

**EXPERTISE, DIENSTVERLENING EN KLANTENRELATIES
KWALITEIT VAN MEDISCHE LABORATORIA**

COMITE VAN EXPERTS

BENCHMARKING TRIAL

DEFINITIEF GLOBAAL RAPPORT
Next Generation Sequencing (NGS)
2017/1


NGS benchmarking trial/vaste tumoren

COMITE VAN EXPERTS

WIV-ISP					
Carlier D.	Secretariaat	Tel:	02/642.55.21	Fax:	02/642.56.45
Aline Antoniou	Enquêtecoördinator	Tel:	02/642.55.27		
		e-mail:	Aline.Antoniou@wiv-isp.be		
Vanessa Ghislain	Vervangend enquêtecoördinator	Tel:	02/642.52.08		
		e-mail:	Vanessa.Ghislain@wiv-isp.be		

Het comité van experts bestaat uit een vertegenwoordiger per deelnemend laboratorium. De in dit rapport gepresenteerde resultaten werden tijdens de vergadering van het expertencomité besproken: 27/06/2017.

Toestemming verspreiding rapport: Door Aline Antoniou, coördinator van de NGS-benchmarking trial, op 13/11/2017



INHOUDSTAFEL

1. INLEIDING	4
1.1. Doel van de NGS benchmarking trial voor vaste tumoren.....	4
1.2. Uitbestede activiteit.....	4
1.3. Materiaal.....	4
1.4. Vraag.....	4
1.5. Antwoordformulier.....	5
1.6. Slaagcriteria.....	5
2. RESULTATEN	6
2.1. Deelname aan de NGS benchmarking trial.....	6
2.2. Overzicht van de methoden.....	6
2.3. Overzicht van de resultaten.....	9
2.4. Overzicht van klinische/biologische interpretaties.....	9
3. BESPREKING VAN DE RESULTATEN, DISCUSSIE EN AANBEVELINGEN	11
3.1. Kunstmatige varianten Horizon.....	11
3.2. Onverwachte resultaten voor endogene varianten.....	11
3.3. Nomenclatuurregels voor de beschrijving van de varianten.....	12
3.4. Standaardisatie van klinische/biologische interpretatie.....	12
4. BIJLAGE	13

1. INLEIDING

In januari 2016 is het Kankercentrum van het WIV begonnen met de uitvoering van een nationaal proefproject voor de invoering van de NGS-technologie in onze gezondheidszorg. Het project, dat over een periode van 5 jaar wordt gespreid, heeft als doel om deze nieuwe technologie succesvol in de klinische praktijk te integreren met behulp van concrete acties. Om de kwaliteit van de testresultaten te beoordelen, organiseerden het Kankercentrum en de dienst Kwaliteit van de medische laboratoria van het WIV een benchmarking trial voor de detectie van de zogenaamde "actionable" mutaties in vaste tumoren per doelgerichte NGS.

Alle informatie over de NGS-proefstudie zijn te vinden op het platform NGS Roadbook: <https://e-cancer.wiv-isp.be/roadbook/>

1.1. Doel van de NGS benchmarking trial voor vaste tumoren

Het doel van deze benchmarking trial is om een inventaris op te maken van de manier waarop de varianten in een tumorstaal worden gedetecteerd, geselecteerd en gerapporteerd in klinische protocollen. De eerste studie richt zich uitsluitend op de beoordeling van specifieke parameters voor vaste tumoren.

1.2. Uitbestede activiteit

De genomische DNA-stalen werden geproduceerd door de firma Horizon en worden verdeeld door de firma AmpliTech (Frankrijk).

1.3. Materiaal

Het materiaal voor deze studie bestond uit 4 buisjes met genomisch DNA afkomstig uit goed gekarakteriseerde cellijnen (NGS-2017-001, 002, 003 en 004).

De mutatieprofielen van deze 4 multiplexen werden "à façon" gekozen omwille van de volgende functies:

- soorten varianten aanwezig in de multiplex
- allelfrequentie van de variant
- aantal varianten per multiplex

Voor de steekproefopzet werden verschillende varianten in verschillende genen die klinisch relevant zijn voor colorectale (stalen NGS-2017-001 en 002) en longtumoren (stalen NGS-2017-003 en 004) gekozen. De allelfrequenties voor deze varianten varieerden tussen 3 en 50%

Horizon staat garant voor de homogeniteit en de stabiliteit van de stalen.

1.4. Vraag

Er is gevraagd om NGS-analyses uit te voeren volgens de geldende procedures in het laboratorium. Verder werd ook benadrukt dat de verwerking van de stalen identiek aan die van patiëntstalen moest zijn.

De stalen NGS-2017-001 en NGS-2017-002 moesten volgens de in het laboratorium geldende procedures voor colorectaal carcinoom (gevorderd stadium) worden geanalyseerd, en de stalen NGS-2017-003 en NGS-2017-004 volgens de procedures voor longcarcinoom (gevorderd stadium).

