

SYNTHESE

TOTALE GENOOMSEQUENCING: UITDAGINGEN EN ORGANISATIE OPTIES VOOR HET BELGISCHE SYSTEEM



SYNTHESE

TOTALE GENOOMSEQUENCING: UITDAGINGEN EN ORGANISATIE OPTIES VOOR HET BELGISCHE SYSTEEM

GERMAINE HANQUET, IRM VINCK, NANCY THIRY



■ VOORWOORD

Paul verlaat de praktijk van zijn arts. Deze heeft hem net de resultaten van de volledige sequentieanalyse van zijn genoom uitgelegd, en heeft dus de genetische bagage van Paul in kaart gebracht. Paul was vooraf gewaarschuwd dat hij maar heel weinig zekerheden zou krijgen, dat hij enkel genoeg zou moeten nemen met waarschijnlijkheden. Dat hij niet noodzakelijk te weten zou komen of hij een bepaalde aandoening zou krijgen maar eerder dat hij een bepaalde aanleg heeft (of niet) om ze misschien ooit te ontwikkelen. Deze informatie had hem niet ongerust gemaakt. Integendeel, hij voelde zich opgelucht. Daardoor zou hij zelf de vrijheid behouden om, op zijn minst gedeeltelijk, voor zichzelf en zijn lichaam te zorgen, in de hoop dat dit vruchten zou afwerpen. Want buiten enkele van zijn ouders overgeërfde 'foutjes', is de rest niet absoluut onomkeerbaar. Hij weet dat zijn levensstijl en omgeving nog een invloed kunnen uitoefenen. Wat een opluchting om zo vrij en verantwoordelijk te kunnen zijn! Maar hij denkt ook aan zijn vriend Luc, die niet zo lang naar school ging, en die waarschijnlijk nog geen kwart zou begrijpen van de ogenschijnlijk duidelijke uitleg van de arts. Wat betekent dergelijke vrijheid echt voor Luc? Zou hij begrijpen dat hij ervoor kan kiezen om *niet* te weten wat in zijn genen werd gelezen en dat men hem bovendien die schijnbare zorgeloosheid niet kan verwijten?

In dit rapport spreken wij niet over Paul of Luc, maar vooral over de organisatorische aspecten van de volledige sequentie bepaling van het genoom in België. Maar misschien zult u wel aan hen denken, aan mensen die u kent en die op hen lijken, en die tegelijkertijd wel en niet willen weten wat er zich in hun genen schuilhoudt. De technologische vooruitgang biedt wonderlijke vooruitzichten op vroegtijdige preventiemaatregelen en diagnoses, en op een gepersonaliseerde geneeskunde die per definitie meer doeltreffend is. Maar hij stelt ons ook voor ethische en maatschappelijke dilemma's die we samen zullen moeten aanpakken.

Marijke EYSEN
Adjunct Algemeen Directeur a.i.

Christian LÉONARD
Algemeen directeur a.i.



■ **SYNTHESE**

INHOUDSTAFEL

■	VOORWOORD	1
■	SYNTHESE	4
1.	CONTEXT VAN DEZE STUDIE	4
1.1.	DE VOORUITGANG IN HET ANALYSEREN VAN DNA	5
1.2.	PLAATS VAN WGS IN DE MEDISCHE PRAKTIJK.....	6
1.3.	SCOPE EN METHODES VAN DIT ONDERZOEK	7
2.	DE CENTRA VOOR MENSELIJKE GENETICA IN BELGIË	8
2.1.	ACHT CENTRA VOOR MENSELIJKE GENETICA	8
2.2.	MISSIE.....	8
2.2.1.	Testen en diagnostiek	8
2.2.2.	Genetisch advies.....	9
2.3.	FINANCIERING EN BUDGET VAN DE CMG'S.....	9
3.	UITDAGINGEN BIJ HET INVOEREN VAN WGS IN BELGIË	11
3.1.	OVERWEGEN VAN DE KLINISCHE ASPECTEN.....	11
3.1.1.	Voorschrijven van en indicaties voor WGS.....	11
3.1.2.	Interpretatie van de resultaten	12
3.1.3.	Geïnformeerde toestemming en communiceren van de resultaten.....	14
3.2.	BEHEREN VAN DE GROTE HOEVEELHEDEN DATA	15
3.2.1.	Bio-informatica	15
3.2.2.	Beheer, opslag, bescherming en delen van data.....	15
3.3.	EVALUEREN VAN DE GLOBALE KOSTEN VAN WGS	15
3.4.	OPLOSSEN VAN DE ORGANISATORISCHE PROBLEMEN.....	17



3.4.1.	Buitenlandse voorbeelden.....	17
3.4.2.	Moet WGS-sequencing in België worden gecentraliseerd?	18
3.4.3.	Moet WGS-sequencing worden uitbesteed?	19
3.4.4.	Moet WGS worden beperkt tot de genetische centra?	19
3.5.	HUMAN RESOURCES AANPASSEN	22
3.5.1.	Bio-informaticus	22
3.5.2.	Arts-specialist in klinische genetica	23
3.5.3.	Clinical Laboratory Geneticist (CLG)	23
3.5.4.	Genetisch adviseur	24
3.6.	DE ORGANISATIE VAN DE MEDISCHE GENETICA IN BELGIË VERBETEREN.....	25
4.	INVOEREN VAN WGS IN BELGIË IN DE VORM VAN EEN PILOOTPROJECT	26
4.1.	FINANCIERING VAN HET PILOOTPROJECT	26
4.2.	FINANCIERING OP LANGERE TERMIJN.....	27
■	AANBEVELINGEN	30



■ SYNTHESE

1. CONTEXT VAN DEZE STUDIE

De komst van de genetica heeft het landschap van de geneeskunde de voorbije vijftig jaar ingrijpend veranderd. Steeds meer ziekten kunnen nu – minstens gedeeltelijk – worden toegeschreven aan variaties in de DNA-code van individuen. Deze toenemende kennis is grotendeels te danken aan de technische en technologische evolutie van de DNA-analyse.

Op dit moment zijn genetische testen nog vrij zeldzaam en duur. Maar dit begint stilaan te veranderen. Dankzij de steeds goedkopere en eenvoudiger wordende technieken kunnen ze nu op veel grotere schaal, in de dagelijkse praktijk worden gebruikt, of zelfs worden uitgebreid naar indicaties die vandaag nog geen aanleiding geven tot het uitvoeren van een genetische analyse. Deze evolutie roept echter talrijke ethische, sociale, logistieke en economische vragen op. En dat op een moment dat op het internet de commerciële genetische testen in opmars zijn, die door iedereen kunnen worden aangekocht, buiten elke zorgcontext.

In haar beleidsnota van 27 oktober 2016 voorziet minister van Volksgezondheid Maggie De Block een studie om de haalbaarheid te bestuderen van **totale humane genoomsequencing (*Whole Genome Sequencing - WGS*) in de klinische praktijk**, rekening houdend met de behoeften aan logistiek en opleiding, en met de mogelijke maatschappelijke impact.



Kader 1 – DNA-variaties

Het DNA van een mens bestaat uit een keten van ongeveer 3 miljard *nucleotiden*. De nucleotiden die in een bepaalde volgorde of sequentie met elkaar in de keten verbonden zijn, vormen samen een gen. Ons DNA bevat meer dan 20 000 genen, en elk gen staat in voor een specifiek kenmerk (kleur van ogen, grootte, enz.), enz. Bij elke celdeling wordt deze keten opnieuw volledig gekopieerd, en daarbij kunnen kleine ‘foutjes’ optreden (*varianten, mutaties*) die ziekten kunnen veroorzaken. Ook externe factoren, zoals radioactieve bestraling, kunnen deze afwijkingen veroorzaken. Ze kunnen zich voordoen aan één nucleotide, aan een DNA-segment (meerdere (tientallen) nucleotiden), aan een volledig chromosoom (bv. trisomie) of betrekking hebben op het aantal kopieën.

Bepaalde aandoeningen zijn het gevolg van een variatie op één gen (monogene ziekten, bv. mucoviscidose) maar de meeste zijn polygeen (afwijking aan *meerdere* genen) en multifactorieel (veroorzaakt door genetische én *niet-genetische* factoren, zoals omgeving of levensstijl, bv. een genetische voorbeschiktheid voor cardiovasculaire ziekten maar versterkt door roken of ongezonde voeding). De grote meerderheid van de varianten in ons DNA blijven echter zonder gevolg.

Een variatie in een cel van de kiembaan (eicel of zaadcel) wordt doorgegeven aan de volgende generatie (bv. een gen dat *voorbeschikt* voor borstkanker); als de variatie echter enkel voorkomt bij bepaalde somatische cellen (= alle andere cellen van het organisme), zoals bij kanker, zal ze niet doorgegeven worden aan de nakomelingen.

Hoe dan ook bestaat er geen ‘perfect’ genoom (het genoom = het geheel van 20 000 genen van een individu).

1.1. De vooruitgang in het analyseren van DNA

Aanvankelijk waren DNA-analysetechnieken heel arbeidsintensief. Maar sinds de jaren 2005-2010, met de ontwikkeling van de hoog debiet sequentieanalyse (massieve parallelle sequencing of *Next Generation Sequencing* - NGS), zijn ze snel geëvolueerd. Bij NGS worden **duizenden DNA-fragmenten parallel ‘gelezen’ (i.p.v. één voor één)**. Deze technologische vooruitgang zorgde voor een aanzienlijke kostenverlaging van de analyses en maakte het mogelijk om duizenden genen bij één individu en vervolgens al snel **het volledige genoom** te analyseren: dit noemt men **Whole Genome Sequencing of WGS**.

WGS kan **een klinische meerwaarde bieden**, o.a. omdat zijn **diagnostische kracht** superieur is aan die van andere sequencing-technieken: WGS kan namelijk varianten beter opsporen, waardoor het risico kleiner is dat er één over het hoofd wordt gezien. Daarnaast is de wachttijd (*turnaround time*) voor het resultaat korter dan bij de klassieke analyses. Anderzijds genereert de techniek **grote hoeveelheden ruwe data** die moeten worden geanalyseerd met zeer krachtige informaticatools (*bio-informatica*), en zorgt het voor vele **ongevraagde resultaten**, waarvan de klinische betekenis nog niet gekend is (zie Kader 3). Het beheer van dit alles vormt een grote organisatorische uitdaging.

WGS heeft ook een impact op **de prijs van genetische analyses**. De eerste volledige genoomanalyse in 2000 duurde 8 jaar en kostte een miljard dollar. Sindsdien is de situatie radicaal veranderd: in 2014 lanceerde de firma Illumina, de marktleider, een apparaat ‘waarmee een menselijk genoom voor \$1000 zou kunnen worden geanalyseerd’.^a Deze belofte is echter nog lang geen realiteit, als men rekening houdt met alle kosten. We verwachten wel dat de prijs van WGS de komende jaren zal blijven dalen.

^a <https://www.illumina.com/systems/sequencing-platforms/hiseq-x.html>
(Accessed November 2017).



Bovendien zijn de **klassieke genetische analyses** – de gerichte opsporing van één of meer specifieke varianten – ondertussen ook verfijnd en deze worden ook vandaag nog op grote schaal gebruikt. Doorgaans worden ‘analysekits’ gebruikt, gericht op een reeks (panels) van specifieke genen die verband houden met een bepaalde aandoening. Met deze gerichte sequencing worden bv. de meeste zeldzame ziekten of tumorgen vaak gediagnosticeerd.

Ongeacht de gebruikte techniek volstaat de identificatie van varianten niet om de diagnose van een erfelijke ziekte te stellen. De resultaten moeten immers ook worden geïnterpreteerd, in functie van de klinische context en de familiale informatie.

1.2. Plaats van WGS in de medische praktijk

De plaats die WGS in de geneeskunde van morgen zal innemen, is nog niet precies bepaald en evolueert snel. Toch vermeldt de literatuur voor de korte en/of lange termijn al bepaalde indicaties:

- de diagnose van zeldzame of complexe erfelijke aandoeningen;
- de identificatie van de genetische factoren van meer courante ziekten, zoals epilepsie of intellectuele achterstand;
- prenatale screening: door het foetale DNA in het bloed van de zwangere vrouw te analyseren, kan worden nagegaan of de foetus drager is van bepaalde ziekten. WGS zou eventueel de niet-invasieve prenatale test (NIPT) kunnen vervangen die nu o.a. wordt gebruikt voor de opsporing van trisomie 21, vooral omdat WGS ook andere afwijkingen kan opsporen;
- bij medisch geassisteerde bevruchting met behulp van pre-implantatiediagnostiek embryo's worden geselecteerd die geen drager zijn van een te vermijden erfelijke ziekte;
- preconceptionele screening op genetische afwijkingen bij toekomstige ouders (*carrier screening*);
- neonatale screening: WGS zou de gerichte screening op een vijftiental erfelijke ziekten bij alle pasgeborenen kort na de geboorte (hielprik) kunnen vervangen;

- screening op voorbeschiktheid voor bepaalde vormen van kanker (oncogenetische testen) en andere ziekten.
- farmacogenetica: omdat de manier waarop een geneesmiddel door het organisme wordt gemetaboliseerd genetisch bepaald is, wordt het mogelijk om de behandeling en optimale dosering voor een individu te bepalen en/of zijn respons op een bepaald geneesmiddel (bv. chemotherapie) te voorspellen. Een bijzonder gebruik is de sequentiebepaling van het DNA van kankercellen, om na te gaan of ze zullen reageren op een bepaald geneesmiddel. Deze testen hebben betrekking op reeksen ('panels') van tumorgen en worden 'companion diagnostics' genoemd. Voor deze testen moet het DNA echter een zeer groot aantal keren worden gesequenced (gemiddeld 500 tot 1000 maal).

