



# European reference network in haematology EuroBloodNet

## Actions concrètes en 5 ans et perspectives

Béatrice GULBIS, M.D., PhD

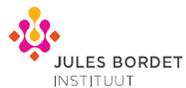
*Service de Chimie Médicale– LHUB-ULB*

*HCP CUB Hôpital Erasme*

*Co-coordinator ERN EuroBloodNet*



# Phase 1: un peu d'histoire



# Maladies rares ou très rares

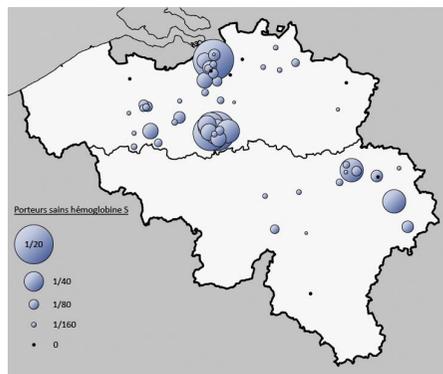


- Définition

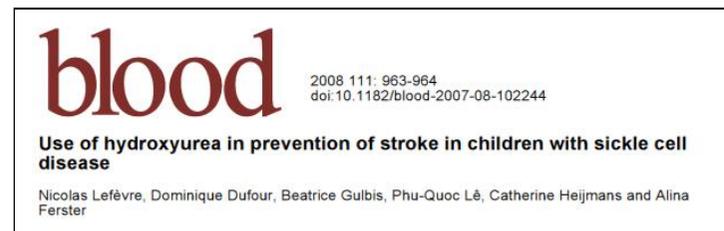
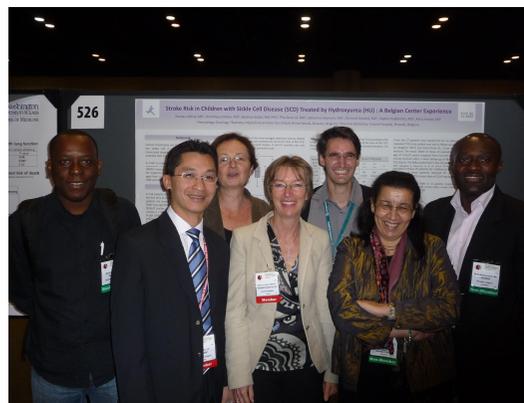
- Maladies invalidantes mortelles ou chroniques – le plus souvent génétique
- En Europe  $\leq 1$  person in 2,000
- [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm)

- Drépanocytose en Belgique, prévalence à la naissance  $\pm 1/2500$

*Ketelslegers O. et al. Belg J Hematol 2015;6(4):135-41*



# Drépanocytose, un register de patients: HUDERF, la contribution à la connaissance du traitement par hydroxycarbamide



# Drépanocytose: premier registre électronique

Collaborations HUDERF – CHU St Pierre – CUB Hôp. Erasme  
Réseau de la Région de Bruxelles Capitale étendu au niveau national : création du comité pathologies GR au sein de la « Belgian Hematology Society »



Followup | Diagnosis | Events | Anemia Event | Radiography | Treatment | Prophylaxis | Biology | Hospitalisation | Hosp.Stats

**Diagnosis**

SS  
 SC  
 SBeta-Thal0  
 SBeta-Thal+  
 SD  
 Other

G6PD Def  Y  N  ?

Alpha-Thal

HLA familial screening :

**Born Attribute**

Neonatal period  
 Neonatal period but lost since first event  
 Born in Belgium, not screened -  
 Not born in Belgium - Place  Date of diagnosis  Date of

BHS  
Home About Practice Education Patients Meetings







## ” - Une action conjointe

- ” Réduire le nombre de personnes touchées;
- ” Prévenir les décès de nourrissons et de enfants;
- ” Préserver la qualité de vie et le potentiel socio-économique des patients.
- ” Mutualiser des ressources rares
- ” Soutenir la préparation des plans nationaux

Environ 8 000 maladies rares affecter de personnes dans l'Union européen



# Le plan des maladies rares en Belgique



” Améliorer les soins et la qualité de vie des patients atteints d’une maladie rare

➤ **Concerne approximativement 500,000 Belges, 80% en pédiatrie (149 maladies 1/2,000 – 10,000)**

” Budget

” 15.7 millions euros (2014)

” Plan stratégique plan

” Diagnostic et information patient

” Améliorer le remboursement des tests

” Définir de nouveaux standards pour les 8 centres de génétique humaine

” Créer un call centre disponible 24/24H

” Optimiser les échanges d’expertise au niveau européen

# France: plan maladies rares

” 3 plans nationaux

” 23   
filière de santé  
maladies rares

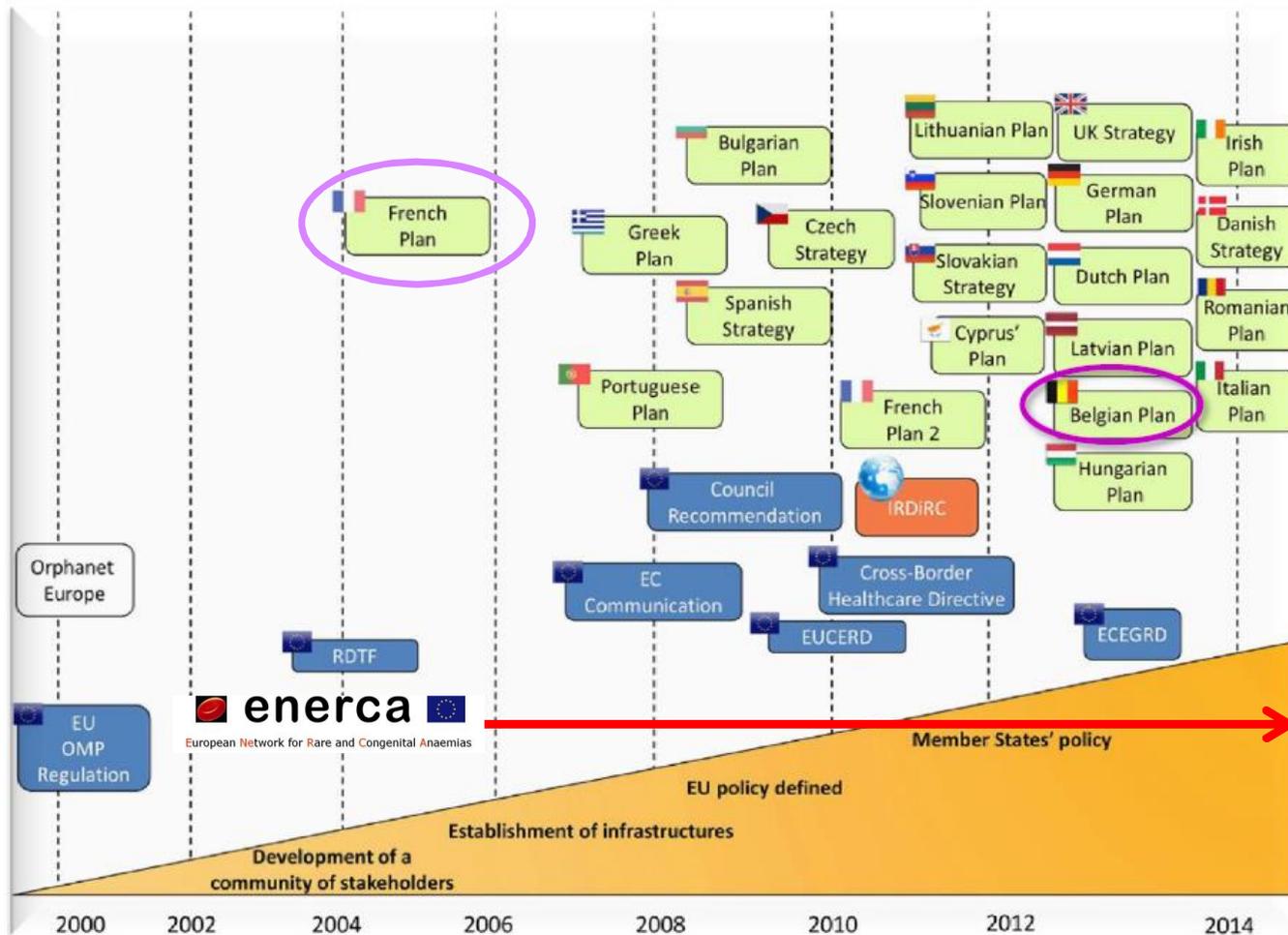


” “Filière de santé maladies constitutionnelles rares du GR et de l'érythropoïèse”

” “Centres de référence et de compétence”

” Concerne approximativement 3.000.000 de personnes

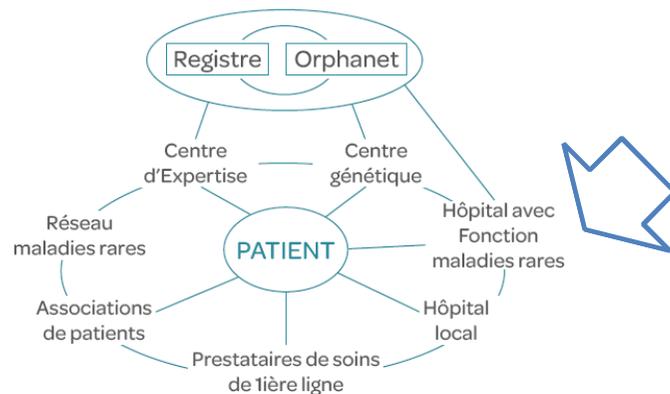
# Les plans par pays UE



# Au niveau belge

” Fonction maladies rares

” Exemple : CUB Hôpital Erasme= « **Fonction maladies rares** »



PAR RECOMMANDE

DATE DE NOTIFICATION : 30 OCT. 2018

LE MINISTRE-PRESIDENT DE LA COMMUNAUTE FRANCAISE

**Agrément A/406**

\* \* \*

AVIQ/BES/DSH/CC/VD/07.2018/CI. Univ. De Bruxelles -Erasme/A/406 / Maladies rares

Vu le décret du 30 mars 1983 sur l'organisation des établissements de soins dans la Communauté française ;

Vu l'Arrêté de l'Exécutif de la Communauté française du 5 novembre 1987 déterminant les modalités d'agrément, de fermeture et la procédure de recours pour les hôpitaux, services hospitaliers, services médico-techniques lourds, sections, fonctions, initiatives d'habitation protégée et associations d'institutions et de services psychiatriques, notamment l'article 4 ;

Vu la loi coordonnée du 10 juillet 2008 sur les hôpitaux et autres établissements de soins ;

Vu l'arrêté royal du 25 avril 2014 rendant certaines dispositions de la loi du 10 juillet 2008 coordonnée sur les hôpitaux et autres établissements de soins applicables à la fonction « Maladies rares » ;

Vu l'arrêté royal du 25 avril 2014 fixant les normes auxquelles une fonction « maladies rares » doit répondre pour être agréée et le rester ;

# Un espace pour les laboratoires de biologie clinique

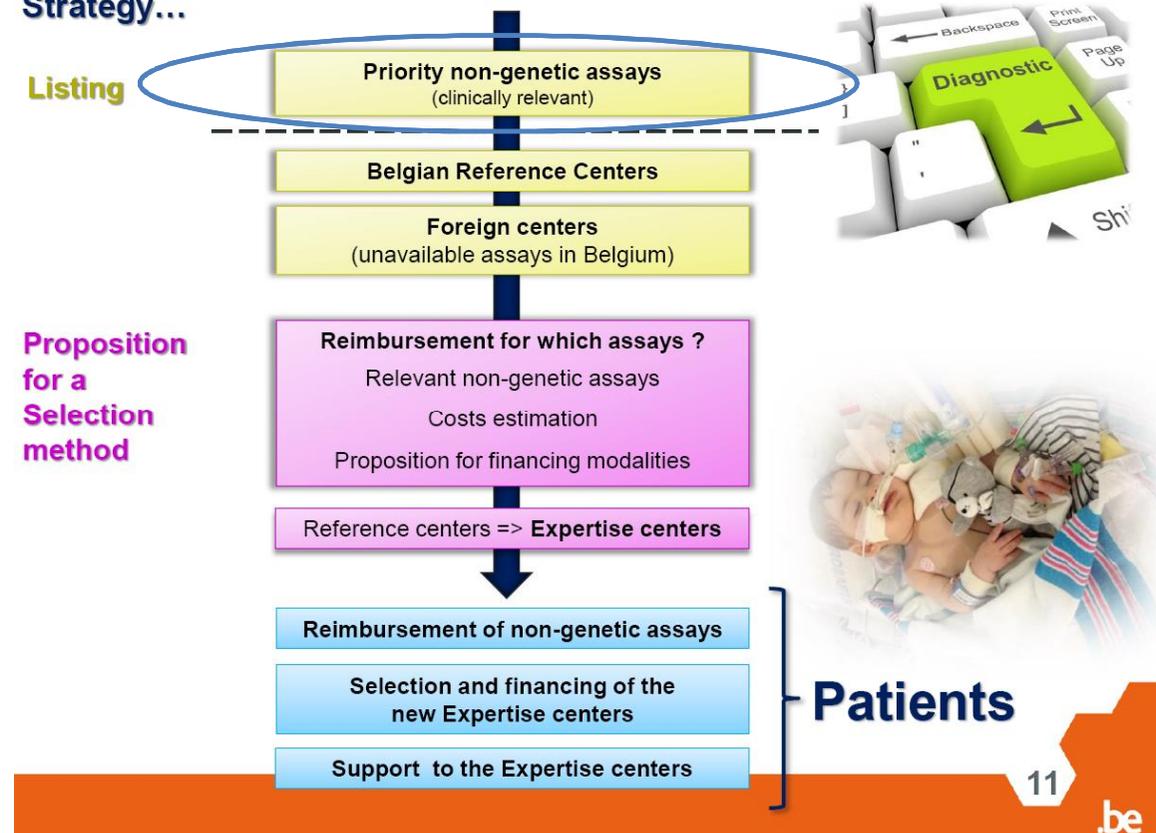
“ Projet mener par



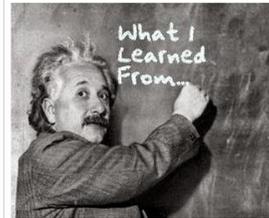
Strategy...

Listing

Proposition  
for a  
Selection  
method



# Message



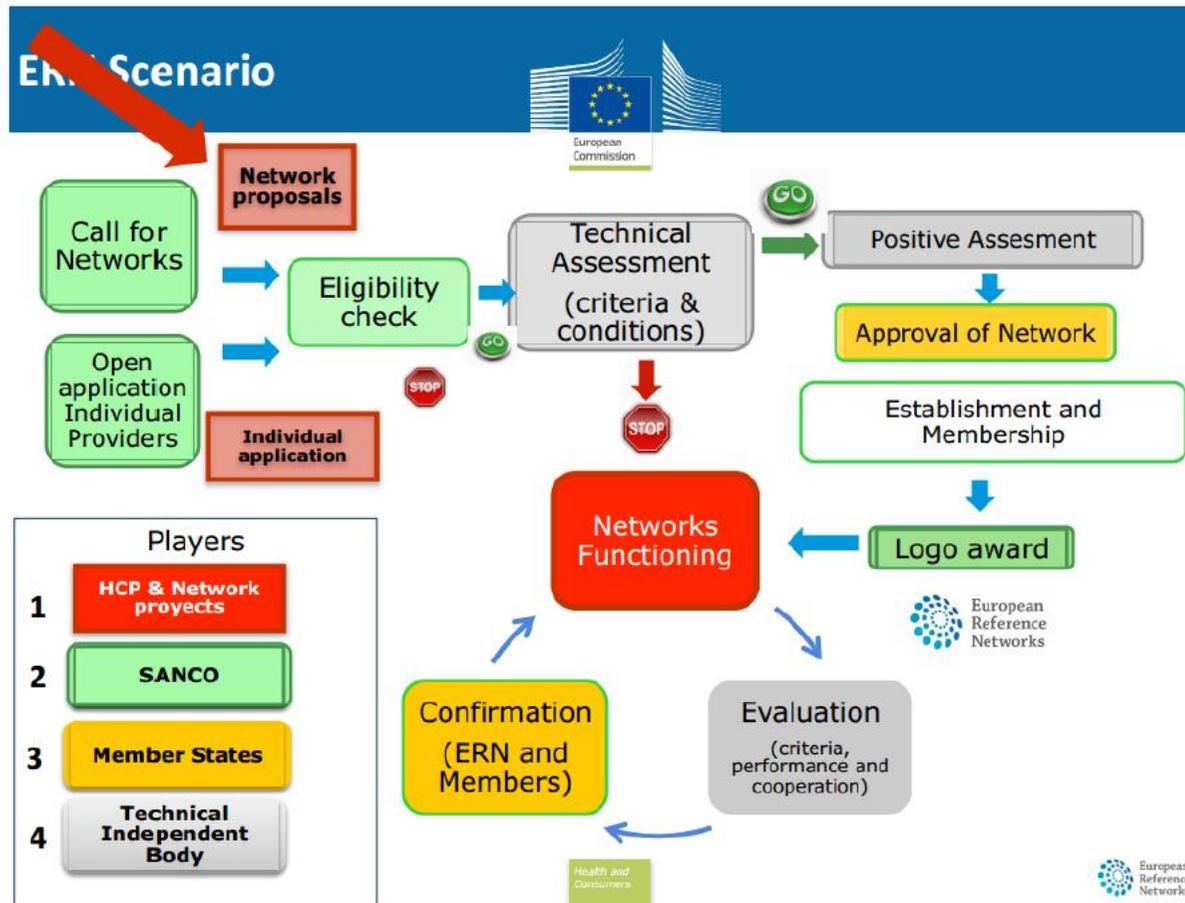
- “ Etre prêt, innovant et ne pas attendre une aide si on a des projets pour les patients
- “ Complexité des politiques de santé au niveau belge et européen
  - “ Des Autorités de santé au praticiens soignants et vice versa
  - “ De la commission européenne aux pays membres et vice versa
  - “ Agenda...
- “ Maladies rares ou très rares
  - “ Pas uniquement les centres de génétique humaine, mais bien une inclusion des laboratoires de biologie clinique

# Phase 2: concrétisation



# Niveau européen

## European Commission – Call for European Reference networks



**24 réseaux de référence**  
 First launch 2017 > 2022  
 Second grant 2022 > 2027

# Niveau Européen- 24 réseaux de référence (ERN)

“ [The first ERNs were launched in March 2017,](#)

## “ **Legislation**

- “ [Directive 2011/24/EU](#) concernant les soins transfrontaliers aux patients
- “ Définition des critères et conditions pour être member d'un ERN
- “ Critères d'évaluation de l'ERN et de ses membres
  - “ Au niveau belge mêmes critères et conditions

