



Implementatie van nieuwe targets en testen in de regio

Wendy de Leng, 15-11-2023



UMC Utrecht

Disclosure

(Potentiële) belangenverstrengeling	
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 ...	<ul style="list-style-type: none">• BMS, Roche• Janssen, Bayer, Illumina, Roche••

Kwaliteitsstandaard

Organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek in de oncologie

Nederlandse Vereniging Voor Pathologie
Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties
Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
Nederlandse Internisten Vereniging - Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
Vereniging Klinische Genetica Nederland
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
Zorgverzekeraars Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De ontwikkeling van deze kwaliteitsstandaard werd gefinancierd door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

4 modules:

- 1) **Afdeling en het laboratorium**
- 2) **Samenwerking in het ziekenhuis**
- 3) **Regionale samenwerking**
- 4) **Hoe verder?**

Hoe implementeer je MD in de regio?

Voorbeeld: long diagnostiek

Minimaal Klinisch Noodzakelijke Targets

EGFR
ALK
ROS1
RET
MET
BRAF
NTRK

STK11
KEAP1
KRAS
TMB

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

Stadium Ib-IIIa NSCLC die in aanmerking komen voor adjuvant osimertinib

Stadium IIIa NSCLC die in aanmerking komen voor adjuvante immunotherapie

EGFR exon 19 deletie of L858R mutatie (8.5%) → Osimertinib

PD-L1 >50% (23-28%) & GEEN mutatie in EGFR, ALK, ROS1, RET, MET, BRAF (niet-rokers) en NTRK (75%) → Adjuvant atezolizumab

PD-L1 > 50% (23-28%) & GEEN mutatie in EGFR, ALK, ROS1, RET, MET, BRAF (niet-rokers) en NTRK → Monotherapie pembrolizumab

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)

STK11, KEAP1 & KRAS mutaties, lage-TMB (45%)

Negatieve predictieve/prognostische biomarkers voor behandeling met immunotherapie

Stadium Ib/IV niet-squameus NSCLC en squameus NSCLC bij niet-rokers

Ziekteprogressie op doelgerichte behandeling

EGFR mutatie (activerend), anders dan exon 20 insertie (12%) → Osimertinib, erlotinib, afatinib, gefitinib, dacomitinib, erlotinib + bevacizumab, erlotinib + ramucirumab

EGFR exon 20 insertie (0.90%) → Amivantamab^a

EGFR mutatie i.c.m. TP53 mutatie (6%) → Negatieve predictieve/prognostische biomarkers voor behandeling met osimertinib, voorkeur voor erlotinib + ramucirumab

BRAF p.V600 mutatie (6%) → Dabrafenib + trametinib

ALK fusie (2.4%) → Alectinib, brigatinib, ceritinib, lorlatinib, crizotinib

ROS1 fusie (0.60%) → Crizotinib

RET fusie (0.50%) → Selpercatinib^a

MET exon14 skipping (2%) → Tepotinib^a

NTRK fusie (0.17-0.24%) → Larotrectinib^a, entrectinib^a

Andere biomarkers met beschikbare behandeling, na standaard zorg → Klinische studies (o.a. DRUP, voor een overzicht zie <https://clinicaltrials.gov/>)

Legenda

- Vergoede doelgerichte therapie
- Andere vergoede behandelmogelijkheid
- Doelgerichte therapie beschikbaar via andere route
- Behandelingen via klinische studies

a Beschikbaar via Drug Access Protocol (DAP)
b Beschikbaar via VT-Traject (DAP)
c Beschikbaar via compassionate use programma

AKT1	CCND2	FANCA	GSK3b	NBN	RABAC1
ALB1	CCND3	FANCC	HRD sig	NF1	RAD51B
ALK	CDK12	FANCD2	KDR	NRAS	RAD51C
ATM	CDK4/6	FANCF	KIT	NRG1	RAD51D
ATR	CDKN2A	FANCL	KRAS	PALB2	RAD54L
BARD1	CHEK1/2	FANCM	MAP2K1/2	PDGFRa/b	RAF1
BRAF	CSF1	FGFR1,2,3&4	MAP2K4	PIK3CA	RET
BRCA1/2	CSF1R	FLT3/4	MAP3K1	PIK3R1/2	ROS1
BRIP1	EGFR	GNA11	MET	PTEN	TMB-H/HML
CCND1	ERBB2	GNAQ	MRE11	PTCH1	TSC1/2
CCND1 3'UTR	ERBB4	GNAS	MST1R (RON)	PPP2R2A	

Implementatie TMB analyse?

Complexe uitgebreide NGS analyse nodig (>500 genen)

Kader kwaliteitscriteria MD:

≥2 fte KMBP in netwerk

casuïstiek wordt in regionale MTB besproken

variant interpretatie door KMBP ism LSKG

SLA met genetica aanwezig

Hoe gaan we deze diagnostiek in Nederland vormgeven?

Nu ~15 laboratoria die MD uitvoeren

Uitgangspunten

Toegang tot alle noodzakelijke diagnostiek dient voor elke patiënt onafhankelijk te zijn van het woonadres en van de instelling waar de patiënt voor behandeling terecht komt.

Toegang tot diagnostiek verloopt via pathologienetwerken

De moleculaire diagnostiek wordt in de volle breedte uitgevoerd (MD1-5) binnen het (supra)-regionetwerk

Om passende zorg te leveren en doorlooptijden te behalen is een doelmatige inzet van middelen en diensten noodzakelijk

Lokaal waar mogelijk en centraal waar noodzakelijk
→ passende zorg vindt plaats op de juist plek

Netwerkvorming: pathologie is aan zet!

Zo veel mogelijk aansluiten bij bestaande netwerken en diagnostische infrastructuur om passende zorg te faciliteren

Pathologen en KMBP van alle betrokken centra werken nauw samen op het gebied van MD

- Uitvoeren en interpreteren van de diagnostiek
- Gezamenlijke bij- en nascholing

Noodzakelijk zodat expertise en investeringen in infrastructuur optimaal worden benut



Netwerkvorming: pathologie is aan zet!

Zo veel mogelijk aansluiten bij bestaande netwerken en diagnostische infrastructuur om passende zorg te faciliteren

