|  |
| --- |
| **CONVENTION EN APPLICATION DE L'ART. 56, §1er 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.** |

Vu la loi relative à l’assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, notamment l’article 56, § 1er, et vu la décision prise par le Comité de l’assurance en sa séance du xxx, il est convenu ce qui suit :

Entre d'une part,

**Le responsable administratif du Réseau NGS**

* Institute: Click or tap here to enter text.
* Rue et numéro : Click or tap here to enter text.
* Code postal-Commune: Click or tap here to enter text.

Représenté par:

* Nom: Click or tap here to enter text.
* Function: Click or tap here to enter text.

Nom personne de contact:

* Nom: Click or tap here to enter text.
* Function: Click or tap here to enter text.
* Numéro de téléphone: Click or tap here to enter text.
* Adresse E-mail: Click or tap here to enter text.

Dénommé ci-après **première partie**

Et d’autre part,

Le Comité de l'assurance soins de santé de l'INAMI, représenté par le fonctionnaire dirigeant a.i. du Service des soins de santé de l'INAMI, M. Alain Ghilain,

* Nom des personnes de contact :
	+ Suivi du contenu

Waltruda Van Doren

* + - Numéro de téléphone : 02/7397810
		- Adresse E-mail: ngs@riziv-inami.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'à un niveau stratégique.

Nous souhaitons développer la réalisation de ces tests complexes uniquement dans un nombre limité de laboratoires médicaux en vue de préserver la qualité élevée des analyses garantie par une accréditation délivrée par Belac et par un programme de qualité externe de Sciensano. 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 maximalisés au profit du patient.

L'étude pilote permettra de définir la meilleure manière de relever ce nouveau défi dans le cadre des 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 des 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 de Sciensano dans le Roadbook de la Médecine personnalisée'[[1]](#footnote-1), issu d’un accord contractuel entre différents services de Sciensano, 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 pouvant durer plusieurs années. L'objectif de la présente convention est d’assurer une exécution qualitativement optimale du NGS (du moment du prélèvement jusqu'au rapport final) par la création de réseaux d’expertise d’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 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 quant à 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 NGS dans le cadre de la présente convention :

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

Ces deux listes mentionnent les indications pour lesquelles un test NGS peut être remboursé si les marqueurs définis pour cette indicationont été testés. Ces listes sont reprises à l'annexe 2 pour les tumeurs solides et à 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 des données :

L'enregistrement du test NGS 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 NGS est financé en première instance via les honoraires des prestations reprises dans les 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 tests avec utilité clinique susceptibles d’être remplacés par cette technique.

Par indication, il a été convenu quels gènes doivent être analysés au minimum par le test NGS et quelles prestations de l'article 33bis et/ou 33ter de la nomenclature 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).

Les honoraires des prestations reprises dans les articles 33bis et 33ter n'étant pas suffisants pour financer les tests NGS escomptés, un budget supplémentaire de 2 millions EUR est prévu dans le cadre de l'article 56 §1.

Un montant complémentaire sera payé en plus des honoraires des prestations convenues dans la nomenclature en vigueur et qui varie selon l’indication en vue d’ obtenir une rémunération globale de 350€ par test NGS effectué. Un montant complémentaire ne peut être payé que si un enregistrement complet des données NGS intégré dans le fichier ‘VCF’ a été réalisé sur la plate-forme de ‘Healthdata’. La rétribution pour l'enregistrement des données est comprise dans ce montant complémentaire.

Pour quelques indications aucune nomenclature ne pouvant être attestée, la rémunération de 350€ sera intégralement payée comme montant complémentaire.

La répartition comprenant les honoraires des prestations convenues dans la nomenclature en vigueur et le montant complémentaire via l’article 56 §1, est reprise dans le tableau en annexe 4.

La rémunération de 350€ (tableau de l’annexe 4) sera modifiée sur base de l’évolution, entre le 30 juin de l’avant dernière année et le 30 juin de l’année précédente, sur de la valeur de l’indice-santé, visé à l’article 1er de l’Arrêté Royale du 8 décembre 1997 fixant les modalités d’application d’adaptations pour l’indexation des prestations dans le régime de l’assurance obligatoire soins de santé. En cas d’une indexation ou d’un ajustement des honoraires en vigueur, le montant complémentaire sera recalculé. Le tableau ajusté sera mis à la disposition du responsable administratif du réseau NGS dans le mois qui suit un nouveau calcul de la rémunération.

Comme prévue dans la nomenclature une quote-part 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 à 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 NGS percevra deux fois par an de la part de la deuxième partie les montants complémentairespour l'ensemble des tests NGS réalisés au sein du réseau NGS. Le responsable administratif du réseau NGS distribuera ces montants complémentaires tel que décrit dans les Service Level Agreements (SLA) conclus entre les partenaires.

## Article 4. Plan de paiement :

L'INAMI (deuxième partie) transfère tous les six mois la totalité du montant complémentaire convenu par indication au réseau NGS (première partie). Ce montant complémentaire est déterminé 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 responsable administratif du réseau NGS dresse également une liste semestrielle à l’INAMI (deuxième partie) avec les codes d’enregistrement uniques ainsi que la ou les indications (s) pour les tests NGS effectués au sein du réseau NGS.

Le montant complémentaire sera payé par l’INAMI (deuxième partie), au plus tard à la fin du mois qui suit la communication à l'INAMI par le Centre du Cancer du nombre d'enregistrements complets encodés par le réseau NGS concerné. Cette communication est faite 15 jours après le 6,12,18,24,30 et 36 ième mois après le début de la convention.

Ce plan de paiement prend cours en 2019 et court sur une période de 3 ans. Le dernier paiement sera effectué en 2022.

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

**IBAN : BE** Click or tap here to enter text.

**BIC :** Click or tap here to enter text.

## 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’optimalisation 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 parallèles (DNA, RNA, protéines, métabolites…) au sein du réseau NGS.

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 NGS 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

Le réseau NGS de la première partie est éligible pour une rémunération pour 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 Sciensano pour les laboratoires de pathologie (cf. lettre Sciensano '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 Sciensano '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 le réseau NGS de la première partie soit éligible pour la rémunération 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, les laboratoires participants au sein du réseau NGS, doivent :

2. Avoir **participé à l'étude comparative ('benchmarking')** organisée par le Centre du Cancer et le "Service Qualité des laboratoires médicaux" de Sciensano dans le cadre du projet pilote 'NGS en (hémato-)oncologie' ;

3. posséder une infrastructure ICT permettant de transmettre à la **plate-forme Healthdata** de Sciensano 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 NGS et COM[[2]](#footnote-2)

**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 ≥ 2 avec personnalité juridique distincte), 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.

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 NGS comme partenaire à part entière. Une structure en réseau NGS 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 NGS 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 (hémato-) oncologie' doivent être transférés à Healthdata.be (Sciensano) 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 :

 - un ‘VCF’ (ou équivalent) (à un stade ultérieur de la durée de la convention, d'autres formats de fichier pourront être sollicités comme p.ex. les fichiers BAM, FASTQ) ;

- un rapport de test tel que défini dans les "Guidelines NGS pour l' (hémato- )oncologie" dans un format standardisé et structuré pour faciliter la captation automatique et la transmission des données.

Le contenu du rapport et les modalités de l'enregistrement seront préalablement convenus avec les parties concernées.

Le labo qui réalise le test NGS est responsable de l'enregistrement dans Healthdata. Un code d'identification unique (ID) est créé pour chaque enregistrement et est communiqué à l'importateur des données. Ce code unique est mentionné sur la liste que l'administrateur du réseau NGS envoie tous les six mois à l'INAMI (deuxième partie).

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 le 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 NGS) - (chaque collaboration entre deux hôpitaux dotés de leur propre personnalité juridique peut être assimilée à un réseau NGS ) ;
* 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 du fonctionnaire dirigeant du service des soins de santé 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 (hémato-) oncologie, de meilleur 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 de 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. En outre, les laboratoires participant à l’étude pilote examineront également la manière d’organiser la mesure de la satisfaction des patients. 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, la première partie transmettra au nom du réseau NGS un rapport d'activités mentionnant les goulots d’étranglement et 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 réseaux NGS.

Un comité de pilotage sera convoqué chaque année et analysera les activités des réseaux NGS. Ce comité de pilotage, composé de représentants des réseaux NGS (2 au maximum par réseau NGS), de représentants des organismes assureurs, du Comité de l’Assurance, du Centre du Cancer et de l’INAMI, peut modifier les annexes 2 et 3 de la présente convention sur demande écrite et motivée du COMPERMED ( Commission de la Médecine Personnalisée) en réponse à l’évolution rapide des connaissances scientifiques.

## 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 sous réserve d’un délai de préavis de de trois mois qui prend effet le premier jour du mois suivant la date d'envoi de la lettre recommandée motivée.

La présente convention est conclue pour une période de 3 ans à partir du 1er juillet 2019.

**Les six annexes font partie intégrante de la présente convention.**

**Etabli en deux exemplaires originaux à Bruxelles, le** Click or tap to enter a date.

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

**Pour la première partie, Pour la seconde partie,**

Click or tap here to enter text.Monsieur Alain Ghilain

Click or tap here to enter text. Directeur général a.i.

## 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** |  |
| **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 ou ARN 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 du tissu tumoral (sauf indication contraire dans l'indication)

Une «mutation pilote» est considérée comme tout variant pathogène ou suspecté de pathogène dans l'un des gènes du panel de gènes DNA-NGS minimal décrit dans cette annexe, pour cette indication.

Le test NGS doit inclure, pour chaque indication, au minimum, les gènes et les régions suivantes:

* **Carcinome colorectal métastatique**

*BRAF (exon 15 (codon 600))* ***pronostic***

*KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61),*

*exon 4 (codons 117, 146)* ***thérapie***

*NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61),*

*exon 4 (codons 117, 146))* ***thérapie***

* **Carcinome du poumon remplissant un des critères suivants:**
* Carcinome non squameux (présence d’un composant ADC ou carcinome peu différencié pour lequel un ADC ne peut être exclu)
* Carcinome squameux chez un patient n’ayant jamais/peu fumé
* Progression sous thérapie ciblée\*

\* En cas de progression avant 1 an, un test NGS est permis après un avis favorable d’une COM (consultation oncologique multidisciplinaire). Une vérification à postériori du dossier est possible.

*BRAF (exon 15 (codon 600))* ***thérapie***

*EGFR (exon 18, exon 19, exon 20, exon 21),*  ***thérapie***

*KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))* ***pronostic***

*MET exon 14 skipping* ***thérapie***

*HER2 (exon 20)* ***thérapie***

* **Carcinome du poumon pour lequel aucune mutation driver n’est trouvée (avec NGS ou autre technique moléculaire)**

Recherche des fusions pour lesquelles les gènes suivants sont impliqués:

*ALK* ***thérapie***

*MET exon 14 skipping.* ***thérapie***

*NTRK1, NTRK2, NTRK3* ***thérapie***

*RET* ***thérapie***

*ROS1* ***thérapie***

Si un panel RNA-seq est réalisé, contrairement à ce qui est indiqué au point c du chapitre VIII des médicaments à propos du cancer du poumon - ALK et ROS1, aucune IHC ne peut être facturée pour les gènes répertoriés, à l'exception de ALK.

Dans le cas où un panel RNA-seq est réalisé, ROS1 et ALK sont facturés sous le code 594090-594101 de l'article 33ter selon le tableau de financement de l'annexe 4. Les marqueurs(NTRK1, NTRK2, NTRK3, RET) ne peuvent pas être facturés avec d’autres codes de l’article 33bis ou 33ter.

* **Carcinome des tissus mous, suspecté GIST**

*c-KIT (exon 9, exon 11, exon 13, exon 14, exon 17, exon 18,*

*intron10/*exon11 *boundary)*  ***diagnostic***

*PDGFRA (exon 12, exon 14, exon 18)* ***diagnostic /thérapie***

**- Mélanome métastatique ou métastasé aux nodules lymphoïdes stade III**

*BRAF (exon 15 (codon 600))* ***thérapie***

*c-KIT (exon 9, exon 11, exon 13, exon 17, exon 18)* ***diagnostic***

*NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146****)) diagnostic***

 *TERT promoteur* (c.-124C>T (C228T), c.-146C>T (C250T)) ***diagnostic/prognostic***

**- Carcinome ovarien épithélial de haut grade non mucineux, carcinome des trompes de fallope ou carcinome péritonéal primaire**

*BRCA1 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)* ***thérapie***

*BRCA2 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)* ***thérapie***

- **Médulloblastome**

*Liste de gènes du WHO* ***diagnostic***

Test centralisé (éventuellement hors Belgique)

- **Gliome**

 *IDH1 (exon 4)* ***diagnostic***

*IDH2 (exon 4)* ***diagnostic***

*H3F3A (exon 2)* ***diagnostic***

*BRAF (exon 15 (codon 600))* ***diagnostic***

 *TERT promoteur (c.-124C>T (C228T), c.-146C>T (C250T))* ***diagnostic/prognostic***

 *FGFR1 (exon 13 (codon 577), exon 15 (codon 687)) (tumeurs pédiatriques)* ***diagnostic***

* Sous-types spécifiques de gliomes (RNA-seq)

Au cas où la coloration HE et l’IHC suggèrent un diagnostic de tumeur astrocytaire pilocytique ou une tumeur pédiatrique:

Recherche des fusions pour lesquelles les gènes suivants sont impliqués:

 *BRAF* (tumeurs astrocytiques pilocytiques) ***diagnostic***

 *MYB*, *MYBL1* (tumeurs pédiatriques) ***diagnostic***

**- Carcinome du sein métastatique, ER positif et HER2 négatif**

*ESR1*\* *(exon 4, exon 5, exon 8)* ***thérapie***

*PIK3CA*\* *(exon 2, exon 5, exon 8, exon 10, exon 14, exon 21)* ***thérapie***

\*Sur tissu tumoral ou sur biopsie liquide (si le tissu tumoral n’est pas disponible).

**- Carcinome de la thyroïde :**

- Sur FNA ou biopsie, si cytologie indique une néoplasie folliculaire (Bethesda classe 3 ou 4).

- Sur échantillon histologique: NIFTP et autres patients sélectionnés pour lesquels un test NGS permet un diagnostic définitif (histologie agressive; patients à haut risque au moment du diagnostic initial définis comme T> 2, ou N1b ou M1; réintervention dans une maladie persistante/ récurrente locale; maladie métastatique réfractaire à l'iode radioactif).

 *BRAF (exon 15 (codon**600))* ***diagnostic***

*KRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61), exon 4 (codons 117, 146))* ***diagnostic***

*HRAS (exon 2, exon 3)* ***diagnostic***

*NRAS (exon 2 (codons 12,13), exon 3 (codons 59, 61))* ***diagnostic***

*TERT promoteur (c.-124C>T (C228T), c.-146C>T (C250T))* ***diagnostic***

*TP53 (tous les exons codants)* ***diagnostic***

* **Carcinome de la thyroïde sans mutation driver (RNA-seq)**

- Sur FNA ou biopsie, si cytologie indique une néoplasie folliculaire (Bethesda classe 3 ou 4.

- Sur échantillon histologique, pour les NIFTP et autre groupe de patients sélectionnée.

Recherche des fusions pour lesquelles les gènes suivants sont impliqués:

*RET* ***diagnostic***

 *NTRK1, NTRK2, NTRK3* ***diagnostic***

 *PAX8/PPARγ* ***diagnostic***

**- Carcinome du pancréas:**

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

*GNAS (exon 8, exon 9)* ***diagnostic***

**- Adénocarcinome du pancréas avancé\* :**

*BRCA1 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)* ***thérapie***

*BRCA2 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)* ***thérapie***

\*Sous réserve que la thérapie associée soit approuvée par l’EMA

**- Carcinome de la prostate, résistant à la castration**~~\*~~

*BRCA1 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)* ***thérapie***

*BRCA2 (tous les exons codants et les régions de sites de splicing)* ***thérapie***

**- Sarcome**

* Pour la confirmation d'un diagnostic en cas de suspicion de sarcomes spécifiques (myxome intramusculaire1, rhabdomyosarcome sclérosant / à cellules fusiformes2, chondrosarcome3, tumeur desmoïde4, myopéricytome5, myofibrome5)

 *1 GNAS (exon 8, exon 9)*  ***diagnostic***

 *2 MYOD1 (exon 1 (codon 122))* ***diagnostic***

 *3IDH1 (exon 4), 3IDH2 (exon 4)* ***diagnostic***

 *4 CTNNB1 (exon 3), APC (tous les exons codants)* ***diagnostic***

 *5 PDGFRB (exon 11, exon 12, exon 14, exon 18)* ***diagnostic***

* **Sarcome pour lesquels les tests ISH sont non conclusifs pour poser un diagnostic définitif ou négatifs (RNA-seq)**

Recherche des fusions : *WHO guidelines diagnostic*

* **Carcinome de l’endomètre**

POLE (exon 9 (codons 286, 297), exon 13 (codons 411, 424) et exon 14 (codons 456, 459, 465))

 **pronostic/thérapie**

TP53 (tous les exons codants) **pronostic/thérapie**

|  |  |
| --- | --- |
| **gene** | **Transcript ID (NM)** |
| ALK | [NM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_001122740.1)\_004304.4 |
| APC | NM\_000038.4 |
| BRAF | NM\_004333.5 |
| BRCA1 | NM\_007294.3 |
| BRCA2 | NM\_000059.3 |
| CTNNB1 | NM\_001904.4 |
| c-KIT | NM\_000222.2 |
| EGFR | NM\_005228.4 |
| ESR1 | NM\_000125.4 |
| FGFR1 | NM\_001174067.1 |
| GNAS | NM080425.4 |
| H3F3A | NM\_002107.4 |
| HER2 | NM\_004448.3 |
| HRAS | NM\_005343.3 |
| IDH1 | NM\_005896.3 |
| IDH2 | NM\_002168.2 |
| KRAS | NM\_004985.4 |
| MET | NM\_001127500.3 |
| MYB | NM\_001130173.2 |
| MYBL1 | NM\_001080416.4 |
| MYOD1 | NM\_002478.5 |
| NRAS | NM\_002524.4 |
| NTRK1 | NM\_001007792.1 |
| NTRK2 | NM\_006180.6 |
| NTRK3 | NM\_001012338.3 |
| PAX8 | NM\_003466.4 |
| PDGFRA | NM\_006206.5 |
| PDGFRB | NM\_002609.4 |
| PIK3CA | NM\_006218.3 |
| POLE | NM\_006231.4 |
| PPAR*γ* | NM\_138711.6 |
| RET | NM\_020975.6 |
| ROS1 | NM\_002944.3 |
| TERT | NM\_198253.2 |
| TP53 | NM\_000546.5 |

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

Test NGS « Standard of care » sur ADN ou ARN pour l’analyse de tumeurs malignes hématologiques

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

* des biomarqueurs pour une thérapie ciblée remboursée en Belgique
* et/ou des biomarqueurs pour poser un diagnostic lié à l’application de lignes de conduite (OMS1, ELN2,...)
* et/ou des biomarqueurs pour déterminer un pronostic pour autant que celui-ci modifie 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 de gènes et exons impliqués dans différentes pathologies sont autorisées sur un seul test NGS qui ne 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 avec un avis favorable est obligatoire.

\*En cas d’une rechute avant 1 an, un test NGS est permis après un avis favorable d’une COM (consultation oncologique multidisciplinaire). Une vérification à postériori du dossier est possible.

Gènes :

*ASXL1 (exon 13 = dernier exon) pronostic*

*CEBPA (exon 1 = entièrement) diagnostic/pronostic*

*DNMT3A (exon 8-23) diagnostic/pronostic*

*FLT3 (exon 14, exon 15, exon 20-codon 835) pronostic/* *thérapie*

*IDH1 (exon 4-hotspot) pronostic/ thérapie*

*IDH2 (exon 4-hotspot) pronostic/ thérapie*

*KIT (exon 8, exon 10, exon 17) pronostic/ thérapie*

*NPM1 (exon 11-codon 288) diagnostic/pronostic*

*RUNX1 (exon 2-9 = entièrement) diagnostic/pronostic*

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

*TP53 (exon 2-11) pronostic/ thérapie*

*WT1 (exon 7, exon 9) pronostic*

**- Syndromes myélodysplasiques (SMD), à l’exclusion de SMD-EB-2:**

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS ou une cytopénie persistante et inexpliquée (> 4 mois) sans causes secondaires 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 avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes:

*ASXL1 (exon 13 = dernier exon) pronostic*

*DNMT3A (exon 8-23) diagnostic/pronostic*

*EZH2 (exon 2-20 = entièrement) diagnostic/pronostic*

*RUNX1 (exon 2-9 = entièrement) diagnostic/pronostic*

*SF3B1 (exon 14, exon 15) diagnostic/pronostic*

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

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

*TP53 (exon 2-11) pronostic/ thérapie*

*U2AF1 (exon 2-codon 34, exon 6-codon 157) diagnostic/pronostic*

**- Syndromes myélodysplasiques avec excès de blastes-2 (SMD-EB-2):**

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

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 envahis par des cellules leucémiques.
* Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes :

*ASXL1 (exon 13 = dernier exon) pronostic*

*CEBPA (exon 1 = entièrement) diagnostic/pronostic*

*DNMT3A (exon 8-23) diagnostic/pronostic*

*EZH2 (exon 2-20 = entièrement) diagnostic/pronostic*

*FLT3 (exon 14, exon 15, exon 20-codon 835) pronostic/ thérapie*

*IDH1 (exon 4-hotspot) pronostic/ thérapie*

*IDH2 (exon 4-hotspot) pronostic/ thérapie*

*KIT (exon 8, exon 10, exon 17) pronostic/ thérapie*

*NPM1 (exon 11-codon 288) diagnostic/pronostic*

*RUNX1 (exon 2-9 = entièrement) diagnostic/pronostic*

*SF3B1 (exon 14, exon 15) diagnostic/pronostic*

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

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

*TP53 (exon 2-11) pronostic/ thérapie*

*U2AF1 (exon 2-codon 34, exon 6-codon 157) diagnostic/pronostic*

*WT1 (exon 7, exon 9) pronostic*

**- Néoplasie myéloproliférative (NMP) –myélofibrose primitive (au stade préfibrotique) (MFP):**

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 ponction blanche: sur le sang).
* Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse (si ponction blanche: sur le sang).
* Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes:

*ASXL1 (exon 13 = dernier exon) diagnostic/pronostic*

*CALR (exon 9) diagnostic/pronostic*

*EZH2 (exon 2-20 = entièrement) diagnostic/pronostic*

*IDH1 (exon 4-hotspot) diagnostic/pronostic/thérapie*

*IDH2 (exon 4-hotspot) diagnostic/pronostic/thérapie*

*JAK2 (exon 12-F537\_I546, exon 14-codon 617) diagnostic/pronostic*

*MPL (exon 10) diagnostic/pronostic*

*SF3B1 (exon 14, exon 15) diagnostic*

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

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

*TP53 (exon 2-11) pronostic*

*U2AF1 (exon 2-codon 34, exon 6-codon 157) pronostic*

**- Néoplasie myélodysplasique/myéloproliférative, à l’exclusion de LMMC, LMCa et LMMJ:**

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 le gène de fusion *BCR-ABL1* (chromosome de Philadelphie);
	+ en cas d’éosinophilie: pour les gènes de fusion impliquant *PDGFRA, PDGFRB et FGFR1,* ainsi que *PCM1-JAK2*
* Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
* Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes:

*ASXL1 (exon 13 = dernier exon) diagnostic/pronostic*

*CALR (exon 9) diagnostic/pronostic*

*CSF3R diagnostic/thérapie*

 *(exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 768/776/779/798/810/818)*

*JAK2 (exon 14-codon 617) diagnostic/pronostic*

*MPL (exon 10) diagnostic/pronostic*

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

*SF3B1 (exon 14, exon 15) diagnostic/pronostic*

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

*TET2 (exon 3, exon 9-11) 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 le gène de fusion *BCR-ABL1* (chromosome de Philadelphie);
	+ en cas d’éosinophilie: pour les gènes de fusion impliquant *PDGFRA, PDGFRB* et *FGFR1,* ainsi que *PCM1-JAK2*
* Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
* Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes:

*ASXL1 (exon 13 = dernier exon) diagnostic/pronostic*

*CALR (exon 9) diagnostic/pronostic*

*CSF3R diagnostic/ thérapie*

 *(exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 768/776/779/798/810/818)*

*JAK2 (exon 14-codon 617) diagnostic/pronostic*

*MPL (exon 10) diagnostic/pronostic*

*NRAS (exon 2 (codons 12, 13), exon 3 (codon 61)) pronostic*

*RUNX1 (exon 2-9 = volledig) pronostic*

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

*SF3B1 (exon 14, exon 15) diagnostic/pronostic*

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

*TET2 (exon 3, exon 9-11) 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 négatif doit être démontré:
	+ pour le gène de fusion *BCR-ABL1* (chromosome de Philadelphie);
	+ en cas d’éosinophilie: pour les gènes de fusion impliquant *PDGFRA, PDGFRB et FGFR1,* ainsi que *PCM1-JAK2*
* Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
* Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes:

*ASXL1 (exon 13 = dernier exon) diagnostic/pronostic*

*CALR (exon 9) diagnostic/pronostic*

*CSF3R diagnostic/ thérapie*

 *(exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 768/776/779/798/810/818)*

*JAK2 (exon 14-codon 617) diagnostic/pronostic*

*MPL (exon 10) diagnostic/pronostic*

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

*SF3B1 (exon 14, exon 15) diagnostic/pronostic*

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

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

**- Néoplasie myéloproliférative (NMP) - 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 négatif doit être démontré:
	+ pour le gène de fusion *BCR-ABL1* (chromosome de Philadelphie);
	+ en cas d’éosinophilie: pour les gènes de fusion impliquant *PDGFRA, PDGFRB et FGFR1,* ainsi que *PCM1-JAK2*
* Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
* Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes:

*CSF3R diagnostic/ thérapie*

 *(exon 14-codons 615/618, exon 17-codons 768/776/779/798/810/818)*

*+ gènes SMD/NPM*

**- Néoplasie myéloproliférative (NMP) – thrombocytémie essentielle (TE):**

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

* Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
* Une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes:

*ASXL1 (exon 13 = dernier exon) diagnostic/pronostic*

*CALR (exon 9) diagnostic/pronostic*

*EZH2 (exon 2-20 = entièrement) diagnostic/pronostic*

*IDH1 (exon 4-hotspot) diagnostic/pronostic/ thérapie*

*IDH2 (exon 4-hotspot) diagnostic/pronostic/ thérapie*

*JAK2 (exon 12-F537\_I546, exon 14-codon 617) diagnostic/pronostic*

*MPL (exon 10) diagnostic/pronostic*

*SF3B1 (exon 14, exon 15) diagnostic/pronostic*

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

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

*TP53 (exon 2-11) pronostic*

*U2AF1 (exon 2-codon 34, exon 6-codon 157) pronostic*

**- Mastocytose systémique (MS):**

Indication: MS avancée (*KIT* D816V positive) ou forte suspicion de MS (*KIT* D816V négative) selon les critères OMS.

Les conditions:

* En cas d’éosinophilie, le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse; un statut négatif doit être démontré pour les gènes de fusion impliquant *PDGFRA, PDGFRB et FGFR1,* ainsi que *PCM1-JAK2.*
* Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
* Une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes:

*ASXL1 (exon 13 = dernier exon) pronostic*

*CBL (exon 8, exon 9) pronostic*

*EZH2 (exon 2-20 = entièrement) pronostic*

*KIT (exon 2, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17) diagnostic*

*KRAS (exon 2 (codons 12, 13), exon 3 (codon 61)) pronostic*

*NRAS (exon 2 (codons 12, 13), exon 3 (codon 61)) pronostic*

*RUNX1 (exon 2-9 = entièrement) pronostic*

*SRSF2 (exon 1-codon 95) pronostic*

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

+ les gènes décrits dans la néoplasie associée en cas de MS associée à une maladie hématologique

**- Leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

Indication: un diagnostic selon les guidelines iwCLL.

Les conditions:

* Le test NGS doit être réalisé en cas de nécessité de traitement en combinaison avec un examen cytogénétique (moléculaire).
* Le test NGS doit être effectué sur le sang, le ganglion lymphatique ou la moelle osseuse envahis par des cellules leucémiques.
* Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes:

*BTK (exon 15)\* thérapie*

*PLCG2 (exon 19, 20, 24)\* thérapie*

*TP53 (exon 2-11) pronostic/ thérapie*

\* si progression après traitement avec un inhibiteur BTK

**- Leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ):**

Indication: un diagnostic hématologique selon les critères OMS.

Les conditions:

* Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse.
* Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique sur la moelle osseuse; un statut négatif doit être démontré:
	+ pour le gène de fusion *BCR-ABL1* (chromosome de Philadelphie);
	+ Une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes:

*CBL1 (exon 8, exon 9) diagnostic*

*KRAS (exon 2 (codons 12, 13), exon 3 (codon 61)) diagnostic/pronostic*

*NF1 (exon 1-58 = entièrement) diagnostic/pronostic*

*NRAS (exon 2 (codons 12, 13), exon 3 (codon 61)) diagnostic/pronostic*

*PTPN11 (exon 3, exon 13) diagnostic/pronostic*

**- Leucémie/lymphome lymphoblastique aiguë-T (LLA-T):**

Indication: un diagnostic de LLA-T (morphologie et flow cytométrie).

Les conditions:

* Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse ou sur le sang avec une invasion des cellules leucémiques ou une biopsie en cas de lymphome lymphoblastique (localisé).
* Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique.
* Une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

Gènes:

*FXBW7 (exon 9-10, exon 12) pronostic*

*NOTCH1 (exon 26-27, exon 34) pronostic*

**- Leucémie/lymphome lymphoblastique aiguë (LLA) (RNA seq):**

Indication: un diagnostic de LLA (morphologie et flow cytométrie).

Les conditions:

* Le test NGS doit être effectué sur la moelle osseuse ou sur le sang avec une invasion des cellules leucémiques ou une biopsie en cas de lymphome lymphoblastique (localisé).
* Le test NGS doit être réalisé en combinaison avec un examen cytogénétique.
* Une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

 Recherche des fusions pour lesquelles les gènes suivants sont impliqués:

 *ABL1, ABL2, BCR,* *CSF1R*, *ETV6,* *KMT2A,*

 *PDGFRB*, *TCF3,* *RUNX1 diagnostic/pronostic/thérapie*

**- Néoplasie myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophilie et un réarrangement du gène (M/L-éos) (RNA seq):**

 Indication: suspicion forte selon les critères OMS (hyperéosinophilie ET suspicion de LMA ou NMP ou SMD/NMP ou LLA).

 Les conditions:

* Le séquençage ARN doit être effectué en combinaison avec un examen cytogénétique.
* Pour les patients de plus de 70 ans, une consultation oncologique multidisciplinaire avec un avis favorable est obligatoire.

 Recherche des fusions pour lesquelles les gènes suivants sont impliqués:

 *FGFR1, JAK2, PDGFRA, PDGFRB diagnostic/pronostic/thérapie*

|  |  |
| --- | --- |
| **Genes** | **Transcript ID (NM)** |
| ASXL1 | NM\_015338.5 |
| BTK | NM\_000061.2 |
| CALR | NM\_004343.3 |
| CBL | NM\_005188.3 |
| CEBPA | NM\_004364.3 |
| CSF3R | NM\_156039.3 |
| DNMT3A | NM\_175629.2 |
| EZH2 | NM\_004456.4 |
| FLT3 | NM\_004119.2 |
| FXBW7 | NM\_033632.3 |
| IDH1  |  NM\_005896.3 |
| IDH2  | NM\_002168.2 |
| JAK2 | NM\_004972.3 |
| KIT  | NM\_000222.2 |
| KRAS | NM\_004985.4 |
| MPL | NM\_005373.2 |
| NF1 | NM\_001042492.2 |
| NOTCH1 | NM\_017617.5 |
| NPM1 | NM\_002520.6 |
| NRAS | NM\_002524.4 |
| PLCG2 | NM\_002661.5 |
| PTPN11 | NM\_002834.4 |
| RUNX1 | NM\_001754.4 |
| SETBP1 | NM\_015559.3 |
| SF3B1 | NM\_012433.3 |
| SRSF2 | NM\_003016.4 |
| TET2 | NM\_001127208.2 |
| TP53 | NM\_000546.5 |
| U2AF1 | NM\_006758.2 |
| WT1 | NM\_024426.5 |

### Annexe 4 : Modalités de financement

Les honoraires ont été ajustés dès 1/1/2020 conformément à l'Accord national médico-mutualiste 2020 (1,25%). Cela était de nouveau ajusté à partir du 1/1/2021 conformément à l'Accord national médico-mutualiste 2021 (0,80%) et à partir du 1/1/2022 conformément à l'Accord national médico-mutualiste 2021 (0,73%).

Le remboursement total initiale de 350 € a été ajusté à l'indice santé (1,95%) à 356,83 € dès 1/1/2020, conformément à l'article 3 de la Convention. Cela était de nouveau ajusté à partir du 1/1/2021 avec 1,01% à 360,43 € et à partir du 1/1/2022 avec 0,79% à 363,28 €. Le remboursement total de 550 € pour RNA-seq était ajusté à partir du 1/1/2021 avec 1,01%, à 555.56 € et à partir du 1/1/2022 avec 0,79%, à 559.95 €.

Le montant complémentaire est la différence entre les deux montants.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Indicatie/*Indication* | Art33ter |  | Art33bis |   | Honorarium in Euro/ Honoraire en Euro | Toeslag in Euro/Montant Complémentaire en Euro | Populatie aan 100%/ Population à 100% |
| Gemetastaseerd Colorectaal carcinoma *Carcinome colorectal métastatique* | 594053- 594064 | B3000 | 587915-587926 | B1800 | **226,06****226****~~226~~** | **137.22** | 3000 |
| ~~Gevorderd~~ Adenocarcinoma Long *Adénocarcinome pulmonaire ~~avancé~~* | 594053-594064 | B3000 | 588534-588545 587915-587926 | B3000+B1800 | **359.04** | **4.24** | 5600 |
| Long: progressie binnen 1j na positief advies MOC*Poumon : progression avant 1 an après avis positif d’une COM* |  |  |  |  | 0 |  **363.28** | 180 |
| Long zonder driver mutatie (RNA-seq) *Poumon sans mutation driver (RNA-seq)* | 594090-594101 (ROS, ALK, 2x niveau 3) | B4000 |  |  | **390.06** | **169.89 (totaal 559.95€)** | 1800 |
| GIST*GIST* | 594016-594020 | B1800 | 588534-588545 | B3000 | **221.63** |  **141.65** | 140 |
| Gevorderd melanoom *Mélanome avancé* | 594016-594020 | B1800 | 588534-588545 587915-587926 | B3000+B1800 | **301.42** |  **61.86** | 415 |
| Ovariumcarcinoom (tuba, primair peritoneum)*Carcinome de l’ovaire (trompes de fallope, peritoneal primaire*) |  |  |  |  | **0** | **363.28** | 850+90 |
| Brain *Cerveau* |   |  | 588534-588545 587915-587926 | B3000+B1800 | **212.77** | **150.51** | 860+230 |
| Brain (RNA-seq)*Cerveau (RNA-seq)* |  |  |  |  |  |  **559.95** | 90 |
| Gemetastaseerd borstcarcinoom *Carcinome du sein métastasé* |   |  | 588534-588545 587915-587926 | B3000+B1800 | **212.77** | **150.51** | 5600+160 |
| Thyroid carcinoom*Carcinome de la thyroide* |   |  | 588534-588545 587915-587926 | B3000+B1800 | **212.77** | **150.51** | 940+130 |
| Thyroid carcinoom (RNA-seq)*Carcinomes de la thyroïde (RNA-seq)* |  |  |  |  |  |  **559.95** | 650 |
| Pancreas carcinoom*Carcinome du pancréas* |   |  | 588534-588545 587915-587926 | B3000+B1800 | **212.77** |  **150.51** | 1100 +900 |
| Prostaatcarcinoom resistant aan castratie*Carcinome de la prostate résistant à la castration* |  |  | 588534-588545 587915-587926 | B3000+B1800 | **212.77** |  **150.51** | 1000 |
| Specifieke sarcomen*Sarcomes spécifiques* |  |  | 588534-588545 587915-587926 | B3000+B1800 | **212.77** |  **150.51** | 300 |
| Sarcomen (RNAseq)*Sarcomes (RNAseq)* |  |  | 588534-588545 587915-587926 | B3000+B1800 | **212.77** | **347.18 (totaal 559.95€)** | 200 |
| Endometrium carcinoom*Carcinome de l’endomètre* |  |  | 588534-588545 587915-587926 | B3000+B1800 | **212.77** |  **150.51** | 1300 |
| Acute myeloïde leukemie *Leucémie myéloide aiguë* | 594016-594020 | B1800 | 587893-587904 | B3000 | **221.63** |  **141.65** | 900 |
| Acute myeloïde leukemie: herval binnen 1j na positief advies MOC*Leucémie myéloide aiguë: rechute avant 1 an après avis positif d’une COM* |  |  |  |  | 0 |  **363.28** | 200 |
| MDS-EB-2 *SMD-EB-2*  |  |  | 587893-587904 | B3000 | **132.98** |  **230.30**  | 400 |
| MDS, exclusief MDS-EB-2 *SMD, à l’exclusion de SMD-EB-2* |   |  |   |   | 0 |  **363.28** | 800 |
| MPN (primaire myelofibrose, chronische neutrofiele leukemie, essentiële thrombocytose, systemische mastocytose) *MFP (myélofibrose primaire, leucémie neutrophile chronique, thrombocytémie essentielle, mastocytose systémique)* |   |  | 588512-588523588512-588523 | B3500+B3500 |  **310.28** |  **53.00** | 900+100+70  |
| MDS/MPN, exclusief CMML, aCML en JMML *SMD/MFP, à l’exclusion de LMMC, LMCa et LMMJ*  |  |  | 588512-588523588512-588523 | B3500+B3500  | **310.28** |  **53.00** | 70 |
| Chronisch myelomonocytaire leukemie *Leucémie myélomonocytaire chronique* |   |  | 588512-588523588512-588523 | B3500+B3500 | **310.28** |  **53.00** | 70 |
| Atypische chronische myeloïde leukemia *Leucémie myeloide chronique atypique* |   |  | 588512-588523588512-588523 | B3500+B3500 | **310.28** | **53.00** | 70 |
| Chronische lymfatische leukemie*Leucémie lymphoïde chronique* | 594090-594101 | B4000 | 588453-588464 | B3000 | **328.01** |  **35.27** | 600  |
| Juvenile myelomonocytaire leukemie *Leucémie myélomonocytaire juvenile*  |  |  | 588512-588523 588512-588523 | B3500+ B3500 | **310.28** |  **53.00** | 20 |
| T-lymphoblastische leukemie/lymfoom *Leucémie/lymphome lymphoblastique aïguë-T* |  |  | 588431-588442 588431-588442 | B3000+ B3000 | **265.96** |  **97.32** | 50 |
| RNA SEQ lymfoblastische leukemie/lymfoom*Leucémie/lymphome lymphoblastique aïguë* | 594053-594064 | B3000 | 588431-588442 588431-588442 | B3000+ B30002x | **412.23** |  **147.72 (totaal 559.95€)** | 170 |
| RNA SEQMyeloïde/lymfoïde neoplasm met eosinofilie en genherschikking*Néoplasie myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophilie et un réarrangement du gène* | 594053-594064 594053-594064 | B3000+ B3000 |  |  | **292.54** |  **267.41 (totaal 559.95€)** | 150 |

### 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 NGS 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 NGS peut traiter, analyser et transposer dans un rapport standardisé les résultats des analyses NGS en (hémato-)oncologie ; ce type d'équipe compte au minimum au sein du réseau NGS:
* 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 NGS, 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 NGS;
* 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 NGS 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 NGS.

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 NGS, pour le calcul du score M du réseau NGS, 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 :

|  |
| --- |
| **score Sel = 0,5 x score réseau + 0,5 x 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.



### 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'agréation 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.

1. Roadbook ‘Gepersonaliseerde Geneeskunde’ Introductie van Next-Generation-Sequencing in routine diagnostiek in oncologie en hemato-oncologie. Sciensano Kankercentrum | Datum 2015 | Brussel, België. Editor: Dr Johan Peeters URL: <http://www.e-cancer.be/publications/Documents/Roadbook%20PersMed%20NGS%20NL.pdf> [↑](#footnote-ref-1)
2. Concertation Oncologique Multidisciplinaire [↑](#footnote-ref-2)