



270th ENMC International Workshop:

Locatie: Hoofddorp

Titel: Consensus voor *SMN2* genanalyse bij patiënten met SMA

Datum: 10–12 maart 2023

Organisatoren: Prof. Enrico Bertini (Italië), Prof. F. Danilo Tiziano (Italië), Prof. Eduardo F. Tizzano (Spanje)

Vertalingen door:

Spaans door dr. Mar Costa-Roger

Italiaans door dr. Emanuela Abiusi

Duits door prof. Brunhilde Wirth

Nederlands door dr. Ewout Groen

Pools door Kacper Rucinski

Frans door Marie-Christine Ouillade

Deelnemers: Dr. Emanuela Abiusi (Italië), Dr. Giovanni Baranello (Verenigd Koninkrijk), Dr. François Boemer (België), Prof. Arthur Burghes (Verenigde Staten), Dr. Marta Codina-Solà (Spanje), Dr. Mar Costa-Roger (Spanje), Dr. Tamara Dangouloff (België), Dr. Ewout Groen (Nederland), Dr. Monika Gos (Polen), Dr. Maria Jędrzejowska (Polen), Prof. Jan Kirschner (Duitsland), Dr. Henny Lemmink (Nederland), Prof. Wolfgang Müller-Felber (Duitsland), Marie-Christine Ouillade (Frankrijk), Dr. Susana Quijano-Roy (Frankrijk), Kacper Rucinski (Polen), Prof. Brunhilde Wirth (Duitsland).

De 270e ENMC-workshop werd gehouden van 10 tot 12 maart 2023 en bracht 20 vertegenwoordigers van patiëntbelangengroepen, industrie, neuromusculaire - en klinische experts, en fundamentele wetenschappers uit 8 Europese landen en de Verenigde Staten samen in Hoofddorp. De belangrijkste doelen waren het ontwikkelen van gemeenschappelijke procedure om de betrouwbaarheid van de bepaling van het aantal kopieën van het *SMN2*-gen te optimaliseren en het opzetten van netwerken om de samenwerking tussen laboratoria en klinici te verbeteren op het gebied van diagnose, prognose en laboratoriumtests op het gebied van SMA en *SMN2* variatie te verbeteren.

Tot voor kort was de bepaling van het aantal *SMN2*-genkopieën vooral informatief: hooguit kon de correlatie tussen genetica en ziekte-ernst van SMA met *SMN2* kopieënaantal geïllustreerd worden. Momenteel is het *SMN2*-kopieënaantal echter één van de belangrijkste bepalende factoren voor behandelbeslissingen, vooral voor patiënten die zijn gediagnosticeerd vanuit de hieprikscreening. Alhoewel de genetische diagnose van SMA relatief eenvoudig is - door de afwezigheid van beide *SMN1*-genkopieën vast te stellen - vereist de beoordeling van het aantal *SMN2*-genkopieën kwantitatieve methodes die in veel laboratoria moeilijker te implementeren zijn. Het her-testen van DNA-monsters in verschillende laboratoria kan hierdoor in 40% van de gevallen tot een verschillende

uitslag leiden. *SMN2*-genkwantificering moet strikt worden geïmplementeerd in elk laboratorium dat SMA-tests uitvoert, ongeacht hun expertise.

De kwaliteit van DNA-monsters en positieve en negatieve kalibratiecontroles zijn van cruciaal belang voor betrouwbaar testen. Diagnostische laboratoria doen er goed aan samen te werken met andere laboratoria om onduidelijke uitslagen op te lossen of onduidelijk uitslagen te bevestigen. De werkgroep beveelt het gebruik van technologie aan die het mogelijk maakt om het exacte aantal *SMN2*-genkopieën te bepalen en om het precieze aantal *SMN2*-genkopieën bij de uitslag te vermelden. Een deel van de workshop werd besteed aan discussie met specialisten van verschillende bedrijven die laboratoriumkits aanbieden voor *SMN* bepalingen. In overleg met deze specialisten zal de werkgroep een reeks aanbevelingen opstellen voor deze bedrijven die het risico op foutieve bepalingen verder moeten minimaliseren.

Er is ook veel gesproken over patiënten waarbij een discordantie tussen genotype en fenotype optreedt, bijvoorbeeld ernstige symptomen bij patiënten met een hoog aantal *SMN2*-kopieën of vice versa en patiënten met een hoog (> 4) aantal *SMN2*-genkopieën. De werkgroep heeft overeenstemming bereikt over de definitie van een speciaal protocol en de oprichting van een Europees netwerk dat protocollen kan delen, indien nodig DNA monsters kan uitwisselen en diagnose- en behandelcentra kan ondersteunen bij complexe diagnoses. Bovendien is een Europees patiëntenregister voorgesteld om patiënten met vier *SMN2* te registreren en zo het natuurlijke beloop van SMA bij deze groep patiënten beter in kaart te brengen.

