

Belangrijke aandachtspunten: beschikbaarheid, kwaliteit en vergoeding

Moleculaire diagnostiek volop in beweging

De keuze van oncologische medicamenteuze therapieën berust in toenemende mate op resultaten van predictieve moleculaire diagnostiek. Zowel de technische mogelijkheden als de te bepalen markers nemen in een snel tempo toe. Er zijn verschillende initiatieven gestart voor uniformering van diagnostiek en eenduidige afspraken over vergoeding.

Ruim 20 jaar geleden luidde de komst van trastuzumab een nieuw tijdperk in de oncologie in. Het monoklonaal antilichaam was het eerste oncologische medicament voor patiënten met een specifiek moleculair profiel. Voordat behandeling met trastuzumab kon worden gestart, moest eerst predictieve diagnostiek worden uitgevoerd. Predictieve moleculaire of genetische diagnostiek is vandaag de dag in de medische oncologie niet meer weg te denken. Voor veel vormen van maligne solide tumoren en verschillende stadia daarvan zijn er inmiddels geneesmiddelen op de markt die voorhouden zijn aan patiënten met een specifiek genetisch of moleculair profiel. ‘Waarbij ook een verschuiving is opgetreden van met name histologische diagnostiek naar meer moleculaire diagnostiek, bijvoorbeeld moleculaire afwijkingen in ALK, BRCA1, BRCA2, EGFR of NTRK’, schetst klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KBMP) prof. dr. Ed Schuurung, bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), de huidige situatie.

LOKALE OMSTANDIGHEDEN

Waar voor de beschikbaarheid en toepassing van de oncologische medicatie in de loop der jaren duidelijke regels en routes zijn ontwikkeld – denk aan de route EMA, Zorginstituut Nederland (ZIN) en NVMO-commissie BOM (cieBOM) – berust de toegang tot en de vergoeding van moleculaire diagnostiek nog vaak op ad-hocbeleid. Schuurung: ‘Dat komt mede voort uit de soms razendsnelle ontwikkelingen op dit terrein. Niet alleen komen er voortdurend nieuwe doelgerichte geneesmiddelen beschikbaar met nieuwe predictieve moleculaire

markers, ook zijn er voortdurend innovatieve technische ontwikkelingen. Zo gebruiken we meer en meer complexe DNA-analysetechnieken zoals brede NGS-panels en WGS. Voordat een nieuwe vorm van predictieve diagnostiek – hetzij een nieuwe test, hetzij voor een nieuwe indicatie – in de reguliere klinische praktijk kan worden toegepast, moet deze eerst worden opgezet, gevalideerd volgens internationale ISO 15189-normen en – ook niet onbelangrijk – financieel worden vergoed. Daarbij spelen per ziekenhuis de lokale omstandigheden en mogelijkheden een rol. Welke specifieke expertise is er nodig en is in huis om de test uit te voeren en de uitkomst te interpreteren? En is het patiëntenvolume voldoende om de vaak grote investeringen te rechtvaardigen?’

INDICATIE VOOR PARP-REMMER

Een ander aspect daarbij is de vraag hoe het zorgpad zodanig in te richten, dat de patiënten die in aanmerking komen voor de betreffende predictieve diagnostiek deze diagnostiek ook daadwerkelijk krijgen aangeboden en dat de uitslag tijdig beschikbaar is, zodat deze in het behandelplan kan worden meegenomen. Een goed voorbeeld daarvan vormt de moleculaire diagnostiek naar BRCA-mutaties bij vrouwen met ovariumcarcinoom. ‘Tot voor kort was de kennis over de aanwezigheid van BRCA-mutaties alleen belangrijk uit het oogpunt van de erfelijkheid ervan’, vertelt prof. dr. Nicoline Hoogerbrugge, internist-oncogeneticus aan het Radboudumc. ‘Vrouwen met ovariumcarcinoom werden hiervoor door de gynaecoloog verwezen naar de klinisch geneticus die een kiembaantest uitvoerde. Sinds enkele jaren is kennis over de BRCA-status ook van belang voor de therapie. Vrouwen met BRCA-gemuteerd ovariumcarcinoom hebben meer profijt van PARP-remmers. Het oude zorgpad bleek daardoor niet meer optimaal. Om te beginnen werd maar een deel van de patiënten gezien door klinisch genetici doordat het niet altijd duidelijk was op welk moment patiënten het best konden worden verwezen. Daarnaast wilden internist-oncologen in verband met de mogelijke indicatie voor een



