

# **INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ**

Établissement public institué par la loi du 9 août 1963

Avenue de Tervueren 211 - 1150 Bruxelles

## **Service des soins de santé**

### **AVENANT A LA CONVENTION**

**ENTRE LE COMITE DE L'ASSURANCE SOINS DE SANTE DE L'INAMI**

**ET LE [Pouvoir Organisateur]**

**POUR LE CENTRE DE REFERENCE DE LA MUCOVISCIDOSE**

**[dénomination], A [localité],**

Vu la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, notamment les articles 22, 6° et 23, § 3,

Sur proposition du Collège des médecins-directeurs institué auprès du Service des soins de santé de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité,

Il est convenu ce qui suit entre

d'une part,

le Comité de l'assurance soins de santé institué auprès du Service des soins de santé de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité,

et d'autre part,

le [Pouvoir Organisateur] au nom du Centre de référence de la mucoviscidose [dénomination], à [localité], désigné ci-après dans le texte par le terme « Centre de référence muco ».

### **OBJET DE L'AVENANT**

Le présent avenant a pour but de prévoir des dispositions spécifiques en ce qui concerne la mission à exercer par les Centres de référence pour patients atteints de mucoviscidose (*désigné dans le présent avenant par Centre de référence muco*) dans le cadre du protocole d'accord concernant la Prévention du 21 mars 2016 de la Conférence Interministérielle Santé publique (CIM). La « Décision » de la Conférence Interministérielle (CIM) du 5 novembre 2018 (*GTI Maladies chroniques – Politique de prévention – Dépistage néonatal de la mucoviscidose (Cystic Fibrosis, CF) – Décision*) figure en annexe au présent avenant.

Le présent avenant fixe de manière plus précise les obligations du Centre de référence muco découlant de la phase 4 (suivi en cas de résultat anormal du dépistage de la mucoviscidose) du programme de dépistage

dont question dans la Décision de la CIM (*les phases 1 et 3 de cette Décision de la CIM concernent spécifiquement les Centres de dépistage désignés par les Communautés et la phase 2 concerne spécifiquement les Centres de génétique humaine*).

Les obligations des Centres de référence muco découlant de la phase 4 du programme de dépistage prévu dans la Décision de la CIM concernent notamment :

- La réalisation d'un test à la sueur de qualité auprès des nouveau-nés concernés ;
- Le suivi des résultats de chaque test (et le renvoi éventuel vers un Centre de génétique);
- L'enregistrement de données;
- L'échange avec les Centres de dépistage concernant toutes les informations permettant le monitoring et l'évaluation de l'examen de la population.

## **DISPOSITIONS DE L'AVENANT**

### **Article 1. Groupe-cible**

§ 1<sup>er</sup>. Le Centre de référence muco réalise un test à la sueur auprès des nouveau-nés qui se trouvent dans une des situations suivantes :

- Lorsqu'après un test TIR anormal, le test ADN détecte une ou plusieurs mutations ;
- Lorsqu'après une valeur TIR très élevée (>P99,9) le test ADN ne constate aucune mutation, mais que le second test TIR réalisé le 21<sup>ème</sup> jour après la naissance, affiche une valeur >P99.

§ 2. Ce test à la sueur ne peut être réalisé qu'après que le pédiatre présent lors de l'accouchement ou le médecin désigné par les parents, à qui le Centre de dépistage a communiqué le résultat anormal du dépistage de la mucoviscidose, a orienté le nouveau-né vers le Centre de référence muco.

§ 3. En ce qui concerne le dépistage de la mucoviscidose chez des nouveau-nés malades ou prématurés chez qui le test à la sueur classique ne peut pas être effectué tout de suite, un protocole conjoint doit être rédigé par les Centres de référence muco avant fin 2019.

### **Article 2. – Rôle du Centre de référence muco dans la réalisation du test à la sueur**

§ 1<sup>er</sup>. Dans le cas où un nouveau-né répond aux conditions fixées par l'article 1<sup>er</sup> du présent avenant, le médecin oriente les parents du nouveau-né vers un Centre de référence muco. Les parents fixent un rendez-vous avec le Centre de référence muco de leur choix.

§ 2. Le Centre de référence muco prélève de la sueur chez le nouveau-né dans un délai qui respecte les critères de qualité décrits dans la Décision de la CIM dont question dans l'objet de l'avenant. La stimulation de la production de sueur se réalise selon une méthode standardisée, à savoir par iontophorèse à la pilocarpine.

§ 3. L'échantillon de sueur prélevé est transmis immédiatement au laboratoire du Centre de référence muco qui procède, le jour même, à la détermination de la concentration de chlore.

§ 4. Conformément à la Décision de la CIM dont question dans l'objet de l'avenant, le Centre de référence muco doit maintenir, sous les 10%, le nombre de tests où la quantité de sueur est insuffisante par rapport au nombre total de tests réalisés par le Centre de référence muco. Ce critère de qualité est suivi par l'enregistrement et le rapportage prévu par l'article 4 du présent avenant.

#### Article 3. Rôle du Centre de référence muco dans le suivi du test

Dès que le Centre de référence muco reçoit le résultat du test à la sueur dont question à l'article 2 du présent avenant, ce résultat est communiqué au médecin qui a orienté les parents vers le Centre de référence muco, et au Centre de dépistage qui a communiqué le résultat anormal du dépistage de la mucoviscidose à ce médecin. C'est le médecin du Centre de référence muco qui informera et avisera les parents sur base des données cliniques et des résultats des tests.