# 24 ERN in chiffres: +/- 900 institutions de soins

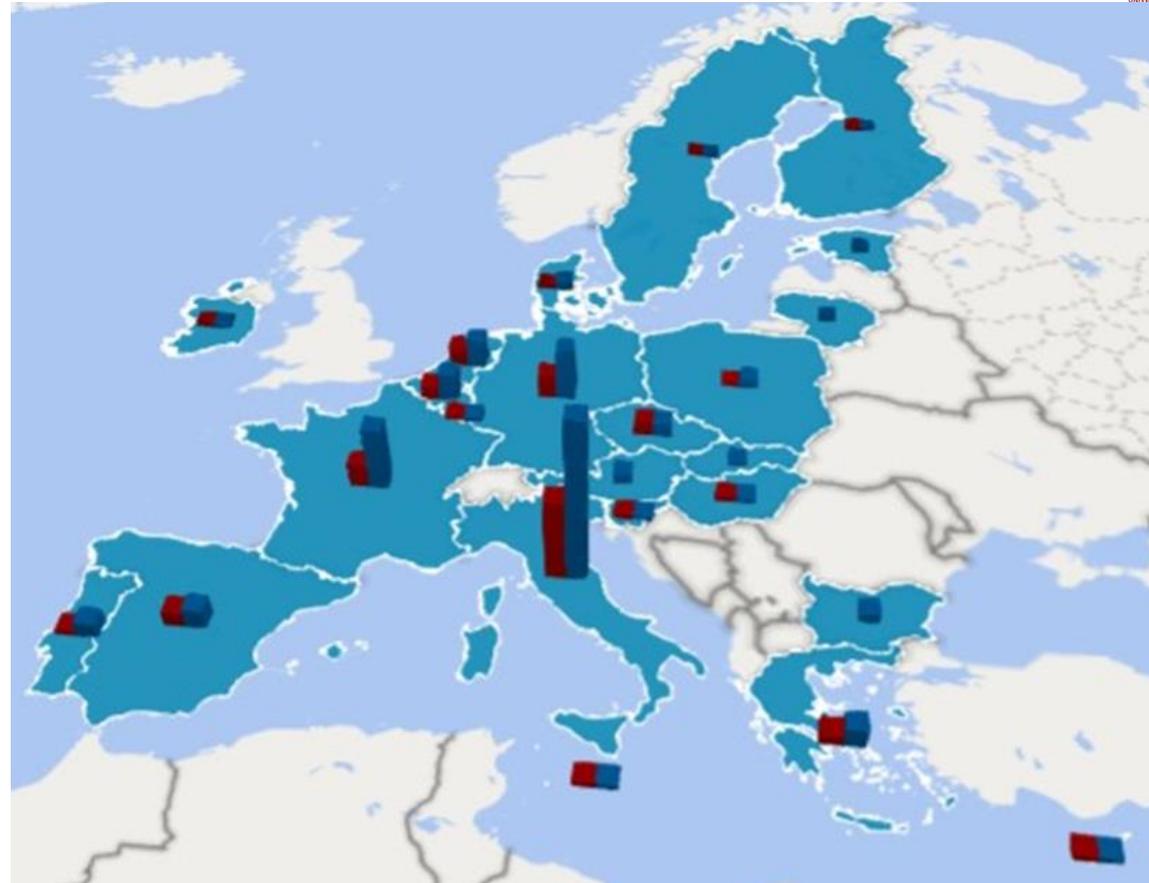


## ” TOTAL

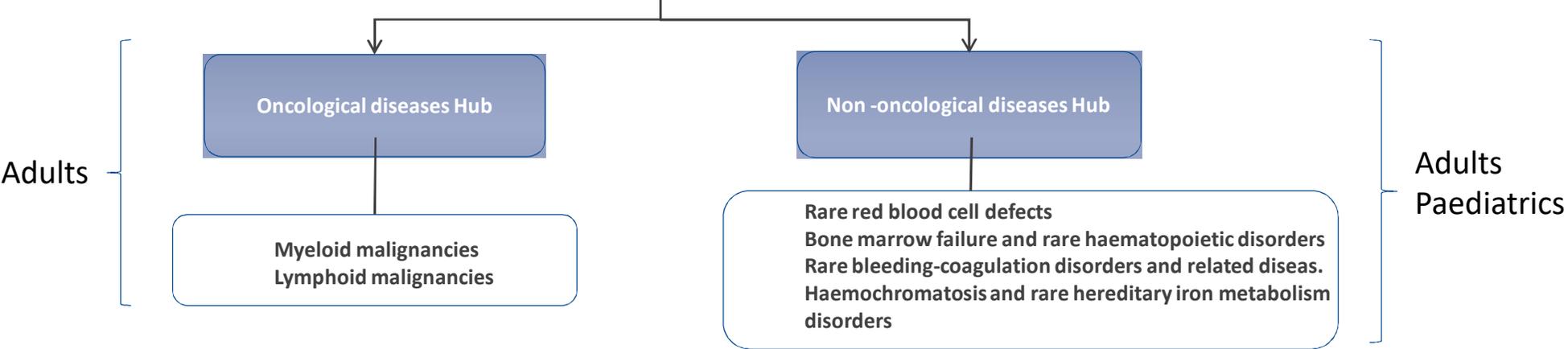
- ” 103 membres
- ” 24 Etats Membres

## ” GR Expertise

- ” 53 membres
- ” 19 Etats Membres



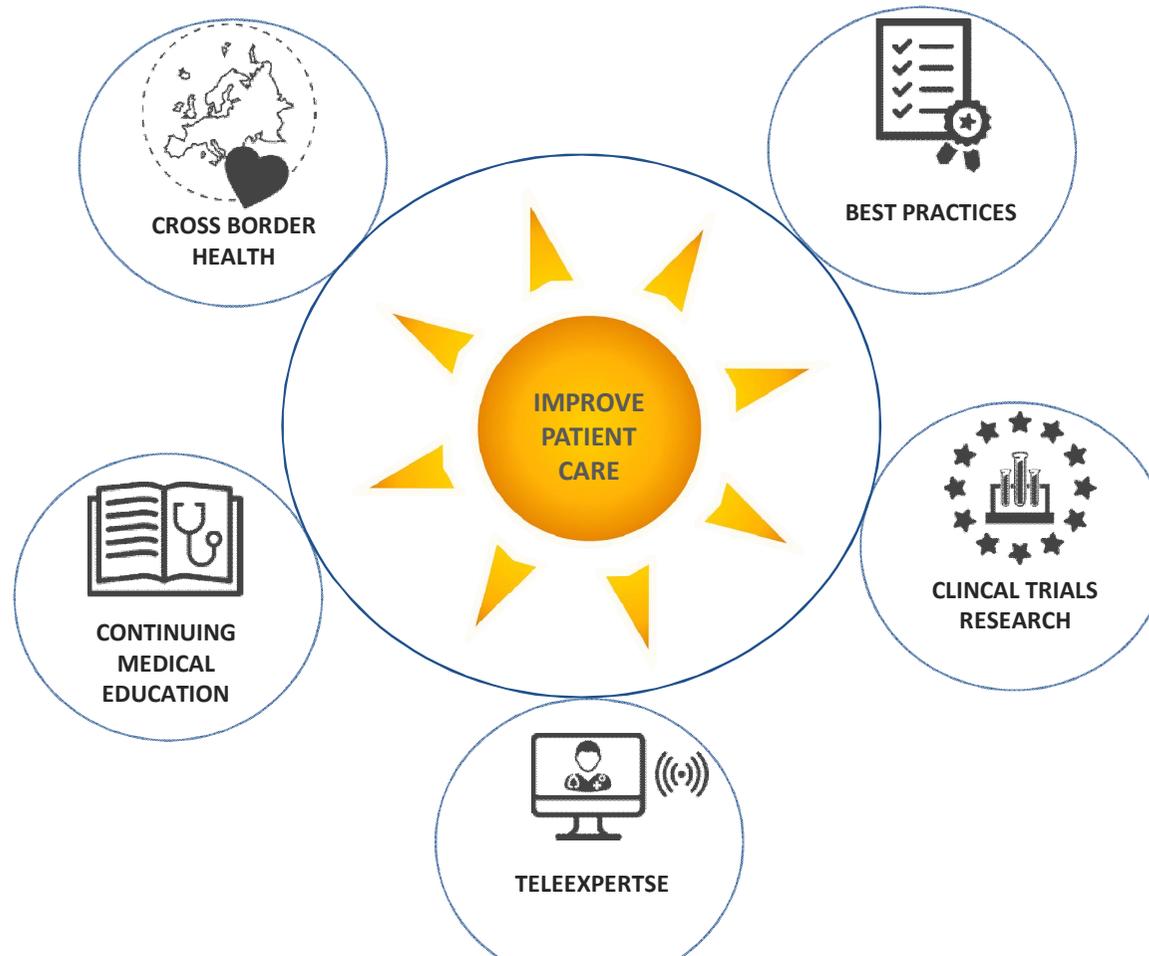
# ERN Pathologies hématologiques rares et très rares