Elk deelnemend laboratorium moest elke multiplex-staal drie keer analyseren (*triplicates* van elke multiplex). Replicaten van elke multiplexstaal moesten in dezelfde analysestroom plaatsvinden.

Bij de opbouw van bibliotheken moesten deze herhalingen echter als afzonderlijke stalen worden beschouwd en derhalve met verschillende barcodes worden geïdentificeerd en onafhankelijk van elkaar met bioinformatische hulpmiddelen worden geanalyseerd.

1.5. Antwoordformulier

Vóór de verzending van de stalen naar de deelnemers hebben we in de laboratoria informatie ingewonnen over het sequencing-platform en de hulpmiddelen voor bioinformatische analyse die in deze studie worden gebruikt.

Voor de 12 uitgevoerde sequencing-analyses (*triplicates* van 4 multiplexstalen) vroegen we om alle ruwe data (fastq-, bam- en vcf-bestanden) door te geven en een Excel-spreadsheet aan te vullen met verschillende parameters. We vroegen ook een klinisch rapport voor elke multiplexstaal (4 in totaal).

Tot slot hebben we ook gevraagd om een antwoordformulier in te vullen met bepaalde technische gegevens over de methode.

1.6. Slaagcriteria

De slaagcriteria zijn de identificatie van alle klinisch relevante varianten voor de 4 multiplexstalen. De mediane waarden van alle frequenties die de laboratoria voor deze varianten rapporteren, worden alleen ter informatie gebruikt.

2. RESULTATEN

2.1. Deelname aan de NGS benchmarking trial

16 Belgische laboratoria hebben zich ingeschreven voor en hebben deelgenomen aan de benchmarking trial over vaste tumoren. Alle Belgische medische laboratoria die de detectie van mutaties in vaste tumoren met NGS-technologie hebben uitgevoerd en die voor deze techniek een ISO 15189-accreditatie hebben of waarvan de accreditatie lopende is op het moment van de verzending van de stalen, mochten deelnemen.

Tabellen 1a en 1b: Overzicht van de deelnemers

Regio	N	Laboratorium	N
Vlaams Gewest	10	Pathologische anatomie	10
Brussels Hoofdstedelijk Gewest	4	Klinische biologie	4
Waals Gewest	2	Humane genetica	2
Totaal	16	Totaal	16

2.2. Overzicht van de methoden

Tabel 2: Platforms gebruikt door deelnemers

Merk	N	Platform	N
Illumina	14	MiSeq	14
		NextSeq	3
		HiSeq	1
IonTorrent	2	PGM	2

Let op: sommige laboratoria beschikken over verschillende platforms.

Tabel 3: Referenties *flow cells* of gebruikte chips

Chip/ <i>flow cell</i>	N
Miseq v3	7
Miseq v2	7
Miseq micro v2	2
Miseq nano v2	1
Nextseq 500	2
Ion 316 v2	2
Ion 318 v2	2

Let op: sommige laboratoria gebruiken in hun procedures meerdere *flow cells*/chips.

Tabel 4: *single/paired-end* analyses

<i>Single/paired-end</i>	N
Single end	2 (Ion Torrent)
Paired-end	14 (Illumina)

Tabel 5: Lengte van de reads

Lengte (pb)	N
75	1
100	1
120	4
150	10
250	1

Tabel 6: Minimaal verwachte sequencing depth

Sequencing depth	N
300X	2
500X	7
1000X	7

Tabel 7: Commerciële software en "in-house" pipelines (gebruikte tools)

Commerciële software/"in-houses" pipelines	N
Variant studio (Illumina)	6
Mise Reporter	6
SeqNext (JSI)	5
NextGene (Softgenetics))	2
Sophia DDM (Sophia Genetics)	2
Torrent suite + TVC (Ion Torrent)	1
Genome Browser (Golden Helix)	1
BWA+GATK + Annovar (<i>open source</i>)	1

Tabel 8: Welke categorieën van somatische varianten worden gedetecteerd door uw NGS-methode voor vaste tumoren?

Categorieën van somatische varianten	N
SNV	16
Indels (<50pb)	16
Indels (50pb-1kb)	0
CNV	0
Translocatie	0
Andere	0

Tabel 9: Wat is de detectielimiet voor elke gedetecteerde variantcategorie?

Detectielimiet voor SNV (%)	N
1	3
2,5	1
3	1
4	1
5	10
Detectielimiet voor indels < 50pb (%)	N
1	2
2,5	2
3	1
4	1
5	10

Tabel 10: Wanneer u, in de routine, somatische varianten in een vaste tumor opspoot, sequencet u dan een normaal staal van dezelfde patiënt, parallel met het tumorstaal?

Sequencing normaal staal	N
Ja	0
Nee	16

Tabel 11: Welk type staal wordt in uw laboratorium gesequencet voor het opsporen van somatische varianten in een vaste tumor?

Staaltype	N
FFPE-weefsel	16
Gevriesdroogd weefsel	1
Vers weefsel	2
Cytologisch staal	3
Bloed	1
Uitstrijkje	1
Circulerend tumor-DNA	1

Tabel 12: Wat is de minimumhoeveelheid genomisch DNA vereist in uw laboratorium voor het uitvoeren van een NGS analyse op een vaste tumor?

Minimale hoeveelheid genomisch DNA	N
≤ 50ng	10
51-100ng	2
101-200ng	2
201-300ng	1
301-500ng	0
501-1000ng	0
>1000ng	0

Opmerkingen: Een laboratorium vermeldt andere minimale hoeveelheden afhankelijk van het gebruikte panel. 2 laboratoria kwantificeren DNA via PCR.

2.3. Overzicht van de resultaten

Tabel 13: Verwachte en waargenomen resultaten

Staal	Gen	Mutatie	Aantal laboratoria dat de mutatie identificeerde	Aantal Z-citaties	Mediane allelfrequentie (%)	SD
NGS-2017-001	BRAF	p.(Val600Glu)	16/16	1/16	13.21	0.60
NGS-2017-001	KRAS	p.(Gly13Asp)	16/16	1/16	32.94	0.64
NGS-2017-001	NRAS	p.(Gln61Lys)	16/16	1/16	21.55	1.17
NGS-2017-002	BRAF	p.(Val600Arg)	16/16	1/16	11.26	1.13
NGS-2017-002	KRAS	p.(Ala146Thr)*	15/16	3/15	20.07	2.31
NGS-2017-002	NRAS	p.(Gly12Asp)	16/16	1/16	19.42	2.24
NGS-2017-003	BRAF	p.(Val600Lys)	16/16	0/16	48.50	2.95
NGS-2017-003	EGFR	p.(Glu746-Ala750del)**	15/16	2/15	35.70	2.89
NGS-2017-003	EGFR	p.(Gly719Ser)**	15/16	1/15	11.10	1.38
NGS-2017-003	KRAS	p.(Gly12Ala)*	15/16	1/15	18.24	1.36
NGS-2017-004	BRAF	p.(Val600Met)	16/16	2/16	19.73	0.83
NGS-2017-004	EGFR	p.(Gly719Ser)**	12/16	0/12	3.73	0.50
NGS-2017-004	EGFR	p.(Leu858Arg)	16/16	1/16	38.13	0.96
NGS-2017-004	EGFR	p.(Thr790Met)	16/16	3/16	38.00	1.10
NGS-2017-004	KRAS	p.(Gly12Cys)*	15/16	1/15	5.16	0.42
NGS-2017-004	KRAS	p.(Gly13Asp)	16/16	0/16	29.07	0.95

9 laboratoria konden de 16 relevante mutaties identificeren, 5 identificeerden er 15 en 2 hebben er 14 geïdentificeerd.
*** Kunstmatige varianten Horizon (zie punt 3.1.)**
**** Door sommige laboratoria niet-geïdentificeerde endogene varianten (zie punt 3.2.)**
De statistische interpretatie wordt in detail besproken in het hoofdstuk over de interpretatie van het individueel rapport p 17-18.

Tabel 14: Slaagpercentage van de deelnemers

Slaagpercentage	N
16/16 (100%)	9
15/16 (93,75%)	5
14/16 (87,50%)	2
Totaal slaagpercentage: 247/256 (96,48%)	16

2.4. Overzicht van klinische/biologische interpretaties

Bij wijze van voorbeeld zijn klinische/biologische interpretaties opgenomen in tabel 15 (pagina 10) voor het multiplexstaal NGS-2017-001. Deze gegevens werden uit de excelbestanden gehaald en kunnen gefragmenteerd zijn ten aanzien de commentaren vermeld in het klinische rapport. Om geen vertaalfouten te introduceren, werden de klinische/biologische interpretaties in de taal van het laboratorium bewaard.

Tabel 15: Klinische/biologische interpretaties gemeld door de deelnemers in het excelbestand voor het staal NGS-2017-001

Lab	NRAS p.(Gln61Lys)	KRAS p.(Gly13Asp)	BRAF p.(Val600Glu)
Lab1	Pred/Prog in (other) tumor type	Pred/prog in (other) tumor type	Pred/prog in (other) tumor type
Lab2	klasse1	klasse 1	klasse1
Lab3	pathogene variant/Davies et al. (2007),COSMIC, My Cancer Genome, MD Anderson, Li et al. (2017)	pathogene variant/COSMIC, My Cancer Genome, MD Anderson, Li et al. (2017)	mogelijke pathogene variant/Pietrantonio et al. (2015), COSMIC, My Cancer Genome, MD Anderson, Li et al. (2017)
Lab4	pathogeen	pathogeen	pathogeen
Lab5	pathogénique	pathogénique	pathogénique
Lab6	pathogénique	pathogénique	pathogénique
Lab7	pathogénique / impact clinique avéré (voir rapport)	pathogénique / impact clinique avéré (voir rapport)	pathogénique / impact clinique potentiel (voir rapport)
Lab8	5	5	5
Lab9	pathogeen	pathogeen	pathogeen
Lab10	pathogenic	pathogenic	pathogenic
Lab11	sterk klinisch significant	sterk klinisch significant	potentieel klinisch significant
Lab12	Ras mutatie positief. Geen indicatie voor anti-EGFR TKI behandeling bij darmtumoren (Douillard JY et al. 2013 NEJM & Berlin J. et al. 2013 NEJM & Bokemeyer C et al. JCO 2010).	Ras mutatie positief. Geen indicatie voor anti-EGFR TKI behandeling bij darmtumoren (Douillard JY et al. 2013 NEJM & Berlin J. et al. 2013 NEJM & Bokemeyer C et al. JCO 2010).	Activerende BRAF (V600) mutatie is predictief voor ongunstig klinisch verloop in colorectale tumoren (Barras D Biomark et al., Cancer 2015). Indicatief voor anti-EGFR therapeutische resistentie (Mao et al. Mol Biol Rep 2011).
Lab13	pathogeen / De aanwezigheid van een activerende mutatie in NRAS wordt in het algemeen geassocieerd met een slechte respons op anti-EGFR monoklonale antilichaam behandeling.	pathogeen / De aanwezigheid van een activerende mutatie in KRAS wordt in het algemeen geassocieerd met een slechte respons op anti-EGFR monoklonale antilichaam behandeling.	pathogeen / De aanwezigheid van een BRAF V600E mutatie is in het algemeen geassocieerd met een ongunstige prognose (Tol et al. NEJM 2009) en een mogelijke respons op een combinatietherapie bestaande uit BRAF inhibitie en anti-EGFR monoklonale antilichaam behandeling (Prahallad et al. Nature 2012, Hyman et al. NEJM 2015), een combinatietherapie bestaande uit BRAF inhibitie en MEK inhibitie (Corcoran et al. JCO 2015) of een combinatietherapie bestaande uit BRAF inhibitie, anti-EGFR monoklonale antilichaam behandeling en chemotherapie (Hong et al. JCO 2015).
Lab14	Cette mutation confère une sensibilité réduite aux anticorps anti-EGFR	Cette mutation confère une sensibilité réduite aux anticorps anti-EGFR	Cette mutation impacte négativement le résultat d'un traitement aux anticorps anti-EGFR dans les mCRC.
Lab15	Voir rapport clinique	Voir rapport clinique	Voir rapport clinique
Lab16	pathogeen/resistent aan therapie	pathogeen/resistent aan therapie	pathogeen/prognostisch en klinische studie

3. BESPREKING VAN DE RESULTATEN, DISCUSSIE EN AANBEVELINGEN

3.1. Kunstmatige varianten Horizon

Drie in deze studie beoordeelde varianten werden kunstmatig ingevoegd in de gebruikte cellijnen (zie Tabel 13). Het betreft de varianten KRAS p.(Ala146Thr) (staal NGS-2017-002), KRAS p.(Gly12Ala) (staal NGS-2017-003) en KRAS p.(Gly12Cys) (staal NGS-2017-004). Deze varianten werden ingevoerd met een insertiecassette van ongeveer 2kb (zie schema hieronder).



We analyseerden de uitlijning van de primers die de deelnemende laboratoria voor deze drie varianten gebruikten. Bij 2 laboratoria zagen we een incompatibiliteit tussen sommige van deze kunstmatige varianten en hun analysemethoden. Deze varianten zijn niet geëvalueerd voor deze twee laboratoria. Bij de twee betrokken laboratoria is voor de 3 varianten (zie tabel 16) de insertiecassette aanwezig tussen de primers die dit gebied dekken en verhindert deze de amplificatie.

Tabel 16: Incompatibiliteit van kunstmatige varianten voor 2 laboratoria

Laboratorium	Kunstmatige varianten onverenigbaar met de gebruikte methode
Laboratorium 1	KRAS p.(Ala146Thr), NGS-2017-002
Laboratorium 2	KRAS p.(Gly12Ala), NGS-2017-003 KRAS p.(Gly12Cys), NGS-2017-004

Tabel 17: Herberekend slaagpercentage van de deelnemers

Slaagpercentage	N
100%	11
15/16 (93,75%)	4
14/16 (87,50%)	1
Totaal slaagpercentage: 247/253 (97,63%)	16

3.2. Onverwachte resultaten voor endogene varianten

Voor staal NGS-2017-003 werden 2 onverwachte resultaten waargenomen (zie tabel 13):

- Een laboratorium meldde de variant EGFR p.(Glu746_Ala750delinsIlePro) in plaats van de variant EGFR p.(Glu746-Ala750del). Maar we zagen wel dat de aanwezigheid van de mutatie correct werd vermeld in de ruwe bestanden en het vcf-bestand. We besloten dat het een fout was in de transcriptie vanuit de software in het verzonden protocol.
- Eén laboratorium heeft de variant EGFR p.(Gly719Ser), waarvan de mediane allelfrequentie 11,10% bedraagt, niet gevonden. In dit laboratorium vermoeden we een probleem bij de identificatie van deze variant door hun methode.

Voor staal NGS-2017-004 werden 4 onverwachte resultaten waargenomen (zie tabel 13):

- 4 laboratoria hebben de variant EGFR p.(Gly719Ser), waarvan de mediane allelfrequentie 3,73% bedraagt, niet gevonden. 3 van de 4 betrokken laboratoria bepaalden een detectiedrempel van 5% voor SNV. Voor deze laboratoria lag de allelfrequentie van de mutatie onder hun detectiedrempel. Het vierde laboratorium bepaalde een

detectiedrempel van 3% voor SNV. In dit laboratorium vermoeden we een probleem bij de identificatie van deze variant door hun methode.

3.3. Nomenclatuurregels voor de beschrijving van de varianten

Afhankelijk van de deelnemende laboratoria stelden we vast dat de nomenclatuurregels die gebruikt werden om de geïdentificeerde mutaties te rapporteren, niet identiek zijn. De nomenclatuurregels die in dit rapport werden gebruikt, zijn afkomstig van HGVS-aanbevelingen. De HGVS-nomenclatuur is te vinden op de website: <http://varnomen.hgvs.org/> Tijdens de vergadering van experts werd voorgesteld om de nomenclatuur van mutaties gemeld in klinische rapporten tijdens toekomstige vergaderingen van ComPerMed te bespreken, met het oog op de standaardisatie van de antwoorden van de Belgische laboratoria.

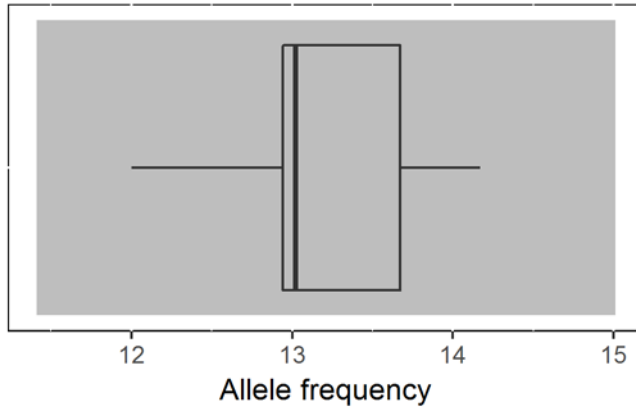
3.4. Standaardisatie van klinische/biologische interpretatie

Om in te gaan op het verzoek van de experts en vanwege de verscheidenheid van de antwoorden in deze studie, zullen in de volgende vergaderingen van ComPerMed aanbevelingen voor het opstellen van klinische/biologische interpretaties worden besproken.

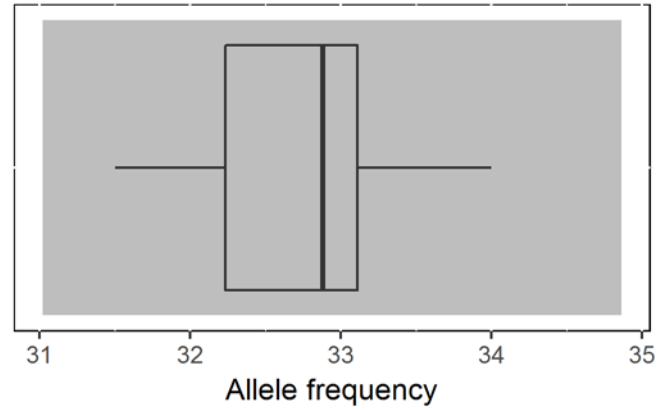
4. BIJLAGE

Grafische voorstellingen in "boxplot" voor de varianten van het staal NGS-2017-001

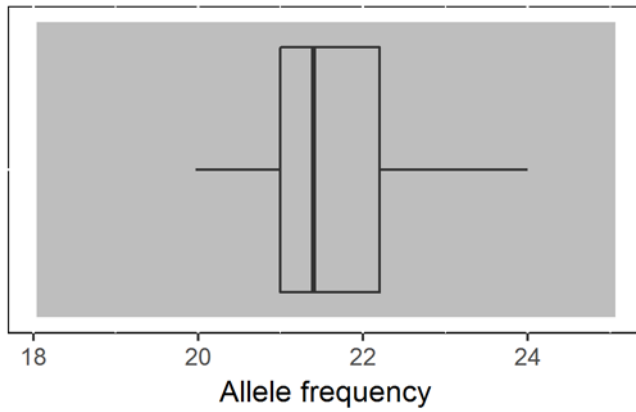
BRAF p.(Val600Glu)



KRAS p.(Gly13Asp)

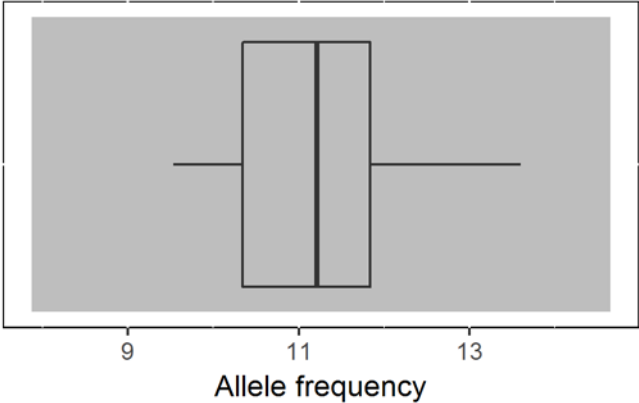


NRAS p.(Gln61Lys)

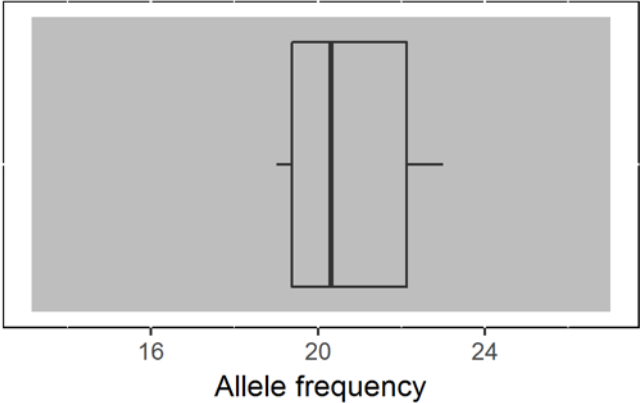


Grafische voorstellingen in "boxplot" voor de varianten van het staal NGS-2017-002

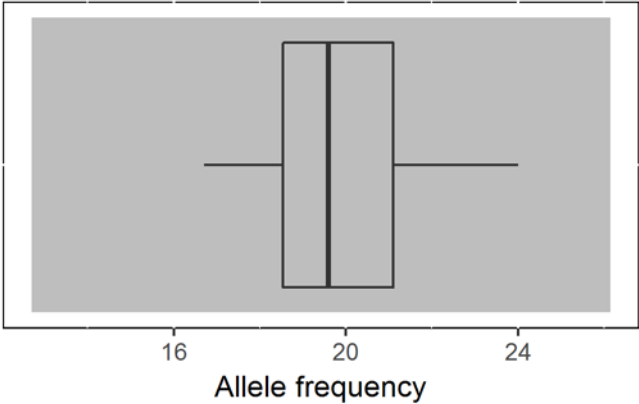
BRAF p.(Val600Arg)



KRAS p.(Ala146Thr)

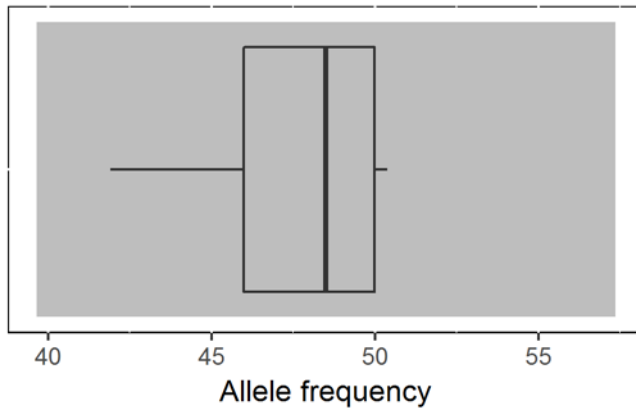


NRAS p.(Gly12Asp)

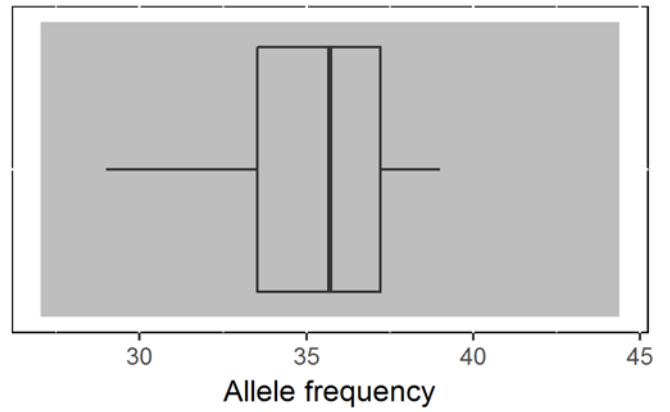


Grafische voorstellingen in "boxplot" voor de varianten van het staal NGS-2017-003

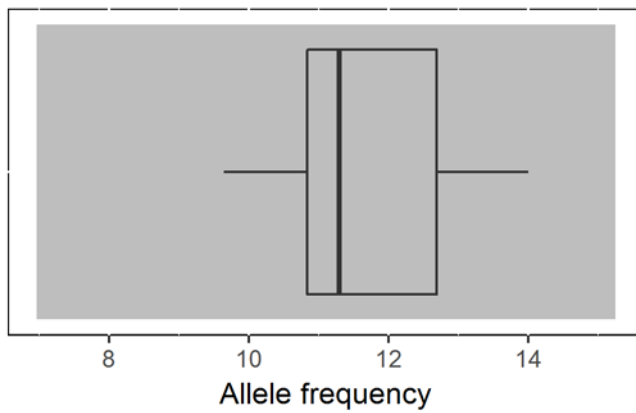
BRAF p.(Val600Lys)



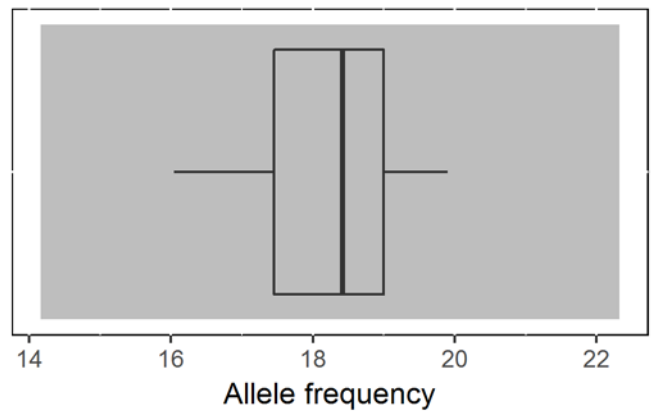
EGFR p.(Glu746-Ala750del)



EGFR p.(Gly719Ser)

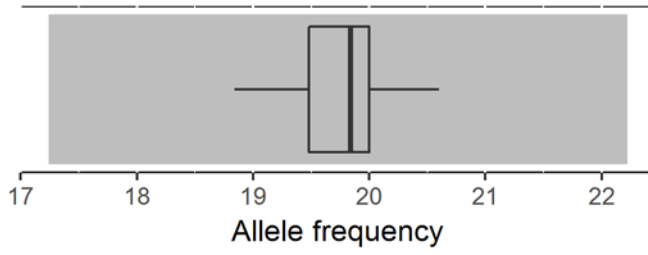


KRAS p.(Gly12Ala)

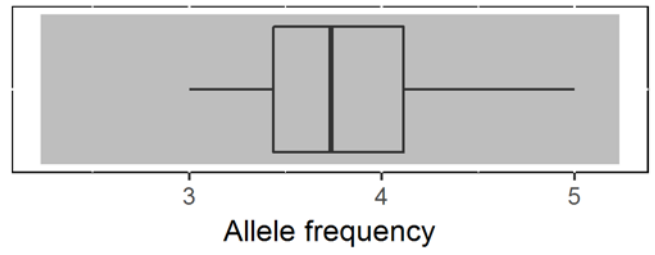


Grafische voorstellingen in "boxplot" voor de varianten van het staal NGS-2017-004

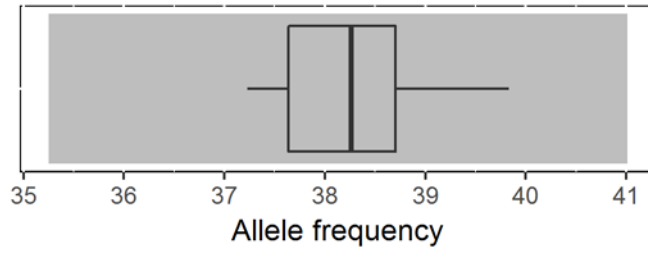
BRAF p.(Val600Met)



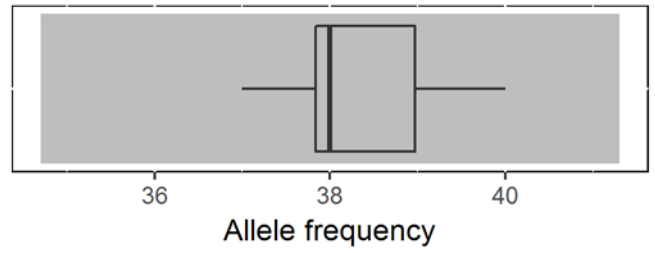
EGFR p.(Gly719Ser)



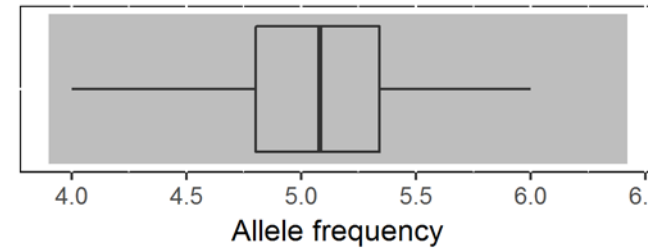
EGFR p.(Leu858Arg)



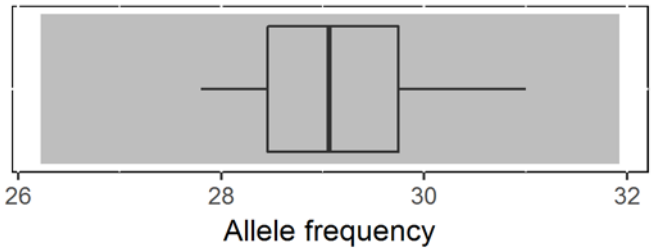
EGFR p.(Thr790Met)



KRAS p.(Gly12Cys)



KRAS p.(Gly13Asp)



INTERPRETATIE VAN HET INDIVIDUELE RAPPORT

Naast dit algemene rapport kreeg u ook een individueel rapport. Hieronder vindt u informatie die kan helpen bij de interpretatie van dit rapport. De positie van uw kwantitatieve resultaten wordt gegeven in vergelijking met alle resultaten van alle deelnemers, alle methoden samen.

De volgende gegevens worden vermeld:

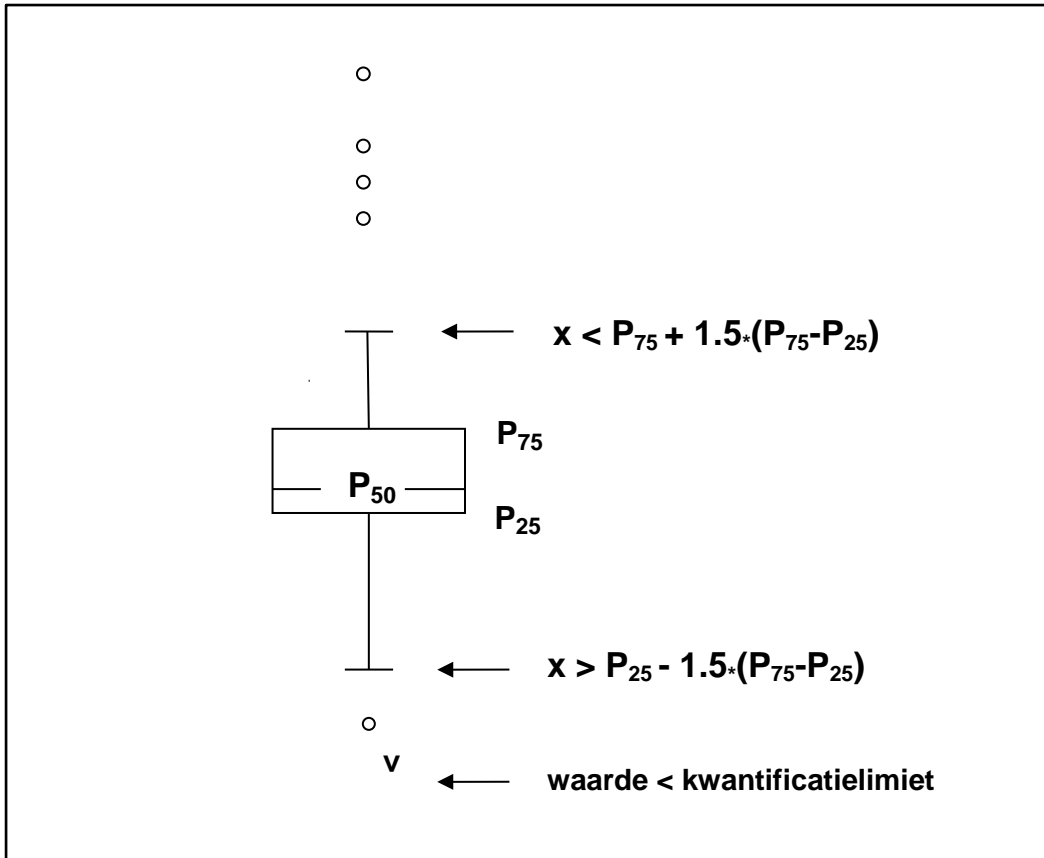
- Uw resultaat (MRAF)
- De mediaan (MAF):
de middenste waarde van de resultaten van alle laboratoria, alle methoden samen.
- De algemene standaarddeviatie (SD):
de maatstaf van spreiding van de resultaten van alle laboratoria, alle methoden samen.
- De Z-score:
het verschil tussen uw resultaat en de mediaan (uitgedrukt in standaarddeviatie-eenheden):
 $Z = (MRAF - MAF) / SD$
Uw resultaat wordt geciteerd als **IZI > 3**.
- De grafische interpretatie van de positie van uw resultaat (R) in vergelijking met alle resultaten van alle deelnemers, gebaseerd op de methode Tukey, voor elke parameter en voor elk geanalyseerd staal.

Deze parameters geven u een ruwe indicatie van de positie van uw resultaat (MRAF) ten opzichte van de mediaan (MAF).

Grafische weergave

Naast de resultaatstabellen wordt soms een grafische weergave in "boxplot" toegevoegd. Hierin zijn de volgende elementen opgenomen:

- een rechthoek vanaf percentiel 25 (P_{25}) tot percentiel 75 (P_{75})
- een middenlijn die de mediaan van de resultaten weergeeft (P_{50})
- een benedenlijn die de kleinste waarde weergeeft $x > P_{25} - 1.5 * (P_{75} - P_{25})$
- een bovenlijn die de grootste waarde weergeeft $x > P_{75} - 1.5 * (P_{75} - P_{25})$
- Alle punten buiten dit bereik worden weergegeven door een cirkel.



EINDE

© Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel 2017

Dit rapport mag niet worden gereproduceerd, gepubliceerd of verspreid zonder schriftelijke toestemming van het WIV-ISP. De individuele resultaten van de laboratoria zijn vertrouwelijk. Zij worden door het WIV niet doorgegeven aan derden, noch aan de leden van de Commissie, de expertencomités of de werkgroep EKE