#### Article 4. Rôle du Centre de référence muco dans l'enregistrement des données en rapport avec les activités de dépistage.

Les Centres de référence muco enregistrent de façon séparée les données qui concernent toute l'information sur les tests à la sueur effectués dans le cadre du dépistage ainsi que de leur suivi, et qui doivent également permettre un contrôle de qualité selon les critères décrits dans la Décision de la CIM et permettre l'évaluation de l'algorithme de dépistage. Les résultats des tests réalisés en dehors du dépistage doivent également être envoyés aux Centres de dépistage avec les informations concernant le tableau clinique, entre autres la survenue d'un ileus méconial à la naissance.

A côté de cela, les données pertinentes sont également enregistrées dans le registre mucoviscidose et dans le registre maladies rares.

#### Article 5. Interactions avec les Centres de dépistage

Le Centre de référence muco doit, sur invitation, assister aux réunions concernant ce programme de dépistage.

#### Article 6.

Si le Service Soins de Santé de l'INAMI constate que les dispositions ci-dessus ne sont pas respectées, il en sera donné connaissance à la Conférence Interministérielle ou à l'organe désigné par la Conférence.

Pour le Comité de l'Assurance, le non-respect des dispositions peut être un motif de dénonciation de la convention conclue avec le Centre de référence muco.

Article 7.

Tant pour les bénéficiaires qui ont participé que pour les bénéficiaires qui n'ont pas participé au dépistage de masse, les dispositions de la convention restent d'application et un forfait annuel peut être porté en compte s'il est satisfait à toutes les conditions pour le faire.

Les nouveau-nés pour lesquels le diagnostic est douteux (CFSPID – cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis) seront également suivis par les médecins de la même équipe du Centre de référence muco mais en dehors de la structure du Centre de référence muco et en dehors de la convention.

Article 8.

Pour l'exécution des dispositions reprises dans le présent avenant chez des enfants qui ne sont plus suivis par le Centre de référence muco par après, aucune intervention pour une prestation telle que décrite dans l'article 8 § 1 de la convention ne peut être obtenue. En outre, le test à la sueur peut être attesté selon la nomenclature au patient par le laboratoire qui a réalisé l'analyse.

Article 9.

Cet avenant entre en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2019.

Pour le pouvoir organisateur de l'établissement,

(date et signature)

Le gestionnaire

Pour le Comité de l'assurance soins de santé de l'I.N.A.M.I.,

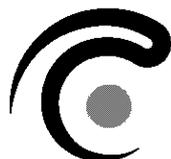
Bruxelles, le

Le Fonctionnaire dirigeant,

Alain GHILAIN  
Directeur général a.i.

SPF SANTÉ PUBLIQUE, SÉCURITÉ  
DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE ET  
ENVIRONNEMENT

FOD VOLKSGEZONDHEID,  
VEILIGHEID VAN DE  
VOEDSELKETEN EN LEEFMILIEU



*Conférence interministérielle  
Santé publique*

*Interministeriële Conferentie  
Volksgezondheid*



GTI Maladies chroniques

-

***Politique de prévention***

-

***Dépistage néonatal de la  
mucoviscidose (Cystic  
Fibrosis, CF)***

-

***Décision***

IKW Chronische ziekten

-

***Preventiebeleid***

-

***Neonatale Screening naar  
Mucoviscidose (Cystic  
Fibrosis, CF)***

-

***Beslissing***

**Réunion  
5 novembre 2018**

**Vergadering  
5 november 2018**

## Dépistage néonatal de la mucoviscidose (Cystic Fibrosis, CF)

## Neonatale Screening naar Mucoviscidose (Cystic Fibrosis, CF)

### Contexte

En exécution du protocole d'accord en matière de prévention du 21 mars 2016, un groupe de travail technique "Dépistage néonatal", chargé notamment d'élaborer une proposition relative à la mise en œuvre du dépistage de la mucoviscidose, a été mis en place.

Cette proposition a été discutée en GTI "Maladies chroniques – Prévention" et a donné lieu à une décision de la CIM du 20 novembre 2017 pour inclure la mucoviscidose dans les programmes de dépistage des nouveau-nés organisés par les entités fédérées, selon la méthodologie proposée, d'ici la fin de 2019. À l'époque, les ministres ont consenti à mettre à disposition le budget proposé. Nous vous renvoyons à cet effet à la Fiche A "Dépistage néonatal de la mucoviscidose" (CIM 20/11/2017).

La CIM a également chargé le GTI "Maladies chroniques – Prévention" de développer les aspects techniques d'un programme de dépistage de la CF. La proposition du groupe de travail technique à ce sujet a été discuté en GTI "Maladies chroniques – Prévention" en date du 13/06/2018 et du 12/09/2018.

### Organisation d'un programme de dépistage

Les travaux du groupe de travail technique "Dépistage des nouveau-nés" ont débouché, à partir notamment d'une actualisation des aspects d'économie de la santé des différents algorithmes de dépistage (cf. données du rapport du KCE et du cadre décisionnel d'autres pays (entre autres, les Pays-Bas, la Suisse, la France, le Royaume-Uni)), sur les conclusions suivantes relativement au dépistage néonatal de la mucoviscidose :

- L'organisation d'un programme de dépistage néonatal est plus efficace en termes de coût que l'absence de programme de dépistage ;
- Grâce à l'intégration du dépistage de la mucoviscidose dans les programmes actuels de dépistage néonatal des Communautés, il sera

### Situering

In uitvoering van het protocolakkoord inzake preventie van 21 maart 2016 werd een technische werkgroep 'neonatale screening' opgericht, die onder andere een voorstel voor de implementatie van CF-screening diende uit te werken.

