

SYNTHÈSE

TESTS DE PANELS DE GÈNES PAR NEXT GENERATION SEQUENCING POUR UN TRAITEMENT CIBLÉ EN ONCOLOGIE ET EN HÉMATO-ONCOLOGIE



SYNTHÈSE

TESTS DE PANELS DE GÈNES PAR NEXT GENERATION SEQUENCING POUR UN TRAITEMENT CIBLÉ EN ONCOLOGIE ET EN HÉMATO-ONCOLOGIE

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



■ PRÉFACE

Depuis un certain temps, la *médecine personnalisée* se profile comme *la* grande percée dans le traitement du cancer. Il s'agit de déterminer la 'carte d'identité génétique' de la tumeur pour ensuite la prendre au piège d'un traitement 'sur mesure', à l'efficacité spectaculaire et quasi dénué d'effets secondaires. C'est du moins l'espoir, car pour le moment nous en sommes toujours à un stade plus théorique que pratique. Mais cet espoir est nourri par quelques succès éclatants, comme dans le cas du mélanome malin métastatique qui, s'il est porteur d'une mutation du gène BRAF, peut aujourd'hui être traité de manière très ciblée par les inhibiteurs des kinases BRAF.

Nous sommes probablement sur le point de vivre une véritable accélération, propulsée par les avancées technologiques en matière de diagnostic moléculaire. Déjà, grâce aux prouesses du *Next Generation Sequencing* (NGS), il est possible de décoder d'un seul coup la séquence de tout un panel de gènes. Cela permet d'identifier des mutations précises dans les gènes des cellules tumorales, pour pouvoir ensuite anéantir ces cellules avec le médicament correspondant. Actuellement, cette approche reste encore souvent cantonnée à l'expérimentation clinique. Dans les grands centres d'oncologie, les patients sont de plus en plus souvent passés au crible du diagnostic moléculaire pour voir s'ils peuvent être enrôlés dans des études cliniques portant sur l'une ou l'autre de ces nouvelles thérapies ciblées.

Les appareillages et réactifs nécessaires aux tests sont progressivement devenus plus abordables. Des hôpitaux périphériques commencent à y investir, et de plus en plus d'oncologues se lancent dans l'utilisation des nouvelles molécules sur base des résultats obtenus. Cela se passe parfois de façon totalement expérimentale, en dehors du cadre des études cliniques et des indications reconnues, et ce alors qu'il n'y a encore aucune preuve que ces produits, souvent très coûteux, peuvent apporter au patient le moindre bénéfice clinique.

À quel point faut-il être restrictif sur l'utilisation de ces molécules si chères ? À quel point les résultats des tests sont-ils fiables quand ils sont réalisés en routine dans des centres non spécialisés ? C'est sur ce type de questions que nous nous sommes penchés dans cette étude, qui a été une fructueuse collaboration entre le KCE et le Centre du Cancer de l'ISP, et pour laquelle nous avons également pu compter sur les apports précieux de beaucoup d'autres institutions et acteurs du terrain.

Johan PEETERS
Directeur général ISP

Raf MERTENS
Directeur général KCE



■ RÉSUMÉ

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE	1
■	RÉSUMÉ	2
1.	INTRODUCTION	3
1.1.	CONTEXTE	3
1.2.	QUESTIONS DE RECHERCHE	3
1.3.	APPROCHE GENERALE	3
2.	PANELS DE GENES PAR NGS	4
2.1.	PHASES D'EXÉCUTION DES TESTS DE PANELS DE GÈNES PAR NGS	4
2.2.	DISPONIBILITE DES PANELS NGS	5
2.3.	AVANTAGES DES TESTS DE PANEL DE GENES PAR NGS POUR LE LABORATOIRE	7
2.4.	POINTS D'ATTENTION	7
2.5.	REGLEMENTATIONS, ASSURANCE QUALITE ET FORMATION	8
3.	ASPECTS ÉCONOMIQUES	8
3.1.	IMPACT DE LA PRECISION DU TEST SUR LE RAPPORT COUT-EFFICACITE	9
3.2.	CODES DE FACTURATION ET BESOINS SNG POUR LA BELGIQUE	11
4.	INTRODUIRE DES TESTS DE PANEL DE GENES PAR NGS	12
■	RECOMMANDATIONS	13



1. INTRODUCTION

1.1. Contexte

Le présent rapport, consacré au traitement ciblé en oncologie et au rôle des tests de panel de gènes utilisant la technologie de « next generation sequencing » (NGS) (ou de séquençage à haut débit), est le résultat d'un projet conjoint du Centre du Cancer belge (CC) et du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé belge (KCE). Un projet du KCE sur la précision des tests diagnostiques compagnons en routine clinique a été associé à une évaluation des tests de panels de gènes par NGS en oncologie et en hémato-oncologie. Cette dernière évaluation était demandée par l'INAMI et les pathologistes/ biologistes cliniques/généticiens et cliniciens qui explorent cette nouvelle technologie. Elle fait partie intégrante du Groupe de travail thématique « Médecine personnalisée » du Centre du Cancer.

Le cancer consiste en une prolifération cellulaire non contrôlée. Celle-ci résulte d'altérations spécifiques de l'ADN (y compris une méthylation) des cellules tumorales qui induisent une stimulation de la croissance de la tumeur. L'identification des voies moléculaires spécifiques qui stimulent la prolifération tumorale permet d'utiliser des thérapies ciblées afin de bloquer celles-ci. Comparativement aux formes non sélectives de chimiothérapie, les patients cancéreux traités de manière ciblée sont plus susceptibles de répondre positivement au traitement. Par ailleurs, on évite ainsi de dispenser aux patients non répondeurs un traitement onéreux et potentiellement toxique. Le test diagnostique identifiant la population cible est appelé « test diagnostique compagnon ».

Au nombre des médicaments ciblés en usage clinique citons le trastuzumab (Herceptin) dans le cancer du sein avec amplification du gène HER2, l'imatinib (Glivec) dans la leucémie myéloïde chronique et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), le gefitinib (Iressa), l'erlotinib (Tarceva) et l'afatinib (Giotrif) dans le cancer du poumon non à petites cellules avec mutation du gène EGFR, le cetuximab (Erbix) et le panitumumab (Vectibix) dans le carcinome colorectal sans mutation des gènes RAS et le vemurafenib (Zelboraf) dans le mélanome avec mutation du gène BRAF.

