

CONVENTION EN APPLICATION DE L'ART. 56, §1^{ER} EN VUE DU FINANCEMENT D'UNE ÉTUDE PILOTE RELATIVE À L'INTRODUCTION CONTRÔLÉE DU NEXT GENERATION SEQUENCING DANS LE DIAGNOSTIC DE ROUTINE EN ONCOLOGIE ET HÉMATO-ONCOLOGIE.

La convention est conclue entre d'une part:

Le responsable administratif du Réseau

- Rue et numéro : xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
- Code postal - Commune : xxxxxxxxxxxx

Représenté par nom, titre

- Nom personne de contact
 - Nom, titre
 - Numéro de téléphone : numéro
 - Adresse E-mail : e-mail

Dénommé ci-après **première partie**

Et d'autre part, :

L'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI),

Avenue de Tervueren 211 - 1150 Bruxelles

représenté par le **Dr.XXXX**, Directeur général

- Nom des personnes de contact :
 - Suivi du contenu
Waltruda Van Doren
 - Numéro de téléphone : 02/7397810
 - Adresse E-mail: waltruda.vandoren@riziv.fgov.be
 - Suivi administratif
Nathalie Laus
 - Numéro de téléphone : 02/7397678
 - Adresse E-mail : OVCO@riziv.fgov.be

Dénommé ci-après **deuxième partie** ou **INAMI**.

Objet de la convention :

L'introduction du 'Next Generation Sequencing' (NGS) ciblé, une approche innovante dans le diagnostic moléculaire en oncologie et hémato-oncologie, requiert une phase préparatoire approfondie tant sur le terrain qu'au niveau stratégique.

Nous souhaitons ne développer la réalisation de ces tests complexes que dans un nombre limité de laboratoires médicaux en vue de préserver la qualité élevée des analyses garantie par une accréditation délivrée par Belac et un programme de qualité externe du WIV-ISP. Nous souhaitons d'une part, anticiper la demande croissante de ces tests, attendue dans un avenir proche au sein du monde médical, et d'autre part garantir l'accès à cette nouvelle technologie dans un cadre médical où des formations sont organisées.

Dans l'avenir, il serait souhaitable que cette technologie soit concentrée dans un nombre restreint de centres appliquant des technologies 'omics'. De tels centres de référence constitueraient chacun, une plate-forme de connaissances techniques et cliniques au sein de laquelle principalement, la biologie clinique, l'anatomopathologie et la génétique concluraient des accords mutuels et seraient intégrées comme partenaires équivalents. La qualité des tests, l'expérience acquise et le rapport coût-efficacité seraient ainsi maximisés au profit du patient.

L'étude pilote permettra de définir la meilleure manière de relever ce nouveau défi dans les soins de santé en Belgique.

Les étapes et les éléments jugés nécessaires pour arriver à une intégration 'evidence-based' optimale de la nouvelle technologie dans le secteur de soins de santé belges ont été élaborés à la demande de la Cellule stratégique de la Ministre de la Santé publique, par le Centre du Cancer du WIV-ISP dans le Roadbook de la Médecine personnalisée¹, issu d'un accord contractuel entre différents services du WIV-ISP, du SPF-SPSCAE et de l'INAMI. Un certain nombre d'étapes préliminaires indispensables ont déjà été accomplies avec, entre autres, le développement de guidelines techniques et de critères pour l'utilisation du NGS, la mise en place d'un benchmark, l'enregistrement des données NGS, l'organisation de formations.... La présente convention prévoit à présent, une étude pilote permettant une introduction contrôlée du NGS dans le diagnostic de routine clinique, pendant une période de transition de plusieurs années. L'objet de la présente convention a pour objectif d'assurer une exécution qualitativement optimale du NGS (du moment du prélèvement jusqu'au rapport final) par la création de réseaux NGS, par la recherche d'une sélection de patients optimale pour lesquels la technique est une plus-value sur le plan du rapport coût-efficacité, par l'examen approfondi du

¹ Roadbook 'Gepersonaliseerde Geneeskunde' Introductie van Next-Generation-Sequencing in routine diagnostiek in oncologie en hemato-oncologie. WIV-Kankercentrum | Datum 2015 | Brussel, België. Editor: Dr Johan Peeters
URL: <http://www.e-cancer.be/publications/Documents/Roadbook%20PersMed%20NGS%20NL.pdf>

budget dans un contexte contrôlé et, pour finir, par le rassemblement des connaissances. Conformément aux recommandations du 'Roadbook', le remboursement du test NGS impliquera un devoir d'enregistrement. En outre, la présente convention s'appuiera sur des directives actualisées ainsi que sur des recommandations émanant de la Commission Médecine personnalisée (ComPerMed).

A la fin de l'étude pilote, l'utilisation des tests NGS sera évaluée sur son utilité dans le diagnostic moléculaire en (hémato-)oncologie, sur la manière d'intégrer cette nouvelle technique en optimisant le rapport coût-efficacité dans la nomenclature existante et sur le système d'enregistrement de données moléculaires.