<b>Prof. Pierre Fenaux</b> Coordinator & Onco Chair  Hôpital Saint-Louis, Paris Assistance Publique Hôpitaux de Paris	<b>Prof. Béatrice Gulbis</b> Co-Coordinator & Non-Onco Chair  EUB-HB ERADOM, Brussels Institut Gulbis@ulb-bruxelles.be	<b>Dr. Maria del Mar Mañó-Pereira</b> Scientific Director & ENRIOL coordinator  University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona Ma.mano@vhebron.es	
<b>Victoria Gutierrez Valle</b> Scientific Manager  v.gutierrez@vhebron.es	<b>Mariangela Pellegrini</b> Educational and Patient Program Manager  m.pellegrini@vhebron.es	<b>Maria Rodríguez Sánchez</b> Dissemination Manager  m.rodriguez@vhebron.es	<b>Léa Margot</b> ERN Project Manager  l.margot@vhebron.es
<b>Claire Diot</b> ENRIOL Project Manager  c.diot@ulb.be	<b>Sara Reidel</b> Biostatistician  s.reidel@ulb.be	<b>Adeline Gladieux</b> Administrative Manager  a.gladieux@ulb.be	<b>Alanna Irving</b> Monitoring Manager  a.irving@ulb.be



# ERN – Actions transversales



# Institutions de soins en Belgique

2	BE	CUB-Hôpital Erasme	Béatrice Gulbis	Florence Roufosse
3	BE	Jules Bordet Institute	Dominique Bron	Sebastian Wittnebel
4	BE	Universitair Ziekenhuis Antwerpen	Philip Maes	Alain Gadisseur
5	BE	University Hospital Leuven	Veerle Labarque	Peter Verhamme
6	BE	University Hospital Liège	Yves Beguin	Frédéric Baron
7	BE	University Hospitals Saint-Luc	Cedric Hermans	Catherine Lambert

# Maladies rares du GR



## Hémoglobinopathies

Sickle cell disorders

Beta-thalassemia and related diseases

Alpha-thalassemia and related diseases

Hemoglobinopathy (Other than THAL and SCD)

## Pathologies memb. GR

Hereditary spherocytosis

Hereditary stomatocytosis

Hereditary elliptocytosis

## Enzymopathies

...

Rare constitutional hemolytic anemia due to pyruvate kinase deficiency (PKD)

Rare constitutional hemolytic anemia due to an enzyme disorder (Other than PKD)

Primary inherited erythrocytosis / Congenital polycythemia

# Maladies rares GR Equipe

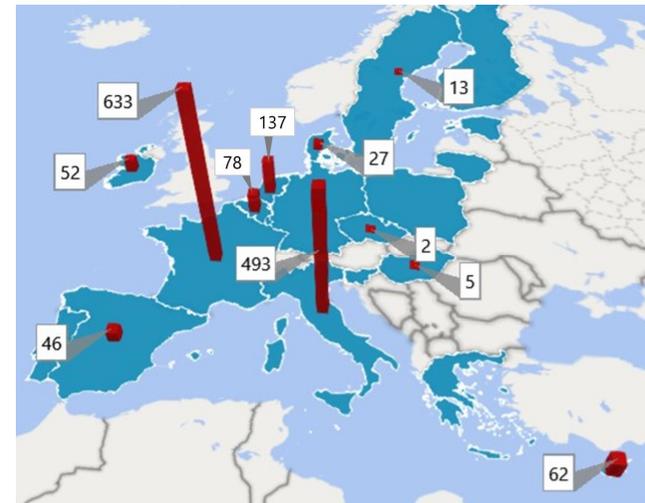
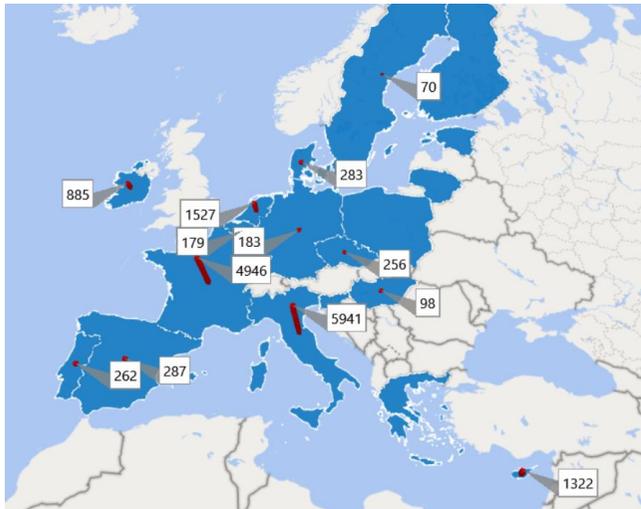
3) Point 12\_Table in page 11 “Multidisciplinary team” Up to 16 Health care professionals have to be defined: position, training and number of patients/procedures by year (for assure expertise)

Healthcare professional	Training and qualifications	Nº procedures/patients per year
Haematologist	Expertise in haemoglobinopathies > 3 years	50
Pediatrician or Hematologist with proven pediatric experience	Expertise in haemoglobinopathies > 3 years	50
Transfusion Medicine expert	Expertise in chronic transfusion > 3 years	20
Pediatrician/Haematologist	Expertise in Bone marrow transplant in haemoglobinopathies > 3 years	2
Nurse	Expertise in haemoglobinopathies > 3 years	33
Laboratory specialist	Expertise in haemoglobinopathies > 3 years	150
Radiologist	Expertise in haemoglobinopathies > 3 years	30
Genetic counsellor	Expertise in haemoglobinopathies >	20

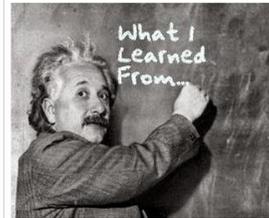
# Maladies rares GR: Patients

±16 000 en follow-up annuel

± 1600 nouveaux patients/an



# Message



” Reconnaissance centre de reference au sein d’un réseau de référence, niveau national et européen

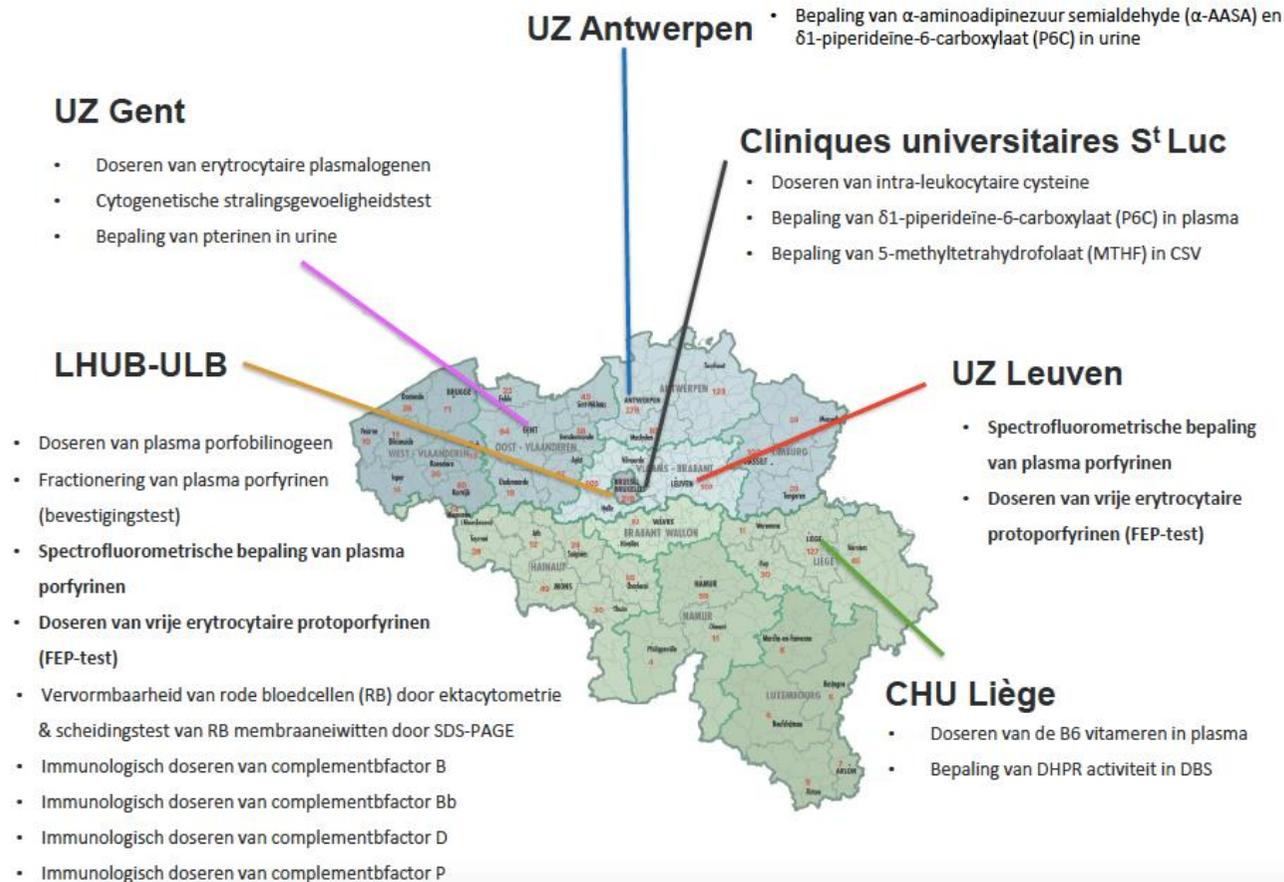
- Des critères et conditions
  - Trajets de soins
  - Formation continuée
  - Participation au registre européen (Registre belge anémies héréditaires)
  - Equipe multidisciplinaire
  - ...

# Phase 3: bénéfices de l'initiative européenne



# De l'Europe à la Belgique

## Centres nationaux de référence



# Mise en place d'un ring test



Depuis 2017, QC inter-laboratoires (ring test) pour le diagnostic des patho. membranaires érythrocytaires

- Monitoring de la qualité ds résultats
- Identification des tests à améliorer
- Proposer une standardisation technique et d'interprétation

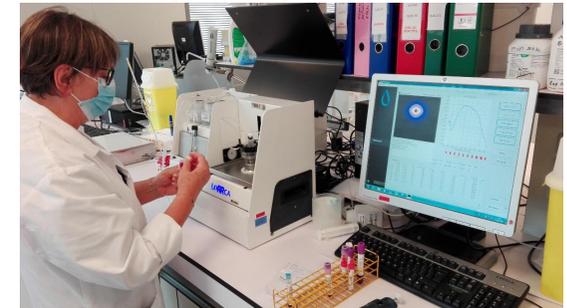
## Collaborations:

-  ▪ LHUB-ULB, Brussels
-  ▪ Hospital Clinic Provincial, Barcelona
-  ▪ Policlinico di Milano
-  ▪ UMC, Utrecht

## Ring test dédié à:

- Eosine-5-maleimide binding (EMA test)
- Osmotic gradient ektacytometry
- SDS-PAGE \*

\*Only LHUB-ULB and Policlinico di Milano



# Ring test evolution

## Coordination par sciensano

“ QC des CNRs inclus dans l’enveloppe INAMI-RIZIV

- Ring test membranopathies GR
- Inclusion dans le QC Toolkit
- Amélioration diagnostique
  - Standardisation/harmonisation des résultats rapportés
  - Un essai de standardisation du test de dépistage, eosin-5'-maleimide binding test

### Collaborations:



▪ LHUB-ULB, Brusse



▪ Hospital Clinic Provincial, Barcelona



▪ Policlinico di Milano



▪ UMC, Utrecht



▪ CHU Hôpital Robert Debré, Paris



▪ CHU Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre



▪ Rigshospitalet, Copenhagen



▪ CEING, Napoli

# Dépistage néonatal de la drépanocytose

**bjh** research paper

## Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference

Stephan Lobitz,<sup>1,2</sup> Paul Telfer,<sup>3</sup> Elena Cela,<sup>4</sup> Bichr Allaf,<sup>5</sup> Michael Angastiniotis,<sup>6</sup> Carolina Backman Johansson,<sup>7</sup> Catherine Badens,<sup>8</sup> Celeste Bento,<sup>9</sup> Marelle J. Bouva,<sup>10</sup> Duran Canatan,<sup>11</sup> Matthew Charlton,<sup>12</sup> Cathy Coppinger,<sup>12</sup> Yvonne Daniel,<sup>12</sup> Marianne de Montalembert,<sup>13</sup> Patrick Ducoroy,<sup>14</sup> Elena Dulin,<sup>4</sup> Ralph Fingerhut,<sup>15</sup> Claudia Frömmel,<sup>16</sup> Marina Garcia-Morin,<sup>8</sup> Béatrice Gulbis,<sup>17</sup> Ute Holtkamp,<sup>18</sup> Baba Inusa,<sup>19</sup> John James,<sup>20</sup> Marina Kleanthous,<sup>21</sup> Jeannette Klein,<sup>22</sup> Joachim B. Kunz,<sup>23</sup> Lisa Langabeer,<sup>24</sup> Claudine Lapoumèroulie,<sup>25</sup> Ana Marcao,<sup>26</sup> José L. Marín Soria,<sup>27</sup> Corrina McMahon,<sup>24</sup> Kwaku Ohene-Frempong,<sup>28</sup> Jean-Marc Périni,<sup>29</sup> Frédéric B. Piel,<sup>30</sup> Giovanna Russo,<sup>31</sup> Laura Sainati,<sup>32</sup> Markus Schmugge,<sup>33</sup> Allison Streetly,<sup>34,35</sup> Leon Tshilolo,<sup>36</sup> Charles Turner,<sup>37</sup> Donatella Venturelli,<sup>38</sup> Laura Vilarinho,<sup>26</sup> Rachel Yahyaoui,<sup>39</sup> and Jacques Elion,<sup>25</sup> Raffaella Colombatti<sup>32</sup> with the endorsement of Euro-BloodNet, the European Reference Network in Rare Haematological Diseases

### Summary

Sickle Cell Disease (SCD) is an increasing global health problem and presents significant challenges to European health care systems. Newborn screening (NBS) for SCD enables early initiation of preventive measures and has contributed to a reduction in childhood mortality from SCD. Policies and methodologies for NBS vary in different countries, and this might have consequences for the quality of care and clinical outcomes for SCD across Europe. A two-day Pan-European consensus conference was held in Berlin in April 2017 in order to appraise the current status of NBS for SCD and to develop consensus-based statements on indications and methodology for NBS for SCD in Europe. More than 50 SCD experts from 13 European countries participated in the conference. This paper aims to summarise the discussions and present consensus recommendations which can be used to support the development of NBS programmes in European countries where they do not yet exist, and to review existing programmes.

Keywords: sickle cell disease, sickle cell anaemia, haemoglobinopathies, newborn screening, prevention.

## La HAS recommande la généralisation du dépistage de la drépanocytose à la naissance

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - Mis en ligne le 15 nov. 2022

15 novembre 2022

**La drépanocytose est une maladie héréditaire du sang dont les conséquences peuvent être graves. En France, son dépistage est actuellement réalisé de manière ciblée, chez les nouveau-nés dont les parents ont des origines à risque[1]. Saisie par la Direction générale de la santé, la HAS actualise aujourd'hui son avis sur le dépistage néonatal de la drépanocytose. Sur la base des nouvelles données disponibles, notamment épidémiologiques, elle recommande désormais que celui-ci soit étendu à l'ensemble des nouveau-nés.**

### Le dépistage en Fédération Wallonie-Bruxelles

- 1965 : Phénylcétonurie (Bruxelles)
- 1968 : échelle nationale
- 1974 : maladies caractérisées par des niveaux élevés de tyrosine, leucine, histidine, méthionine et galactose.
- 1980 : hypothyroïdie congénitale
- 1993 : communautarisation
- 2009 : Comité de pilotage au sein de la FWB ; ajout des « aciduries organiques »
- 2020 : ajout mucoviscidose
- 2021 : ajout de 5 maladies, SMA, hyperplasie surrénale, déficit en biotinidase, LCHAD, CUD
- 2023: Syndromes drépanocytaires

# Télémedicine/tele-expertise

Expertise voyage, pas les patients

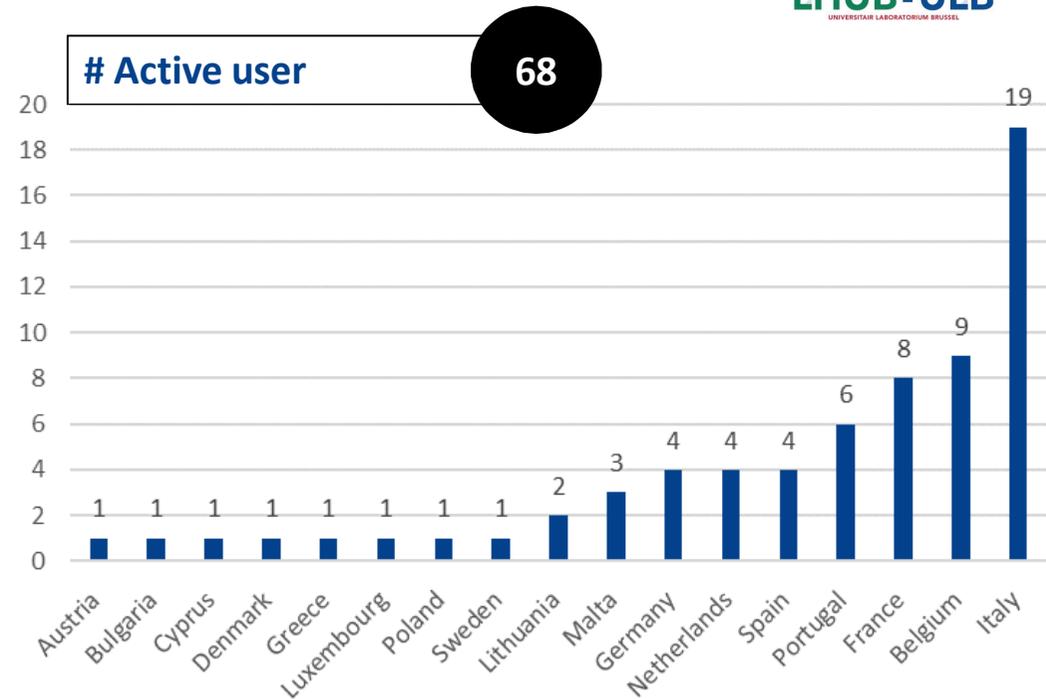
- “ Manque de support and ressources R&D/ thérapie
- “ Expertise distribution hétérogène dans l’UE
- “ Pas de diagnostic ou erreur diagnostiques
- “ Problème de choix d’un traitement adéquat
- “ Accès aux ressources diagnostiques et traitements...
- “ Outil RGPD



## Clinical Patient Management System



Schéma pilote de remboursement pour second avis par la EC :  
200€ /Panel for HCPs



# Webinars pour patients: sujets sélectionnés par les patients



- “ **Topic on Focus pour SDM dédiés aux patients et familles**
- “ Un par mois, chaque lundi 5 pm – 6 pm (Paris CET)
  1. **January** “New therapies for SCD
  2. **February** “Adult Patients Quality of Life”
  3. **March** “Hydroxyurea and fertility”
  4. **April** “Neurological Damages in SCD”
  5. **May** “Neonatal Screening”
  6. **June** “Gestational Risk”,
  7. **July** “SCD and immune disease”
  8. **September** “Genetic Counselling and embryo selection
  9. **October** “BMT: survival infertility and other complications,
  10. **November** “Polyuria and Enuresis: kidney damages”
  11. **December** “Priapism”



# Intelligence artificielle

GEN  MED4ALL

“ Drépanocytose

“ Données cliniques

“ Protéomiques

“ Génomiques

“ ...

“ Objectif: **risque de sickling risk profile** base sur le **profil génomique** et **Point of sickling** (LoRRca Oxygenscan)

## GenoMed4ALL

N° de convention de subvention: 101017549

Date de début

1 Janvier 2021

Date de fin

31 Decembre 2024

Financé au titre de

H2020-EU.3.1.

H2020-EU.3.1.5.

Budget total

€ 9 999 063,75

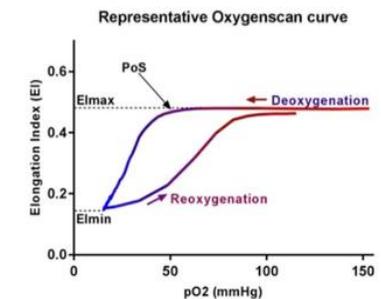
Contribution de l'UE

€ 9 999 063,75

Coordonné par

UNIVERSIDAD POLITECNICA DE MADRID

 Espagne



# Education et preceptorship

## 2nd educational program on Rare Haemolytic Anaemia in Laboratories

### Educational objectives

1. Acquire the theoretical and practical basis for the use of diagnostic tools and follow-up of patients with suspected hereditary hemolytic anemia.
2. Know the diagnostic and monitoring tools, their limitations and the interpretation of the results.
3. Be able to propose a change in his/her own laboratory, to make adaptations or to propose that analyses in a particular field be sent to a reference centre.
4. Propose a rational approach/algorithm to a hemolytic anemia based on national/international recommendation.

**Teachers:** Alice FERSTER, Samantha BENGHIAT, Martin COLLARD, Xavier PEYRASSOL, Anne Sophie ADAM, Sara BENYAICH, Béatrice GULBIS



ERN-EuroBloodNet Preceptorship on Rare Hereditary Haemolytic Anaemia in Laboratories

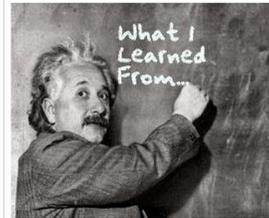
### RARE HEREDITARY HAEMOLYTIC ANAEMIAS IN LABORATORIES

19<sup>th</sup>/22<sup>nd</sup> December 2022, Brussels

HCP CUB-Hôpital Erasme/ LHUB-ULB Brussels, Belgium



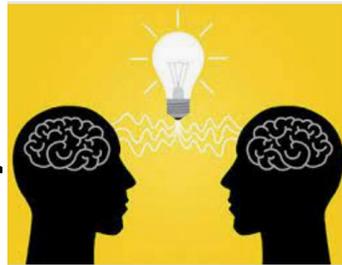
# Message



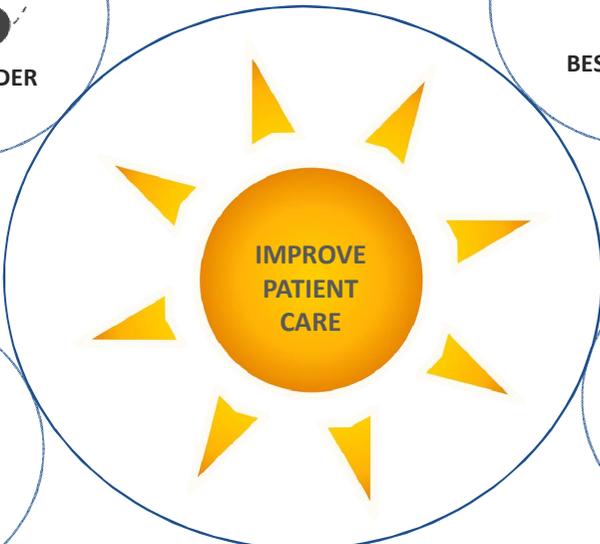
- “ Collaboration est un élément clé et permet une prise en charge optimisée des patients.
- “ Notre vocation: les meilleurs soins et accessibles à tous

# Futur

Pour les members: participer/proposer



Pour ERN: poursuivre support EuroBloodNet



- “ Coordination and logistique (nouvelles activités, webinars, enquêtes, études cliniques, etc...)
- “ Identification de patients et scientifiques experts (panels, working group)
- “ Financier et technique (études cliniques, registre, télémédecine)
- “ Visibilité et diffusion d'un projet (acknowledgement ou approbation par ERN)

# Mais probablement le plus important...



“ 24 ERNs unis pour venir en aide au patients ukrainiens avec maladie rare



[www.erncare4ua.eu](http://www.erncare4ua.eu)



**Mais probablement le plus important..**



# Coordination



Co-funded by  
the European Union

Prof. Pierre Feaux  
Coordinator & Onco Chair

Prof. Béatrice Gulbis  
Co- Coordinator & Non-Onco Chair

Dr. Maria del Mar Mañú-Pereira  
Scientific Director & ENROL coordinator



Ht. Saint Louis, Paris  
[pierre.fenaux@aphp.fr](mailto:pierre.fenaux@aphp.fr)

CUB-Ht. ERASME, Brussels  
[Beatrice.Gulbis@erasme.ulb.ac.be](mailto:Beatrice.Gulbis@erasme.ulb.ac.be)

University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona  
[Mar.manu@vhir.org](mailto:Mar.manu@vhir.org)





Co-funded by  
the European Union

# Project Management Team

Victoria Gutierrez Valle

**Scientific Manager**

[victoria.gutierrez@vhir.org](mailto:victoria.gutierrez@vhir.org)



Mariangela Pellegrini

**Educational and Patient Program  
Manager**

[mariangela.pellegrini@aphp.fr](mailto:mariangela.pellegrini@aphp.fr)



Maria Rodríguez Sánchez

**Dissemination Manager**

[maria.rodriguez.sanchez@vhir.org](mailto:maria.rodriguez.sanchez@vhir.org)



Léa Margot

**ERN Project Manager**

[lea.margot@aphp.fr](mailto:lea.margot@aphp.fr)



Claire Diot

**ENROL Project Manager**

[claire.diot@vhir.org](mailto:claire.diot@vhir.org)



Sara Reidel

**Biostatistician**

[sara.reidel@vhir.org](mailto:sara.reidel@vhir.org)



Adeline Gladieux

**Administrative Manager**

[adeline.gladieux@aphp.fr](mailto:adeline.gladieux@aphp.fr)



Alanna Irving

**Monitoring Manager**

[alanna.irving@vhir.org](mailto:alanna.irving@vhir.org)



**Merci beaucoup pour votre invitation,  
aux participants de la CORATA  
ainsi qu'à  
tous les collaborateurs dans ces projets**