Naast het aantal kopieën werden ook andere varianten (zoals structurele varianten en puntmutaties) in het *SMN2*-gen besproken, en werd het belang van het beter onderzoeken van deze factoren benadrukt. De deelnemers waren het erover eens dat de gevalideerde *SMN2* varianten c.859G>C en c.835-44A>G routinematig moeten worden getest en gerapporteerd in elke diagnostische context (al dan niet gerelateerd aan screening op pasgeborenen), omdat bekend is dat deze varianten het ziektebeloop sterk kunnen beïnvloeden. Momenteel zijn er over deze varianten echt nog niet genoeg gegevens om hier ook behandelbeslissingen al op te baseren. Bovendien werd opgemerkt dat de klinische gevolgen van zogenaamde hybride genstructuren nog onduidelijk zijn en verdere studies met nieuwe onderzoekstechnieken vereisen, naast een database over natuurlijk beloop van patiënten met dit soort varianten.

Eén van de sessies van de workshop was specifiek gericht op de toevoeging van SMA aan de hielprikscreening en vergelijkbare programma's in het buitenland. Alle deelnemers waren het eens over de noodzaak een duidelijke workflow op te zetten voor diagnose en behandeling van patiënten die via de hielprikscreening worden gediagnosticeerd. Dit omvat ook de aanwezigheid van een neuromusculair expert tijdens de eerste ontmoeting met het gezin, om uitgebreidere informatie te kunnen verstrekken en een nauwkeurige klinische beoordeling van het kind uit te voeren. Organisatie van zorg in gespecialiseerde expertisecentra, in staat om zowel genetische uitslagen te bevestigen als verdere prognostische markers uit te voeren, wordt sterk aangemoedigd. De werkgroep stelt voor om een advies op te stellen voor het invoeren van een maximale doorlooptijd van het eerste consult met de familie, de genetische bevestiging van de diagnoses tot de uiteindelijke start van de behandeling. Een ander cruciaal punt is dat van presymptomatische patiënten met vier *SMN2* kopieën, waarbij in sommige landen (ook in Nederland) vaak voor een afwachende behandelstrategie wordt gekozen: in eerste instantie wordt gewacht met behandelen, totdat de eerste symptomen zich openbaren. De belangrijkste van de werkgroep hierover is het risico dat ook bij kinderen met vier *SMN2* kopieën al op vroege leeftijd symptomen kunnen ontstaan, waardoor de behandeluitkomst suboptimaal kan zijn. Om deze reden werd erop gewezen dat, vanuit biologisch/pathofysiologisch oogpunt, vroege behandeling van patiënten met vier *SMN2* kopieën sterk aan te raden is en dat er aanvullende

klinische gegevens over deze patiënten moeten worden verzameld om alsnog goedkeuring en vergoedingsregelingen voor deze patiënten te kunnen organiseren.

Met betrekking tot de zorg voor en de behandeling van symptomatische patiënten werd opgemerkt dat het aantal kopieën van het *SMN2*-gen soms wordt gebruikt als criterium voor het bepalen van de toegang tot behandelingen in bepaalde landen en regio's. De werkgroep vindt echter dat beslissingen rondom behandelingen onafhankelijk van het aantal *SMN2* kopieën moet worden genomen. Vandaar de suggestie om een aanbevolen doorlooptijd te definiëren voor de bevestiging van een genetische diagnose om te voorkomen dat kostbare tijd verloren gaat voordat met behandeling gestart kan worden.

Ten slotte zijn voor huidige biomarkers vaak maar beperkt longitudinale gegevens beschikbaar en is de reproduceerbaarheid meestal niet onderzocht. Deze markers zijn daarom dus (nog) niet geschikt om de behandelingsrespons en prognose van patiënten te voorspellen en te volgen (vooral bij presymptomatische patiënten). Om deze reden moedigt de werkgroep toekomstige internationale samenwerkingsstudies aan die kunnen helpen bij het definiëren van de validiteit van de kandidaat-biomarkers die nu beschikbaar zijn en bij het evalueren van eventuele nieuwe biomarkers.

Als specifiek resultaat van deze workshop kwamen de deelnemers overeen om een standaardwerkwijze vast te stellen voor het bepalen van het aantal *SMN2*-genkopieën en een specifieke workflow voor de diagnose en het beheer van SMA-patiënten geïdentificeerd in neonatale screening, en om samen te werken voor de oprichting van een Europese netwerk om verschillen tussen expertisecentra aan te pakken. Deze inspanningen zullen in de loop van 2023 worden voortgezet.

Een volledig verslag van deze workshop zal binnenkort worden gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift *Neuromuscular Disorders*.