Les parties conviennent de ce qui suit :

Article 1er. Les tests NGS que les laboratoires appliqueront au sein des réseaux dans le cadre de la présente convention :

La Commission Médecine personnalisée (ComPerMed), Conseil consultatif permettant de définir les utilités cliniques en (hémato-)oncologie, a dressé deux listes de biomarqueurs à utilité clinique prouvée, pour d'une part, les tumeurs solides les plus fréquentes, et pour d'autre part, différentes tumeurs hématologiques.

Ces deux listes mentionnent les indications pour lesquelles un test NGS peut être remboursé si les marqueurs définis ont été testés. Ces listes sont reprises dans l'annexe 2 pour les tumeurs solides et dans l'annexe 3 pour les tumeurs hématologiques.

Un test NGS ne peut être remboursé qu'une seule fois par phase d'investigation diagnostique par diagnostic initial. Une rechute après la première année de suivi est assimilée à une nouvelle phase d'investigation diagnostique.

Article 2. Enregistrement obligatoire de données :

L'enregistrement du test NGS et ainsi que de son résultat est une condition de remboursement. Afin de permettre un enregistrement simple et complet, un outil d'enregistrement a été développé suivant le principe "only once" auprès de HealthData. Pour chaque enregistrement, un code d'identification (ID) unique est créé et transmis à celui qui a introduit les données. Cet ID unique doit être mentionné sur la demande de

remboursement. Les modalités de l'enregistrement sont spécifiées dans l'article 6 de cette présente convention.

Article 3. L'intervention financière de l'INAMI dans cette convention :

Le remboursement du NGS est financé en première instance par une compensation du budget des articles 33bis et 33ter étant donné qu'un test NGS remplace une combinaison de tests moléculaires simples. Comme il s'agit ici d'un budget pour l'utilisation d'un test en routine, la présente convention spécifie les utilités cliniques et les tests susceptibles d'être remplacés par cette technique. La compensation des articles 33bis et 33ter n'étant pas suffisante pour financer les tests NGS escomptés, un budget supplémentaire de 2 millions EUR est prévu dans le cadre de l'article 56.

La présente convention comporte, à l'intention du Réseau concerné (première partie), un règlement spécial en vue de la rétribution de ces tests complexes, du contrôle de qualité, de l'enregistrement des données, etc ...

Par indication, il a été convenu quelles prestations de l'article 33bis et/ou 33ter de la nomenclature existante des prestations de santé, peuvent être portées en compte.

Ces prestations mentionnées ne peuvent être portées en compte qu'une fois par phase d'investigation diagnostique. (voir article 1 de cette présente convention).

Un montant forfaitaire sera payé à titre de complément. Ce montant forfaitaire est une rétribution qui s'ajoute aux prestations convenues dans la nomenclature en vigueur. Un montant forfaitaire ne peut être payé que si un enregistrement complet des données NGS intégré dans le fichier 'VCF' a été effectué sur la plate-forme de 'Healthdata'. La rétribution pour l'enregistrement des données est compris dans ce complément.

Les rétributions (c.-à-d. les prestations convenues de la nomenclature en vigueur + le complément via l'article 56) sont reprises au tableau de l'annexe 4.

Comme prévue dans la nomenclature une partie personnelle peut être facturée pour les articles 33bis et 33ter. Aucun montant supplémentaire ne peut être facturé au patient.

Lorsque le labo exécutant une analyse NGS pour une indication listée dans les annexes de la présente convention, utilise l'art. 33ter de la nomenclature, celle-ci peut être facturée et remboursée sous réserve de l'enregistrement du test et de son résultat dans la base de données PITTEr.

Lorsque le labo exécutant une analyse NGS pour une indication listée dans les annexes de la présente convention, utilise l'art. 33bis de la nomenclature, celle-ci peut être facturée sans aucun enregistrement.

Le responsable administratif du réseau percevra deux fois par an de la part de la deuxième partie les compléments pour l'ensemble des tests NGS réalisés au sein du réseau. Le responsable administratif du réseau distribuera ces compléments tel que décrit dans la(les) présente convention(s) conclues avec les partenaires.

Note :

Outre le fichier VCF, un rapport du test devra également être transmis à l'avenir à Healthdata. Le contenu du rapport ainsi que les modalités de l'enregistrement seront convenus au préalable avec les parties concernées.

Article 4. Plan de paiement :

L'INAMI (deuxième partie) transmet tous les six mois au Réseau (première partie) la totalité du complément prévu par indication. Ce montant total est fixé suivant les données qui ont été enregistrées au cours de la période concernée, via le module de Healthdata et ce, après validation par le Centre du Cancer. Le montant total sera payé par l'INAMI (deuxième partie), dans le mois qui suit la communication à l'INAMI par le Centre du Cancer du nombre d'enregistrements complets encodés par le réseau concerné.

La première communication par le centre du cancer à l'INAMI est faite au plus tard le 15 juillet pour la période du 1^{er} janvier au 30 juin inclus de l'année civile concernée (année t).

La deuxième communication par le centre du cancer à l'INAMI est effectuée au plus tard le 15 janvier de l'année t + 1 pour la période du 1^{er} juillet au 31 décembre inclus de l'année civile concernée (année t).

Ce plan de paiement prend cours en 2018 et court sur une période de 3 ans. Le dernier paiement sera effectué en 2021.

Les paiements sont effectués par un virement sur le compte courant de la première partie portant les références suivantes :

IBAN : BE.....