WGS zal ook een belangrijke rol spelen in de 'gepersonaliseerde geneeskunde'. Daarbij kunnen ziekten worden begrepen, behandeld en/of voorkomen op basis van de genetische kenmerken van een individu en zijn wisselwerking met de omgeving.

De ethische implicaties van een aantal van de hierboven vermelde indicaties nopen tot een maatschappelijk debat. Deze aspecten komen niet aan bod in deze studie.

Op langere termijn zou WGS de grote meerderheid van de huidige genetische testen kunnen vervangen, maar dit zal ook afhangen van de evolutie van de kosten. Voor sommige indicaties bestaan er immers al goed gekende technologieën die minder kosten. Het zal daarom waarschijnlijk nog enige tijd duren voordat WGS hiermee kan concurreren. Zo zal voor de analyse van panels van tumorgen (companion diagnostics) de NGS-technologie bijvoorbeeld concurrerend blijven, en zal WGS waarschijnlijk pas interessant of efficiënt worden als de prijzen voldoende gedaald zijn.

Voor het stellen van een klinische diagnose werden genetische testen tot voor kort vooral gebruikt voor zeldzame ziekten. Ze worden echter ook **steeds vaker aangevraagd door andere medische specialisten**, om de genetische component van courante aandoeningen te identificeren, bv. cardiovasculaire aandoeningen.



De komst van WGS (waarmee uitgebreide informatie kan worden verzameld over alle varianten van een patiënt) zal die trend nog versterken.

Kortom, de komst van WGS veroorzaakt een **paradigmaverschuiving**: vandaag proberen klinici om eerst klinisch te bepalen welke genen moeten worden geanalyseerd. WGS verschaft onmiddellijk genetische informatie over alle genen.

Kader 2 – Kan WGS het moeilijke traject naar een diagnose verkorten?

Voordat bepaalde patiënten (of hun familie) met onbekende aandoeningen een diagnose krijgen, worden ze vaak maanden of jaren van het ene onderzoek naar het andere gestuurd. Gehoopt wordt dat WGS deze moeizame tocht zal kunnen voorkomen of stopzetten.

Een Nederlandse studie toonde bv. aan dat bij vijftig patiënten met een ernstige verstandelijke beperking geen enkele diagnose kon worden gesteld met de gewone genetische analyses. Bij 21 van hen (42%) konden met WGS daarentegen wel afwijkingen worden opgespoord en een diagnose worden gesteld.

In een andere, Engelse studie met 217 personen die drager waren van uiteenlopende aandoeningen en bij wie geen diagnose kon worden gesteld, kon bij 21% van hen met WGS bijkomende varianten worden geïdentificeerd.

1.3. Scope en methodes van dit onderzoek

Met deze snelle en pragmatische studie willen we de Belgische beleidsmakers informeren over de voorwaarden op zeer korte termijn (2018-2020) voor het invoeren van WGS in de routine medische praktijk, vooral op organisatorisch vlak en vanuit het oogpunt van de ziekteverzekering. Onze studie bepaalt de indicaties voor WGS niet en gaat niet over onderzoek of bevolkingsscreening. Ze evalueert evenmin de Belgische kosten van WGS en andere genetische testen, noch het gebruik van de testen, die rechtstreeks door consumenten (via het internet), buiten de reguliere gezondheidszorg worden besteld.

En ten slotte behandelt de studie geen ethische en maatschappelijke kwesties, zoals reeds werd vermeld. De tijd waarover we beschikten was hiervoor te beperkt, en bovendien behoren diepgaande ethische studies eerder tot de bevoegdheid van het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. Interessant is wel dat het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) en de Koning Boudewijnstichting op vraag van de Minister van Volksgezondheid in 2018 een Burgerforum organiseren over de ethische, juridische en maatschappelijke kwesties van het gebruik van genomische informatie in de gezondheidszorg. Om snel een antwoord te kunnen geven op de vragen van alle betrokkenen is deze studie gebaseerd op advies van experts en op lessen die werden getrokken (*lessons learned*) uit de introductie van WGS in andere landen, of uit het gebruik van andere complexe genetische technieken in België.^b We bestudeerden de internationale literatuur (incl. de grijze literatuur), bezochten het centrum dat een **WGS-pilootproject in Nederland** opstartte en bevroegen de Belgische experts. Hiervoor ontmoetten we de verantwoordelijken van de acht Belgische centra voor menselijke genetica, klinisch biologen en vertegenwoordigers van de verschillende werkgroepen rond het onderwerp, van het RIZIV en het WIV. We bestudeerden ook de wetteksten, de nomenclatuur, de budgetten en uitgaven, en de informatie van de centra voor genetica (voor details, zie bijlage van het wetenschappelijk rapport). We hebben de data van deze centra echter niet geanalyseerd.

^b Vooral uit de ervaring met de analyses van Whole Exome Sequencing (WES) in België en Nederland (zie ook 3.4.1).



2. DE CENTRA VOOR MENSELIJKE GENETICA IN BELGIË

2.1. Acht centra voor menselijke genetica

België telt acht centra voor menselijke genetica (CMG), één per universitair ziekenhuis plus het centrum van het 'Institut de Pathologie en de Génétique' (IPG), een onafhankelijke instelling (vzw) dichtbij Charleroi. De CMG's werden opgericht door het Koninklijk Besluit van 14 december 1987.^c Ze werden geregionaliseerd in 1995, maar het oprichtingsKB van 1987 blijft van toepassing.

Elk CMG moet geleid worden door een arts gespecialiseerd in genetica en wordt beschouwd als een zware medisch-technische dienst, die functioneert binnen het ziekenhuis als een aparte entiteit met een eigen infrastructuur en materiaal. Elk CMG is verbonden aan een universiteit en moet onderzoeksactiviteiten uitvoeren. De meeste CMG's werken echter als een 'klassieke' dienst binnen een ziekenhuis en hangen ervan af voor het beheer van hun menselijke en financiële middelen.

Tussen de acht CMG's bestaat er een cultuur van **samenwerking en uitwisseling**. Elk centrum heeft zich in bepaalde, specifieke ziekten gespecialiseerd, waardoor bepaalde analyses kunnen worden gecentraliseerd en elk CMG zijn knowhow kan aanbieden aan de andere. Momenteel zijn ze gezamenlijk hun praktijken aan het harmoniseren. Ze zijn ook actief lid van het Belgische College voor Menselijke Erfelijkheid en Zeldzame Ziekten,^d de *Belgian Society for Human Genetics* (BeSHG),^e en nemen deel aan verschillende werkgroepen (BelMolGen, ComPerMed).

^c Koninklijk Besluit van 14 december 1987 houdende vaststelling van de normen waaraan de centra voor menselijke genetica moeten voldoen (BS van 25/12/1987, p. 19516).

2.2. Missie

Naast het uitvoeren van **genetische analyses** moeten de CMG's ook consultaties houden voor **diagnose en genetische counseling**, deelnemen aan de **aanpak van zeldzame ziekten** en **klinisch-wetenschappelijke onderzoeksactiviteiten** uitvoeren. Alleen de eerste twee opdrachten komen in deze studie aan bod.

2.2.1. Testen en diagnostiek

De CMG's zijn specifiek belast met het uitvoeren van genetische analyses en de interpretatie van de resultaten. Aanvankelijk waren de CMG's vooral gericht op zeldzame genetische ziekten (incl. zeldzame erfelijke kankers). Geleidelijk aan hebben ze hun activiteiten uitgebreid naar andere aandoeningen met een genetische component, zoals bepaalde neurologische of cardiovasculaire aandoeningen.

De **laboratoria voor klinische biologie** voeren echter ook steeds vaker DNA- analyses (moleculaire biologie) en zelfs hoog debiet sequentieanalyses (NGS) op kankercellen uit. De genetische analyses zijn daarom momenteel een gevoelig punt tussen de genetici en klinisch biologen.

Op dit moment worden WGS analyses in België slechts uitzonderlijk uitgevoerd (en vooral dan nog binnen het kader van onderzoek). Deze analyses worden dan nog meestal uitbesteed in het buitenland.

Wat betreft kwaliteitscontrole, worden prestaties in het kader van artikel 33 (zie hieronder) enkel terugbetaald als voor minstens 80% van de prestaties van de CMG, een ISO 15189-accreditatie wordt behaald. Alle CMG's nemen deel aan externe audits van het *European Molecular Genetics Quality Network* (EMQN), maar deze gebeuren nog niet voor WGS. De accreditatie van de laboratoria wordt gecontroleerd door BELAC (FOD Economie).

^d <https://www.college-genetics.be/nl/>

^e <http://www.beshg.be/index.php?page=home>



2.2.2. Genetische counseling

De CMG's geven aan patiënten genetische counseling. Genetische counseling wordt gedefinieerd als 'een aantal klinische activiteiten incl. de inschatting van het risico op een aandoening bij een individu of zijn nakomelingen, het hem informeren over deze aandoening en het aanbieden van psychologische ondersteuning'. Deze activiteiten worden uitgevoerd door een 'multidisciplinair' team, bestaande uit een arts gespecialiseerd in klinische genetica, een psycholoog en een maatschappelijk werker of een verpleegkundige.

De genetische counseling kan worden verleend in een zorginstelling buiten het CMG (bv. in een ziekenhuis) in het kader van een samenwerkingsovereenkomst, maar enkel het CMG kan deze prestatie factureren.

2.3. Financiering en budget van de CMG's

Sinds 1987 werd de **financiering** van de CMG's al verschillende malen veranderd, in een poging ze aan te passen aan de technische vooruitgang en de staatshervorming. Het huidige systeem is gebaseerd op een patchwork van wettelijke en financiële maatregelen, en mist daardoor coherentie en waarschijnlijk efficiëntie.

De CMG's halen een deel van hun financiële middelen uit de **terugbetaling door het RIZIV van de uitgevoerde analyses** op basis van **artikel 33 van de nomenclatuur** (gecreëerd in 1988 maar herzien in 2012, waarbij een globaal budget werd vastgelegd). Sinds 2013 hebben zes codes van deze nomenclatuur betrekking op complexe moleculaire analyses, en deze zijn onderverdeeld in drie terugbetalingsniveaus, op basis van de complexiteit van de analyses (zie Tabel 1).

De analyses van artikel 33 kunnen enkel voorgeschreven worden voor een limitatieve lijst van indicaties die is opgesteld door het Belgische College voor Menselijke Erfelijkheid en Zeldzame Ziekten. Deze lijst wordt jaarlijks door dit College herzien, maar de impact van deze wijzigingen wordt niet

noodzakelijk ingeschat op basis van wetenschappelijk bewijs. Daarna moet deze lijst worden goedgekeurd door de werkgroep Klinische Biologie van het RIZIV. Elke arts mag deze analyses voorschrijven, maar om te kunnen worden terugbetaald door het RIZIV moeten ze worden goedgekeurd door een arts gespecialiseerd in klinische genetica en worden uitgevoerd door een CMG.

Tabel 1 – Nomenclatuurcodes en terugbetalingstarieven voor complexe moleculaire analyses (Nomenclatuur artikel 33)

Code	Graad van complexiteit	Nomenclatuur-code	Terugbetaling RIZIV*
Complex moleculair genetisch onderzoek voor het opsporen van een constitutionele aandoening	3	565493-565504	€1407,87
	2	565471-565482	€570,45
	1	565456-565460	€365,00
Complex moleculair genetisch onderzoek voor het opsporen van mutaties in het kader van kanker of familiaal kankersyndroom	3	565552-565563	€1407,87
	2	565530-565541	€570,45
	1	565515-565526	€365,00

* *Honoraria op 1/1/2017.*

Het gebruik van deze zes codes is tussen 2013 en 2015 toegenomen. Deze stijging is het meest uitgesproken voor de twee codes van niveau 3, met de hoogste graad van complexiteit (voor de gedetailleerde cijfers, zie het wetenschappelijk rapport).

De CMG's ontvangen ook een **financiering via een conventie met het RIZIV^f** (gesloten enveloppe) die de activiteiten van **genetische counseling** en de **aan het buitenland uitbesteedde testen** (voor de testen die de Belgische laboratoria niet uitvoeren) dekt. De consultatie genetische counseling, die aanvankelijk werd terugbetaald aan het tarief van een pediatrie of gynaecologische consultatie, werd opgewaardeerd door de **conventie artikel 22 van het RIZIV** (pseudo nomenclatuurcodes voor gewone of complexe genetische consultatie). Tabel 2 toont aan dat deze conventie onvoldoende wordt gebruikt: de uitgaven liggen elk jaar onder de

^f Artikel 22 18° van de wet van 14/7/1994.



toegekende budgetten. Uit ons overleg met de CMG's blijkt dat dit ondergebruik te wijten is aan de complexiteit van de conventie.