Dit voorstel werd besproken in de IKW Chronische Ziekten – Preventie, en heeft aanleiding gegeven tot een beslissing van de IMC van 20 november 2017 om mucoviscidose op te nemen in de neonatale screeningsprogramma's die georganiseerd worden door de deelstaten, volgens de voorgestelde werkwijze, tegen het einde van 2019. De ministers hebben toen ingestemd het voorgestelde budget ter beschikking te stellen. We verwijzen hiervoor naar de A-fiche 'Neonatale screening voor mucoviscidose' (IMC 20/11/2017).

De IMC gaf eveneens opdracht aan de IKW Chronische Ziekten – Preventie om de technische aspecten van een screeningsprogramma naar CF verder uit te werken. Het voorstel van de technische werkgroep is besproken in de IKW Chronische Ziekten – Preventie van 13/06/2018 en 12/09/2018.

### Organiseren van een screeningsprogramma

De werkzaamheden van de technische werkgroep 'neonatale screening' hebben, onder meer op basis van een update van de gezondheidseconomische aspecten van verschillende screeningsalgoritmes (cfr. gegevens uit het KCE-rapport en het beslissingskader van andere landen (o.a. Nederland, Zwitserland, Frankrijk, UK)), geleid tot de volgende conclusies met betrekking tot de neonatale screening voor mucoviscidose:

- Het organiseren van een neonataal screeningsprogramma is kosten-effectiever dan geen screeningsprogramma organiseren;
- Het is mogelijk en zinvol om de leeftijd van de diagnose van mucoviscidose te vervroegen tot twee maanden na de geboorte en zo

possible d'avancer l'âge du diagnostic de la mucoviscidose à deux mois et ainsi de réaliser un bénéfice en termes de santé par une prise en charge thérapeutique plus précoce. Ceci réduit en même temps les frais d'organisation ;

- L'algorithme de dépistage TIR-ADN est préférable, malgré le fait qu'il soit plus cher (le coût par nouveau-né soumis au dépistage est de €4,58) que d'autres algorithmes (p. ex. le coût par nouveau-né soumis au dépistage est de €2,74 dans le cas du TIR-PAP), parce que c'est celui qui rencontre le mieux les objectifs suivants d'un programme de dépistage de qualité :
  - En ce qui concerne l'objectif "d'une sensibilité" suffisante : seul le test TIR-ADN atteint une sensibilité qui avoisine les 95% et une valeur prédictive positive d'au moins 30%. Puisque la Suisse atteint une sensibilité de 96% (TIR-ADN, valeur de basculement P99), l'obtention de la norme en Belgique est réalisable ;
  - En ce qui concerne l'objectif "détection d'enfants malades atteints d'une forme classique de CF", la limitation de la détection de cas atypiques et de diagnostics incertains, et la limitation de la détection de porteurs : l'ajout du test PAP fait certes baisser le nombre de porteurs de CF détectés, mais engendre une augmentation déraisonnable du nombre de résultats "faux positifs" et un plus grand nombre de tests de la sueur à réaliser en complément, qui à leur tour donneront lieu à davantage de cas atypiques et de diagnostics incertains ;
  - En ce qui concerne l'objectif "Poser le diagnostic avant l'âge de 2 mois" : l'ajout du test PAP allonge la procédure de dépistage et la rend plus complexe.

Cette proposition permet donc de réaliser les objectifs suivants :

- le dépistage apporte un bénéfice en termes de santé par un diagnostic plus précoce de la mucoviscidose à un coût acceptable ;
- le dépistage se limite aux formes cliniques pertinentes de mucoviscidose ;

gezondheidswinst te realiseren door opsporen van mucoviscidose op te nemen binnen het bestaande programma 'neonatale screening' van de gemeenschappen. Tegelijk reduceert dit de organisatiekosten;

- Het screeningsalgoritme IRT-DNA is te verkiezen, niettegenstaande het duurder is (kost per gescreende neonati bedraagt €4,58) dan andere algoritmes (bijv. kost per gescreende neonati bedraagt bij IRT-PAP €2,74), omdat dit best tegemoet komt aan volgende doelstellingen voor een kwaliteitsvol screeningsprogramma:
  - m.b.t. de doelstelling voldoende 'sensitiviteit': alleen IRT-DNA bereikt sensitiviteit die aanleunt bij 95% en positief predictieve waarde van minstens 30%. Gezien in Zwitserland (IRT-DNA, afkapwaarde P99) een sensitiviteit van 96% wordt gehaald, is het halen van de norm in België haalbaar;
  - m.b.t. de doelstelling 'opsporen van zieke kinderen met klassiek vorm van CF', het beperken van het opsporen van atypische gevallen en onzekere diagnoses en het beperken van opsporen van dragers: toevoegen van PAP doet wel het aantal opgespoorde dragers van CF dalen maar geeft een onverantwoorde toename van het aantal vals positieve resultaten en bijkomend meer uit te voeren zweettesten die dan weer aanleiding zullen zijn voor meer atypische gevallen en onzekere diagnoses;
  - m.b.t. de doelstelling 'diagnose stellen voor leeftijd 2 maanden': toevoegen van PAP maakt de screeningsprocedure langer en meer complex.

