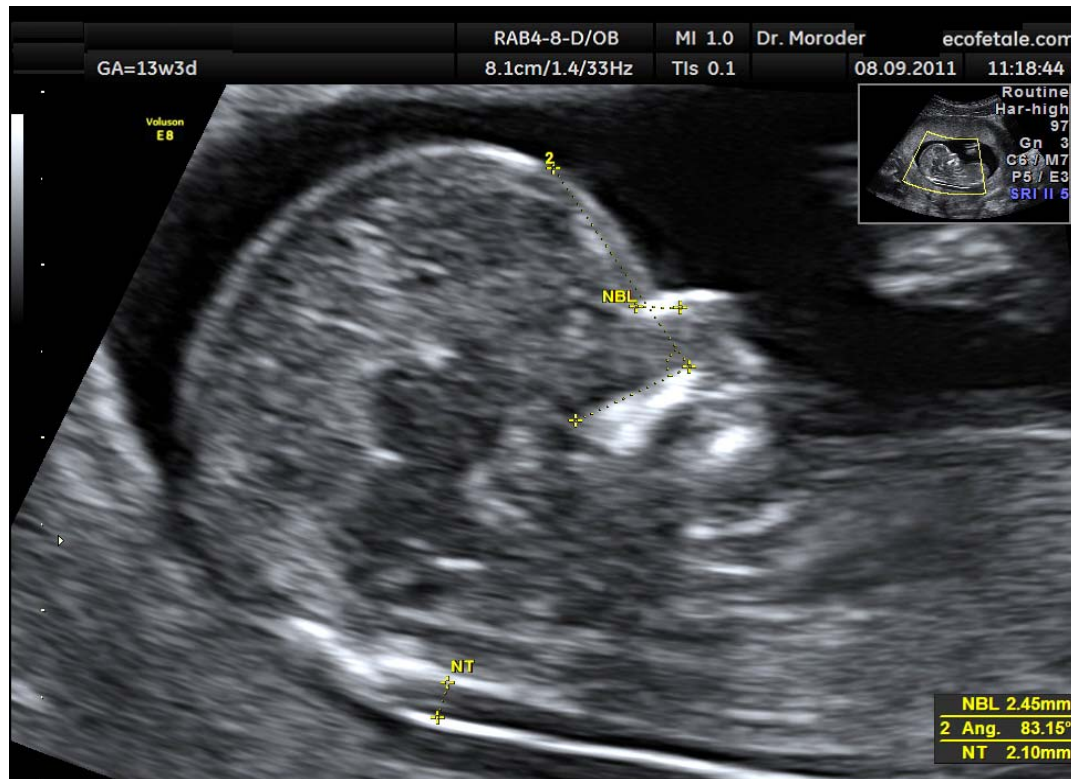


SYNTHESE

DE NIET-INVASIEVE PRENATALE TEST (NIPT) VOOR TRISOMIE 21 – GEZONDHEIDSECONOMISCHE ASPECTEN





Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg is een parastatale, opgericht door de programmawet (1) van 24 december 2002 (artikelen 259 tot 281) die onder de bevoegdheid valt van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Het Centrum is belast met het realiseren van beleidsondersteunende studies binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering.

Raad van Bestuur

	Effectieve Leden	Plaatsvervangende Leden
Voorzitter	Pierre Gillet	
Leidend ambtenaar RIZIV (vice-voorzitter)	Jo De Cock	Benoît Collin
Voorzitter FOD Volksgezondheid (vice-voorzitter)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Voorzitter FOD Sociale Zekerheid (vice-voorzitter)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur-generaal FAGG	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Vertegenwoordigers Minister van Volksgezondheid	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruyse	Annick Poncé
Vertegenwoordigers Minister van Sociale Zaken	Lambert Stamatakis	Claudio Colantoni
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Vertegenwoordigers Ministerraad	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniel Devos	Wilfried Den Tandt
Intermutualistisch Agentschap	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Beroepsverenigingen van de artsen	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Beroepsverenigingen van de verpleegkundigen	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Ziekenhuisfederaties	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Sociale partners	Rita Thys	Catherine Rutten
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Kamer van Volksvertegenwoordigers	Lieve Wierinck	



Controle

Regeringscommissaris

Steven Sterckx

Directie

Algemeen Directeur
Adjunct Algemeen Directeur
Programmadirectie

Raf Mertens
Christian Léonard
Kristel De Gauquier
Dominique Paulus

Contact

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)
Doorbuilding (10^e verdieping)
Kruidtuinlaan 55
B-1000 Brussel
België

T +32 [0]2 287 33 88
F +32 [0]2 287 33 85
info@kce.fgov.be
<http://www.kce.fgov.be>

SYNTHESE

DE NIET-INVASIEVE PRENATALE TEST (NIPT) VOOR TRISOMIE 21 – GEZONDHEIDSECONOMISCHE ASPECTEN

FRANK HULSTAERT, MATTIAS NEYT, WILFRIED GYSELAERS



COLOFON

Titel:	De niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor trisomie 21 – Gezondheidseconomische aspecten – Synthese
Auteurs:	Frank Hulstaert (KCE), Mattias Neyt (KCE), Wilfried Gyselaers (Ziekenhuis Oost-Limburg Genk en Universiteit Hasselt)
Reviewers:	Leen Verleye (KCE), Leen Van den Eeden (Thomas More Instituut, Lier), Pascale Jonckheer (KCE), Irina Cleemput (KCE), Raf Mertens (KCE)
Externe experts:	Marc Abramowicz (Hôpital Erasme, Bruxelles), Bettina Blaumeiser (Universiteit Antwerpen), Pascal Borry (KU Leuven), Caroline Daelemans (Hôpital St-Pierre, Bruxelles), Petra De Sutter (UZ Gent), Eric Legius (UZ Leuven), Luc Decatte (UZ Leuven), Geneviève Haucotte (INAMI – RIZIV), Björn Menten (UZ Gent), Geert Mortier (UZ Antwerpen), Nan Okun (Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Canada), Bruce Poppe (UZ Gent), Geneviève Schamps (UC Louvain), Elke Sleurs (UZ Gent), Jean-Francois Vanbellinghen (IPG, Gosselies), Herman Van Oyen (WIV – ISP), Christine Verellen-Dumoulin (IPG, Gosselies), Joris Vermeesch (UZ Leuven), Patrick Waterbley (FOD Volksgezondheid – SPF Santé Publique), Bert Winnen (RIZIV – INAMI)
Externe validatoren:	Lieven Annemans (UGent), Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven), Yves Ville (Hôpital Necker, Paris, France)
Acknowledgements:	De auteurs wensen Stefaan Van de Sande (KCE), Stephan De Vriese (KCE), Geneviève Haucotte (INAMI – RIZIV) en Antonine Wyffels (RIZIV – INAMI) te danken voor het leveren van gegevens over volume en kosten gebaseerd op gegevensbanken van de ziekteverzekering. De auteurs danken Pascale Jonckheer (KCE) voor de hulp bij de vertaling van de synthese.
Andere gemelde belangen:	<p>Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker ('principal investigator') of onderzoeker: Petra De Sutter (UZ Gent), Wilfried Gyselaers (Ziekenhuis Oost Limburg)</p> <p>Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek: Wilfried Gyselaers (Ziekenhuis Oost Limburg)</p> <p>Consultancy of tewerkstelling voor een bedrijf, vereniging of organisatie die financieel kan winnen of verliezen door de resultaten van dit rapport: Lieven Annemans (UGent)</p>
Omslagfoto's:	Foto links: Wolfgang Moroder
Layout:	Ine Verhulst
Disclaimer:	<ul style="list-style-type: none">• De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.• Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt



uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.

- Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur.
- Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.

Publicatiedatum:	22 mei 2014
Domein:	Health Technology Assessment (HTA)
MeSH:	Diagnostic Techniques, Obstetrical and Gynecological; Down Syndrome; Prenatal Diagnosis; Nuchal Translucency Measurement
NLM classificatie:	WQ 209
Taal:	Nederlands
Formaat:	Adobe® PDF™ (A4)
Wettelijk depot:	D/2014/10.273/33
Copyright:	De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten .



Hoe refereren naar dit document?

Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor trisomie 21 – Gezondheidseconomische aspecten – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 222As. D/2014/10.273/33.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.



■ VOORWOORD

Op slechts enkele generaties tijd kenden we in ons land een totale ommekeer in de manier waarop we met onze reproductie omgaan. Uiteraard speelde de beschikbaarheid van betrouwbare anticonceptie een belangrijke rol. Maar tegelijkertijd waren er ook een heel aantal andere maatschappelijke fenomenen aan het werk. Het gevolg is dat vrouwen vandaag gemiddeld minder dan twee kinderen krijgen, en vooral op veel latere leeftijd en, niet helemaal los daarvan, namen fertiliteitsondersteunende behandelingen een hoge vlucht. Het is wellicht geen zinloze speculatie om te stellen dat nog nooit in onze maatschappij een kind, reeds van in het prille bestaan in de moederschoot, ons zo 'heilig' was. Maar tegelijk – zo tonen ons de cijfers – moet dit kind ook beantwoorden aan steeds hogere normen.

De inzet bij prenatale testen is dan ook hoog. De meerderheid van de toekomstige ouders kiest hiervoor, en wil liefst een zo groot mogelijke zekerheid, liefst met een zo klein mogelijk risico om de vrucht te verliezen. Maar de huidige prenatale opsporing van trisomie 21 – de meest frequente chromosomale afwijking bij levendgeborenen – scoort op geen van deze beide criteria echt goed. Eén op de vijf gevallen glipt doorheen de mazen van de opsporing, en elke zwangerschap die slecht afloopt na een vruchtwaterpunctie of vlokcentest, is er één te veel.

In dit emotioneel en ethisch geladen veld situeren zich de nieuwe niet invasieve prenatale testen (NIPT). Met de toenemende mogelijkheden en accuraatheid van deze testen stellen de ethische vragen zich nog scherper dan voorheen. NIPT is inderdaad meer betrouwbaar én veiliger – een advies van de Hoge Gezondheidsraad, dat samen met dit verslag verschijnt, geeft hierbij tekst en uitleg. Nodeloos te zeggen dat toekomstige ouders dit soort testen ten allen prijze willen. Maar kan het systeem dit ook voor elke prijs (en die ligt vandaag nog behoorlijk hoog) aanbieden? Heikele vraag, in het soort debat waarin de argumenten niet steeds rationeel zijn. Dit rapport, dat er kwam op vraag van de Minister, probeert in deze kwestie wat meer houvast te geven. Het (gefaseerd) invoeren van een superieure test met een relatief hoge prijs zal de grenzen van de betaalbaarheid voor onze maatschappij opnieuw aftasten. Kwaliteitsbewaking, organisationele aspecten en toekomstige prijsevoluties zullen hoe dan ook mede bepalend zijn voor de plaats die NIPT uiteindelijk in de reproductieve gezondheidszorg zal krijgen. Alleszins een evolutie om nauwgezet op te volgen.

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur



■ **SYNTHESE** **INHOUDSTAFEL**

■	VOORWOORD	1
■	SYNTHESE	2
1.	INLEIDING	4
1.1.	DOWNSYNDROOM.....	4
1.2.	NIPT	4
1.3.	SCOPE, ONDERZOEKSVRAGEN EN -METHODES.....	5
2.	LITERATUUROVERZICHT	6
3.	CONTEXT-SPECIFIEKE MODELLERING	6
3.1.	ZWANGERSCHAPPEN EN KINDEREN MET DOWNSYNDROOM	6
3.2.	DE HUIDIGE PRENATALE SCREENING	7
3.3.	DE INVASIEVE DIAGNOSTISCHE TEST PROCEDURES.....	11
3.4.	BESLISSINGEN MET BETREKKING TOT ZWANGERSCHAPSAFBREKING	12
3.5.	UITKOMSTMATEN EN TIJDSHORIZON	12
3.6.	INPUTVARIABLEN VOOR HET MODEL	13
4.	RESULTATEN VAN HET MODEL	16
4.1.	NIPT VOOR TRIAGE BIJ VROUWEN MET VERHOOGD RISICO NA DE HUIDIGE SCREENING ..	16
4.1.1.	NIPT in 5% screeningspositieven bij een 1:300 risico cut-off.....	16
4.1.2.	NIPT in 20% screeningspositieven bij een 1:1700 risico cut-off	16
4.2.	PRIMAIRE NIPT-SCREENING	17
4.2.1.	Primaire NIPT-screening met huidige deelname	17
4.2.2.	Verhoogde NIPT-deelname van 90%	17
5.	CONCLUSIES	20
5.1.	STERKSTES EN ZWAKTES VAN DE STUDIE.....	20
5.2.	HET NEMEN VAN EEN GEÏNFORMEERDE BESLISSING	21
5.3.	EEN HOGERE GEVOELIGHEID.....	21
5.4.	EEN HOGERE SPECIFICITEIT	22



5.5.	OPTIES OM NIPT TE INTRODUCEREN	23
■	AANBEVELINGEN	24
■	REFERENTIES	26



1. INLEIDING

De niet-invasieve prenatale test (NIPT) wordt gebruikt voor de prenatale detectie van vaak voorkomende foetale autosomale trisomieën, vooral trisomie 21 (T21, syndroom van Down).¹ Deze korte Health Technology Assessment (HTA) is uitgevoerd door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), parallel met een evaluatie van NIPT door de Belgische Hoge Gezondheidsraad (HGR-CSS). De prenatale diagnose van het syndroom van Down maakt geïnformeerde besluitvorming mogelijk met betrekking tot de voortzetting of beëindiging van een zwangerschap. In dit rapport gaat de aandacht naar de gezondheidseconomische aspecten van de invoering van NIPT in België. Dat is slechts één aspect van een volledige HTA. In een volledige evaluatie moeten voor dit onderwerp de ethische overwegingen ook zeker aan bod komen. Dit verslag dient te worden gelezen in samenhang met het HGR-CSS-rapport waarin de niet-economische aspecten van de NIPT-evaluatie worden behandeld.

1.1. Downsyndroom

Downsyndroom, ook wel trisomie 21 (T21) genoemd, is een voorbeeld van aneuploidie, de aanwezigheid van een abnormaal aantal chromosomen in een cel. Trisomie 21 is het gevolg van de aanwezigheid van drie in plaats van twee exemplaren van chromosoom 21. Andere vormen van aneuploidie zijn trisomie 18 (T18), trisomie 13 (T13), en de geslachtschromosoomafwijkingen. Van de aneuploidievormen heeft T21 het hoogste geboorteprevalentiecijfer.² De geboorteprevalentie van T21 (zonder screening) stijgt duidelijk met leeftijd van de moeder: van 1:1527 op de leeftijd van 20 jaar tot 1:23 op de leeftijd van 45 jaar.³

1.2. NIPT

In 1997 werd gemeld door onderzoekers van het John Radcliffe Hospital, Universiteit van Oxford, UK,⁴ dat een deel van het celvrije DNA (cfDNA) dat in het bloed van de moeder circuleert 'foetaal' is (men denkt nu dat het placentaal van oorsprong is). Dat opende de mogelijkheid om foetaal DNA te bestuderen zonder gebruik van een invasieve techniek.

Het is bewezen dat NIPT zeer nauwkeurig is voor de detectie van vaak voorkomende foetale autosomale trisomieën, vooral trisomie 21.¹ Toch

zullen sommige NIPT-testen een 'geen resultaat' antwoord hebben. Een veel voorkomende oorzaak voor een 'geen resultaat' is een foetale cfDNA onder de 4% van alle cfDNA. Deze 4% minimumdrempel voor de huidige NIPT wordt bereikt bij bijna alle vrouwen na zwangerschapsweek 10. De cfDNA-fragmenten bestaan uit ongeveer 150 baseparen, die het hele genoom van de foetus vertegenwoordigen. Hun halfwaardetijd is zeer kort. NIPT-resultaten worden dus niet verstoord door een eerdere zwangerschap.¹

NIPT heeft ook beperkingen. Overgewicht is geassocieerd met een lagere foetale fractie, en dit geeft meer frequent een 'geen resultaat'.⁵ Dat is jammer want ook invasieve tests zijn complexer bij zwaarlijvige zwangere vrouwen. NIPT is tegenaangewezen bij dizygote tweelingzwangerschap of bij structurele afwijkingen op echografie zoals een nekpluimmeting (nuchal translucency, NT)>3,5mm.

Verscheidene NIPT-methodes zijn ontwikkeld op basis van recente ontwikkelingen in de moleculaire biologie en sequencingtechnieken. De doorlooptijd per test is ongeveer een week. Shotgun massively parallel sequencing (MPS) is de gelijktijdige sequencing na isolatie en amplificatie van het cfDNA, zowel van de moeder als van de foetus, gevolgd door het in kaart brengen van de sequenties met hun chromosoom (elke overeenkomst voegt één toe aan de telling van dat chromosoom), en het vergelijken van de waargenomen gegevens met de verwachte tellingen voor elk chromosoom. Als T21 aanwezig is in een 10% foetale fractie, zou dit moeten zichtbaar worden als een overmatige telling voor chromosoom 21 van $(0,9 \times 2) + (0,1 \times 3) = 2,1$ vergeleken met 2,0 voor een euploïde foetus, dus een verschil van 5%. Voor detectie van T21 is de gevoeligheid van NIPT 99,30% (95%BI: 98,2 tot 99,8%) en de specificiteit is 99,84% (95%BI: 99,69 tot 99,92%), zoals gerapporteerd voor MPS-gebaseerde NIPT met een resultaat.⁶

Op basis van publicaties en schattingen van de twee Belgische laboratoria die momenteel NIPT uitvoeren nemen we aan dat NIPT 'geen resultaat' zal hebben in 7% van de gevallen in week 10, 4% in week 12 en 3% in week 13. Wanneer een tweede staal wordt afgenomen en geanalyseerd (de 'repeat NIPT'), nemen we aan dat de 'geen resultaat' proportie daalt tot 2%.



1.3. Scope, onderzoeksvragen en -methodes

Vanwege de hoge kostprijs (momenteel wordt NIPT voor €460 aangeboden door het Universitair Ziekenhuis Leuven) werd NIPT oorspronkelijk gepositioneerd als triagetest bij zwangeren met een positieve screening die werden doorverwezen voor een invasieve test. NIPT voor primaire screening, in plaats van de huidige biochemische tests, wordt een reële mogelijkheid gezien het groeiende aantal validatiestudies bij zwangeren zonder verhoogd risico⁷ en vooral het vooruitzicht van een lagere kostprijs per test.⁸

Aangezien het celvrije DNA dat in het bloed van de moeder circuleert niet 'foetaal' maar placentaal is van oorsprong, met de mogelijkheid van mozaïcisme, kan de NIPT nooit 100% accuraat zijn. Dit is ook een probleem voor de vlokkentest (chorionic villus samplings, CVS). Sommigen hebben de mogelijkheid geopperd om NIPT te gebruiken voor de diagnose (en niet alleen voor screening) van het syndroom van Down. De diagnostische nauwkeurigheid van commercieel verkrijgbare NIPT kan even goed zijn als CVS, maar niet zo goed als vruchtwaterpunctie.⁹ Gezien de grootschalige evaluatie van NIPT in de Belgische laboratoria net begonnen is en waarschijnlijk nog jaren zal duren, werd de uitbreiding van de toepassing van NIPT van screening naar diagnose voor deze HTA buiten beschouwing gelaten.

We laten ook buiten beschouwing het gebruik van deze technologie voor de detectie van andere vormen van trisomie en van meerdere genetische aandoeningen in de prenatale context.

Deze HTA probeert een antwoord te formuleren op volgende onderzoeksvragen:

1. Waar kan NIPT mogelijk passen in het prenatale testproces voor trisomie 21 in België? Er worden twee opties overwogen. NIPT als tweedelijntest voor de triage van zwangere vrouwen met een verhoogd risico na de huidige screening (echografie in combinatie met biochemie). Ten tweede wordt NIPT beschouwd als een onderdeel van de eerstelijnscreening (primair), ter vervanging van het biochemische gedeelte van de huidige screening.
2. Wat is de impact van de introductie van NIPT op de voor- en nadelen van screening voor trisomie 21 in de Belgische gezondheidszorg? Een voordeel is de detectie van trisomie 21, zodat geïnformeerde besluitvorming mogelijk wordt. Mogelijke schade in het proces bestaat uit het risico op een procedure-gerelateerd miskraam of vliesbreuk met vruchtwaterlekkage na een invasieve test, en het risico op het missen van de detectie van Downsyndroom vanwege een fout-negatief testresultaat.
3. Wat is de impact van de introductie van NIPT op de kosten en het budget van de ziekteverzekering? Wat is de kostprijs voor de detectie van een geval van trisomie 21 na de invoering van NIPT?

Twee methoden werden gehanteerd om deze vragen te beantwoorden. Ten eerste werd een systematisch literatuuroverzicht gemaakt van de economische evaluaties van NIPT. Dit werd gevolgd door het modelleren van verschillende scenario's om NIPT in te voeren, startend van de huidige Belgische situatie.



2. LITERATUUROVERZICHT

Een systematische review werd voorbereid van de volledige economische evaluaties met betrekking tot de kosteneffectiviteit van NIPT. Zeven volledige economische evaluaties werden weerhouden.¹⁰⁻¹⁶ Alle studies werden onlangs gepubliceerd (2011-2013). Vijf werden uitgevoerd in de VS, één in Australië¹³ en één in het Verenigd Koninkrijk.¹⁰ Bij alle onderzoeken, behalve O'Leary et al.,¹³ meldden de auteurs een potentieel belangenconflict met betrekking tot de bedrijven die actief zijn op dit gebied.

Interessant is dat slechts twee van de zeven economische evaluaties rekening houden met de 'geen resultaat' mogelijkheid bij NIPT, namelijk voor 3%¹⁶ of 5%¹³ van de (eerste) NIPT.

Slechts twee van de zeven economische evaluaties omvatten NIPT als primair screeninginstrument.^{10, 16} De laagste prijs voor NIPT die in aanmerking werd genomen in de gepubliceerde modellen was \$500,¹⁰ hetgeen duidelijk hoger is dan de toekomstige prijzen.

Geen van de studies kon worden geëxtrapoleerd naar de Belgische situatie, wat op een grote diversiteit wijst in de T21-screening wereldwijd. Wij verwijzen naar het volledige rapport voor een bespreking van elke gepubliceerde economische evaluatie afzonderlijk. In deze samenvatting zullen we de verschillen met de Belgische situatie duiden. Een aanvullende economische evaluatie uit Ontario, Canada, werd gepubliceerd na de zoekdatum.¹⁷

3. CONTEXT-SPECIFIEKE MODELLERING

Modellering is altijd een vereenvoudiging van de werkelijkheid. Nochtans waren de gegevensbronnen (voor wat betreft de korte termijn) waarop het model werd gebouwd betrouwbaar en up to date. Dit is een sterkte van het model. Bovendien werd het model in duplo uitgewerkt en gekalibreerd aan de hand van het geobserveerde aantal (n=96) versus het verwachte aantal geboortes van kinderen met Downsyndroom (n=219) (zie Tabel 1).

We zijn uitgegaan van de huidige situatie in België. Sommige inputvariabelen werden uit de internationale wetenschappelijke literatuur gehaald. De meeste variabelen zijn echter gebaseerd op actuele lokale gegevensbronnen. Er waren gegevens beschikbaar voor België van de Algemene Directie Statistiek en Economische Informatie, het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), de minimale klinische gegevens van ziekenhuisopnames, de permanente steekproef, voor Vlaanderen (Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie, SPE), voor 40% van Vlaanderen (AML laboratorium), of een ziekenhuis (Ziekenhuis Oost-Limburg).

3.1. Zwangerschappen en kinderen met Downsyndroom

De SPE-gegevens voor Vlaanderen tonen een geleidelijke stijging van het aantal kinderen geboren met het syndroom van Down, van 31 in 2005 naar 53 in 2012. Deze toename kan volledig worden toegeschreven aan een toename in het absolute aantal levende geboortes van kinderen met Downsyndroom van 18 naar 46 bij zwangere vrouwen in de leeftijdsgroep van 35 jaar en ouder.

Wanneer de leeftijdsgecorrigeerde incidentie van het syndroom van Down wordt berekend op basis van de zwangere populatie zou men (zonder screening) 121 geboortes verwachten van kinderen met het Downsyndroom voor Vlaanderen in 2012.¹⁸ De gemelde geboorteprevalentie van het Downsyndroom is dus 56% lager dan de verwachte geboorteprevalentie, en vergelijkbaar met de voor Engeland en Wales gemelde 54%.¹⁹ Deze percentages zijn het complexe resultaat van variabelen die verschillend zijn land per land: de toegankelijkheid en de deelname aan de screening, de gevoeligheid van de screeningsprocedure en de geïnformeerde keuzes van de betrokken vrouwen en koppels.



Veel T21-zwangerschappen (30%) resulteren in een spontaan miskraam na week 12.³ Dit percentage is veel hoger dan het algemeen percentage miskramen van 2,5% na week 12.²⁰ Dat verklaart de dalende prevalentie van T21 met de zwangerschapsduur, bijv. van 1:229 in week 10 naar 1:356 in week 40 voor een zwangere vrouw van 35 jaar oud.³

Tabel 1 is gebaseerd op een extrapolatie van de Vlaamse SPE-gegevens naar de bevolking van België. We houden rekening met de waarschijnlijkheid van tweelingzwangerschappen^{21, 22} en miskraam^{3, 20} voor alle zwangerschappen en de T21-zwangerschappen.

3.2. De huidige prenatale screening

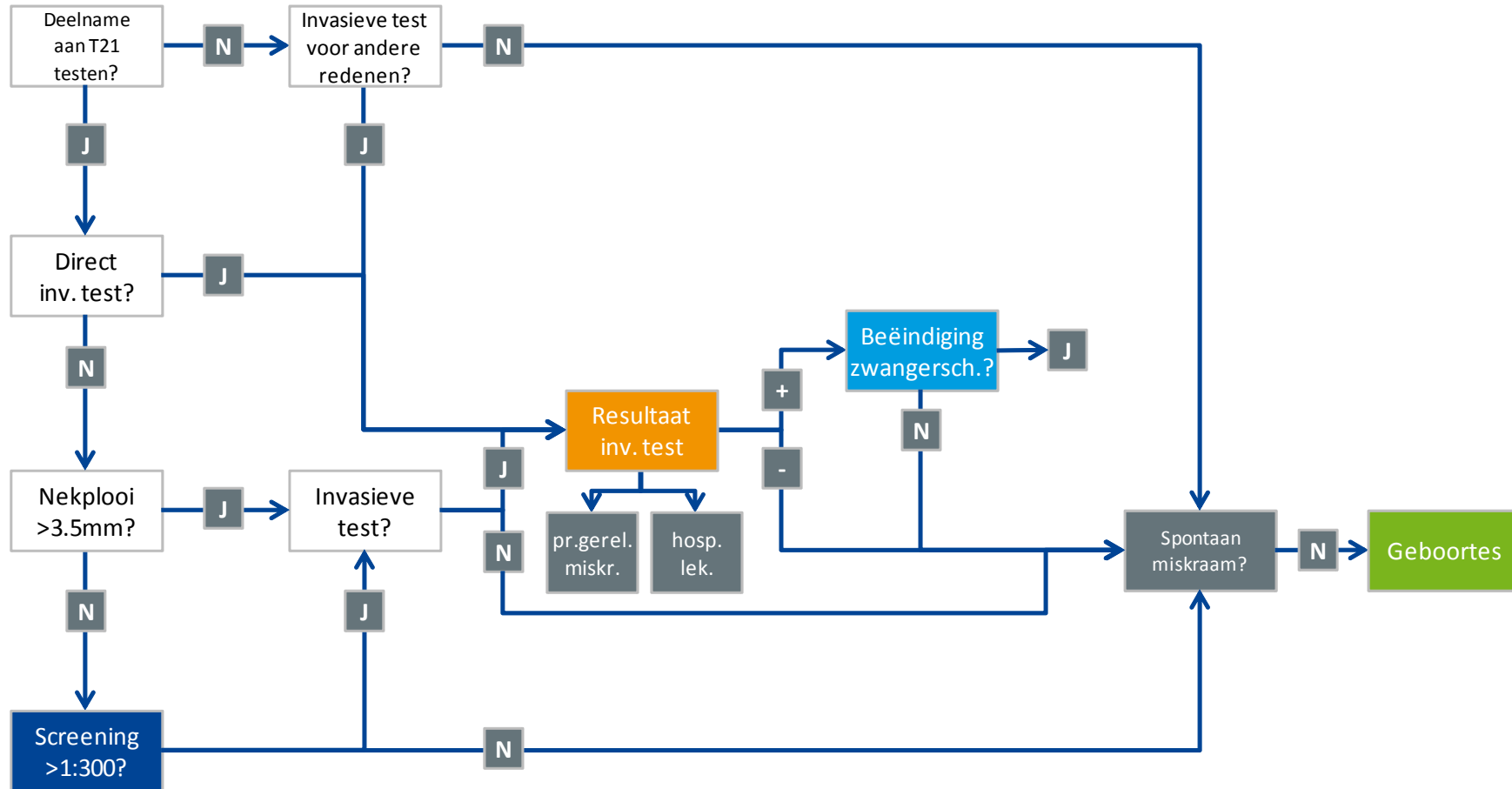
Er bestaan meerdere prenatale screeningstrategieën voor T21/aneuploidie in het eerste en tweede trimester.^{1, 23} De meest gebruikte aanpak is de echografie met meting van de nekplooï (NT) in week 12 (week 11-14) in combinatie met een aantal serummarkers (gecombineerde screening). Het risico voor T21 wordt berekend op basis van de gecombineerde informatie van de NT, de biochemische markers, de leeftijd van de vrouw, een eerdere T21/aneuploidiezwangerschap en de familiale voorgeschiedenis.

Tabel 1 – Aantal tweeling/eenlingzwangerschappen en gevallen van T21 (week 10 - week 40)

Variabele	Week 10	Week 11	Week 12	Week 13	Week 14	Week 15	Week 40
Zwangerschappen (#)	131 567	129 522	128 194	127 540	126 892	126 252	124 989
Eenlingzwangerschappen (#)	129 199	127 191	125 886	125 244	124 608	123 979	122 739
Tweelingzwangerschappen (#)	2368	2331	2307	2296	2284	2273	2250
Verwacht aantal T21 geboortes, zonder screening (#)	350	334	320	307	299	291	224
T21 eenlingen (#)	342	327	313	300	292	284	219
T21 bij tweelingen (#)	8	7	7	7	7	6	5
Aantal geboortes met Downsyndroom (#)	Week 40: 98 waarvan 96 bij eenlingzwangerschappen						
Miskraam algemeen (p)	0.050	0.035	0.025	0.020	0.015	0.010	0
T21 miskraam (p)	0.36	0.33	0.30	0.27	0.25	0.23	0
Non-T21 miskraam (p)	0.0492	0.0342	0.0243	0.0194	0.0144	0.0095	0



Figuur 1 – Huidige screeningstrategie



Hosp.lek.: ziekenhuisopname na vliesbreuk met vruchtwaterlekkage; inv.: invasief; pr.gerel.miskr.: procedure-gerelateerd miskraam; zwangersch.: zwangerschap.



Op basis van de facturatiegegevens van 2011 van het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (NIHDI-RIZIV-INAMI) bedraagt de totale deelname van T21-screening 78,9% bij een kostprijs voor het RIZIV van meer dan 7 miljoen euro voor de biochemie en de risicoberekening. De echografie wordt apart vergoed en er werden geen veranderingen gemodelleerd voor het aantal echografieën. In de modellen vereenvoudigen we de realiteit en veronderstellen we dat de zwangere vrouwen zich melden voor screening in het eerste trimester en dat de invasieve testen plaats vinden op week 15.

Voor onze base-case analyse gebruiken we een gevoeligheid van 72,5% en een specificiteit van 95% voor de eerstetrimesterscreening bij een risico cut-off van 1:300. Deze aantallen zijn gebaseerd op de resultaten van AML, een centraal laboratorium dat 40% van Vlaanderen voorziet. Vijf procent van de zwangere vrouwen (en 13% van de moeders ouder dan 35) met een risicoscore > 1:300 worden doorverwezen voor een definitieve prenatale diagnostiek met behulp van een invasieve test (Figuur 1). De meeste centra in het Brusselse en het Waalse gewest (overeenkomend met 46% van de zwangerschappen in België) gebruiken 1:250 als risico cut-off. Dit is geassocieerd met 4% doorverwijzingen naar een invasieve test. We veronderstellen echter dat vrouwen met een risico tussen 1:300 en 1:250 ook opteren voor een invasieve test.

Daar waar in België de biochemieanalyses goed gestandaardiseerd zijn en kwaliteitsgarantie hebben, beschikken de meeste gynaecologische / radiologische centra niet over een systeem om de kwaliteit van de NT meting met echografie te waarborgen. Meerdere eerste trimester screening algoritmen zijn in gebruik, met variabele performantie: sensitiviteit gaande van 70% tot boven de 90% bij 5% vals positieven. Screeningprogramma's met strikte audit mechanismen hebben meestal de hoogste gevoeligheid maar worden slechts in weinig centra gebruikt. Daarom is de algemene sensitiviteit en specificiteit van de prenatale screening in België lager dan de minimum performantie die aanbevolen wordt in praktijkrichtlijnen²³ en de cijfers in de gerapporteerde gezondheidseconomische modellen.^{10, 11, 15, 17}

De nekplooiemeting (Figuur 2) is een cruciaal element van de screening en dat zal naar verwachting zo blijven, dus ook na de invoering van NIPT in de tweede of eerste lijn (Figuur 3, 4) Vrouwen met een foetale NT>3,5mm (het 99^e percentiel) krijgen rechtstreeks genetische counseling, diagnostische tests en follow-up in overeenstemming met de internationale richtlijnen aangeboden.¹⁷ In dergelijke gevallen bestaat er een risico groter dan 30% op chromosomale afwijkingen, waaronder o.a. T21,²⁴ en andere zoals hartafwijkingen.^{23, 25}

Figuur 2 – Meting van de foetale nekplooi (NT)



Bron: Wikipedia.

Er is herhaaldelijk aanbevolen dat op NT gebaseerde risicobeoordeling alleen mag plaatsvinden in centra met voldoende gekwalificeerde en geaccrediteerde specialisten in echografie en met behulp van hoogwaardige apparatuur. De resultaten moeten worden onderworpen aan een regelmatige controle door een extern bureau.^{23, 24} Ook de ijking van de echografie toestellen is een mogelijk probleem.²⁶ Een NT van 3,5mm wordt op het ene apparaat bijvoorbeeld gemeten als 3,2mm en op het andere als 3,8mm. Deze bevinding illustreert de duidelijke behoefte aan verdere standaardisatie van de NT-evaluatie.

Het totale aantal invasieve tests in België is 7586 per jaar. In het model onderscheiden we vier belangrijke redenen om een invasieve test uit te voeren (Tabel 2).

Tabel 2 – invasieve test met/zonder voorafgaande screening

	Invasieve testen (diagnose T21 gevallen*)		
	huidige screening	NIPT 2 ^e lijn (risico>1:300)	NIPT 1 ^e lijn
Hoog risico (1:10) op basis van NT>3.5mm	398 (40)	398 (40)	398 (40)
Invasieve test voor T21 zonder hoog risico en zonder screening	1000 (2)	1000 (2)	/**
Invasieve test voor niet-T21 indicaties	1814 (4)	1814 (4)	1814 (4)
Screening positieven/NIPT positieven	4374*** (126)	217 (125)	395 (174)
Totaal	7586 (172)	3429 (171)	2607 (217)

NT: nekplou (nuchal translucency); * Het aantal gediagnosticeerde T21 gevallen wordt tussen haakjes vermeld en is gebaseerd op het model. ** Er wordt verondersteld dat deze vrouwen kiezen voor NIPT. *** Waaronder tot 400 vrouwen die als screen negatief worden beschouwd met een risico van 1:300 tot 1:250.

Ten eerste, bij een perfecte echografie, zou men verwachten dat tot 1% van de onderzochte vrouwen wordt doorverwezen en tot twee derde van alle T21-gevallen worden gedetecteerd op basis van een NT>3,5mm.^{25, 27} In observationeel onderzoek is de detectiegraad eerder een derde.²⁵ We includeerden in het model een totaal van 398 invasieve tests voor NT>3,5mm met 40 gevallen van T21 zo gedetecteerd (Tabel 2).

Ten tweede gaan we ervan uit dat ongeveer 1000 vrouwen momenteel een invasieve test voor T21 ondergaan zonder screeningdeelname, omdat deze test meer zekerheid kan bieden dan de screening. Soms wordt de leeftijd boven de 35 nog steeds gebruikt als enig criterium voor verwijzing, ondanks de bestaande richtlijnen. Deze directe invasieve testen zijn opgenomen in alle scenario's van de huidige screening en NIPT-triage. We veronderstellen echter dat deze 1000 vrouwen zullen kiezen voor primaire NIPT-screening zodra die beschikbaar is.

Ten derde worden 4374 invasieve tests uitgevoerd op basis van de huidige screening voor T21, op basis van een 1:300 risico cut-off en Belgische gegevens. Dat aantal daalt na NIPT-triage aanzienlijk tot 217 en na NIPT primaire screening tot 395 (Tabel 2). Omdat we gebruik maken van de 1:300 cut-off in de base-case nemen we aan dat (ongeveer 400) vrouwen met een risico van 1:300 tot 1:250 in de Franstalige gemeenschap een invasieve test ondergaan, ondanks andersluidend advies. Wanneer we dit aantal toevoegen aan de vorige groep van 1000 komt dit dicht bij de waargenomen 1,2% vrouwen die een diagnostische test ondergaan onder de screening negatieven of niet gescreende vrouwen in Ontario.¹⁷

Ten vierde schatten wij dat 1814 invasieve tests worden uitgevoerd voor niet-T21-indicaties, met inbegrip van structurele afwijkingen gedetecteerd met echografie die niet gerelateerd is aan T21-detectie (voor het syndroom van Turner bijvoorbeeld). Dat aantal blijft ongewijzigd in alle scenario's. De bijbehorende nadelen worden geacht niet gebonden te zijn aan de T21-detectie. Maar aangezien alle stalen ook worden getest op T21, worden op deze manier vier gevallen vastgesteld van T21 (Tabel 2).



De meeste maar niet alle van de (4 tot) 5% screen positieve vrouwen zullen een invasieve diagnostische test ondergaan. De gegevens van de Belgische permanente populatiesteekproef van 2011 tonen dat 4% van de deelnemers voor de eerstetrimesterscreening een invasieve test ondergingen binnen de 90 dagen, terwijl 7% een invasieve test had na een tweedetrimesterscreening. Het hogere aandeel van 7% kan worden verklaard door een hogere waarschijnlijkheid om invasieve tests uit te voeren in het tweede trimester om andere redenen dan T21-detectie.

Na een positieve screening test of een $NT > 3,5\text{mm}$ veronderstellen we dat 87,5% van de vrouwen een invasieve test ondergaat, wat vergelijkbaar is met een percentage van 86,9% gerapporteerd voor Parijs.²⁸

We nemen ook aan dat 87,5% van de vrouwen een invasieve test zal uitvoeren na een positief of een 'geen resultaat' voor NIPT in geval van triage, of na een positief NIPT-resultaat in geval van NIPT in de eerste lijn (Tabel 3). Er is aangetoond dat de waarschijnlijkheid om een invasieve test te ondergaan hoger is als het verwachte risico van T21 na de gecombineerde screening hoger is.²⁹ Daarom zou de waarschijnlijkheid na NIPT hoger kunnen zijn, maar er werden geen rapporten hierover gevonden.

3.3. De invasieve diagnostische test procedures

In België is het gebruik van invasieve tests de afgelopen jaren gedaald van 10% naar 6% van alle zwangerschappen, parallel met een stijging van de deelname van eerstetrimesterscreening voor trisomie. Zestig procent van de invasieve tests gebruikt om T21 in België te diagnosticeren, zijn vruchtwaterpuncties (de afname en analyse van amniocyten in week 16-20), terwijl 40% chorionvillusbioptieën zijn (CVS, in week 11-14).

Vruchtwaterpunctie en CVS houden een risico in van 1% op een procedure-gerelateerd miskraam, een risico dat hoger kan zijn na CVS in vergelijking met vruchtwaterpunctie.^{30, 31} Er is gesuggereerd dat 100 tot 400 CVS-tests nodig zijn voordat de leercurve een plateau bereikt.³¹ Het risico kan dus lager zijn in de handen van ervaren artsen en hoger in minder ervaren centra met een lager volume. Er worden in België momenteel geen minimumvolumes gehanteerd.

Vliesbreuk met vruchtwaterlekkage na een invasieve procedure kan leiden tot ziekenhuisopname. Dat gebeurt in 1 tot 2% van de procedures met blijvende oligohydramnie bij 0,3%.³² Wij rekenen in het model met een

1 procent ziekenhuisopnames gedurende een week voor een kostprijs van €3515.

De stalen in België worden geanalyseerd door één van de acht centra voor menselijke erfelijkheid. Alle centra gebruiken vergelijkende genomische hybridisatie testen. De testgevoeligheid van CVS blijkt 98,47% te zijn (95% BI: 97,5 tot 100%), ietwat lager in vergelijking met de 99,32% (95% BI: 98,6 tot 100%) gevoeligheid van de vruchtwaterpunctie.³³ De lagere gevoeligheid van CVS voor T21 kan te maken hebben met placentair mozaïcisme of maternale celcontaminatie. De specificiteit van CVS en vruchtwaterpunctie bleken even hoog te zijn, respectievelijk 99,83% en 99,86%.³³ Om de complexiteit van ons model te beperken, gaan we ervan uit dat de cytogenetische analyse 100% specifiek is en 100% gevoelig.

De totale RIZIV-kost voor een invasieve procedure en analyse voor het syndroom van Down bedraagt €934, inclusief de invasieve procedure, de celweek, de cytogenetische analyse, het forfaitair bedrag voor het dagziekenhuisverblijf en bijkomende cytogenetische analyses op beide ouders, ervan uitgaande dat deze in 10% van de gevallen worden uitgevoerd.

We stelden vast dat van de vrouwen die in 2011 een invasieve testprocedure ondergingen 11,5% een van de drie codes had voor geassisteerde voortplanting, gefactureerd in de voorafgaande periode van 12 maanden. Dit is meer dan de verwachte 5% van alle zwangerschappen. De gemiddelde leeftijd van vrouwen die een invasieve test ondergingen, was 34 jaar, zowel bij vrouwen met als zonder geassisteerde voortplanting.



3.4. Beslissingen met betrekking tot zwangerschapsafbreking

Uit een overzicht van de literatuur bleek dat 89% tot 97% van de vrouwen die tijdens de prenatale periode een positieve diagnose van T21 kregen, kozen voor zwangerschapsafbreking.³⁴ De auteurs concluderen dat *"Meerdere factoren beïnvloeden het besluit van vrouwen na een diagnose van het Downsyndroom, waaronder demografische factoren zoals religie, leeftijd van de moeder, zwangerschapsduur, aantal bestaande kinderen, en voorgeschiedenis van abortus provocatus. Psychosociale factoren, waaronder gepercipieerde ouderschapslast / -voordeel, kwaliteit van leven voor een kind met het syndroom van Down, de houding tegenover en de voldoening met personen met een handicap, en de steun van anderen hebben ook een grote invloed."*³⁴ Wanneer beperkt wordt tot studies in de VS, is het gemiddelde percentage lager, namelijk 67% (bereik: 61% - 93%).³⁵ Uit gegevens over een periode van 10 jaar (2003-2012) in één enkel Belgisch centrum blijkt dat in 42 van de 44 gevallen (95%) de zwangerschap werd beëindigd. Deze gegevens werden gebruikt in het model. Dit percentage komt overeen met een percentage van 94,8% gerapporteerd in Parijs²⁸ en 93,3% in het Verenigd Koninkrijk.²⁴

Verweij et al.³⁶ voorspellen dat NIPT verandering zal brengen: *"...met als gevolg een meer diverse groep die een groter deel vrouwen bevat die hun zwangerschap van een foetus met het Downsyndroom uitdragen. In beide gevallen moet de vrouw worden begeleid door ondersteunende raadgevers. Voorbereiding op een leven met een kind met het syndroom van Down vereist up-to-date informatie over het syndroom van Down, een uitleg van de mogelijke echografische afwijkingen, en - indien gewenst - een verwijzing naar bijvoorbeeld een patiëntsteungroep. Anderzijds is voor veel vrouwen de keuze van zwangerschapsafbreking geassocieerd met langdurige psychische problemen."*

3.5. Uitkomstmaten en tijdshorizon

De uitkomstmaten en de tijdshorizon gebruikt in de gepubliceerde economische evaluaties variëren. Vijf van de economische evaluaties beperken de tijdshorizon tot de korte termijn,^{10, 11, 13, 14, 16} dat wil zeggen de periode tussen het initiëren van prenatale screening en de geboorte, en passen het perspectief van de gezondheidszorgbetaler toe. Slechts twee van de zeven economische evaluaties, uit de VS en met een gemeenschappelijke auteur, passen een levenslange horizon toe.^{12, 15} We probeerden zowel een korte termijn alsook een lange termijn horizon toe te passen. Onze resultaten voor de lange termijn horizon hebben echter belangrijke beperkingen, gezien we slechts enkele elementen konden verzamelen binnen het tijdsbestek van deze studie. De kosten voor ziekenhuisopname (inclusief dagverblijf) werden berekend per leeftijdsgroep voor personen met het Downsyndroom, zoals gecodeerd in de minimaal klinische gegevens. De gemiddelde RIZIV kosten voor hospitalisatie gedurende het eerste levensjaar bedragen €18 730. De verdisconteerde (3%) hospitalisatiekosten voor een volledige levensduur bedroegen gemiddeld ongeveer €50 000.