BIC :

Article 5. Critères auxquels la première partie doit satisfaire pour participer à l'étude pilote NGS :

Afin de tenir compte du 'turn around time', des critères de qualité du test NGS, de la centralisation et de l'échange d'expertises et de l'optimisation du rapport coût-efficacité, on favorise une structure en réseau. Les réseaux NGS visés sont des réseaux d'expertise dont la plus-value réside dans la collaboration multidisciplinaire, la standardisation (e.a. des méthodes d'analyse, des algorithmes diagnostiques et du rapport) et une réalisation plus performante sur le plan du rapport coût-efficacité de ces tests complexes. Un déploiement optimal d'un tel réseau d'expertise tirera profit de la création d'un organe stratégique consultatif moléculaire qui articulera la vision sur les futurs développements et intégration d'analyses complexes (multimarqueurs, analyses parallèles, DNA, RNA, protéines, métabolites...) au sein du réseau

La première partie est sélectionnée sur la base 1°) du respect des dispositions légales relatives à l'utilisation pour des applications médicales de tests diagnostiques moléculaires pour des mutations somatiques et des tests génétiques, et 2°) d'un score tenant compte du nombre d'hôpitaux dans le réseau et du nombre de patients traités qui entrent en ligne de compte pour un test NGS :

Dispositions légales pour la participation à l'étude pilote NGS

La première partie est éligible pour l'exécution des tests NGS en (hémato-)oncologie si les laboratoires participants sont **agréés comme laboratoires médicaux** au moins dans un des cadres légaux suivants :

- comme laboratoire d'anatomie pathologique (AR du 5 décembre 2011 relatif à l'agrément des laboratoires d'anatomie pathologique)
- comme laboratoire de biologie clinique (AR du 3 décembre 1999 relatif à l'agrément des laboratoires de biologie clinique)
- comme centre de génétique humaine (AR du 14 décembre 1987 fixant les normes auxquelles les centres de génétique humaine doivent répondre)

Toutes les étapes des analyses ont été effectuées conformément aux exigences fixées par le "Service Qualité des laboratoires médicaux" de l'Institut scientifique de la Santé publique (ISP) pour les laboratoires de pathologie (cf. lettre WIV-ISP 'Sous-traitance des analyses ou parties d'analyses' du 18 avril 2016 et la Directive pratique anatomie pathologique, version 1-2014) et

les laboratoires de biologie clinique (cf. lettre WIV-ISP 'Sous-traitance des analyses ou parties d'analyses' du 18 février 2016 et la Directive pratique biologie clinique, version 2-2007) ainsi qu'aux exigences fixées par Belac.

Exigences techniques auxquelles la première partie doit satisfaire pour participer à l'étude pilote NGS

Pour que la première partie soit éligible pour l'exécution des tests NGS, elle doit posséder au sein de sa structure en réseau, au minimum d'un laboratoire ayant :

- 1a) soit une **accréditation ISO 15189 valable** pour des analyses NGS en oncologie ou hémato-oncologie délivrée par Belac (ou équivalent)
- 1b) soit avoir introduit une demande d'accréditation ISO 15189 pour des analyses NGS en oncologie ou hémato-oncologie délivrée par Belac (ou équivalent)
- 1c) soit une accréditation ISO 15189 délivrée par Belac (ou équivalent) pour des analyses NGS dans des applications humaines connexes (p.ex. génétique).

De plus, la première partie doit :

- 2. Avoir **participé à l'étude comparative ('benchmarking')** organisée par le Centre du Cancer et le "Service Qualité des laboratoires médicaux" du WIV-ISP dans le cadre du projet pilote 'NGS en (hémato-)oncologie'.
- 3. posséder une infrastructure ICT permettant de transmettre à la **plate-forme Healthdata** du WIV-ISP les données analytiques et cliniques se rapportant directement au test NGS.
- 4. Respecter les critères de qualité définis par Belac pour les analyses NGS (de l'échantillonnage jusqu'au rapport du test selon le scope) qui doivent être décrits dans des protocoles **de laboratoires validés**.

Structure en réseau et COM2

Définition d'un réseau NGS (dans le cadre de la présente convention) : une organisation dans laquelle les analyses NGS sont concentrées pour un groupe d'hôpitaux ($n \geq 2$ avec PJ distinct), où peuvent être intégrés un ou plusieurs laboratoires disposant ou non de leur propre infrastructure NGS et répondant aux exigences imposées par Belac pour des systèmes de qualité.

² Concertation Oncologique Multidisciplinaire

Lorsqu'un labo réalise un test NGS pour une indication liée à la génétique (p.ex l'analyse des gènes BRCA1 et BRCA2, syndrome de Lynch), un Centre de génétique humaine devra être intégré au sein du réseau comme partenaire à part entière. Une structure en réseau devra rédiger un '**service level agreement**' (**SLA**) (ou équivalent) spécifiant clairement la collaboration des différents services pour l'analyse des tests NGS, p.ex. sur la base de principes SMART. L'existence d'une collaboration préalable de plusieurs années sans SLA ne suffit pas.

La convention aspire à des réseaux réunissant expertise en oncologie médicale, anatomopathologie, biologie clinique et analyse génomique.

Il sera établi un score pour toutes les demandes de participation à l'étude pilote NGS, qui tiendra compte des critères de sélection (voir annexe 5).

Article 6 . Enregistrement et transfert des données :

Tous les résultats générés par le NGS dans le cadre de l'étude pilote 'NGS en (héματο-) oncologie' doivent être transférés à Healthdata.be (WIV-ISP) dans un format prédéfini. Pour ce faire, la première partie et tous les laboratoires médicaux participants doivent d'une part prévoir l'infrastructure IT nécessaire, y compris un logiciel client eHealthbox et un module d'encryptage (cf. Medimail, UM, Hector, MediRing, X-Connect, Nexuz Health, ...) et d'autre part faciliter l'installation du logiciel Healthdata.be (HD4DP) par l'équipe Healthdata.be.

Les données enregistrées englobent en premier lieu :

- un 'VCF' (ou équivalent) (à un stade ultérieur, d'autres formats de fichier pourront être sollicités comme p.ex. les fichiers BAM, FASTQ)
- un rapport de test tel que celui défini dans les "Guidelines NGS pour l' (héματο-)oncologie" dans un format standardisé et structuré pour faciliter la captation automatique et la transmission des données.

Le labo qui réalise le test NGS est responsable de l'enregistrement dans Healthdata. Les mutations dites 'actionnables' importantes pour la définition du type du cancer seront transmises par l'intermédiaire de Healthdata au Registre du Cancer.

Dans le cas où le labo exécutant utilise la nomenclature de l'art. 33ter, il pourra facturer après l'enregistrement du test dans la base de données PITTEr et après l'obtention d'un code d'identification (ID) unique qui leur sera communiqué

Article 7. Conditions minimales requises concernant l'interprétation des résultats NGS :

La première partie est tenue :

- d'avoir des accords de coopération (par exemple sous forme de SLA documentés) avec une ou plusieurs équipes cliniques multidisciplinaires en vue d'interpréter les résultats des tests NGS dans le cadre de la "Concertation oncologique multidisciplinaire" intégrant de préférence un "Conseil consultatif moléculaire".
- de faire clairement référence, dans les comptes-rendus des réunions COM, aux résultats des analyses NGS avec mention du rôle des résultats des tests dans la prise de décision clinique (diagnostic, pronostic, thérapeutique) dans un format standardisé et structuré pour faciliter la captation et la transmission automatique des données.
- d'offrir de préférence un soutien aux équipes oncologiques au sein des différents hôpitaux (organisation en réseau) - (chaque collaboration entre deux hôpitaux dotés de leur propre personnalité juridique peut être assimilée à un réseau) ;
- d'apporter sa collaboration au monitoring et à l'évaluation des prestations effectuées par la première partie et les autres laboratoires NGS dans le cadre de la convention.

Article 8. Conservation et propriété des données :

Afin de permettre un monitoring du projet, la première partie s'engage à tenir à la disposition de l'INAMI (seconde partie) toutes les données de base relatives au projet pendant les trois années qui suivent la date d'échéance de la convention.

La première partie demeure propriétaire des données enregistrées dans le module spécifique du Centre du Cancer/Healthdata (données anonymisées), le Centre du Cancer devenant ainsi "copropriétaire" des données reçues.

Le Centre du Cancer devient propriétaire des données traitées et utilisées dans le projet et l'INAMI devient copropriétaire de ces données. Le Centre du Cancer peut uniquement utiliser ou publier ces données moyennant un accord préalable de l'INAMI.

Article 9. Utilisation des remboursements :

La première partie s'engage à utiliser les ressources financières payées par l'INAMI (seconde partie) exclusivement dans le cadre de la présente convention.

Article 10. Responsabilité civile :

L'exécution de la présente convention ne peut en aucun cas engager la responsabilité de l'INAMI (la seconde partie) pour tout accident ou, de manière générale, tout dommage causé aux personnes et biens qui résultent directement ou indirectement de la présente convention.

Article 11 : Monitoring et évaluation des prestations fournies par les laboratoires NGS dans le cadre de la convention :

Les tests NGS doivent permettre de développer un diagnostic moléculaire en (héματο-) oncologie, de meilleure qualité, plus rapide et, plus efficace en termes de coûts. Dans le meilleur des cas, une amélioration peut se traduire par une survie de qualité plus longue du patient mais permettre aussi d'éviter des traitements inutiles et ainsi de générer une plus grande satisfaction du patient et/ou diminuer le coût total des tests moléculaires chez les patients.

La première partie est dès lors tenue de fournir les données requises, nécessaires pour effectuer ces analyses (prospectives), au Centre du Cancer via la plateforme de collecte de données Healthdata avec référence secondaire au Registre du Cancer, pour lequel les données, comme décrites sous article 6, sont cruciales dans le contexte d'un enregistrement plus précis et optimal des malignités.

Par ailleurs, la satisfaction des patients testés dans les laboratoires participant à l'étude pilote devra être quantifiée. Cet aspect n'est pas du ressort des laboratoires mais du médecin traitant travaillant dans le cadre d'un SLA dans l'hôpital où a eu lieu le traitement et le test NGS. Un questionnaire minimal sera envisagé afin de ne pas surcharger le patient et les dispensateurs de soins.