De nombreuses méthodes de test existent pour analyser les cellules cancéreuses au niveau de l'ADN (gène), de l'ARN (étape entre le gène et la protéine) ou de la protéine. La plupart des méthodes ne testent toutefois

qu'un seul marqueur ou qu'une seule voie moléculaire à la fois. Au contraire, la technologie de NGS permet de détecter simultanément de multiples altérations au niveau de l'ADN ou de l'ARN de différents marqueurs. Dans la présente étude, nous nous concentrons sur les panels qui permettent de tester par NGS les altérations/mutations de l'ADN de la cellule tumorale (ADN somatique) des tumeurs solides et hématologiques. Les mutations 'actionnables' sont des altérations qui prédisent la sensibilité ou la résistance au traitement ciblé.

Ce projet a pour but de présenter l'utilité clinique actuelle des tests de panel de gènes par NGS et de définir les exigences de mise en œuvre de ces tests dans les soins de routine. Ce projet a pour second objectif d'évaluer l'importance de la précision du test diagnostique en termes d'avantages et de désavantages pour le patient et le rapport coût-efficacité du traitement ciblé en oncologie.

1.2. Questions de recherche

Les questions de recherche sont les suivantes :

- Quels sont les indications pour les panels de gènes par NGS en hématologie/oncologie et quelles devraient être les caractéristiques de ces panels (niveau d'utilité clinique, spécifications techniques, consentement éclairé et spécifications de reporting, assurance qualité, etc.) afin de mettre en œuvre cette technologie dans les soins cliniques de routine, comme méthode alternative aux méthodes actuelles qui étudient un gène unique ?
- Quelle est la valeur ajoutée des tests de panel par NGS par rapport aux pratiques actuelles, quel est le coût lié à ces tests de panel ?
- Quel est l'impact de la précision diagnostique du test diagnostique compagnon sur le rapport coût-efficacité du traitement dans la perspective du payeur des soins de santé ?
- Comment le traitement ciblé et les tests diagnostiques compagnons sont-ils remboursés en Belgique (et à l'étranger) ?
- Quelles pourraient être les options pour le financement de cette technologie pendant une période transitoire et quelles données supplémentaires pourraient être collectées pendant une telle période pour soutenir l'utilisation clinique ?



1.3. Approche générale

Le projet a été géré par le KCE et le CC, et a été soutenu par un groupe de pilotage et des groupes de travail dédiés qui comprenaient des experts dans ce domaine afin de documenter la composition du panel souhaité, les mesures d'assurance qualité requises, l'activité actuelle des tests en Belgique, les aspects des coûts et les options pour collecter des données supplémentaires pendant une phase de financement de recherche. Le groupe de pilotage comprenait des représentants de l'INAMI, du SPF SSCE, de l'AFMPS, de BELAC, de l'ISP, du Collège d'Oncologie, du Collège de Génétique humaine, des commissions de pathologie et des spécialistes en biologie clinique ainsi que les rapporteurs des groupes de travail qui ont co-rédigé ce rapport. En raison de l'intervalle de temps très réduit dédié à ce projet, aucune revue systématique de l'utilité clinique des marqueurs énumérés n'a été entreprise.

2. PANELS DE GENES PAR NGS

2.1. Phases d'exécution des tests de panels de gènes par NGS

Contrairement aux systèmes fermés, disponibles pour les tests moléculaires à un seul paramètre, les tests de panels de gènes par NGS se composent toujours de multiples étapes qui exigent quelques interventions manuelles. Ces étapes, de la sélection et de la préparation de l'échantillon aux analyses de données et au rapport, en passant par le séquençage, exigent des connaissances d'expert et une assurance qualité spécifique.

Étape de sélection de l'échantillon. Les biopsies ou les pièces de résection chirurgicales contiennent généralement un mélange de cellules malignes et non malignes. Au sein d'une même tumeur, les cellules malignes peuvent ne pas toutes présenter les mêmes altérations génétiques. Il est important de détecter également des sous-populations tumorales mineures qui stimulent la prolifération de la tumeur. Pour les tissus de tumeur solide, les zones riches en cellules malignes sont d'abord sélectionnées par le pathologiste. Afin de pouvoir détecter des altérations d'ADN, une proportion suffisamment grande de cellules tumorales doit être présente parmi les cellules sélectionnées pour analyse. De plus, afin d'optimiser la qualité de l'analyse NGS, l'ADN doit être d'une certaine qualité, ce qui est plus souvent le cas des échantillons provenant de tissus congelés.

Plateformes de NGS. Aujourd'hui, deux plateformes de NGS sont principalement utilisées. Elles emploient différentes technologies, mais leur processus sous-jacent est similaire. La plateforme d'Illumina (MiSeq/NextSeq/HiSeq) effectue le séquençage par synthèse et la plateforme de Life Technologies (Ion Torrent/Ion Proton/Ion PGM) effectue la détection du signal par une mesure du pH. Le protocole de NGS se compose de six étapes.

1. **Fragmentation de l'ADN.** Lors de cette étape, l'ADN est fragmenté en morceaux d'une certaine taille, par un processus physique, chimique ou enzymatique. Des protocoles séparés sont nécessaires pour les échantillons de tissus fixés au formol et inclus dans la paraffine (FFPE), le sang et les tissus congelés. Les fragments d'ADN trop courts, comme cela peut être le cas avec des échantillons FFPE de mauvaise qualité, peuvent invalider l'analyse de NGS. Le NGS à partir de tissu congelé



frais est moins sujet aux erreurs, en raison aussi de l'absence de modifications d'ADN induites par la fixation.

2. **Ligation d'adaptateurs.** Il s'agit de séquences spécifiques aux plateformes qui se lient aux extrémités des fragments d'ADN, créant ainsi la librairie de séquençage. Ces adaptateurs comprennent les primers pour une amplification éventuelle par une réaction en chaîne par polymérase (PCR) et fréquemment des codes-barres moléculaires qui permettent la mise en commun des échantillons de différents patients avant le séquençage.
3. **Immobilisation.** Elle intervient par le biais de l'adaptateur sur une surface solide comme une lame en verre ou une bille.
4. **Amplification clonale.** L'amplification augmente le signal pour la détection. Cela peut être obtenu par PCR en émulsion ou par PCR en pont (surface cluster PCR). Il convient de garder à l'esprit que plus faible est le nombre de copies d'ADN extraites du tissu, plus élevé est l'impact potentiel d'une erreur au premier tour d'amplification.
5. **Séquençage.** Les cycles d'incorporation de base par synthèse ou ligation sont suivis immédiatement par la détection du signal. Les signaux sont convertis en bases, à partir desquels une séquence nucléotidique ou « read » est produite. La longueur du read est de d'environ 200 paires de bases pour les tests NGS en oncologie. Chaque région d'ADN est également séquencée un certain nombre de fois (profondeur de couverture). La couverture pour les génomes de cancers est généralement de 500 à 1000X. Une couverture incomplète, avec des régions non séquencées ou faiblement séquencées, constitue un problème. Les différentes technologies sont toutes sujettes à différentes erreurs de séquençage variant à des degrés divers. Par exemple, la plateforme Ion Torrent a des difficultés à effectuer un séquençage précis d'homopolymères plus longs que 8 bases, alors que l'Illumina MiSeq a des difficultés avec des motifs riches en GC.
6. **Analyse des données.** Les processus bio-informatiques démarrent de la séquence read générée par l'instrument. En raison des faibles longueurs de read, la capacité de réassembler un génome par séquences chevauchantes est limitée. C'est la raison pour laquelle on utilise le « reséquençage » : chaque read est comparé à et aligné sur un génome de référence humain. Les différences entre l'alignement et la séquence de référence sont identifiées (ce qu'on appelle « variant