Onze resultaten van modellering worden niet weergegeven als een enkele uitkomst. Meerdere uitkomsten worden op een transparante manier weergegeven (Tabel 4 en 5). Dit laat de beslissingsnemers toe alle belangrijke elementen mee in beschouwing te nemen bij de beslissing van terugbetaling van NIPT.



De richtlijnen voor economische evaluaties bevelen aan dat kosten en effecten bij voorkeur gecombineerd worden in een enkele uitkomstmaat, namelijk de extra kosten (€) per gewonnen levensjaar aangepast voor kwaliteit van leven, (quality-adjusted) life year ((QA)LY). In deze evaluatie hebben we de voorkeur gegeven aan T21/zwangerschap gerelateerde uitkomsten zoals de gemiddelde kost voor de detectie van een geval van T21, alsook de incrementele kost per bijkomende T21 detectie, naast een beschrijving van de belangrijke korte termijn uitkomsten zoals proceduregerelateerde miskramen. Een beperking van deze aanpak is dat we niet weten wat aanvaardbaar is. We nemen aan dat de huidige situatie aanvaardbaar is. Idealiter zouden alle incrementele elementen op korte en lange termijn meegerekend moeten worden, zowel voor kosten als voor (QA)LYs. De incrementele berekening van kosten op lange termijn en vertaling naar (QA)LYs werd echter niet uitgevoerd omdat er onvoldoende betrouwbare gegevens voorhanden waren om dit uit te voeren.

3.6. Inputvariabelen voor het model

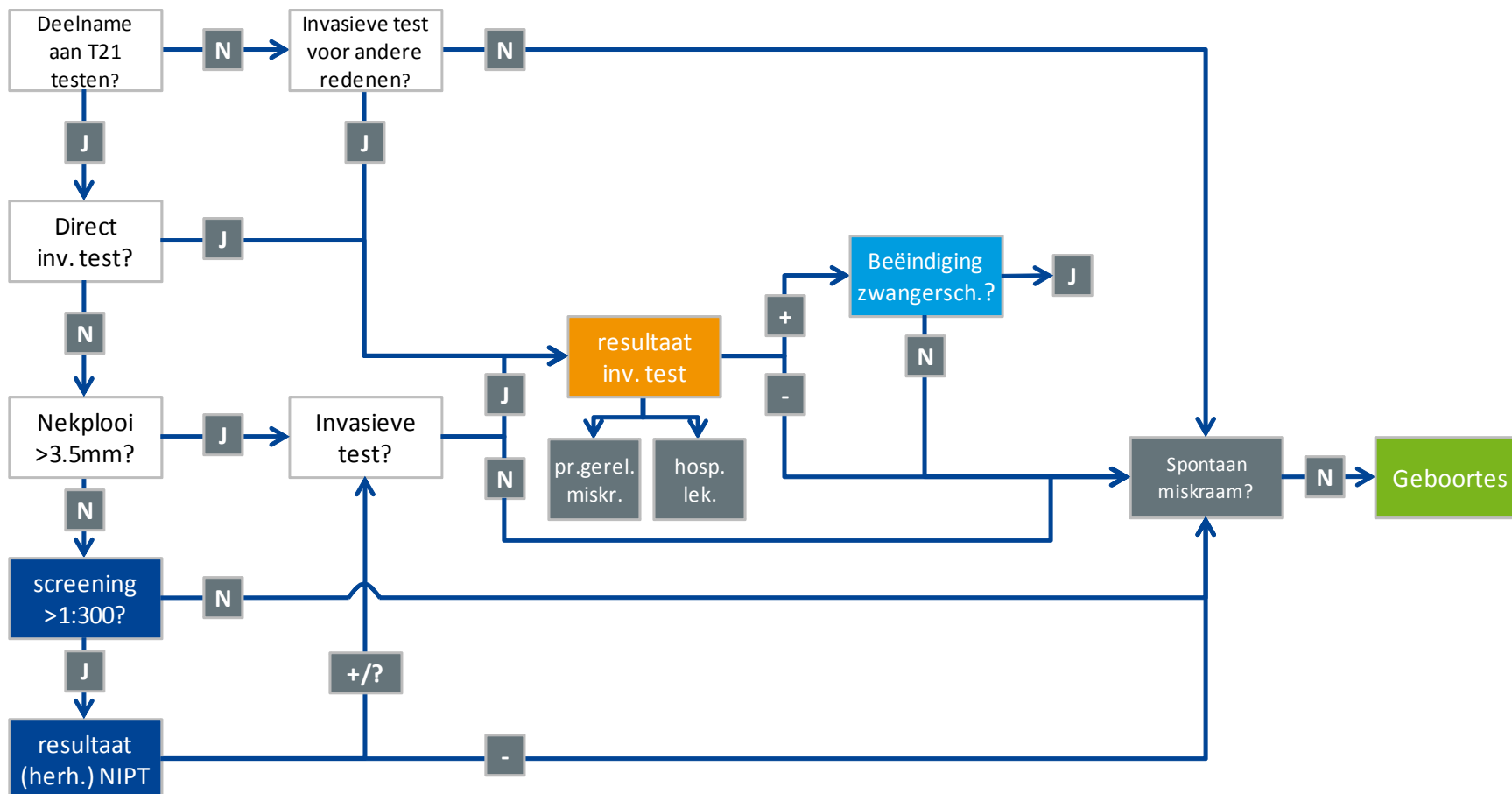
Enkele kritische inputvariabelen voor de basiscasus worden in Tabel 3 opgenomen.

Tabel 3 – Inputvariabelen (waarschijnlijkheden)

Variabele	Mean
Deelname screening	78.87%
Invasieve test voor T21 zonder voorgaande screening	0.85%
Totale deelname aan T21 testen	79.72%
Huidige screening accuraatheid	
Sensitiviteit	72.54%
Specificiteit	95.03%
NIPT	
Sensitiviteit	99.30%
Specificiteit	99.84%
NIPT 'geen resultaat'	
Eerste test (week 12)	4%
Tweede test (week 13)	2%
Invasieve test (vlokkentest of vruchtwaterpunctie)	
Sensitiviteit	100%
Specificiteit	100%
Bevestiging met invasieve test	
Bij huidige screen positieven	87.5%
Bij NIPT positieven	87.5%
Miskraam na invasieve test	1%
Hospitalisatie na invasieve test	1%
Beëindiging T21 zwangerschap	95.45%



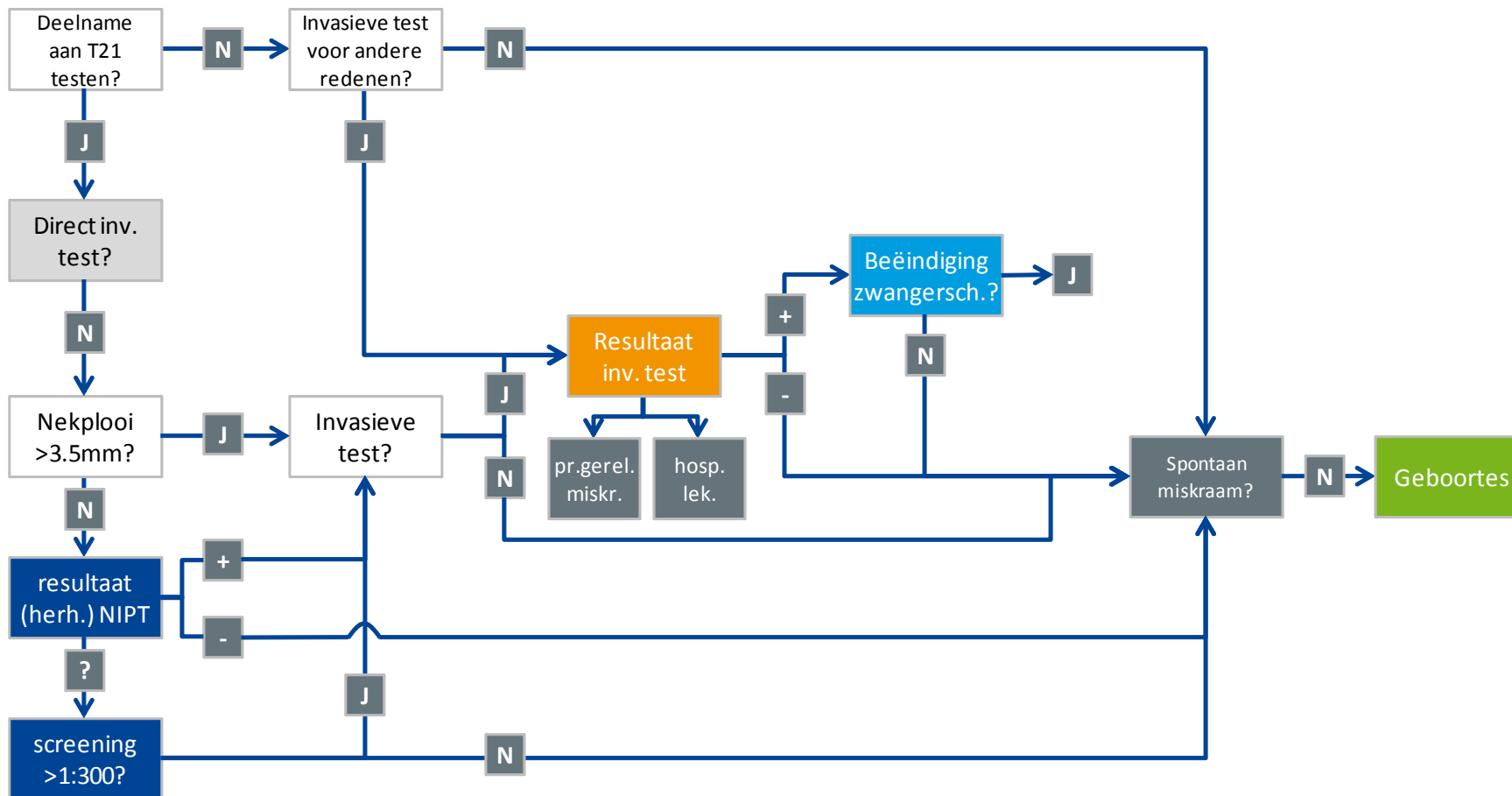
Figuur 3 – Screeningstrategie met NIPT als triagetest



Herh.: herhaling; hosp.lek.: ziekenhuisopname na vliesbreuk met vruchtwaterlekkage; inv.: invasief; pr.gerel.miskr.: procedure-gerelateerd miskraam; zwangersch.: zwangerschap.



Figuur 4 – Screeningstrategie met NIPT als eerstelijntest



Herh.: herhaling; hosp.lek.: ziekenhuisopname na vliesbreuk met vruchtwaterlekkage; inv.: invasief; pr.gerel.miskr.: procedure-gerelateerd miskraam; zwangersch.: zwangerschap.



4. RESULTATEN VAN HET MODEL

4.1. NIPT voor triage bij vrouwen met verhoogd risico na de huidige screening

4.1.1. NIPT in 5% screeningspositieven bij een 1:300 risico cut-off

Vooral vanwege de hoge kostprijs werd NIPT eerst gepositioneerd als een triagetest (ook contingent test, reflextest of tweedelijnstest genoemd) bij zwangere vrouwen met verhoogd risico, voordat een invasieve test werd uitgevoerd met het oog op T21-diagnose. De gebruikte criteria om de risicopopulatie te definiëren in de gepubliceerde modellen variëren aanzienlijk, met een T21-risico variërend van 1:345¹³ tot 1:32.¹⁴ Deze criteria kunnen al dan niet onderhevig zijn aan interpretatie. NIPT kan bijvoorbeeld worden aangeboden aan de oudere 15% van de zwangere vrouwen (> 35 jaar), zoals werd gemodelleerd door Ohno et al.¹² Maar slechts de helft van de T21-gevallen kan worden geïdentificeerd als de selectie is gebaseerd op de leeftijd boven 35.

