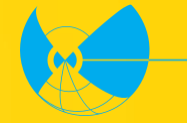




Universiteit Utrecht



ZonMw

in opdracht van:



Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

# Kennisagenda zeldzame ziekten

*Multi-stakeholder expertstudie naar kennisprioriteiten*

**Wouter Boon, Bart Hollants, Sibren van den Berg, Erik Schuurmans en Jarno Hoekman**





## **Executive summary (1/3): aanleiding en aanpak**

- Dit onderzoek heeft als doel het opstellen van een kennisagenda voor zeldzame ziekten
- De kennisagenda kan als input dienen voor het programmeren van onderzoek
- De agenda is opgesteld op basis van een uitvraag onder een breed scala aan deskundigen (patiëntenorganisaties, artsen, bedrijven en onderzoekers) en bouwt voort op eerder geformuleerde kennisagenda's
- Een breed spectrum van aspecten van zeldzame aandoeningen is meegenomen: diagnostiek, preventie, fundamenteel onderzoek, klinisch onderzoek, geneesmiddelenonderzoek, zorgonderzoek (onder andere bij/over huisartsen, verpleegkundigen, ziekenhuizen), sociaal en psychologisch onderzoek
- De gebruikte Delphi-methode is een geaccepteerde onderzoeksmethode die erop gericht is om te komen tot een gevalideerde en gedeelde lijst van prioriteiten. Eerst haalden we alle mogelijke kennisvragen op uit documenten en bij experts. Vervolgens categoriseerden we de kennisvragen en lieten deze prioriteren door de experts. Tot slot valideerden de experts de lijst met geprioriteerde kennisvragen.

## Executive summary (2/3): resultaten

De kennisprioriteiten per hoofdcategorie:

- Fundamenteel onderzoek: natuurlijk verloop; pathogenese van zeldzame ziekten; modellen voor ziekten; genetische mutaties die ziekten veroorzaken
- Preventie: rol van omgevingsfactoren; screenen van familieleden; mogelijkheden van grootschalige screening; uitbreiding neonatale en prenatale screening pasgeborenen
- Diagnostiek: (niet-)genetische biomarkers voor opsporen en voorspellen snellere diagnostiek van zeldzame ziekten en voor het voorspellen van de ernst van symptomen; verbeteren diagnostiek bij huisartsen; oorzaken vertraging in diagnostiek
- Therapie: genetische interventies (bv. CRISPR-Cas9); personaliseren van therapie; therapie ter voorkoming van ziekteprogressie; behandelprotocollen en centralisatie van behandeling
- Zorg: eHealth; multidisciplinaire geïntegreerde aanpak en administratie; toegevoegde waarde van expertisecentra en European Reference Networks op zorg; optimaal gebruiken van patiëntenervaringen; effect zorg op kwaliteit van leven en sociale participatie.

## Executive summary (3/3): reflectie

- Ongeveer 1/5<sup>e</sup> van de geagendeerde prioriteiten kwamen ook al voor op recente, eerdere kennisagenda's (het meest bij preventie, het minst bij fundamenteel onderzoek)
- Therapie is breed opgevat: het gaat niet alleen over geneesmiddelen maar ook over niet-medicamenteuze behandelingen
- Kennisvragen over de hoofdcategorie 'zorg' krijgen veel aandacht van de experts
- De prioritering is over het algemeen gelijk binnen respondenten met dezelfde type affiliatie en tussen verschillende groepen. Onderzoekers en patiëntenorganisaties hebben dus over het algemeen dezelfde prioriteiten.
- De consensus onder de deelnemers is zeer goed
- Niet alle kennisvragen behoeven wetenschappelijk onderzoek: een vraag kan ook gaan over het genereren en samenvoegen van bestaande informatie.



# Inleiding

## Aanleiding: aandacht voor zeldzame ziekten

Zeldzame ziekten komen vaak in het nieuws vanwege de hoge prijzen van geneesmiddelen. Spectaculair onderzoek naar en innovatie voor zeldzame ziekten krijgt echter ook geregeld aandacht.

Investerings in onderzoek en ontwikkeling kunnen een bijdrage leveren aan het beter behandelen van zeldzame ziekten en dus aan de zorg voor vaak kwetsbare patiëntenpopulatie (Van Weely & Leufkens, 2004).

Een goede samenhang tussen *onderzoek, ontwikkeling en topzorg* kan leiden tot een (alternatief) model voor de ontwikkeling van behandelingen van zeldzame ziekten waarin kennisinstellingen, patiënten in een publiek-private setting intensief samenwerken met bedrijven (Boon et al., 2017). De recente vorming van expertisenetwerken kan in dit licht gezien worden als een grote stap voorwaarts.

## Aanleiding: groeiende agendavorming

Het afgelopen jaar zijn er in Nederland *verschillende publicaties verschenen over onderzoek naar zeldzame ziekten*, alsmede over ontwikkeling van therapieën, diagnostiek en zorg.

Een voorbeeld is het rapport “Research-based innovation activities on rare diseases in the Netherlands” (Boon et al., 2017) waarin inzicht wordt gegeven in de prestaties van Nederlandse onderzoekers en bedrijven op het gebied van zeldzame aandoeningen. Onderdeel van deze studie vormde ook een overzicht van ziektegebieden waarin Nederland koploper is.

Andere rapporten die verschenen zijn, zijn onder andere het Nationaal Plan Zeldzame Ziekten (ZonMw, 2013) en het Slotadvies van het Afstemmingsoverleg zeldzame aandoeningen (2017).

## **Problematiek: behoefte aan overzicht**

Het ministerie van VWS heeft *behoefte aan een kader* om al deze overzichten, voorstellen en plannen in perspectief te plaatsen, zodat het helderder wordt welke kennis reeds aanwezig is en welke nog ontwikkeld moet worden.

Concreet vraagt het ministerie op basis van de recente reeks aan publicaties en expertonderzoeken een *kennisagenda* op te stellen. Dit moet inzicht geven in de witte vlekken van onderzoek op het gebied van zeldzame ziekten, zodat het ministerie een keuze kan maken voor een bepaalde insteek c.q. programmavorm.

Het ministerie heeft het verzoek voor het opstellen van een kennisagenda uitgezet bij ZonMw die daarvoor de afdeling Innovatiewetenschap (Universiteit Utrecht) in de arm heeft genomen.





## Concreet gevraagd onderzoek



De kennisagenda dient de volgende onderdelen te bevatten:

1. een algemene *beschrijving van recent onderzoek* binnen Nederland of vanuit Nederlandse centra ('rode draad') met de resultaten die dit heeft opgeleverd op het gebied van de structuur en organisatie van de zorg, fundamenteel onderzoek, registratie en dataverzameling en (wees)geneesmiddelen/therapie;
2. een overzicht van onderzoeks domeinen waarnaar nog geen of weinig onderzoek is verricht ('witte vlekken'). Daarbij verzoek ik u om aan te geven op welke van deze domeinen wat u betreft (nader) onderzoek zou moeten gebeuren (en waarom) en voor welke dit niet nodig is. Ik verzoek u daarbij ook de Europese dimensie van het onderzoek naar zeldzame aandoeningen te betrekken; daar waar in andere EU-landen reeds onderzoek loopt, behoeft dat in Nederland niet ook eens te gebeuren.
3. een indeling van de onderzoeksvragen aan de hand van de *beleidsprioriteiten* van het ministerie (expertisecentra, netwerkvorming, versterking patiëntenbetrokkenheid, verbetering zichtbaarheid/bewustzijn van zeldzame aandoening bij zorgveld en samenleving).



## Focus

Dit onderzoek beoogt te komen tot een kennisagenda op het gebied van zeldzame ziekten waarbij een breed spectrum van aspecten van zeldzame aandoeningen wordt meegenomen: diagnostiek, fundamenteel onderzoek, klinisch onderzoek, geneesmiddelenonderzoek, zorgonderzoek (onder andere bij/over huisartsen, verpleegkundigen, ziekenhuizen), sociaal en psychologisch onderzoek. De afbakening is vanzelfsprekend Nederland.