Met dit voorstel worden dus volgende doelstellingen gerealiseerd:

- de screening levert gezondheidswinst op door vroegere diagnose van mucoviscidose aan een aanvaardbare kost;
- de screening beperkt zich tot de klinisch relevante vormen van mucoviscidose;

- la qualité du programme de dépistage fait l'objet d'un suivi ;
- dans le cadre du programme de dépistage, la valeur limite pour le test TIR et les mutations à détecter lors du test ADN sont adaptables en fonction de l'évaluation ;
- en cas de résultat de dépistage s'écartant de la norme, un diagnostic, un traitement et des soins de suivi de qualité sont garantis.
- de qualité van het screeningsprogramma wordt opgevolgd;
- binnen het screeningsprogramma zijn de grenswaarde voor IRT-test en de op te sporen mutaties bij de DNA-test aanpasbaar in functie van de evaluatie;
- bij een afwijkend screeningsresultaat is kwaliteitsvolle diagnose, behandeling en nazorg gegarandeerd.

## **Description du programme de dépistage**

## **Beschrijving van het screeningsprogramma**

### **Conditions préalables**

### **Voorafgaande randvoorwaarden**

Les conditions impératives suivantes doivent être remplies avant d'ajouter le dépistage de la CF au sein du programme organisé:

Volgende randvoorwaarden moeten worden vervuld vooraleer mucoviscidose aan het screeningsprogramma kan worden toegevoegd:

Les Communautés s'organisent pour informer et sensibiliser les professionnels et des (futurs) parents pour permettre aux parents de faire un choix éclairé. Il est à noter qu'avant d'effectuer le prélèvement sanguin auprès du nouveau-né, l'accord des parents est toujours sollicité (comme pour tout acte médical) et ce, en donnant les explications utiles aux parents sur le dépistage.

De gemeenschappen staan in voor informatie en sensibilisatie t.a.v. professionelen en (toekomstige) ouders zodat ouders een geïnformeerde keuze kunnen maken.

Vooraleer de bloedafname bij de pasgeborene gebeurt, wordt het akkoord van de ouders gevraagd (zoals voor elke medische acte), met de nodige informatie aan de ouders over de screening.

L'objectif est de donner aux parents des informations accessibles sur le déroulement du programme de dépistage et sur les avantages et inconvénients, en insistant toutefois sur la valeur ajoutée d'une participation.

Het is daarbij de bedoeling de ouders toegankelijke informatie te geven over het verloop van het screeningsprogramma en over de voor- en nadelen, maar hierbij wel de meerwaarde van deelname toe te lichten.

Le GDPR (General Data Protection Regulation) est d'application. Le consentement des parents par rapport à l'exploitation des données doit être obtenu avant la prise de sang. Les Communautés prévoient une base légale ou les procédures appropriées à cette fin.

De GDPR (General Data Protection Regulation) is van toepassing. Toestemming van de ouders voor verwerking van gegevens moet verkregen worden voorafgaand de staalafname. De gemeenschappen voorzien in een regelgevende basis of de juiste procedures om dit te realiseren.

### **Phase 1 : TIR**

Dans les centres de dépistage désignés par les Communautés, un dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) est réalisé sur l'échantillon de sang séché déjà prélevé actuellement en vue du dépistage néonatal. Un résultat de dépistage est interprété comme étant anormal lorsque la valeur est supérieure au P99 du labo d'analyse (cette valeur peut être adaptée après évaluation).

### **Fase 1: IRT**

Binnen de screeningscentra, aangeduid door de Gemeenschappen, gebeurt, op het gedroogd bloedstaal dat momenteel al afgenomen wordt voor de neonatale screening, een immunoreactieve trypsinogeen (IRT) test. Een screeningsresultaat wordt als afwijkend geïnterpreteerd als de waarde hoger is dan P99 van het analyserend labo (deze waarde kan aangepast worden na evaluatie).

Si le résultat du test TIR est très élevé (>P99,9) et que le test ADN n'est pas anormal (voir ci-après), le centre de dépistage veille à ce qu'un second test TIR soit réalisé le 21<sup>e</sup> jour suivant la naissance. Si ce test fournit une valeur > P99, le test de dépistage de la mucoviscidose est malgré tout considéré comme anormal.

Il est judicieux, mais pas strictement nécessaire, de standardiser la méthode de dépistage dans toute la Belgique. Il est préférable d'utiliser le kit de dépistage Genetic Screening Processor (GSP), qui peut déjà être employé dans 3 des 5 centres de dépistage en Belgique et qui est également utilisé dans tous les centres de dépistage aux Pays-Bas.

Les Communautés veillent à ce que les centres de dépistage réalisent le dosage TIR et le transfert des échantillons au centre de génétique de façon qualitative en respectant au moins les critères de qualité suivants :

- Sensibilité minimale à atteindre pour le test TIR ;
- Durée maximale (de l'arrivée de l'échantillon au labo de dépistage jusqu'à l'obtention du résultat) ;
- Mise en place de tests en anneau pour le contrôle de qualité ;
- Application de procédures spécifiques pour les prématurés, les bébés malades et les résultats en zone grise quand elles seront disponibles ;
- Réalisation si nécessaire, d'un second prélèvement le 21<sup>ème</sup> jour ;
- Assurance d'un transfert correct des échantillons au centre de génétique ;
- Enregistrement de leurs activités et échange d'informations avec les organisations concernées en vue de l'opérationnalisation et de l'évaluation du programme de dépistage.