De meeste gepubliceerde triagescenario's maar ook ons model starten vanuit de combinatie echografie en biochemische screening (Figuur 4). We modelleren verschillende volumes van contingent tests in week 14 met behulp van verschillende risicodrempels voor de huidige screening. We starten vanaf de risico cut-off van 1:300, dat momenteel wordt gebruikt in de meeste centra in België, en verlagen daarna de risico cut-off naar 1:600, 1:1100, 1:1700, 1:2400, 1:3000, met behulp van de receiver operator characteristics (ROC-) curve op basis van de AML-resultaten (Tabel 4, Figuur 5). Het is duidelijk dat een verbeterde echografische meting van de nekplooi niet alleen de gevoeligheid van de huidige screening zal verhogen maar ook van alle NIPT triage scenario's.

Bovendien omvatten alle triagescenario's 1398 (1000 + 398) invasieve tests voor T21 zonder gebruik van de biochemische gegevens. We nemen aan dat dit hoge aantal voornamelijk voortkomt uit de lage gevoeligheid van de huidige screening en door zwangere vrouwen die meer zekerheid willen. We veronderstellen dat dit aantal van 1398 naar 398 daalt als primaire NIPT wordt aangeboden, ervan uitgaande dat van 398 invasieve tests worden uitgevoerd voor een NT>3,5mm. De schade en de voordelen van deze invasieve tests voor T21 zijn inbegrepen in onze berekeningen.

Indien terugbetaling kan worden beperkt tot de 5% van de gescreende populatie met behulp van een 1:300 cut-off, kan dit daadwerkelijk leiden tot besparingen voor het gezondheidszorgbudget (kortetermijnhorizon), zelfs tegen een kostprijs per NIPT van €460. Er kan berekend worden dat een extra geval van T21 wordt gemist door NIPT naast de 41 gevallen van T21 gemist door de huidige screeningsaanpak. Er zal een sterke daling zijn van de schade geassocieerd met invasieve tests: het aantal proceduregerelateerde miskramen daalt van 58 naar 16.

4.1.2. NIPT in 20% screeningspositieven bij een 1:1700 risico cut-off

Men verwacht dat er druk zal worden uitgeoefend, zowel door artsen als door patiënten, om de drempel voor verwijzing naar NIPT te verlagen, officieel of informeel, zodra de test wordt vergoed. Inderdaad, in afwezigheid van strenge kwaliteitsbeoordeling blijft het echografische deel van de huidige screening sterk operator- (en machine-) afhankelijk. Dat kan leiden tot een hoger aantal vrouwen met verhoogd risico na de huidige screening, en die dus in aanmerking komen voor NIPT-vergoeding.

Indien 20% van de gescreende vrouwen met een risico >1:1700 in aanmerking komt voor NIPT stijgt de detectie van T21 van 169 naar 194 en daalt het aantal iatrogene miskramen van 58 naar 19. Bij een NIPT-kostprijs van €460 stijgt het kortetermijnbudget van €14 756 320 naar €20 393 919. Daarnaast stijgt de kostprijs per gedetecteerde geval van T21 van €86 934 naar €105 019. Een kostprijs van NIPT van €289 is noodzakelijk om de huidige kostprijs per gedetecteerde T21 te handhaven.



4.2. Primaire NIPT-screening

4.2.1. Primaire NIPT-screening met huidige deelname

In het model wordt NIPT uitgevoerd in week 12. Sommige commerciële labs bieden NIPT aan vanaf 10 weken, maar met een groter aandeel van een eerste 'geen resultaat' antwoord. In het geval er geen NIPT-resultaat wordt verkregen na een herhaling van een NIPT blijven de huidige biochemische screeningtests gehandhaafd (Figuur 4). In het model veronderstellen we dat geen eerste of tweede trimester biochemische screening wordt gefactureerd als NIPT succesvol wordt uitgevoerd. Dezelfde totale testdeelname van 79,72% wordt gebruikt als in de huidige situatie. We nemen aan dat 398 vrouwen rechtstreeks zullen worden doorverwezen voor invasieve tests, op basis van een $NT > 3,5\text{mm}$ (Tabel 2).

Vergeleken met de huidige screening daalt het aantal procedure-gerelateerde miskramen na een invasieve test van 58 naar 8. Vergeleken met de triage-aanpak is er volgens ons model een verdere daling van 16 naar 8 procedure-gerelateerde miskramen (Tabel 5). Deze verdere daling van de procedure-gerelateerde miskramen is nochtans onzeker gezien de daling afhankelijk is van twee veronderstellingen. De eerste veronderstelling is dat de 1000 vrouwen die nu direct een invasieve test ondergaan omdat ze weinig vertrouwen hebben in de huidige screening zullen kiezen voor NIPT. Dit resulteert in 10 gevallen minder (1% van 1000) van iatrogene miskraam. De tweede veronderstelling is dat vrouwen met een herhaald 'geen resultaat' voor NIPT (2% of ongeveer 2000 vrouwen) als volgende stap de gecombineerde screening met echografie en biochemie zullen aanvaarden en in deze situatie niet onmiddellijk kiezen voor een invasieve test (Tabel 2).

Omdat NIPT een veel hogere gevoeligheid heeft dan de huidige screening worden 215 in plaats van 170 T21-gevallen gediagnosticeerd. Het aantal kinderen met Downsyndroom geboren als gevolg van een fout-negatieve screeningstest daalt van 41 naar 2. Op basis van het model is de primaire NIPT superieur in termen van voor- en nadelen. Maar om het huidige budget per gedetecteerde T21 niet te verhogen, moet NIPT beschikbaar zijn voor €152 per test (Tabel 5, Figuur 5).

Omdat meer T21-gevallen worden ontdekt, kan worden verwacht dat meer kinderen met het syndroom van Down worden geboren uit geïnformeerde moeders die hun kind willen houden na een invasieve testdiagnose. Maar het netto-effect van de primaire screening met NIPT zal waarschijnlijk een daling van het aantal met Downsyndroom geboren kinderen zijn van 96 naar 63 door een groter aantal zwangerschapsonderbrekingen voor T21.

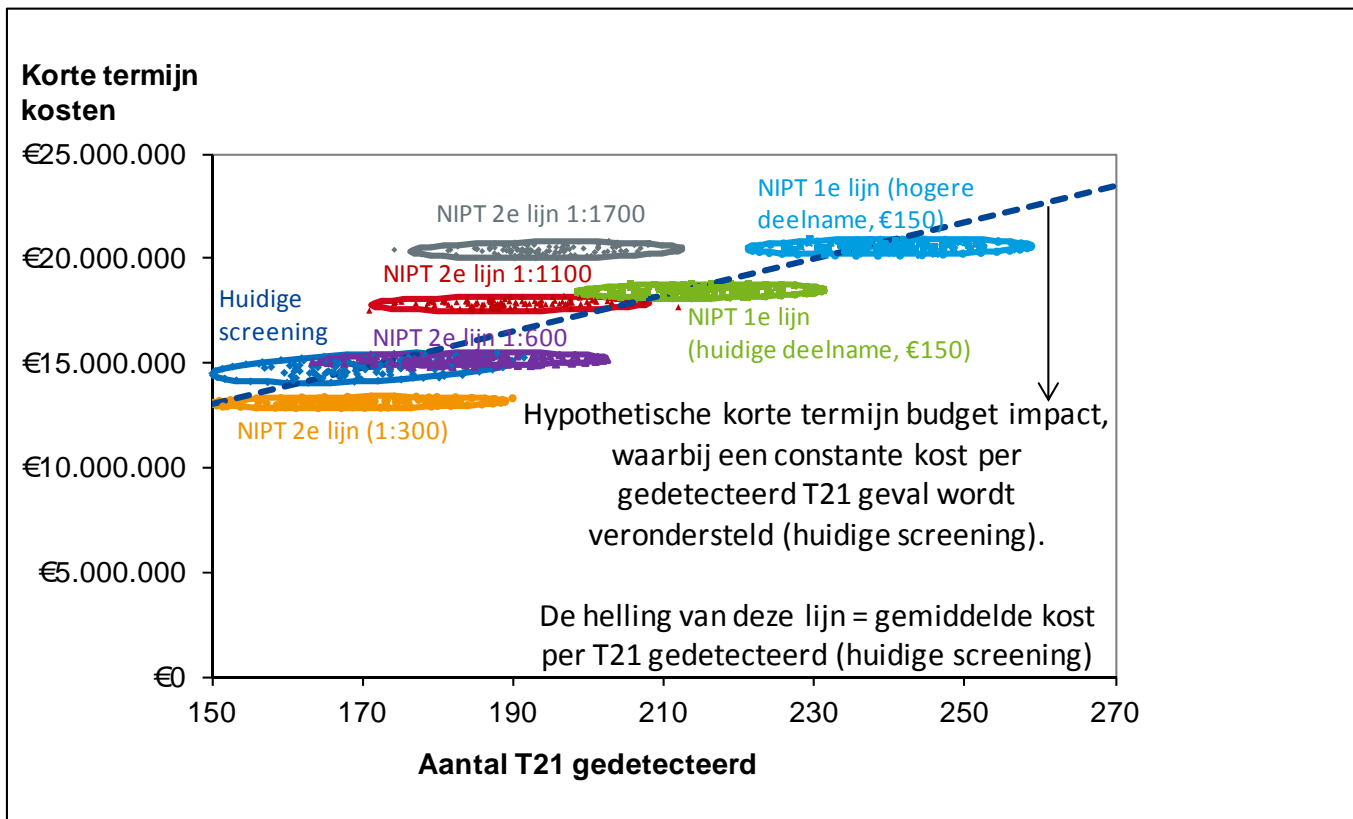
4.2.2. Verhoogde NIPT-deelname van 90%

Er is een mogelijkheid dat de screeningdeelname van primaire NIPT hoger zal zijn dan voor de huidige screening.^{37,38} Het is onduidelijk of onder de extra gescreende vrouwen hetzelfde aantal NIPT screeningspositieve vrouwen invasieve tests en zwangerschapsafbreking zal ondergaan voor T21. Voor de volledigheid wordt een scenario met 90% NIPT-deelname gepresenteerd, zonder wijziging van een andere inputvariabele. Ten opzichte van de huidige deelname en bij een NIPT-kostprijs van €150 is er een zeer lichte daling van budget per gedetecteerde T21, terwijl het totale korte- en langetermijnbudget wordt verhoogd.

Van alle scenario's detecteert dit scenario het hoogste aantal T21-gevallen: 240 tegenover 170 nu. Het aantal detectiegerelateerde miskramen na invasieve tests blijft laag: 8 versus 58 nu. Het aantal kinderen met Downsyndroom geboren als gevolg van een fout-negatieve screeningstest blijft op 2, een aanzienlijke daling van de huidige 41.



Figuur 5 – Presentatie van de meest relevante screeningsscenario's



De stippellijn geeft de 'gemiddelde kosten per T21 geval gedetecteerd (huidige screening)' weer. Opmerking: deze figuur presenteert niet de andere uitkomsten die van belang zijn, zoals het aantal procedure-gerelateerde miskramen.



Tabel 4 – Impact van het verlagen van de risico cut-off voor NIPT-triage

	Huidige screening	NIPT 2e lijn (1/300)	NIPT 2e lijn (1/600)	NIPT 2e lijn (1/1100)	NIPT 2e lijn (1/1700)	NIPT 2e lijn (1/2400)	NIPT 2e lijn (1/3000)
(Downsyndroom) geboortes, diagnoses en miskramen							
# geboortes	122543	122554	122529	122509	122490	122476	122463
# geboortes met Downsyndroom	96	97	86	82	78	78	77
# T21 geboortes na vals neg. screening	41	42	29	24	20	20	18
# T21 gedetecteerd	170	169	184	190	194	194	197
# procedure-gerelateerde miskramen	76	34	35	36	37	38	39
# proc.-gerel. miskr. voor T21 detectie	58	16	17	18	19	20	21
Kosten gedurende de zwangerschap							
1e & 2e trim. screening kosten	€7.252.215	€7.252.215	€7.252.215	€7.252.215	€7.252.215	€7.252.215	€7.252.215
NIPT kosten	€0	€2.390.929	€4.343.507	€6.901.721	€9.357.267	€11.687.078	€13.428.890
Kosten invasieve testen	€7.086.886	€3.203.417	€3.288.763	€3.388.650	€3.483.651	€3.569.545	€3.636.013
Kosten hosp. (na invasieve test, abortus)	€415.728	€268.375	€284.228	€293.214	€301.016	€304.292	€308.923
Totale kosten (korte termijn)	€14.754.829	€13.114.935	€15.168.714	€17.835.800	€20.394.149	€22.813.130	€24.626.040
Korte termijn kosten/T21 gedetecteerd	€86.944	€77.696	€82.746	€94.188	€105.016	€117.474	€125.249
Extra kosten per extra T21 gedetecteerd	/	/§§	€142.110	€442.346	€531.269	/§§§	€1.750.512
Kosten (incl. selectie van Downsyndroom-gerelateerde kosten)							
Hospitalisatiekosten voor Downsyndroom	€4.792.401	€4.823.539	€4.304.676	€4.083.964	€3.910.564	€3.911.898	€3.823.689
Kosten IVF & opvolging zwangerschap	€131.128	€59.267	€60.849	€62.700	€64.460	€66.049	€67.282
Totale kosten (lange termijn)	€19.678.359	€17.997.742	€19.534.238	€21.982.464	€24.369.173	€26.791.077	€28.517.011

Hosp.: hospitalisatie; Proc.-gerel. miskr.: procedure-gerelateerde miskramen. §§ Dit is de initiële comparator, en dus wordt er geen extra kosten per extra geval van T21 gediagnosticeerd berekend. §§§ Door eenzelfde gevoeligheid en een lagere specificiteit ten opzichte van het voorgaande scenario (gebaseerd op de gegevens van AML) is dit scenario een voorbeeld van 'uitgebreide dominantie'.



5. CONCLUSIES

In België is de huidige prenatale screening voor T21 via echografie in week 12 in combinatie met biochemie zeer toegankelijk. In vergelijking met het buitenland wordt de screening in België gekenmerkt door een relatief hoge deelname van bijna 80% en een relatief lage gevoeligheid van ongeveer 72,5%. We modelleerden twee hoofdsenario's voor de invoering van NIPT: NIPT als primaire screeningstest en NIPT als tweedelijnstest voor triage na de huidige test.

In het algemeen wordt een gevoelige test zoals NIPT beter gebruikt als de eerste test in een screeningproces. Daarom zou de primaire NIPT-screeningsoptie een zeer logische aanpak zijn. Maar vanwege de hoge kostprijs werd NIPT eerst gepositioneerd als een triagetest (contingent test, tweedelijnstest) na de huidige screening en vóór de invasieve diagnostische test. Verschillende volumes van triage testing werden gemodelleerd met behulp van verschillende risicodrempels verkregen met de huidige screening. NIPT als triage test is ook de focus van de meeste gepubliceerde economische modellen van NIPT.

De kostprijs voor de detectie van een geval van trisomie 21 met de huidige screening is €86 944. De kostprijs voor de detectie omvat RIZIV-kosten voor screening (biochemie) en invasieve diagnostische testen (inclusief die voor andere indicaties), staalanalyses, procedure-gerelateerde ziekenhuisopnames, en medische kosten voor afbreking van de zwangerschap.

De maatschappij aanvaardt de huidige screening en de gemiddelde kost voor de detectie van een geval van T21. We weten niet of die kost mede het resultaat was van economische overwegingen. We weten ook niet of de maatschappij meer wil betalen of eerder dat de kost nu relatief te hoog is. In een "threshold" analyse hebben we de kostprijs van NIPT aangepast zodat de kostprijs per gedetecteerd T21-geval constant bleef. We zijn uitgegaan van een identieke screeningdeelname voor alle scenario's, met uitzondering van een scenario voor NIPT primaire screening met een deelname van 90%. Tweelingzwangerschappen werden uitgesloten van alle hier gepresenteerde berekeningen.

5.1. Sterkstes en zwaktes van de studie

Voor de meeste inputvariabelen van het model waren nauwkeurige lokale gegevens beschikbaar, hetzij voor België of voor Vlaanderen, of konden uit de literatuur gehaald worden. Dat moet een vrij accurate voorspelling mogelijk maken. Daarnaast werd het model onafhankelijk geprogrammeerd door twee van de auteurs en gekalibreerd op basis van de beperkingen van een waargenomen jaarlijks aantal kinderen geboren met het syndroom van Down van 96 versus een verwacht aantal van 219 (enkel de niet-tweelingzwangerschappen).

Ook het totale aantal invasieve testen in België is goed gekend. De specifieke reden voor het uitvoeren van de invasieve test is echter minder zeker. De beperkingen van onze studie bestaan ook uit de onzekerheid over de deelname aan de screening en aan de voortzetting van het screeningproces in de NIPT-scenario's, wetende dat NIPT nauwkeuriger is in vergelijking met de huidige aanpak, dat op risico is gebaseerd en niet erg gevoelig is. Er is gerapporteerd dat de deelname aan een invasieve procedure hoger is als het voorspelde risico hoger is.

Modellen en de economische evaluaties op basis van andere settings in gezondheidszorg kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar de lokale situatie zonder verificatie. Zo kan bijvoorbeeld de gevoeligheid van de echografiemeting van de nekplooï gecombineerd met biochemie in andere landen groter zijn ten opzichte van België. Dat hangt samen met het ontbreken van een robuust kwaliteitsgarantiesysteem voor de echografische meting van de nekplooï in de meeste Belgische centra.



5.2. Het nemen van een geïnformeerde beslissing

Zoals beschreven in de praktijkrichtlijnen moeten alle zwangere vrouwen, ongeacht hun leeftijd, de keuze krijgen om, na een passende counseling en het verkrijgen van toestemming, een prenatale screeningtest te ondergaan voor het syndroom van Down. De counseling moet niet-directief zijn en het recht van vrouwen respecteren om een of alle aangeboden tests of opties op elk moment in het proces te aanvaarden of te weigeren. Correcte informatie en counseling zijn evenveel nodig voor de huidige screening als voor de screening met behulp van NIPT. De huidige screening of NIPT uitvoeren zonder geïnformeerde toestemming kan niet worden verdedigd. *"In het bijzonder moeten vrouwen hun recht op niet weten kunnen behouden. Zorgverleners moeten zich bewust zijn van de ongewenste situatie waarin deze prenatale tests routinematig worden uitgevoerd, in de zin dat de mogelijke gevolgen niet worden overwogen voordat de tests plaatsvinden."*³⁶ In België nemen elk jaar ongeveer 100.000 vrouwen deel aan de huidige screening, of bijna 80% van de zwangere vrouwen.

Wanneer NIPT wordt vergeleken met het huidige screeningsysteem is NIPT duidelijk superieur in termen van gevoeligheid en specificiteit voor de detectie van T21 en andere vormen van trisomie. Indien de huidige biochemische analyses echter worden vervangen door NIPT kan de detectie van enkele andere chromosomale afwijkingen worden gemist.³⁹ Op dit moment is het klinische belang van het laten vallen van de biochemie onduidelijk omdat de echografie, waaronder een nekplooi >3,5mm, al veel van deze afwijkingen aan het licht zal brengen. Dat is van belang omdat het in stand houden van zowel echografie als biochemische screening parallel met NIPT tot een minder uitgesproken daling van de invasieve testen zal leiden, evenals een andere budgetimpact van de gemodelleerde NIPT-scenario's.

5.3. Een hogere gevoeligheid

De hogere gevoeligheid voor T21 betekent dat primaire NIPT-screening meer T21-zwangerschappen zal detecteren in vergelijking met de huidige screening, bij die vrouwen die het willen weten. De huidige screening mist één op de vier T21-gevallen en bijna al deze gevallen zullen correct worden gedetecteerd door primaire NIPT (maar niet als NIPT wordt gebruikt voor triage in de tweede lijn). Het aantal vrouwen dat de aanwezigheid of afwezigheid van T21 wil weten, wordt verondersteld identiek te zijn voor de huidige situatie en alle behalve één van de NIPT-scenario's. Meer vrouwen kunnen bij een primaire NIPT een weloverwogen beslissing nemen, alleen al vanwege een betere nauwkeurigheid van de test. Wij schatten dat 87,5% van de vrouwen met een verhoogd risico op T21 na de huidige screening zal kiezen voor een bevestigende invasieve test. We gaan ervan uit dat ook 87,5% van de vrouwen een verdere bevestiging met een invasieve test zal willen na een positief NIPT-resultaat. Na bevestiging zal ongeveer 95% van de vrouwen de beslissing van zwangerschapsafbreking nemen, terwijl ongeveer 5% van de vrouwen op dat moment zal beslissen voor een kind met het syndroom van Down.

Het verstrekken van juiste informatie en het respecteren van de keuze van de vrouwen of het ouderpaar is van cruciaal belang. In de NIPT-modellen gaan we ervan uit dat dezelfde keuzes worden gemaakt als vandaag na de huidige screening en het diagnoseproces.

Tabel 5 – Scenario's voor het introduceren van NIPT

Scenario	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	T21 detectie (n)	T21 geboren na vals negatieve screening (n)	Invasieve testen voor T21 (n)	Procedure-gerelateerde miskramen voor T21 detectie (n)	Max. kost NIPT bij €86 944 per T21 diagnose (€)
Huidige screening >1:300 risico	72,5	95,0	170	41	5772**	58	none
Triage NIPT met >1:300 risico	72,5	95,0	169	41 +1 NIPT	1615**	16	>460
Triage NIPT met >1:600 risico	81,0	90,9	184	28 +1 NIPT	1706**	17	>=460
Triage NIPT met >1:1700 risico	87,3	80,2	194	19 +1 NIPT	1915**	19	289
Primaire NIPT huidige deelname	99,3*	99,84*	215	2	793***	8	152
Primaire NIPT 90% deelname	99,3*	99,84*	240	2	848***	8	152

*sensitiviteit en specificiteit van NIPT na exclusie NIPT "zonder resultaat".

**inclusief 1000 invasieve testen zonder screening en 398 invasieve testen voor nekplou>3.5mm

*** inclusief 398 extra invasieve testen voor nekplou>3.5mm en in de veronderstelling dat alle 2000 vrouwen de huidige screening accepteren na een herhaalde NIPT 'zonder resultaat'.

5.4. Een hogere specificiteit

De hogere specificiteit van NIPT betekent dat met NIPT-screening veel minder vrouwen onnodig zullen worden beschouwd als met een verhoogd risico op T21 en zullen worden uitgenodigd voor invasieve testbevestiging. Dit betekent ook dat met het gebruik van NIPT veel minder vrouwen in het ziekenhuis zullen worden opgenomen voor vruchtwaterlekkage of een procedure-gerelateerd miskraam hebben als ongewenst neveneffect dat voorkomt bij ongeveer 1 op de 100 van de invasieve testprocedures. We gaan ervan uit dat 1000 vrouwen vandaag onmiddellijk kiezen voor een invasieve test in plaats van de bestaande screening, vooral omdat ze meer zekerheid willen dan mogelijk is met de huidige screening. Die vrouwen zullen kiezen voor NIPT als NIPT wordt aangeboden aan alle zwangere vrouwen. De 398 zwangere vrouwen met een NT>3,5mm zullen rechtstreeks blijven worden doorverwezen voor een invasieve test.

Het is belangrijk om dit extra aantal invasieve tests voor T21 mee te nemen voor een meer realistische beoordeling van de voordelen en nadelen (Tabel 5) van triage versus primaire NIPT-scenario's. Dat verklaart dat de vermindering van de procedure-gerelateerde schade belangrijker is voor de primaire NIPT vergeleken met NIPT voor triage na de huidige screening, gezien de vrouwen die nu kiezen voor een onmiddellijke invasieve test dan kunnen kiezen voor NIPT. In de praktijk zal dit ook afhangen van de 2000 vrouwen die herhaald een 'geen resultaat' NIPT hadden en dan kiezen voor de huidige screening ofwel direct opteren voor een invasieve test.



5.5. Opties om NIPT te introduceren

Het gebruik van NIPT met de huidige prijzen voor triage na een positieve huidige screeningtest is kostenbesparend en reduceert significant de procedure-gerelateerde miskramen. Het beperken van het gebruik van NIPT tot de 5%-screeningpositieven (risico cut-off 1:300) kan evenwel een probleem vormen. Men verwacht dat er druk zal worden uitgeoefend, zowel door artsen als door patiënten, om de drempel voor verwijzing naar NIPT te verlagen, officieel of informeel, met een duidelijk volumeverhoging en een budgetverhoging tot gevolg. Een meer realistisch scenario zou derhalve zijn om NIPT niet alleen in de 5% met het hoogste risico te modelleren, maar ook in de 20% van vrouwen met een hoog of matig risico (> 1:1700).

Tenzij het gebruik van NIPT succesvol kan worden beperkt tot 5 tot 10% van de vrouwen die positief testen na de huidige screening, kan en moet de kostprijs van NIPT worden verlaagd. Dit is nog meer het geval als NIPT wordt gebruikt voor primaire screening. Een significante daling van de kostprijs van NIPT per test is ook nodig wanneer het doel is om dezelfde diagnostische kostprijs te behouden per geval van gedetecteerde T21 zoals getoond in Tabel 5.

Een eventuele invoering van NIPT in de ziekteverzekering (hetzij voor triage of voor primaire screening) moet vergezeld gaan van een verplichte registratie van het NIPT-resultaat en van de uiteindelijke diagnose na invasieve tests en de zwangerschapsuitkomst. Deze aanpak is nodig om NIPT verder te evalueren zoals geïmplementeerd in België, in termen van 'geen resultaat', gevoeligheid en specificiteit. Een overgang van triage naar primaire screening met NIPT wordt best gepland wanneer de kostprijs van NIPT dat toelaat.

Aandacht dient ook te gaan naar het bewaren en verbeteren van de kwaliteit van de bestaande interventies zoals de counselling die een geïnformeerde beslissing moet mogelijk maken, de nekploumeting met echografie (om de gevoeligheid van de screening te verhogen) en de invasieve procedures (om de procedure-gerelateerde schade te beperken), en de begeleiding van de ouders met een kind met het syndroom van Down.



■ AANBEVELINGEN^a

Aan de Technisch Geneeskundige Raad van het RIZIV

- In vergelijking met de huidige prenatale screening voor trisomie 21, zal een gepast gebruik van NIPT in eerste of tweede lijn de benefit-risk ratio duidelijk verbeteren. Indien de introductie van NIPT de totale kostprijs per gedetecteerd geval van trisomie 21 niet verhoogt, wordt aanbevolen om de kostprijs van NIPT ten laste te nemen van de ziekteverzekering.
- In termen van voordelen en schade wordt het gebruik van NIPT in de eerste lijn verkozen boven het gebruik ervan in de tweede lijn, ook al is er nog onzekerheid welke optie in de praktijk zal resulteren in de sterkste daling van procedure-gerelateerde miskramen. Maar de prijs van de NIPT test moet minstens dalen tot rond de €150 om de kostprijs per gedetecteerd geval van trisomie 21 niet te verhogen.
- Het gebruik van NIPT in tweede lijn verlaagt duidelijk het aantal invasieve testen en de gerelateerde schade. Afhankelijk van de prijs per NIPT test, kan men opteren voor het testen van de 10 of 20% resultaten met hoogste risico na de (klassieke) eerste-lijns opsporing, wat overeenkomt met een verlaging van de risico cut-off tot respectievelijk 1:600 en 1:1700.
- Om accurate performantiegegevens te bekomen voor de 'in-huis' NIPT testen die in België aangeboden worden, is het aanbevolen dat de NIPT introductie in de terugbetaling gebeurt onder vorm van onderzoeksfinanciering door het RIZIV. Deze invoering moet ook een verplichte registratie omvatten van het NIPT-resultaat en van de uiteindelijke diagnose na invasieve tests evenals de zwangerschapsuitkomst. De terugbetaling van NIPT moet gekoppeld worden aan kwaliteitsgaranties inzake counseling, echografische metingen én invasieve testen.

Aan de zorgverstrekkers betrokken bij de prenatale zorg en hun professionele verenigingen

- Genetische counselling bij elke stap, als voorwaarde voor een geïnformeerde beslissing, is aanbevolen.
- Een verplicht opleidings- en accreditatieprogramma voor uitvoerders van de nekpluimmeting met echografie is ten zeerste aanbevolen. Ook een aangepaste homologatie van de instrumenten is aanbevolen. Terugbetaling moet worden beperkt tot tests die worden uitgevoerd in een dergelijk programma met kwaliteitsborging.
- Met het vooruitzicht van een sterke daling in het aantal invasieve tests, is centralisatie van de procedures en een verplicht opleidings- en accreditatieprogramma aanbevolen voor gynaecologen die vlokentest en vruchtwaterpunctie uitvoeren. Voor de vlokentest dient een

^a Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.



leercurve van 100 tot 400 tests in acht te worden genomen. Terugbetalingen moeten worden beperkt tot procedures die worden uitgevoerd in een dergelijk programma met kwaliteitsgarantie.

Onderzoeksagenda

- Vergelijkbare technologie zoals gebruikt voor NIPT is in staat om veel andere genetische afwijkingen op te sporen in de prenatale setting (bijvoorbeeld op basis van microdeleties). De voordelen, nadelen en kosten van deze tests dienen te worden bestudeerd vooraleer ze breed in de praktijk worden geïmplementeerd.



■ REFERENTIES

1. Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, et al. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):622-9.
2. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(5):521-6.
3. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(3):167-70.
4. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485-7.
5. Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, Bianchi DW. Circulating Fetal Cell-Free DNA Fractions Differ in Autosomal Aneuploidies and Monosomy X. *Clin Chem.* 2013.
6. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):15-33.
7. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med.* 2014;370(9):799-808.
8. GenomeWeb staff reporter. Sequenom Officials Discuss Plans for Low-Cost NIPT, January 17 [Web page].2014 [cited February 13, 2014]. Available from: <http://www.genomeweb.com/clinical-genomics/sequenom-officials-discuss-plans-low-cost-nipt>
9. Bianchi DW, Oepkes D, Ghidini A. Current controversies in prenatal diagnosis 1: should noninvasive DNA testing be the standard screening test for Down syndrome in all pregnant women? *Prenat Diagn.* 2014;34(1):6-11.
10. Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome: a cost sensitivity analysis. *Prenatal Diagnosis.* 2013;33(7):636-42.



11. Garfield SS, Armstrong SO. Clinical and cost consequences of incorporating a novel non-invasive prenatal test into the diagnostic pathway for fetal trisomies. *Journal of Managed Care Medicine*. 2012;15(2):32-9.
12. Ohno M, Caughey A. The role of noninvasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool—a cost-effectiveness analysis. *Prenatal Diagnosis*. 2013;33(7):630-5.
13. O'Leary P, Maxwell S, Murch A, Hendrie D. Prenatal screening for Down syndrome in Australia: costs and benefits of current and novel screening strategies. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013;53(5):425-33.
14. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: An international clinical validation study. *Genetics in Medicine*. 2011;13(11):913-20.
15. Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013;26(12):1180-5.
16. Wald NJ, Bestwick JP. Incorporating DNA sequencing into current prenatal screening practice for Down's syndrome. *PLOS ONE*. 2013;8(3):e58732.
17. Okun N, Teitelbaum M, Huang T, Dewa CS, Hoch JS. The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada. *Prenat Diagn*. 2014.
18. Morris JK, Alberman E, Mutton D, Jacobs P. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome: England and Wales 1989-2009. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(5):1151-7.
19. Wu J, Morris JK. Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938-2010. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(9):943-7.
20. Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(6):417-23.
21. Mutton D, Alberman E, Hook EB. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. National Down Syndrome Cytogenetic Register and the Association of Clinical Cytogeneticists. *J Med Genet*. 1996;33(5):387-94.
22. Boyle B, Morris J, McConkey R, Garne E, Loane M, Addor M, et al. Prevalence and risk of Down syndrome in monozygotic and dizygotic multiple pregnancies in Europe: implications for prenatal screening. *BJOG*. 2014.
23. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(7):736-50.
24. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*. 1998;352(9125):343-6.
25. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):45-67.
26. Axell RG, Gillett A, Pasupathy D, Chudleigh T, Brockelsby J, White PA, et al. The accuracy of nuchal translucency measurement depends on the equipment used and its calibration. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014.
27. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(9):929-36.
28. Saucedo MC, DeVigan C, Vodovar V, Lelong N, Goffinet F, Khoshnood B. Measurement of nuchal translucency and the prenatal diagnosis of Down syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009;114(4):829-38.
29. Nicolaides KH, Chervenak FA, McCullough LB, Avgidou K, Papageorgiou A. Evidence-based obstetric ethics and informed decision-making by pregnant women about invasive diagnosis after first-trimester assessment of risk for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):322-6.



30. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*. 1986;1(8493):1287-93.
31. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(1):1-7.
32. Richter J, Henry A, Ryan G, DeKoninck P, Lewi L, Deprest J. Amniopatch procedure after previable iatrogenic rupture of the membranes: a two-center review. *Prenat Diagn*. 2013;33(4):391-6.
33. Harris RA, Washington AE, Nease RF, Jr., Kuppermann M. Cost utility of prenatal diagnosis and the risk-based threshold. *Lancet*. 2004;363(9405):276-82.
34. Choi H, Van Riper M, Thoyre S. Decision making following a prenatal diagnosis of Down syndrome: an integrative review. *J Midwifery Womens Health*. 2012;57(2):156-64.
35. Natoli JL, Ackerman DL, McDermott S, Edwards JG. Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995-2011). *Prenat Diagn*. 2012;32(2):142-53.
36. Verweij EJ, Oepkes D, de Boer MA. Changing attitudes towards termination of pregnancy for trisomy 21 with non-invasive prenatal trisomy testing: a population-based study in Dutch pregnant women. *Prenat Diagn*. 2013;33(4):397-9.
37. Lewis C, Hill M, Silcock C, Daley R, Chitty L. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21: a cross-sectional survey of service users' views and likely uptake. *BJOG*. 2014.
38. Verweij EJ, Oepkes D, de Vries M, van den Akker ME, van den Akker ES, de Boer MA. Non-invasive prenatal screening for trisomy 21: what women want and are willing to pay. *Patient Educ Couns*. 2013;93(3):641-5.
39. Petersen O, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing (NIPT); a population-based study from a country with existing first trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013.