Tous les douze mois, les réseaux transmettront un rapport d'activités mentionnant les points à améliorer. Ils établiront également une analyse budgétaire détaillée, en tenant compte des frais de personnel, de l'amortissement de l'appareillage, de l'acquisition de matériel, des réactifs, etc., afin de permettre un calcul correct du prix de l'insertion future de la technique NGS dans la nomenclature. Un template sera conçu en concertation avec les centres.

Article 12. Compétence en cas de litige :

Tout litige relatif à la présente convention est du ressort exclusif des tribunaux de Bruxelles.

Article 13. Délai de préavis :

Les deux parties peuvent mettre un terme à la convention. Le délai de préavis est de trois mois. Il commence à courir le premier jour du mois suivant la date d'envoi d'une lettre recommandée motivée. Un motif possible de résiliation par le Comité de l'assurance peut être : la non-exécution ou l'exécution seulement partielle de la convention.

La présente convention est valable pendant 3 ans à partir de l'entrée en vigueur de l'article 33ter de l'arrêté royal du 14 septembre 1984 relatif aux tests biologiques moléculaires sur du matériel génétique humain en cas d'affections acquises associées à une spécialité pharmaceutique.

Les six annexes font partie intégrante de la présente convention.

Fait en trois exemplaires originaux à Bruxelles, le ...

Chaque partie reconnaît avoir reçu l'exemplaire original qui lui est destiné.

Pour la première partie,

Pour la seconde partie,

M. xxxx

Dr Henri De Ridder

ANNEXES

ANNEXE 1 : Noms des responsables de l'INAMI, de la Validation de factures, de Healthdata, du Registre du Cancer, du Centre du Cancer, de ComPerMed, de Facturation et paiement

Organisation	Responsable	Remplacement
INAMI	Waltruda Van doren	Anouk Waeytens
Validation de factures	Aline Hébrant	Els Van Valckenborgh
Healthdata	Johan Van Bussel	Jan Kips
Registre du Cancer	Liesbeth Van Eycken	Nancy Van damme
Centre du Cancer	Marc Van den Bulcke	Els Van Valckenborgh
ComPerMed	Marc Van den Bulcke	Aline Hébrant
Facturation et paiement	Nathalie Laus	

Annexe 2: Indications ComPerMed pour NGS chez des tumeurs solides

Test NGS « standard of care » sur ADN pour l'analyse de tumeurs malignes

Ce test NGS doit permettre:

- l'indication ou la contre-indication d'une thérapie ciblée remboursée en Belgique
- et/ou de poser un diagnostic lié à l'application de guidelines
- et/ou de déterminer un pronostic pour autant que celui-ci interfère avec la prise en charge du patient

Le test NGS doit être réalisé sur matériel tumoral et doit inclure, pour chaque indication, au minimum, les gènes et les régions suivantes :

- Cancer colorectal métastatique

BRAF (exons 15 (codon 600)), KRAS (exons 2 (codons 12,13), exons 3 (codons 59, 61), exons 4 (codons 117, 146)), NRAS (exons 2 (codons 12,13), exons 3 (codons 59, 61), exons 4 (codons 117, 146))

- Cancer du poumon répondant à une des conditions suivantes:

- présence d'au moins un composant d'adénocarcinome (ADC)
- carcinome de type squamous cell (SCC) ET un patient peu (< 15 uap) ou non-fumeur
- petit échantillon pour lequel un ADC ne peut être exclu
- progression sous thérapie ciblée

BRAF (exon 15 (codon 600)), EGFR (exon 18, exon 19, exon 20, exon 21), ALK (exon 22, exon 23, exon 25), MET exon14 skipping

- Cancer des tissus mous, suspected GIST

cKIT (exon 9, exon 11, exon 13, exon 14, exon 17, exon 18, intron10/exon11 boundary), PDGFRA (exon 12, exon 14, exon 18)

- Mélanome métastatique ou métastasé aux nodules lymphoïdes grade III
BRAF (V600), c-KIT (exons 9, exon 11, exon 13, exon 17, exon 18)

- Cancer ovarien séreux de haut grade
BRCA1 (tous les exons), BRCA2 (tous les exons)

- Médulloblastome

Liste de gènes du WHO

Test centralisé (éventuellement hors Belgique)

- Gliome, immunohistochimie (accréditée) négative pour IDH1:

IDH1 (exon 4), IDH2 (exon 4), H3F3A (exon 2)

- Cancer du sein métastatique, ER positif et HER2 négatif
ESR1* (S463P, V534E, P535H, L536Q, L536R, Y537L, Y537S, Y537N, D538G), PIK3CA* (E542, E545 et H1047)

*INAMI/RIZIV: sous-condition du remboursement de la thérapie associée

- Cancer thyroïdien:
sur FNA, dans le cas d'une cytologie folliculaire néoplasique
BRAF (V600), KRAS (exons 2 (codons 12,13), exons 3 (codons 59, 61), exons 4 (codons 117, 146)), HRAS (exon 2, exon 3), NRAS (exons 2 (codons 12,13), exons 3 (codons 59, 61)), RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPARg

- Cancer du pancréas:

sur FNA, dans le cas d'une présence d'un kyste

GNAS (exon 8, exon 9)

Annexe 3 : Test NGS « Standard of care » sur ADN pour l'analyse de tumeurs malignes hématologiques

Les gènes analysés par NGS “standard of care” sur ADN des tumeurs malignes hématologiques sont déterminés sur la base des critères suivants et doivent être:

- des biomarqueurs pour une **thérapie ciblée** remboursée en Belgique
- et/ou des biomarqueurs pour poser un **diagnostic** lié à l'application de guidelines (OMS¹, ELN²,...)
- et/ou des biomarqueurs pour déterminer un **pronostic** pour autant que celui-ci interfère avec la prise en charge du patient.

¹ WHO: Arber et al. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405.

² ELN: Döhner et al. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447.

Ci-dessous, par pathologie, les gènes et exons à tester au minimum, par NGS ainsi que les indications sont décrits. Plusieurs combinaisons des gènes et exons de différentes pathologies sont autorisées sur un seul test NGS qui pourra être pris en compte qu'une seule fois par phase d'investigation diagnostique.

- Leucémie aiguë myéloblastique (LAM):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS/ELN.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique et moléculaire des gènes de fusion sur la moelle osseuse.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse ou sur le sang avec une invasion des cellules leucémiques.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes :

<i>ASXL1 (exon 12)</i>	<i>pronostic</i>
<i>CEBPA (tous les exons)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>DNMT3A (exon 8-23)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>FLT3 (exon 14, exon 15, exon 20-codon 835)</i>	<i>pronostic/thérapeutique</i>
<i>IDH1 (exon 4-hotspot)</i>	<i>pronostic/thérapeutique</i>
<i>IDH2 (exon 4-hotspot)</i>	<i>pronostic/thérapeutique</i>
<i>KIT (exon 8, exon 10, exon 17)</i>	<i>pronostic/thérapeutique</i>
<i>NPM1 (exon 11-codon 288)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>RUNX1 (tous les exons)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TP53 (exon 3-9)</i>	<i>pronostic/thérapeutique</i>
<i>WT1 (exon 7, exon 9)</i>	<i>pronostic</i>

Si nécessaire, FLT3-ITD jusqu'à la longueur de 300bp doit être détecté avec une technique supplémentaire. Détecter CEBPA avec une autre technique est autorisée.

- Syndromes myélodysplasiques (SMD):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS ou une cytopénie persistante et inexpliquée avec une forte suspicion de SMD.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

<i>SF3B1 (exon 14, exon 15)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>ASXL1 (exon 12)</i>	<i>pronostic</i>
<i>DNMT3A (exon 8-23)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>RUNX1 (tous les exons)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>U2AF1 (exon 2-codon 34, exon 6-codon 157)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TP53 (exon 3-9)</i>	<i>pronostic/thérapeutic</i>
<i>EZH2 (tous les exons)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>

- Néoplasie myéloproliférative (NMP) – (prefibrotic) myélofibrose primitive:

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse (si dry tap: sur le sang).
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse (si dry tap: sur le sang).
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

<i>JAK2 (exon 12-F537_I546), exon 14-codon 617)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>MPL (exon 10-codon 515)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>CALR (exon 9)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>ASXL1 (exon 12)</i>	<i>pronostic</i>
<i>EZH2 (tous les exons)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>IDH1 (exon 4-hotspot)</i>	<i>pronostic/thérapeutic</i>
<i>IDH2 (exon 4-hotspot)</i>	<i>pronostic/thérapeutic</i>
<i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>

SF3B1 (exon 14, exon 15)

diagnostic/pronostic

- Néoplasie myelodysplasique/myéloproliférative avec ring sidéroblastes (thrombocytose ou pas):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

JAK2 (exon 14-codon 617)

diagnostic/pronostic

CALR (exon 9)

diagnostic/pronostic

MPL (exon 10-codon 515)

diagnostic/pronostic

SF3B1 (exon 14, exon 15)

diagnostic/pronostic

- Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse; un statut négatif doit être démontré pour: *BCR-ABL1* gène de fusion (Philadelphia chromosome); avec éosinophilie pour: *PDGFRB* et *FGFR1* gènes de fusion, *PCM1-JAK2*, *FIP1L1-PDGFR*.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

TET2 (exon 3, exon 9-11)

diagnostic/pronostic

SRSF2 (exon 1-codon 95)

diagnostic/pronostic

ASXL1 (exon 12)

diagnostic/pronostic

SETBP1 (exon 4-hotspot)

diagnostic/pronostic

- Leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse; un statut négative doit être démontré pour: *BCR-ABL1 gène de fusion* (Philadelphia chromosome), *PDGFRB* et *FGFR1 gènes de fusion*, *PCM1-JAK2*, *FIP1L1-PDGFR*.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

<i>CSF3R</i> (<i>exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 752/771/783/791</i>)	<i>diagnostic/thérapeutic</i>
<i>SETBP1 (exon 4-hotspot)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
+ gènes NMP en LMMC:	
<i>JAK2 (exon 14-codon 617)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>MPL (exon 10-codon 515)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>CALR (exon 9)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>TET2 (exon 3, exon 9-11)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>SRSF2 (exon 1-codon 95)</i>	<i>diagnostic/pronostic</i>
<i>ASXL1 (exon 12)</i>	<i>pronostic</i>

- Leucémie chronique à neutrophiles (LCN):

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

- Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse; un statut négative doit être démontré pour: *BCR-ABL1 gène de fusion* (Philadelphia chromosome), *PDGFRB* et *FGFR1 gènes de fusion*, *PCM1-JAK2*, *FIP1L1-PDGFR*.
- Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
- Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire est obligatoire pour prendre la décision pour effectuer le test NGS.

Gènes:

CSF3R *diagnostic/thérapeutic*
(exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 752/771/783/791)

+ gènes LMMC en LMCA:

TET2 (exon 3, exon 9-11) *diagnostic/pronostic*

SRSF2 (exon 1-codon 95) *diagnostic/pronostic*

ASXL1 (exon 12) *pronostic*

SETBP1 (exon 4-hotspot) *diagnostic/pronostic*

Annexe 4 : Modalités de financement

Tableau : Remboursements prévus pour les prestations convenues de la nomenclature et complément par indication + population escomptée

Indication	Art. 33ter		Art. 33bis		Total		Complément	Population
Carcinome colorectal métastaté	594016-594020	2 x 1800	587915-587926	B1800	B5800	232,83	117,17	3000
	594053-594064	B3000	588534-588545 587915-587926	B3000+B1800	B7800	336,31	13,69	5600
GIST	594016-594020	B1800	588534-588545	B3000	B4800	206,96	143,04	140
	594016-594020	B1800	588534-588545 587915-587926	B3000+B1800	B6600	284,57	65,43	415
Ovaire							350	850
Cerveau			588534-588545	B3000 + B1800	B4800	206,96	143,04	860
			587915-587926					
Carcinome thoracique métastaté			587915-587926	B1800+B3000	B4800	206,96	143,04	5600
			588534-588545					
Thyroïde			588534-588545	B3000 + B1800	B4800	206,96	143,04	940
			587915-587926					
Pancréas			588534-588545	B3000 + B1800	B4800	206,96	143,04	1100
			587915-587926					
Leucémie myéloïde aiguë			587915-587926	B3000	B3000	129,35	220,65	900
			587893-587904					
SMD 5q-, (TP53)	594090-594101	B4000			B4000	172,46	177,54	400
SMD AREB-2			587893-587904	B3000	B3000	129,35	220,65	400
Autres SMD							350	400
MIFP (myélofibrose			588512-588523	B3500+B3500	B7000	301,82	48,18	900

primaire, leucémie neutrophile chronique)									
SMD/MFP avec sidéroblastes en couronne				588512-588523	B3500+B3500	B7000	301,82	48,18	70
Leucémie myélomonocytaire chronique				588512-588523	B3500+B3500	B7000	301,82	48,18	70
Leucémie myéloïde chronique atypique				588512-588523	B3500+B3500	B7000	301,82	48,18	70

Annexe 5 : Critères de sélection pour une participation à l'étude-pilote NGS

Les critères de sélection suivants entrent en ligne de compte :

- score réseau : le réseau NGS se compose de :

2 hôpitaux minimum (avec personnalités juridiques différentes) (4 pts)

4 hôpitaux minimum (avec personnalités juridiques différentes) (6 pts)

6 hôpitaux minimum (avec personnalités juridiques différentes) (8 pts)

8 hôpitaux minimum (avec personnalités juridiques différentes) (10 pts)

Note : Les hôpitaux qui ne font pas partie d'un réseau n'obtiennent pas de score pour cette rubrique (0 pt)

Note : Par hôpital, plusieurs laboratoires peuvent participer

- conformément à la norme ISO15189, une équipe permanente au sein du réseau peut traiter, analyser et transposer dans un rapport standardisé les résultats des analyses NGS en (héματο-)oncologie ; ce type d'équipe compte au minimum au sein du réseau :
 - deux oncologues médicaux experts en analyses NGS concernant le type de tumeur déterminé (solide/hématologie) ;
 - un biologiste clinique ou un anatomopathologiste expert en analyses NGS concernant le type de tumeur déterminé (solide/hématologie) et un back-up comme défini par Belac ;
 - deux membres du personnel biomédical formés en oncologie, de préférence un médecin ou postdoc dont un est actif en permanence au laboratoire où les analyses NGS seront effectuées et un back-up comme défini par Belac ;
 - un bio-informaticien qualifié actif en permanence dans le laboratoire de test NGS et au moins un remplaçant au sein du réseau, tous disposant de l'expertise documentée en analyses NGS dans le domaine médical humain ;
 - au moins un membre du personnel technique formé en analyses NGS pour les applications médicales humaines, actif en permanence dans le laboratoire où les analyses NGS seront effectuées et au moins un remplaçant au sein du réseau ;
 - pour les analyses NGS concernant des gènes dont l'impact héréditaire est avéré (type BRCA, etc.), également un généticien clinicien expert en analyses NGS pour

le type de tumeur déterminé, lié à un des centres nationaux de génétique humaine.

- Les critères minimums de formation et de compétences des collaborateurs respectifs sont définis à l'annexe 6.

- le laboratoire demandeur peut justifier annuellement un nombre suffisant d'analyses NGS pour des patients cancéreux au sein du réseau des COM (score M) qui ont été effectués au cours de l'année précédente (2016) et où les tests NGS seraient désormais intégrés :
 - minimum 500 COM (4pts)
 - minimum 1000 COM (6 pts)
 - minimum 1500 COM (8pts)
 - plus de 2000 COM (10 pts)

Un hôpital ne peut intégrer qu'une seule fois le nombre de COM dans un réseau.

En ce qui concerne les COM comportant des tests NGS sur des gènes aux caractéristiques génétiques également bien définies, seuls peuvent être intégrés dans le réseau, pour le calcul du score M du réseau, les COM qui comporteraient ces tests effectués chez un seul des partenaires hospitaliers et PAS tous les tests génétiques que le centre de génétique humaine effectue pour l'indication en question, ni les COM pour l'indication en question de l'hôpital où le centre de génétique humaine a éventuellement été intégré.

Sur la base du score de réseau et du score M, le score de la sélection (Sel) est calculé comme suit :

$\text{score Sel} = 0,5 \times \text{score réseau} + 0,5 \times \text{score M}$

Un classement a été établi après calcul du score Sel.

Les laboratoires/réseaux NGS seront uniquement retenus pour participation à la convention si leur score Sel est ≥ 7 .

M-score	NW-score	4	6	8	10
4		4	5	6	7
6		5	6	7	8
8		6	7	8	9
10		7	8	9	10

Annexe 6 : Critères minimums de formation et de compétences des collaborateurs respectifs dans un laboratoire de tests NGS pour (hémato-)oncologie

Oncologue médical, biologiste clinique et anatomopathologiste

Arrêté royal du 25 novembre 1991 établissant la liste des titres professionnels particuliers réservés aux praticiens de l'art médical, en ce compris l'art dentaire. Texte coordonné : dernière mise à jour du texte : arrêté royal du 22.5.2017 publié le 31.5.2017.

[C – 99/24072] 3 DÉCEMBRE 1999. — Arrêté royal relatif à l'agrément des laboratoires de biologie clinique par le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions

26 SEPTEMBRE 2007. - Arrêté ministériel fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes porteurs du titre professionnel particulier en oncologie médicale et de la qualification professionnelle particulière en oncologie ainsi que des maîtres de stage et des services de stage pour cette spécialité et cette qualification professionnelle particulière.

Parallèlement, des médecins qui de par leur expérience ont acquis une compétence professionnelle particulière en oncologie peuvent également entrer en ligne de compte. L'expérience doit être prouvée par des stages, formations et participations régulières à des COM.

Généticien clinique

[C – 2017/12282] 23 MAI 2017. - Arrêté ministériel fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes, des maîtres de stage et des services de stage en génétique clinique

PhD en sciences (bio-)médicales

Formation : PhD en sciences (bio-)médicales ou équivalentes avec 4 ans d'expérience pertinente en NGS et/ou diagnostic médical moléculaire.

"Expérience pertinente" signifie : expérience en matière d'analyse de résultats de tests NGS sur génome humain dans le cadre de la recherche scientifique, du diagnostic clinique de routine, d'études cliniques,...

Compétences :

- connaissance approfondie de la NGS (wet lab et bio-informatique)
- connaissance approfondie de l'oncologie et du diagnostic médical moléculaire
- capacité à interpréter des variantes sur la base de résultats de tests NGS
- connaissance des principes et de la pratique en matière de contrôle de qualité et de l'accréditation ISO15189

Les compétences doivent pouvoir être prouvées par des diplômes, certificats de formations et/ou publications scientifiques.

Bio-informaticien

Formation : Master/Bachelor en bio-informatique ou master en biologie moléculaire, sciences de bio-ingénierie, sciences biomédicales, biologie avec connaissance de la biologie médicale moléculaire et de la bio-informatique, ou équivalents, avec 2 années d'expérience pertinente en NGS et diagnostic médical moléculaire, médecin avec connaissance, intérêt et expérience acquise en bio-informatique.

L'adjectif "pertinente" signifie qu'il faut avoir une expérience en matière d'analyse de résultats de tests NGS sur génome humain dans le cadre de la recherche scientifique, du diagnostic clinique de routine, d'études cliniques,...

Compétences :

- connaissance approfondie des principes de bio-informatique appliqués en NGS
- connaissance de la loi relative aux pratiques NGS en laboratoire
- connaissance approfondie de l'oncologie et du diagnostic médical moléculaire
- capacité à interpréter des variantes sur la base de résultats de tests NGS
- connaissance des principes et de la pratique en matière de contrôle de qualité et de l'accréditation ISO15189

Les compétences doivent pouvoir être prouvées par des diplômes, certificats de formations et/ou publications scientifiques.

Bachelier-technologue de laboratoire médical

Formation : bachelier-technologue de laboratoire médical, avec au moins deux années d'expérience en matière de tests médicaux moléculaires, de préférence en termes d'analyses NGS

Compétences :

- connaissance approfondie de la NGS (wet lab)
- connaissance élémentaire de l'oncologie et de la bio-informatique
- connaissance des principes et de la pratique en matière de contrôle de qualité en laboratoire et de l'accréditation des laboratoires

Les compétences doivent pouvoir être prouvées par des diplômes et des certificats de formations, et éventuellement par des publications scientifiques.