Chaque communauté est responsable du respect de ces critères de qualité dans le cadre de la mise en œuvre de son programme de dépistage néonatal.

Le respect de ces critères de qualité fait l'objet d'une surveillance et d'un rapport à l'autorité compétente et au GTI.

Als het resultaat van de IRT-test ultra hoog (>P99,9) en de DNA-test niet afwijkend is (zie verder), staat het screeningscentrum ervoor in dat er op dag 21 na de geboorte een tweede IRT-test gebeurt. Als die test een waarde van > P99 geeft, wordt de screeningstest naar mucoviscidose toch als afwijkend beschouwd.

Het is aangewezen maar niet strikt noodzakelijk de screeningsmethode over heel België te standaardiseren. Bij voorkeur wordt gebruik gemaakt van Genetic Screening Processor (GSP), die nu al gebruikt kan worden in 3 van de 5 screeningscentra in België en ook gebruikt wordt in alle screeningscentra in Nederland.

De gemeenschappen zorgen er voor dat de screeningscentra de IRT-bepaling en de overdracht van de stalen naar het genetisch centrum kwaliteitsvol uitvoeren m.i.v. ten minste volgende kwaliteitskenmerken:

- minimaal te behalen sensitiviteit voor IRT-test;
- maximale doorlooptijd (aankomst staal in screeningslabo tot bekomen van resultaat);
- opzetten van ringtesten voor kwaliteitscontrole;
- toepassen van specifieke procedures voor prematuren, zieke baby's en resultaten in de grijze zone wanneer deze beschikbaar zijn;
- ervoor zorgen dat, waar nodig, op dag 21 een tweede staal wordt genomen;
- instaan voor een correcte overdracht van de stalen naar het genetisch centrum;
- registreren van hun activiteiten en informatie uitwisselen met betrokken organisaties met het oog op de operationalisering en evaluatie van het screeningsprogramma.

Elke gemeenschap is verantwoordelijk voor het respecteren van deze kwaliteitscriteria in het kader van de implementatie van het screeningsprogramma.

Het voldoen aan deze kwaliteitskenmerken wordt gemonitord en gerapporteerd aan de bevoegde overheid en aan de IKW.

## **Phase 2 : test ADN en cas de test TIR anormal**

## **Fase 2: DNA-test bij afwijkende IRT-test**

En cas de TIR s'écartant de la norme, un test ADN est ensuite pratiqué dans un centre de génétique agréé, visant à détecter un nombre déterminé bien défini (12) de mutations du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). À ce stade donc, aucun "séquençage" complet du gène n'est effectué. Ces mutations sont les suivantes :

- F508del
- G542X
- N1303K
- 1717-1G>A
- 3272-26A>G
- S1251N
- A455E
- 2789+5G>A
- R553X
- W1282X
- 3849+10kbC>T
- R1162X

Les Communautés veillent à ce que les centres de dépistage collaborent avec un centre de génétique agréé qui réalise des tests ADN de qualité en respectant au moins les critères de qualité suivants :

- Disposer d'une accréditation Belac et d'une accréditation pour analyse ADN sur un échantillon de sang séché ;
- Détection et interprétation des 12 mutations pertinentes susmentionnées, et communication des résultats de ces mutations exclusivement ;
- Délai d'exécution de maximum 5 jours ouvrables après réception de l'échantillon au labo génétique;
- Réception correcte des échantillons et, dans le cadre du dépistage, marquage de ceux-ci de façon à les rendre reconnaissables distinctement. Pour l'évaluation du programme, il est en effet nécessaire que les données relatives aux tests ADN dans le cadre de ce programme de dépistage puissent être traitées indépendamment des données relatives à des tests dans un autre contexte ;
- Destruction des échantillons d'ADN immédiatement après l'analyse ;
- Enregistrement de leurs activités et échange d'informations avec les organisations concernées en vue de l'opérationnalisation et de l'évaluation du programme de dépistage.

Na een afwijkende IRT-test, volgt binnen een erkend genetisch centrum een DNA-test, waarbij wordt gezocht naar een vastgelegd aantal (12) welomschreven mutaties in het CFTR-gen (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Er gebeurt in dit stadium dus geen volledige 'sequencing' van het gen. Deze mutaties zijn:

- F508del
- G542X
- N1303K
- 1717-1G>A
- 3272-26A>G
- S1251N
- A455E
- 2789+5G>A
- R553X
- W1282X
- 3849+10kbC>T
- R1162X

De gemeenschappen zorgen er voor dat de screeningscentra samenwerken met een erkend genetisch centrum dat de DNA-testen kwaliteitsvol uitvoert m.i.v. ten minste volgende kwaliteitskenmerken:

- beschikken over een accreditatie Belac en een accreditatie voor DNA-analyse op gedroogd bloedstaal;
- opsporen van de hogervermelde 12 relevante mutaties en interpreteren en meedelen van de resultaten van enkel die mutaties;
- doorlooptijd van maximaal 5 werkdagen na ontvangst van het staal in het genetisch labo;
- correct ontvangen van de stalen en ze in kader van de screening zo markeren dat ze afzonderlijk herkenbaar zijn. Voor de evaluatie van het programma is het immers nodig dat de gegevens over de DNA-testen in het kader van dit screeningsprogramma los van de gegevens over testen in een andere context kunnen verwerkt worden;
- vernietigen van de DNA-stalen, onmiddellijk na analyse;
- registreren van hun activiteiten en informatie uitwisselen met de betrokken organisaties met het oog op de operationalisering en evaluatie van het screeningsprogramma.