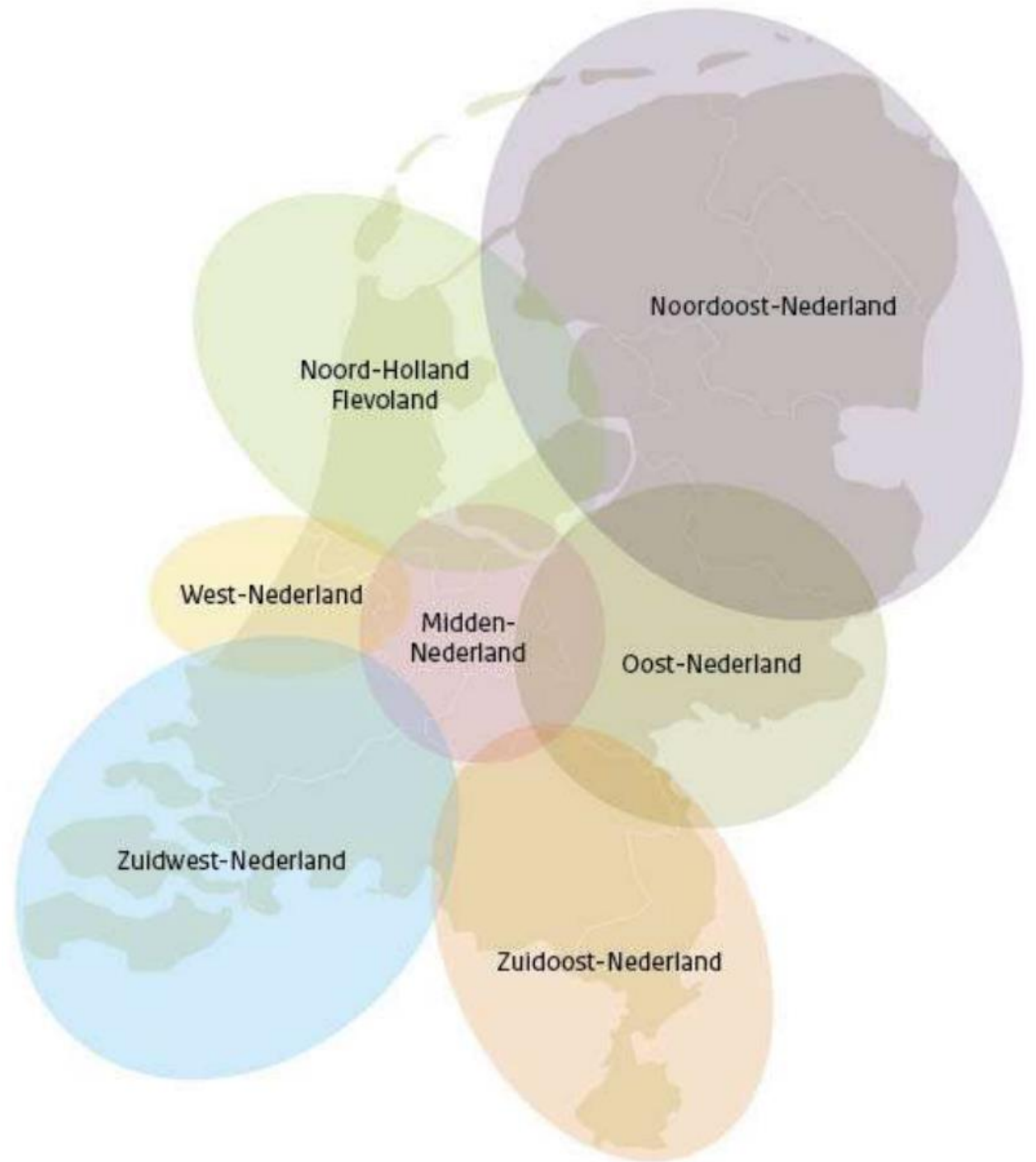
Pathologen en KMBP van alle betrokken centra werken nauw samen op het gebied van MD

- Uitvoeren en interpreteren van de diagnostiek
- Gezamenlijke bij- en nascholing

Noodzakelijk zodat expertise en investeringen in infrastructuur optimaal worden benut