R.J. van Alphen is internist-oncoloog in het Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis in Tilburg en Waalwijk. Zijn aandachtsgebieden zijn solide tumoren, waaronder colorectaal carcinoom, maagcarcinoom, mammacarcinoom en urogenitale tumoren. Hij is NVMO-bestuurslid met de portefeuille DOT en andere beroepsbelangen.

PARP-remmer al vroeg in het behandeltraject weten of er een pathogene BRCA-variant in de tumor aanwezig was. Kortom: het zorgpad was onduidelijk en inefficiënt.’

ONTWIKKELING NIEUW ZORGPAD

Hoogerbrugge en collega's ontwikkelden voor de regio Zuidoost-Nederland een nieuw zorgpad volgens het principe *tumor first testing*.^{1,2} Met financiering van KWF Kankerbestrijding is inmiddels een project opgezet om deze aanpak landelijk te implementeren (www.tumorfirst.nl). 'Hierbij stuurt de patholoog al bij de diagnose tumorweefsel van het ovariumcarcinoom op naar de afdeling Pathologie van een universitair medisch centrum of het Antoni van Leeuwenhoek dat hiermee een BRCA-test uitvoert. De behandelend gynaecoloog krijgt de uitslag daarvan en kan hierop samen met de internist-oncoloog het behandelbeleid bepalen. Alleen patiënten met een BRCA-mutatie in het tumorweefsel krijgen een verwijzing naar de klinisch geneticus om na te gaan of de mutatie ook in de kiembaan aanwezig is.'

Deze aanpak heeft diverse voordelen. Hoogerbrugge: 'Bij alle patiënten vindt een BRCA-test plaats, de uitslag is sneller bekend en veel minder patiënten – 17 procent van het totaal – behoeven een doorverwijzing naar de klinisch geneticus, wat tijd en kosten bespaart. Navraag heeft uitgewezen dat zowel patiënten als gynaecologen zeer tevreden zijn over deze aanpak. Het landelijk implementatieproject heeft als doel – naast het invoeren van een zo uniform mogelijk en kwalitatief hoogstaand zorgpad in heel Nederland – ook te komen tot uniforme vergoeding van de bijbehorende moleculaire diagnostiek.'

COMMISSIE BEOORDELING DIAGNOSTIEK

'Want ook de vergoeding is vaak een heikel punt als het gaat om predictieve moleculaire diagnostiek', stelt Schuurung. 'Voor de bekostiging van predictieve testen zijn in veel gevallen geen specifieke financiële afspraken gemaakt. Soms is de predictieve diagnostiek opgenomen in de DBC/DOT, maar die afspraken lopen meestal een paar jaar achter en zijn vaak nog gebaseerd op oude ofwel goedkopere diagnostische technieken. Terwijl in de praktijk de diagnostiek alsmaar uitgebreider en complexer wordt. Daarnaast geldt dat het maken van afspraken over de vergoedingen van de predictieve diagnostiek in ons zorgstelsel vaak een zaak is tussen individuele ziekenhuizen en individuele zorgverzekeraars.'