Ze vereist namelijk de gelijktijdige interventie van twee professionals: een arts-geneticus en een psycholoog of een maatschappelijk assistent/verpleegkundige voor de 'gewone' genetische consultatie, en van alle drie voor een complexe consultatie. De bevroegde experts waren van mening dat deze criteria niet in alle gevallen kunnen worden nageleefd, vooral niet bij bepaalde eenvoudige consultaties.

Deze conventie heeft geen betrekking op genetische counseling door andere medische specialisten dan genetici, zoals hematologen of cardiologen. In situaties die niet onder de conventie vallen, wordt genetische counseling doorgaans gefactureerd als een eenvoudige consultatie, afhankelijk van de specialiteit van de arts.

Sinds de in werking treding van het herziene artikel 33 (2013) wordt het globale budget van de CMG's (voor de genetische activiteiten gedekt door artikel 33 en de conventie 'genetische counseling en de in het buitenland uitgevoerde testen') jaarlijks vastgelegd door de Algemene Raad van het RIZIV. Als het budget van de conventie wordt overschreden, worden er automatisch recuperatiemaatregelen toegepast. Is het budget van artikel 33 een gesloten budget? De interpretaties lopen uiteen.⁹ Wel staat vast dat de uitgaven verbonden aan artikel 33 regelmatig worden opgevolgd om bij overschrijding corrigerende maatregelen te kunnen nemen (zoals dit ook het geval is voor de andere artikelen van de nomenclatuur).

⁹ De definities van het statuut van dit budget zijn uiteenlopend. Een nota uit 2011 van de Nationale Commissie Geneesheren-Ziekenfondsen betreffende de herziening van artikel 33 vermeldt het begrip 'gesloten budget' voor genetica activiteiten (prestaties van artikel 33 en genetische counseling). Een andere nota van diezelfde Commissie uit 2015 hanteert het begrip 'budget bepaald door de Algemene Raad' (en dus geen gesloten enveloppe *stricto sensu*).

Een andere mogelijke bron van financiering voor de CMG's is het gebruik van prestaties **van artikel 33bis van de nomenclatuur** voor verworven ziekten, voornamelijk kanker. De terugbetaling van deze testen is niet beperkt tot de CMG's maar kan ook worden gevraagd door de laboratoria klinische biologie en anatoom-pathologen. Het budget van artikel 33bis (€14,8 miljoen in 2016) maakt deel uit van het globale budget voor Klinische Biologie.

Aan deze financieringsbronnen moeten tot slot nog **enkele specifieke subsidies van de Gewesten en Gemeenschappen worden toegevoegd**.

Als we alleen rekening houden met de prestaties onder artikel 33 en de conventie artikel 22 werd het **budget van de CMG's** in 2013 vastgelegd op €42,65 miljoen per jaar, waarvan €37,8 miljoen voor de analyses onder artikel 33, €4,3 miljoen voor genetische counseling en €566 000 voor de in het buitenland uitgevoerde testen (zie Tabel 2). Dit stemt overeen met een jaarlijks budget van ongeveer €4 per inwoner. Ter vergelijking, het totale budget van de centra voor genetica in Nederland bedraagt €143,4 miljoen (2014), wat neerkomt op €10 per inwoner. Deze vergelijking is echter moeilijk, want de gedekte genetische activiteiten tussen beide landen kunnen verschillen.

Tabel 2 toont dat **sinds 2015 de totale uitgaven hoger liggen dan het totale budget**. De uitgaven voor de analyses van artikel 33, zijn in 2015 en 2016 zeer snel gestegen. De redenen hiervoor moeten worden onderzocht, maar vielen buiten de scope van de huidige studie. Bovendien werd het **budget van de CMG's niet meer verhoogd tussen 2013 en 2015** – het werd in 2015 zelfs verlaagd^h – om in 2016 weer verhoogd te worden.

^h In 2015 werd het budget voor genetische counseling met €2 miljoen verminderd omdat er in de vorige jaren ondergebruik werd vastgesteld.



Tabel 2 – Budget en RIZIV-uitgaven voor analyses van de CMG's onder artikel 33 en de conventie artikel 22

	2013	2014	2015	2016
Budget				
- Artikel 33	€37 795 000	*	€37 964 000	€45 407 000
- Genetische counseling	€4 288 000	*	€2 244 000	€2 027 000
- Testen in buitenland	€566 000	€580 000	€580 000	€580 000
- Globaal budget	€42 649 000	*	€40 788 000	€48 014 000
Uitgaven RIZIV				
- Artikel 33	€35 814 350	€37 348 178	€43 770 045	€49 639 101
- Genetische counseling	€278 133	€1 154 331	€1 599 618	€1 793 887
- Testen in buitenland	€240 000	€401 260	€599 405**	€580 000
- Totale uitgaven	€36 332 482	€38 903 509	€46 206 061	€52 012 988

NB: De CMG's ontvangen ook RIZIV-vergoedingen voor prestaties onder artikel 33bis van de nomenclatuur. * Informatie niet ontvangen. ** Houdt rekening met de imputatie van de budgetoverschrijding op het budget voor genetische counseling. Bron: rapporten CNMM/NCGZ (2011/71, 2015/92) en communicatie met Chantal Mathy en Johan Peetermans (RIZIV), volledige cijfers voor 2016 werden op 25/10/2017 verkregen.

3. UITDAGINGEN BIJ HET INVOEREN VAN WGS IN BELGIË

De uitdagingen bij het gebruik van WGS in de routinematige gezondheidszorg worden in de literatuur beschreven. Ze hebben meestal betrekking op klinische aspecten, zoals variantanalyse en -interpretatie, de behandeling van ongevraagde resultaten en het beheer van de grote hoeveelheid aan gegenereerde data en van de kosten en organisatiemodellen voor sequencing. In België zorgt de specifieke organisatie van de genetische medische diensten voor een aantal bijkomende uitdagingen.

Ons basierend op de mening van de experts gaan we ervan uit dat op korte termijn (2018-2020) WGS vooral zal worden gebruikt om zeldzame erfelijke aandoeningen en prenatale of neonatale genetische afwijkingen te diagnosticeren, en om genetische componenten van meer algemene aandoeningen te identificeren.

3.1. Overwegen van de klinische aspecten

3.1.1. Voorschrijven van en indicaties voor WGS

Eén van de essentiële criteria bij het voorschrijven van diagnostische testen is het **klinisch nut**: levert deze test informatie op, waardoor een medische interventie kan worden opgestart die de patiënt ten goede komt? In de genetica gebruikt men het **concept 'actionability'**: zal deze test informatie opleveren waardoor bepaalde acties - in de brede zin – kunnen worden ondernomen om de gezondheid van het individu te verbeteren?

Door het groot aantal mogelijke gevolgen - voor elk individu - van de lezing van het genoom, heeft dit concept hier een aanzienlijke impact, die nog niet duidelijk is gedefinieerd. Kan het kennen van alle varianten een invaliderende ziekte of vroegtijdig overlijden voorkomen? Gaat men de betrokkene dan ook verplichten tot levenslange controle en opvolging? Zal de ongerustheid die wordt teweeggebracht niet groter zijn dan het gevaar dat de persoon loopt?



Sommigen vinden het gebruik van WGS al 'actionable' gewoon omdat het de verdere medische zorg voor de patiënt kan beïnvloeden, zonder dat dit daarom effectief tot een behandeling leidt, en zelfs zonder dat het de verbetering van diens gezondheid beoogt (bv. gewoon omwille van het recht op informatie). Daarbij mag echter niet worden vergeten dat de resultaten van genetische analyses vaak niet alleen op de patiënt zelf, maar ook op zijn broers, zusters en nakomelingen een impact kunnen hebben.

Deze ethische kwesties en de **bepaling van de indicaties waarvoor WGS-analyses zullen worden uitgevoerd** zullen dan ook eerst moeten worden uitgeklaard voordat deze techniek in België in de dagelijkse praktijk kan worden ingevoerd. Hierbij kan men zich laten inspireren door klinische richtlijnen van expertgroepen voor het gebruik van panels van tumorgenen (NGS). Zulke richtlijnen kunnen nuttig zijn om de indicaties van WGS analyses, die erg snel evolueren, in het algemeen te bepalen, maar deze moeten nog worden ontwikkeld.

Het overleg over de indicaties zou alleszins moeten worden toevertrouwd aan een multidisciplinaire commissie van experts (*steering group*) samengesteld uit - bijvoorbeeld - leden van het Belgische College voor Menselijke Erfelijkheid en Zeldzame Ziekten, vertegenwoordigers van andere medische specialiteiten en instellingen (RIZIV, Kankercentrum, WIV) en werkgroepen binnen het domein, zoals ComPerMed, BelMolGen en de werkgroep 'companion diagnostics' van het RIZIV. De kwestie van de indicaties valt echter buiten de scope van de huidige studie.

De meerderheid van de geraadpleegde experts beval aan om voorzichtig te zijn met de WGS-indicaties en is van mening dat de verzoeken voor deze analyses moeten worden gekaderd. Momenteel kan elke clinicus een genetische test voorschrijven, zonder de actionability of de praktische gevolgen te kennen. Daarom zou er een evaluatiesysteem voor de aanvragen moeten worden ingevoerd, om te zorgen voor een passend gebruik van de techniek.

Een optie op korte termijn is dat de genetici van de CMG's als enige bevoegd zouden blijven om de voorschriften goed te keuren, zoals dat nu gebeurt voor de prestaties onder artikel 33 (wat automatisch het geval zou zijn als WGS onder de nomenclatuur van artikel 33 zou vallen).

Als WGS de testen echter vervangt die momenteel tot de klinische biologie en /of anatomic-pathologie behoren, zoals de NIPT- en NGS-testen in de oncologie, zal deze aanpak niet houdbaar zijn. Bovendien zal er een goede kennis nodig zijn van de courante pathologieën die baat kunnen hebben bij WGS. De meerderheid van de experts stelde daarom voor dat enkel multidisciplinaire teams, met genetici en leden van de betrokken medische specialismen toelating zouden moeten kunnen geven voor WGS-voorschriften.

In weerwil van al deze maatschappelijke en ethische bedenkingen, wijzen we erop dat iedereen vandaag via commerciële firma's op het internet WGS-analyses kan laten uitvoeren, buiten elk wettelijk kader en zonder enige kwaliteitsgarantie.

3.1.2. Interpretatie van de resultaten

Bij totale genoomsequentie komt men tot een (zeer) lange lijst van varianten. Uitdaging is dan om de varianten die verantwoordelijk zijn voor de ziekte waarvoor de test werd aangevraagd, diegene die verband houden met andere ziekten, diegene waarvan we de betekenis niet kennen en diegene die geen klinische betekenis hebben (neutraal) van elkaar te onderscheiden. De aanwezigheid van een specifieke variant is immers zelden pathologisch.



Kader 3 – Varianten van onduidelijke betekenis, ongevraagde en secundaire resultaten

De klinische betekenis van een groot deel van de varianten van het genoom is nog niet bekend of nog niet volledig opgehelderd. We spreken dan over 'varianten met onduidelijke betekenis' (**Variants of Uncertain Significance of VUS**). Elke variant vormt namelijk een onderzoeksdomein op zich, dat onderzoekers jarenlang kan bezighouden. Het zal dus nog jaren duren voor de interpretatie van de 'lezing van het volledige genoom' een feit wordt. Op internationaal niveau worden VUS-databanken aangelegd.

WGS kan daarnaast varianten aan het licht brengen die **geen enkel verband hebben met het probleem waarvoor de analyse werd aangevraagd**, maar die op zich wel **klinisch relevant zijn**:

- **'Ongevraagde resultaten** (*unsolicited findings, incidental findings*) zijn toevallige ontdekkingen. In de praktijk gebeurt dit bij ongeveer 1% van de patiënten. Vraag is welk beleid er dan gevoerd moet worden: moeten we de patiënt bv. informeren over het feit dat hij het risico loopt om één of andere ziekte te ontwikkelen? Als het gaat om een ziekte waarvoor er preventieve maatregelen bestaan (bv. bij een voorbeschiktheid voor cardiovasculaire ziekten, dus als de variant 'actionable' is) is men in het algemeen van mening dat het antwoord positief is. Maar als het gaat om een ziekte waartegen we niets kunnen beginnen ('non-actionable' variant) is het antwoord negatief: op welke basis kunnen we dan beslissen of we de patiënt hierover moeten informeren - met het risico dat we zijn leven vergallen? Er is echter geen consensus over wat als operabel moet worden beschouwd, en de percepties verschillen tussen de zorgverleners.