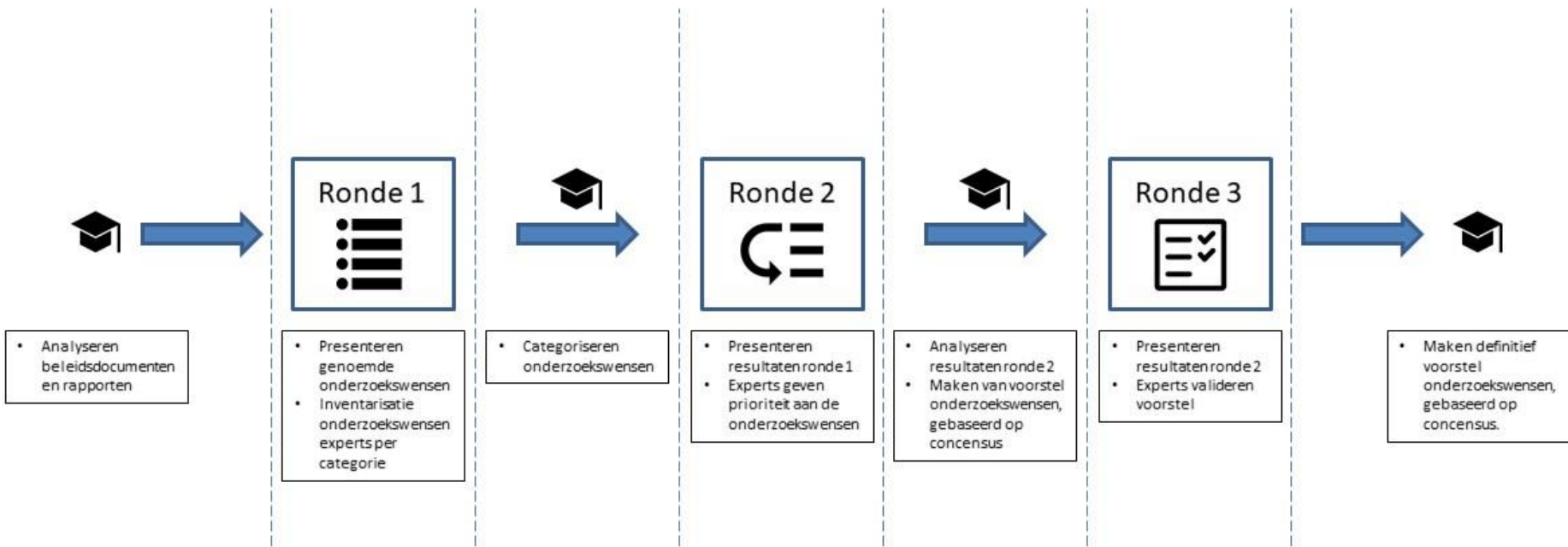
# Methode

## Rationale van de aanpak

- De aanpak is een voorbeeld van een ranking-*Delphi-studie*. Delphi-studie is een geaccepteerde onderzoeksmethode die erop gericht is meerdere items (onderwerpen, argumenten, etc.) te oogsten bij experts. De items worden in een aantal rondes (anoniem) teruggekoppeld aan de experts met als doel om tot consensus te komen.
- Het doel van een Delphi-onderzoek is om de meest betrouwbare *consensus* te creëren tussen een groep deskundigen over een onderwerp (Okolie et al., 2004).
- De aanpak volgde een *convergerende* beweging: eerst haalden we alle mogelijke kennisvragen op uit documenten en bij experts. Vervolgens categoriseerden we de kennisvragen en lieten deze prioriteren door de experts. Tot slot valideerden de experts de lijst met geprioriteerde kennisvragen.

## Overzicht van de aanpak

- De studie bestond uit drie individuele rondes die tot doel hadden consensus te bereiken over een breed scala van Nederlandse experts op het gebied van zeldzame ziekten.



# Analyseren beleidsdocumenten

De onderzoekers hebben recente rapporten en beleidsbrieven geanalyseerd. Naar aanleiding van die analyse hebben we zes hoofdcategorieën vastgesteld:

- a) Fundamenteel onderzoek
- b) Preventie
- c) Diagnostiek
- d) Therapie (in brede zin; dus niet alleen geneesmiddelen)
- e) Zorg
- f) Patiënt- en dataregisters

Uit de rapporten en beleidsbrieven is per hoofdcategorie een lijst van kennisvragen geïnventariseerd (zie schema op de volgende pagina). Een overzicht van de geanalyseerde beleidsdocumenten en rapporten en de geïdentificeerde kennisvragen is te vinden in bijlage 1.

Het schema op de volgende pagina is ter inspiratie aan de experts voorgelegd tijdens de uitvraag van de eerste ronde. Op die manier beantwoorden we aan de wens van het ministerie om een beschrijving van recent onderzoek te geven en vormt deze lijst het uitgangspunt voor het identificeren van zogenaamde 'witte vlekken'. 'Witte vlekken' zijn dan door experts gepercipieerde kennisvelden waar nog (te) weinig aandacht voor is c.q. te weinig kennis aanwezig is.



# Oogst uit recente beleidsdocumenten

	Fundamenteel onderzoek	Preventie	Diagnostiek	Therapie	Zorg	Patiënt- en dataregisters
Is er wel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeer sterke basis van onderzoek in Nederland, o.a. neurologische en metabolische aandoeningen.</li> <li>• Speciaal platform voor zeldzame kankeronderzoek.</li> <li>• Onderzoekers in Nederland richten zich op zeldzame ziekten die elders relatief weinig aandacht krijgen.</li> <li>• Patiënten(organisaties) die helpen bij onderzoek.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uitbreiding van de hielprik met 14 aandoeningen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• E-learning en conferenties over diagnostiek bij zeldzame ziekten.</li> <li>• Informatie voor patiënten en ouders en app om diagnose te monitoren.</li> <li>• Patiënten(organisaties) die helpen bij ontwikkeling diagnostische methoden.</li> <li>• Onderzoek naar ervaringen tijdens diagnoses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Er worden kwaliteitsstandaarden ontwikkeld voor sommige (groepen van) zeldzame ziekten.</li> <li>• Er is ontwikkeling van therapie gaande, gesteund door EMA en expertisecentra en initiatieven.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expertisecentra waarin zorg en onderzoek gebundeld is.</li> <li>• Europees Referentie Netwerk waarin kennis gedeeld wordt.</li> <li>• Patiënten(organisaties) die patiënten ondersteunen.</li> <li>• Websites om expertisecentra bekender te maken.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Website met informatie over patiëntregisters en informatie om die te starten of op te zetten.</li> <li>• SPECTA-programma: verzamelen pathologisch materiaal zeldzame kankers.</li> <li>• Initiatieven van patiëntenorganisaties.</li> </ul>
Is er niet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Specifiek budget voor onderzoek naar zeldzame ziektes.</li> <li>• Relatief steeds meer onderzoek naar niet-zeldzame kankers.</li> <li>• Er zijn minder mogelijkheden voor onderzoek vanwege gerichte verwachte marktwaarde.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekendheid van preconceptie zorg bij zorgverleners.</li> <li>• Er wordt nauwelijks gebruik gemaakt van dragerschapsonderzoek.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosemogelijkheid en voor alle zeldzame ziekten.</li> <li>• Kennis en alertheid bij zorgprofessionals (niet serieus genomen/ ten onrechte gerustgesteld).</li> <li>• Informatie voor ouders en patiënten.</li> <li>• Benutten van kansen genetische diagnostiek.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie voor alle zeldzame ziekten.</li> <li>• Duidelijkheid over effectiviteit en QoL bij weesgeneesmiddelen.</li> <li>• Valorisatie in een mate die men verwacht n.a.v. hoeveelheid onderzoek.</li> <li>• Ervaring met therapieën.</li> <li>• Genoeg samenwerking met patiënten bij ontwikkeling.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geïntegreerde zorg(coördinator) vanuit expertisecentra om patiënten te ondersteunen, ook voor complexe gevallen, inclusief financiële afhandeling.</li> <li>• Overgang van zorg van kind naar volwassene.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Structurele dataverzameling van patiënten, inclusief natuurlijk beloop en ervaring van patiënten.</li> </ul>
Wens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geoormerkt, structureel budget voor onderzoek naar zeldzame aandoeningen binnen het onderzoeksbudget.</li> <li>• Geïntegreerd onderzoek uitgevoerd in expertisecentra i.s.m. de gehele zorgketen, het Europees Referentie Netwerk en in het bijzonder patiënten(organisaties)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uitbreiding van de hielprik of een tweede screeningsmoment.</li> <li>• Aandacht voor predispositie-syndromen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herkenning van mogelijke zeldzame ziekten bij zorgverleners.</li> <li>• ICT-mogelijkheden voor huisartsen om zeldzame ziekten te herkennen.</li> <li>• Inzet genetische diagnostiek.</li> <li>• Onderzoek naar diagnostische vertraging.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiëntenperspectief bij ontwikkeling therapie.</li> <li>• Alertheid bij zorgverleners.</li> <li>• Concentratie van kennis.</li> <li>• Innovatieve benadering van onderzoek voor EMA-beoordeling en HTA (m.n. QoL).</li> <li>• Scholing van artsen voor begeleiding patiënten.</li> <li>• Financiering voor behandeling zeldzame ziekten.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toereikende bekostigingssysteem.</li> <li>• Effectieve organisatie van cure en care met patiënt centraal &gt; Coördinatie vanuit expertisecentra, maar ook rol voor regionale zorgverleners, gemeente, ziekenhuizen.</li> <li>• Verzamel nieuwe kennis over psychosociale begeleiding.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Inter)nationale databanken en registraties met patiënten die gekoppeld kunnen worden.</li> <li>• Kwaliteitsregisters.</li> <li>• Publicaties van bovenstaande.</li> </ul>

## Ronde 1: inventarisatie van wensen

Deze ronde had als doel om onder de experts zoveel mogelijk kennisvragen met betrekking tot zeldzame ziekten te verzamelen. De experts zijn benaderd door prominente personen binnen organisaties die zich bezighouden met zeldzame ziekten te vragen of zij de uitnodiging voor deelname wilden verspreiden. De organisaties die zijn benaderd zijn: de VSOP en de NFK (patiënten), de NFU (expertisecentra, fundamenteel onderzoekers), de VKGN (klinisch genetici), de NHG en Huisarts en Genetica (huisartsen) en de VIG (industrie).

De experts kregen zes hoofdcategorieën voorgelegd via de online-surveytool Qualtrics. Per hoofdcategorie werden zij gevraagd om maximaal zes kennisvragen in te vullen. Er werden geen richtlijnen gegeven aan de experts met betrekking tot de inhoud en de specificiteit van de kennisvragen om te voorkomen dat kennisvragen worden gemist.

De kennisvragen die in de documenten en rapporten werden genoemd, werden aan de experts gepresenteerd in de vorm van een achtergronddocument (zie vorige slide). Dit gaf hen een overzicht van de meest recent gepubliceerde kennisvragen in Nederland met betrekking tot zeldzame ziekten, zonder dat de experts te veel gestuurd werden door deze wensen.



## Categoriseren kennisvragen (1/2)

In totaal hebben 267 respondenten gereageerd in de eerste ronde van de consultatie. Zij hebben voor de zes hoofdcategorieën (Fundamenteel onderzoek, Preventie, Diagnostiek, Therapie, Zorg en Randvoorwaarden) 2041 kennisvragen aangeleverd.

De 2041 kennisvragen zijn gereduceerd om voor elke hoofdcategorie te komen tot een aantal subcategorieën. Het doel van deze analysestap is om te komen tot subcategorieën die als input dienen voor de tweede ronde van de consultatie waarin de experts de subcategorieën gaan prioriteren.

Uiteindelijk resulteert dit in een lijst met subcategorieën van kennisvragen per hoofdcategorie. Deze lijst werd op hoofdlijnen gevalideerd door experts op het gebied van zeldzame ziekten werkzaam bij ZonMw. De uiteindelijke lijst werd ter rangschikking voorgelegd aan de respondenten in ronde 2.



## Categoriseren kennisvragen (2/2)

De aangeleverde kennisvragen zijn op de volgende manier geanalyseerd en gecategoriseerd:

- De kennisvragen verkregen uit ronde 1 zijn als items verzameld in een database onder de zes hoofdcategorieën.
- Dubbele items zijn verwijderd.
- De overgebleven items zijn per hoofdcategorie allemaal bekeken en gesorteerd op subcategorie. Deze subcategorieën werden gevormd door vragen die overlappen of direct aan elkaar relateren te groeperen. De hiermee gevormde subcategorieën zijn vervolgens daar waar zij overlappen samengenomen, totdat er tot een handzame hoeveelheid subcategorieën is gekomen per categorie. Gestreefd is naar een totaal van ongeveer 10 subcategorieën per hoofdcategorie. Dit maximum was geen harde richtlijn: als de gevonden subcategorieën zodanig van elkaar verschillen dat samenvoegen niet mogelijk is of tekort doet aan de verkregen data dan werd het aantal verruimd. Uiteindelijk heeft het geleid tot de volgende aantallen subcategorieën: Fundamenteel onderzoek (12), Preventie (10), Diagnostiek (11), Zorg (13) en Therapie (14). Voor de hoofdcategorie Randvoorwaarden bleek samenvoegen lastiger, er zijn uiteindelijk 24 randvoorwaarden geformuleerd of herformuleerd.
- Na het samenvoegen, zijn op basis van de subcategorieën kennisvragen geformuleerd.
- Tot slot is de lijst met kennisvragen gevalideerd door voor elke door de respondenten aangeleverde kennisvraag te bekijken of deze onder één van de algemenere kennisvragen op de lijst kan vallen, en of de algemenere vraag specifiek genoeg is. Op basis hiervan zijn de algemene kennisvragen aangepast, totdat elke door de respondenten aangeleverde onderzoeksvraag binnen deze vragen past.

## Ronde 2: prioriteren van de kennisvragen

In deze ronde werd de experts gevraagd om:

- de subcategorieën van kennisvragen per hoofdcategorie te prioriteren
- prioriteiten te stellen voor de hoofdcategorieën en
- argumenten te geven voor hun keuzes

Met prioriteren bedoelen wij het volgende: De experts kregen de mogelijkheid om bij elke hoofdcategorie maximaal vijf subcategorieën te selecteren en te rangschikken die zij belangrijk vonden en om maximaal vijf subcategorieën te selecteren die zij onbelangrijk vonden. Er is voor gekozen om de experts niet alle subcategorieën te laten rangschikken, omdat kleine verschillen in voorkeur van een individuele expert tot grote effecten op de scores zouden leiden. De randvoorwaarden zijn vanaf ronde 2 niet meer meegenomen, omdat dit geen kennisvragen zijn.

## Aggregeren van de prioriteringen

In totaal zijn 164 enquêtes in deze ronde voltooid. Een rangorde van subcategorieën werd gemaakt voor elke hoofdcategorie door vijf punten toe te wijzen voor elke gerangschikte eerste categorie, vier punten voor elke subcategorie gerangschikt als tweede, enz. Deze punten werden vervolgens gesommeerd en dit resulteerde in de rangschikking per hoofdcategorie. De argumenten die werden gegeven voor de ranglijst in elk van de categorieën werden verzameld en samengevat. De argumenten zijn aan de experts gepresenteerd in de derde ronde om hen te ondersteunen bij het geven van een oordeel over de geaggregeerde prioritering van ronde 2.



## Ronde 3: validatie van de prioritering

De geaggregeerde rangorde uit ronde 2 en de samenvatting van de bijbehorende argumenten werd aan de experts gepresenteerd. De experts werd gevraagd of zij het eens waren met de geaggregeerde rangorde en de onderliggende argumenten van de andere experts.

In deze ronde werden de experts gevraagd om alle subcategorieën per hoofdcategorie te bekijken. De experts konden aangeven of ze het volledig eens waren met de gepresenteerde rangorde of zij konden veranderingen aanbrengen in de rangorde.

Op basis van deze data kon de mate van consensus worden gemeten: in hoeverre de individuele rangordes in ronde 3 overeenkwamen met de geaggregeerde rangorde uit ronde 2. Als consensusmaat is Kendall's W gebruikt: waarden rond 0,1 geven een zeer zwakke overeenkomst aan, waarden rond 0,5 duiden op gematigde overeenstemming en waarden rond 0,9 duiden op een zeer sterke overeenkomst (Schmidt, 1997). Delphi-onderzoeken zijn over het algemeen gericht op een consensusscore van ten minste 0,7 (Okoli et al., 2004; Schmidt, 1997).