calling »), filtrées et annotées afin d'identifier celles qui sont cliniquement significatives.

Des **faux positifs** ou **faux négatifs** peuvent être obtenus en raison d'erreurs d'alignement, d'alignement avec une séquence de référence inadéquate ou d'un filtrage trop strict ou trop lâche. Une annotation correcte dépend dans une très large mesure de la précision de l'information obtenue des bases de données interrogées comme celles contenant des mutations connues responsables de maladie, des polymorphismes courants ou des mutations en cancer.

Les faux positifs et les faux négatifs interviennent aussi plus fréquemment lorsque la couverture et le nombre de reads sont faibles et en cas d'ADN de mauvaise qualité comme cela peut être le cas après une fixation et un stockage prolongé des tissus.

Le pipeline bio-informatique utilisé pour analyser, interpréter et rapporter les résultats NGS doit être validé et revalidé chaque fois que des modifications sont réalisées.

Il existe différentes recommandations de bonne pratique et normes internationales qui peuvent être utilisées lors de la mise en œuvre des tests de panel de gènes par NGS, par exemple celles du Collège des pathologistes américains (CAP). Le document de consensus d'Eurogentest peut être utilisé pour le **rapport des résultats**. Il est essentiel d'utiliser la nomenclature de mutation selon la Human Genome Variation Society.

Afin de **valider le système complet**, différents échantillons FFPE néoplasiques contenant différents niveaux de cellularité et représentant un large éventail de types de tumeurs devraient être inclus en vue de :

- déterminer la limite de détection de la plateforme,
- déterminer l'uniformité de la couverture,
- déterminer la profondeur de la couverture requise pour détecter en toute confiance les mutations dans une tumeur,
- tous ces éléments s'ajoutant aux paramètres classiques tels que la précision, la sensibilité et la spécificité analytiques.



2.2. Disponibilité des panels NGS

Les tests de panel de gènes par NGS peuvent être effectués dans un laboratoire hospitalier ou peuvent être offerts comme service commercial, dans le cadre duquel l'échantillon est expédié vers un site central, souvent à l'étranger.

Statut réglementaire. Les panels NGS sont disponibles comme kits de réactifs qui sont aujourd'hui majoritairement commercialisés à des fins de recherche (RUO). Actuellement, aucun des tests de panel de gène NGS en oncologie n'a obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. Tous les kits sont basés sur l'amplification par PCR des gènes d'intérêt ou leurs régions « hotspots » la notice des produits indiquent que ces kits peuvent être utilisés à partir de matériel FFPE, une affirmation qui doit encore être validée.

Taille du panel. Quatre niveaux de pertinence clinique des altérations génétiques existent :

- Niveau 1: mutations 'actionnable' (permettant une action thérapeutique) largement acceptées et présentant une utilité clinique démontrée.
- Niveau 2: altération en cours de validation dans des essais cliniques de phase 2/3.
- Niveau 3: altération connue, mais dont la portée clinique est inconnue.
- Niveau 4: altération nouvellement identifiée.

Les oncologues cliniques ont tendance à favoriser des panels de gènes limités (limités à des mutations 'actionnables' ou des panels de gènes de taille intermédiaire (y compris également des mutations non 'actionnables' récurrentes ou pronostiques). Les centres avec un environnement d'essai clinique et académique solide peuvent opter pour une approche de panel de gènes plus larges, y compris de niveau 2. Pour les essais cliniques de traitement ciblé, de nombreuses firmes pharmaceutiques ne recruteront que des centres dont la tumeur des patients a été testée avec un test de panel NGS (suffisamment large). Cela accélère et facilite l'identification de patients éligibles. De plus, les coûts et le temps du testing centralisé de diagnostic compagnon seront réduits. Cet avantage stratégique doit être considéré dans un environnement de recherche hautement concurrentiel avec des implications économiques et en termes de recherches considérables pour les plus grands hôpitaux concernés et leur personnel. Il importe de remarquer que cette utilisation en recherche clinique reste encore aujourd'hui la principale utilisation des tests de panel NGS.

Panel commercial ou sur mesure. Les arguments en faveur des panels standard commerciaux, par rapport aux panels « homemade », sont leur disponibilité immédiate, leur optimisation préalable (par exemple en ce qui concerne une couverture plus uniforme) et leur communauté d'utilisateurs plus large. Cependant, des kits de diagnostic in vitro (IVD) commerciaux exigent également une validation suffisante par le laboratoire qui souhaite les utiliser. Le coût des panels commerciaux est inférieur à celui des panels sur mesure par les mêmes fabricants, ces derniers panels n'étant testés qu'*in silico*.

Alors que les panels commercialisés par Illumina et Ion Torrent/Life Technologies sont spécifiquement conçus pour leurs propres plateformes de séquençage, les fabricants indépendants Agilent et Multiplicom fournissent des kits adaptés à chacune des plateformes. Enfin, la correspondance entre le panel de gènes et les besoins locaux peut être sous-optimale.

Panels pour les tumeurs solides et les malignités hématologiques. Les panels de gènes commerciaux pour les tumeurs solides se chevauchent de manière extensive et couvrent plusieurs gènes pertinents pour les tumeurs du poumon, colorectales, du sein, de la thyroïde, du cerveau, les mélanomes, les tumeurs stromales gastro-intestinales et les tumeurs gynécologiques. De nombreux laboratoires optent pour un seul panel ou pour un petit nombre de panels pour les tumeurs solides. De nombreux échantillons hématologiques sont directement traités sans fixation. C'est la raison pour laquelle les artéfacts liés au FFPE dans les malignités hématologiques posent moins problème. Par ailleurs, le spectre des mutations dans le cadre des malignités hématologiques est large, et distinct du spectre des tumeurs solides. De plus, il n'est pas toujours couvert par les panels disponibles dans le commerce. Par exemple, il n'existe encore aucun panel commercial pour les néoplasies lymphoïdes. Les panels sur mesure exigent davantage de validation complète avant de pouvoir être utilisés en clinique.

Besoin en normes internationales. Pour l'instant, il n'existe aucun set minimum généralement reconnu de gènes ou de régions d'ADN qui devraient être testés pour un type de tumeur spécifique, autres que les quelques altérations génétiques « actionnables » reprises dans les recommandations de bonne pratique et exigées pour le remboursement de thérapies ciblées. Un effort important à cet égard, « The Cancer Genomics Resource List 2014 », a été publié récemment par Zutter M. et al. (2014)



pour le Collège des pathologistes américains. Un tableau des panels NGS utilisés en Belgique aujourd'hui et leur chevauchement est disponible dans l'annexe du rapport.

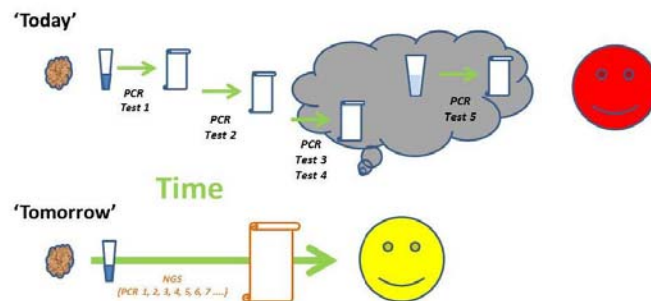
Différents panels de divers fournisseurs ou sur mesure, testés sur différentes plates-formes, peuvent présenter des régions séquencées qui ne se chevauchent qu'en partie. Ce n'est pas acceptable dans la perspective de bonnes pratiques cliniques et exige plus de standardisation afin d'éviter l'obtention de résultats différents pour un même patient en cas d'analyses dans différents laboratoires.

Nous avons besoin d'un Comité National multidisciplinaire (s'insérant de préférence dans un consortium international) qui mette régulièrement à jour les marqueurs pertinents sur le plan clinique en oncologie et interagisse avec les autorités nationales fédérales et les institutions de remboursement.

2.3. Avantages des tests de panel de gènes par NGS pour le laboratoire

Figure 1 – Avantages et désavantages du NGS

NGS: Added value to current molecular diagnostics



Advantages:

- *Less* material for *more* info
- Info at the DNA sequence level (*precision* higher)
- Parallel analysis, *faster* conclusive results

Disadvantages:

- *New* paradigm (privacy, legal, ethical aspects)
- Major primary *investment*
- *Complex* interpretation
- Does *not substitute* for all molecular testing (e.g. translocations)

L'analyse conventionnelle « gène par gène », par PCR, séquençage Sanger, pyroséquençage, etc., exige beaucoup de temps, une quantité plutôt importante d'ADN, de longs délais d'exécution (turnaround time, TAT) (notamment si une suite de tests est utilisée), et se révèle onéreuse en raison de l'utilisation de réactifs, d'équipements, de personnel, de la validation et du contrôle de qualité. Ces problèmes deviennent sans cesse plus importants à mesure que de plus en plus d'analyses de gènes uniques sont mises en œuvre (Figure 1).

L'introduction d'une analyse NGS ciblée peut en partie résoudre ces problèmes, puisqu'il s'agit d'un test unique, multiplexe, analysant un large panel de gènes (ou de régions) en une seule fois, et n'exigeant qu'une quantité limitée d'ADN. Comme de nombreux tests de panels de gènes différents peuvent être consolidés sur une plate-forme NGS, un processus unique peut remplacer de nombreux tests uniques, ce qui permet de réduire les temps d'exécution et de manipulation. Par ailleurs, le panel peut être conçu de telle manière que les gènes potentiellement pertinents soient déjà inclus dans le panel, réduisant ainsi la nécessité de procéder à une validation ultérieure et à consentir des coûts de mises en œuvre supplémentaires.

Cependant, les tests de panel de gènes par NGS ne peuvent pas remplacer tous les tests moléculaires actuels.

En revanche, à long terme, l'on peut s'attendre à ce que les tumeurs (tant solides qu'hématologiques) soient profilées à la fois au niveau de l'ADN et de l'ARN, soit dans une seule analyse soit dans deux analyses NGS séparées, ainsi que pour les variations du nombre de copies, l'état de méthylation, etc. De plus, l'analyse de plusieurs biopsies liquides ou de tissus, de manière séquentielle au cours du traitement (et non exclusivement au moment du diagnostic), pourrait être indiquée à l'avenir, du moins pour certains patients. Ces questions sortent du cadre du présent rapport, mais pourraient être prises en compte au moment de décider des modalités et du degré de flexibilité de la stratégie de remboursement.



2.4. Points d'attention

Une augmentation de l'utilisation de thérapies ciblées off-label (hors notice) a déjà pu être observée dans le cadre de soins de routine lorsque les tests de panel de gènes par NGS a identifié une mutation dans un gène qui n'aurait autrement pas été mis en cause. Cependant, tout effet potentiel sur la santé ou tout impact budgétaire possible d'une augmentation d'une telle utilisation ne sont pas suffisamment documentés.

Alors que les mutations somatiques qui caractérisent une tumeur n'ont pas de caractère héréditaire direct, il en va autrement des mutations de la lignée germinale qui peuvent être découvertes par accident si le gène spécifique fait partie du panel. La gestion des **résultats accidentels liés à la lignée germinale** doit être définie, en particulier avec de grands panels. Dans un avenir proche, les mutations somatiques BRCA1- et 2 devront être incluses dans les panels de gènes de la pratique quotidienne, étant donné que ce marqueur guidera la sélection du traitement du cancer sévère de l'ovaire de haut grade. Une consultation génétique pré-test des patientes souffrant d'un cancer de l'ovaire semble dès lors nécessaire lorsqu'un tel panel est proposé. Si ce principe devenait une pratique standard pour des types de cancer plus courants, il imposerait une logistique qui sort toutefois de la portée du présent rapport.

2.5. Réglementations, assurance qualité et formation

Contrairement à la FDA qui exige la démonstration de la sécurité et de l'efficacité des dispositifs (y compris des dispositifs *in vitro*), la procédure de la marque CE (conformité européenne) exige l'évaluation pré-commercialisation de la sécurité et de la « performance » de tout dispositif. Le terme « performance » n'est toutefois pas défini. La déclaration d'utilisation visée et les caractéristiques de performances sont souvent uniquement exprimées en des termes analytiques. Quelques panels NGS pour la détection de mutations d'ADN héréditaires (non somatiques) ont obtenu l'approbation de la FDA. Chaque étape du processus a été soumise à un niveau de validation qui dépasse très largement les exigences à remplir pour obtenir une marque CE.

Pour les laboratoires médicaux belges de pathologie et de biologie clinique, la participation à des **programmes d'évaluation de la qualité externe (EQA)** organisés par l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP) est obligatoire pour obtenir le remboursement des tests de routine tel qu'il est spécifié dans la nomenclature belge.

De plus, l'**accréditation ISO 15189**, délivrée par BELAC, est obligatoire pour obtenir un remboursement des tests effectués par des techniques de biologie moléculaire, tel que décrit à l'article 33bis de la nomenclature belge. Des recommandations de bonne pratique sont nécessaires pour orienter et standardiser davantage le processus d'accréditation pour les tests de panel gènes par NGS. La participation au programme EQA nécessaire dans le contexte de l'accréditation ISO 15189 ne fait actuellement l'objet d'aucun contrôle et n'est pas non plus standardisée par l'ISP. Les laboratoires peuvent décider eux-mêmes quel(s) programme(s) EQA convien(nen)t à leurs besoins. Selon l'expérience des experts, certains programmes EQA présentent plus de difficultés que d'autres.

L'un des objectifs de l'EQA est la comparaison entre les laboratoires belges. Par conséquent, il se peut qu'il soit nécessaire de rationaliser la sélection, le contrôle et le rapport d'un programme EQA approprié et commun d'une manière transparente par l'ISP et BELAC.

Il importe de remarquer qu'à ce jour aucun programme EQA spécifique pour les panels NGS n'a été mis en œuvre pour l'oncologie et l'hémo-oncologie. Cependant, tous les résultats EQA pour les tests en immunohistochimie (IHC) et moléculaires utilisés comme diagnostic compagnon pour un traitement ciblé sont pertinents, puisque ces données indiquent la précision du test dans une utilisation de routine (versus essai de phase 3 en laboratoire central).

Comme un grand nombre de professionnels de santé ont été formés avant l'introduction du diagnostic moléculaire en soins de routine en oncologie, il existe dans ce domaine un besoin plus général de **formation**. Les soins des patients liés au génome, notamment lors de l'utilisation de plus larges panels de gènes, nécessitent une approche multidisciplinaire, avec la création de « conseils consultatifs moléculaires » ou de « conseils de séquençage moléculaire » comprenant des experts cliniciens, des pathologistes moléculaires ou des biologistes cliniciens chaque fois qu'il s'agit du test d'une tumeur solide et/ou hématologique, et de scientifiques, de spécialistes de l'éthique et de bio-informaticiens s'il y a lieu.



3. ASPECTS ÉCONOMIQUES

3.1. Impact de la précision du test sur le rapport coût-efficacité

Nous avons étudié l'impact des modifications de précision du test (en d'autres termes la spécificité et la sensibilité diagnostiques) sur la valeur économique des combinaisons test-intervention. Les tests utilisés en routine clinique sont supposés pouvoir être moins précis que les tests centralisés des essais de confirmation utilisés pour évaluer le rapport coût-efficacité du médicament pendant la procédure de remboursement. Un grand nombre de pays de l'UE, dont la Belgique, ne disposent toujours pas d'un examen intégré du remboursement du médicament et du diagnostic compagnon, en dépit de la recommandation formulée dans le rapport KCE n°20 de 2006. Les premières avancées au niveau de l'INAMI pour inclure des informations sur les marqueurs prédictifs des médicaments ciblés dans le dossier de remboursement du médicament, ont été réalisées récemment.

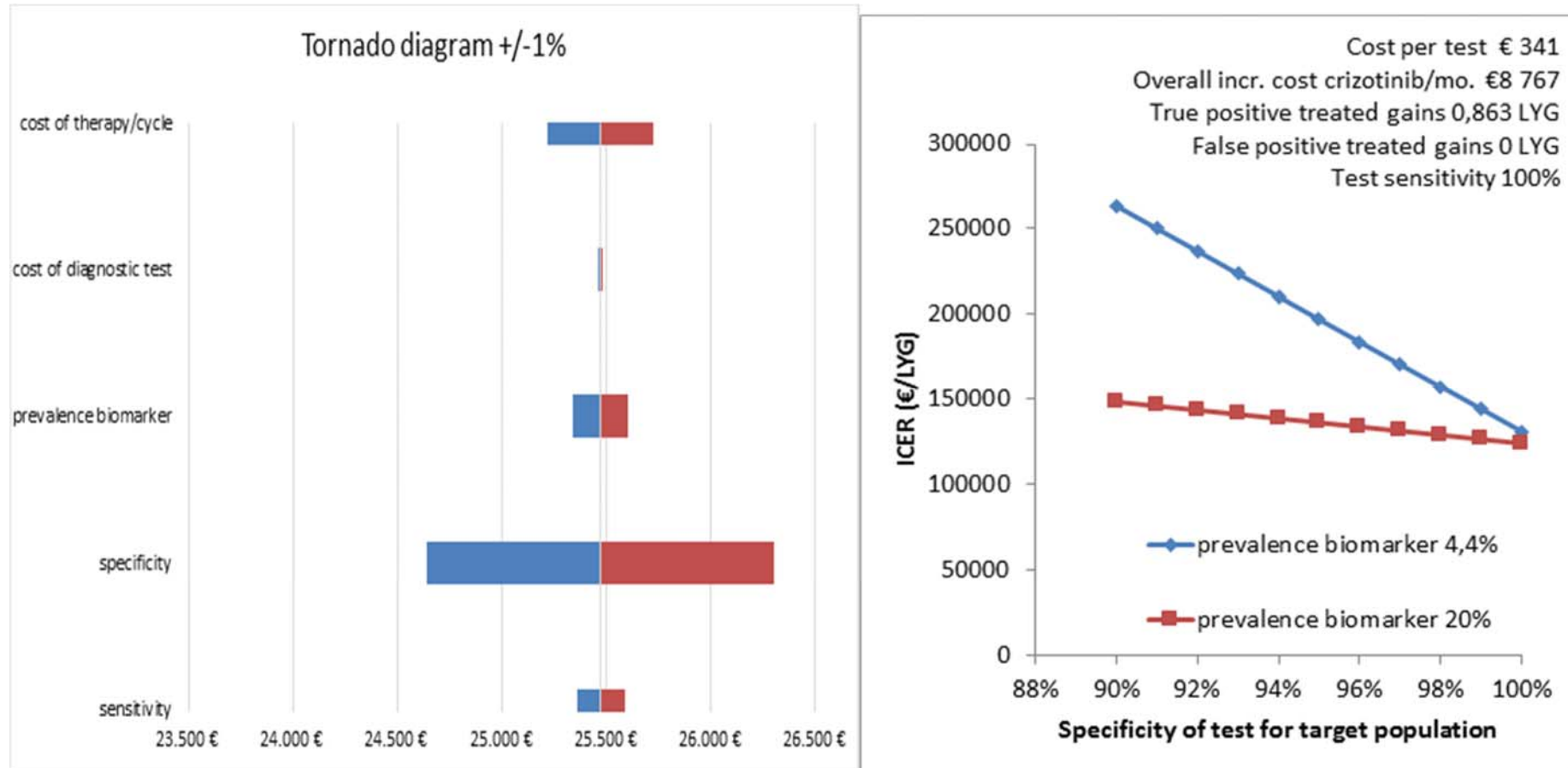
Une recherche systématique de la littérature a été réalisée, mais nous n'avons pu identifier que quelques rapports relatifs à ce sujet. Nous avons adapté les exemples publiés pour la situation belge relative au trastuzumab aux stades précoces du cancer du sein (HER2-positif) et du crizotinib dans le cancer du poumon non à petites cellules avec réarrangement du gène ALK. Les méthodes sont détaillées dans le rapport intégral.

Le diagramme « Tornado » (figure2a) illustre un changement de 1% des paramètres d'entrée si le trastuzumab est administré à tous les cas de cancer du sein IHC2+/3+ de stade précoce. Dans cette situation, tant la spécificité que la sensibilité du test peuvent encore être améliorées. La figure illustre que le maintien d'une spécificité élevée du test dans des soins de routine est crucial pour le rapport coût-efficacité du traitement ciblé, bien plus que le coût du test, voire le prix du médicament. Ce résultat est important dans la mesure où, dans la plupart des évaluations, seuls les coûts du test et du médicament sont étudiés et discutés. Une spécificité vraiment très élevée du test est même plus importante si la voie cible n'est présente que dans un sous-ensemble mineur des échantillons comme c'est le cas pour le réarrangement du gène ALK observée dans seulement 4,4% des cancers du poumon non à petites cellules (figure 2b).

De rares cas de faux positifs ont été rapportés pour les mutations actionnables pour les tests de panel de gènes par NGS. Ils sont davantage susceptibles de se présenter si les panels sont grands, si la couverture et le nombre de reads sont faibles, et si la qualité de l'ADN est faible, comme on peut le voir après la fixation et le stockage. Le problème des tests multiples doit être abordé ; en effet, le fait de tester simultanément des gènes multiples dans les tests de panel augmente la probabilité de résultats faux positifs. Cette augmentation de la probabilité dépend du nombre de tests effectués simultanément et de la probabilité d'obtenir un résultat faux positif par gène. À moins que toutes les altérations de l'ADN actionnables identifiées utilisant le NGS soient d'abord confirmées en utilisant une technique orthogonale, il semble prudent de sélectionner de petits panels si l'on veut minimiser le risque de rapporter des altérations génétiques 'actionnables' faussement positives.



Figures 2a et 2b – Spécificité du test et impact sur le rapport coût-efficacité différentiel (ICER)



À gauche : impact des paramètres d'entrée sur l'ICER du trastuzumab dans le cancer du sein de stade précoce ; à droite : impact de la spécificité du test sur l'ICER du crizotinib dans le cancer du poumon non à petites cellules.



3.2. Codes de facturation et besoins SNG pour la Belgique

Le Registre Belge du Cancer a analysé les tests de caractérisation du cancer du sein, du côlon, du rectum, du poumon, de la prostate et des malignités hématologiques diagnostiquées en 2010 ou 2011, pour lesquels des tests d'IHC (immunohistochimie) ou des tests moléculaires ont été facturés autour de la date d'incidence. La population d'étude a été sélectionnée dans la base de données du Registre Belge du Cancer et a été couplée aux bases de données administratives groupées de l'assurance maladie fournies par l'Agence Intermutualiste.

Dans l'ensemble, le montant remboursé se scinde en deux parts quasiment égales entre les techniques IHC et moléculaires. Le cancer du sein représente la moitié et les malignités hématologiques le quart de ces dépenses diagnostiques, suivis par le cancer du poumon et le cancer colorectal. La facturation d'altérations somatiques de l'ADN utilisant l'article 33 de la nomenclature avec des honoraires plus élevés s'est poursuivie en 2010-2011 dans certains centres génétiques.

Par ailleurs, l'évolution du volume de test et des dépenses a été examinée pour les tests liés à l'oncologie à l'article 33bis. Ces codes ont été créés dans la nomenclature des prestations remboursées pour permettre aux laboratoires autres que les centres de génétique humaine de facturer des tests moléculaires sur l'ADN humain.

Dans certains cas, l'augmentation considérable du volume de tests ne peut s'expliquer par des besoins médicaux. Contrairement à toutes les recommandations de bonne pratique existantes, tant les tests IHC que les tests ISH sont effectués pour presque tous les cas de cancer du sein en Belgique. Si l'ISH était effectuée dans les 38,3% des échantillons avec IHC 1+/2+/3+ et était remboursée à hauteur de 130 euros comme c'est le cas en France, le budget annuel diminuerait de plus de 3,3 millions d'euros à moins d'un million d'euros. L'ISH est remboursée à hauteur de 340 euros en Belgique. Ce point mérite d'être examiné plus avant comme c'est aussi le cas du grand volume de tests de réarrangement des cellules T ou immunoglobulines (1,2 million d'euros).

Le budget actuellement consacré aux tests moléculaires qui peuvent être effectués avec les tests de panel de gènes par NGS s'élève à quelque 2,5 millions d'euros pour les tumeurs solides et à 2 millions d'euros pour l'hémato-oncologie.

Les codes de facturation de l'article 33bis ne peuvent pas suivre le rythme des changements intervenant dans le domaine de l'oncologie/hématologie. Le budget actuellement disponible à l'article 33bis pour les tests qui peuvent être exécutés en utilisant un panel de gènes par NGS est supérieur à 4,5 millions d'euros. Deux millions supplémentaires peuvent, par exemple, être mis à disposition si les tarifs IHC et in situ hybridation (ISH) pour HER2 sont alignés sur les prix pratiqués en France et si le test ISH n'est plus utilisé pour confirmer les échantillons IHC HER2 négatifs.

Sur la base des calculs pour la France, le nombre annuel de tests de panel de gènes par NGS en Belgique est estimé entre 7 000 et 10 000, remplaçant ainsi un grand nombre de techniques actuelles. Le coût d'un test de panel de gènes par NGS limité aux altérations de l'ADN d'utilité clinique directe varie en fonction de la plates-forme et du volume de test annuel. Un remboursement global de 250 à 400 euros devrait couvrir tous les coûts à condition que 1 000 échantillons soient testés par an, permettant ainsi l'obtention des résultats des tests dans un délai (TAT) raisonnable de 10 jours (ouvrables) maximum.

Les détails de microcosting (non contrôlés) fournis par cinq laboratoires belges correspondent aux calculs des coûts effectués dans des centres canadiens et britanniques. Au Canada, un laboratoire effectuant un panel de 38 gènes sur 1 000 échantillons par an sur une plate-forme Illumina, a calculé un coût, hors frais de validation, de 413 dollars canadiens, soit 290 euros. Le laboratoire britannique a effectué le calcul pour un panel de 50 gènes testé sur plus de 1 000 échantillons par an sur une plate-forme Ion Torrent et est arrivé à un coût, avec une validation très approfondie, de 339 livres sterling, soit 410 euros.

Sept à dix centres en Belgique pourraient donc fournir tous les tests de panel de gènes par NGS nécessaires pour un budget annuel de 2 à 4 millions d'euros. Ceci pourrait être réalisé sans la moindre augmentation du budget dépensé au titre de l'article 33bis.



4. INTRODUIRE DES TESTS DE PANEL DE GÈNES PAR NGS

L'oncologie est un domaine en évolution rapide. Dans ce cadre, l'assurance maladie doit gérer efficacement les nouveaux marqueurs, technologies et algorithmes de test. Ces marqueurs constituent une partie essentielle de la caractérisation des tumeurs rapportées au registre du cancer. L'enregistrement standard et automatisé des résultats de tests devrait devenir une pratique de routine et peut être réalisé s'il devient une condition pour le remboursement du test (voir tableau ci-dessous).

En raison de l'évolution rapide des technologies et marqueurs pertinents sur le plan clinique, les codes et tarifs actuels de remboursement sont rapidement dépassés. Les codes génériques n'offrent pas non plus la transparence nécessaire pour documenter les évolutions d'un marqueur spécifique dans le temps.

Tableau 1 – Système proposé pour l'enregistrement et la facturation des marqueurs pour la caractérisation des malignités pendant le bilan diagnostique

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

Nous proposons donc un système comme illustré dans le Tableau 1, de financement de marqueurs IHC sélectionnés et de tous les marqueurs moléculaires pertinents pour la caractérisation des tumeurs pendant le bilan diagnostique. Une des étapes consiste en l'enregistrement obligatoire au registre du cancer comme condition de facturation de chaque test. Il convient aussi de prévoir la facturation de tests dans le cas où aucune tumeur n'est confirmée.

Dans ce concept, le pathologiste, le biologiste clinique ou le généticien de l'hôpital où le patient est examiné et diagnostiqué (le centre d'oncologie du tableau ci-dessus) est responsable de la demande de tests au laboratoire de l'hôpital en question ou de l'envoi de l'échantillon à un laboratoire externe. Ce laboratoire externe enverra la facture à l'hôpital demandeur, comme c'est actuellement le cas pour les tests de biologie clinique (article 24). De cette manière, il est possible d'éviter que les tests soient effectués (et facturés) plusieurs fois par différents laboratoires.

Comme nous l'avons déjà recommandé dans le rapport n°20 KCE, les laboratoires qui procèdent à des tests moléculaires à des fins d'oncologie devraient offrir l'ensemble du panel pour une tumeur donnée. Des conventions de service (SLA) entre laboratoires pourraient faciliter la sous-traitance.

Le système de financement devrait compenser la collecte, le stockage et (si nécessaire) l'envoi de l'échantillon ainsi que l'utilisation d'algorithmes de test appropriés. Par conséquent, nous proposons de prévoir une somme forfaitaire pour le pathologiste/biologiste clinique/généticien qui prépare/voie l'échantillon et d'autres honoraires pour la sélection des cellules tumorales en vue de l'analyse et l'interprétation des tests (IHC, ISH, cytogénétique, PCR, NGS...) pendant l'évaluation diagnostique d'un nouveau cancer. En plus de cette somme forfaitaire, un montant devrait être payé pour chaque test effectué. Afin de stimuler l'utilisation de l'algorithme de diagnostic le plus coût-efficace et d'éviter toute utilisation excessive des tests, le montant payé par test devrait couvrir les frais réels, sans les dépasser, et ce montant devrait être réévalué sur une base régulière à mesure que les plates-formes technologiques évoluent.



■ RECOMMANDATIONS^a

A l'attention de l'INAMI, du Registre du Cancer, de l'ISP, de BELAC, des prestataires de soins concernés et de leurs associations scientifiques :

- Les panels de gènes NGS sont une solution alternative, à la fois valable et neutre en termes budgétaires, aux actuels tests séquentiels en oncologie et hématologie, à condition que la qualité des tests soit assurée et que l'exécution des tests soit centralisée de manière appropriée.
- Etant donné que la sensibilité et surtout la spécificité des tests diagnostiques compagnons ont un impact important sur le rapport coût-efficacité différentiel (ICER) du traitement ciblé, ces tests devraient être évalués en même temps que les traitements ciblés correspondants, lors des décisions de remboursement de ces traitements. Les sensibilité et spécificité cliniques démontrées du diagnostic compagnon approuvé devraient être identiques ou nettement similaires à celles des tests utilisés dans les essais cliniques démontrant l'efficacité du médicament.
- Les médicaments ciblés ne devraient être remboursés que si le test diagnostique compagnon a été approuvé dans cette indication et a été réalisé dans un laboratoire ayant passé l'évaluation de la qualité externe (EQA) annuelle organisée par l'ISP pour ce test.
- Une meilleure standardisation du processus d'accréditation ISO 15 189 par BELAC est recommandée dans ce domaine, sur base de lignes directrices spécifiques aux tests (y compris en matière de bioinformatique) et devrait être intégrée à part entière avec l'EQA organisée par l'ISP. Une formation des auditeurs techniques est recommandée.
- Les commissions concernées à l'INAMI devraient être appuyées par un comité multidisciplinaire d'experts indépendant (s'insérant de préférence dans un consortium international) lors de l'évaluation des tests remboursables en immunohistochimie ou en biologie moléculaire sur le plan :
 - de l'actionnabilité (utilité dans la prise de décision clinique, y compris les seuils de fraction allélique de variants) ;
 - du niveau de preuve, en ce compris en matière d'utilisation 'off-label' (hors notice), mais ciblée ;
 - des spécifications pour l'équivalence du test ;
 - la nécessité de conseils pré-test ;
 - les temps d'exécution ;
 - le format adéquat du rapportage des résultats.

^a Le KCE reste seul responsable des recommandations.



- L'évaluation de l'efficacité et du rapport coût-efficacité restent essentiels dans la prise de décisions de remboursement. Le tarif de remboursement des marqueurs facturables pourrait être lié au niveau de complexité du test, mais il faudrait aussi explorer d'autres modalités de financement plus globales, englobant tant les tests diagnostiques que la décision du choix du traitement ciblé, et avec une attention particulière pour l'enregistrement adéquat des données pertinentes.
- Les résultats de ces marqueurs (immunohistochimie spécifique ou tests moléculaires) devraient pouvoir être enregistrés de manière automatique et dans un format standard au niveau du Registre du Cancer, en collaboration avec l'initiative Healthdata.be. Cet enregistrement devrait être une condition de remboursement de ces tests.
- Une formation en diagnostic moléculaire (dont le NGS) des professionnels de santé concernés est vivement recommandée aussi bien pendant la spécialisation que lors de séances de formation continue tout au long de la carrière professionnelle.

Calendrier des recherches :

- Elaborer des recommandations de bonne pratique spécifiques par type de cancer pour les analyses moléculaires ou immunohistochimiques de tissus tumoraux (depuis l'échantillonnage jusqu'au rapportage des résultats).
- Elaborer des recommandations de bonne pratique pour l'utilisation off-label (hors notice), mais ciblée, des médicaments ciblés.
- Elaborer des recommandations de bonne pratique pour les conseils pré-test, les tests et le rapportage sur les mutations héréditaires découvertes dans le contexte des panels de mutations somatiques NGS en oncologie et en hémato-oncologie.



COLOPHON

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



- Validateurs externes : Sandrine Baffert (Institut Curie Paris, France), Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven), Leon Van Kempen (McGill University, Montréal, Canada)
- Remerciements : Nous souhaitons remercier Andrée Mangin (KCE) et Marie-Joëlle Robberechts (Centre du Cancer – Kankercentrum; ISP–WIV) pour le soutien administratif. Nous souhaitons remercier les laboratoires codés, localisés en Belgique, au Royaume-Uni et Canada pour avoir partagé leurs estimations de coûts détaillées sur le panel NGS. Nous voudrions exprimer notre reconnaissance aux représentants des entreprises Illumina, Life Technologies/Ion Torrent, Multiplicom et Biocartis pour avoir transmis des informations sur les technologies et les produits, qui se sont révélées pertinentes pour ce rapport.
- Autres intérêts déclarés : Membres d'un groupe de stakeholders sur lequel les résultats du rapport pourraient avoir une incidence : Pierre Heimann, Hélène Antoine-Poirel (Centre de Génétique Humaine, UCL Saint-Luc), Vincent Bours (Laboratoire de diagnostic CHU Liège), Catherine Sibille (Institut Jules Bordet, anatomopathologie), Friedel Nollet (Molecular Diagnostics.be vzw), Frederic Lambert (CHU Liège, génétique moléculaire)
- Titulaire de droits de propriété intellectuelle (brevet, promoteur d'un produit, copyrights, marques déposées, etc.): Catherine Sibille (certificat d'inventeur « diagnostic application immunogenetics »), Marc Van den Bulcke (brevet pour la Détection d'événement de plantes transgéniques)
- Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal (« principal investigator ») ou de chercheur : Hélène Antoine-Poirel (participation aux études SNG), Els Dequeker (promoteur PhD étude longitudinale sur le contrôle qualité des biomarqueurs en oncologie), Catherine Sibille (projet Télévie), Frédéric Lambert (« *Corrélation génotypage des tumeurs colorectales et données d'imagerie médicale / PET-CT* » – étude locale au CHU de Liège), Leon Van Kempen (mise en oeuvre d'un panel de gènes orienté sur la pratique clinique au Molecular Pathology Centre du Jewish General Hospital (Montreal QC))
- Bourse, honoraire ou fonds pour un membre du personnel ou toute autre forme de compensation pour la conduite d'une recherche : Els Dequeker (crédit recherche scientifique KULeuven et industrie pharmaceutique), Catherine Sibille (bourse de recherche de master, étudiant en médecine), Els Goetghebeur (contrat ISP), Lieven Clement (ZAP UGent)
- Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Harlinde De Schutter (Conseiller médical Oncology à Amgen jusqu'au 1^{er} mars 2013), Els Goetghebeur (ZAP UGent), Lieven Clement (ZAP UGent)
- Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Els Dequeker (ECP, ESMP, ESHG), Frédéric Lambert (porte-parole de plusieurs entreprises pharmaceutiques), Brigitte Maes (Pfizer, Novartis)
- Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : J Geneviève Haucotte (INAMI), Pierre Heimann (Érasme, ULB), Els Dequeker (responsable du groupe de recherche du département, contrôle de qualité biomédicale, KULeuven), Kristof Cokelaere (Commission d'anatomie pathologique), Christel



Van Campenhout (ISP reconnaissances et qualité des laboratoires médicaux), Catherine Sibille (responsable Biologie anatomopathologique moléculaire et responsable de plate-forme SNG reconnue par l'Institut Jules Bordet), Vassilis Golfopoulos (Vice-directeur médical EORTC), Frédéric Lambert (chef du laboratoire de traitement ciblé/personnalisé), Els Goetghebeur (président du *Centrum voor Statistiek*, Université de Gand), Leon Van Kempen (responsable du fonctionnement et financement du Molecular Pathology Centre)

Layout :

Ine Verhulst

Disclaimer:

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Enfin, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

19 mars 2015

Domaine :

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH :

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

Classification NLM :

QZ.50 (Molecular Pathology)

Langue :

français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépôt légal :

D/2015/10.273/24

Copyright:

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.





Comment citer ce rapport ?

Van den Bulcke M, San Miguel L, Salgado R, De Quecker E, De Schutter H, Waeytens A, Van Den Berghe P, Tejpar S, Van Houdt J, Van Laere S, Maes B, Hulstaert F. Tests de Panels de gènes par Next Generation Sequencing pour un traitement ciblé en oncologie et en héματο-oncologie – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2015. KCE Reports 240Bs. D/2015/10.273/24.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.