



Bekostiging van moleculaire diagnostiek in de zorg, de lijsten minimaal klinisch noodzakelijk targets en cieBOD

Kim Monkhorst, pathologist AVL; voorzitter cieBOD

Disclosure

(Potentiële) belangenverstremgeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	Research grants: Astra Zeneca Speaker fee: MSD, Roche, Astra Zeneca, Benecke Consultant fee: Pfizer, BMS, Roche, MSD, Abbvie, AstraZeneca, Diaceutics, Lilly, Bayer, Boehringer Ingelheim Non-financial: Roche, Takeda, Pfizer, PGDx, Roche, Delfi

Wat is (was) het probleem?

Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

13 APRIL 2021 | DEFINITIEF

<https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/adviezen/2021/04/13/moleculaire-diagnostiek-in-de-oncologie>

- Rol **moleculaire diagnostiek neemt toe**
- **Subgroepen** met weinig bewijslast
- Snelle **technologische** ontwikkelingen

- **Knelpunten:**
 - **Variatie** in het testlandschap
 - Onduidelijkheden mbt de **financiering**
 - **Uitvoeringsproblemen** bij de organisatie
 - **Geen inzicht** in waar MD wordt ingezet
 - Geen inzicht in **kosten en uitkomsten** (gevolgen) van MD

- **Risico's**
 - **Betaalbaarheid** verzekerde pakket: gepaste inzet van MD (**goede selectie van patienten**)
 - **Toegang tot zorg door variatie beperkt**
 - **Onduidelijkheid over de kwaliteit** van zorg

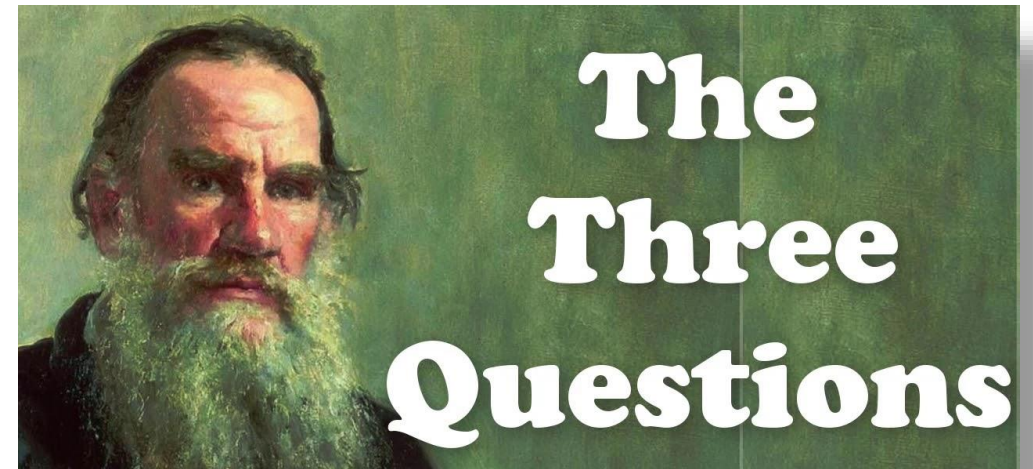


Luther slaat zijn 95 stellingen tegen de kerkdeur van Wittenberg (1517)

Variatie door onduidelijke aanspraak/ bekostiging?

Drie relevante vragen voor vergoeding of aanspraak moleculaire diagnostiek:

- **Q1; kan** het worden geregistreerd: **zorgprestaties Nza?**
- **Q2; wat:** is een target of biomarker klinische relevant?
: Lijsten Klinisch Minimaal Noodzakelijke Targets: **LKMNT**
- **Q3; hoe:** welke testen zijn valide om deze targets aan te tonen? Wat wordt er nog meer getest?
: commissie Beoordeling Diagnostiek: **cieBOD**



Q1: Er zijn 5 MD (standaard) **add-on** codes voor bekostiging

MD categorie (Za-code)	Technische omschrijving	Mogelijke technieken behorende bij MD categorie
MD1 (050541)	<ul style="list-style-type: none"> Bepalingen op weefsels, cellen, op 1-4 genen/hotspots/loci Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA, RNA) sequentie analyse, 1-4 genen/hotspots Heranalyse (data interpretatie) van bestaande moleculaire data 	<ul style="list-style-type: none"> FISH / CISH (enkel gen, inclusief dual probe; declaratie per probeset) Fragment analyse HRM Sanger sequencing Pyrosequencing RT-PCR qPCR
MD2 (050542)	<ul style="list-style-type: none"> Bepalingen op weefsels, cellen, op beperkt (>4) aantal genen/hotspots/loci Bepalingen op cfDNA (liquid biopsies) op beperkt (≥1) aantal genen/hotspots/loci Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA, RNA) sequentie, >4 genen/hotspots (≤10 kb) Methyleringsanalyse (≥ 1 gen(en)) 	<ul style="list-style-type: none"> Digital (droplet) PCR qPCR Idylla PCR COBAS® PCR Fragmentanalyse (MSI, allelotypering, LOH) Methylering (MS-MLPA, PCR, Pyrosequencing) MLPA RT-PCR nanoString™ (≤100 probes)
MD3 (050543)	<ul style="list-style-type: none"> Bepalingen op weefsels, cellen, op meerdere genen/hotspots/loci Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA, RNA) sequentie: >10kb-500kb 	<ul style="list-style-type: none"> Smal NGS panel (targeted, shallow) nanoString™ (>100 probes) B-cel clonaliteitsanalyse GeneScan (>110 genen) T-cel clonaliteitsanalyse GeneScan (>70 genen) Expressieprofiel (smal) UltraSEEK MassArray® (>5 genen, >70 hotspots)
MD4 (050544)	<ul style="list-style-type: none"> Bepalingen op weefsels, cellen en/of cfDNA (liquid biopsies) op groot aantal genen/hotspots/loci Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA, RNA) sequentie: >500kb-1Mb; cfDNA/cfRNA: ≤50kb 	<ul style="list-style-type: none"> Breed NGS panel (combinatie targeted en fusiegen detectie) Breed NGS panel (targeted, cfDNA, cfRNA) RNA-gebaseerde fusiegen assays Array analyse (whole genome SNP) Expressieprofiel (breed)
MD5 (050545)	<ul style="list-style-type: none"> Bepalingen op weefsels, cellen en/of cfDNA (liquid biopsies) op zeer veel genen/hotspots/loci Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA, RNA) sequentie, weefsel: >1-6Mb; cfDNA/cfRNA: >50kb Analyse gebaseerd op nucleïnezuur (DNA, RNA) sequentie, genoom breed 	<ul style="list-style-type: none"> Breed NGS panel (targeted, inclusief TMB+mutaties+MSI+CNV) Breed NGS panel (targeted, inclusief cfDNA, cfRNA) Brede RNA-gebaseerde fusiegen assays RNAseq expressionprofiel Array analyse (whole genome methylering) WES WGS Genoom-brede RNA Seq