Bij het stroomlijnen van de (vergoeding van) moleculaire diagnostiek in Nederland ziet Schuurung een belangrijke rol weggelegd voor de landelijke multidisciplinaire commissie Beoordeling Diagnos-

'Op grond van adviezen van de cieBOM en cieBOD zou ZIN een aanbeveling kunnen doen over de vergoeding van de diagnostiek en de vergoeding van de behandeling'

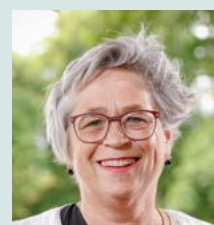
tiëk (cieBOD), die momenteel in oprichting is. 'Het is de bedoeling dat deze commissie bij het beschikbaar komen van een nieuw doelgericht geneesmiddel advies gaat geven over de plaatsbepaling en effectiviteit van de bijbehorende moleculaire diagnostiek. De commissie gaat dus aangeven welke biomarkers getest moeten worden voor welke type tumoren en in welk ziektestadium. En de validiteit en toepasbaarheid van diagnostische testmethoden wetenschappelijk toetsen, daarbij rekening houdend met de Nederlandse situatie. Dat laatste zal ook duidelijk maken welke centra welke diagnostiek kunnen uitvoeren', stelt Schuurung, die namens de NVVP zitting heeft in de cieBOD. 'De cieBOD zou een vergelijkbare rol kunnen gaan spelen als de cieBOM van de NVMO', vult NVMO-bestuurslid Robbert van Alphen aan. 'Waar de cieBOM een uitspraak doet over de plaatsbepaling van een geneesmiddel, kan de cieBOD een uitspraak doen over de bijbehorende diagnostiek en de vereiste kwaliteit daarvan. Op grond daarvan zou ZIN een aanbeveling kunnen doen over de vergoeding van de diagnostiek en de vergoeding van de behandeling. ZIN, geadviseerd door diverse partijen waaronder de NVMO en NVVP, zal de minister van VWS eind maart een rapport aanbieden met adviezen over de organisatie en financiering van moleculaire diagnostiek in Nederland.'³

Concluderend: er zijn verschillende initiatieven gestart om te komen tot landelijke uniformering van moleculaire diagnostiek en eenduidige afspraken over de vergoeding hiervan. Voorlopig voeren lokale en regionale ad-hocafspraken tussen ziekenhuizen en zorgverzekeraars nog de boventoon. ■

Referenties

1. Vos JR, Fakkert IE, de Hullu JA, et al; OPA Working Group. Universal tumor DNA BRCA1/2 testing of ovarian cancer: prescreening PARPi treatment and genetic predisposition. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(2):161-9.
2. Nieuwe genetische diagnostiek bij ovariumcarcinoom: sneller en effectiever erfelijkheidsonderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2020;164:C4673.
3. Adviesaanvraag moleculaire diagnostiek. Zorginstituut Nederland, 24 september 2020.

Dit artikel is tot stand gekomen dankzij een financiële bijdrage van AstraZeneca en MSD en valt buiten de redactionele eindverantwoordelijkheid van de redactieraad van Medische Oncologie. R.J. van Alphen, prof. dr. N. Hoogerbrugge en prof. dr. E.M.D. Schuurung werkten op onafhankelijke basis mee aan een interview voor dit artikel en ontvingen daarvoor geen financiële vergoeding.



Prof. dr. N. Hoogerbrugge is internist-oncogeneticus bij de afdeling Genetica van het Radboudumc, leider van het multidisciplinaire Radboudumc Expertisecentrum Erfelijke Kanker en hoogleraar Erfelijke kanker. Verder is ze voorzitter van het Europese referentienetwerk voor genetische tumorigenese syndromen ERN GENTURIS en coördinator van een door KWF gesubsidieerd project voor landelijke implementatie van moleculaire diagnostiek bij ovariumcarcinoom (www.tumorfirst.nl).



Prof. dr. E.M.D. Schuurung is klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KBMP) in het UMC Groningen en hoogleraar Moleculaire oncologische pathologie. Hij is bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), voorzitter van de NVVP-sectie Klinische Moleculaire en Experimentele Pathologie (KMEP), namens de NVVP lid van de commissie Beoordeling Diagnostiek (cieBOD) en voorzitter van de landelijke werkgroep Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie.