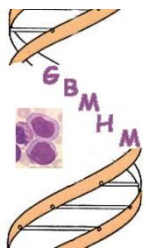


Présentation du PRME K 2016

MAJ RuBIH1 vers RuBIH 2

Elizabeth MACINTYRE



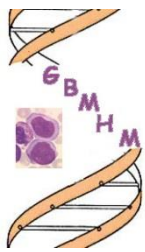
STIC 04-09 : RuBIH 1

Réseau de Biologie Innovatrice en onco-Hématologie

Objectifs

- Offrir à chaque malade avec hémopathie maligne le même accès à un diagnostic optimal
 - **Structuration supra-régionale** (n=7) dans un réseau national de biologie innovante
 - **Hiérarchisation** local, régionale ou nationale en fonction du :
 - contexte clinique,
 - débit
 - complexité technique
 - **Conciliation** de la logique technologique (**centralisatrice**) et médicale (**décentralisatrice** par besoin d'interaction)
 - **Optimisation de la logistique** de la biologie innovante

Les 5 stratégies/méthodes de RuBIH 1



- Guides de Juste Prescription (GJP)
- Evaluation médico-économique, nomenclature et facturation
- Contrôles qualité (CQ) et formation continue (FC)
- Réseaux régionaux d'Ingénieurs et assistants de Recherche Biologique
- Transporteur d'Informations Biologiques (TIB)

Prescription

Recherche antérieure

Nom* :

Prénom* :

Nom de jeune fille :

Date de naissance* :

Sexe* : Homme Femme

Protocole :

N°Randomisation :

Sélectionnez un groupe de pathologie en cliquant sur un onglet du tableau, puis une pathologie dans la colonne de gauche du tableau.

LAL	EBL	TCR	MM	AM	MDM	CD19	CD22	CD38	CD45	CD56	CD57	CD58	CD59	CD60	CD61	CD62	CD63	CD64	CD65	CD66	CD67	CD68	CD69	CD70	CD71	CD72	CD73	CD74	CD75	CD76	CD77	CD78	CD79	CD80	CD81	CD82	CD83	CD84	CD85	CD86	CD87	CD88	CD89	CD90	CD91	CD92	CD93	CD94	CD95	CD96	CD97	CD98	CD99	CD100	CD101	CD102	CD103	CD104	CD105	CD106	CD107	CD108	CD109	CD110	CD111	CD112	CD113	CD114	CD115	CD116	CD117	CD118	CD119	CD120	CD121	CD122	CD123	CD124	CD125	CD126	CD127	CD128	CD129	CD130	CD131	CD132	CD133	CD134	CD135	CD136	CD137	CD138	CD139	CD140	CD141	CD142	CD143	CD144	CD145	CD146	CD147	CD148	CD149	CD150	CD151	CD152	CD153	CD154	CD155	CD156	CD157	CD158	CD159	CD160	CD161	CD162	CD163	CD164	CD165	CD166	CD167	CD168	CD169	CD170	CD171	CD172	CD173	CD174	CD175	CD176	CD177	CD178	CD179	CD180	CD181	CD182	CD183	CD184	CD185	CD186	CD187	CD188	CD189	CD190	CD191	CD192	CD193	CD194	CD195	CD196	CD197	CD198	CD199	CD200	CD201	CD202	CD203	CD204	CD205	CD206	CD207	CD208	CD209	CD210	CD211	CD212	CD213	CD214	CD215	CD216	CD217	CD218	CD219	CD220	CD221	CD222	CD223	CD224	CD225	CD226	CD227	CD228	CD229	CD230	CD231	CD232	CD233	CD234	CD235	CD236	CD237	CD238	CD239	CD240	CD241	CD242	CD243	CD244	CD245	CD246	CD247	CD248	CD249	CD250	CD251	CD252	CD253	CD254	CD255	CD256	CD257	CD258	CD259	CD260	CD261	CD262	CD263	CD264	CD265	CD266	CD267	CD268	CD269	CD270	CD271	CD272	CD273	CD274	CD275	CD276	CD277	CD278	CD279	CD280	CD281	CD282	CD283	CD284	CD285	CD286	CD287	CD288	CD289	CD290	CD291	CD292	CD293	CD294	CD295	CD296	CD297	CD298	CD299	CD300	CD301	CD302	CD303	CD304	CD305	CD306	CD307	CD308	CD309	CD310	CD311	CD312	CD313	CD314	CD315	CD316	CD317	CD318	CD319	CD320	CD321	CD322	CD323	CD324	CD325	CD326	CD327	CD328	CD329	CD330	CD331	CD332	CD333	CD334	CD335	CD336	CD337	CD338	CD339	CD340	CD341	CD342	CD343	CD344	CD345	CD346	CD347	CD348	CD349	CD350	CD351	CD352	CD353	CD354	CD355	CD356	CD357	CD358	CD359	CD360	CD361	CD362	CD363	CD364	CD365	CD366	CD367	CD368	CD369	CD370	CD371	CD372	CD373	CD374	CD375	CD376	CD377	CD378	CD379	CD380	CD381	CD382	CD383	CD384	CD385	CD386	CD387	CD388	CD389	CD390	CD391	CD392	CD393	CD394	CD395	CD396	CD397	CD398	CD399	CD400	CD401	CD402	CD403	CD404	CD405	CD406	CD407	CD408	CD409	CD410	CD411	CD412	CD413	CD414	CD415	CD416	CD417	CD418	CD419	CD420	CD421	CD422	CD423	CD424	CD425	CD426	CD427	CD428	CD429	CD430	CD431	CD432	CD433	CD434	CD435	CD436	CD437	CD438	CD439	CD440	CD441	CD442	CD443	CD444	CD445	CD446	CD447	CD448	CD449	CD450	CD451	CD452	CD453	CD454	CD455	CD456	CD457	CD458	CD459	CD460	CD461	CD462	CD463	CD464	CD465	CD466	CD467	CD468	CD469	CD470	CD471	CD472	CD473	CD474	CD475	CD476	CD477	CD478	CD479	CD480	CD481	CD482	CD483	CD484	CD485	CD486	CD487	CD488	CD489	CD490	CD491	CD492	CD493	CD494	CD495	CD496	CD497	CD498	CD499	CD500	CD501	CD502	CD503	CD504	CD505	CD506	CD507	CD508	CD509	CD510	CD511	CD512	CD513	CD514	CD515	CD516	CD517	CD518	CD519	CD520	CD521	CD522	CD523	CD524	CD525	CD526	CD527	CD528	CD529	CD530	CD531	CD532	CD533	CD534	CD535	CD536	CD537	CD538	CD539	CD540	CD541	CD542	CD543	CD544	CD545	CD546	CD547	CD548	CD549	CD550	CD551	CD552	CD553	CD554	CD555	CD556	CD557	CD558	CD559	CD560	CD561	CD562	CD563	CD564	CD565	CD566	CD567	CD568	CD569	CD570	CD571	CD572	CD573	CD574	CD575	CD576	CD577	CD578	CD579	CD580	CD581	CD582	CD583	CD584	CD585	CD586	CD587	CD588	CD589	CD590	CD591	CD592	CD593	CD594	CD595	CD596	CD597	CD598	CD599	CD600	CD601	CD602	CD603	CD604	CD605	CD606	CD607	CD608	CD609	CD610	CD611	CD612	CD613	CD614	CD615	CD616	CD617	CD618	CD619	CD620	CD621	CD622	CD623	CD624	CD625	CD626	CD627	CD628	CD629	CD630	CD631	CD632	CD633	CD634	CD635	CD636	CD637	CD638	CD639	CD640	CD641	CD642	CD643	CD644	CD645	CD646	CD647	CD648	CD649	CD650	CD651	CD652	CD653	CD654	CD655	CD656	CD657	CD658	CD659	CD660	CD661	CD662	CD663	CD664	CD665	CD666	CD667	CD668	CD669	CD670	CD671	CD672	CD673	CD674	CD675	CD676	CD677	CD678	CD679	CD680	CD681	CD682	CD683	CD684	CD685	CD686	CD687	CD688	CD689	CD690	CD691	CD692	CD693	CD694	CD695	CD696	CD697	CD698	CD699	CD700	CD701	CD702	CD703	CD704	CD705	CD706	CD707	CD708	CD709	CD710	CD711	CD712	CD713	CD714	CD715	CD716	CD717	CD718	CD719	CD720	CD721	CD722	CD723	CD724	CD725	CD726	CD727	CD728	CD729	CD730	CD731	CD732	CD733	CD734	CD735	CD736	CD737	CD738	CD739	CD740	CD741	CD742	CD743	CD744	CD745	CD746	CD747	CD748	CD749	CD750	CD751	CD752	CD753	CD754	CD755	CD756	CD757	CD758	CD759	CD760	CD761	CD762	CD763	CD764	CD765	CD766	CD767	CD768	CD769	CD770	CD771	CD772	CD773	CD774	CD775	CD776	CD777	CD778	CD779	CD780	CD781	CD782	CD783	CD784	CD785	CD786	CD787	CD788	CD789	CD790	CD791	CD792	CD793	CD794	CD795	CD796	CD797	CD798	CD799	CD800	CD801	CD802	CD803	CD804	CD805	CD806	CD807	CD808	CD809	CD810	CD811	CD812	CD813	CD814	CD815	CD816	CD817	CD818	CD819	CD820	CD821	CD822	CD823	CD824	CD825	CD826	CD827	CD828	CD829	CD830	CD831	CD832	CD833	CD834	CD835	CD836	CD837	CD838	CD839	CD840	CD841	CD842	CD843	CD844	CD845	CD846	CD847	CD848	CD849	CD850	CD851	CD852	CD853	CD854	CD855	CD856	CD857	CD858	CD859	CD860	CD861	CD862	CD863	CD864	CD865	CD866	CD867	CD868	CD869	CD870	CD871	CD872	CD873	CD874	CD875	CD876	CD877	CD878	CD879	CD880	CD881	CD882	CD883	CD884	CD885	CD886	CD887	CD888	CD889	CD890	CD891	CD892	CD893	CD894	CD895	CD896	CD897	CD898	CD899	CD900	CD901	CD902	CD903	CD904	CD905	CD906	CD907	CD908	CD909	CD910	CD911	CD912	CD913	CD914	CD915	CD916	CD917	CD918	CD919	CD920	CD921	CD922	CD923	CD924	CD925	CD926	CD927	CD928	CD929	CD930	CD931	CD932	CD933	CD934	CD935	CD936	CD937	CD938	CD939	CD940	CD941	CD942	CD943	CD944	CD945	CD946	CD947	CD948	CD949	CD950	CD951	CD952	CD953	CD954	CD955	CD956	CD957	CD958	CD959	CD960	CD961	CD962	CD963	CD964	CD965	CD966	CD967	CD968	CD969	CD970	CD971	CD972	CD973	CD974	CD975	CD976	CD977	CD978	CD979	CD980	CD981	CD982	CD983	CD984	CD985	CD986	CD987	CD988	CD989	CD990	CD991	CD992	CD993	CD994	CD995	CD996	CD997	CD998	CD999	CD1000
LAL-B	<input checked="" type="checkbox"/>	Immunophénotypie EBV/EBL (...)	<input type="checkbox"/>	Tel-Am11 Recherche (...)	<input type="checkbox"/>	FLT3-ITD (...)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
LAL-T	<input type="checkbox"/>	BCR-ABL (FISH) (...)	<input type="checkbox"/>	Clonalité T (TCR) (...)	<input type="checkbox"/>	FLT3-Mutation (...)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
LAL-T_Clonalité	<input checked="" type="checkbox"/>	BCR-ABL Recherche (...)	<input type="checkbox"/>	E2A-PBX1_Recherche_(RT-PCR) (...)	<input type="checkbox"/>	Tel-Am11 Recherche (fish) (...)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
LAL-T_Phenotype	<input checked="" type="checkbox"/>	Caryotype standard (...)	<input type="checkbox"/>	MIR-AP4_Recherche_(RT-PCR) (...)	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
LAL-NBD	<input checked="" type="checkbox"/>	MLL-Translocation (FISH) (...)	<input type="checkbox"/>	Maladie résiduelle LAL (Semi-quantification) (...)	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
	<input checked="" type="checkbox"/>	Cyto-morphologie (...)	<input type="checkbox"/>	Clonalité B (Igh) (...)	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
			<input type="checkbox"/>	Maladie résiduelle LAL (Quantification) (...)	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
			<input type="checkbox"/>	Index_ADN (...)	<input type="checkbox"/>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					

Valider Annuler

Les Guides de Juste Prescription sont a renouveler, V1 2006, V2 2010, V3 2018/19 avec NGS

B du NABM ← Liste Complémentaire ← RIHN →

	Indispensable/obligatoire ^a		Recommandé/Protocolaire ^b		En évaluation/Optionnel ^c	
	LAM	Niveau	LAM	Niveau	LAM	
Evaluation à réaliser au diagnostic de LAM						
A/ DIAGNOSTIC						
Theques	5 lames ou cytopspin,dmsso,inhmase	A/B/C				
Cyto-morphologie	OUI	A				
Immuno ELN	OUI si MPO <10%	A	autres cas:OUI si intention de traitement	A		
Immuno autres			Efflux Rhodamine,	A/B	BCL2	A/B
Caryotype Mo	OUI	A				
MLL	FISH(k intermediaire)	A				
AML1-ETO	FISH ou RTPCR si M1-M2-M4 et echec K(< 60ans)	A				
PML-RARA	FISH si discordance morph et K	A				
CBFB- MYH11	FISH ou RTPCR (M1-M2-M4) et échec(<60 ans)	A	FISH ou RTPCR (M1-M2-M4)et K intermediaire	A		
MLLdup			OUI (hors CBF)	B		
OTT-MALT			LAM7	C		
"-7 et 5q-"			oui si échec K	A		
FLT3 (ITD, Mut...)			OUI	B		
CEBPA			OUI K intermédiaire	B/C		
NPM			OUI (hors CBF et LAP)	B		
RAS-CKIT			OUI (CBF)	B/C		
P53					OUI (K complexe et/ou pseudopelger, réfractaire)	C
AML1					OUI (LAM0 ou +21)	C
GATA1					lam7(Down)	C
EV1-BAALC-HOXA9					OUI	C
WT1					OUI(si suivi MRD)	C
B/ SUIVI						
Theques			OUI	A/B/C		
Morpho	OUI (RC, avant greffe)	A				
Caryotype			OUI (si anomalies au diagnostic)	A		
CMF (MRD)					OUI	C
PML-RARA			OUI (diag, fin d'induction,fin conso,puis tous les 6 mois)	B/C		
AML1 ETO			OUI(idem pmlrara)	B/C		

LAM de 2010

Publique et
secteur libéral

'B-hospitalier'
Réseaux Labellisés

PHRC et
PRT-K

Costs of tests for selected malignancies in France

Percentage of total hospital cost represented by all laboratory tests for breast cancer and acute leukaemia (biology, genetics, pathology) in 2008 and 2014 (ATIH ENC data)

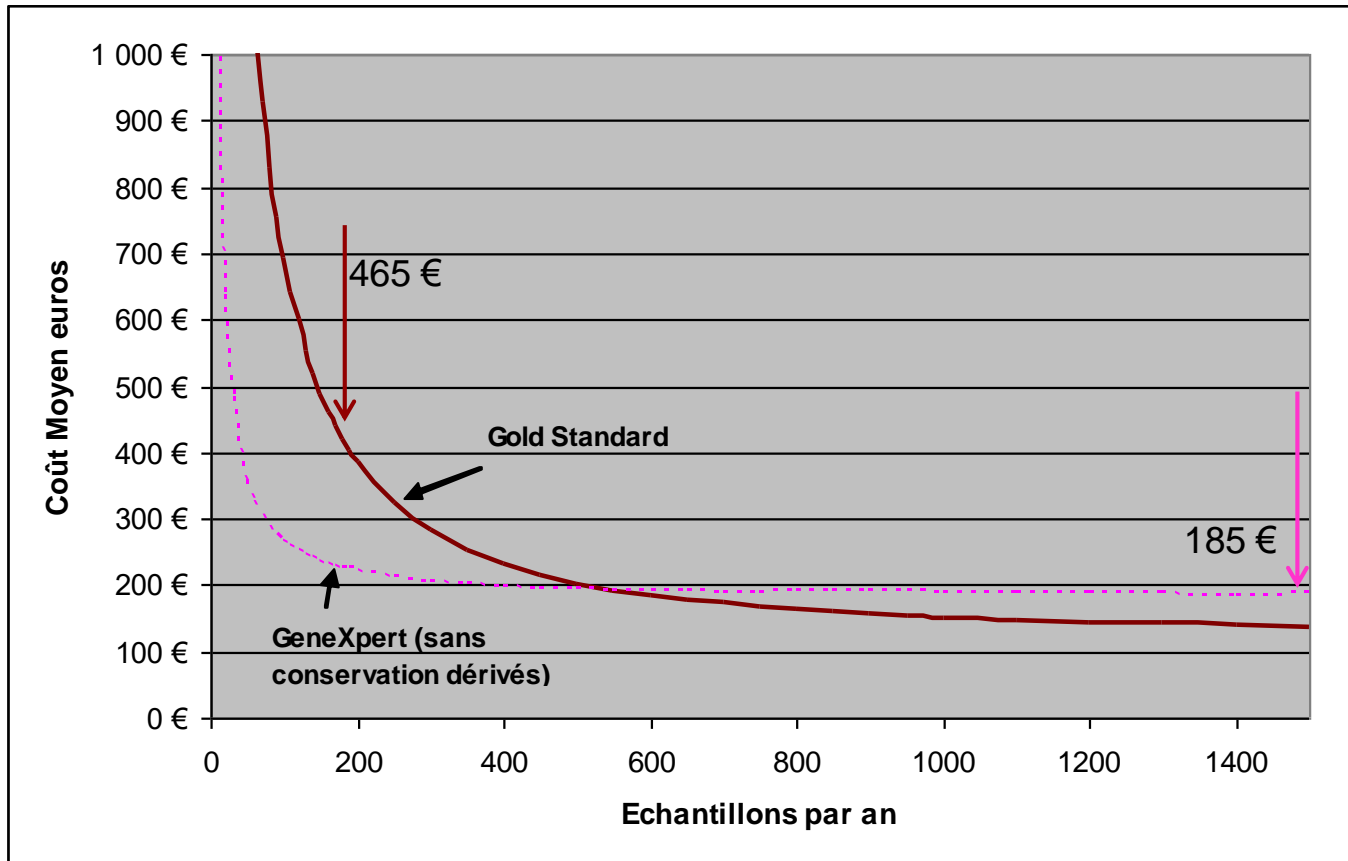
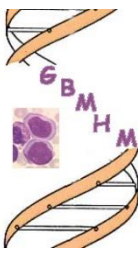
	2008	2014
Breast Cancer	5%	6%
Acute Leukemia (adults)	8%	8%
Acute Leukemia (<18 years)	12%	9%

Over all disease areas laboratory costs are on average 4% of total cost & Medication/pharmaceutical costs are on average 9% of total cost (2013 data)

Médico-économique: BCR-ABL coût global (pre-ana inclus)

Le débit est déterminant pour la RQ-PCR, quid de la NGS?

Micro-costing NGS Onco et immunogenetique, suite program INCa



Conclusion RuBIH pour la RQ-PCR

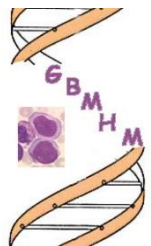
débit optimal : 600-1100 analyses/an

débit minimal : 500 analyses/an

Facturation par forfait vs. résultat individuels ?

« Bundled billing »

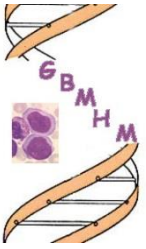
- A l'extrême
 - 1 forfait d'analyse de génétique somatique d'une hémopathie maligne
 - Karyotype, FISH, CGHa, PCR, MLPA, NGS, RNA-Seq....
- Plus réaliste
 - Forfait unique par pathologie par NGS
 - Remplacera x cibles individuelles fait par PCR ou Sanger
 - Déjà abordé/demandé par le GBMHM mais interrompu avec le démarrage des RIHN
 - A développer grâce au PRME-K
 - Plus facile à faire quand l'implantation hospitalière de la NGS prospective, sur prescription individuelle stabilisée
 - A évaluer sur le panel NGS B mature LYSA/GBMHM



Evaluation coût NGS INCa

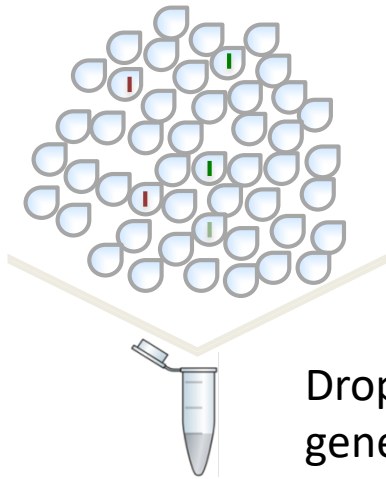
- Extension du micro-costing NGS INCa

Il n'y a pas que la NGS dans la vie!

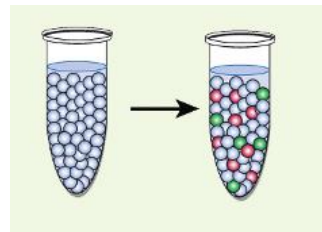


Digital Droplet PCR

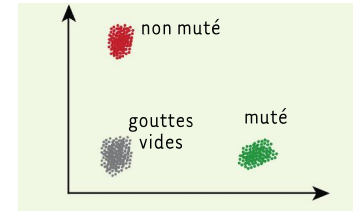
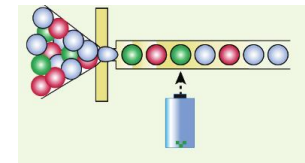
une technologie hybride entre Flow et Q-PCR allèle spécifique qui diminuera les résultats PNQ/BQR?



Droplet generation



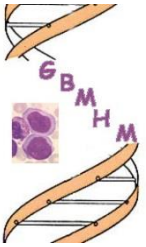
PCR Amplification
WT or Mut (ASO)



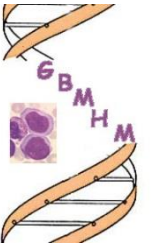
Micro-costing ddPCR

Onco et immunogénétique et MRD

En pratique



- Ce projet PRME-K concerne
 - Tous les groupes coopérateurs
 - Modification des GJP
 - Recommandation des priorités de prescription NGS
 - Tous les labos GBMHHM
 - Validation des RIHN
 - Identification des forfaits appropriés
 - 20 labos NGS de la demande PRME-K
 - Étendre à tous les labos qui rendent le questionnaire NGS ?
 - Tous les prescripteurs de panels NGS
 - Au moins le panel Lymphoïde B mature GBMHHM/LYSA
 - Application en parallèle sur un panel myéloïde ?



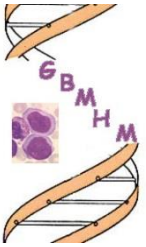
Présentation du PRME K 2016

Les objectifs médico-économique

URC-Eco

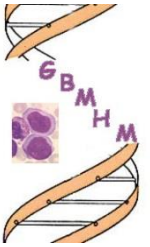


PRME et RIHN



- Actes inscrits (par opposition aux actes complètement nouveaux)
- AAP DGOS pour couvrir le coût de l'acte
- Pas de financement dédié pour l'évaluation médico économique:
 - PRME
 - Industriel
 - Autre?

RuBIH2 Les objectifs médico-économique



- (Ré)évaluation de coûts des tests moléculaires,
- Elaboration des forfaits groupés,
- Impact du NGS sur la prise en charge des patients,
- Impact budgétaire et organisation territoriale.

RIHN

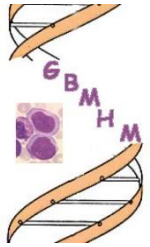
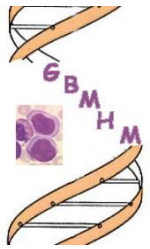


Table: RIHN Somatic genetic cancer acts 2016

	Act	Cotation	
N408	Recherche et/ou quantification au diagnostic par locus	AHC/BHN 420	113,40
N421	Recherche de la mutation du transcrit de fusion BCR-ABL1	AHC/BHN 1010	272,70
N450	Quantification d'une cible d'immunogénétique (Ig/TCR) lors du suivi d'une leucémie lymphoblastique ou d'un syndrome lymphoprolifératif (ou Maladie Résiduelle)	AHC/BHN 1170	315,90
N451	Quantification d'une cible d'oncogénétique somatique lors du diagnostic ou du suivi d'une leucémie ou d'un lymphome (ou Maladie Résiduelle)	AHC/BHN 500	135,00
N452	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	AHC/BHN 3270	882,90
N453	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb	AHC/BHN 5570	1 503,90
N454	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb	AHC/BHN 8170	2 205,90
N455	Forfait mutationnel syndromes myéloprolifératifs	AHC/BHN 460	124,20
N456	Forfait mutationnel syndromes myélodysplasiques	AHC/BHN 460	124,20
N457	Forfait mutationnel syndromes lymphoprolifératifs et lymphomes non-Hodgkiniens	AHC/BHN 460	124,20
N458	Forfait mutationnel leucémies aiguës lymphoblastiques	AHC/BHN 460	124,20
N459	Forfait mutationnel leucémies aiguës myéloïdes	AHC/BHN 460	124,20

RuBIH2 - Hémopathies malignes

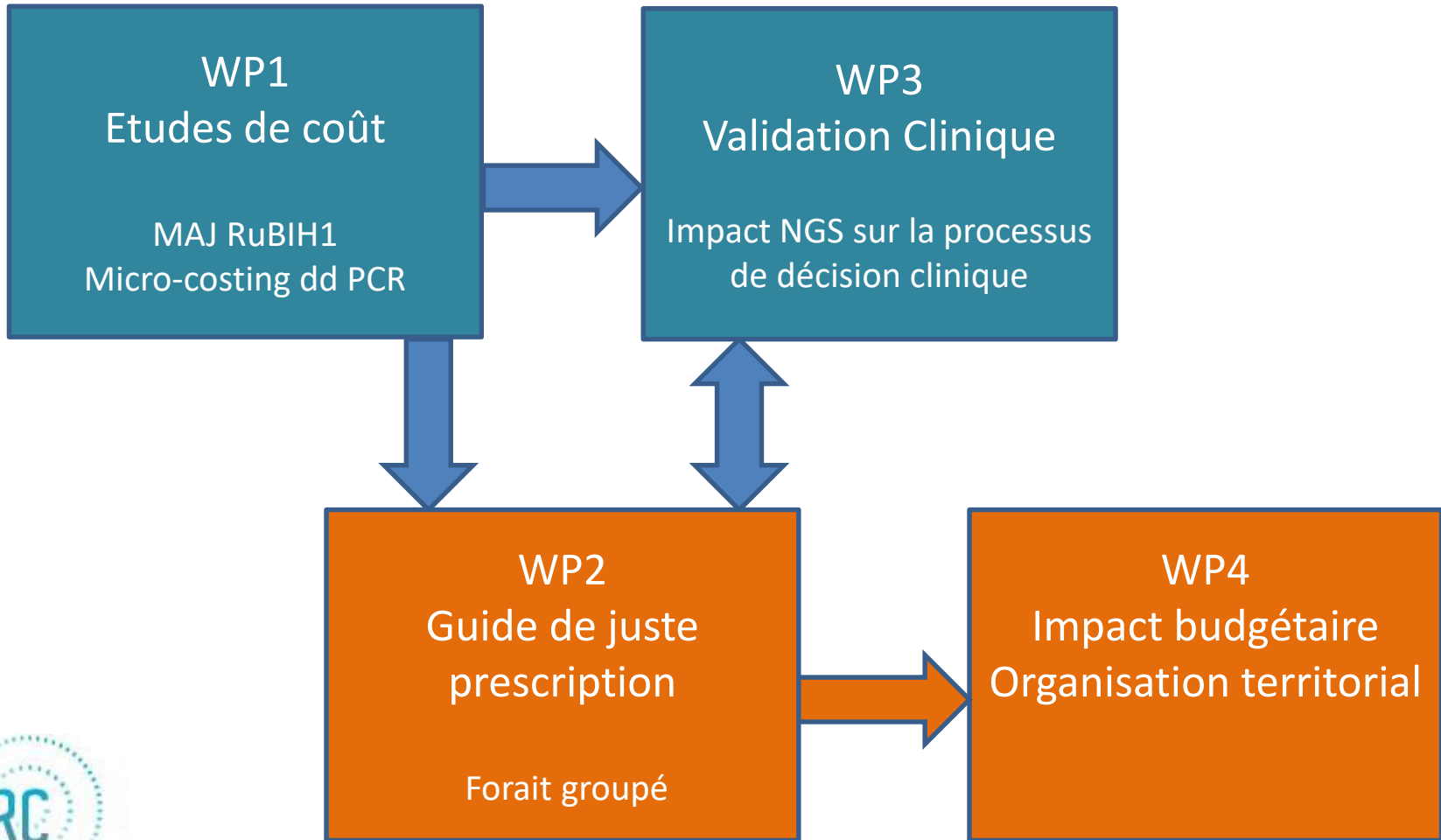
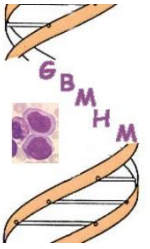


Categorie		Techniques ¹
SMD	Syndromes MyéloDysplasiques	Sanger ou NGS
LAL	Leucémies Aiguës Lymphoblastiques	Sanger ou NGS /RTPCR/RQPCR
SLP/LNH	Syndromes LymphoProlifératifs/ Lymphomes non-Hodgkiniens	Sanger ou NGS
LAM	Leucémies Aiguës Myéloïdes	RT PCR/RQ PCR /Sanger ou NGS
SMP	Syndromes MyéloProlifératifs	Sanger ou NGS/RTPCR/RQPCR
Transversale	Suivi mutations	NGS ou dd PCR ou RQ PCR

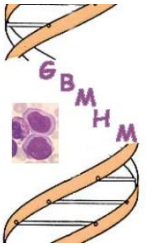
1 .Techniques

Sanger	Sanger DNA Sequencing
NGS	Next-Generation DNA Sequencing
RT PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
RQ PCR	Real-Time Quantative Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
dd PCR	droplet digital Polymerase Chain Reaction

RuBIH2 Work packages

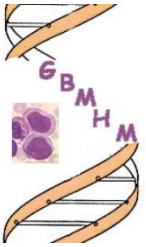


Work package 1



- Micro-costing
 - Analyse des coûts du personnel, matériel, consommables, structure pour -
 - dd PCR
 - RT PCR, RQ PCR, Sanger, NGS (mise à jour ou dérivation des études récentes)
- Recueil des données
 - Entretiens, observations, questionnaires.

Work package 1



- Résultats attendus (exemples RuBIH1) –

Fig. 4.1C BCR-ABL RQ - classique (pré-analytique et analytique) versus GeneXpert®

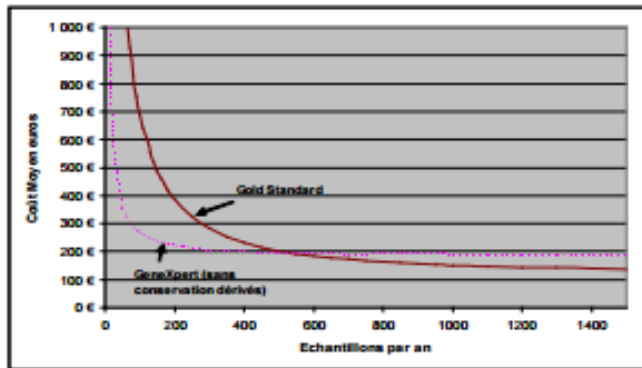
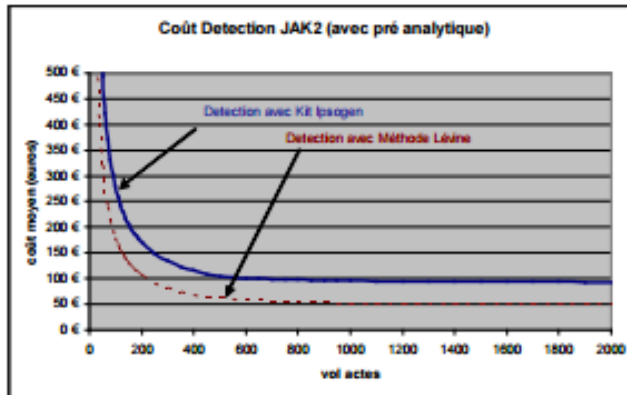
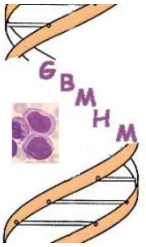


Fig. 4.1 D JAK2 « maison » (dit méthode Levine) versus kit



Work package 2

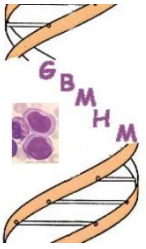


- MAJ Guides de juste prescription
 - Elaboration de forfait groupé du coût par sous-groupe

Table: RIHN

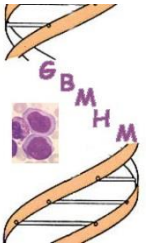
	Act		Cotation
N452	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	AHC/BHN 3270	883 €
N453	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb	AHC/BHN 5570	1 504 €
N454	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb	AHC/BHN 8170	2 206 €

Work package 3



- Mesurer impact du diagnostic moléculaire par NGS sur la prise en charge des patients
 - Questionnaire prospectif aux médecins prescripteurs
 - Diagnostic,
 - Utilisation de **Traitement Ciblé (TC)**,
 - Inclusion dans un essai,
 - Réponse au traitement.
- Etude de coût- conséquence
 - Exemples de conséquence
 - % des patients avec résultat NGS actionnable
 - % des patients bénéficiant des TC
 - % des patients inclus dans un essai
 - **% des patients avec changement de traitement en fonction du statut NGS**

Work package 3



Exemple de résultats attendus -

« Impact du Séquençage Haut Débit (SHD/NGS) à visée diagnostique sur la prise en charge des patients en oncologie »

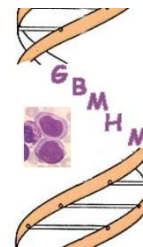
Séverine Coquerelle 2016 INCa URC-Eco

Impact clinique

Mutations actionnables = un des critères de jugement

- 44% des mutations **non actionnables** = pas de thérapie ou d'essai disponible
- 32% **actionnables** = thérapie ayant AMM ou essai disponible = mutation détermine accès à innovation
- 23% **actionnables si** patient avait été pris en charge dans un autre centre

Work package 4



- Organisation territoriale
 - Local, régional, national
- Impact budgétaire
 - Période de 5 ans, en supposant mise en place progressives des guides de juste prescription.

Planning RuBIH2