## Respondenten (1)

Aantal deelnemers per ronde:

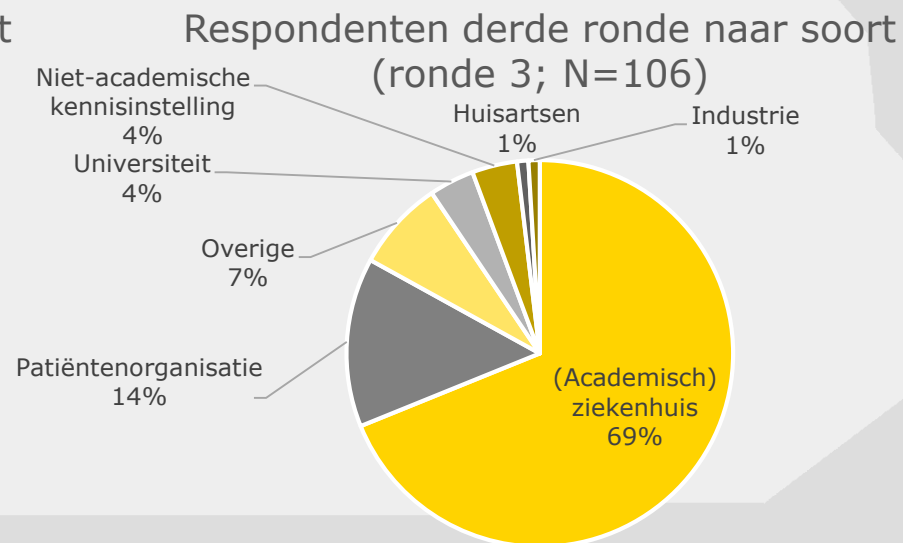
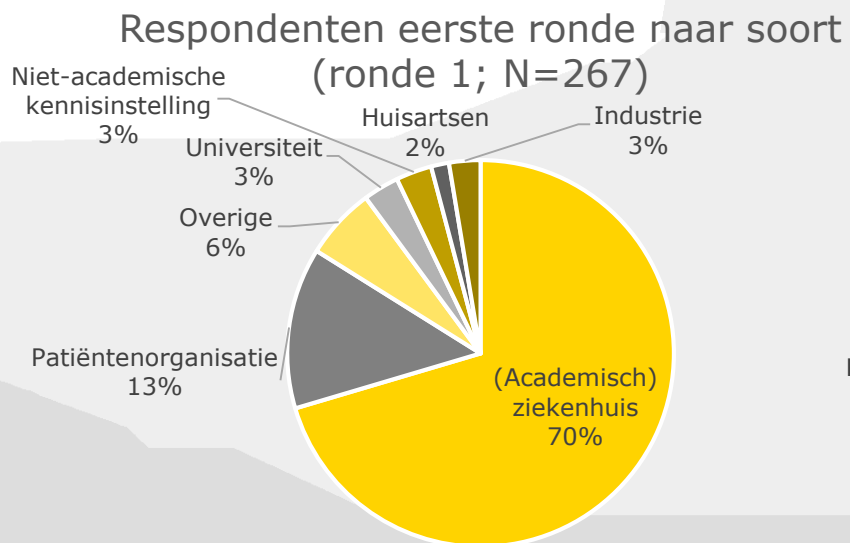
Ronde 1: 267 (waarvan 186 compleet ingevuld)

Ronde 2: 164

Ronde 3: 115

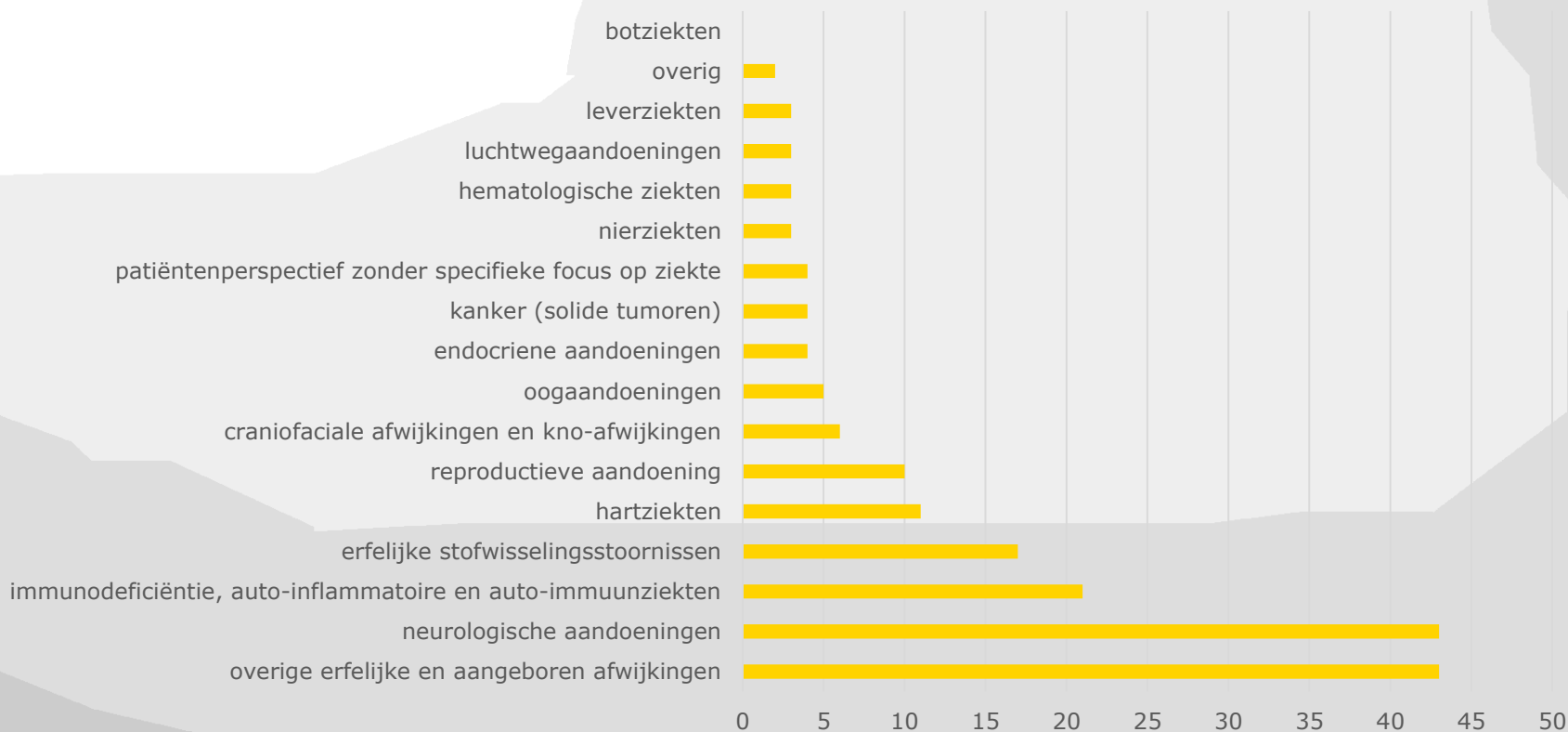
Dit betekent dat 43% van de experts in ronde 1 alle rondes hebben voltooid.

## Respondenten (2)



## Respondenten (3)

Aantal respondenten per ziektegebied (ronde 3)







# Resultaten



# **1. Rangschikkingen van kennisvragen per hoofdcategorie (gevalideerd, na ronde 3)**

# Fundamenteel onderzoek

Rang	Omschrijving subcategorieën	SD <sup>2</sup>	Min. rang <sup>3</sup>	Max. rang <sup>4</sup>
1	Onderzoek naar het natuurlijk verloop van zeldzame ziekten	1,605	1	10
2	Onderzoek naar de pathogenese van zeldzame ziekten	,575	1	5
3	Onderzoek naar het gebruik van (in silico, in-vitro) modellen voor zeldzame ziekten zoals organoïden om ziekten beter te begrijpen en de werking van therapieën te voorspellen	1,356	2	12
4	Meer nadruk op het toepasbaar maken van fundamenteel onderzoek (translationeel onderzoek)	1,459	1	12
5	Het in kaart brengen van genetische mutaties en onderzoek naar hun rol bij het ontstaan van zeldzame ziekten	,643	3	8
6	Onderzoek naar het DNA-translatieproces en de moleculaire en cellulaire mechanismen bij zeldzame ziekten	,889	5	12
7	Onderzoek naar zeldzame ziekten als model voor veelvoorkomende ziekten	1,246	1	12
8	Onderzoek naar de oorzaak van specifieke zeldzame ziekten waarvoor een duidelijke richting nog ontbreekt	1,023	2	10
9	Onderzoek naar de relatie tussen fenotype en genotype bij neurologische aandoeningen en gedragsstoornissen	1,564	1	12
10	Onderzoek naar de mogelijke rol van stamcellen bij zeldzame ziekten	1,337	4	11
11	Onderzoek naar de rol en identificatie van 'Variants of Unknown Significance' bij zeldzame ziekten	1,763	1	12
12	Onderzoek na co-morbiditeit en interferenties bij zeldzame ziekten	,863	6	12

1: Gem. (gemiddelde) betekent de gemiddelde rang door de 115 respondenten in ronde 3 (waar bij '1' betekent 'op de eerste plaats in de rangorde')

2: SD: standaarddeviatie van de gemiddelde rangorde

3: Min. rang: minimale rang

4: Max. rang: maximale rang

: Subcategorie is al genoemd in eerdere kennisagenda's (zie slide 12)

# Preventie

Rang	Omschrijving subcategorieën	Gem.	SD	Min. rang	Max. rang
1	Onderzoek naar de mogelijke rol van omgevingsfactoren, medicatie, genetische modifiers en leefstijl op het voorkomen en/of uitstellen van de uiting van zeldzame aandoeningen	1,27	,941	1	6
2	Onderzoek naar het effectiever opsporen en screenen van familieleden van patiënten met zeldzame aandoeningen	2,12	,765	1	8
3	Onderzoek naar de risico-batenanalyse en kosteneffectiviteit van methodes voor (grootschalige) screening van zeldzame aandoeningen	3,25	,817	3	10
4	Onderzoek naar uitbreiding van de neonatale screening pasgeborenen (de 'hielprik')	3,99	,931	1	9
5	Onderzoek naar het uitbreiden van de prenatale diagnostiek	4,92	,874	1	8
6	Onderzoek naar het uitbreiden van het aanbod van genoomanalyses, inclusief routinematig hernanalyseren en toepassing van polygene risicoscores	5,88	,891	1	7
7	Onderzoek naar de rol van patiëntenorganisaties en medisch professionals bij preconceptiescreening	6,99	,683	2	10
8	Onderzoek naar de meerwaarde van echografische landmarks voor zeldzame aandoeningen	7,91	,775	3	9
9	Onderzoek naar het voorkomen van zeldzame infectieziekten, bijvoorbeeld door middel van vaccinaties	8,96	,742	2	10
10	Onderzoek naar het invoeren van een tweede screeningsmoment (na de hielprik)	9,71	1,272	1	10

 : Subcategorie is al genoemd in eerdere kennisagenda's (zie slide 12)



# Diagnostiek

Rang	Omschrijving subcategorieën	Gem.	SD	Min. rang	Max. rang
1	Onderzoek naar het vinden van biomarkers voor snellere diagnostiek van zeldzame ziekten en voor het voorspellen van de ernst van symptomen	1,29	1,203	1	11
2	Onderzoek naar het verbeteren van huidige en het ontwikkelen van nieuwe genetische diagnostische methodes voor (het herkennen van subgroepen van) zeldzame ziekten, zoals bijvoorbeeld WES, WGS en NGS	2,11	,721	1	7
3	Onderzoek naar het verbeteren van huidige en het ontwikkelen van nieuwe niet-genetische diagnostische methodes voor zeldzame ziekten, zoals bijvoorbeeld radiologische methodes, RNA-omics en metabolomics	3,09	,610	2	7
4	Onderzoek naar het effect van het vergroten van de kennis van zeldzame ziekten bij huisartsen op de snelheid en effectiviteit van diagnose en doorverwijzing	4,10	,995	1	10
5	Onderzoek naar redenen vertraging in en oplossingen voor versnellen van diagnostiek	5,08	,801	1	11
6	Onderzoek naar de kosteneffectiviteit van diagnostische methodes voor zeldzame ziekten, inclusief de invloed van het eerder inzetten van (genetische) methodes	5,85	,802	1	7
7	Onderzoek naar ICT en kunstmatige intelligentie om zelfdiagnostiek en diagnostiek door (huis)artsen te verbeteren	6,77	,988	1	8
8	Onderzoek naar het gebruik van in vitro modellen voor het ontwikkelen van nieuwe diagnostische methodes	7,80	1,018	1	9
9	Onderzoek naar (de wenselijkheid van) beschikbaarheid van commerciële genetische tests voor particulieren	8,98	,414	6	11
10	Onderzoek naar kosteneffectiviteit van genetische diagnostische methodes in ontwikkelingslanden	9,95	,254	9	11
11	Onderzoek naar de kosteneffectiviteit van virusdiagnostiek bij zeldzame infectieziektes	10,96	,191	10	11

**1** : Subcategorie is al genoemd in eerdere kennisagenda's (zie slide 12)



# Therapie

Rang	Omschrijving subcategorieën	Gem.	SD	Min. rang	Max. rang
1	Onderzoek naar de toepasbaarheid van gentherapie en genetische interventies zoals CRISPR-Cas9 voor zeldzame ziekten	1,96	2,507	1	14
2	Onderzoek naar personaliseren van therapie en mutatie-specifieke interventies	2,16	,852	1	6
3	Onderzoek naar 'drug repurposing': het toepasbaar maken van bestaande geneesmiddelen voor zeldzame ziekten (incl. off-label gebruikte geneesmiddelen)	3,43	1,421	1	10
4	Onderzoek naar therapie specifiek ter voorkoming van progressie van zeldzame ziekten	4,10	1,023	1	7
5	Onderzoek naar behandelprotocollen en centralisatie van behandeling voor zeldzame ziekten	5,07	1,354	1	9
6	Onderzoek naar therapie specifiek gericht op het verlichten van ernstige symptomen van zeldzame ziekten	6,26	1,319	1	11
7	Onderzoek naar niet-medicamenteuze therapieën voor zeldzame ziekten	6,96	1,767	2	14
8	Onderzoek gericht op psychologische interventies en gezinstherapie (en breder de thuissituatie) bij zeldzame ziekten	8,22	,976	4	11
9	Onderzoek naar oefentherapie en fysieke trainingsprogramma's bij zeldzame ziekten	8,75	1,632	1	13
10	Onderzoek naar genetische modificatie bij embryo's om zeldzame ziekten te voorkomen of vroeg te genezen	9,84	1,604	2	14
11	Onderzoek naar immuuntherapie voor zeldzame ziekten	10,93	1,423	1	14
12	Onderzoek naar hoe de kennis over behandeling van zeldzame ziekten verspreid kan worden	11,45	2,222	1	14
13	Onderzoek naar de kosteneffectiviteit van behandelingen voor zeldzame ziekten (onder andere in vergelijking met preventieopties)	12,60	1,683	3	14
14	Onderzoek naar therapie waarbij de eerste-, tweede- en derdelijn samenwerken	13,25	2,468	1	14

: Subcategorie is al genoemd in eerdere kennisagenda's (zie slide 12)



# Zorg

Rang	Omschrijving subcategorieën	Gem.	SD	Min. rang	Max. rang
1	Onderzoek naar verdere ontwikkeling van eHealth en andere technologieën om de zorg te verbeteren, waaronder (e-)methodes om kennis over zorg bij zeldzame ziekten bij patiënten en zorgverleners te vergroten	1,53	1,581	1	12
2	Onderzoek naar een efficiënte inrichting van multidisciplinaire geïntegreerde zorg bij zeldzame ziektes, rekening houdend met bekostigingssystematiek en administratieve lasten	2,08	,692	1	7
3	Onderzoek naar de toegevoegde waarde van expertisecentra en European Reference Networks aan de verbetering van zorg, met oog voor mogelijke negatieve effecten buiten deze centra	3,18	1,003	1	8
4	Onderzoek naar hoe de ervaringen van patiënten/patiëntenvertegenwoordigers erkend en optimaal gebruikt kunnen worden in het verbeteren van de zorg waarbij de patiënt centraal staat	4,01	,845	1	8
5	Onderzoek naar het effect van zorg op de kwaliteit van leven waarbij optimale sociale participatie en vitale levensduur van patiënten centraal staan	4,83	1,019	1	8
6	Onderzoek naar de rol van familie en mantelzorgers, hoe zij ondersteund kunnen worden en wat de impact op hun leven is	6,05	1,064	2	12
7	Onderzoek naar zorg bij zeldzame ziekten voor kinderen en jong volwassenen, met focus op bewustwording van en zelfstandig omgaan met zeldzame ziekte en eventuele ontwikkelingsachterstand	6,90	,861	2	10
8	Onderzoek naar psychosociale aspecten van zeldzame aandoeningen bij patiënten, onder andere in het kader van palliatieve zorg	7,89	,865	2	11
9	Onderzoek naar de rol van de huisarts in het gehele zorgtraject bij zeldzame ziekten	9,02	,497	7	12
10	Onderzoek naar het in beeld brengen van de maatschappelijke kosten van zeldzame ziekten	10,05	,592	6	13
11	Onderzoek naar welke zorg thuis plaats kan en welke zorg thuis plaats zou moeten vinden	10,88	,902	5	12
12	Onderzoek naar de positie van zeldzame ziekten in de diagnose-behandelcombinaties	11,82	1,241	2	13
13	Onderzoek naar de impact van aanpassingen in openbaar vervoer, gebouwen en infrastructuur op het leven van de patiënten, alsmede hun participatie bij onderzoek	12,77	1,340	1	13

# Randvoorwaarden (niet gerangschikt)

- Er is een maatschappelijke discussie nodig over het voeren van gesprekken met aankomende ouders over kinderen met zeldzame ziekten, het **voorkomen van zwangerschappen** en genetic counseling
- Ontwikkeling van patient registries die (internationaal) gekoppeld kunnen worden met **Patient Reported Outcome Measures**
- **Biobanken** met patiëntenmateriaal
- **Kwaliteitsregisters** voor onderzoek, therapie en zorg bij zeldzame ziekten
- Geormerkte **budgetten voor onderzoek** naar zeldzame ziekten
- Onderzoeksgroepen met aantoonbaar succes in zeldzame ziekten meer geld toekennen
- **Onbekende onderzoekers** ook een kans geven
- Oplossingen voor barrières die **wetgeving** oplevert bij onderzoek naar zeldzame ziekten op het gebied van privacy en (internationale) samenwerking
- Speciale aandacht voor **uitkomstmaten** voor zeldzame ziekten
- **Onderzoekstalent** vasthouden in Nederland
- Hulp bij het opstellen van **consent forms** voor onderzoekers
- **Medisch-ethische commissies** moeten meer kennis hebben over zeldzame ziekten, eventueel via internationale samenwerkingen
- Publicatiedrang wegnemen
- Houd bij bezuinigingen en snellere **doorlooptijden** het belang van onderzoek in de gaten
- Ontwikkeling van **behandelrichtlijnen** voor (groepen van) zeldzame ziekten
- Systeem om zorgverleners binnen **een expertise snel te kunnen** vinden voor zorgverleners en patiënten
- Meer inbreng en ondersteuning van **patiënten(organisaties)** bij alle categorieën, o.a. opzetten registries en biobanken, uitkomstmaten, richtlijnontwikkeling.
- **Administratieve last** bij onderzoek, klinische trials en zorg verminderen
- Aangepaste normen en eisen voor zeldzame ziekten voor registratie en vergoeding
- **Bekendheid** van zeldzame ziekten bij zorgverleners, publiek en politiek
- **Taalgebruik** aanpassen naar het publiek
- Aandacht voor zeldzame ziekte(gebiede)n die nu **niet binnen expertisecentra** vallen
- Methodes om (tegen beloning?) **te delen en te monitoren** wat er al gebeurt en gebeurd is op gebied van specifieke ziekten
- Wetgeving over interactie tussen **patiëntenorganisaties en farmaceutische industrie**
- Beschikbaarheid van **dure geneesmiddelen** na goedkeuring





## **2. Robuustheidscheck rangschikkingen**

## Discussie bij resultaten ronde 1

Ronde 1 leverde 2041 kennisvragen op. Hierbij vielen vier zaken op:

1. Er is een grote diversiteit en een uitgebreid scala aan onderwerpen in de gearticuleerde kennisvragen.
2. Veel kennisvragen zijn ziektespecifiek. Dit kan worden verklaard door de aard van de steekproef (meestal onderzoekers binnen een ziektegebied).
3. Genetica is een vaak terugkerend thema.
4. De genoemde randvoorwaarden zijn vaak niet geformuleerd als kennisvraag maar als een systeembehoefte (wensen t.b.v. andere instituties, procedures, normen, prikkels, etc.). We hebben de randvoorwaarden daarom als een groslijst gepresenteerd en niet meer ter rangschikking voorgelegd.

## Ronde 3: validatie van de prioritering

De hoeveelheid en aard van veranderingen die respondenten in ronde 3 hebben aangebracht aan de rangorde van alle experts uit ronde 2 geeft de mate van consensus (convergentie) aan. Deze mate van consensus is per hoofdcategorie berekend aan de hand van Kendall's W-waarden (Kobus & Westner, 2016).

Categorie	Fundamenteel onderzoek	Preventie	Diagnostiek	Therapie	Zorg
Kendall's W	0.870	0.906	0.938	0.831	0.929
Df	11	9	10	13	12
Significantie	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

De waarden voor alle hoofdcategorieën zijn significant en vallen binnen het betrouwbaarheidsinterval van 99%. De waarden van Kendall's W verschillen tussen 0,831 en 0,938. Dit duidt op een zeer sterke convergentie onder de experts.

## Nadere analyse: prioriteiten binnen affiliatiegroepen

Analyse (Kendall's W, variërend van 0 tot 1) laat zien dat respondenten met dezelfde affiliatie dezelfde prioriteiten hebben.

Affiliatie	Fundamenteel onderzoek	Preventie	Diagnostiek	Therapie	Zorg
Universiteit	0,94	1	0,88	0,51	0,97
Academisch ziekenhuis	0,88	0,91	0,93	0,84	0,95
Non-academisch kennisinstituut	1	1	1	0,98	1
Patiëntenorganisatie	0,84	0,96	0,99	0,90	0,87
Overig	0,82	0,89	0,98	0,77	0,85

Uitzondering vormen universitaire medewerkers en hun wensen in de categorie 'Therapie'. Een reden kan zijn dat onderzoekers aan universiteiten relatief aan een breder scala aan soorten therapieën werken (bijvoorbeeld niet alleen medicamenteus maar ook niet-medicamenteus).

## **Nadere analyse: prioriteiten tussen affiliatiegroepen**

De hierna volgende pagina's laten zien in hoeverre de rangschikking van wensen van elke affiliatiegroep individueel afwijkt van de algemene rangorde.

Het blijkt dat er over het algemeen geen grote verschillen zijn tussen de algemene gemiddelde rangorde en de rangorden per affiliatiegroep. Uitzondering is vooral de groep 'universiteiten' bij de categorieën 'Diagnostiek' en 'Therapie'.

## Rangordes per affiliatie (1/5) – categorie Fundamenteel onderzoek

<i>Categorie</i>	<i>Universiteit</i>	<i>Academisch ziekenhuis</i>	<i>Niet-academische kennisinstelling</i>	<i>Patiëntenorganisatie</i>	<i>Overig*</i>
Onderzoek naar het natuurlijk verloop van zeldzame ziekten	1	1,74	1	1,13	1
Onderzoek naar de pathogenese van zeldzame ziekten	2	2,03	2	2,13	2,13
Onderzoek naar het gebruik van (in silicio, in-vitro) modellen voor zeldzame ziekten zoals organoïden om ziekten beter te begrijpen en de werking van therapieën te voorspellen	3	3,01	3	3,93	4,25
Meer nadruk op het toepasbaar maken van fundamenteel onderzoek (translationeel onderzoek)	4,25	4,14	4	4,33	4
Het in kaart brengen van genetische mutaties en onderzoek naar hun rol bij het ontstaan van zeldzame ziekten	5,5	4,99	5	5,27	5,38
Onderzoek naar het DNA-translatieproces en de moleculaire en cellulaire mechanismen bij zeldzame ziekten	6,5	6,23	6	6,27	6,75
Onderzoek naar zeldzame ziekten als model voor veelvoorkomende ziekten	7,5	6,96	7	6,93	6,88
Onderzoek naar de oorzaak van specifieke zeldzame ziektes waarvoor een duidelijke richting nog ontbreekt	7	8,03	8	7,93	8,13
Onderzoek naar de relatie tussen genotype en fenotype bij neurologische aandoeningen en gedragsstoornissen	9,25	8,92	9	8,67	7,63
Onderzoek naar de mogelijke rol van stamcellen bij zeldzame ziekten	9	9,75	10	8,93	10,25
Onderzoek naar de rol en identificatie van 'Variants of Unknown Significance' bij zeldzame ziekten	11	10,33	11	10,53	10,88
Onderzoek naar co-morbiditeit en interferenties bij zeldzame ziekten	12	11,88	12	11,93	10,75

In de cellen staat de gemiddelde rangorde per affiliatie. Groene cellen geven aan dat de categorie bij die affiliatiegroep hoger scoort dan de gemiddelde rangorde over alle affiliaties. Rode cellen betekenen juist een lager dan gemiddelde rang.

\*: 'OVERIG' zijn huisartsen, industrie en overige actoren.

## Rangordes per affiliatie (2/5) – categorie Preventie

<i>Categorie</i>	<i>Universiteit</i>	<i>Academisch ziekenhuis</i>	<i>Niet-academische kennisinstelling</i>	<i>Patiëntenorganisatie</i>	<i>Overig</i>
Onderzoek naar de mogelijke rol van omgevingsfactoren, medicatie, genetische modifiers en leefstijl op het voorkomen en/of uitstellen van de uiting van zeldzame aandoeningen	1	1,19	1	1,4	2,13
Onderzoek naar het effectiever opsporen en screenen van familieleden van patiënten met zeldzame aandoeningen	2	2,16	2	2,27	1,63
Onderzoek naar de risico-batenanalyse en kosteneffectiviteit van methodes voor (grootschalige) screening van zeldzame aandoeningen	3	3,16	3	3,6	3,75
Onderzoek naar uitbreiding van de neonatale screening pasgeborenen (de 'hielprik')	4	4,07	4	3,73	3,75
Onderzoek naar het uitbreiden van de prenatale diagnostiek	5	5,05	5	4,6	4,13
Onderzoek naar het uitbreiden van het aanbod van genoomanalyses, inclusief routinematig hernanalyzeren en toepassing van polygene risicoscores	6	5,81	6	6	6,13
Onderzoek naar de rol van patiëntenorganisaties en medisch professionals bij preconceptiescreening	7	6,97	7	7	7,13
Onderzoek naar de meerwaarde van echografische landmarks voor zeldzame aandoeningen	8	7,93	8	8	7,38
Onderzoek naar het voorkomen van zeldzame infectieziekten, bijvoorbeeld door middel van vaccinaties	9	8,95	9	9	9
Onderzoek naar het invoeren van een tweede screeningsmoment (na de hielprik)	10	9,7	10	9,4	10

## Rangordes per affiliatie (3/5) – categorie Diagnostiek

<i>Categorie</i>	<i>Universiteit</i>	<i>Academisch ziekenhuis</i>	<i>Niet-academische kennisinstelling</i>	<i>Patiënten-organisatie</i>	<i>Overig</i>
Onderzoek naar het vinden van biomarkers voor snellere diagnostiek van zeldzame ziekten en voor het voorspellen van de ernst van symptomen	1,5	1,37	1	1,07	1,13
Onderzoek naar het verbeteren van huidige en het ontwikkelen van nieuwe genetische diagnostische methodes voor (het herkennen van subgroepen van) zeldzame ziekten, zoals bijvoorbeeld WES, WGS en NGS	3,75	2,04	2	2,07	2,13
Onderzoek naar het verbeteren van huidige en het ontwikkelen van nieuwe niet-genetische diagnostische methodes voor zeldzame ziekten, zoals bijvoorbeeld radiologische methodes, RNA-omics en metabolomics	3,25	3,1	3	3,07	3,13
Onderzoek naar het effect van het vergroten van de kennis van zeldzame ziekten bij huisartsen op de snelheid en effectiviteit van diagnose en doorverwijzing	3,25	4,27	4	3,8	3,63
Onderzoek naar redenen vertraging in en oplossingen voor versnellen van diagnostiek	5,25	5,1	5	5	5
Onderzoek naar de kosteneffectiviteit van diagnostische methodes voor zeldzame ziekten, inclusief de invloed van het eerder inzetten van (genetische) methodes	6,25	5,77	6	6	6
Onderzoek naar ICT en kunstmatige intelligentie om zelfdiagnostiek en diagnostiek door (huis)artsen te verbeteren	4,75	6,79	7	7	7
Onderzoek naar het gebruik van in vitro modellen voor het ontwikkelen van nieuwe diagnostische methodes	8	7,7	8	8	8,13
Onderzoek naar (de wenselijkheid van) beschikbaarheid van commerciële genetische tests voor particulieren	9	8,99	9	9	8,88
Onderzoek naar kosteneffectiviteit van genetische diagnostische methodes in ontwikkelingslanden	10	9,92	10	10	10,13
Onderzoek naar de kosteneffectiviteit van virusdiagnostiek bij zeldzame infectieziektes	11	10,96	11	11	10,88



## Rangordes per affiliatie (4/5) – categorie Therapie

<i>Categorie</i>	<i>Universiteit</i>	<i>Academisch ziekenhuis</i>	<i>Niet-academische kennisinstelling</i>	<i>Patiënten-organisatie</i>	<i>Overig</i>
Onderzoek naar de toepasbaarheid van gentherapie en genetische interventies zoals CRISPR-Cas9 voor zeldzame ziekten	5	1,93	2,25	1,73	1,25
Onderzoek naar personaliseren van therapie en mutatie-specifieke interventies	2	2,07	1,75	2,4	2,88
Onderzoek naar 'drug repurposing': het toepasbaar maken van bestaande geneesmiddelen voor zeldzame ziekten	3,75	3,34	2,75	3,47	4,38
Onderzoek naar therapie specifiek ter voorkoming van progressie van zeldzame ziekten	4,25	4,12	3,75	3,73	4,88
Onderzoek naar behandelprotocollen en centralisatie van behandeling voor zeldzame ziekten	5,5	4,97	4,75	5	6
Onderzoek naar therapie specifiek gericht op het verlichten van ernstige symptomen van zeldzame ziekten	7,25	6,27	5,75	5,73	7
Onderzoek naar niet-medicamenteuze therapieën voor zeldzame ziekten	7,25	7,11	7	7	5,38
Onderzoek gericht op psychologische interventies en gezinstherapie (en breder de thuissituatie) bij zeldzame ziekten	9	8,3	8	8,13	7,38
Onderzoek naar oefentherapie en fysieke trainingsprogramma's bij zeldzame ziekten	9	8,78	9	8,93	7,88
Onderzoek naar genetische modificatie bij embryo's om zeldzame ziekten te voorkomen of vroeg te genezen	11,25	9,74	10	9,67	10,25
Onderzoek naar immuuntherapie voor zeldzame ziekten	9	10,99	11	11	11,25
Onderzoek naar de kennis over behandeling van zeldzame ziekten verspreid kan worden	11,5	11,52	12	11,27	10,75
Onderzoek naar de kosteneffectiviteit van behandelingen voor zeldzame ziekten (onder andere in vergelijking met preventieopties)	10	12,56	13	13,07	13,13
Onderzoek naar therapie waarbij de eerste-, tweede- en derdelijn samenwerken	10,25	13,29	14	13,87	12,63

## Rangordes per affiliatie (5/5) – categorie Zorg

<i>Categorie</i>	<i>Universiteit</i>	<i>Academisch ziekenhuis</i>	<i>Niet-academische kennisinstelling</i>	<i>Patiënten- organisatie</i>	<i>Overig</i>
Onderzoek naar verdere ontwikkeling van eHealth en andere technologieën om de zorg te verbeteren, waaronder (e-)methodes om kennis over zorg bij zeldzame ziekten bij patiënten en zorgverleners te vergroten	1	1,32	1	1,4	3,88
Onderzoek naar een efficiënte inrichting van multidisciplinaire geïntegreerde zorg bij zeldzame ziektes, rekening houdend met bekostigingssystematiek en administratieve lasten	2	2,01	2	2,6	2
Onderzoek naar de toegevoegde waarde van expertisecentra en European Reference Networks aan de verbetering van zorg, met oog voor mogelijke negatieve effecten buiten deze centra	4,25	3,15	3	3	3,5
Onderzoek naar hoe de ervaringen van patiënten/patiëntenvertegenwoordigers erkend en optimaal gebruikt kunnen worden in het verbeteren van de zorg waarbij de patiënt centraal staat	3,75	3,96	4	3,93	4,88
Onderzoek naar het effect van zorg op de kwaliteit van leven waarbij optimale sociale participatie en vitale levensduur van patiënten centraal staan	4,75	4,84	5	5,2	4,13
Onderzoek naar de rol van familie en mantelzorgers, hoe zij ondersteund kunnen worden en wat de impact op hun leven is	5,75	6,08	6	6,8	4,5
Onderzoek naar zorg bij zeldzame ziekten voor kinderen en jong volwassenen, met focus op bewustwording van en zelfstandig omgaan met zeldzame ziekte en eventuele ontwikkelingsachterstand	6,75	7,05	7	6,4	6,38
Onderzoek naar psychosociale aspecten van zeldzame aandoeningen bij patiënten, onder andere in het kader van palliatieve zorg	7,75	8,01	8	7,87	6,75
Onderzoek naar de rol van de huisarts in het gehele zorgtraject bij zeldzame ziekten	9	9,05	9	8,87	9
Onderzoek naar het in beeld brengen van de maatschappelijke kosten van zeldzame ziekten	10	9,99	10	10,2	10,38
Onderzoek naar welke zorg thuis plaats kan en welke zorg thuis plaats zou moeten vinden	11	10,9	11	10,67	10,88
Onderzoek naar de positie van zeldzame ziekten in de diagnose-behandelcombinaties	12	11,74	12	12,07	11,88
Onderzoek naar de impact van aanpassingen in openbaar vervoer, gebouwen en infrastructuur op het leven van de patiënten, alsmede hun participatie bij onderzoek	13	12,89	13	12	12,88



# Conclusies en aanbevelingen

## Conclusies (1/2)

De prioriteiten per hoofdcategorie (schuingedrukt zijn items die recent al zijn geagendeerd in rapporten en beleidsbrieven\*):

