

SYNTHESE

NEXT GENERATION SEQUENCING GEN-PANELS VOOR GERICHTE THERAPIE IN DE ONCOLOGIE EN HEMATO-ONCOLOGIE



SYNTHESE

NEXT GENERATION SEQUENCING GEN-PANELS VOOR GERICHTE THERAPIE IN DE ONCOLOGIE EN HEMATO- ONCOLOGIE

MARC VAN DEN BULCKE, LORENA SAN MIGUEL, ROBERTO SALGADO, ELS DE QUECKER, HARLINDE DE SCHUTTER, ANOUK WAEYTENS, PETER VAN DEN BERGHE, SABINE TEJPAR, JEROEN VAN HOUDT, STEVEN VAN LAERE, BRIGITTE MAES, FRANK HULSTAERT



■ VOORWOORD

Personalized Medicine – het dient zich al enige tijd aan als dé doorbraak in de oncologie. Men bepaalt als het ware de genetische vingerafdruk van de tumor, om dan zeer gericht een geneesmiddel-op-maat toe te dienen dat spectaculair doeltreffend is en nauwelijks nevenwerkingen heeft. Dit is althans onze hoop, want in de feiten is het voorlopig nog steeds meer theorie dan praktijk. De hoop wordt wel gevoed door een paar eclatante succesverhalen: denken we maar aan het gemetastaseerd maligne melanoom met een specifieke mutatie in het BRAF gen dat we nu zeer doelgericht kunnen behandelen met de BRAF kinase inhibitoren.

Vandaag lijken we echter aan het begin van een heuse stroomversnelling te staan, voortgestuwd door de doorbraken op het vlak van de moleculaire diagnostiek. Via de zogenaamde *Next Generation Sequencing* (NGS) kan men nu de sequentie van een heel panel genen tegelijk bepalen. Zo kan men gericht gaan zoeken naar mutaties in de genen van kankercellen, om die dan met een overeenstemmend geneesmiddel doelgericht te lijf te gaan. Deze aanpak wordt nu nog vooral voor klinisch onderzoek gebruikt. Kankerpatiënten in grotere centra worden steeds vaker getest om te zien of ze in aanmerking komen voor deelname aan een klinische proef met een van de nieuwe *targeted therapies*.

De benodigde apparatuur en reagentia zijn stilaan betaalbaar geworden, zodat nu ook kleinere centra in de technologie beginnen te investeren, en steeds meer oncologen met de testresultaten en de nieuwe moleculen aan de slag gaan. Dit gebeurt soms erg experimenteel, buiten de erkende indicaties, en buiten het kader van een klinische studie, terwijl er vooralsnog geen bewijzen zijn dat deze, vaak erg dure producten, de patiënt enige klinische meerwaarde brengen.

Hoe restrictief gaan we om met het gebruik van die dure geneesmiddelen? En hoe betrouwbaar zijn de resultaten van de tests in de routine van minder hooggespecialiseerde centra? Dit zijn de vragen waarover we ons in deze studie hebben gebogen, in een vruchtbare samenwerking tussen het KCE en het Kankercentrum van het WIV, waarbij we ook konden rekenen op de gewaardeerde inbreng van vele andere overheidsinstellingen en actoren op het terrein.

Johan PEETERS
Algemeen directeur WIV

Raf Mertens
Algemeen directeur KCE



■ **SYNTHESE**

INHOUDSOPGAVE

■	VOORWOORD	1
■	SAMENVATTING	2
1.	INLEIDING	3
1.1.	ACHTERGROND	3
1.2.	ONDERZOEKSVRAGEN	3
1.3.	ALGEMENE AANPAK	4
2.	NEXT GENERATION SEQUENCING PANELTESTS	4
2.1.	STAPPEN BIJ HET UITVOEREN VAN EEN NGS-PANELTEST	4
2.2.	BESCHIKBAARHEID VAN NGS-PANELS	5
2.3.	VOORDELEN VAN DE NGS-PANELTESTS VOOR HET LABORATORIUM	7
2.4.	AANDACHTSPUNTEN	7
2.5.	REGELGEVING, KWALITEITSBEWAKING EN EDUCATIE	8
3.	ECONOMISCHE ASPECTEN	9
3.1.	IMPACT VAN DE TESTACCURAATHEID OP DE KOSTENEFFECTIVITEIT	9
3.2.	FACTURATIECODES EN NGS-BEHOEFTEN VOOR BELGIË	11
4.	INVOERING VAN NGS-PANELTESTS	12
■	AANBEVELINGEN	13



1. INLEIDING

1.1. Achtergrond

Dit rapport over gerichte therapie in de oncologie en de rol van paneltests met behulp van next generation sequencing (NGS) is het resultaat van een gezamenlijk project van het Belgische Kankercentrum (KC-CC) en het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Een KCE-project over het belang van de accuraatheid van companion diagnostics in de routinezorg werd samengevoegd met een evaluatie van next generation sequencing paneltests in de oncologie en hemato-oncologie. Deze laatste evaluatie werd aangevraagd door het RIZIV-INAMI en de pathologen/klinisch biologen/genetici en artsen die deze nieuwe technologie onderzoeken. Het is onderdeel van de Thematische werkgroep 'Personalized Medicine' van het Kankercentrum.

Kanker bestaat uit cellen die op ongecontroleerde wijze prolifereren. Dit wordt veroorzaakt door specifieke veranderingen in het DNA van deze cellen (inclusief methylering), die tumorgroei kunnen sturen. Door het specifieke moleculaire pad te identificeren dat tumorproliferatie bevordert, kunnen gerichte geneesmiddelen worden gebruikt om ze te blokkeren. In vergelijking met niet-selectieve vormen van chemotherapie zijn kankerpatiënten die op een gerichte manier worden behandeld, meer geneigd om te antwoorden op de behandeling. Bovendien wordt vermeden dat patiënten die niet kunnen reageren op de therapie een dure en potentieel toxische behandeling krijgen. De diagnostische test die de doelgroep identificeert, wordt een companion diagnostic genoemd.

Voorbeelden van gerichte geneesmiddelen in klinisch gebruik zijn trastuzumab (Herceptin) in HER2-geamplificeerde borstkanker, imatinib (Glivec) in chronische myeloïde leukemie en gastro-intestinale stromale tumoren (GIST), gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva) en afatinib (Giotrif) in EGFR-gemuteerde niet-kleincellige longkanker, cetuximab (Erbix) en panitumumab (Vectibix) in wild-type RAS colorectaal carcinoom, en vemurafenib (Zelboraf) in het BRAF-gemuteerd melanoom.

Er bestaan veel testmethoden om de kankercellen via hun DNA (gen), het RNA (stap tussen gen en eiwit) of op eiwitniveau uit te lezen. De meeste methoden testen echter maar één marker of moleculaire route. Dat is anders voor de nieuwe techniek van de next generation sequencing (NGS). Deze techniek voorziet in de gelijktijdige detectie van meerdere veranderingen in DNA of RNA. In deze studie richten we ons op NGS-panels om

veranderingen/mutaties in het DNA van de tumorcel (somatische DNA) te onderzoeken bij vaste tumoren en hematologische maligniteiten. 'Actionable' mutaties zijn veranderingen die de gevoeligheid of resistentie voor een doelwit-gericht geneesmiddel voorspellen.

Het doel van dit project is om de huidige klinische bruikbaarheid van NGS-gen-paneltests te bepalen, maar ook de voorwaarden voor de uitvoering van deze tests in de routinezorg. Een tweede doel van dit project is om het belang te evalueren van de diagnostische accuraatheid van de test voor het voordeel voor de patiënt, de schade en de kosteneffectiviteit van gerichte therapie in de oncologie.

