caribisch Nederland (Bonaire, St. Eustatius en Saba) wordt de hielprikscreening uitgevoerd sinds 2015. Op de drie eilanden samen worden jaarlijks circa 250 kinderen geboren. Er wordt op dezelfde aandoeningen gescreend als in Europees Nederland. Aangezien SMA een zeldzame ziekte is, met naar schatting een geboorteprevalentie van 1 op de 10:000 levend geboren, is de kans dat in Caribisch Nederland een kind met SMA geboren wordt erg klein. Dit zal neerkomen op 1 kind in de 40 jaar gemiddeld. Toch is het van belang voor de start van de screening op SMA te plannen wat voor beleid er gevolgd wordt in het geval van een afwijkende hielprikuitslag voor SMA bij een kind geboren in Caribisch Nederland, hoe dit kan worden gefinancierd en wat de impact op het gezin zal zijn.

3.2 Primair proces en toevoeging SMA

In de [Uitvoeringstoets Caribisch Nederland uit 2013](#) wordt de gewenste situatie voor de hielprikscreening per eiland beschreven; óók voor St. Maarten, omdat bijna alle geboortes van Saba en St Eustatius in het ziekenhuis van St. Maarten plaatsvinden. Deze informatie is met name relevant vanaf paragraaf 3.1.

Wanneer SMA wordt toegevoegd aan de hielprikscreening, zal het bestaande primair proces voor de screening op Caribisch Nederland niet veranderen, voor zover nu overzien kan worden. Ook voor SMA zal een protocol moeten worden uitgewerkt om binnen dit primair proces de diagnostiek, aansluiting op zorg en behandeling rond te krijgen. Tijdens driemaandelijke conference calls tussen het RIVM-CvB en contactpersonen op de eilanden worden lopende zaken gemonitord en geëvalueerd.

3.3 Diagnostiek en aansluiting op de zorg

De SMA-specialisten maken het beleid voor wanneer een kind in Caribisch Nederland een afwijkende hielprikuitslag heeft voor SMA op basis van het beleid opgesteld voor Europees Nederland. Zij moeten precies aangeven welk onderzoek er verder nog nodig is voor de bevestiging van de diagnose.

Wanneer een kind uit Caribisch Nederland een afwijkende hielprikuitslag heeft voor SMA, zal, net als voor andere aandoeningen in de hielprik, een medisch adviseur van RIVM-DVP regiokantoor West de verwijzing regelen via de huisarts en/of kinderarts op het betreffende eiland. Op Bonaire gaat de verwijzing rechtstreeks naar de kinderarts. Op Saba en St. Eustatius wordt zowel de arts op het eiland als de kinderarts in het ziekenhuis op St. Maarten gewaarschuwd.

Net als in Europees Nederland zal de huisarts of kinderarts contact hebben met een specialist vanuit het SMA Expertisecentrum in het UMCU. Het is van belang dat de kinderarts of huisarts een inschatting

kan geven van de status van het kind en de ouders. Op basis van deze inschatting zal de SMA expert een vervolgtraject opstellen. Er wordt in elk geval perifeer bloed afgenomen in een EDTA-buis en dit wordt opgestuurd naar het Expertisecentrum SMA in het UMCU voor diagnostiek.

Op het moment dat een kind in Caribisch Nederland is gediagnosticeerd met SMA, zal moeten worden gekeken naar het vervolgtraject en mogelijke behandeling. De SMA-specialisten vanuit het UMCU in Nederland zullen in overleg met de ouders en de huisarts/kinderarts in Caribisch Nederland besluiten tot behandeling over te gaan of niet. Hierbij is het advies van het Expertisecentrum bindend.

3.4 Behandeling

Als wordt besloten tot een vervolgtraject van een kind met SMA in Caribisch Nederland, zal het behandeling nodig hebben of zal het een surveillance-traject in gaan. De huidige behandeling met nusinersen (Spinraza®) moet intrathecaal (in het ruggenmerg) worden toegediend. Doordat de kans klein is dat dit middel nodig is in Caribisch Nederland, is het niet voorradig in het ziekenhuis op Bonaire en St. Maarten. Daarbij is het, vanwege de specifieke toedieningsweg, niet wenselijk om de behandeling in de ziekenhuizen in Caribisch Nederland uit te voeren. Mogelijk kan een ziekenhuis in Colombia hiervoor uitkomst bieden. Als dat niet haalbaar blijkt te zijn, zou de uiterste consequentie kunnen zijn dat een dergelijk kind naar Nederland zal moeten verhuizen. Wanneer een kind in het surveillancetraject terechtkomt, kunnen bezoeken worden uitgevoerd door een kinderarts in Caribisch Nederland die via een videoverbinding contact heeft met een SMA-expert vanuit het UMCU. Dit is een nieuwe handelswijze voor de NHS in Caribisch Nederland.

Het zou zo kunnen zijn dat een ander medicijn of nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de toedieningsweg (zie Bijlage 1) meer mogelijkheden bieden voor de behandeling van kinderen met SMA in Caribisch Nederland. Zo mag nu al het medicijn Risdiplam®, oraal toedienbaar, worden ingezet als behandeling voor type 1 SMA-patiënten wanneer nusinersen (Spinraza®) om medische redenen niet toegediend kan worden. Een pasgeborene met SMA type 1 in Caribisch Nederland zal onder deze groep vallen. Het is de vraag of dit medicijn standaard aanwezig kan zijn in Caribisch Nederland in het geval dat een dergelijke patiënt zich aandient. Dit zou een optie kunnen zijn indien de houdbaarheid van Risdiplam® lang genoeg is en er aan de bewaaromstandigheden in Caribisch Nederland kan worden voldaan. Of er kan mogelijk worden gebruikgemaakt van de 'luchtbrug' voor spoedmedicijnen.

3.5 Voorlichting, communicatie en deskundigheidsbevordering

Wat beschreven staat in paragraaf 2.5 (Voorlichting, communicatie en deskundigheidsbevordering) geldt ook voor Caribisch Nederland. Er zullen echter aanpassingen voor de specifieke situatie op de eilanden nodig zijn.

Voor Caribisch Nederland is een speciale folder Hielprikscreening in Caribisch Nederland ontwikkeld en in gebruik. Deze folder is voor

zwangeren en ouders van pasgeborenen op Bonaire, St. Eustatius en Saba, en bevat informatie in vier talen. Na de toevoeging van SMA zal in de folder worden vermeld dat met de hielprik onder andere wordt gescreend op de spierziekte SMA.

Contactpersonen op de eilanden zullen tijdens de driemaandelijke conference calls met RIVM-CvB worden geïnformeerd over het toevoegen van SMA aan de hielprikscreening. Indien er behoefte is aan specifieke deskundigheidsbevordering, kunnen de contactpersonen dat aangeven. Dit ligt niet erg voor de hand, gezien de zeer kleine kans op een pasgeborene met SMA in Caribisch Nederland.

3.6 Financiering

De ziektekostenverzekeraar op de eilanden moet op de hoogte worden gesteld van het behandelprotocol indien de diagnose SMA wordt gesteld bij een kind in Caribisch Nederland. Hierbij moet precies worden aangegeven welk onderzoek er nodig is voor de bevestiging van de diagnose, welke voorbereidingen van de behandeling nodig zijn en welke behandeling zelf nodig is.

De behandeling van SMA is dermate kostbaar dat het in omvangrijke mate beslag zal leggen op het ziektekostenbudget van Caribisch Nederland. Wanneer nieuwe behandeling(en) beschikbaar komen, kan dit effect hebben op de kosten.

4 Implementatie tijdslijnen

In dit hoofdstuk wordt aangegeven per wanneer de screening op SMA naar verwachting kan starten en wordt tevens de tijdslijn toegelicht.

4.1 Verwacht startmoment

De inzet is om een kwalitatief goede en betrouwbare screening op SMA spoedig toe te voegen aan de NHS. Dit zou per oktober 2022 kunnen plaatsvinden. Deze inschatting is gebaseerd op de kennis van nu en op ervaring met de (uitbreiding van de) NHS. Belangrijke voorwaarden hierbij zijn dat de voorkeursroute voor verwerving van een screeningsmethode voor SMA (zie hieronder) tijdig tot het gewenste resultaat leidt en dat de benodigde financiën beschikbaar zijn (zie hoofdstuk 5).

De verwachte startdatum valt binnen de periode van 2025 waartoe een [nieuwe, Europese alliantie van onder meer 19 patiëntenorganisaties recent heeft opgeroepen](#). De Nederlandse patiëntenvereniging Spierziekten Nederland en het Prinses Beatrix Spierfonds maken deel uit van deze Europese Alliantie.

4.2 Toelichting tijdslijn van de voorkeursroute

In hoofdstuk 2 en 3 is op hoofdlijnen aangegeven wat er allemaal moet worden geregeld en uitgezocht voordat SMA aan de NHS kan worden toegevoegd in Europees en Caribisch Nederland. In de implementatiefase wordt dit nader uitgewerkt en wordt een detailplanning gemaakt. In deze paragraaf zoomen we in op twee van de zaken die moeten worden geregeld en uitgezocht, omdat ze veel invloed hebben op de benodigde implementatietijd. Dat zijn de verwerving en de implementatie van de screeningsmethode.

De benodigde screeningsmethode is een DNA-techniek. Gebruik van DNA-techniek is voor de NHS relatief nieuw. Er is ervaring met vergelijkbare technieken opgedaan in de pilot screening op SCID. Naar verwachting wordt vanaf januari 2021 de screening op SCID landelijk uitgevoerd.

In paragraaf 2.2.3 is uiteengezet dat, mits voldoende sensitief en specifiek, met één test kan worden volstaan in de screening, namelijk de bepaling van een homozygote deletie van exon 7 op het *SMN1*-gen. Omdat, met de kennis van nu, de kans groot is dat een screeningstest kan worden verworven die voldoende sensitief en specifiek is, hebben we in de tijdslijn vooralsnog geen tijd ingeruimd voor de eventuele verwerving en implementatie van een tweede test, waarmee ook het aantal kopieën van het *SMN2*-gen kan worden bepaald. In paragraaf 2.2.4 is uiteengezet dat een gecombineerde testmethode voor de screening op SMA en SCID de voorkeur heeft boven twee losse testen, omdat dan met één gestandaardiseerde hoeveelheid bloed voor beide screenings kan worden volstaan (de hoeveelheid beschikbaar hielprikbloed is beperkt en er worden steeds meer aandoeningen aan de hielprik screening toegevoegd) en de uitvoering efficiënter en goedkoper is.

Om tijd te winnen, heeft het RIVM bij de publicatie van de aanbesteding van de screeningstest voor de landelijke screening op SCID, begin juni 2019, al geanticipeerd op mogelijke toevoeging van SMA aan de NHS. Uitbreiding van de bestaande overeenkomst naar een gecombineerde test voor screening op SCID én SMA is mogelijk als de gecombineerde testmethode voldoet aan de (kwaliteits)eisen conform het Programma van Eisen van de offerteaanvraag van het RIVM en als de contractonderhandelingen positief verlopen. Na uitbreiding van de bestaande overeenkomst start de implementatiefase van de screeningsmethode met een validatie/verificatie van de testprestaties door in principe het referentielaboratorium van de NHS. Bij gunstige resultaten volgt daarna de implementatie in alle screeningslaboratoria.

4.3 Toelichting tijdslijn bij een nieuwe aanbesteding

Als bovenstaande voorkeursroute niet tot het gewenste resultaat leidt, dan is een nieuwe aanbesteding nodig van de SMA-screeningsmethode. Naar verwachting start de screening op SMA in oktober 2023 als een nieuwe aanbesteding nodig blijkt om de screeningsmethode te verwerven.

Een nieuwe aanbesteding heeft vanwege wettelijke termijnen een langere doorlooptijd dan de hierboven beschreven voorkeursroute.

Daarnaast zal ook de implementatie langer duren. Het implementatietraject van een gecombineerde test voor screening op SMA en SCID van de partij waarvan nu de SCID-testmethode wordt afgenomen, is naar verwachting (veel) minder complex en tijdrovend dan het zou zijn met een test voor SMA van een andere leverancier. Dit omdat het testprincipe, de apparatuur, de werkwijze, de testoutput voor ICT en de leverancier al bekend zijn bij de screeningslaboratoria. De leverancier is bovendien al bekend met de NHS en de Nederlandse manier van werken. Daarnaast is deze methode doelmatig omdat er maar één gestandaardiseerde hoeveelheid bloed nodig is en het analistentijd scheelt (zie ook paragraaf 2.2.4).

Tot slot is de planning van de implementatie in het geval van een nieuwe aanbesteding onzekerder doordat op voorhand veel minder bekend is over de testmethode waarmee gewerkt gaat worden; het is dan immers (waarschijnlijk) een nieuwe test voor de NHS. De ervaring leert dat implementatie van een nieuwe methode (apparatuur en kits) meestal tot onverwachte bevindingen leidt. En het oplossen van die 'nieuwe' bevindingen kost tijd.

Of de uitkomst van een eventuele nieuwe aanbesteding een gecombineerde screeningstest voor SMA en SCID is, of een losse test voor SMA naast de huidige test voor SCID, heeft ook invloed op de implementatietijd (zie ook paragraaf 2.2.4).

4.4 Vergelijking tijdslijnen

Onder voorbehoud van politieke besluitvorming werkt het RIVM al aan de offerteaanvraag en aan het bijbehorend Programma van Eisen voor een gecombineerde screeningstest voor SMA en SCID van de huidige leverancier van de screeningstest voor SCID, en aan het voorbereiden van de implementatie van deze gecombineerde screeningstest. Het RIVM heeft contact gelegd met de leverancier om de mogelijkheden te

verkennen, zodat na besluitvorming door de staatssecretaris van VWS snel duidelijk kan worden of de leverancier een geschikte test kan leveren.

Parallel bereidt het RIVM ook een nieuwe aanbesteding voor, zodat direct op die route kan worden overgestapt als ergens in het traject met de huidige leverancier 'het stoplicht op rood springt'. De 'stoplichten' zijn de beoordeling van de offerte, de onderhandeling, een praktijktoets en de validatie/verificatie van de gecombineerde test. Hoe verder in het traject, hoe kleiner de kans dat een 'stoplicht' op rood gaat en dat wordt overgestapt op een nieuwe aanbesteding – maar ook hoe groter de gevolgen voor de invoeringstermijn van screening op SMA.

Tabel 2 Geschatte planning start SMA-screening bij een offertetraject naar aanleiding van een eerdere aanbesteding of bij een nieuwe aanbesteding.

	Offertetraject n.a.v. eerdere aanbesteding	Nieuwe aanbesteding
Start aankoop testmethode	September 2020	Nov/dec 2020 of lente 2021 afhankelijk van wanneer 'het stoplicht' op rood gaat
Start implementatie testmethode	Januari 2021	Najaar 2021
Start screening	Oktober 2022	Oktober 2023

4.5 Verkenning alternatieve opties voor versnelling

Voordat het RIVM besloot bovenstaande voorkeursroute uit te werken, heeft het alternatieve opties overwogen, zoals herprioritering of een aparte screening op SMA los van de NHS. Deze alternatieve opties bleken geen reële opties voor snellere invoering van screening op SMA.

Er is kritisch gekeken of herprioritering mogelijk was in de lopende uitbreiding van de NHS en/of andere trajecten gelieerd aan de NHS. Herprioritering bleek óf niet mogelijk óf het leverde geen tijdswinst op voor de invoering van screening op SMA.

Om alle opties tot snelle invoering van screening op SMA te onderzoeken is ook verkend of een aparte screening op SMA, los van het hielprik-screeningsprogramma, zou kunnen leiden tot snellere invoering. Dat is niet het geval. Allerlei zaken die nu al goed zijn geregeld in de NHS zouden dan (geheel of gedeeltelijk) opnieuw/apart ingericht moeten worden. Dat zou meer tijd (en meer geld) kosten dan inbedding van screening op SMA in een succesvol, goed ingericht screeningsprogramma met veel draagvlak en een hoge deelnamegraad. Inbedding van screening op SMA in de NHS levert bovendien voor pasgeborenen en ouders de volgende voordelen op:

- Kinderen met SMA kunnen kort na de geboorte worden opgespoord waardoor de behandeling vroeg kan beginnen om de grootst mogelijke gezondheidswinst te behalen.

- De juiste kinderen worden verwezen (zo min mogelijk kinderen naar het ziekenhuis verwijzen die niet ziek blijken te zijn en zo min mogelijk kinderen met SMA missen met de screening).
- Er is vanaf het begin landelijke screening op SMA, wat zorgt voor gelijke kansen in heel Nederland.
- Alle opeenvolgende stappen in de screening, en indien nodig de aansluitende opvang in het ziekenhuis, zijn in samenhang goed georganiseerd, zodat de belasting voor kinderen en ouders zo laag mogelijk blijft.
- De screening wordt gemonitord, zodat bijsturing kan plaatsvinden indien nodig;.
- De continuïteit van de screening (en behandeling) op SMA is gewaarborgd.

Als blijkt tijdens het implementatieproces dat er toch mogelijkheden ontstaan om SMA sneller aan de hieprikscreening toe te voegen, dan zullen die mogelijkheden uiteraard benut worden.

5 Kosten

5.1 Eenmalige implementatiekosten

Een groot deel van de eenmalige implementatiekosten betreft kosten voor het verwerven en implementeren van de screeningstest. In deze paragraaf wordt voorzichtigheidshalve uitgegaan van de veronderstelling dat sprake zal zijn van een andere test naast de huidige screeningstest voor SCID, in plaats van een gecombineerde screeningstest voor SMA en SCID (zie hoofdstuk 4), en ook van een andere leverancier. Met andere woorden: dat niet de eerder beschreven voorkeursroute gevolgd zal kunnen worden. De implementatiekosten zullen in dit scenario namelijk hoger zijn en voor een deel in een derde jaar vallen (zie paragraaf 4.4). In Tabel 3 zijn de voorbereidings- en implementatiekosten gemakshalve over twee jaar verdeeld. In het tarief voor de analyse in de laboratoria in de hielprikscreening zal overigens vanaf 1 januari 2021 al een component voor SMA worden opgenomen, van € 1 per hielprikkaart, vanwege de personele kosten die de laboratoria in dat jaar al verwachten te gaan maken voor SMA vanwege (voorbereiding van de) implementatie van de test.

Tabel 3 Eenmalige kosten voorbereidings- en implementatiefase (x1000).

Werkzaamheden	Nadere toelichting	Voorbereiding/ implementatie	Voorbereiding/ implementatie
Inrichten van		1^e jaar	2^e jaar
Landelijk programmamanagement	Programmacoördinatie, project- en werkgroepen	€ 268	€ 276
Primair proces	Inrichting primair proces	€ 7	€ 7
Organisatie en uitvoering	Inrichting organisatie en uitvoering	€ 1.129	€ 1.630
Voorlichting, communicatie en deskundigheids-bevordering	Ontwikkelen en aanpassen voorlichtings- en communicatiematerialen voor publiek & professionals	€ 40	€ 40
Kwaliteitsbeleid	Ontwikkelen kwaliteitseisen, inrichting referentiefunctie	€ 30	€ 30
Informatiehuishouding	Inrichten van ICT-processen en aanpassingen NHS-LIMS, Praeventis en Neorah	€ 120	€ 120
Monitoring en evaluatie	Uitbreiden monitor en inrichten kortcyclische monitor	€ 50	€ 50
Aanbestedingen	Inkoopactiviteiten, extra vergaderingen	€ 20	€ 20
Financiering	Inrichting financieringsstructuur	€ 0	€ 0
Kennis en innovatie	Werkbezoeken, signalering ontwikkelingen	€ 10	€ 10
Caribisch Nederland	Activiteiten t.b.v. CN	€ 0	€ 0
Totaal implementatie-budget		€ 1.674	€ 2.184

5.2 Structurele uitvoeringskosten

De hier gepresenteerde structurele uitvoeringskosten zijn een schatting, en zijn gebaseerd op aannames. De raming van de kosten is vaak gebaseerd op een inschatting van de benodigde capaciteit en van de ontwikkeling daarvan ten opzichte van de huidige capaciteit.

In deze paragraaf worden geen tarieven voorgesteld. De hoogte van de tarieven is voor een groot deel afhankelijk van de uitkomst van de aanbesteding van de test, c.q. de onderhandelingen met de huidige aanbieder van de screeningstest voor SCID (zie hoofdstuk 4). De werkelijke kosten worden deels pas na afloop van deze procedure bekend.

Het hielprikprogramma kent momenteel drie tarieven: voor de hielprikset, voor het uitvoeren van de hielprik, en voor de analyse in het laboratorium. Aangenomen wordt dat de eerste twee tarieven niet zullen wijzigen als gevolg van de toevoeging van SMA aan het hielprikprogramma.

De bekostiging vindt plaats via de zogenoemde $p \times q$ -methodiek. Een vooraf door het ministerie van VWS vastgesteld tarief voor de verrichtingen per deelnemende pasgeborene (p van *price*) wordt vermenigvuldigd met het aantal deelnemende pasgeborenen (q van *quantity*).

Voor het aantal pasgeborenen in de komende jaren wordt uitgegaan van de CBS-Statline van december 2019.

De deelnamegraad aan het hielprikprogramma is 99,3%. In 2022 start de screening naar verwachting in oktober (25% van het jaar).

2022: $176.340 * 0,993 = 175.106 * 0,25 = 43.776$

2023: $180.758 * 0,993 = 179.493$

2024: $184.930 * 0,993 = 183.636$

2025: $188.348 * 0,993 = 187.030$

De geraamde kosten bedragen, vooralsnog uitgaande van hetzelfde tarief voor de test in het laboratorium als die voor screening op SCID, dan als volgt:

2022: $43.776 * € 4,95 = € 216.700$

2023: $179.493 * € 4,95 = € 888.500$

2024: $183.636 * € 4,95 = € 909.000$

2025: $187.030 * € 4,95 = € 925.800$

Daarbovenop komen de jaarlijkse kosten die de laboratoria zelf maken aan personeel en materieel (in het tarief is vooralsnog € 1 per analyse/kind opgenomen), de structurele kosten voor ICT (aannee voorlopig € 120.000 voor LIMS, Praeventis en Neorah samen) en de structurele extra kosten voor RIVM-GZB, -DVP en -CvB.

Verwijzingen voor diagnostiek en behandeling vallen onder de reguliere zorg en worden gefinancierd vanuit de Zorgverzekeringswet. Naar verwachting zal sprake zijn van een toename van deze kosten, om twee redenen. Allereerst zullen kinderen met SMA eerder worden gevonden vanuit de hielprikscreening dan nu het geval is, en deels zullen zij ook eerder – en dus langer – worden behandeld of gevolgd. Ten tweede

zullen in de eerste jaren na invoering van de screening mogelijk extra kinderen worden opgespoord, doordat familieleden van de opgespoorde pasgeborene met SMA met (nog) geen of zeer milde symptomen (eerder) worden gediagnostiseerd en dus eerder en langer worden behandeld of gevolgd.

5.3 Kosten voor evaluatie

De staatssecretaris van VWS heeft het advies van de Gezondheidsraad dat de screening op SMA grondig moet worden geëvalueerd overgenomen (zie paragraaf 2.6.5).

De Gezondheidsraad beveelt aan een eerste (deel)evaluatie te doen na vijf jaar, om zo nodig het programma bij te stellen of te stoppen met de screening als deze heel weinig gezondheidswinst oplevert. De Gezondheidsraad verwacht dat er na tien jaar voldoende gegevens zijn voor een complete evaluatie, inclusief een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA).

Op dit moment is nog niet duidelijk wie de opdrachtgever voor een dergelijke evaluatie zal zijn, en evenmin wie de evaluatie zal gaan uitvoeren.

Duidelijk is wel dat financiële middelen voor de evaluatie nodig zullen zijn, na vijf jaar en na tien jaar, en ook voor (de voorbereiding van) het verzamelen van data gedurende deze periode die bij de evaluatie moeten worden gebruikt. Kosten voor het verzamelen van data zullen in elk geval door het Expertisecentrum SMA en mogelijk door het RIVM worden gemaakt.

In de implementatiefase werkt het RIVM samen met het Expertisecentrum SMA verder aan een raming van de kosten van (dataverzameling voor) de evaluatie zoals:

- extra onderzoeken bij de kinderen;
- aanpassen bestaande database, onderhoud en vulling daarvan;
- samenwerking met internationale databases.

6 Draagvlak

Er is een groot draagvlak voor neonatale screening op SMA omdat vroege opsporing van SMA, voor een deel van de patiënten nog voor de eerste openbaring van symptomen, tot de grootst mogelijke gezondheidswinst door de beschikbare behandeling leidt.⁸

Het draagvlak bij professionals en patiënten blijkt onder andere uit de grote betrokkenheid en inzet door deelname aan de expertbijeenkomst in januari 2019 (zie paragraaf 1.3), de stakeholdersbijeenkomst op 1 juli 2020 (zie hieronder) en deelname aan (telefonische) overleggen.

Het RIVM heeft de hoofdlijnen van deze uitvoeringstoets gepresenteerd in een stakeholdersbijeenkomst op 1 juli 2020. Opmerkingen die daar zijn gemaakt <https://www.pns.nl/documenten/verslag-stakeholdersbijeenkomst-sma>, zijn verwerkt in dit rapport. Er werd aandacht gevraagd voor:

- De juiste kwaliteitseisen aan de screeningstest(en);
- Samenwerking met internationale SMA-databases en ZiN ten behoeve van de evaluatie;
- Het beoogde kwalitatieve onderzoek in de evaluatie;
- Counseling van ouders van met name patiënten met vier (of meer) *SMN2*-kopieën en een goed behandelprotocol voor deze patiënten;
- dragerschap van ouders en counseling van familie van een opgespoorde SMA-patiënt, volgens de richtlijn '[Informereren van familieleden na het vaststellen van een erfelijke aandoening](#)'.

Het definitieve concept van de uitvoeringstoets inclusief het advies van RIVM-CvB aan het ministerie van VWS is in september 2020 voorgelegd aan de programmacommissie van de NHS (PNHS), de patiëntenvereniging Spierziekten Nederland en het Expertisecentrum SMA van het UMCU. Zij hebben schriftelijk gereageerd (zie Bijlagen 4, 5 en 6).

Spierziekten Nederland (Bijlage 4) en het Expertisecentrum SMA (Bijlage 5) geven beide aan verheugd te zijn dat SMA aan de hielprikscreening wordt toegevoegd. Beiden geven ook aan dat ze een kortere invoeringstermijn wensen, ook al waarderen ze de zorgvuldigheid van de voorgestelde implementatie. Spierziekten Nederland roept daarnaast op om de precieze evaluatie(vragen) voor screening op SMA verder af te stemmen met hen, het expertisecentrum en ZiN. Spierziekten Nederland en het Expertisecentrum SMA plaatsen een aantal inhoudelijke kanttekeningen en zijn beide bereid (verder) bij te dragen aan de invoering van screening op SMA.

⁸ Een deel van de professionals ziet liever nog dan neonatale screening, of naast neonatale screening, preconceptionele dragerschapsscreening. Ook de Gezondheidsraad adviseert om preconceptionele dragerschapsscreening te overwegen naast neonatale screening.

Ook de PNHS (Bijlage 6) erkent het belang van een spoedige uitbreiding van de hielprikscreening met SMA, en zij steunt de voorgestelde werkwijze die ervoor zorgt dat de kwaliteit van de neonatale hielprikscreening onveranderd hoog blijft. De afgelopen jaren heeft de PNHS gezien dat uitbreiding van de hielprikscreening heel wat voeten in aarde heeft en onverwachte uitdagingen met zich mee kan brengen. De PNHS vraagt aandacht voor het feit dat een relatief klein deel van de opgespoorde patiënten, namelijk die met vier kopieën van het *SMN2*-gen, niet meteen behandeld zouden gaan worden volgens de huidige protocollen en vergoedingsregeling, maar eerst in surveillance komen. Dit is een nieuw aspect voor de NHS en vraagt extra aandacht in het contact met deze ouders. Voorgesteld wordt om bij de evaluatie ouders te vragen hoe zij dit ervaren. Verder vraagt de PNHS aandacht voor langdurige toegankelijkheid van behandeling.

Het draagvlak bij het publiek voor de uitbreiding van de NHS met SMA is niet getoetst, dit omdat eerdere uitbreidingen goed werden ontvangen en er een onderzoek loopt naar het draagvlak voor en de beleving van (de uitbreiding van) de NHS (de PANDA-studie). Uit de vele media-aandacht voor SMA naar aanleiding van de (toename in) behandelmogelijkheden en de kosten daarvan blijkt wel dat er sprake is van betrokkenheid.

De verwachting is dat de uitbreiding van de NHS met SMA geen negatieve gevolgen zal hebben voor de deelname aan de screening. Deze verwachting is gebaseerd op het feit dat ook eerdere uitbreidingen van de hielprikscreening (de toevoeging van veertien aandoeningen in 2007, de toevoeging van CF in 2011, de toevoeging van alfa- en bèta-thalassemie in 2017 en de toevoeging van CPT1, PA en MMA in 2019) niet tot weerstand hebben geleid bij het publiek.

7 Kernpunten en advies

SMA (spinale musculaire atrofie) kan, met de kennis van nu, per oktober 2022 aan de neonatale hielprik screening (NHS) worden toegevoegd. Dan zullen kinderen met SMA kort na de geboorte worden opgespoord, waardoor behandeling vroeg kan starten en hiermee de grootst mogelijke gezondheidswinst kan worden verkregen. Hiermee zal Nederland naar verwachting een van de eerste of het eerste Europese land zijn met een landelijk neonataal screeningsprogramma voor SMA.