FISH, Sanger

- Geldstromen duidelijker voor labs
- Duidelijker voor verzekeraars



RT-PCR, qPCR



Hotspot NGS panels



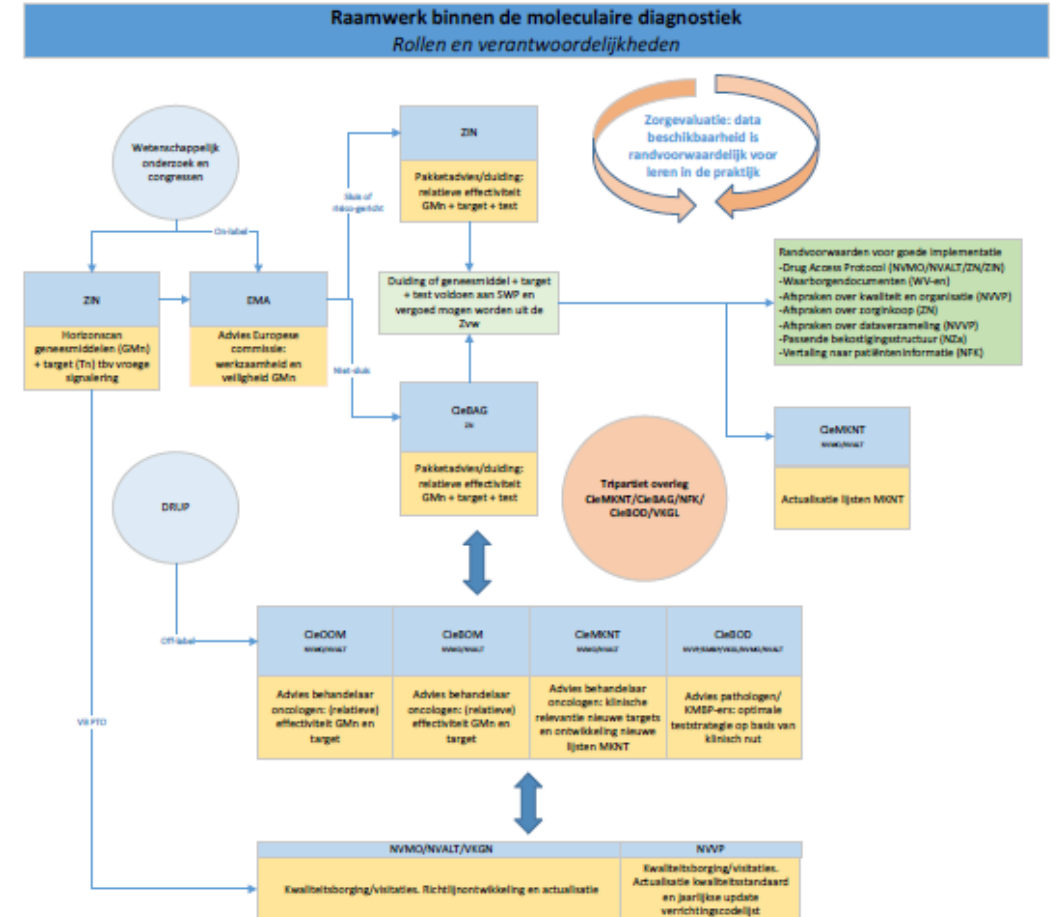
Archer



WGS/ broad NGS panels

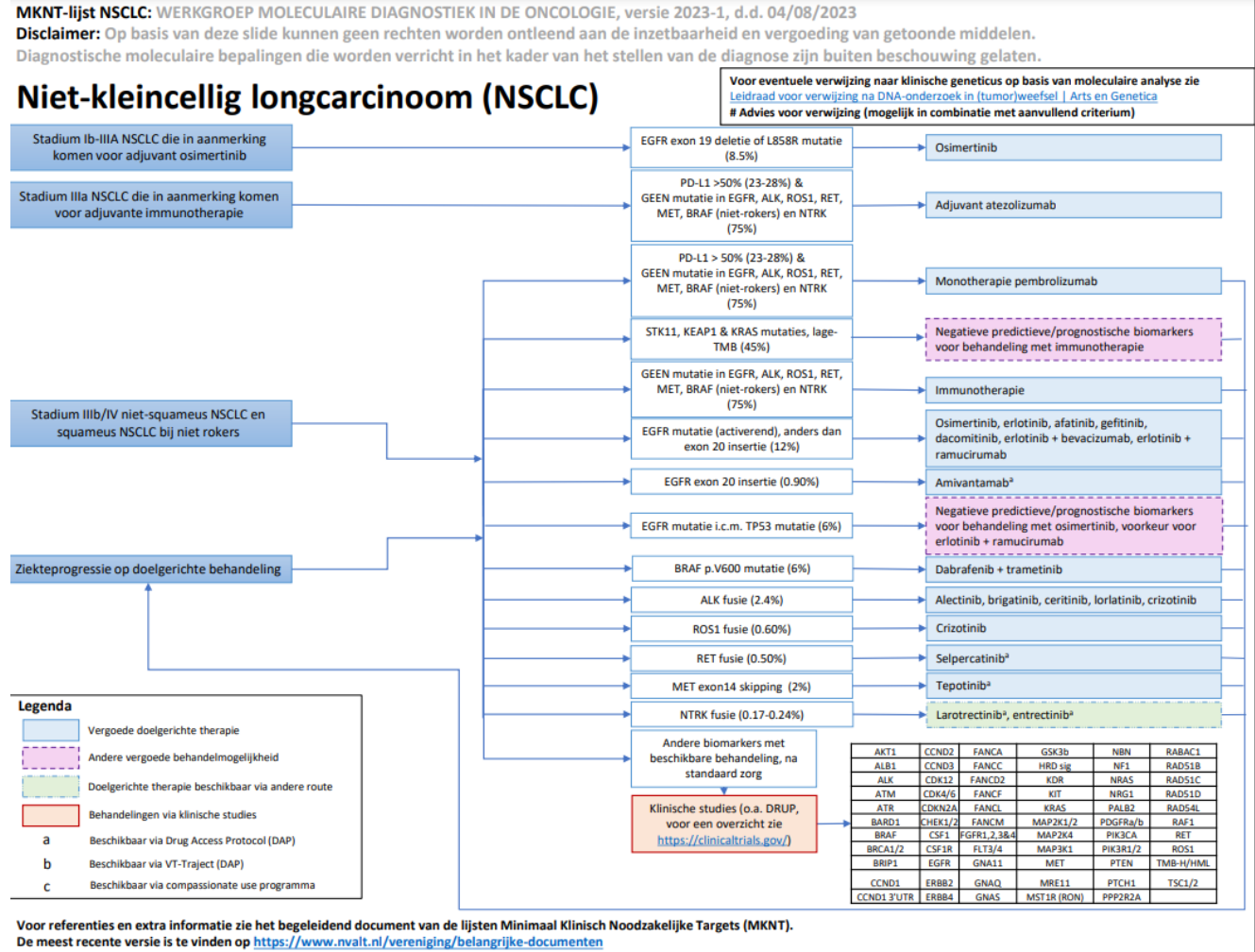
Q2 en Q3: raamwerk ZIN

- 2 jaar vergaderen....
- Maar raamwerk voor de twee andere vragen:
 - 2: cieMKNT
 - 3: cieBOD



Q2: Biomarkers op deze lijsten zijn vergoede zorg

- **Verzekerd geneesmiddel:**
 - **Biomarker/ aantonen target ook vergoed!**
- **Voor elk tumortype is er een lijst**
 - Targets geassocieerd met vergoede therapie
 - EGFR mutaties voor osimertinib
 - Biomarkers voor aanpassen behandelstrategie/ veelbelovende biomarkers
 - HRD voor PARPi; lowTML STK11 voor IOD
- **NVMO of NVALT zijn eigenaar**



Q2: Een biomarker moet klinisch relevant zijn

- cieBOM
- cieOOM
- Onderbouwt advies veelbelovende biomarker

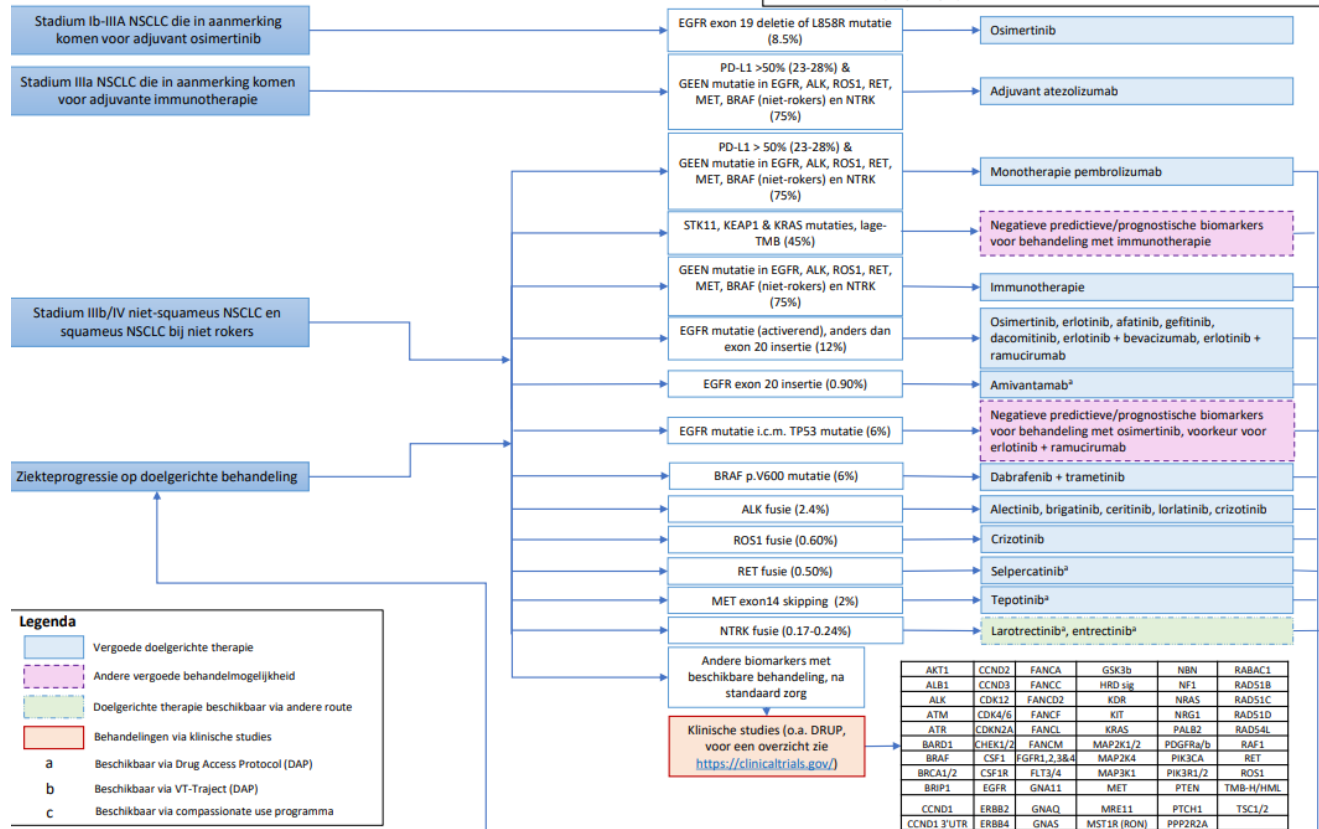
MKNT-lijst NSCLC: WERKGROEP MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK IN DE ONCOLOGIE, versie 2023-1, d.d. 04/08/2023

Disclaimer: Op basis van deze slide kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen.

Diagnostische moleculaire bepalingen die worden verricht in het kader van het stellen van de diagnose zijn buiten beschouwing gelaten.

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

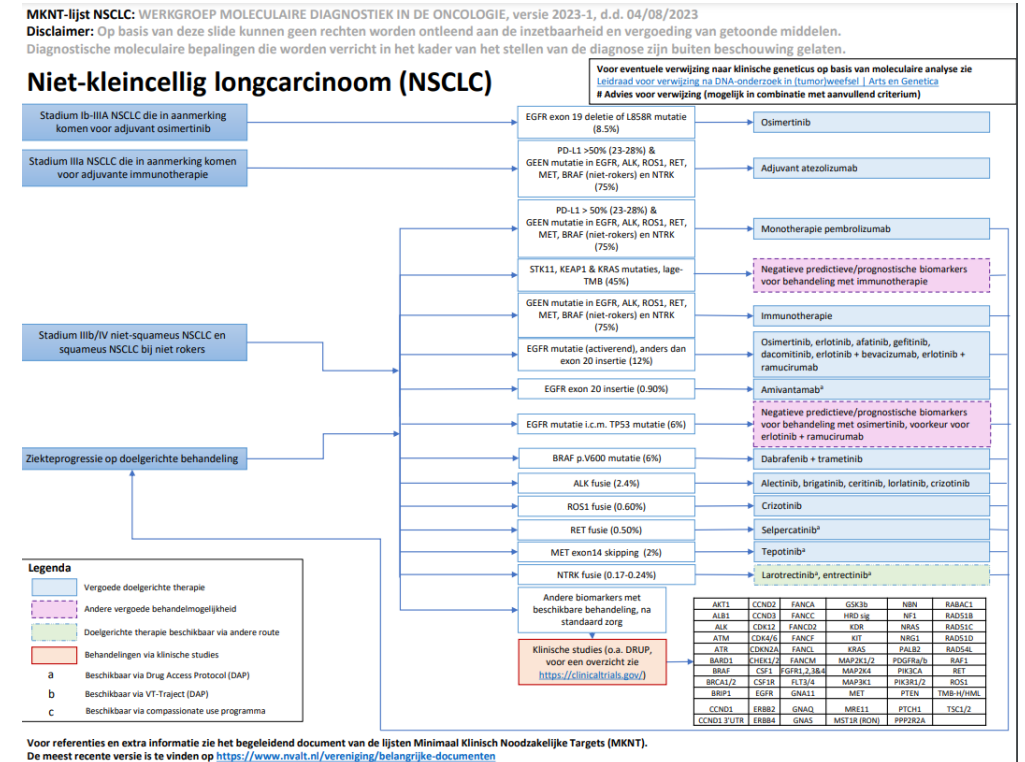
Voor eventuele verwijzing naar klinische genetica op basis van moleculaire analyse zie Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in (tumor)weefsel | Arts en Genetica
Advies voor verwijzing (mogelijk in combinatie met aanvullend criterium)



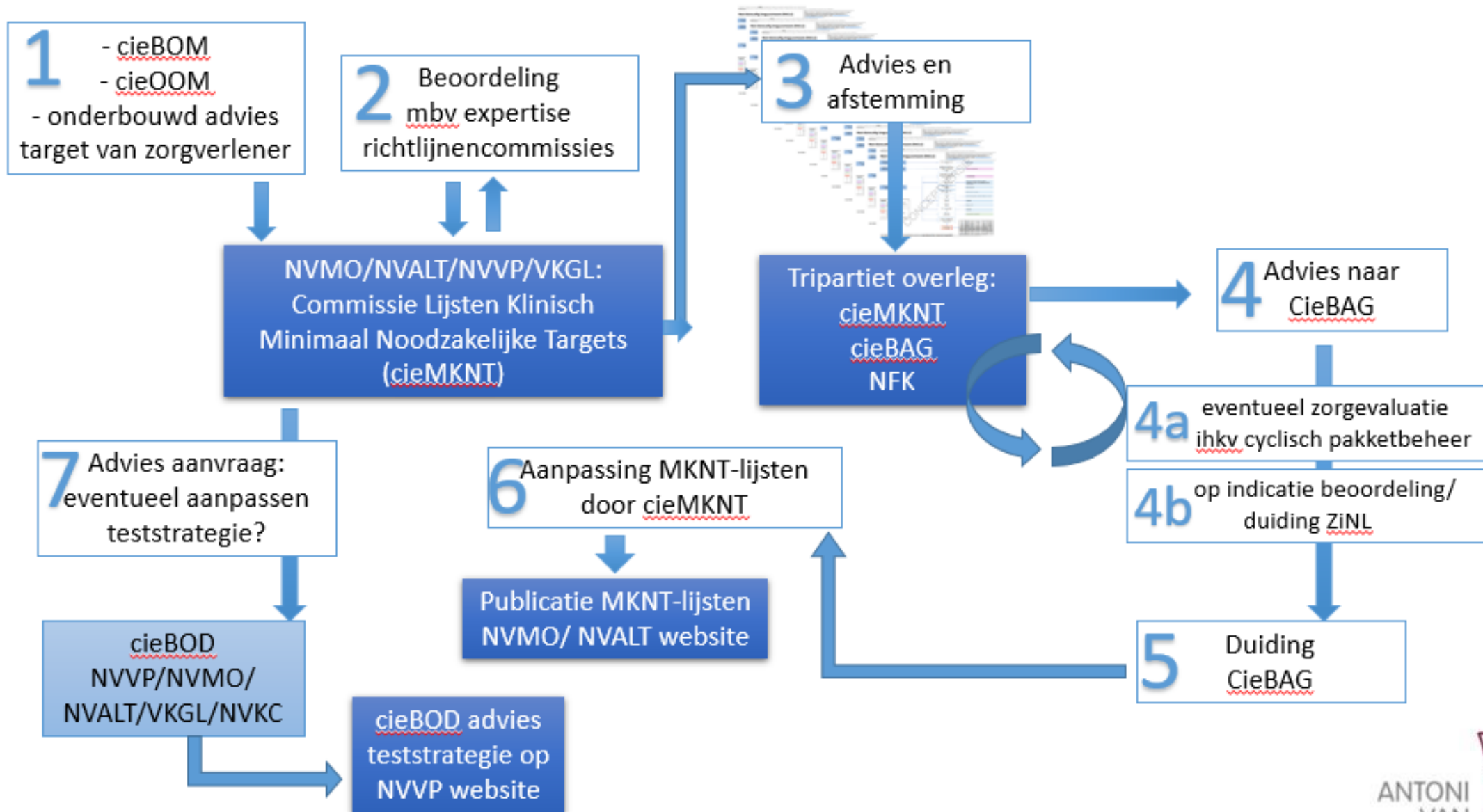
Voor referenties en extra informatie zie het begeleidend document van de lijsten Minimaal Klinisch Noodzakelijke Targets (MKNT).
De meest recente versie is te vinden op <https://www.nvalt.nl/vereniging/belangrijke-documenten>

Q2: Veelbelovende biomarkers

- **Toets** veelbelovende biomarker
cieMKNT
- Er kunnen **waarborgen** zijn
 - Indicatie
 - Uitvoering beperkt
 - Zorgevaluatie
- **Lijsten tov richtlijnen**
 - Zelfde systematiek voor alle tumortypen
 - Snel aanpasbaar
 - Tripartite afgestemd



v1 dd 31-10-2023 **Routing aanpassen Lijsten Minimaal Klinisch Noodzakelijke Targets/ cieBOD**



Q3: CieBOD: effectiviteit en plaatsbepaling

Accuratesse?

- Welke testen zijn accuraat en gevalideerd in de literatuur
- Welke testen zijn niet geschikt? (RET FISH)

Wat is de plaatsbepaling?

- Lijst minimaal klinisch noodzakelijke targets: NVMO/ NVALT



NVVP, NVKG, NVKC, VKGL, NVALT, NVMO

Q3: meer overwegingen

- Is de teststrategie **toekomstbestendig**?
- Hoe is de **robuustheid** van de keten?
 - 27 verschillende routings met 20 verschillende testen
- Wat zijn de **kosten**?
- Wat is de rol van de **erfelijke aanleg**?
- Kan de data **FAIR** worden aangeboden voor zorgevaluatie?
- Andere overwegingen:
 - Is het **haalbaar** voor alle labs? Wat is de benodigde **infrastructuur**? (3 platforms for PD-L1)? Wat zijn de **tijdslijnen**? Welke **expertise** is nodig?

The screenshot shows the website of the Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVP). The header includes the logo and navigation links for 'Inloggen' and 'Lid worden'. Below the header, there are tabs for 'Vereniging', 'Publicaties', 'Kwaliteit', 'Beroepsbelangen', 'Opleiding', and 'Bij-en nascholing'. The main content area is titled 'cieBOD' and contains the following information:

Commissie ter Beoordeling Diagnostiek - cieBOD

De commissie ter Beoordeling Diagnostiek, kortweg cieBOD, is op 18 november 2021 ingesteld door het bestuur van de Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP). Het doel van de cieBOD is om te komen tot een betere landelijke afstemming met diagnosten en behandelaren ten aanzien van de implementatie van diagnostische en predictieve testen in het kader van beschikbare (nieuwe) geneesmiddelen, in eerste instantie binnen de oncologie.

In de commissie worden adviezen geformuleerd over het detecteren van nieuwe maar ook bestaande biomarkers. Vragen die de cieBOD beantwoordt, zijn:

- Welke testen zijn geschikt om bepaalde targets aan te tonen?
- Hoe kunnen alle targets per tumortype samen het beste worden aangetoond?
- Maar ook welke testen zijn niet geschikt?

De commissie beoordeelt onafhankelijk van eigen beroepsbelang of (ander) commercieel belang.

Huishoudelijk reglement cieBOD

Adviezen

Commissieleden

De cieBOD is een multidisciplinaire commissie en bestaat uit verschillende diagnosten: pathologen, KMBP, klinisch chemici en klinisch genetici, klinisch genetisch laboratorium specialisten en ook behandelaren: oncologen en longartsen. De cieBOD bestaat in totaal uit 11-15 leden rekening houdend met een evenwichtige verdeling van pathologen en KMBP, evenredig afkomstig uit academische/ tertiaire centra en niet-academische (pathologie)afdelingen met zoveel mogelijk een representatieve geografische spreiding.

dr. K. (Kim) Monkhorst (NVVP), voorzitter
prof. dr. E. (Ed) Schuurung (NVVP), secretaris
dr. D. (Daan) van den Broek

<https://www.pathology.nl/ciebod/>

cieBOD adviezen

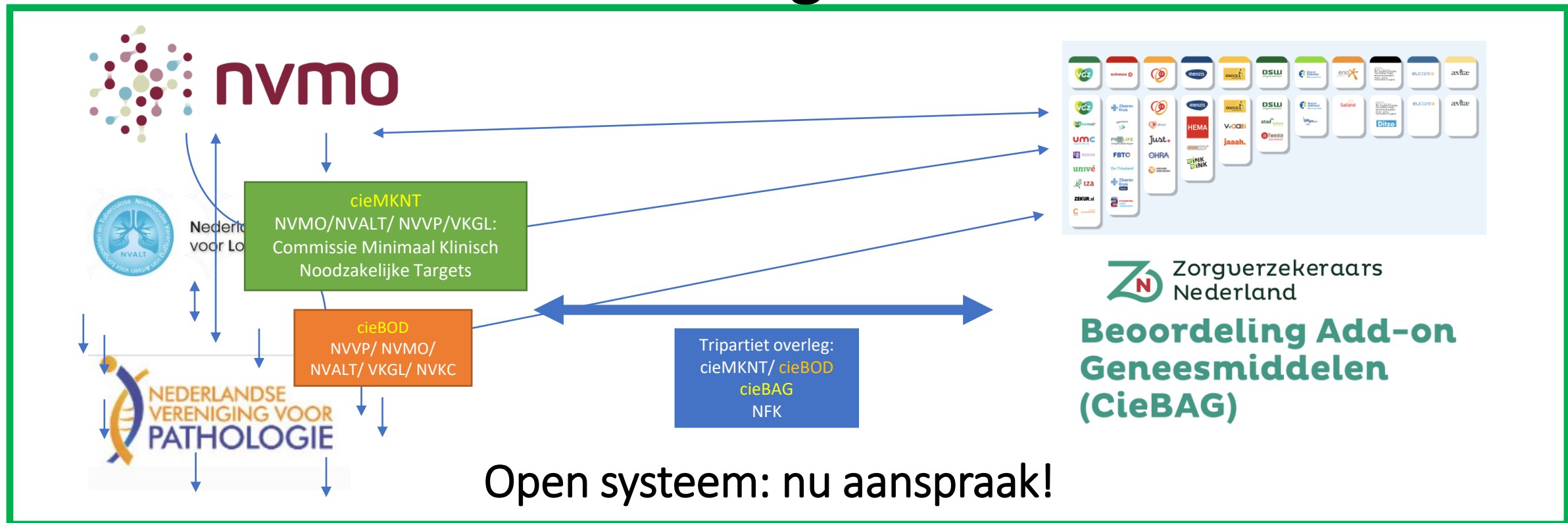
- **RET fusie** detectie ikv NSCLC
- **Exon 20 inserties** ikv NSCLC
- **ctDNA** ikv primaire analyse **NSCLC**
- **HRD detectie tumoragnostisch** (mn prostaat en ovarium carcinoom)
- **TMB ikv NSCLC**
- **NTRK fusie detectie tumoragnostisch** > ZIN aan zet
 - >1% normale zorg
 - <1% ikv uitbehandelde patient

Wie bepaalt wat de stand van wetenschap en praktijk (SWEP) is?

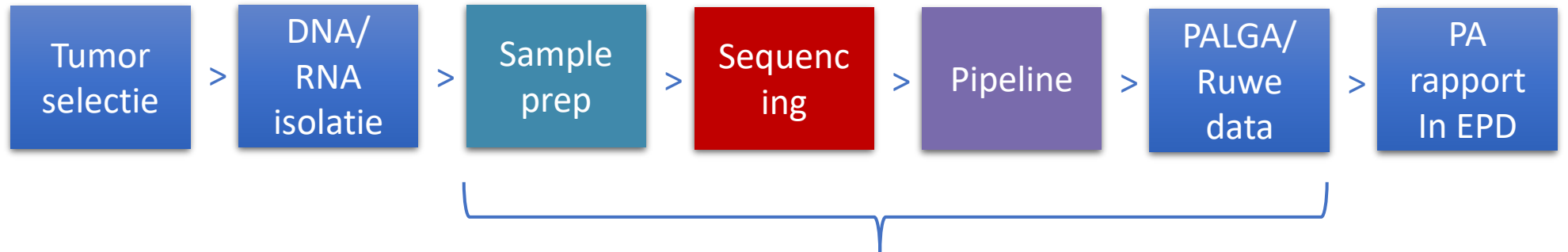


Zorginstituut Nederland

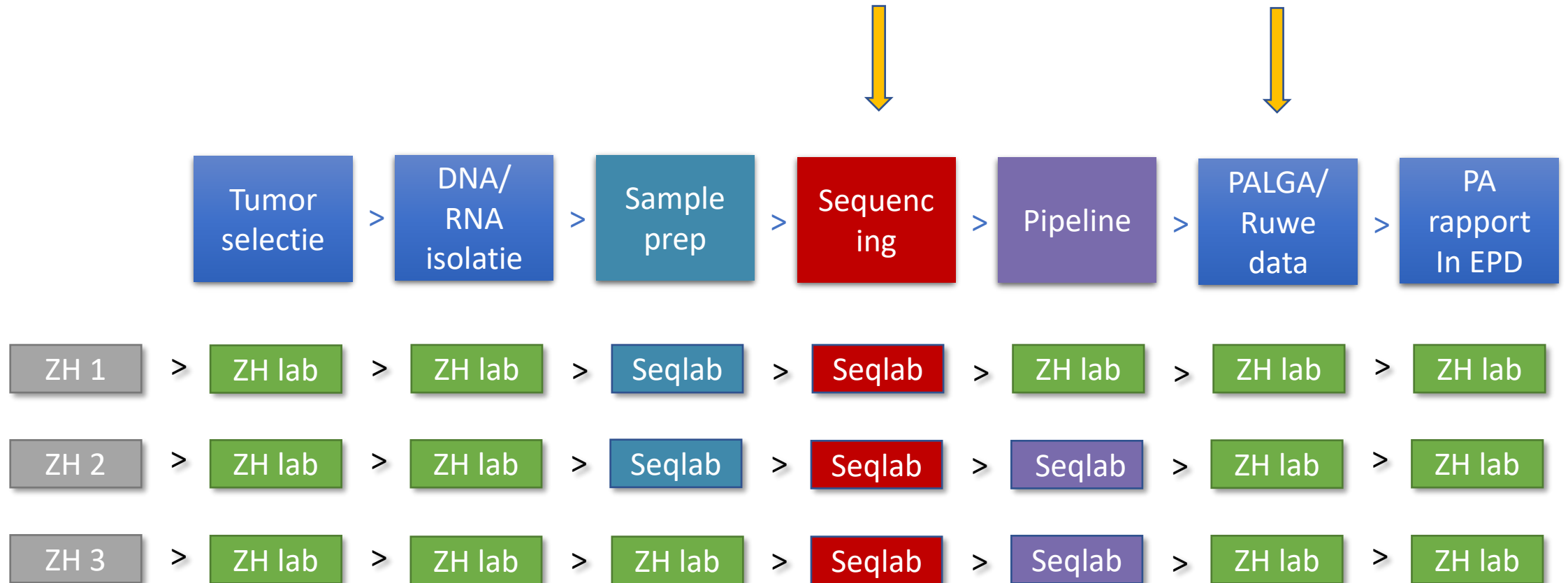
Het zorgveld



Oproep tot samenwerken



Ooproep tot samenwerken



Samenwerken?

- Gedeelde **sequencing** faciliteiten
 - Flexibel en (daardoor) **toekomstbestendig**
 - Onafhankelijk van **volume effecten**
 - **Kosten** reductie!
- Data beschikbaar maken in kader van **zorgevaluatie**
- Delen van analyse pipelines
 - Gezamenlijke **MVL**
 - **Interpretatie tools** (Alissa)
 - Makkelijker voor elkaar **waarnemen**