1.2. Onderzoeksvragen

De volgende onderzoeksvragen komen aan bod:

- Wat zijn de indicaties voor NGS-paneltests in de oncologie en de hemato-oncologie en wat zouden de kenmerken moeten zijn van dergelijke panels (niveau van klinische bruikbaarheid, technische specificaties, informed consent en rapportagespecificaties, kwaliteitsbewaking...) om deze technologie te implementeren in de klinische routinezorg, als alternatieve methode voor de momenteel gebruikte singuliere-genmarkers?
- Wat is de toegevoegde waarde van NGS-paneltests in vergelijking met de huidige praktijken? Wat is de kostprijs voor het uitvoeren van NGS-paneltests?
- Wat is de impact van de diagnostische accuraatheid van de companion diagnostics op de kosteneffectiviteit van de behandeling vanuit het oogpunt van een betaler van gezondheidszorg?
- Hoe worden gerichte therapie en companion diagnostics terugbetaald in België (en in het buitenland)?
- Wat zouden de opties kunnen zijn voor de financiering van deze technologie gedurende een overgangperiode en welke aanvullende gegevens zouden tijdens een dergelijke periode kunnen worden verzameld om het klinische gebruik te ondersteunen?



1.3. Algemene aanpak

Het project werd geleid door het KCE en de KC-CC en ondersteund door een stuurgroep en speciale werkgroepen waarin domeinexperts werden opgenomen voor de documentatie van de gewenste panelsamenstelling, de vereiste maatregelen voor kwaliteitsbewaking, de huidige testactiviteit in België, de kostenaspecten en de opties voor verdere verzameling van gegevens tijdens een voorbijgaande onderzoeksfinancieringsfase. De stuurgroep bestond uit vertegenwoordigers van het RIZIV-INAMI, FOD-VVVL/SPF-SSCE, FAGG-AFMPS, BELAC, WIV-ISP, het College voor Oncologie, het College voor Menselijke Erfelijkheid, de Commissies van pathologie- en klinische biologiespecialisten, en de rapporteurs van de werkgroepen die coauteur waren van dit rapport. Door het korte tijdsbestek van dit project werd geen systematische review gemaakt van de klinische bruikbaarheid van de markers.

2. NEXT GENERATION SEQUENCING PANELTESTS

2.1. Stappen bij het uitvoeren van een NGS-paneltest

In tegenstelling tot gesloten systemen, beschikbaar voor een aantal moleculaire tests met één parameter, bestaan NGS-paneltests nog steeds uit meerdere stappen waarbij manuele interventie nodig is. Deze stappen, van staalselectie en -preparatie tot sequencing en gegevensanalyses en rapportage vereisen vakkennis van experts en specifieke kwaliteitsbewaking.

Staalselectiestap. Biopsieën of gereseceerd kwaadaardig weefsel bevatten gewoonlijk een mengeling van kwaadaardige en niet-kwaadaardige cellen. Zelfs binnen één tumor kan het zijn dat niet alle kwaadaardige cellen dezelfde genetische veranderingen hebben. Het is belangrijk om ook kleine tumorpopulaties te detecteren die de tumorproliferatie bevorderen. Voor vast tumorweefsel worden gebieden van kwaadaardige cellen eerst geselecteerd door de patholoog en van een objectglasje afgeschraapt. Om DNA-veranderingen te kunnen detecteren moet een voldoende groot aandeel tumorcellen aanwezig zijn in de cellen voor analyse. Bovendien moet het DNA kwalitatief goed zijn om de kwaliteit van de NGS-analyse niet in gedrang te brengen. Een goede DNA kwaliteit is meer frequent aanwezig bij vers ingevroren weefsel.

NGS-platformen. Momenteel worden hoofdzakelijk twee NGS-platformen gebruikt. Ze maken gebruik van verschillende technologieën, maar de onderliggende workflow is vergelijkbaar. De Illumina (MiSeq/NextSeq/HiSeq) voert sequencing uit door synthese en de Life Technologies (Ion Torrent Ion Proton/Ion PGM) voert sequencing uit door monitoring van de pH. Er zijn 6 stappen in een NGS test.

1. **Fragmentatie van DNA.** In deze stap wordt het DNA gefragmenteerd in stukken met een bepaalde lengte via een fysisch, scheikundig of enzymatisch proces. Afzonderlijke protocollen zijn nodig per type staal: formaline-gefixeerd paraffine-ingebed (FFPE) weefsel versus bloed versus ingevroren weefsel. DNA-fragmenten die te kort zijn, zoals kan voorkomen in FFPE-stalen van slechte kwaliteit, kunnen de NGS-analyse sterk bemoeilijken tot onmogelijk maken. Bij NGS op DNA geïsoleerd uit vers ingevroren weefsel is de kans op fouten kleiner, in



het bijzonder omdat er geen fixatie-geïnduceerde DNA-veranderingen zijn.

2. **Ligatie aan adaptorsequenties.** Dit zijn platformspecifieke sequenties die worden geligeerd aan de uiteinden van DNA-fragmenten. Zo ontstaat een zogenoemde sequentiebibliotheek. Deze adaptors omvatten primers voor een mogelijke PCR-amplificatie en frequent ook moleculaire barcodes die het mogelijk maken stalen van verschillende patiënten samen te sequensen en te klasseren op basis van de barcodes.
3. **Immobilisatie.** Dit gebeurt via een adaptorsequentie aan een vast oppervlak, zoals een pareltje (bead) of een objectglaasje.
4. **Klonale amplificatie.** Amplificatie verhoogt het signaal voor detectie. Dat kan worden bereikt door emulsie-PCR met bead of surfacecluster-PCR. We mogen niet vergeten dat hoe lager het aantal kopieën van uit het weefsel geëxtraheerd DNA is, hoe groter de mogelijke impact van een eerste ronde amplificatiefout.
5. **Sequencing.** Cycli van base-incorporatie door synthese of ligatie worden onmiddellijk gevolgd door signaaldetectie. Signalen worden omgezet naar bases ('base calls'), waaruit een nucleotidesequentie of 'read' wordt gegenereerd. De aflezingslengte is ongeveer 200 bp voor NGS-paneltests in de oncologie. Elke DNA templateregio wordt een aantal keren gesequenced (depth, coverage). De coverage voor kankergenomen is meestal 500-1000x. Onvolledige coverage, waarbij bepaalde regio's niet of slecht worden gesequenced, is een probleem. De verschillende technologieën zijn in verschillende mate gevoelig voor bepaalde types sequencingfouten. De Ion PGM heeft bijvoorbeeld moeite met het nauwkeurig sequencen van homopolymeren groter dan 8 basen lang, terwijl de Illumina MiSeq problemen heeft met GC-rijke motieven.
6. **Gegevensanalyse.** De bioinformatica assemblage processen starten vanuit de sequenties die door het instrument zijn gegenereerd. Door de korte afleeslengten is er beperkte mogelijkheid om een genoom opnieuw samen te stellen door middel van overlappende sequenties. Daarom wordt meestal 'resequencing' gebruikt: elke aflezing wordt vergeleken en gealigneerd met een menselijk referentiegenoom. Verschillen tussen de geassembleerde en de referentiesequentie worden geïdentificeerd (variant calling), gefilterd en geannoteerd om te bepalen welke klinisch significant kunnen zijn.

Er kunnen zowel **fout-positieve als fout-negatieve variantcalls** zijn als gevolg van fouten in de assemblage, alignering met een ongeschikte referentiesequentie of te strenge of te soepele filtering. Correcte annotatie is sterk afhankelijk van de nauwkeurigheid van de gegevens in de onderzochte databases met o.a. de bekende ziekteverwekkende mutaties, gemeenschappelijke polymorfismen of mutaties in kanker.

Fout-positieven en fout-negatieven komen ook vaker voor wanneer de dekking en het aantal aflezingen laag zijn, en bij DNA van slechte kwaliteit, zoals bij voorbeeld kan worden gezien na langdurige fixatie en opslag van weefsel.

Telkens wanneer er wijzigingen worden aangebracht, moet de bioinformaticapijlijn, gebruikt voor de analyse, interpretatie en rapportage van NGS-resultaten, opnieuw worden gevalideerd.

Er werden reeds verschillende internationale richtlijnen en normen voorgesteld voor het uitvoeren van NGS-paneltests, bvb door het College of American Pathologists (CAP). Het consensusdocument van Eurogentest kan worden gebruikt voor **de rapportage van resultaten**. Het is essentieel om een standaard mutatienuomenclatuur te gebruiken bvb zoals voorgesteld door de Human Genome Variation Society.

Om **het volledige systeem te valideren**, moeten FFPE-stalen met verschillende niveaus van neoplastische inhoud en cellulariteit die een groot aantal tumortypes vertegenwoordigen, worden opgenomen om:

- de detectiegrens van het platform te bepalen,
- de uniformiteit van de coverage (dekking) te bepalen,
- de diepte (depth) van de dekking te bepalen die nodig is om mutaties in een tumor met zekerheid te detecteren,
- dit alles naast de standaard parameters zoals accuraatheid, analytische gevoeligheid en analytische specificiteit.

2.2. Beschikbaarheid van NGS-panels

NGS-paneltests kunnen worden uitgevoerd in een laboratorium van een ziekenhuis of kunnen worden aangeboden als een commerciële dienst waarbij het monster naar de centrale faciliteit wordt gestuurd, vaak in het buitenland.

Regelgeving. NGS-panels zijn beschikbaar als reagenskits, die momenteel nog steeds op de markt worden gebracht voor onderzoeksgebruik alleen (RUO). Geen van de oncologische NGS-paneltests heeft momenteel een



toestemming voor het in de handel brengen verkregen van de Food and Drug Administration (FDA) in de VS. Alle NGS kits zijn gebaseerd op PCR-amplificatie van de genen van belang, of van hun hotspotregio's. Hun productbijsluiters stellen dat deze kits kunnen worden gebruikt op basis van FFPE-materiaal, maar deze claim moet nog worden gevalideerd.

Panelgrootte. Er kunnen vier verschillende niveaus voor het aantonen van het klinische belang van genwijzigingen worden geïdentificeerd:

- Niveau 1: goed aanvaarde 'actionable' mutaties met bewezen klinische bruikbaarheid
- Niveau 2: wijziging wordt gevalideerd in lopende klinische studies fase 2/3
- Niveau 3: bekende wijziging, maar de klinische betekenis is niet bekend
- Niveau 4: nieuw geïdentificeerde wijziging

Klinische oncologen hebben de neiging om de voorkeur te geven aan beperkte gen-panels (beperkt tot 'actionable' mutaties) of aan panels van intermediaire grootte (inclusief 'non-actionable' frequent terugkerende of prognostische mutaties). Centra met een sterke academische en klinische studiesetting kunnen kiezen voor een bredere gen-panelaanpak, met inbegrip van niveau 2. Voor klinische studies met gerichte therapie zullen veel farmaceutische bedrijven alleen centra rekruteren met kankerpatiënten waarbij de tumor al is onderzocht met een (voldoende brede) NGS-paneltest. Dat versnelt en vergemakkelijkt de identificatie van de in aanmerking komende patiënten en beperkt de kosten en de tijd voor gecentraliseerde companion diagnostic tests. Dit strategische voordeel moet worden gezien in een sterk concurrerende omgeving voor klinisch onderzoek met aanzienlijke onderzoeks- en economische gevolgen voor de betrokken grotere ziekenhuizen en hun personeel. Het is belangrijk om op te merken dat dit klinische onderzoeksgebruik momenteel nog steeds het hoofdgebruik is van de NGS-paneltests.

Commerciële panel of panel op maat. Argumenten ten gunste van de commerciële standaardpanels, in vergelijking met zelf-ontworpen panels, zijn de onmiddellijke beschikbaarheid, hun eerdere optimalisatie (bijvoorbeeld met betrekking tot een meer uniforme coverage) en hun bredere gebruikersgemeenschap. Maar ook de commerciële IVD-kits vereisen voldoende validatie door het laboratorium dat de kit wil gebruiken. De kostprijs van commerciële panels is lager dan die van panels op maat van dezelfde fabrikanten, die alleen *in silico* zijn getest.

Terwijl de panels die door Illumina en Ion Torrent/Life Technologies worden verkocht speciaal zijn ontworpen voor hun eigen sequencing platforms, bieden de onafhankelijke producenten Agilent en Multiplicom kits die geschikt zijn voor beide platforms. De match van het commerciële gen-panel met de lokale behoeften kan ook niet optimaal zijn.

Panelen voor solide tumoren en hematologische maligniteiten. De commerciële gen-panels voor solide tumoren tonen uitgebreide overlap en beslaan vele kankergenen relevant voor longkanker, colorectale kanker, borstkanker, schildklier- en hersentumoren, melanoom, GIST en gynaecologische maligniteiten. Vele laboratoria kiezen voor één ontwerp of voor enkele panels voor vaste tumoren.

Veel hematologische stalen worden direct verwerkt zonder fixatie. Daarom is er minder bezorgdheid over FFPE-gerelateerde artefacten in hematologische maligniteiten. Bovendien is het spectrum van mutaties in hematologische maligniteiten breed, los van het spectrum van vaste tumoren en niet altijd gedekt door commercieel beschikbare panels. Voor lymfoïde neoplasmen zijn bijvoorbeeld nog geen panels commercieel beschikbaar. Aangepaste panels vereisen uitgebreide verdere validatie voordat ze in de kliniek kunnen worden gebruikt.

Behoeft aan internationale normen. Momenteel is er geen algemeen erkende minimumset van genen en DNA-regio's die bij een specifiek tumortype moeten worden getest, met uitzondering van de weinige 'actionable' genetische veranderingen opgenomen in de praktijkrichtlijnen, en noodzakelijk voor de terugbetaling van gerichte geneesmiddelen. Een belangrijk werk in dit opzicht, "The Cancer Genomics Resource List 2014", werd onlangs gepubliceerd door Zutter M. et al. (2014), voor het College of American Pathologists. Een tabel met vandaag in België gebruikte NGS-panels en hun overlap is te vinden in de bijlage van het rapport.

Verschiedende panels, van verschillende leveranciers of zelfgemaakt, die op verschillende platforms zijn getest, kunnen slechts gedeeltelijk overlappende regio's hebben. Dat is niet aanvaardbaar vanuit het perspectief van de goede klinische praktijk en vereist verdere standaardisatie om de rapportage van verschillende resultaten over dezelfde casus te vermijden bij analyse in verschillende laboratoria.

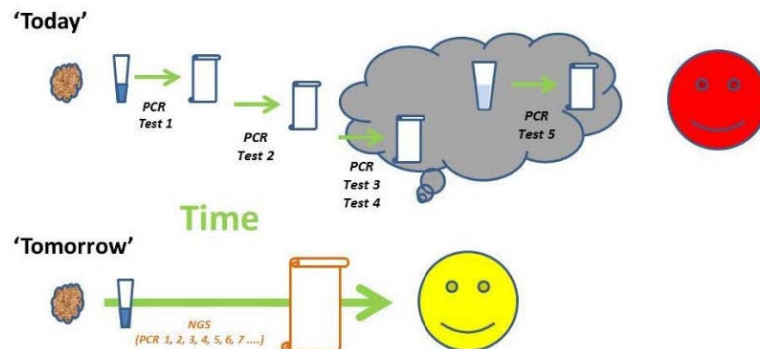
Er is behoefte aan een multidisciplinair Nationaal Comité (bij voorkeur ingebed in een internationaal consortium) dat regelmatig de klinisch relevante markers in de oncologie bijwerkt en overlegt met de nationale federale overheid en de terugbetalingsinstellingen.



2.3. Voordelen van de NGS-paneltests voor het laboratorium

Figuur 1 - Voor- en nadelen van NGS

NGS: Added value to current molecular diagnostics



- Advantages:**
- *Less* material for *more* info
 - Info at the DNA sequence level (*precision* higher)
 - Parallel analysis, *faster* conclusive results
- Disadvantages:**
- *New* paradigm (privacy, legal, ethical aspects)
 - Major primary *investment*
 - *Complex* interpretation
 - Does *not substitute* for all molecular testing (e.g. translocations)

De conventionele 'gen-per-gen'-analyse door PCR, Sanger sequencing, Pyrosequencing... is tijdrovend, vergt een vrij grote hoeveelheid DNA, heeft hoge doorlooptijden ('turnaround time', TAT) (vooral bij gebruik van reflextests), en is duur in het gebruik van reagentia, apparatuur, personeel, validatie en kwaliteitscontrole. Deze problemen worden steeds belangrijker naarmate meer en meer aparte gen PCR analyses per tumor worden uitgevoerd. (Figuur 1)

De invoering van een gerichte NGS-analyse kan deze problemen gedeeltelijk oplossen omdat het één enkele multiplex assay is die een breed panel van genen (of gengebieden) tegelijk (massaal parallel) analyseert, waarvoor slechts een beperkte hoeveelheid DNA nodig is. Aangezien veel

verschillende gentests op het NGS-platform kunnen worden geconsolideerd, kan een enkele workflow veel aparte tests vervangen, waardoor de handsontijd en de doorlooptijden verminderen. Bovendien kan het panel zo worden ontworpen dat potentieel relevante genen al in het panel zijn opgenomen, waardoor de behoefte aan toekomstige aanvullende validatie en de uitvoeringskosten dalen.

De NGA-paneltests kunnen nu echter nog niet alle huidige moleculaire tests vervangen.

Op lange termijn kan echter worden verwacht dat maligniteiten (zowel vaste als hematologische) zowel op DNA- als op RNA-niveau worden geprofileerd, hetzij in één of hetzij in twee afzonderlijke massaal parallelle analyses, alsook voor kopijnummervariaties, methylatiestatus, enz. Daarnaast kan ook verwacht worden dat in de loop van de behandeling (en niet alleen bij diagnose) een herhaling zal gebeuren van de analyse van verscheidene weefsel- of vloeistofbiopsieën, althans voor sommige patiënten. Deze kwesties vallen buiten het doel van dit rapport, maar kunnen in aanmerking worden genomen bij de beslissing over de voorwaarden en de mate van flexibiliteit van de terugbetalingsstrategie.

2.4. Aandachtspunten

Een **verhoogd off-label gebruik** van gerichte geneesmiddelen werd al waargenomen in de routinezorg wanneer de NGS-paneltest een mutatie in een gen identificeert, dat anders niet zou zijn uitgelezen. De potentiële effecten op de gezondheid of de mogelijke budgettaire gevolgen van het toegenomen off-label gebruik van gerichte geneesmiddelen zijn echter niet goed gedocumenteerd.

Terwijl somatische mutaties die een tumor karakteriseren geen direct erfelijk karakter hebben, is dit anders voor kiemlijnmutaties die bij toeval kunnen worden ontdekt wanneer het specifieke gen in het panel zit. Vooral bij grote panels kan het nodig zijn om de verwerking van **toevallige kiemlijnbevindingen** a priori vast te leggen. In de nabije toekomst zullen somatische BRCA1- en 2-mutaties moeten worden opgenomen in genpanels in de dagelijkse praktijk, aangezien deze marker de behandelingsselectie van sereuze hooggradige eierstokkanker zal sturen. Pre-test genetische counseling van patiënten met eierstokkanker lijkt dus noodzakelijk wanneer een dergelijke paneltest wordt aangeboden. De logistiek die nodig zal zijn als dit principe ook de standaardpraktijk wordt voor meer voorkomende vormen van kanker, valt buiten het bereik van dit rapport.



2.5. Regelgeving, kwaliteitsbewaking en educatie

In tegenstelling tot de FDA, dat een bewijs vraagt van de veiligheid en de effectiviteit van medische hulpmiddelen (zoals *in vitro-diagnostics*), vraagt de Europese Conformité Européenne (**CE**) **markerings**procedure de pre-marktevaluatie van de veiligheid en de 'performance' van een apparaat. De term 'performance' is echter niet gedefinieerd. Het beoogde gebruik en de performance-eigenschappen worden vaak alleen uitgedrukt in analytische termen. Enkele NGS-panels voor de detectie van erfelijke (niet-somatische) DNA-mutaties hebben de goedkeuring van de FDA verkregen. Elke stap in het proces werd onderworpen aan een uitgebreide validatie die de eisen voor het verkrijgen van een CE-markering ruimschoots overschrijden.

Voor de Belgische medische laboratoria van pathologie en klinische biologie, is er een verplichte deelname aan de externe kwaliteitsborging (**EQA**) georganiseerd door het Belgische Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP), om de terugbetaling te verkrijgen voor routinetests, zoals gespecificeerd door de Belgische nomenclatuur.

Bovendien is de door BELAC toegekende **ISO 15189-accreditatie** verplicht om de terugbetaling te verkrijgen voor tests uitgevoerd via moleculair biologische technieken, zoals beschreven in artikel 33bis van de Belgische nomenclatuur. Er zijn richtlijnen nodig om het accreditatieproces voor NGS-paneltests te begeleiden en verder te standaardiseren. De EQA-participatie die nodig is in het kader van de ISO 15189-accreditatie, wordt momenteel niet gecontroleerd noch gestandaardiseerd door het WIV-ISP. De laboratoria kunnen zelf beslissen welke EQA bij hun behoeften passen. Volgens de ervaring van de experts zijn sommige EQAs moeilijker dan andere.

Een van de doelstellingen van EQA is de interlaboratoriumvergelijking van de Belgische laboratoria. Daarom kan het nodig zijn om de selectie, de controle en de rapportage van een gemeenschappelijk en aangepast EQA-programma door het WIV-ISP en BELAC op een transparante manier te vereenvoudigen.

Het is belangrijk op te merken dat tot nu toe geen specifiek NGS-panel-EQA voor oncologie of hemato-oncologie is uitgevoerd. Maar alle EQA-resultaten van IHC-tests en moleculaire tests, gebruikt als een companion diagnostic voor gerichte therapie, zijn van belang omdat deze gegevens een indicatie zijn van de testaccuraatheid bij routinegebruik (versus de gecentraliseerde testen in fase 3-studies).

Omdat tal van gezondheidswerkers werden opgeleid voordat de moleculaire diagnostiek in de oncologie in de routinezorg werd geïntroduceerd, is er een meer algemene behoefte aan **opleiding** in dit gebied. Genomics-gerelateerde patiëntenzorg vereist een multidisciplinaire aanpak, vooral bij gebruik van grotere gen-panels. De oprichting van zogenaamde "moleculaire adviesraden" of "moleculaire sequencing boards" kan nuttig zijn wanneer het gaat om testen van vaste tumoren en/of hematologische testen. Daarin zijn deskundige artsen, moleculair pathologen of klinisch biologen vertegenwoordigd en als nodig ook wetenschappers, ethici en bio-informatici.



3. ECONOMISCHE ASPECTEN

3.1. Impact van de testaccuraatheid op de kosteneffectiviteit

We bestudeerden de impact van wijzigingen in de testaccuraatheid (d.w.z. de diagnostische gevoeligheid en de specificiteit) op de economische waarde van test-interventie combinaties. De veronderstelling is dat de tests die in de klinische routine worden gebruikt minder nauwkeurig zouden zijn dan de gecentraliseerde tests van de bevestigende studies voor de evaluatie van de kosteneffectiviteit van het geneesmiddel tijdens de terugbetalingsprocedure. Veel EU-landen, waaronder België, beschikken nog steeds niet over een geïntegreerde terugbetalingsevaluatie van het geneesmiddel en de companion diagnostic, ondanks de aanbeveling in het KCE-rapport 20, 2006. Het RIZIV heeft onlangs de eerste stappen ondernomen om informatie over voorspellende markers van gerichte geneesmiddelen op te nemen in het terugbetalingsdossier van een geneesmiddel.

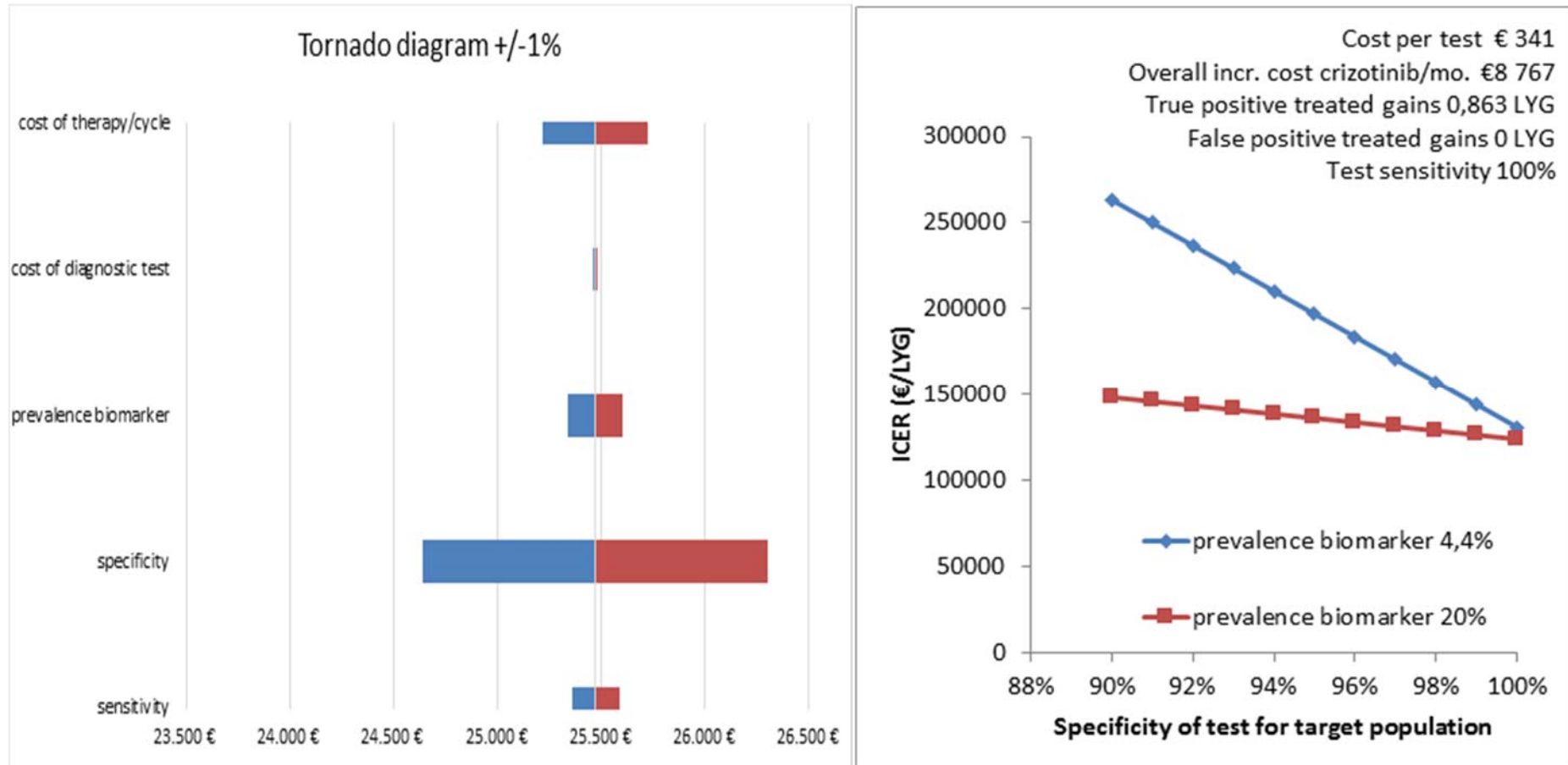
In een systematisch literatuuronderzoek werden maar weinig rapporten gevonden over dit onderwerp. Gepubliceerde voorbeelden hebben we aangepast aan de Belgische situatie voor trastuzumab in HER2-positieve vroege stadia van borstkanker en crizotinib in ALK-translocatiepositieve niet-kleincellige longkanker. De gedetailleerde methoden staan in het volledige rapport.

Het tornadodiagram (figuur 2a) illustreert een verandering van 1% in invoerparameters bij het gebruik van trastuzumab in alle IHC2+/3+ vroege borstkankergevallen, een situatie waarbij zowel testgevoeligheid als -specificiteit ruimte voor verbetering vertonen. De figuur toont aan dat het behoud van een hoge testspecificiteit in de routinezorg cruciaal is voor de kosteneffectiviteit van de gerichte behandeling, veel meer dan de kosten van de test of zelfs de kosten van het geneesmiddel. Deze bevinding is belangrijk omdat in de meeste evaluaties alleen de kosten van de test en van het geneesmiddel worden bestudeerd en besproken. Een zeer hoge testspecificiteit wordt nog belangrijker als de merker maar in een klein deel van de geteste stalen aanwezig is. Dat is bijvoorbeeld het geval voor ALK-translocatie, dat bij slechts 4,4% van de niet-kleincellige longkankers werd waargenomen (figuur 2b).

Voor NGS-paneltests zijn zeldzame fout-positieven gemeld voor 'actionable' mutaties. Dat is meer waarschijnlijk wanneer de panels groot zijn, de 'coverage' en het aantal 'reads' laag zijn, en wanneer de kwaliteit van het DNA laag is, zoals te zien na fixatie en opslag. Het feit dat meerdere genen gelijktijdig worden getest in paneltests verhoogt de waarschijnlijkheid van fout-positieve resultaten. Het multiple testing probleem moet hier aangepakt worden: de toename in waarschijnlijkheid is afhankelijk van het aantal tests dat simultaan wordt uitgevoerd en de kans op een fout-positief resultaat per gen. Tenzij alle bruikbare DNA-veranderingen die met NGS zijn geïdentificeerd eerst worden bevestigd met een orthogonale techniek, lijkt het verstandig om kleine panels te selecteren wanneer men het risico op het melden van fout-positieve bruikbare genveranderingen wil minimaliseren.



Figuur 2a en 2b – Testspecificiteit en impact op de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER)



Links: impact van de invoerparameters op ICER van trastuzumab in vroege borstkanker; rechts: impact van de testspecificiteit op ICER van crizotinib in NSCLC.



3.2. Facturatiecodes en NGS-behoefte voor België

Het Belgische Kankerregister analyseerde de tests voor karakterisering van borst-, colon-, rectum-, long- en prostaatkanker en hematologische maligniteiten gediagnosticeerd in 2010 of 2011, waarvoor immunohistochemie (IHC) of moleculaire tests werden aangerekend rond de incidentiedatum. De onderzoekspopulatie werd geselecteerd uit de database van het Kankerregister en gekoppeld aan de gegroepeerde administratieve databanken van de ziekteverzekering, verschaft door het Intermutualistisch Agentschap.

Het terugbetaalde bedrag was in het algemeen ongeveer gelijk verdeeld over IHC en moleculaire technieken. Borstkanker is goed voor de helft en hematologische maligniteiten voor een kwart van deze diagnostische kosten, gevolgd door longkanker en darmkanker. De facturatie van somatische DNA-veranderingen met behulp van artikel 33 tegen een hogere kostprijs per test werd in sommige genetische centra voortgezet in 2010-2011.

Daarnaast werd de evolutie van het testvolume en de uitgaven gecontroleerd voor oncologiegerelateerde tests in artikel 33bis. Deze codes werden gecreëerd in de nomenclatuur van terugbetaalde activiteiten om andere laboratoria dan de centra voor menselijke genetica toe te laten om moleculaire tests op menselijk DNA te factureren.

In sommige gevallen kan de sterke toename van het testvolume niet worden verklaard door medische behoeften. In tegenstelling tot alle bestaande richtlijnen werden voor bijna alle gevallen van borstkanker in België zowel IHC- als ISH-tests uitgevoerd. Als ISH zou worden uitgevoerd in de 38,3% van de stalen met IHC1+/2+/3+ en zou worden terugbetaald volgens het tarief van € 130 van Frankrijk, zou het budget op jaarbasis van meer dan 3,3 mio euro tot onder de 1 mio euro dalen. ISH wordt in België terugbetaald aan 340 euro. Dit verdient nader onderzoek, net zoals het grote volume van immunoglobuline of T-cel rearrangementtests (1,2 mio euro).

Het huidige budget dat aan moleculaire tests wordt besteed die kunnen worden uitgevoerd met NGS DNA-paneltests, bedraagt ongeveer 2,5 mio euro voor solide tumoren en 2 mio euro voor hemato-oncologie.

De artikel 33bis facturatiecodes kunnen de snelheid van de veranderingen in het gebied van de oncologie/hematologie niet volgen. Het huidige beschikbare budget in artikel 33bis voor tests die kunnen worden uitgevoerd

met behulp van een NGS-panel, bedraagt meer dan 4,5 mio euro. Er kan additioneel bijvoorbeeld nog eens 2 mio euro beschikbaar worden gesteld indien HER2 IHC- en ISH-tarieven worden afgestemd op de tarieven in Frankrijk en de ISH-test niet langer wordt gebruikt om HER2 IHC-negatieve stalen te bevestigen.

Op basis van berekeningen voor Frankrijk wordt het aantal NGS-paneltests per jaar voor België op 7.000 tot 10.000 geschat, ter vervanging van veel van de huidige technieken. De kosten voor een NGS-paneltest beperkt tot DNA-veranderingen met directe klinische bruikbaarheid, verschilt per platform en jaarlijks testvolume. Een totaal terugbetalingstarief van 250 euro tot 400 euro moet alle kosten dekken wanneer 1000 stalen per jaar zouden worden getest, in de veronderstelling van een redelijke doorlooptijd per test van maximaal 10 (werk)dagen.

De (niet-geauditeerde) gegevens van microcosting (gedetailleerde kostenbepaling), verstrekt door vijf Belgische laboratoria, stemmen overeen met de kostenberekeningen die in centra in Canada en het Verenigd Koninkrijk zijn uitgevoerd. In Canada berekende een laboratorium dat op 1000 stalen per jaar een 38-gen-panel uitvoerde met behulp van een Illumina-platform, een kostprijs van 413 Canadese dollar (ongeveer 290 euro), exclusief testvalidatiekosten. Het laboratorium in het VK berekende voor het testen van 1000 stalen per jaar in een 50-gen-panel op een Ion Torrent-platform, een kostprijs van 339 BPB (ongeveer 410 euro), een zeer uitgebreide validatie inbegrepen.

Zeven tot tien centra in België zouden dus in staat zijn om alle noodzakelijke NGS-paneltests te leveren voor een jaarlijks budget van 2 tot 4 mio euro. Dat zouden we kunnen bereiken zonder een budgetverhoging op grond van artikel 33bis.



4. INVOERING VAN NGS-PANELTESTS

In dit snel ontwikkelende gebied van oncologie moet de zorgverzekering op een efficiënte wijze kunnen omgaan met nieuwe markers, technologieën en testalgoritmen. Deze markers zijn een essentieel onderdeel van de karakterisering van tumoren die worden gerapporteerd aan het Kankerregister. De registratie van de testresultaten op een gestandaardiseerde en geautomatiseerde wijze moet dagelijkse praktijk worden en kan worden gerealiseerd als het een voorwaarde wordt voor terugbetaling van de test, zoals in de onderstaande tabel wordt getoond.

Vanwege de snelle veranderingen in klinisch relevante markers en technologieën zijn de huidige codes en tarieven voor de terugbetaling snel verouderd. Daarnaast bieden generieke codes niet de vereiste transparantie om evoluties in specifiek markergebruik in de tijd te documenteren.

Tabel 1 – Voorstel tot een systeem van registratie en facturatie van markers voor de karakterisering van maligniteiten tijdens de diagnosestelling

steps in registration and reimbursement process	unique ticket confirming registration (sequential number generated upon registration)	ID of oncology center	ID of lab performing test	technology class (IHC, ISH, PCR, NGS small panel, NGS large panel,...)	detailed test ID (HER2 ISH, ALK FISH, NRAS, BRAF V600,...) can be pseudocode	test result in standardised format
step 1				request for test by oncology center to lab		
step 2				result obtained at oncology center from lab		
step 3				result reported by oncology center to cancer registry		
step 4	unique ticket confirming registration automatically sent back to oncology center					
step 5	oncology center bills the test including the unique ticket					
step 6	reimbursement by health insurance agency, after check					

Wij stellen daarom een systeem voor zoals voorgesteld in Tabel 1 inzake de financiering van geselecteerde IHC-markers en alle moleculaire markers die van belang zijn voor de karakterisering van tumoren tijdens de diagnosestelling. De stappen omvatten onder andere een verplichte (volautomatische) registratie van de testresultaten naar het Kankerregister als voorwaarde voor de facturatie van elke test. Ook een terugbetalingsweg moet voorzien worden ingeval er geen tumor wordt bevestigd.

In dit concept heeft de patholoog, de klinisch bioloog of de geneticus in het ziekenhuis waar de patiënt wordt gezien en de diagnose wordt gesteld (het oncologisch centrum in de tabel hierboven) de controle over het aanvragen van de tests in het ziekenhuislaboratorium van het plaatselijke ziekenhuis of over het verzenden van het te analyseren staal naar een extern laboratorium. Dat externe laboratorium zal de rekening sturen naar het aanvragende ziekenhuis, zoals nu de regel is voor klinische biologie tests (artikel 24). Op deze manier vermijden we dat de tests meerdere keren worden uitgevoerd (en gefactureerd) door verschillende laboratoria.

Zoals reeds werd aanbevolen in KCE rapport nr. 20 moeten laboratoria die moleculaire tests voor oncologie uitvoeren, het volledige panel bieden voor een bepaalde tumor. Service level agreements tussen laboratoria moeten de uitbesteding vergemakkelijken.

Het financieringssysteem moet de juiste verzameling, opslag, en (indien nodig) de verzending van het monster, maar ook het gebruik van passende testalgoritmen belonen. Daarom stellen we een forfaitaire som voor die wordt verstrekt aan de patholoog/klinisch bioloog/geneticus die het monster prepareert/verzendt, en een andere vergoeding voor de selectie van tumorcellen voor de analyse en interpretatie van de tests (IHC, ISH, cytogenetisch, PCR, NGS, ...) tijdens de diagnostische evaluatie van een nieuwe kanker. Bovenop de forfaitaire som moet een bedrag worden betaald voor elke uitgevoerde test. Om het gebruik van het meest kosteneffectieve diagnostische algoritme te stimuleren en om overmatig gebruik van tests te vermijden, moet het per test betaalde bedrag de werkelijke kosten dekken en niets meer. Dit bedrag moet ook regelmatig opnieuw worden geëvalueerd in overeenstemming met de veranderingen in de technologieplatforms.



■ AANBEVELINGEN^a

Aan het RIZIV, het Kankerregister, het WIV, BELAC, de betrokken gezondheidszorgverleners en hun wetenschappelijke verenigingen.

- NGS-gen-panels zijn een waardevolle en potentieel budgetneutrale alternatieve oplossing voor een aantal van de huidige sequentiële gentests in de oncologie en de haemato-oncologie, op voorwaarde dat er garanties zijn voor de testkwaliteit en er een gepaste centralisatie is van de tests.
- Aangezien de gevoeligheid en vooral de specificiteit van companion diagnostics (NGS of andere techniek) in de routinezorg een grote impact hebben op de incrementele kosteneffectiviteitsratio van de gerichte behandeling, moeten de companion diagnostics mee geëvalueerd worden bij de beslissing van terugbetaling van doelgerichte behandelingen. De aangetoonde klinische gevoeligheid en specificiteit van de goedgekeurde companion diagnostic moet identiek of sterk gelijkaardig zijn aan deze van de test gebruikt in de studies waarbij de doeltreffendheid van de behandeling werd aangetoond.
- Doelgerichte behandelingen zouden alleen terugbetaald mogen worden als de gebruikte companion diagnostic voor deze indicatie werd goedgekeurd en als de test werd uitgevoerd in een laboratorium dat slaagde in de jaarlijkse externe kwaliteitscontrole (EQA) voor deze test, georganiseerd door het WIV-ISP.
- Verdere standaardisatie van het desbetreffende ISO 15 189 accreditatieproces door BELAC wordt aanbevolen, op basis van specifieke richtlijnen (inclusief rond de bioinformatica). Deze accreditatie zou volledig geïntegreerd moeten worden met de EQA die door het WIV-ISP georganiseerd wordt. Training van de technische auditeurs wordt aanbevolen.
- De bevoegde commissies in het RIZIV dienen te worden geadviseerd door een onafhankelijk multidisciplinair comité van experts (bij voorkeur ingebed in een internationaal consortium) bij het beoordelen van vergoedbare immunohistochemische of moleculaire testen in verband met:
 - hun 'actionability' (bruikbaarheid in de klinische besluitvorming, inclusief drempelwaarden voor allelische fractie van varianten);
 - de graad van bewijs, inclusief de stand van de evidence voor 'off label' (maar gericht) gebruik;

^a Het KCE is als enige verantwoordelijk voor de aanbevelingen.



- de specificaties voor test equivalentie;
- de nood aan pre-test counseling;
- de test doorlooptijd;
- het gepaste formaat van rapportering.
- Voor terugbetalingsbeslissingen blijft de evaluatie van doelmatigheid en kosteneffectiviteit essentieel. Het terugbetalingstarief van factureerbare merkers kan gekoppeld worden aan het niveau van testcomplexiteit, maar er zouden ook andere, meer globale financieringsmodaliteiten moeten worden verkend, die naast de diagnostische testen ook de beslissing voor de keuze van de doelgerichte behandeling omvatten en de nodige aandacht besteden aan het adequaat registreren van de relevante gegevens.
- De resultaten van deze merkers (specifieke immunohistochemie en moleculaire tests) moeten automatisch en in een standaard formaat kunnen geregistreerd worden door het Kankerregister, in samenwerking met het Healthdata.be initiatief. Deze registratie moet een voorwaarde zijn voor de terugbetaling van de test.
- Educatie van de zorgverleners op het vlak van de moleculaire diagnostiek (inclusief NGS) is sterk aanbevolen, zowel tijdens de specialisatie-opleiding als tijdens de voortgezette vorming gedurende de volledige professionele carrière.

Onderzoeksagenda:

- Het ontwikkelen van specifieke richtlijnen per type kanker voor moleculaire en immunohistochemische analyses van tumorweefsel (van staalafname tot rapportering).
- Het ontwikkelen van richtlijnen voor het off-label (maar on target) gebruik van doelgerichte medicatie.
- Het ontwikkelen van richtlijnen voor pre-test counseling, testen en rapporteren van erfelijke mutaties in het kader van NGS somatische mutatiepanels in de oncologie en hemato-oncologie



COLOFON

- Titel: Next generation sequencing gen-panels voor gerichte therapie in de oncologie en hemato-oncologie – Synthese
- Auteurs: Marc Van den Bulcke (Kankercentrum – Centre du Cancer; WIV-ISP), Lorena San Miguel (KCE), Roberto Salgado (Institut Jules Bordet en GasthuisZusters Antwerpen), Els De Quecker (UZ Leuven), Harlinde De Schutter (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Anouk Waeytens (RIZIV – INAMI), Peter Van Den Berghe (UZ Leuven), Sabine Tejpar (UZ Leuven), Jeroen Van Houdt (UZ Leuven), Steven Van Laere (GasthuisZusters Antwerpen), Brigitte Maes (Jessa Ziekenhuis Hasselt), Frank Hulstaert (KCE)
- Projectcoördinator: Marijke Eyssen (KCE)
- Reviewers: Geneviève Veereman (KCE), Nancy Thiry (KCE)
- Externe experts: Marc Abramowicz (Hôpital Erasme, ULB), Philippe Aftimos (Institut Jules Bordet), Hélène Antoine-Poirel (Cliniques universitaires Saint-Luc), Ahmad Awada (Institut Jules Bordet), Vincent Bours (CHU Liège), Bernard China (WIV – ISP), Kathleen Claes (UZ Gent), Lieven Clement (Universiteit Gent), (Kristof Cokelaere (Jan Yperman Ziekenhuis), Sigrid De Keersmaecker (WIV – ISP), Lizzy De Lodel (Universiteit Gent), Hendrik De Raeve (OLVZ Aalst), Jacques De Grève (UZ Brussel), Franceska Dedeurwaerdere (AZ Delta Roeselare), Dieter Deforce (Universiteit Gent), Sophie Deleyn (BELAC), Els Dequeker (UZ Leuven), Barbara Dewaele (UZ Leuven), Nicky D'Haene (Hôpital Erasme, ULB), Hilde Engels (RIZIV – INAMI), Giuseppe Floris (UZ Leuven), Christian Focan (CHC), Tine Geldof (Vlerick Business School), Vanessa Ghislain (WIV – ISP), Els Goetghebeur (Universiteit Gent), Yves Guiot (Cliniques universitaires Saint-Luc), Vassilis Golfopoulos (EORTC), Geneviève Haucotte (INAMI – RIZIV), Karin Haustermans (KU Leuven), Pierre Heimann (Hôpital Erasme, ULB), Olga Kholmanskikh (FAGG – AFMPS), Denis Lacombe (EORTC), Frederic Lambert (CHU Liège), Denis Larsimont (Institut Jules Bordet), Erwin Lauwers (Vlaamse Liga tegen Kanker), Marie Le Mercier (Hôpital Erasme, ULB), Tim Leest (FAGG – AFMPS), Henk Louagie (AZ St Lucas), Frederic Maddalena (Cliniques universitaires Saint-Luc), Marion Maetens (Institut Jules Bordet), Friedel Nollet (AZ St Jan Brugge), Patrick Pauwels (UZA), Marc Peeters (UZA), Nancy Roosens (WIV – ISP), Michael Roskamp (Fondation Registre du Cancer – Stichting Kankerregister), Catherine Sibille (Institut Jules Bordet), Christos Sotiriou (Institut Jules Bordet), Christel Van Campenhout (WIV – ISP), Eric Van Cutsem (UZ Leuven), Nancy Van Damme (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Philippe Van de Walle (WIV – ISP), Saskia Van Den Bogaert (FOD Volksgezondheid – SPF Santé Publique), Caroline Van Den Broecke (AZ St Lucas), Bernard Van den Heule (Laboratoire CMP), Didier Van der Steichel (Fondation contre le Cancer – Stichting tegen Kanker), Jo van Dorpe (AZ Delta Roeselare), Walter Van Dyck (Vlerick Business School), Liesbeth Van Eycken (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Nicole Van Laethem (BELAC), Nadine Van Roy (UZ Gent), Sara Vander Borgh (UZ Leuven), Pascal Vannuffel (Institut de Pathologie et de Génétique, Gosselies)
- Externe validatoren: Sandrine Baffert (Institut Curie Paris, France), Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven), Leon Van Kempen (McGill University Montreal, Canada)



Acknowledgements:

Wij willen Andrée Mangin (KCE) en Marie-Joëlle Robberechts bedanken (Centre du Cancer – Kankercentrum; ISP–WIV) voor de administratieve ondersteuning. We bedanken de gecodeerde laboratoria in België, VK en Canada voor het delen van hun gedetailleerde kostenschattings van het NGS Panel. We betuigen ook onze dankbaarheid aan de bedrijfsvertegenwoordigers van Illumina, Life Technologies/Ion Torrent, Multiplicom en Biocartis voor het verschaffen van informatie over de technologieën en producten die relevant waren voor dit rapport.

Andere gemelde belangen:

Lidmaatschap van een belangengroep waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Pierre Heimann, Hélène Antoine-Poirel (Centre de Génétique Humain, UCL Saint Luc), Vincent Bours (Laboratoire de diagnostic CHU Liège), Catherine Sibille (Institut Jules Bordet, anatomopathologie), Friedel Nollet (Molecular Diagnostics.be vzw), Frederic Lambert (CHU Liège moleculaire genetica)

Houder van intellectueel eigendom (octrooi, productontwikkelaar, auteursrechten, handelsmerken, enz.): Catherine Sibille (uitvinders certificaat 'diagnostic application immunogenetics'), Marc Van den Bulcke (patent voor 'Transgenic plant event detection')

Deelname aan wetenschappelijk of experimenteel onderzoek als initiatiefnemer, hoofdonderzoeker of onderzoeker: Hélène Antoine-Poirel (implicatie in NGS studies), Els Dequeker (promotor PhD longitudinal study about quality control of onco-biomarkers), Catherine Sibille (project Télévie), Frédéric Lambert ('*Correlation génotypage des tumeurs colorectale et données d'imagerie médicale/PET-CT*' – local study of the CHU de Liège), Leon Van Kempen (implementatie van gerichte klinische panel sequencing in het Molecular Pathology Centre van het Jewish General Hospital (Montreal QC))

Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek: Els Dequeker (wetenschappelijk onderzoek credit KULeuven en farmaceutische industrie), Catherine Sibille (subsidies voor Masters Research voor geneeskundestudenten), Els Goetghebeur (contract WIV-ISP), Lieven Clement (ZAP UGent)

Consultancy of andere betaalde dienstverlening voor een organisatie die financieel kan winnen of verliezen door de resultaten van dit rapport: Harlinde De Schutter (Medical Advisor Oncology bij Amgen tot 1 maart 2013), Els Goetghebeur (ZAP UGent), Lieven Clement (ZAP UGent)

Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Els Dequeker (ECP, ESMP, ESHG), Frédéric Lambert (spreker voor diverse farmaceutische bedrijven), Brigitte Maes (Pfizer, Novartis)

Voorzitterschap of verantwoordelijkheidsfunctie van een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Geneviève Haucotte (RIZIV - RIZIV), Pierre Heimann (Erasme, ULB), Els Dequeker (hoofd van de afdeling research groep biomedische kwaliteitscontrole KULeuven), Kristof Cokelaere (Commissie van pathologische anatomie), Christel Van Campenhout (WIV-ISP erkenningen en de kwaliteit van de medische laboratoria), Catherine Sibille (verantwoordelijke Moleculaire anatomopathologische Biologie en verantwoordelijke NGS Platform erkend door Jules Bordet Instituut), Vassilis Golfopoulos (medische vice-directeur EORTC), Frédéric Lambert (hoofd van het laboratorium voor



gerichte/gepersonaliseerde therapie), Els Goetghebeur (voorzitter *Centrum voor Statistiek*, Ugent), Leon Van Kempen (verantwoordelijk voor de werking en financiën van het Molecular Pathology Centre)

Layout:

Ine Verhulst

Disclaimer:

- **De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**
- **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**
- **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur (zie <http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur>).**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**

Publicatiedatum:

19 maart 2015

Domein:

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH:

Molecular Targeted Therapy; High-Throughput Nucleotide Sequencing; Pathology, molecular; Cost-Benefit Analysis; Neoplasms; Hematologic Neoplasms

NLM-classificatie

QZ.50 (Molecular Pathology)

Taal:

Nederlands

Formaat:

Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot:

D/2015/10.273/23

Copyright:

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de licentie Creative Commons "by/nc/nd"
<http://kce.fgov.be/content/about-copyrights-for-kce-reports>.



Hoe refereren naar dit document?

Van den Bulcke M, San Miguel L, Salgado R, De Quecker E, De Schutter H, Waeytens A, Van Den Berghe P, Tejpar S, Van Houdt J, Van Laere S, Maes B, Hulstaert F. Next generation sequencing gen-panels voor gerichte therapie in de oncologie en hemato-oncologie – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2015. KCE Reports 240As. D/2015/10.273/23.

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