Randvoorwaarden zijn dat de voorkeursroute voor inkoop van een screeningsmethode voor SMA tijdig kan worden gerealiseerd, dat de benodigde financiën beschikbaar zijn en er geen onvoorziene knelpunten ontstaan. Indien blijkt dat screening op SMA sneller kan worden ingevoerd, zal dat uiteraard gedaan worden. Indien een nieuwe aanbesteding nodig is (dat is uiterlijk in het voorjaar van 2021 duidelijk) wordt SMA naar verwachting per oktober 2023 aan de NHS toegevoegd.

Toevoeging van SMA aan de NHS betekent dat screening op SMA zal zijn ingebed in een succesvol, goed ingericht programma met veel draagvlak en met een hoge deelnamegraad, waardoor screening voor langere termijn is geregeld. Daarbij zijn hoge kwaliteit en goede aansluiting op de zorg geborgd.

Zorgvuldige toevoeging van SMA aan het hielprikprogramma heeft voor de deelnemers aan de screening (pasgeborenen en ouders) als voordelen dat:

- Kinderen met SMA kort na de geboorte kunnen worden opgespoord waardoor de behandeling vroeg kan beginnen om de grootst mogelijke gezondheidswinst te behalen;
- De juiste kinderen worden verwezen (zo min mogelijk kinderen naar het ziekenhuis verwijzen die niet ziek blijken te zijn en zo min mogelijk kinderen met SMA missen met de screening);
- Er vanaf het begin landelijke screening op SMA is, wat zorgt voor gelijke kansen in heel Nederland;
- Alle opeenvolgende stappen in de screening, en indien nodig de aansluitende opvang in het ziekenhuis, in samenhang goed georganiseerd zijn, zodat de belasting voor kinderen en ouders zo laag mogelijk blijft;
- De screening wordt gemonitord, zodat bijsturing kan plaatsvinden indien nodig;
- De continuïteit van de screening (en behandeling) op SMA is gewaarborgd.

Belangrijke zaken die moeten worden opgepakt en geïmplementeerd zijn onder meer de hiernavolgende.

- Validatie/verificatie van de screeningsmethode en implementatie daarvan in de screeningslaboratoria.
- Afhankelijk van de prestatie van de verworven screeningstest voor het vaststellen van homozygote deletie van exon 7 in het *SMN1*-gen, het eventueel inrichten van een tweede

screeningstest voor het bevestigen van de deletie in het *SMN1*-gen en het bepalen van het aantal kopieën van het *SMN2*-gen.

- Aanpassing van de informatiesystemen LIMS, Praeventis en Neorah.
- Nagaan of het Expertisecentrum SMA behandelprotocollen heeft opgesteld gericht op kinderen die zijn opgespoord met screening, met speciale aandacht voor kinderen met vier (of eventueel meer) *SMN2*-kopieën omdat zij niet direct zullen worden behandeld. En met aandacht voor counseling van de betrokken gezinnen en families met het oog op dragerschap van de ouders en mogelijke (nog) asymptomatische gevallen volgens de [richtlijn 'Informereren van familieleden na het vaststellen van een erfelijke aandoening'](#).
- Het opstellen van een plan van aanpak voor de evaluatie, conform het advies van de Gezondheidsraad. Hierbij moet duidelijk worden wie de opdrachtgever voor de evaluatie wordt en hoe de financiering van (de dataverzameling voor) de evaluatie wordt geregeld.
- Het nader inrichten van een database om de benodigde gegevens voor evaluatie te registreren en daar waar mogelijk en nuttig in samenwerking/samenhang met bestaande (inter)nationale SMA-registraties en ZiN.
- Het opstellen van voorlichting en communicatie voorafgaand aan de screening en rondom de verwijzing, in afstemming tussen RIVM, het Expertisecentrum SMA en de patiëntenvereniging. Zowel voor Europees als Caribisch Nederland.
- Oprichting van een Adviescommissie Neonatale Screening (ANS) SMA door de NVK en inbedding van een nieuwe groep experts (SMA is de eerste spierziekte in de NHS) in de organisatiestructuur van de NHS.
- Het regelen van aansluiting op de zorg voor opgespoorde SMA-patiënten in Caribisch Nederland.
- Aandacht voor meer behandelmogelijkheden. Afhankelijk van voor welke SMA-patiënten precies nieuwe behandeling(en) worden toegelaten en vergoed, nagaan of aspecten van de screening op SMA daarop moeten worden aangepast.

In de implementatiefase zal worden getoetst of alle aspecten van de screening adequaat zijn geadresseerd, zoals dat ook voor de aandoeningen van de lopende uitbreiding van de NHS wordt gedaan.

De belangrijkste risico's voor een vlotte toevoeging van SMA aan de NHS zijn:

- Issues in de verwerving/aanbestedingsprocedure van de screeningstest en/of een suboptimale uitkomst daarvan;
- Als nieuwe behandelmogelijkheden zouden leiden tot aanpassing van de definitie van de doelziekte van screening op SMA en als daardoor aanpassing van inrichting van screeningsmethode nodig zou zijn en/of advisering door de Gezondheidsraad;
- Onvoldoende beschikbare capaciteit bij het Expertisecentrum SMA, de screeningslaboratoria en het RIVM.
- Opleving(en) van de coronapandemie.

De staatssecretaris van VWS heeft het RIVM gevraagd om in een uitvoeringstoets uit te zoeken welke aandachtspunten zich voordoen bij

de toevoeging van SMA aan de hieprikscreening en om een inschatting te geven op welke termijn het reëel is om SMA toe te voegen en hoe dit kan worden ingepast in de lopende uitbreiding van de hieprikscreening. In deze uitvoeringstoets komen deze zaken aan bod en zijn eveneens al zo veel mogelijk implementatie-aspecten opgenomen, teneinde tegemoet te komen aan de vraag van de staatssecretaris om naar de toevoeging van SMA aan de NHS toe te werken.

8 Dankwoord

Het voorliggende rapport had niet kunnen worden gerealiseerd zonder de hulp van velen.

Dit rapport is tot stand gekomen door overleg met een brede groep van betrokken experts en partijen die een actieve bijdrage willen leveren aan de toekomstige uitbreiding van de neonatale hielprikscreening met SMA.

We danken het Expertisecentrum SMA van het UMCU, de patiëntenvereniging Spierziekten Nederland, de deelnemers aan de expert- en stakeholdersbijeenkomst, het referentielaboratorium NHS, de ketenpartners in de verschillende schakels van het neonatale hielprikscreeningsprogramma en de leden van de Programmacommissie en Werkgroepen Neonatale Hielprikscreening. Hun betrokkenheid, kritisch meedenken en inhoudelijke bijdragen in de verschillende discussies zijn bepalend geweest voor de inhoud van het rapport.

Wij bedanken het ministerie van VWS voor het gegeven vertrouwen en de betrokkenheid bij deze opdracht.

Onze collega's van het RIVM (Hennie Hodemaekers, Dominique de Haan-da Costa, Pim Vergeer, Lucia van de Kuil, Barbara Hoebee, Eugène Dekkers, Erika Buitenhuis, Mandy Jansen en Gerre Vermeulen) willen wij bedanken voor het meedenken en/of meelesen en becommentariëren van concepten van (delen van) dit rapport. Marijke de Vries en Annemieke van der Waal van ZiN, Kitty van der Ploeg van TNO en Michaël Hiligsmann van Maastricht Universiteit danken we voor het becommentariëren van concept paragraaf 2.6.5 en Bijlage 3. Last but not least: dank voor de ondersteuners van het hielprikteam bij RIVM-CvB (Suzan van de Hoef, Gerda Ammerlaan en Marike Tigelaar) voor allerhande organisatorische en hand-en-span-diensten ten behoeve van de totstandkoming van dit rapport.

Namens de auteurs,

Marie-Louise Heijnen, coördinator NHS, RIVM-CvB
Marleen Jansen, wetenschappelijk medewerker, RIVM-GZB
Ankie van Gorp, projectleider screeningsmethoden uitbreiding NHS, RIVM-CvB
Dorien Hillen, programmamedewerker NHS, RIVM-CvB
Ellen Elsinghorst, communicatieadviseur uitbreiding NHS, RIVM-CvB
Anne Klein, financieel adviseur, RIVM-CvB

9 Afkortingen

Lijst met algemene afkortingen

ANS	Adviescommissie Neonatale Hielprikscreening
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
BRP	Basis Registratie Personen
CE-IVD	Certificering In Vitro Diagnostics
CMAP	Compound muscle action potential
CN	Caribisch Nederland
ddPCR	digital droplet Polymerase Chain Reaction
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EMA	European Medicines Agency
EMG	Elektromyogram
ERN	European Reference Network
FDA	Food and Drug Administration
GR	Gezondheidsraad
HbP	Hemoglobinopathieën
KEA	Kosteneffectiviteitsanalyse
KPI	Kritieke Prestatie Indicator
LIMS	Laboratorium Informatie Management Systeem
mCOP-PCR	modified Competitive Oligonucleotide Priming Polymerase Chain Reaction
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MZ	Metabole Ziekten
NHS	Neonatale HielprikScreening
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVvN	Nederlandse Vereniging voor Neurologie
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNHS	Programmacommissie Neonatale HielprikScreening
qPCR	kwantitatieve Polymerase Chain Reaction
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RIVM-CvB	Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM
RIVM-DVP	Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's van het RIVM
RIVM-GZB	Centrum Gezondheidsbescherming van het RIVM
RIVM-MA	Medisch adviseur van het RIVM
SEH	Spoed Eisende Hulp
SMN	Spinal Motor Neuron
UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WVDNHS	Werkgroep Voorlichting en Deskundigheidsbevordering Neonatale HielprikScreening
ZiN	Zorginstituut Nederland

Lijst met afkortingen van aandoeningen

AGS	Adrenogenaal Syndroom
ALD	X-gebonden adrenoleukodystrofie
BKT	Bèta-ketothiolase deficiëntie
CACT	Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie
CF	Cystic Fibrosis
CH	Congenitale Hypothyroïdie
CPT1	Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1
CPT2	Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 2
GALK	Galactokinase deficiëntie
GAMT	Guanidinoacetaat methyltransferase deficiëntie
MMA	Methylmalon acidemie
MPS I	Mucopolysaccharidosis type 1
OCTN2	Organische cation transporter 2 deficiëntie
PA	Propion acidemie
SCID	Severe combined immune deficiency
SMA	Spinale musculaire atrofie
TM	Bèta-thalassemie major

Bijlage 1. Behandeling van SMA

De Gezondheidsraad over behandeling van SMA

Kinderen met nul *SMN2*-kopieën of één *SMN2*-kopie worden vaak met ernstige spierzwakte geboren; bij hen zijn de effecten van behandeling met nusinersen (Spinraza®) zeer beperkt (maar mogelijk met genterapie groter). De uitslag van de hielprik kan een diagnose bieden, als die niet eerder gesteld is.

Kinderen met een *SMN1*-deletie en twee *SMN2*-kopieën zullen in veel gevallen nog geen symptomen hebben ontwikkeld bij opsporing via de NHS. De ouders van deze kinderen moeten worden gecounseld over de resultaten van behandeling met nusinersen (Spinraza®) voor deze kinderen: er is zeker effect, maar de kans is groot dat het kind desondanks een ernstige verlamingsziekte zal ontwikkelen. Ouders kunnen dan een weloverwogen keuze maken over het inzetten van de behandeling. Als de ouders besluiten om te behandelen, moet daar zo snel mogelijk mee worden begonnen.

Kinderen met een *SMN1*-deletie en drie *SMN2*-kopieën zullen in de regel bij opsporing via de NHS ook nog geen symptomen hebben en kunnen voordeel hebben van de screening en de direct daarop volgende behandeling.

De ouders van kinderen met een *SMN1*-deletie en met vier *SMN2*-kopieën dienen ook geïnformeerd te worden. Wel is het nu nog onduidelijk of en wanneer voor deze kinderen behandeling nodig is, maar een substantieel deel van hen zal naar verwachting in de kindertijd spierzwakte ontwikkelen. Deze kinderen moeten zorgvuldig worden gevolgd in hun motorische ontwikkeling, waarbij behandeling start zodra de motorische ontwikkeling achterblijft of achteruit gaat. Kinderen die zonder symptomen de volwassenheid bereiken zullen mogelijke later symptomen ontwikkelen (SMA type IV), en dit kan worden aangetekend in hun medisch dossier, zodat klachten kunnen worden herkend.

In september 2020 is er één toegelaten behandeling (markttoelating in Europa sinds juni 2017) die vergoed wordt: Nusinersen (Spinraza®) (vergoeding sinds augustus 2018). Nusinersen (Spinraza®) stimuleert de aanmaak van SMN-eiwit met de volledige lengte door het *SMN2*-gen. Nusinersen (Spinraza®) wordt intrathecaal (via ruggenprik) toegediend: zesmaal in het eerste jaar en daarna driemaal per jaar. Nusinersen (Spinraza®) is geregistreerd voor de behandeling van 5q SMA. De vergoedingsregeling is beperkter omdat er niet voor alle SMA-patiënten bewijs van effectiviteit van behandeling met nusinersen (Spinraza®) is. Daardoor valt een groep patiënten die met de screening opgespoord kan worden niet onder de huidige vergoedingsregeling. Dit betreft patiënten met vier *SMN2*-kopieën en geen symptomen voor de leeftijd van 20 maanden.

Daarnaast is risdiplam (Evrysdi®) ontwikkeld, dat een vergelijkbare werking heeft als nusinersen (Spinraza®) maar dat oraal kan worden toegediend. In augustus 2020 is risdiplam (Evrysdi®) toegelaten tot de

Amerikaanse markt door de FDA. In januari 2020 is een aanvraag voor toelating op de Europese markt ingediend bij de EMA. De aanvraag wordt versneld beoordeeld; een uitspraak wordt op afzienbare termijn verwacht.

Ook het experimentele middel branaplam is bedoeld voor orale toediening en richt zich op verbetering van het effect van het *SMN2*-eiwit. Dit middel is in fase 1 van humane studies.

In september 2020 is genterapie, onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) sinds enkele maanden voorwaardelijk toegelaten tot de Europese markt, maar er is nog geen vergoedingsregeling. Zorginstituut Nederland gaat de beoordeling voor de vergoeding uitvoeren. Bij genterapie wordt het *SMN1*-gen opnieuw ingebracht via een éénmalige (perifere) infusie.

Genterapie (en naar verwachting ook risdiplam (Evrysdi®) indien dat wordt toegelaten tot de markt) wordt in Nederland vanwege de hoge kosten niet direct vergoed, maar komt in de zogenaamde 'pakketsluit'. Dat betekent dat het Zorginstituut Nederland opdracht krijgt de kosteneffectiviteit van het (gebruik van het) middel te toetsen. Er volgen na het uitkomen van het rapport van ZiN waarschijnlijk prijsonderhandelingen met als doel de zorgkosten beheersbaar te houden.

Bijlage 2. Belangrijke elementen van het informatieblad voor ouders

- Wat houdt het vervolgonderzoek bij het Expertisecentrum SMA in?
- Hoe ziet de behandeling van SMA eruit?
- Wat zijn de kosten van de behandeling? (De behandeling met nusinersen (Spinraza®) wordt vergoed vanuit de basisverzekering. Goed om dit te benoemen, vanwege de inzamelingsacties voor gentherapie voor kinderen met SMA die veel in de publiciteit waren.)
- SMA is een ziekte die nog maar kort kan worden behandeld. Daardoor is nog niet alles bekend over het effect van de behandeling op de lange termijn.
- Er wordt op dit moment veel onderzoek gedaan naar hoe SMA het beste kan worden behandeld. In de (nabije) toekomst komen (mogelijk) nieuwe behandelingen beschikbaar.
- Wat als een kind vier of meer kopieën van het *SMN2*-gen heeft, maar geen klachten heeft?
- De kans op een fout-positieve uitslag.
- Hoe zit het met de erfelijkheid van SMA?
- Hoe vaak komt SMA voor?

Bijlage 3. Benodigde data-verzameling voor evaluatie van neonatale screening op SMA

Om de in paragraaf 2.6.5 beschreven evaluatie uit te kunnen voeren, moeten vanaf de start van de screening op SMA onderstaande gegevens worden verzameld.

Te verzamelen gegevens t.a.v. de screening

- Hoeveel kinderen zijn er gescreend?
- Type hielprik (1^e hielprik, herhaalde 1^e hielprik, 2^e hielprik of herhaalde 2^e hielprik).
- Wat zijn de screeningsuitslagen?
- Hoeveel kinderen zijn er verwezen met een verdenking op SMA?
- Op welke leeftijd is de hielprik uitgevoerd?
- Hoeveel tijd zat er tussen afname hielprik en screeningsuitslag en verwijzing?
- Op welke leeftijd werden kinderen verwezen?

Deze gegevens worden verzameld in Praeventis en vormen ook onderdeel van de jaarlijkse monitor NHS (zie paragraaf 2.5 en 2.6.3).

Te verzamelen gegevens t.a.v. de diagnostiek en diagnose

- Hoeveel tijd zat er tussen screeningsuitslag en 1^e (fysieke) afspraak tussen kind en (kinder)neuroloog?
- Uitslagen diagnostische test(en).
- Op welke leeftijd is de diagnose gesteld?
- Was SMA-classificatie (SMA-type) mogelijk?
- Hoe vaak komen de verschillende aantallen *SMN2*-kopieën voor?
- Hoe vaak is een kind gemist met de screening? Wat was hiervan de oorzaak?
- Wat zijn de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en detectiecijfer van de screening?

Deze gegevens worden verzameld in Neorah en vormen ook onderdeel van de jaarlijkse monitor NHS (zie paragraaf 2.5 en 2.6.3).

Te verzamelen gegevens t.a.v. de effecten van behandeling

Analyse van motorische functies van behandelde kinderen vindt nu reeds plaats volgens het volgende schema:

- motorische functie bij diagnose, na 2, 6, 10, 14, 20, 24 maanden en daarna elke 6 maanden;
- respiratoire functie bij diagnose, na 2, 6, 10, 14, 20, 24 maanden en elke 6 maanden daaropvolgend;
- bulbair functie (sliktest) bij diagnose, na 2, 6, 10, 14, 20, 24 maanden en elke 6 maanden daaropvolgend.

Te verzamelen gegevens t.a.v. kwaliteit van leven, bijvoorbeeld:

- **PedsQL** bij diagnose, na 2, 6, 10, 14, 20, 24 maanden en daarna elke 6 maanden.

- **SF-36**⁹ bij diagnose, na 2, 6, 10, 14, 20, 24 maanden en daarna elke 6 maanden.
- Kwalitatief onderzoek naar de impact van een genetische aandoening opgespoord met de hielprik op ouders en op eventueel eerder geborene broertjes en zusjes. Kwaliteit van leven van de ouders kan ook worden gemeten met bijvoorbeeld EQ-5D.

Te verzamelen aanvullende gegevens t.a.v. de effectiviteit van de behandeling en de start behandeling bij kinderen met vier SMN2-kopieën

De vraag die hierbij centraal staat is: welke biomarkers zijn bruikbaar om 'subklinische' activiteit in de ziekte in kaart te brengen?

- Biomarkeronderzoek: EMG (elektromyogram) technieken, waaronder CMAP (Compound muscle action potential) scan.
- Biomarkeronderzoek: SMN-eiwit voor en na behandeling in volbloed (NB: met name relevant voor therapieën met systemisch effect, zoals risdiplam (Evrysdi®) en nusinersen (Spinraza®)).
- Biomarkeronderzoek: MRI (magnetic resonance imaging) technieken, waaronder vervetting van bovenbeenspieren en DTI (Diffusion Tensor Imaging).

Aanvullend te verzamelen gegevens t.b.v. kosteneffectiviteitsanalyse (zo veel mogelijk op basis van data maar soms zal een inschatting/expert opinie nodig zijn)

- Kosten specifiek voor SMA van (herhaalde) 1^e hielprik, 2^e hielprik, herhaalde 2^e hielprik.
- Kosten van de test en de uitvoering van de test.
- Kosten voor de doorverwijzing.
- Kosten van diagnostiek in de situatie met en zonder screening.
- Kosten van behandeling, van ondersteunende zorg zoals fysiotherapie, klinisch geneticus en klinisch psycholoog, in de situatie met en zonder screening (voor diagnose en na diagnose) gedurende de rest van het leven.
- Kosten van surveillance (van kinderen die niet direct worden behandeld).
- Inschatting van te verwachten productiviteitsverlies in het arbeidsproces van SMA-patiënten en hun ouders, in de situatie met en zonder screening.
- (Inschatting van) het aantal kinderen met SMA dat vroeg wordt ontdekt zonder screening.
- Inschatting van de overleving bij vroege en late ontdekking van de ziekte.

⁹ In de implementatiefase nagaan of deze vragenlijst wel bruikbaar is (voor ouders van) kleine kinderen.

Bijlage 4. Reactie van patiëntenvereniging Spierziekten Nederland op de uitvoeringstoets en het advies van RIVM-CvB



RIVM
t.a.v. mevrouw Eugènie Dekkers
programmamanager (uitbreiding) NHS
Postbus 1
3720 BA Bilthoven

Datum 21 september 2020 Kenmerk 30/MT/RdH/GB Bijlagen -
Onderwerp Reactie Spierziekten Nederland op de Uitvoeringstoets Toevoeging SMA aan de NHS

Geachte mevrouw Dekkers,

Dank dat u ons in de gelegenheid stelt te reageren op de 'Uitvoeringstoets toevoeging SMA aan de NHS'.

Vereniging Spierziekten Nederland behartigt de belangen van mensen met een spierziekte, waaronder de spierziekte SMA. SMA heeft een enorme impact op kinderen, hun ouders en hun omgeving. Gelukkig is er inmiddels een behandeling beschikbaar en zijn er hoogst waarschijnlijk voor eind 2021 nog twee nieuwe behandelopties op de markt. Hoe eerder de ziekte wordt opgespoord en hoe eerder er dus behandeld kan worden, des te groter is de kans dat onnodige, blijvende schade kan worden voorkomen.

We zijn daarom ontzettend blij met de toevoeging van SMA aan de neonatale hielprikscreening. Tegelijkertijd hebben we onze zorgen over een aantal onderdelen uit de uitvoeringstoets.

Tijdpad en urgentie

In de uitvoeringstoets staat aangegeven dat de verwachte startdatum van de screening oktober 2022 (of mogelijk zelfs 2023 als er een aanbesteding moet plaatsvinden) is.

Met de kennis dat er elk jaar 15 a 20 kinderen worden geboren met SMA, leert een simpele rekensom dat tot aan de startdatum van de screening *tientallen* kinderen met SMA zullen worden geboren, zónder dat de diagnose snel wordt gesteld. Zodra de ziekte zich openbaart zijn er meestal al ernstige klachten, zoals spierzwakte en problemen met de ademhaling, die kunnen leiden tot verlamming of overlijden. Onnodige, niet herstelbare schade, die voorkomen kan worden wanneer de ziekte eerder wordt opgespoord en er tijdig behandeld wordt.

Wij waarderen de zorgvuldigheid waarmee het traject van de toevoeging van SMA wordt uitgevoerd. Echter: deze zorgvuldigheid mag niet ten koste



gaan van de snelheid van invoering. Er spreekt voor ons uit de toets geen gevoel van urgentie. Wij kunnen deze tijdrovende procedure met geen mogelijkheid uitleggen aan (toekomstige) ouders. Het moet daarom echt veel sneller.

Implementatiefase

Er is al veel voorbereidend werk verricht en bovendien is het een uitbreiding op de al goed gestructureerde neonatale hielprikscreening. Betrokken partners als het SMA-expertisecentrum geven aan dat zij de benodigde protocollen snel gereed kunnen hebben. We nemen aan dat ook andere partijen bereid zijn zich tot het uiterste in te spannen om de procedure te bespoedigen.

Testmethode diagnostiek

De uitvoeringstoets geeft aan dat er een voorkeur is om als testmethode te kiezen voor een gecombineerde test met SCID (landelijk ingevoerd vanaf januari 2021). Deze gecombineerde test is nog in ontwikkeling. Inmiddels zijn er al betrouwbare SMA-screeningstesten commercieel beschikbaar en wordt er op dit moment in een aantal Europese landen ervaring opgedaan tijdens pilottrajecten voor SMA-screening. Spierziekten Nederland wil benadrukken dat de uiteindelijke keuze voor een testmethode geen uitstel voor de startdatum van de SMA-screening mag betekenen.

2025 geen uitgangspunt

In paragraaf 4.1 van de uitvoeringstoets wordt gesteld dat de verwachte startdatum oktober 2022 zal zijn en dat deze ruim binnen de periode van 2025 valt, waartoe de Europese Alliantie heeft opgeroepen. Echter: de termijn van 2025 is duidelijk van toepassing op andere landen (b.v. in Oost-Europa), waar nog geen screeningsprogramma's lopen en zelfs de voorbereidingen nog moeten starten. Wij stellen voor deze opmerking uit de uitvoeringstoets te schrappen omdat deze niet van toepassing is op de Nederlandse situatie.

Behandeling

In de uitvoeringstoets is beschreven dat op dit moment behandeling met Spinraza beschikbaar is en dat daar binnen korte tijd naar verwachting twee behandelingen (Zolgensma en Risdiplam) bijkomen. De ontwikkelingen op medicijngebied gaan razendsnel. Spierziekten Nederland vraagt zich af of er tijdens de implementatiefase voldoende wordt geanticipeerd op de diverse medicijnontwikkelingen die gaande zijn.

Evaluatie

De uitvoeringstoets meldt dat de Gezondheidsraad heeft geadviseerd na 5 en 10 jaar een evaluatie uit te voeren om te bepalen welke gezondheidswinst deze screening oplevert. Er wordt o.a. gesproken over het bepalen van de effectiviteit van behandeling, kosteneffectiviteit en het effect op de kwaliteit van leven. Veel van deze gegevens worden al verzameld binnen het voorwaardelijke toelatingstraject (VT-traject) van



Spinraza. Kosteneffectiviteit zal heel lastig zijn aangezien we te maken hebben met zeer dure geneesmiddelen. Mogelijk zullen de aantallen patiënten te klein zijn om een betrouwbaar inzicht te geven. Het lijkt erop dat voor de evaluatie van de toevoeging van SMA aan de NHS overlap of zelfs verwisseling is met de evaluatie van de effecten bij Spinraza.

Spierziekten Nederland vindt het belangrijk dat de evaluatie de relevante vragen bevat om de gezondheidswinst van de SMA-screening te meten. We adviseren dan ook de evaluatievragen - in nauwe samenwerking met het SMA-expertisecentrum en Spierziekten Nederland - te herzien. Daarbij willen we pleiten voor beschikbaarheid van structurele financiële middelen voor het SMA-expertisecentrum om dit soort evaluaties en registers te bekostigen, om te voorkomen dat dit ten koste gaat van de reguliere patiëntenzorg.

Samenwerking en afstemming

Het moge duidelijk zijn dat verschillende trajecten zoals vergoedingsprocedures (ZIN/VWS), regie op registers (ZIN), dure (wees)geneesmiddelen dossiers en hielprikscreening (RIVM) aan elkaar verbonden zijn. Voor een deel zijn dezelfde gegevens nodig voor verschillende partijen. Samenwerking en afstemming is daarom essentieel om trajecten zo snel en effectief mogelijk te laten verlopen.

Aansluiting op de zorg

Uit de hielprikscreening kan ook een groep kinderen naar voren komen waarvoor op dit moment geen behandeling vergoed wordt. Het gaat hier om een zeer kleine groep patiënten met 4 of meer SMN2-kopieën in een leeftijd tot 9,5 jaar waarvoor een behandeling niet binnen de huidige vergoedingsregeling voor Spinraza valt.

Spierziekten Nederland zal voor deze kinderen aandacht vragen bij het Ministerie van VWS, zodat ook voor deze kinderen een oplossing wordt gevonden. Als arts en ouders besluiten dat er behandelbehoefte is, moet deze ook ingezet kunnen worden.

Daarnaast zijn er de kinderen met geen of één SMN2-kopie die bij de geboorte al ernstig zijn aangedaan. Spierziekten Nederland vindt dat de beslissing rondom behandeling van deze kinderen een zaak tussen de arts en patiënt (in dit geval ouder) is. Deze beslissing hoort dan ook in de behandelkamer te worden genomen en niet volledig vastgelegd te zijn in procedures. Afhankelijk van nieuwe ontwikkelingen op medicijngebied kan het perspectief namelijk snel veranderen.

Doelziekte definitie

De definitie van de doelziekte is als volgt: 'Screening richt zich op alle gevallen van SMA, veroorzaakt door veranderingen in het SMN1-gen die leiden tot functieverlies en daarmee tot een tekort aan full-length en functionerend SMN-eiwit, in een context van vier of minder kopieën van het SMN2-gen.' In deze definitie vinden we het woord 'functieverlies'



niet goed gekozen en daarmee niet helder, aangezien dit woord normaliter gebruikt wordt met betrekking tot de ziektesymptomen.

Spierziekten Nederland blijft graag nauw betrokken bij de SMA-toevoeging aan de neonatale hieprikscreening. We zien uit naar een verdere samenwerking in de toekomst.

Met vriendelijke groet,

Drs. M.F.Th. Timmen, directeur

Spierziekten Nederland
Lt.gen. Van Heutszlaan 6
3743 JN Baarn

Tel: 035-5480480
Fax: 035-5480499
mail@spierziekten.nl

www.spierziekten.nl
ING NL77INBG0001422400

blad 69 / 77

Bijlage 5. Reactie van het Expertisecentrum SMA van het UMCU op de uitvoeringstoets en het advies van RIVM-CvB



Mw. dr. E. Dekkers
Programmamanager uitbreiding hielprikscreening
Centrum voor Bevolkingsonderzoek
RIVM
Postbus 1
3720 BA Bilthoven

Referentie LvdP/ar/2020-11
Betreft Reactie op RIVM rapport 2020-0105 (Uitvoeringstoets toevoeging Spinale Musculaire Atrofie aan de neonatale hielprikscreening)
Datum 21-09-2020

Divisie Hersenen

Afdeling Neurologie

Prof.dr. W.L. van der Pol
Hoogleraar Kinderspierzichten

Geachte mevrouw Dekkers,

Met belangstelling hebben wij kennisgenomen van het concept document 'Uitvoeringstoets toevoeging Spinale Musculaire Atrofie aan de neonatale hielprikscreening'.

Samengevat is het team van het SMA expertise centrum enerzijds verheugd over het feit dat SMA in de hielprikscreening zal worden opgenomen, maar anderzijds teleurgesteld over de termijn (eind 2022-2023) die het RIVM daarvoor nodig denkt te hebben. Met begrip voor noodzakelijke procedures vinden wij dat deze termijn geen recht doet aan de ernst van SMA, het beperkte 'window of opportunity' voor behandeling en meer in het algemeen de urgentie om de hielprikscreening in Nederland te verwezenlijken.

Wij zijn blij dat de auteurs duidelijk aangeven dat het SMA expertisecentrum inzake personeel en financiële middelen in staat moet worden gesteld om de behandelingen en follow-up die het gevolg zullen zijn van de invoering van de hielprikscreening voor de langere termijn op zich te nemen.

Deze reactie van het SMA expertise centrum begint met enkele alinea's om de context te schetsen; daarna volgt specifiek commentaar op de conclusies het rapport.

Visiting address:
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Postal address:
Huispostnummer F02.230
Postbus 85500
3584 CX Utrecht

Context

Spinale musculaire atrofie (SMA) is een relatief veel voorkomende zeldzame erfelijke ziekte. Op basis van epidemiologische gegevens, waarbij wordt uitgegaan van één nieuw geval per 6000 tot 10000 geboortes, is de schatting dat er in Nederland ieder jaar tenminste 15 kinderen met deze spierziekte worden geboren.

Daarmee is SMA een ziekte met een vergelijkbare getalsmatige impact als taaislijmziekte (cystic fibrosis) (zie ter vergelijking pagina 9 van de uitvoeringstoets). We willen hierbij benadrukken dat SMA dus veel vaker voorkomt dan een groot aantal andere aandoeningen die nu ook in de hielprikscreening worden opgenomen.

SMA is een zeer ernstige, vaak zelfs dodelijke aandoening, die vrijwel zonder uitzondering op de (vroeg) kinderleeftijd begint. In de helft van de gevallen zijn de eerste symptomen zichtbaar in de eerste 6 maanden van het leven. Dit betekent overigens niet dat altijd meteen diagnose SMA wordt gesteld. Deze kinderen hebben SMA type 1 en worden zonder behandeling gemiddeld 6-8 maanden oud. De andere helft van de kinderen (SMA type 2: kinderen die leren zitten maar niet leren lopen; SMA type 3: kinderen die leren lopen maar dit vermogen vaak al voor de volwassen leeftijd verliezen) wordt vrijwel altijd volwassen en heeft soms zelfs een normale levensverwachting, maar zal te maken krijgen met zeer ernstige beperkingen, het verlies van verworven motorische vaardigheden en frequent ziekenhuisbezoek voor opnames op de intensive care bij luchtweginfecties, operaties aan de wervelkolom en het gebruik van ademhalingsapparatuur. De gevolgen van een diagnose SMA worden ook door ouders en broertjes/zusjes gevoeld; de gezinsbelasting is vaak hoog, met een groot effect heeft op de kwaliteit van leven en deelname aan sociale en professionele activiteiten. Het is niet overdreven te stellen dat alle gezinsleden door de ziekte worden geraakt.

Drie medicijnen

SMA is een van de eerste genetische aandoeningen waarvoor genetische therapieën zijn ontwikkeld. Het is opmerkelijk dat in een tijdsbestek van enkele jaren tenminste drie van deze middelen op de markt zijn gekomen of zullen komen. Ten tijde van dit schrijven zijn twee van deze geneesmiddelen (Nusinersen en Zolgensma) door de EMA toegelaten op de Europese markt. Voor Nusinersen (dat door middel van een ruggenprik herhaaldelijk wordt toegediend) bestaat sinds 1 augustus 2018 een beperkte vergoedingsregeling, waaronder een regeling voor presymptomatische behandeling van het grootste deel van de kinderen met SMA (namelijk die kinderen met 2 of 3 SMN2 kopieën). Sinds 1 januari 2020 is er bovendien een voorwaardelijk vergoedingstraject voor Nusinersen voor alle andere patiënten met SMA. Dit voorwaardelijke programma heeft een looptijd van 7 jaar waarna de voorwaardelijke

vergoedingsregeling zal worden geëvalueerd. Het Zorginstituut zal naar verwachting eind 2020 een advies uitbrengen over een vergoedingsregeling voor Zolgensma (eenmalige gentherapie). Voor het derde middel, het oraal toe te dienen Risdiplam, wordt in 2021 een advies verwacht. Het is dus goed mogelijk dat er in de nabije jaren meer middelen beschikbaar zullen komen voor presymptomatische behandeling van SMA.

Behandelen vóór er symptomen zijn

Ziekte duur van SMA is de belangrijkste bekende determinant van het succes van behandeling. Uit onderzoek is gebleken dat presymptomatische behandeling met Nusinersen en Zolgensma veel betere resultaten oplevert dan bij het wachten op de eerste symptomen. De belangrijkste stap in de behandeling van SMA in 2020 is daarom het vervroegen van het moment dat hiermee gestart kan worden.

De hoge prijzen van weesgeneesmiddelen roepen veel maatschappelijke discussie op. Presymptomatische behandeling leidt tot meer gezondheidswinst en levert een bescheiden bijdrage aan het verbeteren van de kosteneffectiviteit. Presymptomatische behandeling is nu op kleine schaal mogelijk, in het bijzonder als ouders eerder een kind met SMA hebben gekregen. Op grote schaal is dit alleen mogelijk door SMA op te nemen in de hielprikscreening. Over het belang van neonatale screenings programma's voor SMA bestaat brede consensus onder vertegenwoordigers van patiënten, (kinder)neurologen en andere SMA experts die samenwerken binnen de organisatie "SMA Europa". Deze organisatie heeft invoering van hielprikscreening in heel Europa – inclusief landen in Oost- en Zuid-Europa met minder financiële middelen en een minder goed ontwikkelde medische infrastructuur - voor 2025 daarom tot een prioriteit gemaakt.

Ons belangrijkste punt van zorg betreft daarom de voorgestelde invoering van de hielprikscreening per eind 2022, of eind 2023 bij problemen rondom aanbesteding. Het SMA expertisecentrum heeft uiteraard begrip voor het feit dat het RIVM een zorgvuldig proces nastreeft, maar de uitvoeringstoets biedt geen duidelijke verklaring voor een termijn van 2 jaar of zelfs langer.

Implementatie

In paragraaf 7, pagina 48, worden zaken die moeten worden geïmplementeerd samengevat. Wij plaatsen de volgende opmerkingen/kanttekeningen bij deze punten:

- Punt 1 (validatie/verificatie van de screeningsmethode): geen commentaar
- Punt 2 (het inrichten van de tweede screeningstest): dit soort testen wordt nu al voor de diagnostiek gebruikt (MLPA) en wordt

internationaal gezien als de gouden standaard. Dit hoeft derhalve geen extra tijd te kosten.

- Punt 3 (aanpassing informatiesystemen): geen commentaar
- Punt 4 (behandelprotocollen voor kinderen met 4 SMN2 kopieën): deze protocollen zijn op korte termijn op te leveren. Belangrijker lijkt hier hoe we in Nederland komen tot een structurele en duurzame vergoedingsregeling; kinderen met 4 SMN2 kopieën kunnen tot eind 2026 waarschijnlijk in het kader van het voorwaardelijk vergoedingstraject voor Nusinersen worden behandeld, maar het is onduidelijk hoe het vanaf 2027 verder zal gaan.
- Punt 5 (plan van aanpak voor evaluatie, inclusief financiering dataverzameling): we wijzen erop dat de infrastructuur voor dataverzameling al bestaat in het SMA expertisecentrum. De Nederlandse SMA database wordt sinds 2010 bijgehouden door een team van datamanagers en data-invoerders onder leiding van de SMA studie coördinator. Financiering voor deze activiteiten is uiteraard noodzakelijk.
- Punt 6 (het inrichten van een database): zie het commentaar op het voorgaande punt (www.smaonderzoek.nl).
- Punt 7 (voorlichting en communicatie): ook hiervoor geldt dat dit geen 2 jaar hoeft te duren.
- Punt 8 (oprichten adviescommissie): omdat SMA de eerste spierziekte is, moet een nieuwe adviescommissie worden opgericht met 'inbedding van een nieuwe groep experts'. Wij vinden dat het instellen en inbedden van een nieuwe commissie geen oorzaak mag zijn voor verdere vertraging.
- Punt 9 (aansluiting op de zorg voor Caribisch Nederland): het is de verwachting dat in de Caribische delen van het Koninkrijk eens in de 40 jaar een kind zal worden opgespoord dat SMA zal krijgen, tegenover 15-20 kinderen per jaar in Nederland. De uitvoering mag door de duidelijk andere situatie in Caribisch Nederland daarom niet worden vertraagd. We wijzen er verder op dat met de komst van andere medicijnen dan Nusinersen het verhuizen van ouders naar Nederland minder snel nodig zal zijn. Zolgensma is een eenmalige therapie, Risdiplam moet oraal worden toegediend. Deze nieuwe middelen bieden daarom ook nieuwe behandel perspectieven voor kinderen op Bonaire, Saba en Sint Eustatius.
- Punt 10 (aandacht voor meer behandelingsmogelijkheden): inmiddels is een tweede medicijn (Zolgensma) op de markt dat gebruikt kan worden voor presymptomatische behandeling. Het is de verwachting dat in 2021 een derde middel volgt (Risdiplam). Omdat deze middelen -anders dan Nusinersen- eenmalig (Zolgensma) of oraal (Risdiplam) kunnen worden toegediend, zal de

praktijk van behandeling veranderen. Wij zien echter niet waarom de introductie en eventuele vergoeding van deze geneesmiddelen zou moeten leiden tot aanpassing in de definitie van de doelziekte of de laboratoriumscreeningsmethode.

Daarnaast wordt op pagina 49 een aantal risico's benoemd voor een 'vlotte toevoeging van SMA aan de NHS':

- Issues in de verwerving/aanbestedingsprocedure: geen commentaar.
- Nieuwe behandelmethoden: zie commentaar punt 10 hierboven.
- Onvoldoende capaciteit voor behandeling in SMA expertisecentrum: wij zijn blij met de aandacht voor capaciteit. Er zal beslist aandacht moeten worden besteed aan capaciteitsissues, in het bijzonder beschikbaarheid van medisch en verpleegkundig personeel. In het komend jaar zal duidelijk worden of er een vergoedingsregeling komt voor Zolgensma en Risdiplam en daarmee ook over welke capaciteit er in het SMA expertisecentrum zal moeten zijn vanaf 2022. Er zal hoe dan ook rekening moeten worden gehouden met een instroom van ongeveer 20 kinderen per jaar. Het SMA expertisecentrum heeft vanaf 2017 een kleine 100 kinderen laten instromen in het logistiek zeer uitdagende behandelprogramma voor Nusinersen. We verwachten dus niet dat er zich op korte termijn een probleem zal voordoen maar voor de lange termijn zal dit beslist moeten worden geanalyseerd. Een redelijke vergoeding voor de zorgkosten rondom SMA behandeling die voor het ziekenhuis kostendekkend is, is daarvan een belangrijk onderdeel.

Screeningsmethode

Op basis van het bovenstaande lijkt de termijn tot invoering vooral te worden bepaald door de validatie van een te gebruiken multiplex screeningsmethode.

Er is niet gekozen voor bruikbare screeningstesten die al op de markt zijn (pagina 34) waarmee hielprikscreening op SMA op betrouwbare wijze mogelijk is, inclusief de bepaling van het aantal SMN2 kopieën (en daarmee de verwachte ernst van SMA; zie bijvoorbeeld:

<https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/388440>). De gecombineerde SCID-SMA test die de voorkeur heeft moet echter nog worden ontwikkeld en gevalideerd. De auteurs stellen dat een gecombineerde test efficiënter en goedkoper is en dat het gebruik van bestaande testen geen mogelijkheid tot tijdswinst voor de implementatie biedt (pagina 41). Dit moeten wij aannemen; we maken echter graag van de gelegenheid gebruik om alle betrokkenen op te roepen de validatie van de SMA screening voorrang te geven en zo snel mogelijk ter hand te nemen. De restanten van hielprikbloed (pagina 34, laatste bullet) zijn al langer geleden geïdentificeerd en beschikbaar zodat dit proces snel zou moeten kunnen

starten. Een tijdswinst van 6 maanden vertaalt zich in bijna 10 kinderen die een beter perspectief krijgen op een goed behandelresultaat en kwaliteit van leven.

Het team van het SMA expertisecentrum vindt de introductie van de hielprikscreening de belangrijkste mijlpaal op weg naar betere vooruitzichten voor kinderen met SMA. Twee jaar tot implementatie vinden wij te lang. We roepen alle betrokkenen op, voor alle kinderen die de komende tijd geboren worden met de ernstige spierziekte SMA, om tot het uiterste te gaan om de tijdslijnen waar mogelijk in te korten. Vanzelfsprekend leveren wij onze bijdrage waar nodig en mogelijk.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. W.L. van der Pol
Neuroloog
Hoofd SMA expertise centrum

Mede namens
Dr. I. Cuppen, kinderneuroloog
Dr. R.I. Wadman, neuroloog
F. Asselman, SMA studie-coördinator

Bijlage 6. Reactie van de PNHS op de uitvoeringstoets en het advies van RIVM-CvB



Van der Boechorststraat 7, Amsterdam
Klinische Genetica,
sectie Community Genetics
Prof.dr. M.C.Cornel
Medische faculteit, G118

Datum: 28 september 2020

Betreft: Uitvoeringstoets neonatale screening SMA

Geachte mevrouw Dekkers,

De programmacommissie neonatale hielprikscreening (PNHS) is verantwoordelijk voor advisering aan RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) over de landelijke regie van de neonatale hielprikscreening. Met belangstelling heeft de commissie daarom kennisgenomen van de inhoud van de “Uitvoeringstoets toevoeging spinale musculaire atrofie aan de neonatale hielprikscreening” en het daaruit volgende advies aan het ministerie van VWS. In de PNHS-vergadering van 24 september 2020 werd dit besproken. De uitvoeringstoets en het advies zijn ook besproken in de conference call van RIVM-CvB met Caribisch Nederland op 18 september jl. omdat hielprikscreening ook wordt aangeboden in Caribisch Nederland.

De programmacommissie ondersteunt het advies om spinale musculaire atrofie (SMA) toe te voegen aan de neonatale hielprikscreening van harte. Door kinderen met SMA kort na de geboorte op te sporen, kan behandeling van deze ziekte vroeg starten en daardoor kan de grootst mogelijke gezondheidswinst voor pasgeborenen worden behaald.

De PNHS erkent het belang van snelle toevoeging van SMA aan de hielprikscreening en steunt de voorgestelde wijze van invoering. De afgelopen jaren heeft de PNHS gezien dat uitbreiding van de hielprikscreening heel wat voeten in de aarde heeft en onverwachte uitdagingen met zich mee kan brengen. De PNHS stelt vast dat de toevoeging van SMA met het voorgestelde tijdpad snel gaat in vergelijking met eerdere trajecten zoals bijvoorbeeld de invoering van SCID (severe combined immune deficiency) screening, welke in 2015 werd geadviseerd door de Gezondheidsraad en per 1 januari 2021 landelijk wordt gerealiseerd. Duidelijk is dat met het voorgestelde tijdpad hoge prioriteit wordt gegeven aan een zo snel mogelijke, maar ook verantwoorde, invoering van screening op SMA.

In de uitvoeringstoets is aandacht besteed aan de diverse stappen die nodig zijn om SMA toe te voegen aan de landelijke hielprikscreening, opdat:

- een kwalitatief goede screening op SMA wordt gerealiseerd, met zo min fout-positieve en fout-negatieve uitslagen;
- een duurzame screening op SMA wordt gerealiseerd, met zo min mogelijk afbreukrisico;
- de kwaliteit van het huidige hielprikscreeningsprogramma behouden blijft, zoals de tijdigheid van alle uitslagen;
- de voortgang van de lopende uitbreiding niet nadelig wordt beïnvloed;
- en als resultaat daarvan het draagvlak (en de hoge deelname) voor de neonatale hielprikscreening behouden blijven.



De PNHS vraagt aandacht voor het feit dat een relatief klein deel van de opgespoorde patiënten, namelijk die met vier kopieën van het *SMN2*-gen, niet meteen behandeld zouden worden volgens de huidige protocollen en vergoedingsregeling, maar eerst in surveillance komen. Dit is een nieuw aspect voor de NHS en vraagt extra aandacht in het contact met deze ouders. Voorgesteld wordt om bij de evaluatie ouders te vragen hoe zij dit ervaren. Verder vraagt de PNHS aandacht voor langdurige toegankelijkheid van behandeling.

De PNHS spreekt verder waardering uit voor het feit dat gelijktijdig met de implementatie van screening op SMA ook extra dataverzameling wordt voorbereid voor evaluatieonderzoek gericht op de effectiviteit van presymptomatische behandeling en de lange termijn effecten ervan, zodat na 5 en na 10 jaar duidelijk kan worden hoe (kosten-)effectief dit onderdeel van de hielprik is. Indien nodig kan dan het programma aangepast worden.

De programmacommissie is van mening dat de aanpak die RIVM-CvB in de uitvoeringstoets voorstelt, en die resulteert in een verwachte invoerdatum van 1 oktober 2022, de aanpak is die leidt tot de snelst mogelijke route. Tevens zorgt die ervoor dat de kwaliteit van de neonatale hielprik screening onveranderd hoog blijft. Mocht het implementatieproces alsnog sneller verlopen, dan steunt de PNHS uiteraard de ambitie van het RIVM om de screening eerder te kunnen starten dan oktober 2022.

Leden van de programmacommissie neonatale hielprik screening zijn deskundigen uit kringen van relevante beroepsgroepen en organisaties, met gezag binnen hun vakgebied of hun netwerk en met relaties in het veld. Beroepsgroepen, organisaties en disciplines vertegenwoordigd in de programmacommissie zijn Actiz, GGD GHOR Nederland, de adviescommissies NHS van de NVK, de medische ethiek, KNOV, NVKC, NVOG, RIVM, TNO, NCJ, VKGN, VKS en VSOP.

Met vriendelijke groet,

Leden en meelezende leden van de Programmacommissie neonatale hielprik screening (PNHS) en de aan de NHS deelnemende eilanden in Caribisch Nederland, namens hen,

Prof. Dr. M.C. (Martina) Cornel, Voorzitter (PNHS)

AMC en VUmc werken
samen in Amsterdam UMC

VUmc
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam

Postbus 7057
1007 MB Amsterdam

T +31(0)20 444 4444
www.vumc.nl



.....
M-L. Heijnen | M. Jansen | A. van Gorp | D. Hillen |
E. Elsinghorst | A. Klein
.....

RIVM-rapport 2020-0105

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

september 2020