- **'Secundaire resultaten'** zijn varianten die bewust worden opgespoord in bepaalde, vooral Amerikaanse centra. Het *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) stelde een lijst op van 56 varianten die verband houden met 24 erkende aandoeningen. Het College adviseert de systematische opsporing van deze varianten. De *European Society of Human Genetics* vindt dan weer dat varianten die geen verband houden met het klinisch probleem dat wordt onderzocht, best niet worden opgespoord.

De resultaten voor de varianten moeten dus altijd **worden geïnterpreteerd in een bepaalde context, in relatie tot het klinisch beeld en de familiale voorgeschiedenis van de patiënt**. Dit proces is vrij eenvoudig bij een monogene en goed gekende ziekte. De situatie wordt echter veel complexer bij polygene en multifactoriële ziekten. Voor deze interpretatie is ook een **interdisciplinaire samenwerking** nodig, waarbij de bespreking van één geval soms meerdere specialisten gedurende een halve dag kan bezighouden. Daarnaast kunnen ook bijkomende analyses en de raadpleging van internationale databases nodig zijn. Omdat bij WGS de te analyseren data nog veel talrijker zijn, zal, op zijn minst in de beginfase, de interpretatie van de resultaten nog langer en complexer worden.

Bovendien zal bij de introductie van WGS op grote schaal **de kennis sneller vergroten** en zullen aan een hoger tempo dan in het verleden waarschijnlijk nieuwe varianten geïdentificeerd worden. Dit zal de laboratoria verplichten om hun databases up-to-date te houden en actief deel te nemen aan de oprichting en samenstelling van platformen voor de uitwisseling en het delen van data. Het is essentieel om een **gecentraliseerde Belgische databank met alle varianten** op te richten.



Deze databank zou de gedetailleerde informatie over de varianten (incl. VUS) die verband houden met **de klinische kenmerken (fenotypes) van de patiënten en informatie over hun familieleden samenbrengen**. Het vergemakkelijken van toegang tot de clinici en onderzoekers kan de kennis over het verband tussen de varianten en hun fenotypische manifestaties vergroten. Hierdoor zullen niet alleen de resultaten beter worden geïnterpreteerd, maar kan ook bepaalde informatie bij leden van de familie a posteriori worden opgespoord. In een eerste fase zou deze databank zich kunnen richten op zeldzame ziekten, ter aanvulling van het **Register van zeldzame ziekten**ⁱ en kan ze worden gebruikt door alle CMG's. Op termijn kan ze dan worden uitgebreid naar andere actoren.

De databank zou tegelijk gemakkelijk toegankelijk moeten zijn en **een sterk beveiligde bescherming van de gegevens moeten garanderen**. Hiervoor zou het gebruik van de interface *Healthdata*^j kunnen worden overwogen, mits hieraan enkele aanpassingen worden doorgevoerd. Sinds kort bestaan er Europese richtlijnen over het delen van data (zie supplement bij het wetenschappelijk rapport).

De deelname van ons land aan lopende **initiatieven voor internationale databanken** is eveneens belangrijk.

Een bijkomend gevolg van de verwachte kennistoename is dat de verslagen van de laboratoria altijd duidelijk moeten preciseren dat de interpretatie van de varianten gebaseerd is op de kennis van dat moment. Volgens de aanbevelingen van EuroGentest en de *European Society of Human Genetics* worden de laboratoria echter niet verondersteld om de oude stalen systematisch opnieuw te analyseren om nieuw beschreven varianten op te sporen.

3.1.3. *Geïnformeerde toestemming en communiceren van de resultaten*

Door de invoering van totale genoomanalyses zal het aantal ongevraagde resultaten onvermijdelijk toenemen, wat de kwestie van de communicatie hierover naar de patiënten zeer prangend maakt. In het algemeen zeggen patiënten vaak dat ze 'alles willen weten', zonder te beseffen wat de impact hiervan kan zijn.

Momenteel gaat men ervan uit dat de beslissing om dit soort informatie te communiceren moet worden genomen **voordat** de analyses worden uitgevoerd, tijdens het overleg tussen patiënt en arts binnen **een diepgaande en expliciete procedure voor geïnformeerde toestemming** (die integraal deel uitmaakt van het genetisch counseling). Tijdens dit proces moet ook rekening worden gehouden met de mogelijke impact van de resultaten op de familieleden (die geen analyses laten uitvoeren en wier toestemming dus niet wordt gevraagd).

Algemeen wordt wel aangenomen dat enkel de 'actionable' varianten kunnen worden meegedeeld aan de patiënten.

Op technisch vlak kunnen de ongevraagde resultaten voor een deel worden verborgen met **selectieve digitale filters**. Door de complexiteit van de informatie voor de patiënt zijn er ook centra die er bewust voor kiezen om de ongevraagd resultaten te verbergen. **Wenselijk zou zijn om het filterbeleid te harmoniseren en op nationaal niveau gemeenschappelijke protocollen voor geïnformeerde toestemming te ontwikkelen.**

De patiënt volledig en genuanceerd informeren, zich aanpassen aan zijn vermogen om de gevolgen te begrijpen, hem begeleiden bij de procedure voor geïnformeerde toestemming en het uitleggen van de mogelijk complexe en onzekere resultaten; dit alles zal de duur van de consultaties voor genetisch counseling verlengen. **De huidige menselijke middelen die vandaag worden ingezet om genetisch counseling te verlenen, zijn ontoereikend om de introductie van WGS op te vangen.**

ⁱ <https://rarediseases.wiv-isp.be/fr/registre>

^j <https://healthdata.wiv-isp.be/>



3.2. Beheren van de grote hoeveelheden data

3.2.1. Bio-informatica

De bio-informatica is de tak van de biologie gewijd aan de inzameling, de opslag en de analyse van informaticadata uit DNA-sequentieanalyses.

De lezing van de 3 miljard nucleotiden van het volledige genoom - die meestal 30 keer moet worden herhaald voor zeldzame ziekten en meer dan 100 keer voor kankercellen (dit noemt men de 'diepte' van de sequentieanalyse) - levert gigantische hoeveelheden ruwe data op (*raw data*). Deze data moeten vervolgens vergeleken ('aligned') worden met internationale databanken met 'standaard' genomen. Vervolgens worden de gekende en ongekende varianten geïdentificeerd en geïnterpreteerd. Dit alles vereist zeer krachtige informaticatools, gesofisticeerde en dure software en personeel met zeer specifieke competenties.

Momenteel is de capaciteit **van de bio-informatica in België onvoldoende** om WGS in de dagelijkse praktijk uit te voeren. Aan de ene kant voldoet het aantal bio-informatici die de nodige analysetools kunnen ontwikkelen nog steeds niet aan de behoeften (zie 3.5.3), ook al werden bepaalde laboratoriumtechnici al geheroriënteerd naar data analyse. Anderzijds volstaat capaciteit van de informaticatools niet om WGS-analyses in de zorginstellingen uit te voeren.

Bovendien ontwikkelt elk centrum zijn eigen '**pipelines**^k' naargelang zijn behoeften, en worden deze tools nog niet systematisch gedeeld. **Een harmonisatie van deze tools is daarom onontbeerlijk**, zodat het resultaat van een analyse van eenzelfde staal identiek is, ongeacht welk centrum de analyse uitvoert. Sommige aspecten van deze harmonisatie zijn al gerealiseerd door het '*Belgian Medical Genomic Initiative*' (BeMGI). Deze tools moeten bovendien worden gevalideerd en regelmatig worden geüpdatet. Hierbij kunnen de werkgroepen van het Belgisch College voor Menselijke Erfelijkheid en Zeldzame Ziekten een cruciale rol spelen.

^k Pipeline: geheel van analysetools, algoritmes en berekeningsstappen.

3.2.2. Beheer, opslag, bescherming en delen van data

Het volume ruwe data dat wordt gegenereerd door één WGS-analyse schommelt tussen 100 en 500 GB per staal. Ter vergelijking: een NGS-test voor oncologie produceert 4 tot 20 GB data. Er is dan ook de kwestie van het bewaren van de data. Het is mogelijk dat men in de toekomst bepaalde data opnieuw wil analyseren in het licht van nieuwe wetenschappelijke kennis waarover we vandaag nog niet beschikken. Maar dat zou immense opslagcapaciteiten vereisen.

Over hoe, en hoe lang, genetische data moeten worden bewaard is er **geen internationale consensus**. De **Europese wetgeving** bepaalt niet dat ruwe data over een lange periode moeten worden opgeslagen, maar legt wel een aantal voorwaarden op. Op Belgisch niveau stelt een werkgroep van het **Belgische College voor Menselijke Erfelijkheid en Zeldzame Ziekten** momenteel een richtlijn op waarin wordt beschreven welke data bewaard moeten worden, in welk formaat, voor hoelang en onder welke veiligheidsvoorwaarden. In afwachting gebruikt elk CMG zijn eigen opslagsysteem, met een uiteenlopende bewaarduur. Het is belangrijk een gemeenschappelijk protocol voor de opslag van data te ontwikkelen. Volgens onze interpretatie van de Europese wetgeving moet op zijn minst het VCF^l-dossier worden bewaard en worden toegevoegd aan het medisch dossier van de patiënt.

De opslag van data heeft natuurlijk ook een prijs en voorlopig is er daarvoor geen specifieke financiering voorzien. **De kosten voor deze opslag moeten dus worden opgenomen in de terugbetaling van de WGS-analyses**. Op termijn zal het wel waarschijnlijk voordeliger worden om de data niet meer te bewaren, maar om nieuwe analyses uit te voeren, indien nodig.

^l VCF of "Variant Call Format": een bestand dat informatie over elke variant bevat.



3.3. Evalueren van de globale kosten van WGS

Een van de belangrijke uitdagingen bij het invoeren van WGS in de routinepraktijk is het inschatten van zijn **volledige kostprijs**. In 2014 kondigde marktleider Illumina aan dat het een menselijk genoom kon sequensen voor \$1000.^m De kostenstudies die we in de literatuur vonden, stellen echter dat, wanneer alle kosten in aanmerking worden genomen, we nog steeds ver verwijderd zijn van deze optimistische schatting.

We identificeerden vier studies (waarvan twee Europese) uitgevoerd tussen 2014 en 2017, naar de globale kosten van een totale genoomanalyse. Ze komen tot schattingen van €1411 tot \$5519, wat overeenstemt met de ramingen van de Belgische experts. In deze studies omvatten de kostenposten o.a. de initiële investeringen in apparatuur (zie Kader 4), het opzetten van de sequentieanalyse, de opslag van de data, de analyse zelf, de interpretatie, de bevestiging en het communiceren van de resultaten (incl. genetische counseling), enz. De verbruiksgoederen (reagentia enz...), het materiaal en de personeelskosten vertegenwoordigen de grootste kostenposten.

In de vier studies nemen de globale kosten van de sequentiebepaling af naarmate het sequencing-apparaat recenter is en een hoger debiet heeft. Men gaat er dan wel van uit dat de capaciteit van het apparaat vrijwel volledig wordt benut, en daarvoor is waarschijnlijk een veralgemeend gebruik van WGS nodig. Ondertussen is er een risico op overcapaciteit van de apparaten en dus op hogere gemiddelde kosten per geanalyseerd genoom.

^m <https://www.illumina.com/systems/sequencing-platforms/hiseq-x.html> (Accessed November 2017).

ⁿ Van den Bulcke M, San Miguel L, Salgado R, et al. Next generation sequencing gen-panels voor gerichte therapie in de oncologie en hematologie Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2015. KCE Reports 240A.

Het zal daarom cruciaal zijn om de toekomstige WGS-vraag zo nauwkeurig mogelijk te bepalen en rekening te houden met alle kosten van deze technologie, zoals eerder al gebeurde in bv. de KCE rapporten over NGS in de oncologieⁿ of radiotherapie.^o De belangrijkste categorieën van kosten voor België worden opgesomd in Kader 5.

Omwille van de snelle ontwikkelingen op dit gebied is het echter een zeer complexe oefening. Het vereist diepgaand, multidisciplinair werk, dat kan worden uitgevoerd binnen het kader van een pilootproject (zie Hoofdstuk 4).

Kader 4 – Hoeveel kost een WGS-sequencingapparaat?

De prijzen van sequencing-apparaten met hoog debiet van het type WGS dalen vrij snel. Daar staat echter tegenover dat de technologische vooruitgang zo snel gaat dat ze steeds sneller achterhaald zijn. Het blijft echter een zeer grote investering (ongeveer \$1 miljoen voor de NovaSeq en \$10 miljoen voor de HiSeq X Ten (Illumina) - prijs 2017).

In het Belgische gezondheidssysteem hebben de CMG's geen toegang tot investeringsfondsen (want dit is niet voorzien in het KB van 1987). Dit type investering is ook niet opgenomen in het financieringssysteem van de ziekenhuizen. Als de CMG's in die omstandigheden dit type apparaat willen aankopen, moet ze dat doen via een samenwerking met (academische of privé) onderzoeksteams en moeten ze het gebruik ervan delen met de onderzoekers, wat vanuit het oogpunt van ziekenhuismanagement niet eenvoudig is. In een aantal universitaire ziekenhuizen worden er wel diagnostische platforms opgezet om de investeringen tussen verschillende diensten te delen.

