

Samenvatting en resultaten TANGO projectnet

Samenvatting

De rationale achter het TANGO-project was dat er een grote variatie tussen ziekenhuizen bestaat in het type- en gebruik van moleculaire diagnostiek testen, waardoor diagnostiek resultaten voor patiënten niet altijd even volledig zijn en behandelmogelijkheden niet optimaal kunnen worden ingezet. Whole Genome Sequencing (WGS) is een test waarbij gelijktijdig alle relevante genetische veranderingen in het tumorweefsel van individuele patiënten kan worden geanalyseerd. Hierdoor heeft WGS het voordeel dat naast detectie van alle relevante bestaande genetische veranderingen en biomarkers (voorspellers van respons op behandeling) voor de directe patiënt, de data óók gebruikt kan worden voor de ontdekking van nieuwe biomarkers voor behandeling van toekomstige patiënten.

De belangrijkste doelstelling van het TANGO-project was het bepalen van het optimale gebruik van WGS, het selecteren van therapie-op-maat, met focus op patiënten met vergevorderd melanoom of niet-kleincellig longkanker. Het project bestond uit 6 deelprojecten: 1) Diagnostische waarde van WGS versus huidige diagnostiek vergelijken, 2) Uitkomsten bepalen van behandelbeslissingen op basis van WGS, 3) Voorspelling van de lange termijn gezondheidswinst van het gebruik van WGS voor de Nederlands populatie, 4) Doelmatigheid inzetten van WGS in vergelijking met huidige diagnostiek, 5) Nationale organisatie en implementatie van WGS voor therapie selectie, en 6) Ethische, juridische en maatschappelijke implicaties van implementatie van WGS in Nederland. Het projectteam bestond uit alle relevante disciplines (pathologen, genetici, oncologen, ethici, zorgeconomen) vanuit expertise centra in heel Nederland en de klinische onderzoeksactiviteiten waren ingebed in het Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT).

Wat we hebben gevonden is dat WGS dezelfde targets kan vinden als standaard diagnostiek. De toegevoegde waarde van WGS op dit moment leidt tot extra actionable (studie/off-label) targets voor met name longkanker, en het kan potentieel bijdragen tot identificatie van een biomarker voor de selectie van longkanker en melanoom patiënten die géén baat hebben bij immunotherapie. Daarnaast is WGS potentieel kosteneffectief in vergelijking met standaard diagnostiek voor longkankerpatiënten, als voldaan wordt aan 2 criteria; de kosten van WGS moeten lager zijn dan 2,000 euro, en WGS moet 2,7% extra targets vinden.

Resultaten

We hebben in de TANGO-studie gevonden dat WGS dezelfde mutaties vindt als bij uitgebreide, gangbare diagnostiek voor longkanker en melanoom en zelfs meer, met name met betrekking tot nieuwe behandelingen die naar de patiënt komen. Daarnaast hebben we gezien dat de kosten van WGS enorm zijn gedaald van €4,900 in 2017 tot €2,500-€2,000 in 2021. De prijs waarop WGS op dit moment beschikbaar is voor kanker diagnostiek in Nederland ligt ongeveer op hetzelfde niveau als voor uitgebreide standaard diagnostiek (inclusief NGS-panel en meerdere IHC en FISH tests) voor bijvoorbeeld longkanker (~2,000 euro). Op basis van gegevens uit de Nederlandse Kanker Registratie (IKNL) hebben we gezien dat het uitvoeren van gangbare diagnostiek in ziekenhuizen in Nederland erg variabel is, en lang kan duren. WGS kan hierin een oplossing bieden omdat het maar 1 test is die alle verschillende losse testen zou kunnen vervangen. De toegevoegde waarde van WGS leidt op dit moment tot extra mutaties die in studieverband tot een andere behandeling kunnen leiden, voornamelijk voor longkanker. WGS kan ook potentieel bijdragen tot het samenstellen van een biomarker voor de selectie van longkanker en melanoom patiënten die geen baat hebben bij immunotherapie. Ten slotte is WGS potentieel kosteneffectief als de kosten van de WGS test lager dan €2,000 euro zijn en dat het 2,7% meer mutaties vindt in het geval van longkanker. Het TANGO-project laat met name zien dat voor de toekomstige patiënt de potentiële voordelen aanzienlijk zijn, als de database met WGS gevoed kan worden en dus gebruikt kan worden voor het identificeren van potentiële nieuwe targets. Dit is wat experts in de scenario studie zeer waarschijnlijk vinden. Met verschillende toekomst-scenario's hebben we doorgerekend dat WGS binnen 5 jaar kosteneffectief zal zijn voor longkanker. Naar mate we meer WGS uitvoeren in Nederland, en de kosten daarmee nog meer dalen, dan zal de tijd tot diagnose ook sneller zijn. Ten slotte hebben we uitgezocht met de ethici en juristen van het TANGO-onderzoeksteam dat er momenteel nog geen verplichting is voor artsen om patiënten opnieuw te contacteren bij nieuwe bevindingen op basis van WGS resultaten, maar dat een richtlijn voor het her-contacteren in de toekomst wel raadzaam is, waarvoor we een voorzet hebben gedaan.

Summary

The rationale behind the TANGO project was that there is a large variation between hospitals in the Netherlands, in the type and application of molecular diagnostics tests in oncology, which means that diagnostic results for patients are not always optimal and therefore treatment options cannot be optimally used. Whole Genome Sequencing (WGS) is a test that can simultaneously analyze all relevant genetic changes in the tumor tissue of individual patients. This gives WGS the advantage that in addition to detection of all relevant existing genetic changes and biomarkers (predictors of response to treatment) for the immediate patient, the data can also be used for the discovery of new biomarkers for treatment of future patients.

The main objective of the TANGO project was to determine the optimal use of WGS, selecting tailored therapies, with a focus on patients with advanced melanoma or non-small cell lung cancer. The project consisted of 6 subprojects: 1) Diagnostic value of WGS versus current diagnostics comparison, 2) Outcomes determination of treatment decisions based on WGS, 3) Prediction of long-term health benefits of using WGS for the Dutch population, 4) Efficiency deployment of WGS compared to current diagnostics, 5) National organization and implementation of WGS for therapy selection, and 6) Ethical, legal and societal implications of implementation of WGS in the Netherlands. The project team consisted of all relevant disciplines (pathologists, geneticists, oncologists, ethicists, healthcare economists) from centers of expertise throughout the Netherlands and the clinical research activities were embedded in the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT).

What we found is that WGS can find the same targets as standard diagnostics. The added value of WGS at this time leads to additional actionable (study/off-label) targets especially for lung cancer, and it can potentially contribute to identification of a biomarker for selection of lung cancer and melanoma patients who do not benefit from immunotherapy. In addition, WGS is potentially cost-effective compared to standard diagnostics for lung cancer patients, if 2 criteria are met; the cost of WGS must be less than 2,000 euro, and WGS must find 2.7% additional targets.

Results

The results from the TANGO study showed that WGS is able to find the same mutations as standard diagnostics for lung cancer and melanoma and even more, especially with respect to study treatments. Additionally, we have observed that the cost of WGS has dropped drastically from €4,900 in 2017 to €2,500-€2,000 in 2021. The price at which WGS is currently available for cancer diagnostics in the Netherlands is approximately at the same level as for comprehensive standard diagnostics (including NGS panel and multiple IHC and FISH tests) for, for example, lung cancer. Based on data from the Dutch Cancer Registry (IKNL), we have seen that performing standard diagnostics in hospitals in the Netherlands is very heterogeneous, and can take a long time. WGS can offer a solution in this because it is only 1 test that could replace all different separate tests. The added value of WGS currently leads to additional mutations that can lead to participation in study treatments. WGS can also potentially contribute to the compilation of a biomarker for the selection of lung cancer and melanoma patients who do not benefit from immunotherapy. Finally, WGS is potentially cost-effective if the cost of the WGS test is less than €2,000 euros and that it identifies 2.7% more mutations in the case of lung cancer. In particular, the TANGO project shows that for the future patient, the potential benefits are significant if the database can be filled with WGS results, and therewith used to identify potential new targets. This is what experts in the scenario study consider highly likely. Using different future scenarios, we calculated that WGS will be cost-effective for lung cancer within 5 years. As we perform more WGS in the Netherlands, and the costs decrease even more, the time to diagnosis will also be faster. Finally, we have worked out with the ethicists and legal experts of the TANGO research team that there is currently no obligation for physicians to re-contact patients with new findings based on WGS results, however, that a guideline for re-contacting is advisable in the future, for which we made a proposal.