1. Fundamenteel onderzoek: natuurlijk verloop; pathogenese van zeldzame ziekten; modellen voor ziekten; genetische mutaties die ziekten veroorzaken
2. Preventie: *rol van omgevingsfactoren*; screenen van familieleden; mogelijkheden van grootschalige screening; *uitbreiding neonatale en prenatale screening pasgeborenen*
3. Diagnostiek: (niet-)genetische biomarkers voor opsporen en voorspellen snellere diagnostiek van zeldzame ziekten en voor het voorspellen van de ernst van symptomen; *verbeteren diagnostiek bij huisartsen; oorzaken vertraging in diagnostiek*
4. Therapie: genetische interventies (bv. CRISPR-Cas9); personaliseren van therapie; therapie ter voorkoming van ziekteprogressie; *behandelprotocollen en centralisatie van behandeling*
5. Zorg: eHealth; *multidisciplinaire geïntegreerde aanpak en administratie; toegevoegde waarde van expertisecentra en European Reference Networks op zorg*; optimaal gebruiken van patiëntenervaringen; effect zorg op kwaliteit van leven en sociale participatie

\*: hiertoe hebben we inventarisatie van slide 15 vergeleken met de resultaten van de Delphi (slide 27-31)

## Conclusies (2/2)

De prioriteiten (vorige slide) laten zien dat:

- Ongeveer 1/5<sup>e</sup> van de geagendeerde prioriteiten kwamen ook al voor op recente, eerdere kennisagenda's (het meest bij preventie, het minst bij fundamenteel onderzoek)
- Therapie is breed opgevat: het gaat niet alleen over geneesmiddelen maar ook over niet-medicamenteuze behandelingen

De prioritering is over het algemeen gelijk binnen respondenten met dezelfde type affiliatie en tussen verschillende groepen. Onderzoekers en patiëntenorganisaties hebben dus over het algemeen dezelfde prioriteiten. Patiëntenorganisaties blijven het dichtst bij de gemiddelde rangorde, universiteiten het minst.

De consensus onder de deelnemers is zeer goed.

## Discussie over de conclusies

Vragen die naar aanleiding van de conclusies kunnen worden gesteld (en uitnodigen tot vervolgonderzoek) zijn:

- In hoeverre worden de geprioriteerde kennisvragen al opgepakt?
- Welke prioriteiten zien ZonMw en het ministerie van VWS zelf?
- Wie kunnen nog meer aan kennisvragen rond zeldzame ziekten werken? De deelnemende experts representeren in zekere zin een breed scala aan partijen die kunnen meewerken (patiëntenorganisaties, kennisinstellingen, gezondheidsfondsen, bedrijven, medische beroepsgroepen)
- In hoeverre behoeven de kennisvragen wetenschappelijk onderzoek? Het kan zijn dat er informatie moet worden gegenereerd of samengevoegd over bijvoorbeeld behandelprotocollen. Er wordt in deze agenda dan ook consequent gesproken over een kennisagenda in plaats van een onderzoeksagenda.
- In hoeverre zijn de knelpunten gesignaleerd bij de randvoorwaarden te koppelen aan de geprioriteerde kennisvragen?

## Discussie m.b.t. de aanpak

- Bij het opgeven van de kennisvragen hadden zowel de respondenten als de analisten moeite om het juiste abstractieniveau te vinden: het is verleidelijk bepaalde ziekten of ziektegebieden naar voren te schuiven.
- Sommige doelgroepen waren, ondanks de brede en actieve uitvraag,, ondervertegenwoordigd (industrie, huisartsen). Vervolgstudie zou hen beter kunnen betrekken.
- In vergelijking met andere Delphistudies hebben we hier gewerkt met een grote groep (aangeschreven en deelnemende) experts. Redenen om veel en veel verschillende experts aan te schrijven waren dat de samenstelling van de agenda inclusief moest zijn en dat het landschap van zeldzame ziekten per definitie behoorlijk heterogeen is. Door de grote hoeveelheid experts is de attritiegraad in vergelijking met andere Delphistudies wel hoger. Hoewel er geen richtlijnen zijn over welke responspercentages aanvaardbaar zijn voor Delphi Studies, wordt 80% in bijna alle gevallen als acceptabel gezien (Williamson, et al., 2012). Het responspercentage in dit onderzoek is met 43% lager.



Voor contact:

Wouter Boon, Innovation Studies Group, Copernicus Institute of Sustainable Development, Utrecht University, Vening Meinesz building A, Princetonlaan 8a, 3584 CB Utrecht, [w.p.c.boon@uu.nl](mailto:w.p.c.boon@uu.nl)



# Bijlage 1: lijst met gebruikte studies als input voor de Delphi

1. Nijhuis, M. & Alma, M. Diagnostiek van zeldzame ziekten. *Huisarts Wet.* (2018).
2. VSOP. Brief mbt Beleid zeldzame aandoeningen ref TVV /18-058. 1–8 (2018).
3. Blaauwgeers, H., Ho, V., Kwast, A. & Zwan, J. M. van der. *Kankerzorg in Beeld.* (2018).
4. VSOP. Aanbevelingen Nationale Conferentie Zeldzame Aandoeningen 2018 ref TVV/18-048. (2018).
5. NHG en Interfacultair Overleg Huisartsgeneeskunde. *Nationale Onderzoeksagenda Huisartsgeneeskunde.* (2018).
6. Innovatiefonds Zorgverzekeraars. *Innovatie voor zeldzaam.* (2018).
7. NIVEL, RIVM, E. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. (2017).
8. VSOP. *Brief VSOP nav Nationale Onderzoeksagenda Zeldzame Aandoeningen ref TVV/ 17-076.* (2017).
9. ZonMw. *Slotadvies Afstemmingsoverleg Zeldzame Ziekten.* (2017).
10. Boon, W., Evers, G. & Hoekman, J. *Research-based innovation activities on rare diseases in the Netherlands.* (2017).
11. NFU. *Onderzoeksagenda naar sustainable health.* (2016).
12. Taruscio, D. *et al.* The current situation and needs of rare disease registries in Europe. *Public Health Genomics* 16, 288–298 (2013).
13. Taruscio, D. *et al.* EPIRARE survey on activities and needs of rare disease registries in the European Union. *Orphanet J. Rare Dis.* 7, A22 (2012).
14. Rijken, P. M., Nispen, R. M. A. & Heijmans, M. J. W. M. *Leven met een zeldzame chronische aandoening.* (2003).

## Referenties

- Afstemmingsoverleg zeldzame aandoeningen (2017). Slotadvies van het Afstemmingsoverleg zeldzame aandoeningen. ZonMw, Den Haag.
- Boon, W. (2011). Doelmatigheidsonderzoek weesgeneesmiddelen-analyse en toekomstperspectief. Universiteit Utrecht, Utrecht.
- Boon, W., Martins, L., & Koopmanschap, M. (2015). Governance of conditional reimbursement practices in the Netherlands. *Health Policy*, 119(2), 180-185.
- Boon, W., Evers, G., & Hoekman, J. (2017). Research-based innovation activities on rare diseases in the Netherlands. Universiteit Utrecht, Utrecht.
- Kobus, J., & Westner, M. (2016). Ranking-type Delphi studies in IS research: step-by-step guide and analytical extension. In 9th IADIS International Conference (p. 28).
- Okoli C, Pawlowski SD. The Delphi method as a research tool: an example, design considerations and applications. *Information & management*. 2004 Dec 1;42(1):15-29.
- Schmidt RC. Managing Delphi surveys using nonparametric statistical techniques. *decision Sciences*. 1997 Jul;28(3):763-74.
- Van Nispen, R.M.A., Rijken, P.M., & Heijmans, M.J.W.M. (2003) Leven met een zeldzame chronische aandoening - Ervaringen van patiënten in de zorg en het dagelijks leven. NIVEL, Utrecht.
- Van Weely S., & Leufkens H.G.M. (2004) Priority medicines for Europe and the World a "Public health approach to innovation". *Orphan Diseases*. Utrecht: WHO. pp. 7.5-1-7.5-35.
- VSOP (2018) Nationale onderzoeksagenda zeldzame aandoeningen. VSOP, Soesterberg.
- ZonMw (2013) Nationaal Plan Zeldzame Ziekten. ZonMw, Den Haag.
- Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Devane D, Gargon E, Tugwell P. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*. 2012 Dec;13(1):132.



## Met dank aan

*ZonMw:*

Jolanda Huizer, Sonja van Weely en Charlotte Gaasterland

*Voor het verspreiden van de uitvraag:*

Cor Oosterwijk (VSOP)

Pauline Evers (NFK)

Peter Bertens (VIG)

Wendy van Zelst-Stams (expertisecentra, VKGN) en Melanie Smit (NFU)

Alma van de Pol (NHG)

Isa Houwink (Huisarts en Genetica)