^o Hulstaert F, et al. Innovatieve radiotherapie-technieken: een multicenter time-driven activity-based costing studie, Health Technology Assessment (HTA). Brussel: KCE.2013. KCE Reports 198A.



Een kostenlijst voor toekomstige economische evaluaties werd onlangs gepubliceerd en kan gemakkelijk worden aangepast aan de behoeften van verschillende landen^p (zie het supplement bij het wetenschappelijke rapport).

Kader 5 – Categorieën kosten van WGS, aangepast voor België

- Voorbereiding van het staal en DNA-extractie
- Aankoop van het apparaat, onderhoudscontract, kleine onderdelen
- Benodigdheden (reagentia, enz.)
- Voorbereiding van de bibliotheek met DNA-strengen
- Sequencing
- Opslag van de data
- Aankoop van software en/of interne ontwikkeling van tools voor bio-informatica (pipelines)
- Transformatie/compressie van ruwe data
- Gegevensanalyse (uitlijning, kalibratie, variantbepaling, enz.)
- Eventuele bevestigingstesten
- Klinische interpretatie (incl. multidisciplinair overleg en vergelijking met internationale databases)
- Opstellen van het verslag
- Kosten van het kwaliteitszorgsysteem

Over de **costeneffectiviteit van WGS** bestaan er weinig betrouwbare economische studies. Het is vandaag dus niet mogelijk om de kosten en de klinische effectiviteit van WGS na te gaan en te vergelijken met andere genetische testen.

3.4. Oplossen van de organisatorische problemen

Er zal moeten worden nagegaan welke de optimale **organisatie- en financieringssystemen voor de kortetermijn WGS-activiteiten** (2018-2020) **in België** zijn. De belangrijkste vragen daarbij zijn: de sequencing centraliseren of decentraliseren? Uitbesteden? Voorbehouden aan de CMG's? De antwoorden op deze vragen zijn complex en voor elke optie zijn er argumenten pro en contra (zie Tabel 3). De beste opties evolueren met de prijzen, de beschikbaarheid van de technologie en het gevraagde aantal analyses. De keuze van het toekomstige organisatie-model zal ook afhangen van de prioriteiten van de beleidsmakers: krijgen kosten en snelheid (gecentraliseerd model, met of zonder uitbesteding) prioriteit, of eerder de kennisvergaring op Belgisch niveau (gedecentraliseerd model)?

3.4.1. Buitenlandse voorbeelden

Voordat we een antwoord zoeken op deze vragen, kan het nuttig zijn om te kijken naar de Nederlandse ervaring, want onze noorderburen hebben hier een voorsprong op ons.

In Nederland is de organisatie van de medische genetica vergelijkbaar met de Belgische: acht centra voor menselijke genetica zijn elk aanwezig in een universitair ziekenhuis en tot nu toe kunnen enkel hun genetici genetische testen voorschrijven. Het budget voor genetische analyses is een gesloten enveloppe van €140 miljoen per jaar (in 2014, jaarlijkse toename met 1%).

^p Tsiplova K, et al. A microcosting and cost-consequence analysis of clinical genomic testing strategies in autism spectrum disorder. Toronto, Canada: The Hospital for Sick Children - Technology Assessment at SickKids. 21 Septembre 2016.



Op dit moment wordt WGS er nog niet gebruikt in de dagelijkse praktijk, maar in 2011 werd wel een vergelijkbare techniek, *Whole Exome Sequencing* (WES)⁹ geïntroduceerd. De onderliggende reden voor dit initiatief was dat het vervangen van de analyse van bepaalde genen of panels van genen door WES op termijn budgetneutraal zou zijn, de kwaliteit zou verbeteren en een meer volledige informatie over de varianten zou verschaffen, zonder negatieve effecten.

Een eerste budget van €2 miljoen werd vrijgemaakt voor de initiële investering (innovatiefonds), en door de terugbetalingen konden de bedrijfskosten worden gedekt. Na een paar jaar werd budgetneutraliteit bereikt, en verving WES geleidelijk enkele van de voordien gebruikte testen. Opgemerkt moet echter worden dat de Nederlandse terugbetalingen hoger liggen dan de Belgische.

WES is nu beschikbaar in alle Nederlandse CMG's, maar de meesten besteden de sequencing uit. De CMG die 50% van deze activiteiten uitvoert (Radboudumc) besteedt jaarlijks 7000 WES uit aan de firma BGI Europe (Kopenhagen). BGI ontvangt geen patiëntinformatie en verzendt de ruwe sequentiedata naar het centrum.

Radboudumc controleert de kwaliteit, analyseert de data (met programma's die intern werden ontwikkeld) en doet de medische interpretatie. De CMG's delen een unieke database met alle varianten.

Voor **WGS zelf** zal binnenkort een **pilotproject** voor de diagnose van zeldzame ziekten worden opgestart. Het extra budget van €1,5 miljoen over 36 maanden wordt aangevuld met een financiering van de genetische centra. In de praktijk moet dit project de behoeften dekken gedurende de tijd die de sociale zekerheid nodig heeft om te beslissen over het budget en de organisatorische aspecten van WGS.

Het Engelse '100 000 genomen project'

In Engeland werd WGS in de gezondheidszorg geïntroduceerd onder de vorm van het '*100 000 Genomes Project*', dat startte in 2012. Het project wordt geleid door het bedrijf '*Genomics England*', dat alleen voor dit doel door het ministerie van Volksgezondheid werd opgericht. Het doel van het project is om 100 000 genomen van patiënten met kanker, zeldzame ziekten en infectieziekten te sequensen en een verband tussen sequentiedata, diagnose, behandeling en de evolutie van patiënten te leggen. De sequencing werd uitbesteed aan Illumina. Het project voert het grootste deel van de analyses en medische interpretaties van de data uit en ontvangt alle patiëntdata. Sinds 2016 is ook Illumina betrokken bij de analyse. Clinici die WGS aanvragen, ontvangen de lijst met varianten (VCF-bestand).

⁹ Bij Whole Exome Sequencing (WES) wordt alleen het exoom bepaald, d.w.z. het deel van het genoom dat de eiwitten codeert (1-3% van het genoom). Momenteel wordt het grootste deel (85%) van de genetische varianten die ziekte veroorzaken gevonden in het exoom. WES wordt in België vooral in onderzoek gebruikt, maar ook voor de diagnose van patiënten met een moeilijk op te sporen genetische component.



3.4.2. Moet WGS-sequencing in België worden gecentraliseerd?

De meeste bevroegde experts gaan ervanuit dat, op middellange termijn, sequencing gedecentraliseerd zal zijn. Op de markt komen er immers kleinere, goedkopere en meer veelzijdige sequencing-apparaten en er is ook een klimaat van concurrentie tussen de ziekenhuizen.

Maar door de vele uitdagingen bij de invoering van WGS in België, moet ook de optie om in een eerste fase **deze analyses te centraliseren in één of enkele centra** (bv één per regio) worden bestudeerd.

De voordelen hiervan zouden zijn dat **de begininvesteringen samen worden gedragen**, dat het gebruik van de apparatuur wordt **geoptimaliseerd** door hogere analysevolumes, **en dat de expertise wordt geconcentreerd waardoor de** kwaliteit van de sequencing wordt **verbeterd** (zie Tabel 3).

Deze optie zou vooral in een eerste fase interessant zijn voor de kleine centra met beperkte analysevolumes. Ze is echter vrij theoretisch, omdat verschillende centra reeds WGS-analyses aankondigen voor 2018.

Een andere belangrijk element in de keuze is dat de CMG's geen toegang hebben tot het Budget van Financiële Middelen (BFM), de belangrijkste bron van financiering voor de operationele kosten van de ziekenhuizen. Ze hangen dus af van het globale budgettaire beleid van het universitair ziekenhuis waaraan ze verbonden zijn. Dit beperkt hun mogelijkheden om te investeren in de dure sequencing-apparaten.

3.4.3. Moet WGS-sequencing worden uitbesteed?

Een alternatief voor de aankoop van zeer dure apparaten is de uitbesteding van WGS-sequencing. Dit is wat het Centrum voor erfelijkheid *Radboudumc* in Nederland doet. Het besteedt jaarlijks 7000 analyses^r uit aan BGI Europe in Kopenhagen. De bio-informatica analyses, de interpretatie van de resultaten en de andere activiteiten gebeuren wel in Nederland.

De **argumenten vóór uitbesteding** zijn vooral **de lagere prijzen** (dankzij de grotere volumes en de concurrentie tussen de leveranciers), de **schaalvoordelen** op het vlak van investeringen, werkings- en onderhoudskosten en de opleiding van het personeel, **kortere wachttijden** om de resultaten te verkrijgen en het personeel dat **meer tijd kan besteden** aan de interpretatie van de resultaten en de begeleiding van de patiënten (zie Tabel 3).

De **argumenten tegen uitbesteding** zijn de risico's bij de **bescherming van data en resultaten**, het feit dat personeel van laboratoria **geen** expertise kan verwerven in WGS-sequencing, de moeilijkheid om de **kwaliteit te controleren en de complexiteit van de onderaannemingscontracten** (die moeten voldoen aan een aantal wettelijke voorwaarden).

Ook over deze kwestie zijn de experts van mening dat het – onafhankelijk van de beslissing om WGS uit te besteden of niet - **essentieel is de om de bio-informatica analyse en de medische interpretatie op het lokale niveau te behouden**. De eventuele onderaannemer zou de ruwe data moeten bezorgen aan het centrum dat de analyse aanvraagt.

Ook hier kunnen de keuzes in de loop van de tijd evolueren, afhankelijk van de kosten van de technologie en de beschikbaarheid van de apparatuur.

^r Het gaat om WES- en niet om WGS-analyses.



3.4.4. *Moet WGS worden beperkt tot de genetische centra?*

Moet de complexe techniek van WGS op korte termijn gebeuren onder toezicht van de genetische centra, zoals in Nederland en het Verenigd Koninkrijk? Of moet elk laboratorium van klinische biologie of anatoom-pathologie WGS kunnen uitvoeren? Zoals reeds gemeld zorgen de genetische analyses momenteel voor spanningen tussen genetici en klinisch biologen. Beide gebruiken steeds eenvoudiger wordende technieken voor moleculaire biologie, en de financiële inzet is aanzienlijk.

WGS onder toezicht van de CMG's houden zou voor- en nadelen hebben, en deze worden beschreven in Tabel 3. In het algemeen zijn de voordelen de volgende: de **concentratie van een specifieke genetische expertise**, personeel dat **in de verschillende onderdelen van genetica is opgeleid**, toegang tot **internationale databanken** (verband varianten-fenotypes) en tot de resultaten van andere familieleden en een **hoger testvolume**.

Bijkomende voordelen zijn eigen aan het Belgische systeem: een betere **controle van de voorschriften** (en indicaties) van WGS, zijnde de mogelijkheid om de voorschriften te beperken tot de 'actionable' indicaties (als WGS onder artikel 33 valt), **een meer globale behandeling van de patiënten**, omdat de CMG's, naast laboratoriumtesten, ook aan klinische evaluatie en genetische counseling doen, en het feit dat zij wettelijk verplicht zijn om specifieke **kwaliteitsgaranties** te bieden.

De belangrijkste **nadelen** zouden zijn: het **risico op een congestie** van de aanvragen voor analyses, de behoefte om ook **andere medische specialismen** waarvoor een beroep wordt gedaan op WGS (bv. cardiovasculair of neurologisch) te kennen, en een **monopolie** van de genetica, waardoor deze techniek moeilijker toegankelijk wordt voor andere specialismen. Dit monopolie zou ook snel problematisch worden wanneer WGS wordt gebruikt voor indicaties die momenteel ook kunnen worden uitgevoerd door anatoom-pathologen en klinisch biologen (artikel 33bis of 33ter), zoals NIPT of de huidige indicaties voor NGS in de oncologie. Bovendien zal WGS waarschijnlijk in sommige universitaire ziekenhuizen worden geïntegreerd in grote diagnostische platforms, die zullen worden gedeeld door de klinische biologie, anatoom-pathologie en genetica (dit is al het geval voor NGS in een aantal universitaire ziekenhuizen).

Van de bevroegde experts stelt een meerderheid van de genetici voor om WGS in eerste instantie onder toezicht van de CMG's te houden, omdat op korte termijn een groot deel van de indicaties, zeldzame aandoeningen zullen zijn. Vele klinisch biologen bevelen echter aan om een monopoliesituatie te vermijden. Welk model ook wordt gekozen, het is wenselijk dat de beslissingen en ingebruikname van WGS worden gekaderd door multidisciplinaire teams met daarin de klinische specialismen die het meest betrokken zijn bij WGS.


