

DEEL 5

VERKLARENDE WOORDENLIJST & BIBLIOGRAFIE

VERKLARENDE WOORDENLIJST

Assay	Binnen de diagnostiek wordt de term 'Assay' of 'Test' gebruikt om een proces of methode aan te duiden waarmee de aanwezigheid (kwantitatieve test) van een bepaalde substantie in een staal kan worden bepaald.
Applicatie	In de context van het Idylla™ platform is een applicatie een specifieke test voor detectie van nucleïnezuren (test) die op het systeem moet worden uitgevoerd. Applicaties hebben hun eigen specifieke vereisten.
Batch Record	De set data van alle relevante procesinformatie in elk fysiek of elektronisch formaat.
Biopsie (vast/vloeibaar)	Het Idylla™ platform is in staat om zowel vaste stalen (FFPE-weefsel is het standaard weefseltype voor vaste-tumordiagnose, en verse (bevroren) weefselstalen) als vloeibare biopsieën te verwerken. Deze laatste zijn makkelijker te bekomen staaltypes, zoals bloedplasma of urine. Tests gebaseerd op vloeibare biopsieën zullen monitoring van behandeling en opvolging van de ziekte makkelijker maken, en mogelijk ook snellere detectie van ziekte.
BRAF - Serine/threonine-protein kinase B-raf	BRAF is een eiwit dat, bij mensen, wordt gecodeerd door het BRAF-gen. Het BRAF-eiwit is betrokken bij de signaaltransductie en celdeling. Bepaalde erfelijke BRAF mutaties veroorzaken aangeboren afwijkingen. Ook kunnen verworven BRAF mutaties in volwassenen kanker veroorzaken.
CE-markering	De CE-markering is een verplicht label van conformiteit op vele producten die op de markt zijn in de Europese Unie. Via de CE-markering op een product garandeert de fabrikant dat het product in overeenstemming is met de essentiële eisen van de geldende richtlijnen van de Europese Unie. De letters 'CE' staan voor 'Conformité Européenne' ('Europese conformiteit').
Companion Diagnostics (CDx)	CDx is een bio-analytische methode die ontwikkeld werd om te beoordelen: (i) of een patiënt al dan niet goed op een behandeling zal reageren; (ii) wat de optimale dosis is voor een patiënt; en (iii) of de patiënt bepaalde neveneffecten kan verwachten van een medische behandeling. Elk voorschrift van een geneesmiddel met CDx is gebaseerd op het resultaat van de CDx. CDx-tests worden ook gebruikt in het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen.
CLIA	De Clinical Laboratory Improvement Amendments van 1988 (CLIA) -verordeningen omvatten federale standaarden die van toepassing zijn op alle Amerikaanse faciliteiten of locaties die menselijke specimen testen voor gezondheidsbeoordeling of om ziekten te diagnosticeren, te voorkomen of te behandelen (bron: https://wwwn.cdc.gov/clia/).
COVID-19	In 2019 werd een nieuw coronavirus aangewezen als de oorzaak van een ziekte-uitbraak die zijn oorsprong vond in China. Inmiddels wordt het virus het Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) genoemd. De erdoor veroorzaakte ziekte heet coronavirusziekte 2019 (COVID-19) (bron: mayoclinic.org).
ctDNA	Dit is circulerend tumor DNA.
Desoxyribonucleïnezuur (DNA)	DNA is een nucleïnezuurmolecule die de genetische instructies bevat die gebruikt worden bij de ontwikkeling en het functioneren van levende organismen.
Distributeur	Persoon of rechtspersoon die de marketing en/of verkoop van een apparaat bevordert van de oorspronkelijke productieplaats naar de uiteindelijke gebruiker zonder het apparaat, de verpakking of de etikettering ervan te wijzigen.
Epidermale groeifactor receptor (EGFR)	EGFR is een eiwit op het oppervlak van bepaalde cellen die de cellen tot celdeling kan aanzetten. EGFR wordt in abnormaal hoge niveaus gevonden op het oppervlak van vele soorten van kankercellen.
Export of distributeur markten	Gedefinieerd als de wereld exclusief Europese directe markten, de VS, China en Japan.

Emergency Use Authorization (EUA)	Dit is een toestemming gegeven door de Amerikaanse FDA op grond van artikel 564 van de Amerikaanse Federal Food, Drug, en Cosmetic Act, (de 'FD&C Act'), die niet-goedgekeurde medische producten of niet-goedgekeurde toepassingen van goedgekeurde medische producten mogelijk maakt om te worden gebruikt in de Verenigde Staten in een noodgeval voor diagnose, behandeling of voorkoming van ernstige of levensbedreigende ziekten of aandoeningen veroorzaakt door chemische, biologische, radiologische of nucleaire agentia als er geen adequate, goedgekeurde alternatieven beschikbaar zijn.
Fabrikant	Natuurlijke of rechtspersoon die verantwoordelijk is voor het ontwerp, de productie, de fabricage, de assemblage, de verpakking of de etikettering van een medisch hulpmiddel, voor het assembleren van een systeem of het aanpassen van een medisch hulpmiddel voordat het in de handel wordt gebracht en/of in gebruik wordt genomen, ongeacht of deze handelingen worden uitgevoerd door die persoon of namens hen door een derde.
Formalin fixed, paraffin embedded (FFPE)	FFPE-weefsels zijn stalen, meestal van verdachte tumoren, die gefixeerd worden en geconserveerd met formaline om de structurele integriteit van het staal behouden. Het staal wordt vervolgens ingebed in een soort paraffinewas zodat het kan worden gesneden in zeer fijne plakjes, 5-10 micron dik. Behandeling van stalen op deze wijze maakt het mogelijk dat de stalen kunnen worden gekleurd met kleurstoffen om afwijkingen in weefsel, dat wordt verdacht van kanker, te analyseren.
Gensignatuur	RNA-expressie- of gensignatuurtests zijn met name interessant omdat ze vaak een hoge marktwaarde hebben. Ze zijn gebaseerd op de differentiële mRNA-expressieniveaus die worden omgerekend naar een klinisch relevante score, namelijk de 'signatuur' aan de hand waarvan patiëntbehandelingsbeslissingen worden genomen.
IC	Intensive care.
Idylla™ platform	Combinatie van het Idylla™ Instrument (hardware en software) en de Idylla™ Console (hardware en software) met behulp van de Idylla™ cartridgetechnologie.
Idylla™ cartridge	Verwijst naar de 'wegwerpcontainer' of test met de benodigde reagentia om een test met het Systeem uit te voeren.
Immunotest	Immunotests of immunoassays zijn tests die biomarkers meten met behulp van antigeen-antistof interacties. Meestal worden dergelijke tests gebruikt om biomarkers van het immuunsysteem zelf. Bijvoorbeeld, HCV- of HIV-antilichamen die door het lichaam zelf worden gemaakt, worden gedetecteerd door middel van HCV- of HIV-antigenen.
Influenza	Ook wel bekend als 'de griep' is een zeer besmettelijke infectie van de luchtwegen veroorzaakt door de familie van influenzavirussen.
In-vitrodiagnostiek (IVD)	IVD is een diagnostische test buiten een levend lichaam in tegenstelling tot 'in vivo', waarbij tests worden uitgevoerd in een levend lichaam (bijvoorbeeld een Röntgenfoto of CT-scan).
Investigational Use Only (IUO)	Een IUO product (Investigational Use Only - uitsluitend voor onderzoeksdoeleinden) is een IVD-product, in de testfase van productontwikkeling dat wordt verzonden of afgeleverd voor producttesten voorafgaand aan volledige commerciële marketing.
Kirsten rat sarcoma-2 virus oncogene (KRAS)	KRAS is een eiwit dat, bij mensen, wordt gecodeerd door het KRAS gen. Net als andere leden van de Ras familie, is het KRAS-eiwit een GTPase (een grote familie van hydrolase enzymen die guanosinetrifosfaat kunnen binden en hydrolyseren), en is een vroege speler in veel signaaltransductiewegen. Het eiwitproduct van het normale KRAS-gen vervult een belangrijke functie in de signaaltransductie en mutatie van het KRAS-gen is geassocieerd met de ontwikkeling van vele kankers.
Klinische gegevens	Informatie over veiligheid en/of prestaties die wordt gegenereerd door het klinische gebruik van een medisch hulpmiddel.
KOL	Key Opinion Leader- invloedrijke opinielider

Medical Device Single Audit Program (MSDAP)

Met de MDSAP kunnen fabrikanten van medische hulpmiddelen eenmaal worden gecontroleerd op naleving van de standaard en wettelijke vereisten van maximaal vijf verschillende markten voor medische hulpmiddelen: Australië, Brazilië, Canada, Japan en de Verenigde Staten. De hoofdmisssie van het programma is: "... gezamenlijk gebruik maken van regulerende middelen om een efficiënt, effectief en duurzaam single auditprogramma te beheren dat is toegespitst op het toezicht op producenten van medische hulpmiddelen."

Medisch apparaat

Elk instrument, apparaat, werktuig, machine, toestel, implantaat, in vitro reagens of kalibrator, software, materiaal of ander soortgelijk of gerelateerd artikel, bedoeld door de fabrikant om, alleen of in combinatie, voor mensen gebruikt te worden voor een of meer van de specifieke doelstelling(en) van - diagnose, preventie, monitoring, behandeling of verlichting van ziektes, - diagnose, monitoring, behandeling, verlichting van of vergoeding van een letsel, - onderzoek, vervanging, aanpassing of ondersteuning van de anatomie of van een fysiologisch proces, - het ondersteunen of in stand houden van het leven, - controle van de conceptie, - desinfectie van medische apparaten, - het verstrekken van informatie voor medische doeleinden door middel van in vitro onderzoek van stalen afkomstig van het menselijk lichaam, en die zijn primaire beoogde werking niet bereikt in of op het menselijk lichaam met farmacologische, immunologische of metabole middelen, maar die op die manier in zijn functie kunnen worden ondersteund met dergelijke middelen.

Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)

Colorectale Kanker (CRC) is de tweede meest voorkomende kanker wereldwijd, met een geschatte voorkomingsgraad van meer dan 1,36 miljoen nieuwe gevallen per jaar. Volgens het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek sterven jaarlijks zo'n 694.000 mensen van colorectale kanker wereldwijd. Dat is zo'n 8,5% van alle kankerdoden, waarmee dit de vierde meest voorkomende doodsoorzaak van kanker is.

Moleculaire diagnostiek (MDx)

MDx is een vorm van diagnostiek gebruikt om specifieke sequenties in DNA of RNA te detecteren die al dan niet geassocieerd zijn met een bepaalde ziekte. Klinische toepassingen van MDx omvatten tests voor infectieziekten, oncologie, farmacogenomica en genetische aandoeningen.

Micro satellite instability (MSI)

MSI is een genetische aandoening waarbij extreem veel mutaties ontstaan als gevolg van een abnormaal functionerend mismatch repair (MMR) systeem.

Multiplexing

Het gelijktijdig detecteren van meerdere biomarkers in één staal.

Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene (NRAS)

NRAS is een eiwit dat, bij mensen, wordt gecodeerd door het NRAS gen. Net als andere leden van de Ras familie, is het NRAS eiwit een GTPase (een grote familie van hydrolase enzymen die guanosinetriphosfaat kunnen binden en hydrolyseren), en is een vroege speler in veel signaaltransductiewegen. Het eiwitproduct van het normale NRAS gen vervult een balansrijke functie in de signaaltransductie en mutatie van het NRAS gen is geassocieerd met de ontwikkeling van vele kankers.

Next-Generation Sequencing (NGS)

Sequencing is het proces van het bepalen van de precieze volgorde van de nucleotiden in een DNA molecule. Het omvat elke werkwijze of techniek die wordt gebruikt om de volgorde van de vier basen adenine, guanine, cytosine en thymine te bepalen in een DNA-streng. De grote vraag naar sequencing aan lage kost heeft de ontwikkeling gestimuleerd van hoge-volume of high-throughput sequencing technologieën die het sequencing proces in parallel uitvoeren en duizenden of miljoenen sequenties gelijktijdig uitvoeren. High-throughput sequencing technologieën zijn bedoeld om de kost van DNA-sequencing lager te brengen dan mogelijk is met de standaard kleurstof-terminator methoden.

Performantie-studie

Prestatiestudie: een studie uitgevoerd om de analytische of klinische prestaties van een hulpmiddel vast te stellen of te bevestigen.

Polymerase- ketteringreactie (PCR)

De specifieke en exponentiële amplificatie van DNA sequenties d.m.v. opeenvolgende temperatuurgestuurde cycli. Real-time PCR is een vorm van PCR waarbij de geamplificeerde sequenties zichtbaar worden gemaakt door middel van fluorescente labeling in real-time, dat wil zeggen, terwijl ze worden geamplificeerd. Real-time PCR kan worden gebruikt om de hoeveelheid van specifieke DNA-sequenties te bepalen via een multiplex-methode. PCR en real-time PCR kunnen ook worden gebruikt voor het detecteren en kwantificeren van RNA-sequenties, nadat eerst een DNA kopie is gemaakt van de RNA-sequentie met behulp van een reverse transcriptase-enzym.

Proteïne of eiwit	Polypeptideketen opgebouwd uit de 20 natuurlijke aminozuren. Eiwitten worden gesynthetiseerd uit een messenger RNA-kopie van een gen en kunnen een groot aantal functies hebben in het cytoskelet van de cel, enzymatisch, boodschapperfuncties in cellen en bloed zoals immune cytokinen, DNA- bindende eiwitten die de synthese reguleren ...
Prototype	(Eerste) materialisatie van het beoogde product
Regelgevende autoriteit	Een overheidsinstantie of andere entiteit die een wettelijk recht uitoefent om het gebruik of de verkoop van medische hulpmiddelen binnen zijn rechtsgebied te controleren, en juridische stappen kan ondernemen om ervoor te zorgen dat medische hulpmiddelen die binnen zijn rechtsgebied worden verkocht aan wettelijke vereisten voldoen
Respiratoir syncytieel virus (RSV)	RSV is een virus dat gezien wordt als een van de belangrijkste veroorzakers van verkoudheid, vooral bij kinderen
Research Use Only (RUO)	Dit is een categorie van niet-goedgekeurde (geen CE-markering en FDA goedkeuring) medische producten die uitsluitend mogen worden gebruikt voor onderzoeksdoeleinden. Met name in Amerika introduceren veel producenten hun producten eerst als RUO en/of IUO producten, om dan pas later 510(k) of PMA goedkeuring te verkrijgen.
Ribonucleïnezuur (RNA)	RNA is net als DNA een nucleïnezuurmolecule. RNA's hebben verschillende functies in levende cellen. Ze kunnen een structurele rol hebben in de vorming van bepaalde complexen (ribosomen, SNRPs), kunnen sequentie herkenning voorzien (translatie, RNA spicing), kunnen een katalytische functie vervullen (ribozymen), kunnen fungeren als boodschappers voor eiwitsynthese (mRNA), kunnen genexpressie reguleren (miRNAs) of kunnen het genoom zijn van bepaalde virussen.
SARS-CoV-2	Het virus dat COVID-19 veroorzaakt.
Screeningtest	Een eerste of voorlopige test. Screeningtests vertellen u niet of u zeker een ziekte of aandoening heeft. Integendeel, positieve resultaten geven aan dat u mogelijk aanvullende tests of een dokterssevaluatie nodig hebt om te zien of u een bepaalde ziekte of aandoening heeft.
Sepsis	Sepsis is een potentieel levensbedreigende aandoening die ontstaat wanneer de respons van het lichaam op een infectie het eigen weefsel schaadt. Wanneer de infectiebestrijdingsprocessen zich tegen het lichaam keren, gaan organen gebrekkig en afwijkend werken. Sepsis kan overgaan in septische shock. Dat is een sterke daling van de bloeddruk die kan leiden tot ernstige orgaanproblemen en overlijden. Vroegtijdige behandeling met antibiotica en intraveneuze vochttoediening verbetert de overlevingskansen (bron: mayoclinic.org).
Serine/threonine-protein kinase B-raf (BRAF)	BRAF is een eiwit dat bij mensen wordt gecodeerd door het BRAF-gen. Het BRAF-eiwit is betrokken bij het verzenden van signalen in cellen en bij celgroei. Bepaalde erfelijke BRAF mutaties veroorzaken geboortefwijkingen. Daarnaast kunnen andere verworven mutaties bij volwassenen kanker veroorzaken.
Stakeholder	Geïnteresseerde of betrokken partij
US Food and Drug Administration (FDA)	Het FDA is het federale agentschap van het United States Department of Health and Human Services verantwoordelijk voor de bescherming en bevordering van de volksgezondheid door de regelgeving en het toezicht van, onder andere, medische apparatuur.
Verbruiksgoederen	Materialen die in direct of indirect contact staan met het eindproduct.
White Paper	Klantendocumentatie die een specifiek probleem verklaart en het standpunt van Biocartis hierover weergeeft.

BIBLIOGRAFIE

⁽¹⁾ De 17 SDG's werden ontwikkeld door de United Nations Development Programme met als doel om een set universele doelstellingen naar voor te brengen die een antwoord bieden op de urgente ecologische, politieke en economische uitdagingen die onze wereld onder ogen ziet. Deze kwamen in voege in januari 2016, en worden beschouwd als het richtinggevende universele duurzaamheidsraamwerk. Bron: <http://www.undp.org/content/undp/en/home/sustainable-development-goals/background/>

⁽²⁾ Deze koppelingen zijn gebaseerd op een meer gedetailleerde analyse die beschikbaar is op de SDG Compass-website: www.sdgcompass.org

⁽³⁾ Bron: <https://www.globalreporting.org/standards/>

⁽⁴⁾ Hummel M. et al, "FACILITATE: a real-world multicentre prospective study investigating the utility of a rapid, fully automated RT-PCR assay vs reference methods (RM) for detecting epidermal growth factor receptor mutations (EGFRm) in NSCLC", ESMO Virtual Congress 2020 (19-21 September 2020), first published online on 14 September 2020

⁽⁵⁾ Een grote prospectieve studie verspreid over 16 Europese sites in België, Frankrijk, Duitsland en Italië. Het doel van de studie was het prospectief testen van 100 paraffine-embedded biopsie- of cytologieweefselstalen met $\geq 10\%$ neoplastische cellen per site, van patiënten met gevorderde NSCLC (niet-kleincellige longkanker)

⁽⁶⁾ Gemiddelde VTE (voltijdse equivalent) is gelijk aan de som van de dagelijkse VTE gedeeld door het aantal dagen. Dit gemiddelde VTE wordt berekend op kalenderjaarbasis (januari-december) en omvat alle vaste werknemers, met uitzondering van uitzendkrachten en consultants. De definitie is gewijzigd ten opzichte van voorgaande jaren, toen het "gemiddelde VTE" werd berekend met inbegrip van alle vaste werknemers, uitzendkrachten en consultants

⁽⁷⁾ Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. ('Wondfo'; SHE: 300482)

⁽⁸⁾ Bratzman SV et al. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015; 15(6): 715–719, Siravegna G en Bardelli A. *Genome Biol.* 2014; 15(8): 449.

⁽⁹⁾ Janku F et al. *Oncotarget.* 2015; 6(29): 26886–2689; Sam SS et al. *Pathol Res Pract.* 2015. pii: jclinpath-2015–203345; Colling R et al. *J Clin Pathol.* 2015. pii: jclinpath-2015–203345

⁽¹⁰⁾ ESMO consensus richtlijnen voor het patiëntenbeheer van patiënten met uitgezaaide colorectale (darm)kanker. *Annals of Oncology* 0: 1–37, 2016; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Melanoma - versie 3.2016; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – NSCLC – versie 6.2017; Novello S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 2016; AACR 2016: 5-Year Survival Rates for Patients With Metastatic Melanoma Treated With Nivolumab Much Higher Than Historical Rates. <http://www.ascopost.com/News/39500>

⁽¹¹⁾ Accès aux tests moléculaires EGFR, RAS et BRAF / Résultats d'une enquête dans 5 régions françaises, appui à la décision, INCa, januari 2016

⁽¹²⁾ CAGR = Compound Annual Growth Rate

⁽¹³⁾ Bron: Research and Markets, Molecular Diagnostics - Global Market Trajectory & Analytics, https://www.researchandmarkets.com/reports/338507/molecular_diagnostics_global_market_trajectory?utm_source=dynamic&utm_medium=GNOM&utm_code=sbdxz7&utm_campaign=1393662+-+Global+Molecular+Diagnostics+Market+Analysis+2020+-+PCR+Technology+Leads+the+MDx+Market&utm_exec=cari8gnomd

⁽¹⁴⁾ Cortes-Ciriano I et al (2017) A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun* 8: 15180

⁽¹⁵⁾ Zhou et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, online gepubliceerd op 9 maart 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

⁽¹⁶⁾ Sepsis ontwikkeld op een mediaan van 9 dagen (7-13) na het begin van de ziekte onder alle patiënten, gevolgd door ARDS (12 dagen [8-15]), acuut hartletsel (15 dagen [10-17]), acuut nierletsel (15 dagen [13-19,5]), en secundaire infectie (17 dagen [13-9])

⁽¹⁷⁾ Een bedrijf voor moleculaire diagnostiek gevestigd in Santiago, Chili

⁽¹⁸⁾ Een in Palo Alto, CA (VS) gevestigd bedrijf dat gepersonaliseerde zorgoplossingen en gerichte therapieën voor kritiek zieke patiënten ontwikkeld

⁽¹⁹⁾ Ontwikkeld in samenwerking met Immunexpress

⁽²⁰⁾ In de VS begon de distributie van de Idylla™ SARS-CoV-2 Test in Q3 2020 conform het US FDA Policy for Coronavirus Disease-2019 Tests During the Public Health Emergency (Revised), mei 2020, rubriek IV.C. Commercial Manufacturer Development and Distribution of Diagnostic Tests Prior to EUA Submission

⁽²¹⁾ Met inbegrip van instrumenten teruggegeven door Exact Sciences in overeenstemming met de beëindigingsovereenkomst zoals aangekondigd op 29 oktober 2020

⁽²²⁾ Gedefinieerd als de wereld exclusief Europese directe markten, de VS, China en Japan

⁽²³⁾ Een 'companion diagnostic' (CDx) test is een test die wordt gebruikt als therapiebegeleiding bij een therapeutisch geneesmiddel en die helpt voorspellen of een patiënt al dan niet op een behandeling zal reageren

⁽²⁴⁾ De samenwerking was gericht op de ontwikkeling van de **Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test** en de **Oncotype DX Genomic Prostate Score® (GPS™) Test** op het Idylla™ platform. Als gevolg van COVID-19 was het project eerder in 2020 opgeschort, waarbij het projectplan en de timing werden geëvalueerd. De beslissing om de overeenkomst te beëindigen werd ingegeven door de onzekere timing van een productlancering op de markt vanwege de pandemie en een beslissing van Exact Sciences om de prioriteiten te verleggen naar andere initiatieven

⁽²⁵⁾ ThyroidPrint® is een qRT-PCR (Quantitative Reverse Transcription PCR) gebaseerde mRNA-expressie classifier test (gebaseerd op RTqPCR analyse, in combinatie met een geavanceerd machine learning algoritme) dat helpt om te bepalen of een schildklierknobbel met een onbepaald cytologisch resultaat goedaardig of kwaadaardig is (dit betekent dat de waarschijnlijkheid dat de knobbel kwaadaardig is, daalt van 25% tot minder dan 5%, waardoor follow-up kan worden aanbevolen als alternatief voor chirurgie. Info en bron: <https://thyroidprint.com/en/home-us/>, laatst geraadpleegd op 13 januari 2021). Een goedaardig testresultaat (NPV of Negative Predictive Value > 95%) stelt artsen in staat watchful waiting aan te bevelen als alternatief voor diagnostische chirurgie. Dit vermindert de blootstelling van patiënten aan operatierisico's en permanente schildklierhormoonsuppletie. Bovendien vermindert het de gezondheidskosten in verband met onnodige chirurgie aanzienlijk. PCR of polymerasekettingreactie is een efficiënte en kosteneffectieve manier om kleine segmenten van DNA of RNA te kopiëren (amplificeren). Op die manier worden in slechts enkele uren miljoenen kopieën van een stukje DNA gemaakt, waardoor klinici met een minimale hoeveelheid staal, zoals bloed of weefsel, verdere analyses kunnen uitvoeren om ziekten te diagnosticeren en te controleren. Bron: www.genome.gov, laatst geraadpleegd op 13 januari 2021

⁽²⁶⁾ LifeArc, voorheen bekend als de Medical Research Council Technology (MRC Technology, MRCT) is een in Londen (VK) gevestigde liefdadigheidsinstelling voor medisch onderzoek op het gebied van biowetenschappen

⁽²⁷⁾ Inclusief onderzoek, toezicht op regelgeving, klinische implicaties, betrouwbaarheid en toegang

⁽²⁸⁾ ASCO = American Society of Clinical Oncology, AMP = Association for Molecular Pathology, ESMO = European Society for Medical Oncology, ECP = European Congress of Pathology

⁽²⁹⁾ Geleid door onderzoekers van Dartmouth's en Dartmouth-Hitchcock's Norris Cotton Cancer Center (Lebanon, New Hampshire, VS). Tsongalis et al., "Comparison of Tissue Molecular Biomarker Testing Turnaround Times and Concordance Between Standard of Care and the Biocartis Idylla Platform in Patients With Colorectal Cancer", *Am J Clin Pathol.* 2020 Jun 11; aqaa044. doi: 10.1093/ajcp/aqaa044. Online voorafgaand aan print

⁽³⁰⁾ Alle studies werden uitgevoerd met Idylla™ RUO assays, enkel voor onderzoeksgebruik, niet voor gebruik in diagnostische procedures. In drie studies werden ook nieuwe Biocartis tests op het gebied van infectieziekten besproken: de Idylla™ SARS-CoV-2 Assay en de SeptiCyte® RAPID op Idylla™

⁽³¹⁾ Dit vormt een grote uitdaging voor veel van de huidige moleculaire testmethoden voor een groot aantal verschillende soorten kanker

⁽³²⁾ A. Velasco et al., Multi-center real-world comparison of the fully automated Idylla™ microsatellite instability assay with routine molecular methods and immunohistochemistry on formalin-fixed paraffin-embedded tissue of colorectal cancer, *Virchows Archiv*, <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02962-x>, november 2020

⁽³³⁾ Als gevolg daarvan werd een totale hoofdsom van EUR 15 miljoen aan obligaties geconverteerd, en werden 1.163.575 nieuwe gewone aandelen uitgegeven door de Vennootschap

⁽³⁴⁾ Op 5 april 2017 werden twee nieuwe EU-verordeningen betreffende medische hulpmiddelen aangenomen: de verordening betreffende medische hulpmiddelen en de verordening betreffende medische hulpmiddelen voor IVD, die beide van kracht werden op 25 mei 2017 met een overgangsperiode van drie jaar voor de verordening betreffende medische hulpmiddelen (mei 2020) en vijf jaar voor de verordening betreffende medische hulpmiddelen voor IVD (mei 2022).

⁽³⁵⁾ US FDA, <https://www.fda.gov/>

⁽³⁶⁾ Op 11 juli 2017 publiceerde de US FDA een definitieve lijst met hulpmiddelen die zijn vrijgesteld van 510(k)-meldingsplichten vóór het in de handel brengen, waaronder de productcode die geldt voor het Biocartis Idylla™ Instrument en de Idylla™ Console. Daarom golden voor het Idylla™ Instrument en de Idylla™ Console van Biocartis niet meer de 510(k)-meldingsplichten vóór het in de handel van de de VS brengen voor toepassingen voor in-vitrodiagnostiek met door de FDA goedgekeurde of toegelaten assays. Alle overige US 510(k)-eisen, waaronder Good Manufacturing Practices (cGMP) en vigilantieverslaglegging, blijven van kracht

⁽³⁷⁾ Bron: MedTech Europe, <https://www.medtecheurope.org/news-and-events/default/funding-and-reimbursement/>

⁽³⁸⁾ Bron: NILA USA, <https://www.nila-usa.org/nila/PAMA.asp>

⁽³⁹⁾ Bron: Pacific Bridge Medical, <https://www.pacificbridgemedical.com/publication/ivd-registration-reimbursement-china/>

⁽⁴⁰⁾ World Cancer Research Fund International, <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics>, laatst geraadpleegd op 11 februari 2020

⁽⁴¹⁾ Jean-Yves Douillard, M.D., Ph.D., et al. Panitumumab-FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34.

⁽⁴²⁾ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Colon Cancer – Version 2.2016.

⁽⁴³⁾ Allegra C.J. et al. Extended RAS gene mutation testing in metastatic Colorectal Carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(2):179-85

⁽⁴⁴⁾ http://www.amp.org/committees/clinical_practice/CRCOpenComment.cfm.

⁽⁴⁵⁾ Met een gevoeligheid van 5% in RAS genen exon 2 (codons 12 en 13), exon 3 (codons 59 en 61) en exon 4 (codons 117 en 146).

⁽⁴⁶⁾ ESMO consensus richtlijnen voor het management van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker. *Annals of Oncology* 0: 1-37, 2016.

⁽⁴⁷⁾ Van Cutsem et al, ESMO consensus richtlijnen voor het management van patiënten met gemetastaseerde colorectale (darm) kanker, *Annals of Oncology* 2016, 8:1386-1422.

⁽⁴⁸⁾ Aaltonen, L. A. et al. (1993) Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 260, 812-816.

⁽⁴⁹⁾ Dudley JC et al. (2016) Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res.* 22(4):813-820.

⁽⁵⁰⁾ Sigurdís Haraldsdóttir (2017) Microsatellite instability testing using next-generation sequencing data and therapy implications. *JCO Precision Oncology* 1, 1-4

⁽⁵¹⁾ Van Cutsem et al. (2016) ESMO consensus richtlijnen voor het management van patiënten met gemetastaseerde colorectale (darm)kanker. *Annals of Oncology* 27, 1386; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Colon Cancer V.2.2018. Geraadpleegd op 25 juli 2018. Raadpleeg de meest recente en volledige versie van de richtlijnen online via NCCN.org; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Rectal Cancer V.2.2018. Geraadpleegd op 25 juli 2018. Raadpleeg de meest recente en volledige versie van de richtlijnen online via NCCN.org. (30) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Uterine Neoplasms V.2.2018. Geraadpleegd op 25 juli 2018. Raadpleeg de meest recente en volledige versie van de richtlijnen online via NCCN.org.

⁽⁵²⁾ Le DT et al. (2015) PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 372:2509-2520; Le DT et al. (2017) Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409-413.

⁽⁵³⁾ World Cancer Research Fund International, <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/colorectal-cancer-statistics>, laatst geraadpleegd op 26 januari 2017.

⁽⁵⁴⁾ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – NSCLC – Version 6.2017; Novello S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016

⁽⁵⁵⁾ Clinical Practice Guidelines - Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v126-v132, 2015.

⁽⁵⁶⁾ Mutations of the BRAF gene in human cancer. Helen Davies et al; *Nature* 2002, 417, 949-954

⁽⁵⁷⁾ Adrienne D. Cox et al. Drugging the undruggable RAS: Mission Possible? *Nature Reviews Drug Discovery* deel 13, blz. 828-851, publicatiejaar: (2014)DOI:doi:10.1038/nrd4389

⁽⁵⁸⁾ De Idylla™ MSI Test is bestemd voor de kwalitatieve detectie van een nieuw panel van zeven biomarkers van monomorf homopolymeer voor de identificatie van colorectale kanker (CRC) met microsatelliet-instabiliteit (MSI)

⁽⁵⁹⁾ Cortes-Ciriano I et al (2017) A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun* 8: 15180

⁽⁶⁰⁾ Zie de lijst met publicaties op www.biocartis.com/publications

⁽⁶¹⁾ Huang et al. *J Mol Diagn.* sept. 2019

⁽⁶²⁾ De toepassing van de Idylla™ ctKRAS Mutation Assay rechtstreeks op pancreascystevocht werd onderzocht als een oplossing voor directe, snelle KRAS-mutatietesting, wat met name nuttig is wanneer de celinhoud en het vochtvolume van pancreascysten suboptimaal zijn voor andere standaardtests (Al-Turkmani M et al. Pancreatic cyst fluid harboring a KRAS mutation. *Cold Spring Harb Mol Case Study* 5.(2) apr. 2019. Online beschikbaar op <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6549572/>)

⁽⁶³⁾ De Idylla™ BRAF Assay en de Idylla™ NRAS-BRAF Assay (RUO) werden gebruikt voor onderzoek naar het directe gebruik van schildklier-FNA-stalen als een ROME-oplossing (Rapid On site Molecular Evaluation) voor de snelle en gemakkelijke detectie van NRAS- en BRAF-mutaties zonder de stalen naar een gespecialiseerd centraal lab te hoeven sturen (De Luca C et al. Rapid On-site Molecular Evaluation in thyroid cytopathology: A same-day cytological and molecular diagnosis. *Diagn Cytopathol.* 6 januari 2020, doi: 10.1002/dc.24378. Elektronische publicatie vóór druk. Online beschikbaar op <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/31904908/>)

⁽⁶⁴⁾ The Lancet, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32989-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32989-7/fulltext), voor het laatst ingezien op 29 oktober 2020

⁽⁶⁵⁾ Paoli et al. *Crit Care Med* (2018); 46: 1889-1897 en https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2020/03000/Sepsis_Among_Medicare_Beneficiaries__3__The.4.aspx, voor het laatst ingezien op 29 oktober 2020

⁽⁶⁶⁾ PCT = procalcitonine (PCT) assay is een biomarker voor systemische ontsteking; CRP = C-reactief eiwit, een biomarker voor systemische ontsteking. Positieve bacteriologische kweken, waaronder bloedkweken, zijn mogelijk niet eerder dan na 24 tot 48 uur beschikbaar; de interpretatie van plaatselijke kolonisatie kan ambigu zijn; en traditionele markers voor infectie, zoals lichaamstemperatuur en WBC-telling (witte bloedcellen zijn mogelijk niet specifiek)

⁽⁶⁷⁾ Brazilië, Canada, Colombië, Mexico, Saudi-Arabië, Spanje en Turkije

⁽⁶⁸⁾ Quantitative Reverse Transcription PCR. PCR of polymerasekettingreactie is een efficiënte en kosteneffectieve manier om kleine segmenten van DNA of RNA te kopiëren (amplificatie). Zo worden binnen enkele uren miljoenen kopieën van een DNA-segment gemaakt, wat nadere analyse mogelijk maakt aan de hand waarvan klinici ziekten kunnen diagnosticeren en monitoren met gebruik van een minimale hoeveelheid staal, zoals bloed of weefsel. Bron: www.genome.gov, voor het laatst ingezien op 22 oktober 2020

⁽⁶⁹⁾ Op basis van RTqPCR-analyse, in combinatie met een geavanceerd algoritme voor machinaal leren

⁽⁷⁰⁾ Dit betekent dat de kans dat de knobbel maligne is daalt van 25% tot minder dan 5%, waardoor vervolgccontroles kunnen worden geadviseerd als alternatief voor operatief ingrijpen. Informatie en bron: <https://thyroidprint.com/en/home-us/>, voor het laatst ingezien op 22 oktober 2020

⁽⁷¹⁾ NPV (Negative Predictive Value; negatieve voorspellende waarde) > 95%

⁽⁷²⁾ En sommige Europese landen

⁽⁷³⁾ Grand View Research, North American Molecular Diagnostics Market Size, Share & Trends Analysis Report By Technology, By Application (Oncology, CVD), By Test Location (PoC, OTC), By Product (Instruments, Reagents), And Segment Forecasts, 2018 – 2025, laatst geraadpleegd online op 27 januari 2021

⁽⁷⁴⁾ JMD, mei 2017

⁽⁷⁵⁾ Onder leiding van onderzoekers van het Dartmouth's and Dartmouth-Hitchcock's Norris Cotton Cancer Center (Lebanon, New Hampshire, VS). Tsongalis et al., "Comparison of Tissue Molecular Biomarker Testing Turnaround Times and Concordance Between Standard of Care and the Biocartis Idylla Platform in Patients With Colorectal Cancer", *Am J Clin Pathol*. 11 juni 2020;aqaa044. doi: 10.1093/ajcp/aqaa044. Online voorafgaand aan druk

⁽⁷⁶⁾ R. Gadde et al., 'Validation of the Idylla™ EGFR Assay for Rapid Assessment of EGFR Mutation Status in Non-small Cell Lung Cancer', Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH; H Yaziji et al., 'Validation of a Rapid PCR Assay for Microsatellite Instability Testing in Colorectal Cancer', Vitro Molecular Laboratories, Miami, FL; J Gralowski et al., 'Detection of EGFR Exons 18-21 Hotspot Mutations Using a Fully-Automated, Cartridge-Based Platform with Ultra-Rapid Turnaround Time: A Comparison Study with Conventional Next Generation Sequencing', University of New Mexico, Albuquerque, NM; P. Matthews et al., 'Clinical Impact of Rapid Biomarker Testing in Non-Small Cell Lung Cancer in a Community Setting', William Osler Health System, Brampton, ON, Canada

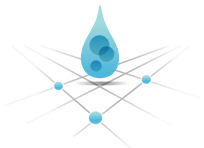
⁽⁷⁷⁾ Alle studies werden uitgevoerd met Idylla™ RUO assays, uitsluitend voor onderzoekstoepassingen, niet voor gebruik bij diagnostische procedures. Drie studies besproken tevens nieuwe assays van Biocartis op het gebied van infectieziekten: de Idylla™ SARS-CoV-2 Assay en de SeptiCyt® RAPID op Idylla™

⁽⁷⁸⁾ Dit vormt een belangrijk probleem bij veel momenteel gebruikte moleculaire testmethoden voor uiteenlopende kankertypen

⁽⁷⁹⁾ RoHS staat voor 'Restriction of Hazardous Substances'. RoHS, ook bekend als Richtlijn 2002/95/EG, is afkomstig uit de Europese Unie en beperkt het gebruik van specifieke gevaarlijke materialen in elektrische en elektronische producten (EEE). Bron: www.rohsguide.com.

⁽⁸⁰⁾ WEEE staat voor 'Waste of Electrical and Electronic Equipment'. De richtlijn betreffende afgedankte elektrische en elektronische apparatuur (AEEA-richtlijn) is de Europese Gemeenschapsrichtlijn 2012/19/EU betreffende afgedankte elektrische en elektronische apparatuur (AEEA), die samen met de RoHS-richtlijn 2011/65 / EU in februari 2003 Europese wetgeving is geworden

⁽⁸¹⁾ REACH staat voor 'Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals' (REACH) en is regelgeving van de Europese Unie, gedateerd op 18 december 2006



BIOCARTIS

Biocartis NV
Generaal de Wittelaan 11 B
2800 Mechelen - Belgium
T +32 15 632 000
ir@biocartis.com
www.biocartis.com

Ref: BC_AR_2020
Design: gpm.digital