Le respect de ces critères de qualité fait l'objet d'une surveillance et d'un rapport à l'autorité compétente au GTI. Het voldoen aan deze kwaliteitskenmerken worden gemonitord en gerapporteerd aan de bevoegde overheid en aan de IKW.

Les Communautés veillent à collaborer, après concertation avec l'Autorité fédérale, à la mise en œuvre d'un nombre optimal de centres de génétique pour les tests ADN de façon à trouver un équilibre entre la garantie de la qualité, de la continuité, de la durée et d'un volume suffisant pour pouvoir travailler efficacement. De gemeenschappen zorgen voor het inschakelen van een optimaal aantal genetische centra voor de DNA-testen na overleg met de federale overheid zodat een evenwicht wordt gevonden tussen het garanderen van de kwaliteit, de continuïteit, de doorlooptijd en voldoende omzet om efficiënt te kunnen werken.

L'autorité fédérale assure un cadre administratif et juridique adéquat pour les missions des centres de génétique dans le cadre de cette phase du programme de dépistage et le financement de celles-ci. De federale overheid zorgt voor een passend juridisch en administratief kader voor de opdrachten van de genetische centra binnen deze fase van het screeningsprogramma en voor de financiering ervan.

### **Phase 3 : Résultat du dépistage**

### **Fase 3: Resultaat screening**

Un résultat de dépistage de la mucoviscidose est considéré comme anormal dans les deux situations suivantes :

Er is sprake van een afwijkend resultaat van de screening naar mucoviscidose in volgende twee situaties:

1. lorsqu'après un test TIR anormal, le test ADN détecte une ou plusieurs mutations ;
1. als na een afwijkende IRT-test bij de DNA-test één of meer mutaties gevonden worden;
2. lorsqu'après une valeur TIR très élevée (>P99,9), le test ADN ne constate aucune mutation, mais que le second test TIR réalisé le 21<sup>ème</sup> jour suivant la naissance affiche une valeur > P99 .
2. als na een ultrahoge IRT-waarde (>P99,9) bij de DNA-test geen mutaties worden vastgesteld, maar de tweede IRT-test op dag 21 na de geboorte, een waarde van > P99 geeft.

Un résultat anormal du dépistage de la mucoviscidose est communiqué par le centre de dépistage au pédiatre présent lors de l'accouchement ou le médecin désigné par les parents. Een afwijkend resultaat van de screening naar mucoviscidose wordt door het screeningscentrum meegedeeld aan de kinderarts betrokken bij de bevalling of de door de ouders aangeduide arts.

### **Phase 4 : Suivi en cas de résultat anormal du dépistage de la mucoviscidose**

### **Fase 4: Opvolging bij afwijkend resultaat van de screening naar mucoviscidose**

En cas de résultat anormal, le médecin en question renvoie à l'un des 7 centres de référence pour la mucoviscidose, qui assurent la réalisation d'un test de la sueur de qualité auprès d'un nouveau-né. Bij afwijkend resultaat verwijst de arts in kwestie door naar een van de 7 mucoviscidose referentiecentra die instaan voor het kwaliteitsvol uitvoeren van een zweettest bij een pasgeborene.

En cas de test de la sueur anormal présentant 2 mutations, le diagnostic de CF est posé. Bij een afwijkende zweettest met 2 mutaties staat de diagnose van CF vast.

En cas de test de la sueur anormal présentant une unique mutation, un génotypage est pratiqué dans un centre de génétique pour une mise au point diagnostique plus poussée. Bij een afwijkende zweettest met slechts één mutatie volgt een genotypering in een genetisch centrum voor verdere diagnostische op puntstelling.

En cas de test de la sueur normal après le constat d'une mutation unique, un conseil génétique dans un centre de génétique est proposé aux parents de l'enfant porteur, et éventuellement à d'autres alliés, surtout en cas de désir d'enfant futur.

Bij een normale zweettest na vaststellen van 1 mutatie wordt de ouders van het carriekind, zeker indien er nog kinderwens is, en eventueel andere verwanten, een genetische counseling aangeboden in een genetisch centrum.

Les centres de référence pour la mucoviscidose se chargent également de l'enregistrement dans le registre belge des maladies rares et le registre de mucoviscidose. Ces centres échangent avec les centres de dépistage toutes les informations permettant le monitoring et l'évaluation de l'examen de population.

De mucoviscidose referentiecentra staan ook in voor registratie in het Belgisch register zeldzame ziekten en het mucoviscidoseregister. Die centra en de screeningscentra wisselen onderling ook alle informatie uit om het bevolkingsonderzoek te kunnen monitoren en evalueren.

L'autorité fédérale veille à ce que les centres de génétique et les centres de référence pour la mucoviscidose accomplissent leurs tâches dans le cadre de cette phase du programme de dépistage de façon qualitative en respectant au moins les critères de qualité suivants :

De federale overheid zorgt er voor dat de genetische centra en de mucoviscidose referentiecentra hun taken binnen deze fase van het screeningsprogramma kwaliteitsvol uitvoeren m.b.t. ten minste volgende kwaliteitskenmerken:

- Accréditation pour la partie "labo" du test de la sueur ;
  - Nombre de fois par semaine qu'un centre doit réaliser des tests de la sueur pour éviter tout retard dans la pose du diagnostic ;
  - Expérience et expertise en tests de la sueur auprès d'enfants de moins de 2 mois ;
  - Durée maximale de traitement ;
  - Stimulation de la sueur par iontophorèse à la pilocarpine ;
  - Méthode adéquate de recueil de la sueur ;
  - Détermination de la concentration de chlore par mesure absolue du chlore ;
  - Maintien sous les 10% du nombre de tests où la quantité de sueur est insuffisante ;
  - Enregistrement correct, communication de données pour un contrôle de qualité, participation à l'évaluation du programme ;
  - Procédure pour les prématurés ;
  - Marquage des données relatives aux tests de la sueur et au suivi dans les centres de référence pour la mucoviscidose et les centres de dépistage dans le cadre du dépistage de façon à les rendre reconnaissables distinctement. Pour l'évaluation du programme, il est en effet nécessaire que les données dans le cadre de ce programme de dépistage puissent être traitées indépendamment des données récoltées dans un autre contexte ;
- accreditatie voor labo-gedeelte van de zweettest;
  - hoe vaak per week een centrum zweettesten moet uitvoeren om vertraging in diagnosestelling te vermijden;
  - ervaring en expertise m.b.t. zweettesten bij kinderen jonger dan 2 maanden;
  - maximale doorlooptijd;
  - zweetstimulatie met pilocarpine iontoferese;
  - een adequate wijze van zweet opvangen;
  - bepalen van chloorconcentratie via absolute chloormeting;
  - aantal testen met onvoldoende hoeveelheid zweet onder 10% houden;
  - degelijke registratie, vrijgeven van data voor kwaliteitscontrole, meewerken aan evaluatie van het programma;
  - procedure voor prematuren en zieke neonati;
  - de data over de zweettesten en de follow up binnen de mucoviscidose referentiecentra en de genetische centra, in het kader van de screening zo markeren dat ze afzonderlijk herkenbaar zijn. Voor de evaluatie van het programma is het immers nodig dat de gegevens in het kader van dit screeningsprogramma los van de gegevens in een andere context kunnen verwerkt worden;

- Les centres de référence pour la mucoviscidose veillent à l'enregistrement des données pertinentes dans le registre belge des maladies rares et le registre de mucoviscidose.
- Enregistrement de leurs activités et échange d'informations avec les organisations concernées en vue de l'opérationnalisation et de l'évaluation du programme de dépistage.
- de mucoviscidose referentiecentra en de genetische centra zorgen er voor dat de relevante data worden opgenomen in het Belgisch register zeldzame ziekten en het mucoviscidoseregister.
- registreren van hun activiteiten en informatie uitwisselen met de betrokken organisaties met het oog op de operationalisering en evaluatie van het screeningsprogramma.

Le respect de ces critères de qualité fait l'objet d'une surveillance et d'un rapport à l'autorité compétente et au GTI.

Het voldoen aan deze kwaliteitskenmerken worden gemonitord en gerapporteerd aan de overheid en aan de IKW.

L'autorité fédérale assure un cadre administratif et juridique adéquat pour les missions des centres de référence pour la mucoviscidose et des centres de génétique dans le cadre de cette phase du programme de dépistage et le financement de celles-ci.

De federale overheid zorgt voor een passend juridisch en administratief kader voor de opdrachten van de mucoviscidosecentra en van de genetische centra binnen deze fase van het screeningsprogramma en voor de financiering ervan.

### Conséquences budgétaires

### Budgettaire consequenties

Des analyses fondées sur l'input de divers experts au sein du groupe de travail technique révèlent que, sous réserve de la collaboration des différentes autorités et d'une prise en charge centralisée au niveau des Communautés, un dépistage de la mucoviscidose est possible avec un surcoût budgétaire approximatif de 1.172.010 euros pour l'ensemble du pays.

Uit analyses op basis van input door verschillende experts binnen de technische werkgroep blijkt dat, mits medewerking van de verschillende overheden en een gecentraliseerde aanpak op niveau van de gemeenschappen, CF-screening mogelijk is met een budgettaire meerkost van bij benadering 1.172.010 euro voor heel het land.

Ce montant se compose des estimations suivantes (voir annexe) :

Dit bedrag is samengesteld op basis van volgende ramingen (zie bijlage):

- Frais généraux (sensibilisation etc.) : 400.000
- Kits de test TIR : 195.857
- Coût de réalisation du TIR : 308.748
- Tests ADN de dépistage : 191.845
- Tests de la sueur : 17.470
- Frais de diagnostic et conseil : 58.140

- Algemene kost (sensibilisatie e.d): 400.000
- Testkits IRT: 195.857
- Kost uitvoeren IRT: 308.748
- DNA-testen screening: 191.845
- Zweettesten: 17.470
- Meerkost diagnose en counseling: 58.140

Les coûts du programme de dépistage sont à charge des entités fédérées, à l'exception des coûts relatifs aux phases 2 et 4, qui sont à charge de l'autorité fédérale.

De kosten van het screeningsprogramma zijn ten laste van de deelstaten met uitzondering van de kosten voor fase 2 en fase 4, die ten laste zijn van de federale overheid.

## Proposition de décision

La CIM décide :

1. dans le prolongement de sa décision antérieure, d'organiser le dépistage néonatal de la mucoviscidose selon le modèle décrit ci-dessus ;
2. que chaque ministre, pour ce qui concerne sa compétence, chargera ses services de réaliser les missions décrites ci-dessus et de prévoir le financement nécessaire à cet effet ;

La Communauté germanophone ne dispose pas de centres propres de dépistage, de génétiques et de référence pour la mucoviscidose. Pour le screening de la mucoviscidose, elle collaborera avec les centres de dépistage de la Communauté Française comme c'est déjà le cas pour le dépistage des autres anomalies congénitales. La Communauté Française assurera le respect des critères de qualité de ses centres, telles que décrits au point « conditions préalables ». Les détails de la collaboration seront arrêtés entre les deux entités à la suite de la CIM.

3. que le programme de dépistage sera opérationnel au plus tard fin 2019 dans tout le pays, mais qu'il peut déjà débuter plus tôt dans certaines régions ;
4. que l'autorité fédérale assure le financement des phases 2 et 4 dès le lancement du programme dans une ou plusieurs entités fédérées ;
5. de charger le groupe de travail intercabineaux maladies chroniques/prévention, auquel participeront aussi les administrations et d'autres experts si cela est pertinent :
  - a. d'assurer un suivi de la progression, du monitoring et du rapportage relatifs aux critères de qualité et de faire rapport à ce sujet à la CIM. Ceci peut déboucher sur la proposition de modifications en rapport avec le programme de dépistage ;
  - b. de s'informer mutuellement et, sur demande, de se concerter sur des actions planifiées ou des difficultés dans l'organisation et le financement du présent programme de dépistage ;

## Voorstel van beslissing

De IMC beslist:

1. in het verlengde van haar eerdere beslissing de neonatale screening voor mucoviscidose te organiseren volgens het hierboven beschreven model;
2. dat elke minister, voor wat zijn bevoegdheid betreft, zijn diensten de opdracht zal geven de hierboven beschreven opdrachten te realiseren en hiervoor de nodige financiering te voorzien;

De Duitstalige Gemeenschap beschikt niet over screeningscentra, genetische centra of referentiecentra voor mucoviscidose. Voor de screening van mucoviscidose zal ze samenwerken met de screeningscentra van de Franse Gemeenschap zoals dat reeds het geval is voor de screening van de andere congenitale aandoeningen. De Franse Gemeenschap zal zorgen voor het respecteren van de kwaliteitscriteria van haar centra, zoals beschreven onder het punt "voorafgaande randvoorwaarden". De details van de samenwerking zullen bepaald worden door de twee betrokken overheden na de IMC.

3. dat het screeningsprogramma ten laatste eind 2019 operationeel is in heel het land, maar in bepaalde regio's al vroeger kan van start gaan;
4. dat de federale overheid instaat voor de financiering van fase 2 en 4 vanaf de start van het programma in een of meer deelstaten;
5. de interkabinettenwerkgroep chronische ziekten/preventie, waar ook de administraties en waar relevant andere experten aan deelnemen, de opdracht te geven om:
  - a. de voortgang, monitoring en rapportering over de kwaliteitskenmerken van dit screeningsprogramma op te volgen en hierover rapporteren aan de IMC. Dit kan er ook toe leiden dat wijzigingen worden voorgesteld m.b.t. het screeningsprogramma;
  - b. elkaar te informeren en op vraag te overleggen over geplande acties voor of knelpunten bij het organiseren en financieren van dit screeningsprogramma;

- c. d'organiser une concertation pour résoudre les aspects opérationnels restants et, au besoin, de proposer des décisions à la CIM ;
6. Les aspects opérationnels mentionnés au point 5.c n'empêchent pas le lancement du programme de dépistage et se rapportent notamment aux éléments suivants :
- a. l'harmonisation des centres de dépistage quant à la surveillance de la qualité de leur fonctionnement et quant aux procédures spécifiques pour les prématurés, les bébés malades et les résultats en zone grise, et quant au transport des échantillons de sang vers les centres de génétique concernés ;
  - b. l'harmonisation des centres de génétique quant à la surveillance de la qualité de leur fonctionnement ;
  - c. l'harmonisation des centres de référence pour la mucoviscidose quant à la réalisation de tests de la sueur de qualité ;
  - d. l'harmonisation des centres de référence pour la mucoviscidose et des centres de génétique quant au suivi après un test de la sueur anormal ;
  - e. l'harmonisation de toutes les parties concernées en matière d'enregistrement et d'échange de données et d'évaluation du programme de dépistage.
- c. overleg te organiseren om de resterende operationele aspecten op te lossen en waar nodig beslissingen voor te stellen aan de IMC;
6. De in 5. c. vermelde operationele aspecten staan de opstart van het screeningsprogramma niet in de weg en hebben onder andere betrekking op:
- a. afstemming tussen de screeningscentra m.b.t. de kwaliteitsbewaking van hun werking en m.b.t. de specifieke procedures voor prematuren, zieke baby's en resultaten in de grijze zone tussen de screeningscentra en m.b.t. het transport van de bloedkaartjes naar de betrokken genetische centra;
  - b. afstemming tussen de genetische centra m.b.t. de kwaliteitsbewaking van hun werking;
  - c. afstemming tussen de mucoviscidose referentiecentra m.b.t. het kwaliteitsvol uitvoeren van de zweettesten;
  - d. afstemming tussen de mucoviscidose referentiecentra en de genetische centra m.b.t. de opvolging na een afwijkende zweettest;
  - e. afstemming tussen alle betrokkenen over de gegevensregistratie- en uitwisseling en evaluatie van het screeningsprogramma.