Tabel 3 – Argumenten pro en contra de belangrijkste opties voor de organisatie van WGS[§]

	Pro	Contra
Sequencing gecentraliseerd in 1 tot 3 centra	<p>Toegang tot de techniek voor alle voorschrijvers en patiënten (incl. degenen in kleine centra zonder WGS)</p> <p>Concentratie van technische expertise en kritische massa in dit centrum/deze centra</p> <p>Hogere volumes en dus lagere kosten voor het gezondheidssysteem</p> <p>Gedeelde investeringskosten en geoptimaliseerd gebruik van apparatuur</p> <p>Gemakkelijkere samenstelling van een unieke database van varianten</p> <p>Het personeel in de genetische laboratoria dat niet aan sequencing werkt, kan meer tijd besteden aan andere activiteiten zoals analyse en counseling</p>	<p>Moeilijk om één, twee of drie centra te selecteren/benoemen, met risico op communautaire en politieke spanningen</p> <p>Risico op congestie van aanvragen in dit centrum/deze centra</p> <p>Moeilijkheden bij het bepalen van de optimale capaciteit van dit centrum/a en bij het prioriteren van de verschillende aanvragen van het land</p> <p>De overdracht van data aan het aanvragende centrum leidt tot bepaalde risico's op gebied van cyberbeveiliging</p> <p>Geen brede opbouw van sequencing expertise in België</p>
Uitbesteden van sequencing	<p>Beschikbaarheid en billijke toegang tot de techniek voor alle patiënten</p> <p>Concentratie van technische expertise en kritische massa</p> <p>Lagere kosten voor de gezondheidszorg: lagere WGS-kosten als gevolg van hoge volumes en concurrentie tussen exploitanten, besparingen op investeringen, onderhoud en opleidingen</p> <p>Het personeel in de genetische laboratoria kan meer tijd besteden aan andere activiteiten zoals analyse en counseling</p>	<p>Risico voor bescherming van de data en de vertrouwelijkheid van resultaten</p> <p>Minder overzicht over kwaliteitscontrole</p> <p>Geen enkele opbouw van sequencing expertise in België</p> <p>Garanderen dat de contracten met de onderaannemers de regels voor de bescherming van persoonsgegevens naleven is complex.</p>
WGS enkel in de CMG's	<p>Technische expertise in WGS kan zich concentreren in een paar referentiecentra</p> <p>Beschikbaarheid van personeel en infrastructuur dat reeds is gespecialiseerd in de verschillende genetische disciplines:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De laboratoriummedewerkers zijn al opgeleid in sequencing en accreditatie voor de kwaliteitsnormen - Klinische genetici voor de klinische evaluatie, variantinterpretatie en genetische counseling van complexe gevallen - Bio-informatici met expertise in programma's en pipelines voor het analyseren van sequentiegegevens <p>Beschikbaarheid ter plaatse van genetische counseling en ervaring in het communiceren van complexe informatie naar een divers publiek</p> <p>Toegang tot andere patiëntinformatie (klinische, familiale enz.) en tot internationale variantdatabases</p> <p>Mogelijkheid om de voorschriften te superviseren en om zo hun "actionable" karakter te controleren en het budget beter te beheren</p>	<p>Monopolie van de CMG's voor WGS, met de volgende risico's:</p> <ul style="list-style-type: none"> - een moeilijkere toegang tot WGS voor de andere specialismen (als de aanvraag moet worden goedgekeurd door een geneticus) waardoor er meer kans op congestie is - geen levensvatbaarheid op middellange termijn, wanneer WGS zal worden uitgevoerd voor uiteenlopende indicaties, incl. degene die al worden gedaan door anatoom-pathologen en klinisch biologen (bv. artikel 33bis et 33ter, of zoals NIPT of NGS in oncologie) - geen verenigbaarheid met de grote diagnostische platforms van universitaire ziekenhuizen, die al door de verschillende specialismen worden gedeeld (klinische biologie, anatoom-pathologie en genetica) <p>Wanneer WGS wordt aangevraagd door andere medische specialismen (bv. een courante multifactoriële ziekte), gebrek aan kennis door de geneticus van deze pathologieën</p>

§ De voor- en nadelen van de verschillende opties worden in deze tabel kort weergegeven, maar ze moeten grondiger worden bestudeerd voor het pilootproject dat in dit rapport wordt voorgesteld (zie Hoofdstuk 4). CMG: Centra voor Menselijke Genetica; NIPT: niet-invasieve prenatale test)



3.5. Human resources aanpassen

Het gebruik van WGS bij een toenemend aantal courante aandoeningen zal hun diagnose en aanpak veranderen. Op middellange termijn zal een groot aantal zorgverleners, waaronder huisartsen en specialisten, moeten kunnen omgaan met concepten zoals het 'actionable aspect' van de indicaties, de resultaten moeten kunnen interpreteren en de informatie i.v.m. het risico voor de patiënt moeten kunnen behandelen.

Het invoeren van WGS in België zal ook de werklust van verschillende beroepen die te maken krijgen met genetica, verhogen, althans in de beginfase. Het gaat hier vooral over de volgende vier bestaande beroepen: arts-specialist in de klinische genetica (*medical geneticist*), genети in klinische laboratoria (*clinical laboratory geneticist*), bio-informatici en genetische counselor (zie beschrijving hieronder). Buiten de artsen-specialisten in de klinische genetica, die zeer recent erkend werden (mei 2017),

Op het niveau van de Raad van Europa beval het Comité van Ministers de lidstaten aan om de opleiding van zorgverleners in de medische genetica te versterken.^s Er werd vooral aanbevolen om het leerprogramma van de medische genetica-specialisten en de wetenschappers van de genetische laboratoria op Europees niveau te structureren en liefst te harmoniseren, de specialiteit van wetenschapper van de genetische laboratoria te erkennen en genetische adviseurs niet-artsen op te leiden. Er werden al normen vastgelegd door de *European Board of Medical Genetics* (EBMG). Deze normen worden door de *Belgian Society for Human Genetics* (BeSHG) gehanteerd om een aantal van deze beroepen te erkennen.

^s Aanbeveling CM / Rec (2010) 11 van het Comité van Ministers aan de lidstaten over de impact van genetica op de organisatie van gezondheidsdiensten en de opleiding van gezondheidsprofessionals (Comité van Ministers van 29 september 2010, tijdens de 1094ste bijeenkomst van de Afgevaardigden van de ministers).

Als we voldoende professionals willen aantrekken in het domein, **is het nodig om deze drie beroepen een gepast statuut toe te kennen, met overeenkomstige loonbarema's**. In de lopende hervorming van de gecoördineerde wet van 10 mei 2015 betreffende de uitoefening van zorgberoepen (vroeger KB nr 78),^t werd de genetische counselor en de 'menselijk erfelijkheidstechnoloog' opgenomen in de te bestuderen specialismen, maar er is geen enkele erkenning lopende.

Er bestaat ook geen officieel erkende genetische opleiding in België. Wel is er een **interuniversitair certificaat in menselijke erfelijkheid**^u, georganiseerd door de BeSHG en daarin komt WGS beperkt aan bod. Dit certificaat zou ook de specifieke aspecten van WGS moeten bevatten.

3.5.1. Bio-informaticus

Zowel in België als in het buitenland is de meest kritieke voorwaarde voor de introductie van WGS het **beschikken over voldoende personeel opgeleid in de genetische bio-informatica**. De rol van de bio-informatici is inderdaad cruciaal, want zij moeten de talrijke data die door de DNA-sequencing worden gegenereerd beheren en analyseren. Daarbij moeten zij o.a. 'pipelines' van complexe analyses ontwikkelen.

Vandaag zijn er weinig bio-informatici gespecialiseerd in genetica. Op dit moment zijn er gemiddeld twee per CMG (buiten de onderzoeksactiviteiten). Sommigen zijn van mening dat de introductie van WGS een verdubbeling zal vereisen van hun aantal, zeker in de opstartfase. Meestal zijn deze mensen bioloog of bio-ingenieur opgeleid in informatica, informaticus met een opleiding in genetica of laboratoriumtechnicus die geheroriënteerd werd naar het uitvoeren van data analyses. De eersten ontwikkelen vooral computertools (pipelines), en de laatsten analyseren vooral de data met behulp van deze tools.

^t Vroeger Koninklijk Besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen in de: <http://www.ar78.be/>

^u Permanent Education Course in Human Genetics.



Deze profielen genieten niet van enige specifieke Belgische of Europese erkenning. In de gezondheidszorg wordt hun rol niet duidelijk begrepen (ze worden soms beschouwd als 'informatici') en hun statuut is niet duidelijk omschreven. Een aantal van hen heeft een PhD, maar de huidige loonbarema's kunnen er vaak geen rekening mee houden.

Mogelijke strategieën om dit profiel te versterken zijn:

- opleiden van nieuwe professionals: de meeste Belgische universiteiten bieden algemene opleidingen in de bio-informatica aan, maar er bestaat geen officiële specialisatie in de genetische bio-informatica;
- heroriënteren van het laboratoriumpersoneel dat geleidelijk minder werk zal hebben door de toenemende automatisering van de manipulaties;
- hen een aangepast statuut aanbieden, op wettelijk niveau en op gebied van loonbarema's.

3.5.2. Arts-specialist in de klinische genetica

Zij voeren de klinische evaluatie van de patiënten uit, kiezen en schrijven de meest gepaste genetische analyses voor, interpreteren de resultaten en coördineren de bespreking ervan in een multidisciplinair team, indien nodig. Tot slot doen ze aan genetische counseling aan de patiënten. De introductie van WGS zal hun werklast doen toenemen, onafhankelijk van het gekozen organisatiemodel. Een deel van hun werk zou kunnen worden uitgevoerd door de toekomstige **genetisch counselors** (zie 3.5.4). Een recente Belgische studie, gevraagd door het kabinet van minister De Block wees al uit dat een eventuele komst van dit nieuwe beroep niet zal volstaan om te voldoen aan de toenemende vraag naar artsen-genetici.^v

Er moeten dus meer artsen kiezen voor dit beroep. Hopelijk zal de zeer recente erkenning van de klinische genetici hierbij helpen

3.5.3. Clinical Laboratory Geneticist (CLG)

Deze wetenschappelijke professional (meestal geen arts), wiens functie is omschreven op Europees niveau, speelt een cruciale rol bij het laboratoriumgedeelte van een centrum voor menselijke genetica: hij houdt toezicht op de organisatie en de activiteiten van het laboratorium (o.a. de kwaliteitsnormen), stelt de analyseverslagen op en neemt deel aan de interdisciplinaire besprekingen met de artsen en de andere teamleden voor de interpretatie van de resultaten. Met de introductie van WGS zal de werklast van deze mensen toenemen, vooral dan in de opstartfase. Ze zullen immers de sequencing-activiteiten mee moeten opzetten (of de uitbesteding ervan beheren) en de kwaliteitscontrole specifiek voor deze technologie moeten organiseren. Door de toename van de te interpreteren data zal hun rol bij de interpretatie van varianten en bij het interdisciplinair overleg ook meer tijd vragen.

Op de langere termijn, wanneer de WGS een groot aantal andere genetische testen zal vervangen, zou deze bijkomende werklast echter moeten verminderen. De ervaring (o.a. in Nederland) is inderdaad dat het gemakkelijker is om één enkele techniek onder de knie te krijgen.

Op Belgisch niveau kunnen CLG's enkel worden erkend als 'medisch laboratorium medewerker', ongeacht of ze een bachelor- of masterdiploma of een PhD hebben. In afwachting werd dit specifieke beroep gedefinieerd op Europees niveau door de EBMG en kan er een certificaat worden afgeleverd door de BeSHG.^w Het is om de 5 jaar hernieuwbaar, en de belangrijkste criteria om het te verkrijgen, zijn een doctoraat en het volgen van een opleiding van 4 jaar in moleculaire genetica of in cytogenetica. In België zijn momenteel 63 personen houder van dit certificaat.

Het is belangrijk dat deze genetici niet- artsen, die van cruciaal belang zijn voor de in gebruik name van WGS, een passende erkenning krijgen.

^v Geconsolideerd Advies van de werkgroep samengesteld uit leden van de Federale Raad voor de Verpleegkunde, de Federale Raad voor de Vroedvrouwen, de Nationale Raad voor de paramedische beroepen en van de Hoge Raad voor Geneesheer-Specialisten en Huisartsen betreffende de

genetic counselor http://overlegorgan.gezondheid.belgie.be/sites/default/files/documents/genetic_counselor_geconsolideerd_advies_nl_fr_finaal.pdf

^w http://www.beshg.be/download/workgroups/recognitionlabsupervisor_v3_English.pdf



3.5.4. Genetische counseling

Momenteel wordt genetische counseling voornamelijk verstrekt door artsen-specialisten in de menselijke erfelijkheid. Het RIZIV betaalt deze prestatie namelijk enkel terug als ze bestaat uit minstens twee consultaties met een 'arts gespecialiseerd in genetica' (conventie artikel 22, zie 2.3).

Op groeiende behoefte aan genetische counseling werd reeds lang voor de komst van WGS gewezen, ook door het KCE.^x In 2016 vroeg de minister van Volksgezondheid aan een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van medische en paramedische beroepen een advies over de noodzaak van het **creëren van een profiel van niet-arts counselor**.^y

Dit profiel, dat reeds in verschillende Europese landen, waaronder Frankrijk en het VK, wordt erkend, krijgt deze erkenning niet in België. De hogervermelde werkgroep stelde dat het beroep van 'genetic counselor' moest worden opgenomen in de wet m.b.t. de gezondheidszorgberoepen en definieerde de vereisten en competenties om deze functie te kunnen uitoefenen. Ze stelde een uniek curriculum voor, dat toegankelijk is voor verpleegkundigen, verloskundigen en andere paramedische beroepen, of voor bachelors in de biomedische wetenschappen, met een master-niveau (*Master in Genetic Counseling*).^x De functie werd ook opgenomen in het ontwerp van de huidige hervorming van KB 78,^y maar lijkt niet langer op de agenda te staan. Er bestaat momenteel geen formele opleiding in genetische counseling in België, met uitzondering van een cursus die werd opgestart door de Universiteit van Gent in 2016 (10 deelnemers). De meeste counselors worden in het buitenland of op het terrein opgeleid.

We kunnen echter voorzien dat met de introductie van WGS de vraag naar genetische counselors nog zal toenemen, gezien het toenemend aantal begeleidingen en informatie die zal moeten worden verstrekt aan de patiënten en hun familie (zie 3.1.3). Een deel van de genetische counseling voor niet-complexe pathologieën zou kunnen worden gedelegeerd aan genetische counselors die geen arts zijn, om de artsen-genetici vrij te houden voor multidisciplinaire consultaties en de interpretatie van complexe analyseresultaten.

Wanneer WGS zal worden gebruikt voor veel voorkomende ziekten, zullen andere medische specialismen deze testen gebruiken en kunnen deze deelnemen aan genetische counseling, omdat ze de patiënt en zijn specifieke pathologie kennen. De conventie voor genetische counseling voorziet echter de tussenkomst van andere medische specialismen niet. Daarnaast vereist deze evolutie ook dat genetisch counselors hun competenties naar andere medische gebieden uitbreiden.

Het is dus nodig dat er voor de genetisch counselor een curriculum wordt opgezet en geoperationaliseerd, idealiter op nationaal niveau.

^x Denis A, Mergaert L, Fostier C. Organisation and financing of genetic testing in Belgium. Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. KCE reports 65C

^y « genetische consultant »



3.6. De organisatie van de medische genetica in België verbeteren

De wettelijke basis voor de organisatie van de medische genetica in België is 30 jaar oud (Koninklijk Besluit van 1987). Door de technische evoluties en de staatshervorming was de overheid genoodzaakt om geleidelijk een reeks Koninklijke besluiten en conventies te maken om hierop een antwoord te bieden. Het systeem heeft geleidelijk aan zijn coherentie verloren – bv. de eis tot supervisie van de voorschriften door een arts-geneticus voor de terugbetaling van de testen onder artikel 33, terwijl dit specialisme niet officieel erkend was (situatie geregeld sinds 2017). Tot op heden zijn de andere genetische beroepen niet officieel erkend. En ten slotte, sinds 1995 zijn de CMG's geregionaliseerd, maar hun wettelijke basis blijft het KB van 1987, en hun budget is hoofdzakelijk federaal.

De situatie van de CMG's in het Belgische gezondheidszorgsysteem is ook complex: volgens hun juridisch statuut worden ze beschouwd als afzonderlijke diensten met een eigen infrastructuur en uitrusting binnen het ziekenhuis. Maar de meerderheid is er wel van afhankelijk voor het beheer van het personeel en de financiële middelen, en ze hebben geen directe toegang tot het Budget van Financiële Middelen om hun initiële investeringen te dekken (die voor WGS erg hoog kunnen oplopen, zie 3.3).

Bovendien zijn ze verplicht om onderzoeksactiviteiten uit te voeren, maar zoals reeds vermeld in het KCE-rapport van 2007,^x moeten ze ook hun laboratorium beheren zoals elk ander diagnostisch laboratorium, met de bijhorende productiviteits- en rendabiliteitseisen.

Ondanks de constante evolutie op dit gebied en de uitbreiding van de indicaties voor genetische testen naar een aantal veel voorkomende ziekten, is het budget tussen 2013 en 2015 niet verhoogd. Een significante toename vond plaats in 2016, maar de uitgaven blijven hoger liggen dan het toegewezen budget. Hoewel de genetica sinds 1988 geen deel meer uitmaakt van de klinische biologie, moet elke aanvraag tot aanpassing van de nomenclatuur voor genetische testen (bv. de toevoeging van een nieuwe nomenclatuurcode) eerst worden besproken in **de werkgroep Klinische Biologie van het RIZIV**. De genetici zijn momenteel niet aanwezig in deze groep en, zoals reeds gezegd hebben deze twee disciplines uiteenlopende standpunten. De voorwaarden onder welke de kwestie van WGS vandaag moet worden aangepakt, zijn dus verre van optimaal.

Positief is wel dat de CMG's onderling een netwerk vormen dat samenwerkingen, de harmonisatie van praktijken, uitwisseling van data en de uit te voeren gemeenschappelijke beslissingen kan vergemakkelijken.

Het zou daarom opportuun zijn om een meer coherent kader voor de organisatie van de medische genetica in België te voorzien. Hierbij zou een nieuw, uniform juridisch kader, dat is aangepast aan de huidige situatie en de toekomstige behoeften, moeten worden voorzien, net als een budget dat de huidige en toekomstige werkelijke kosten dekt. Bij dit alles moet rekening worden gehouden met de zesde staatshervorming.



4. INVOEREN VAN WGS IN BELGIË IN DE VORM VAN EEN PILOOTPROJECT

In Nederland en het Verenigd Koninkrijk werd WGS (of WES) eerst ingevoerd **in de vorm van pilootprojecten** (voor meer details, zie wetenschappelijk rapport). Dit is een interessante strategie voor België, want daardoor kunnen er voor de lancering van deze complexe technologie in een eerste fase een aantal specifieke activiteiten en evaluaties worden georganiseerd.

- **Op organisatorisch vlak** kan met het pilootproject het organisatiemodel worden geïdentificeerd dat voor onze context het meest geschikt is (al dan niet centralisatie van WGS, uitbesteden en beperking tot de CMG's), met een flexibiliteit in de tijd. Bovendien zouden we dan ook **de nodige data kunnen verzamelen** om de toekomstige behoeften en werkelijke kosten van deze technologie nauwkeuriger in te schatten, de meest geschikte terugbetalingsmodellen te vinden en eventuele oplossingen via onderaanneming uit te testen.
- Voor de **kwesaties van klinische aard en bio-informatica**, zou het pilootproject ons de kans geven om de evolutie van de **klinische indicaties voor WGS** te bepalen, een **ethische reflectie** en een **gemeenschappelijk beleid op het vlak van geïnformeerde toestemming en ongevraagde resultaten te ontwikkelen** (met het gebruik van filters), de **protocollen en analyse pipelines** van sequencing-gegevens te harmoniseren, het **type data dat moet worden bewaard** te definiëren, een **beleid voor het beheer en de opslag** van deze data uit te stippelen en een **gecentraliseerde databank van varianten op te zetten (in België en internationaal)**.

- Voor de **human resources** zou het opzetten van een pilootproject ons de nodige tijd kunnen geven voor **de integratie van de betrokken beroepen in de implementatie van het Koninklijk Besluit 78** en voor de organisatie van een **opleiding van voldoende professionals**.

Dit pilootproject zou baat kunnen hebben bij de begeleiding door een multidisciplinaire Stuurgroep, samengesteld uit experts in menselijke genetica en zeldzame aandoeningen, klinische biologie, anatomopathologie, oncologie, andere klinische specialismen die het meest betrokken zijn bij genetische factoren, medische ethiek, volksgezondheid, bio-informatica, beheer van databanken, financiering van de gezondheidszorg en vertegenwoordigers van het Kankerregister, patiënten, het middenveld en van instellingen die zich bezighouden met deze kwestie. Vooral het Belgisch College voor Menselijke Erfelijkheid en Zeldzame Ziekten, zijn werkgroepen, andere technische groepen zoals BelMolGen, ComPerMed en de werkgroep 'companion diagnostics' van het RIZIV kunnen met hun expertise een nuttige bijdrage leveren. Dit pilootproject kan ook gebruikmaken van de ervaring van het NGS-project in de oncologie. In dit project werd een roadmap ontwikkeld voor de geleidelijke introductie van NGS in de routine over een periode van 5 jaar.²

NB: WGS zal vóór de eventuele lancering van dit pilootproject zeker al beschikbaar zijn in enkele CMG's. Dit hoeft geen belemmering te zijn voor het pilootproject, omdat dit laatste meer algemene doelstellingen nastreeft. Integendeel, het zal het mogelijk maken om ervaring op te doen.

² <http://www.e-cancer.be/publications/Documents/Roadbook%20PersMed%20NGS%20NL.pdf>



4.1. Financiering van het pilootproject

Het pilootproject voor de introductie van WGS zou een voldoende groot, specifiek budget moeten krijgen om al deze doelstellingen te realiseren. Een mogelijke oplossing kan worden gevonden in de vorm van een **conventie artikel 56 met het RIZIV** (artikel 56, §2, 1° van de wet van 14/7/1994), voor zover er een nieuw budget wordt toegekend. Dit type conventie **financiert innovatieve technologieën** gedurende een beperkte periode (meestal 2 of 3 jaar, en hernieuwbaar) om data in te zamelen waarmee er op het einde van de door de conventie gedekte periode een evaluatie kan worden uitgevoerd. De evaluatiecriteria (te definiëren in de conventie) zouden betrekking kunnen hebben op de kosten en de gezondheidsresultaten.

Het opstellen van een conventie artikel 56 is een langdurig proces (ongeveer 12 maanden) dat vooraf de uitwerking en publicatie vereist van een nieuw koninklijk besluit. Daarin worden de voorwaarden beschreven waaraan moet worden voldaan voor het afsluiten van een dergelijke conventie. Over elk onderdeel van deze conventie moeten onderhandelingen worden gevoerd, vooral dan over de personen die de WGS-analyses mogen uitvoeren. Hoewel het niet verplicht is, wordt een ontwerp van conventie artikel 56 in de praktijk ook geëvalueerd door de werkgroep Klinische Biologie van de Medische Technische raad van het RIZIV.

De budgetten van de conventies artikel 56 hangen rechtstreeks af van de administratieve kosten van het RIZIV, en niet van het globale budget van de gezondheidszorg. Een deel van het budget van de conventie zou kunnen worden toegewezen aan de initiële investeringskosten en aan specifieke activiteiten, zoals het opzetten van een nationale databank, de harmonisatie en validatie van analyseprotocollen voor de sequencing, het bepalen van de te bewaren data of van het gezamenlijk te volgen beleid voor de geïnformeerde toestemming en de ongevraagde resultaten. Dit budget zou wel voldoende flexibel moeten zijn, zodat het kan worden aangepast aan de snelle evoluties in het domein van WGS.

4.2. Financiering op langere termijn

Na afloop van het pilootproject (en de conventie artikel 56) **zijn er meerdere opties** om de kosten van WGS te dekken en te evolueren naar een **structurele integratie van WGS**.

- **De bestaande codes van artikel 33 van de nomenclatuur gebruiken.** Het voordeel van deze optie is dat er een limitatieve lijst van indicaties behouden blijft (die regelmatig moet worden herzien), waardoor we ons kunnen aanpassen aan de technologische evoluties. Dit zou echter ook met zich meebrengen dat we binnen de grenzen van het jaarlijks budget van artikel 33 moeten blijven. We verwachten echter dat de vraag naar WGS de komende jaren sterk zal toenemen, vooral voor meer courante aandoeningen. Het toekomstige budget moet daarom gebaseerd worden op de kostenevaluatie van het pilootproject.

Een nieuwe code in artikel 33 van de nomenclatuur creëren. Dit vereist een lange onderhandelingsprocedure van minstens 18 maanden waarbij de goedkeuring van een groot aantal instanties en een bijkomend budget vereist zijn. De resultaten van het pilootproject (o.a. op het vlak van de inschatting van de volumes) kunnen worden gebruikt als basis voor deze onderhandelingen, maar deze optie gaat gepaard met een grote onzekerheid over het verkrijgen van het budget. Als het bedrag van de terugbetaling van WGS te vroeg zou worden vastgelegd, zou er bovendien niet kunnen worden geprofiteerd van de aanhoudende kostendaling van WGS.

- **Een conventie artikel 22 afsluiten** (artikel 22, 6bis° van de wet van 14/7/1994). Deze conventies zijn bestemd voor innovatieve technologieën en dienen om de invoering van multidisciplinaire en/of dure diensten in de courante praktijk te financieren. Zoals voor de conventies artikel 56 duurt de procedure lang, omdat alle voorwaarden moeten worden onderhandeld, incl degenen over de personen die bevoegd zullen zijn om de WGS-analyses uit te voeren.



Het wetenschappelijk rapport bevat een gedetailleerde analyse van de voor- en nadelen van elk van deze opties. U vindt een samenvatting in Tabel 4 hieronder.

In de toekomst zou de budgetimpact van WGS neutraal kunnen zijn (of zelfs positief) omdat de kosten van sequencing en analyse voortdurend dalen (bv. verbetering van de pipelines). Daarentegen is er het risico dat de vraag zal toenemen door nieuwe indicaties. In ieder geval zal de impact van WGS op de kosten tijdens de pilootfase geëvalueerd moeten worden om als basis te dienen voor de bepaling van een gepaste terugbetaling. Deze terugbetaling moet voldoende flexibel zijn om aangepast te kunnen worden aan de evolutie van de kosten op het terrein.


Tabel 4 – Argumenten voor (+) en tegen (-) de verschillende financieringsopties voor WGS

	Huidig artikel 33	Nieuwe code in artikel 33	Conventie artikel 56	Conventie artikel 22
Procedure	Eenvoudig en snel (+)	Complex en zeer lang (-)	Complex en lang (-) Nieuwe onderhandeling op het einde (-)	Complex en lang (-)
Wie	De facto beperkt tot de CMG's*	De facto beperkt tot de CMG's *	Resultaat van een onderhandeling	Resultaat van een onderhandeling
Activiteiten	Minder andere testen vereist (-)	Transparantie over de WGS testen en de indicaties (+)	Transparantie over de WGS testen en de indicaties (+)	Transparantie over de WGS testen en de indicaties (+)
Financiering	Lange termijn (+)	Lange termijn (+)	Korte termijn (-)	Lange termijn (+)
RIZIV budget	Monitoring van het budget (+)	Monitoring van het budget (+) Monitoring van de uitgaven per test (+) Moeilijk om een bijkomend budget te vinden (-) Vast honorarium dat maar beperkt kan worden aangepast aan de dalende kosten van sequencing (-)	Controle van het budget bij een gesloten enveloppe (+) Monitoring van de uitgaven per test (+) Moeilijk om een bijkomend budget te vinden (-)	Controle van het budget bij een gesloten enveloppe (+) Monitoring van de uitgaven per test (+) Moeilijk om een bijkomend budget te vinden (-)
Budget van de uitvoerder	Risico op budgetoverschrijding door aanvragen voor nieuwe indicaties (-)	Onder voorwaarde van een bijkomend budget (-)	Onder voorwaarde van een bijkomend budget (-) Mogelijkheid om een bijkomend budget te verkrijgen (+) Meerdere budgetten (-)	Onder voorwaarde van een bijkomend budget (-) Mogelijkheid om een bijkomend budget te verkrijgen (+) Meerdere budgetten (-)
Andere	Limitatieve lijst die jaarlijks kan worden hernieuwd: aanpassing aan een snel evoluerende sector (+) Honoraria niet ingeschat voor WGS (-)	Honoraria ingeschat voor WGS (+)	Mogelijkheid tot een jaarlijkse aanpassing aan de evoluties (+) Mogelijke vereisten inzake verslagen en kwaliteit (+) Risico op hogere uitgaven indien mogelijk voor alle laboratoria (-)	Mogelijkheid tot een jaarlijkse aanpassing aan de evoluties (+) Mogelijke vereisten inzake verslagen en kwaliteit (+) Risico op hogere uitgaven indien mogelijk voor alle laboratoria (-)

* Zolang artikel 33 niet wordt herzien. CMG: centrum voor menselijke genetica. Het gewicht van de verschillende argumenten pro en contra is niet gelijk.



■ AANBEVELINGEN

Totale humane genoomanalyse (*Whole Genome Sequencing* – WGS) zou een diagnostische en klinische meerwaarde kunnen bieden en zou in België reeds beschikbaar zijn in bepaalde centra voor menselijke genetica (CMG's). Het gebruik in de routinezorg roept echter een aantal organisatorische, klinische en ethische vragen op, waarop nog een antwoord moet worden gevonden. De huidige aanbevelingen hebben betrekking op het gebruik van WGS op korte termijn (2018-2020), binnen het kader van een pilootproject.

Aan alle instanties betrokken bij genetica in België:

De introductie van WGS in de Belgische gezondheidszorg zou moeten gebeuren op basis van een pilootproject (van beperkte duur), om de specifieke activiteiten op te zetten die vereist zijn voor het gebruik van deze complexe technologie.

Doel van het pilootproject:

- Helpen bepalen van het meest passende organisatorisch model voor WGS (bv. gecentraliseerde sequentie activiteiten of niet, onderaanneming of niet, WGS enkel in bepaalde centra of niet) en zijn evolutie op langere termijn.
- Een antwoord bieden op vragen over:
 - de klinische indicaties van WGS en de definitie van het concept 'actionable' (variant);
 - de harmonisatie en de validatie van de analyseprotocollen van de sequentiedata, zodat dezelfde ruwe data leiden tot dezelfde diagnose, ongeacht welk centrum de analyses uitvoert;
 - het beleid inzake opslag van data;
 - de oprichting van een nationale databank, met informatie over de varianten, de overeenkomstige fenotypes en de andere familieleden.
- Een beleid uitstippelen voor het beheer van de ongevraagde resultaten (waaronder het gebruik van filters) en een gemeenschappelijk protocol ontwikkelen voor geïnformeerde toestemming, op basis van een gezamenlijk ethische denkoefening. Daarnaast moet er een methode worden ontwikkeld voor de opvolging van de ethische gevolgen van deze nieuwe diagnostie technieken.



- **Definiëren van de behoeften aan menselijke middelen, vooral voor genetische counseling (informerende van de patiënt, geïnformeerde toestemming) en bio-informatica.**
- **Verzamelen van alle gegevens voor het berekenen van de kosten van WGS en het verkennen van de financieringsmodellen.**
- **Definiëren van de indicatoren om het pilootproject te kunnen evalueren en verzamelen van de nodige informatie.**
- **Evalueren van de budgettaire impact van de ontwikkeling van dergelijke diagnostische technologie op de gehele gezondheidszorg.**

Voor het verzekeren van technische ondersteuning en de vertegenwoordiging van de verschillende betrokken medische specialismen, moet dit pilootproject worden begeleid door een multidisciplinaire Stuurgroep. Deze Stuurgroep dient te bestaan uit experts op het gebied van de menselijke genetica en zeldzame ziekten, klinische biologie, anatomopathologie en oncologie, experts van het Kankerregister, andere klinische specialismen die het meest betrokken zijn bij genetische factoren, en experts in medische ethiek, volksgezondheid, bio-informatica, databasebeheer en financiering van de gezondheidszorg. Patiënten, het middenveld en instellingen die betrokken zijn bij deze kwestie van volksgezondheid, moeten deel uitmaken van de Stuurgroep en betrokken worden bij het pilootproject.

Om de kosten van deze specifieke activiteiten te dekken, moet dit pilootproject een welbepaalde financiering ontvangen voor een welbepaalde periode. De opties voor de financiering op langere termijn moeten worden geselecteerd op basis van de resultaten van het pilootproject.



COLOFON

Titel:	Totale Genoomsequencing: uitdagingen en organisatie opties voor het Belgische systeem – Synthese
Auteurs:	Germaine Hanquet (KCE), Irm Vinck (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Projectcoördinator:	Sabine Stordeur (KCE)
Redactie samenvatting:	Karin Rondia (KCE), Gudrun Briat (KCE), Chris De Laet (KCE)
Revisie:	Lorena San Miguel (KCE), France Vrijens (KCE), Christian Léonard (KCE), Frank Hulstaert (KCE)
Externe experts en stakeholders:	Marc Abramowicz (ULB), Aline Antoniou (ISP – WIV), Thomas Bedert (Quinz), Valérie Benoit (Institut de Pathologie et de Génétique, IPG), Maryse Bonduelle (VUB), Pascal Borry (KU Leuven), Vincent Bours (ULg), Han Brunner (Radboudumc), Nils Broeckx (Dewallens & Partners), Ben Caljon (VUB), Paul Coucke (CMGG, Universiteit Gent), Didier Croes (VUB), Elfride De Baere (CMGG, Universiteit Gent), Julie Désir (ULB), Koen De Smet (RIZIV – INAMI), Geneviève Haucotte (INAMI – RIZIV), Aline Hebrant (ISP – WIV), Pascale Hilbert (IPG), Eric Legius (KU Leuven), Chantal Mathy (INAMI – RIZIV), Gert Matthijs (KU Leuven), Isabelle Maystadt (IPG), Geert Mortier (Universiteit Antwerpen), Bruce Poppe (CMGG, Universiteit Gent), Mahsa Shabani (KU Leuven), Yves Sznajer (UCL), Nancy Van Damme (Stichting Kankerregister – Fondation registre du cancer), Marc Van den Bulcke (WIV – ISP), Sonia Van Dooren (VUB), Danya Vears (KU Leuven), Joris Vermeesch (KU Leuven), Anouk Waeytens (RIZIV – INAMI), Pieter Wyckmans (Quinz)
Externe validatoren:	Christine Verellen-Dumoulin (IPG), Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven), Leon Van Kempen (McGill University)
Dankwoord:	Raf Mertens (KCE), Marcel Nelen (Radboudumc Nijmegen), Kirsten van Nimwegen (Radboud Universiteit Nijmegen), Isabelle Migeotte (Hôpital Erasme), Françoise Wilkin (Hôpital Erasme), Catherine Rydlewski (Hôpital Erasme), Laurence Desmyter (Hôpital Erasme), Julie Soblet (Hôpital Erasme), Koen Vandewoude (beleidsceel Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid), Philippe van de Walle (ISP – WIV), Jean Legrand (INAMI – RIZIV), Michel Breda (RIZIV – INAMI), Mireille Dewaelsche (INAMI – RIZIV), Johan Peetermans (RIZIV – INAMI), Carl Devos (KCE)
Eventuele belangenconflicten:	<p>“Alle experts en stakeholders die geraadpleegd werden voor dit rapport, werden geselecteerd omwille van hun betrokkenheid bij het onderwerp van deze studie. Daarom hebben zij per definitie mogelijk een zekere graad van belangenconflict”</p> <p>De volgende experts zijn betrokken bij belangengroepen (inclusief het genetisch college) waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Gert Matthijs (KU Leuven), Bruce Poppe (UZ Gent), Pascal Borry ((KU Leuven) als bestuurslid van de European Society of Human Genetics), Jean-Jacques Cassiman ((KU Leuven) als deelnemer bij het fonds van zeldzame ziekten – Koning Boudewijn stichting).</p> <p>Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker (‘principal investigator’) of onderzoeker: Marc Abramowicz (onderzoekskrediet FNRS, e-Care,</p>



Erasmus fonds), Gert Matthijs (INAP; Belgian Medical Genomics Initiative (BeMGI)), Marc Van den Bulcke (pilotproject NGS in genetische oncologie), Leon Van Kempen (Gerichte netwerk generatie sequentie voor somatische mutaties in solide tumoren), Joris Vermeersch (ICON-GAP project).

Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek in het kader van het vorige punt: Marc Abramowicz (doctoraatsbeurs van het FNRS voor de thesisstudenten), Gert Matthijs (INAP, Belgian Medical Genomics Initiative (BeMGI)), Leon Van Kempen (AstraZeneca, Roche, Merck), Joris Vermeersch (subsidie voor de genomische geneeskunde).

Voorzitterschap of verantwoordelijke functie in een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Marc Van den Bulcke (Voorzitter ComPerMed (WIV – ISP)).

Lay-out:

Ine Verhulst, Joyce Grijseels

Disclaimer:

- **De externe experts werden geconsulteerd over een (eerste) versie van het wetenschappelijk rapport. Hun opmerkingen werden besproken tijdens vergaderingen. Ze zijn geen coauteurs van het wetenschappelijk rapport en waren het niet noodzakelijk eens met de inhoud ervan.**
- **Een (definitieve) versie werd vervolgens voorgelegd aan de beoordelaars. De validering van het rapport vloeit voort uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de beoordelaars. De beoordelaars zijn geen coauteurs van het wetenschappelijk rapport en waren het niet noodzakelijk alle drie eens 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>).**
- **Het KCE blijft als enige verantwoordelijk voor fouten of weglatingen die nog aanwezig zouden kunnen zijn, evenals voor de aanbevelingen die voor de overheid werden geformuleerd.**

Publicatiedatum:	19 februari 2018
Domein:	Health Services Research (HSR)
MeSH:	Genomics; Genetic Services; Genetic Techniques; Genetic Testing; Genetic Counseling; Health Care Economics and Organizations; Belgium
NML-classificatie:	QU.460 (Genomics)
Taal:	Nederlands
Formaat:	Adobe® PDF™ (A4)
Wettelijk depot:	D/2018/10.273/23
ISSN:	2466-6440



Copyright:

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder Licence Creative Commons 'by/nc/nd'.
<http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-publicaties>.



Hoe het rapport citeren?

Hanquet G, Vinck I, Thiry N. Totale Genoomsequencing: uitdagingen en organisatie opties voor het Belgische systeem – Synthese. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE). 2018. KCE Reports 300As. D/2018/10.273/23.

Dit document kan worden gedownload op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg.