



RADDIAL

RARE DISEASE DIAGNOSIS ALLIANCE

MEMORANDUM

Krachten bundelen voor een betere diagnose van zeldzame ziekten

WWW.RADDIAL.BE

AN INITIATIVE BY



sonofi



HOE KAN HET DIAGNOSETRAJECT VOOR PATIËNTEN MET EEN ZELDZAME ZIEKTE WORDEN GEOPTIMALISEERD EN VERKORT?

12 beleidsaanbevelingen

De afgelopen jaren is het maatschappelijk bewustzijn over zeldzame ziekten onmiskenbaar toegenomen. Het Nationaal Plan Zeldzame Ziekten, gelanceerd in 2013, heeft gezorgd voor vooruitgang op verschillende belangrijke gebieden, maar sommige belangrijke acties in de vier gedefinieerde domeinen van het plan zijn tot op heden niet of niet volledig uitgevoerd. Dankzij de voortdurende inspanningen van de Koning Boudewijnstichting, Rare Diseases Belgium [RaDiOrg], de gezondheidscommissie van de Kamer van Volksvertegenwoordigers en diverse andere belanghebbenden zijn zeldzame ziekten desondanks op de politieke agenda blijven staan.

Ondanks de geboekte vooruitgang blijven er op het gebied van zeldzame ziekten grote uitdagingen bestaan, vooral wat betreft het verkrijgen van een tijdige en accurate diagnose van een zeldzame ziekte. Momenteel ligt er gemiddeld 4,9 jaar¹ tussen het opmerken van de eerste symptomen en de uiteindelijke diagnose van een zeldzame ziekte. Dit lange en moeizame diagnoseproces is terecht een bron van frustratie - niet alleen voor de patiënt die te lang verstoken blijft van een passende behandeling (als die al bestaat), maar ook voor artsen die het beste willen voor hun patiënt. Vanuit het oogpunt van de overheid is de lange zoektocht naar een juiste diagnose ook problematisch, omdat een late diagnose vaak leidt tot een behandeling die suboptimaal is. Om deze uitdaging aan te pakken, werd in 2022 de Rare Disease Diagnosis Alliance (RADDIAL) opgericht. De alliantie bestaat uit Sanofi, Takeda, Janssen, Alnylam Pharmaceuticals en Chiesi.

Aan de hand van een reeks rondetafelconferenties bracht RADDIAL patiëntvertegenwoordigers, academische experts, artsen en zorgverzekeraars samen voor een gezamenlijke dialoog, wat resulteerde in de ontwikkeling van concrete beleidsaanbevelingen voor een snellere diagnose van zeldzame ziekten in België.

Deze aanbevelingen, gegroepeerd in vier thema's, worden in dit memorandum voorgesteld.

1. VERBETERING VAN BEWUSTZIJN EN KENNIS

Overwegende dat. . .

- Er een voortdurend groeiend aanbod aan gegevens, modellen en instrumenten is dat de diagnose van zeldzame ziekten kan ondersteunen, maar dat zeer versnipperd blijft en daarom onvoldoende bekend of toegankelijk is.
- Zeldzame ziekten niet systematisch in het medische en farmaceutische curriculum van universiteiten worden geïntegreerd, waardoor de kans gemist wordt om toekomstige clinici in een vroeg stadium bewust te maken.
- De nodige tijd om een diagnose te stellen aanzienlijk kan worden verkort als artsen bij vage, onduidelijke en moeilijk te interpreteren symptomen een "Denk aan zeldzaam"-benadering ("Think rare") hanteren.
- Het niet realistisch is te verwachten dat alle artsen vertrouwd zijn met alle van de meer dan 7.000 bekende zeldzame ziekten. Deze ziekten zijn overigens vaak multisysteemaandoeningen, waardoor patiënten vaak naar verschillende artsen moeten gaan en dus geen baat hebben bij gecentraliseerde zorg.

- De federale regering erkent dat er op het gebied van zeldzame ziekten nog aanzienlijke behoeften bestaan en het belang benadrukt van de ontwikkeling van een actieplan als onderdeel van haar geïntegreerde zorgaanpak. Dit plan moet gericht zijn op identificatie en concentratie van expertise, zorgcoördinatie, het vergroten van toegankelijkheid en kennisontwikkeling en -deling².

Vragen wij beleidsmakers om. . .

- 1 Een werkgroep op te richten voor de ontwikkeling van een digitale "toolbox voor diagnose van zeldzame ziekten"**, bestemd voor huisartsen, apothekers en andere clinici die in contact komen met patiënten met symptomen die kunnen wijzen op een zeldzame ziekte.

Deze [online] toolbox moet interoperabel zijn en ontworpen zijn als een bibliotheek met toegankelijke informatie en gemakkelijk toe te passen instrumenten die de diagnose van zeldzame ziekten vergemakkelijken [bv. beslissingsschema's, rode vlaggen etc.]. De ontwikkeling van een dergelijke toolbox moet gebeuren in nauwe samenwerking met verenigingen van eerstelijns gezondheidswerkers, artsverenigingen, apothekersverenigingen en patiëntenverenigingen.

Andere functies die in de toolbox moeten worden geïntegreerd zijn onder andere:

- Diagnose-instrumenten op basis van kunstmatige intelligentie.
- Links naar platforms voor collaboratieve diagnose onder clinici (bv. binnen de netwerken van de Lokale Kwaliteitsgroepen/ Groupes locaux d'évaluation médicale [LOK/GLEM])³.
- Verbindingen met de functies zeldzame ziekten in ziekenhuizen in heel België.

- 2 Beroepsverenigingen te ondersteunen bij de ontwikkeling van gerichte opleidingsmodules** voor huisartsen en andere eerstelijns gezondheidsactoren, teneinde hun kennis van zeldzame ziekten, rode vlaggen, diagnoseprocedures voor zeldzame ziekten en toegang tot zorg te vergroten. Daarnaast moet het klinische belang van een vroege diagnose en het positieve effect daarvan op de gezondheidszorg als geheel worden benadrukt. Deze opleidingsmodules moeten gezondheidswerkers ook het bestaan en de toepassing bijbrengen van data-based kunstmatige intelligentiemodellen. Huisartsen en andere eerstelijns gezondheidswerkers - waaronder apothekers - moeten door middel van een passend accrediteringsprogramma worden gestimuleerd om aan deze opleidingsmodules deel te nemen. Dit initiatief moet aansluiten op het huidige initiatief van de Stichting Koning Boudewijn⁴ om eerste- en tweedelijns gezondheidswerkers meer bewust te maken van zeldzame ziekten.

- 3 Onderwijs over zeldzame ziekten op te nemen als een bij voorkeur verplicht vak (of anderzijds als keuzevak) in medische en farmaceutische curricula aan Belgische universiteiten** en vakken over zeldzame ziekten aanbieden in cursussen van voortgezet medisch en farmaceutisch onderwijs. Hoewel dit uiteraard volledig onder de bevoegdheid van de universiteiten valt, zouden de bevoegde autoriteiten op het niveau van de gewesten en gemeenschappen hiervoor het juiste klimaat kunnen scheppen, bijvoorbeeld door dit in de nabije toekomst verplicht te stellen bij de evaluatie van de universitaire curricula.

2. SCREENING VAN PASGEBORENEN EN GENETISCHE TESTS

Overwegende dat. . .

- Screening van pasgeborenen een krachtig en betrouwbaar instrument is om zeldzame ziekten in een vroeg stadium op te sporen.

- De huidige screeningsprogramma's voor pasgeborenen niet alle ziekten omvatten die mogelijk zouden kunnen worden opgespoord.
- De federale regering uitdrukkelijk het belang erkent van een tijdige opname in de regionale screeningsprogramma's van zeldzame ziekten waarvoor een behandeling beschikbaar is⁵. Daartoe zullen de gewesten systematisch geïnformeerd worden over behandelingen voor zeldzame ziekten die op het punt staan goedgekeurd te worden.
- Vanuit het oogpunt van sociale rechtvaardigheid en billijkheid, de toegang tot screeningprogramma's voor pasgeborenen in België niet mag afhangen van de regio waar een kind woont.
- Continu geavanceerd onderzoek veel mogelijkheden kan bieden voor screening van pasgeborenen door het opnemen van genetische tests. Bijvoorbeeld: het onlangs gestarte proefproject "Baby Detect" in het CHU Luik, dat screent op 120 ziekten⁶, en de toepassing van Whole Exome Sequencing⁷ of Whole Genome Sequencing⁸ in Neonatale Intensive Care Units.
- De BeGECS-test [Belgian Genetic Expanded Carrier Screening], die meer dan 1200 erfelijke ziekten kan opsporen, bestaat voor personen die willen weten of zij drager zijn van een genetische mutatie die zou kunnen worden doorgegeven aan hun kinderen.
- De Hoge Gezondheidsraad een advies publiceerde [2017]⁹ betreffende de Reproductive Genetic Carrier Screening [RGCS], met specifieke aanbevelingen voor een verantwoorde uitvoering van de RGCS in België.
- Genetische screening geen deel uitmaakt van een algemeen screeningsprogramma voor de algemene bevolking.

Vragen wij beleidsmakers om. . .

- 4 Screeningprogramma's voor pasgeborenen uit te breiden tot alle traceerbare en behandelbare ziekten, op basis van het advies van een op te richten interfederaal multidisciplinair team.**
De omvang van het screeningprogramma voor pasgeborenen moet worden vastgesteld op aanbeveling van een multidisciplinair team bestaande uit genetische deskundigen, screeningdeskundigen en patiënten, met prioriteit voor behandelbare ziekten en openheid voor andere gevallen waarin de symptomen kunnen worden verzacht om de levenskwaliteit van de patiënt te verbeteren. Een besluit om een dergelijk programma goed te keuren zou vrij snel kunnen worden genomen.
- 5 De besluitvormingsprocessen voor screening van pasgeborenen te harmoniseren in alle regio's en op federaal niveau,** om gelijke kansen, gelijke resultaten en gelijke kwaliteit van zorg te bereiken in alle regio's. Verdere [verplichte] samenwerking tussen de regio's en het federale niveau inzake screening van pasgeborenen is noodzakelijk wat dit betreft.
- 6 Het potentieel van genetische tests te vergroten door:**
 - a. Het vergemakkelijken van genetische tests voor de validering van diagnoses van zeldzame ziekten bij patiënten van verschillende leeftijden bij wie een zeldzame genetische ziekte wordt vermoed,** door de specifieke genetische mutatie die de ziekte veroorzaakt te identificeren als er geen biomarkers beschikbaar zijn. Deze aanpak kan de nauwkeurigheid van de diagnose vergroten, met name in gevallen met atypische symptomen of een late verschijning van symptomen.

- b. Het voortdurende onderzoek en de ontwikkeling van genetische tests voort te zetten en te ondersteunen, en de toepassing van nieuwe veelbelovende methoden te overwegen.
- c. De uitbreiding van de terugbetaling van genetische tests te bestuderen, bijvoorbeeld voor de Belgian Genetic Expanded Carrier Screening (BeGECS)-test voor ouders met een risicoprofiel.
- d. Internationale en regionale benchmarks uit te voeren om de beste praktijken te bepalen met betrekking tot genetische screening en te bepalen welke gezondheidswerkers patiënten moeten aanbevelen voor een genetische screening.
- e. Het maatschappelijk draagvlak voor genetische tests en de kennis over de voordelen ervan vergroten door sensibilisering.

3. DE ROL VAN DE FUNCTIES ZELDZAME ZIEKTEN

Overwegende dat. . .

- Het enorme potentieel van de functies zeldzame ziekten waarschijnlijk niet volledig kan worden gerealiseerd bij gebrek aan een specifieke erkenning als centra met de vereiste expertise.
- De federale regering de noodzaak erkent voor patiënten om toegang te hebben tot kwalitatieve zorg voorzien door centra met de vereiste expertise¹⁰.
- De federale regering het belang erkent van het centraal dataregister voor zeldzame ziekten en een verhoogde deelname aan dataregistratie als een beleidsprioriteit beschouwt¹¹.
- De Koning Boudewijnstichting de ontwikkeling aanbeveelt van een ultramodern register voor zeldzame ziekten dat, binnen de grenzen van de bestaande gegevensreglementering, een snelle informatie-uitwisseling mogelijk maakt, het wetenschappelijk onderzoek stimuleert, de ontwikkeling van een evidence-based beleid voor zeldzame ziekten vergemakkelijkt en de kwaliteit van de zorg verhoogt¹².
- De federale regering, in het kader van de hervorming van het ziekenhuislandschap, de zorg voor complexe aandoeningen die een bundeling van expertise vereisen, wil concentreren in een beperkt aantal referentiepunten op supra-regionaal niveau¹³.
- De federale regering werkt aan de oprichting van een nieuw Gezondheidsdata-agentschap [Health Data Agency]¹⁴, met als doel de toegang tot beschikbare gezondheidsgegevens en gezondheidsgerelateerde gegevens op een betrouwbare en vereenvoudigde manier te vergemakkelijken.
- Sciensano momenteel na zeven jaar beheer van dit register ongeveer 1% van de zeldzame ziekten heeft geregistreerd, ondanks hun toegewijde inspanningen en sterke expertise.

Vragen wij beleidsmakers om . . .

- 7 De bestaande functies zeldzame ziekten (financieel)¹⁵ te stimuleren bij het versnellen en uitbreiden van het delen van kennis en expertise met perifere centra en eerstelijns zorgverleners.

- 8 De dekking en systematische bijwerking te stimuleren van het centrale register voor zeldzame ziekten op nationaal niveau**, voortbouwend op de expertise van en in lijn met Europese initiatieven [bv. de registers voor zeldzame ziekten van het Europese Referentienetwerk]. Verdere uitbreiding van de gegevensverzameling van de genetische centra naar de functies zeldzame ziekten en de Europese Referentienetwerken is eveneens noodzakelijk. Het onlangs opgerichte Belgische agentschap voor gezondheidsgegevens biedt hiertoe de mogelijkheid, in samenwerking met de binnenkort op te richten European Health Data Space en de Europese Referentienetwerken. Verdere uitbreiding van de dekking door middel van privacy verbeterende technologie zoals Federated Learning zou ook het onderzoeken waard kunnen zijn.
- 9 Alle beschikbare gegevens van bestaande registers voor zeldzame ziekten toegankelijk te maken voor de bredere onderzoeksgemeenschap van academici, zorgverleners en onderzoekers in de industrie**, overeenkomstig het FAIR-principe (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable), om A.I.-gebaseerde diagnoses te ondersteunen en klinisch onderzoek te stimuleren. Op Belgisch niveau moet het nieuwe agentschap voor gezondheidsgegevens een belangrijke rol spelen in dit proces.

4. EEN GEÏNTEGREERD ZORGTRAJECT

Overwegende dat. . .

- De diagnose van een zeldzame ziekte vaak interdisciplinaire samenwerking vereist tussen huisartsen en andere clinici. Dit wordt momenteel echter niet gestimuleerd. Er is geen financiële compensatie voorzien om de coördinatietijd van meerdere clinici te dekken.
- De federale regering recent een nieuw Interfederaal Plan Geïntegreerde Zorg¹⁶ lanceerde, waarin overleg, dialoog en samenwerking tussen alle zorgverleners centraal staan. Dit omvat o.a. een 'New Deal' met de huisartsen waarin financiële stimuli worden voorzien voor o.a. multidisciplinaire samenwerking¹⁷.
- De Koning Boudewijnstichting de ontwikkeling en implementatie aanbeveelt van een geïntegreerd zorgmodel met o.a. de mogelijkheid van interdisciplinair overleg¹⁸.
- Er instrumenten en modellen bestaan om de informatie-uitwisseling tussen gezondheidswerkers te vergemakkelijken en te optimaliseren, maar waarvan het bestaan onvoldoende bekend is.

Vragen wij beleidsmakers om. . .

- 10 Interdisciplinair overleg tussen alle betrokken zorgverleners te stimuleren en te vergemakkelijken** voor patiënten bij wie een zeldzame ziekte wordt vermoed. Deze stimulans moet betrekking hebben op persoonlijk overleg en overleg op afstand.
- 11 De invoering en het gebruik van digitale instrumenten te bevorderen die de communicatie, samenwerking en doorverwijzing voor genetische tests tussen zorgverleners in de verschillende lijnen vergemakkelijken.** De invoering van Prisma in Nederland illustreert dit voorstel. Deze bevordering zou idealiter door de medische verenigingen moeten worden gedaan.

12 Steun te verlenen voor het opzetten van een proefproject rond de aanwijzing van een groep huisartsen die voor hun collega's als "referentiepersonen" kunnen fungeren voor vragen over zeldzame ziekten. Deze referentiepersonen zouden als schakel fungeren tussen, enerzijds, gezondheidszorgwerkers en, anderzijds, relevante deskundigen en de functies zeldzame ziekten. Zij zouden jaarlijks aan de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid verslag uitbrengen over trends en vraagstukken en voor hun rol een honorarium ontvangen.

De beleidsaanbevelingen in dit memorandum werden geïdentificeerd en ontwikkeld tijdens twee rondetafel sessies in september en oktober 2022, met behulp van de actieve betrokkenheid van een groot aantal deskundigen op het gebied van zeldzame ziekten, waaronder patiëntvertegenwoordigers, academische deskundigen, artsen en zorgverzekeraars. De rondetafel sessies werden georganiseerd op initiatief van de Rare Disease Diagnosis Alliance [RADDIAL] bestaande uit vijf farmaceutische bedrijven: Takeda, Sanofi, Janssen, Chiesi en Alnylam Pharmaceuticals. Met dit initiatief willen de betrokken bedrijven hun verantwoordelijkheid nemen en bijdragen tot een verbetering van de situatie van patiënten met een zeldzame ziekte in België.

De beleidsaanbevelingen in deze nota worden gevalideerd en onderschreven door onderstaande personen:

- **Mv. Maria Barea** - Voorzitter, Vascular Anomaly Patient Association [VASCAPA vzw]
- **Prof. dr. Vincent Bours** - Directeur, afdeling medische genetica, Centre Hospitalier Universitaire de Liège
- **Prof. dr. Giovanni Briganti** - Geassocieerd hoogleraar, Université de Mons
- **Mv. Lut De Baere** - Voorzitter, Belgische Organisatie voor Kinderen en volwassenen met een Stofwisselingsziekte [BOKS vzw]
- **Prof. dr. Marion Delcroix** - Hoofd van het pulmonale hypertensie programma en voorzitter van de raad voor zeldzame ziekten, Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven
- **Mr. Marc Doms** - Senior Orphan Drug Pharmacist, Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven
- **Prof. dr. François Eyskens** - Kliniekhoofd kindergeneeskunde en metabole aandoeningen, Universitair Ziekenhuis Antwerpen
- **Mr. Jean-Marie Huet** - Voorzitter, Association Belge contre les Maladies neuro-Musculaires [ABMM vzw]
- **Dr. Quentin Mary** - Voorzitter, Société Scientifique de Médecine Générale [SSMG]
- **Prof. dr. Gert Matthijs** - Verantwoordelijke van het Laboratorium voor Moleculaire Diagnostiek, KU Leuven
- **Mv. Eva Schoeters** - Directeur, Rare Diseases Organisation Belgium [RaDiOrg vzw]
- **Dr. Stefan Teughels** - Medisch directeur, Domus Medica
- **Dr. Christiaan Van Haecht** - Medisch adviseur, Christelijke Mutualiteiten
- **Prof. dr. Johan Vansintjan** - Diensthoofd Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Chronische Zorg, Vrije Universiteit Brussel

Bronnen

¹ Bron: Eurordis, "Rare Barometer Survey", 2022

² "Mijn beleidsplan inzake zeldzame ziekten focust op identificatie en concentratie van expertise, zorgcoördinatie, toegankelijkheid en kennisontwikkeling en -deling", Beleidsnota Volksgezondheid, 28/10/2022, pag. 49

³ Cf. 'Medics for Rare Disease' in het VK: www.m4rd.org

⁴ Koning Boudewijnstichting, Projectoproep: Sensibilisering over zeldzame ziekten voor zorgverleners in de eerste en tweede lijn, Sensibilisering over zeldzame ziekten voor zorgverleners in de eerste en tweede lijn | Koning Boudewijnstichting (kbs-frb.be)

⁵ "Om ervoor te zorgen dat zeldzame ziekten waarvoor een geneesmiddel beschikbaar is, tijdig kunnen opgenomen worden in de screeningsprogramma's van de deelstaten, zullen we de informatie-uitwisseling tussen de federale overheid en de deelstaten optimaliseren", Beleidsnota Volksgezondheid, 28/10/2022, pag. 51.

⁶ www.babydetect.com

⁷ Medical costs of children admitted to the neonatal intensive care unit: The role and possible economic impact of WES in early diagnosis. European Journal of Medical Genetics, Volume 65, Issue 6, May 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769721222000489>

⁸ <https://www.mdpi.com/2141718>

⁹ <https://www.hgr-css.be/en/report/9240/carrier-screening>

¹⁰ "Opdat elke persoon in België die aan een zeldzame ziekte lijdt aanspraak kan maken op een kwaliteitsvolle tenlasteneming in het centrum of de centra met de nodige expertise zullen er RIZIV-overeenkomsten voor zeldzame ziekten afgesloten worden, gebaseerd op een generiek kader". Beleidsnota Volksgezondheid, 28/10/2022, pag. 50

¹¹ De opvolging van zeldzame ziekten gebeurt door het centraal register voor zeldzame ziekten (CRRD). De eerste prioriteit is daar de participatie aan het register verhogen, door uitbreiding van de datacollectie en door registratie vanuit de genetische centra te verhogen". Beleidsnota Volksgezondheid, 28/10/2022, pag. 51

¹² KBS, Zorg voor mensen met een zeldzame aandoening. Stand van zaken en aanbevelingen, aanbeveling 3, pag.31

¹³ "Mijn beleidsplan inzake zeldzame ziekten focust op identificatie en concentratie van expertise, zorgcoördinatie, toegankelijkheid en kennisontwikkeling en -deling", Beleidsnota Volksgezondheid, 28/10/2022, pag. 50

¹⁴ Belgisch Staatsblad, 14/03/2023: Wet houdende oprichting en organisatie van het Gezondheidsdata-agentschap

¹⁵ i.e., de zeven universitaire ziekenhuizen en het Institut de Pathologie et de Génétique bij het Grand Hôpital de Charleroi

¹⁶ <https://www.riziv.fgov.be/nl/professionals/info-voor-allen/het-interfederaal-plan-voor-geintegreerde-zorg>

¹⁷ "Dit model moet... [4] huisartsen correct vergoeden voor taken tijdens en buiten de consultaties, [5] taakdelegatie toelaten, [6] de juiste incentives leggen, onder meer inzake preventie, populatiemanagement, multidisciplinaire samenwerking, kwaliteit, beschikbaarheid, enz.", Beleidsnota Volksgezondheid, 28/10/2022, pag. 44

¹⁸ KBS, Zorg voor mensen met een zeldzame aandoening. Stand van zaken en aanbevelingen, aanbeveling 2, pag.30



RADDIAL

RARE DISEASE DIAGNOSIS ALLIANCE



WWW.RADDIAL.BE