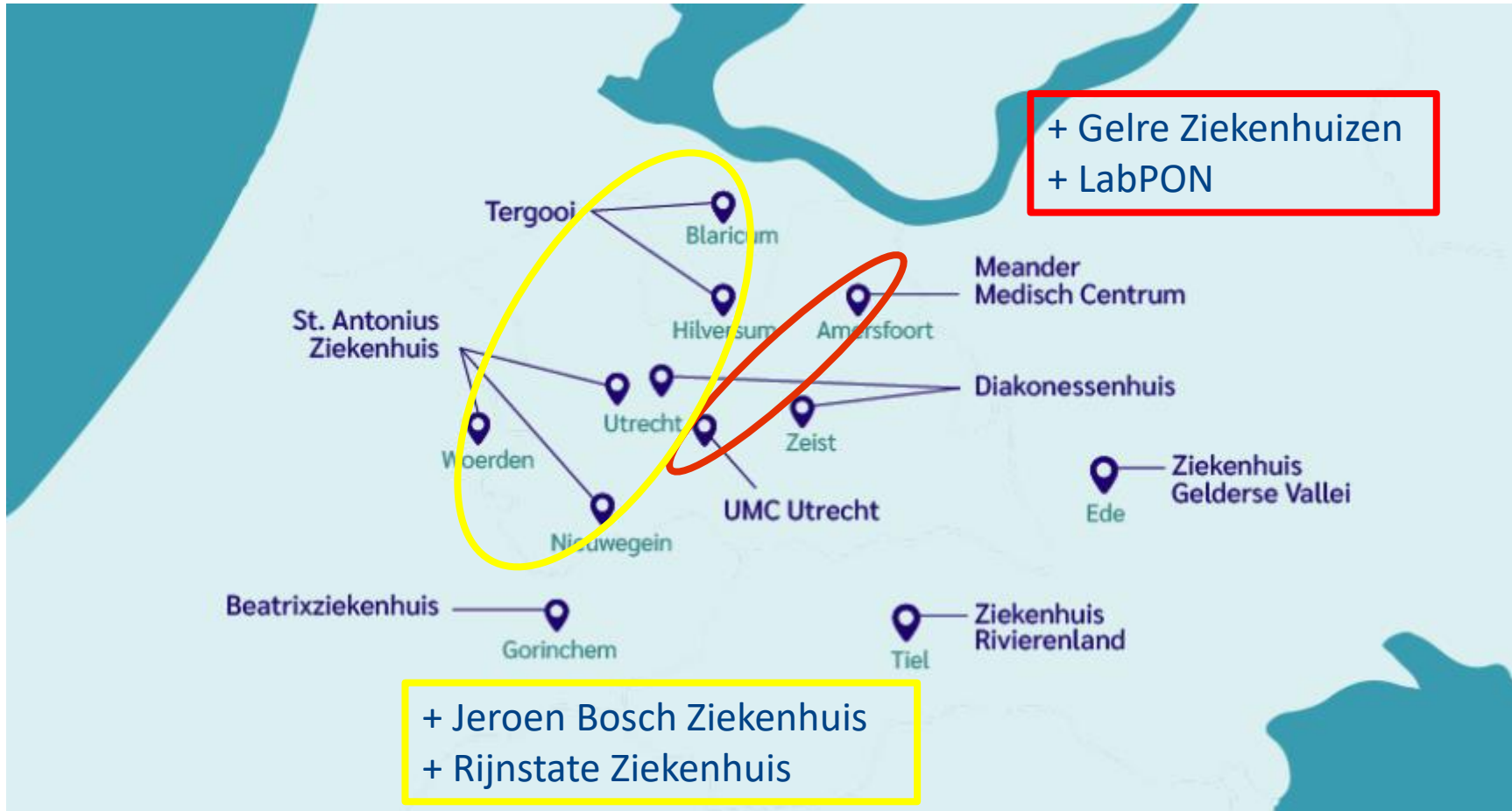
Oncologie netwerken



Oncomid



Oncomid ≠ Pathologie netwerken



Netwerkvorming: pathologie is aan zet!

Zo veel mogelijk aansluiten bij bestaande netwerken en diagnostische infrastructuur om passende zorg te faciliteren

Pathologen en KMBP van alle betrokken centra werken nauw samen op het gebied van MD

- Uitvoeren en interpreteren van de diagnostiek
- Gezamenlijke bij- en nascholing

Noodzakelijk zodat expertise en investeringen in infrastructuur optimaal worden benut



www.desteven.nl

Voorbeeld eigen netwerk:

KMBP expertise netwerk:

- 3 KMBP UMC Utrecht
- 1 KMBP LabPON
- 1 KMBP Eurofins/PAMM
- 1 KMBPio UMC Utrecht
- 1 KMBPio Eurofins/PAMM
- 1 KMBPio Result Lab/PAL Dordrecht

Dagelijks: lastige casuïstiek bespreking (of per mail)
1x per 2 weken: KMBP update meeting

Rol pathologen nog nader uitwerken



www.desteven.nl

werkgroep MD

Binnen het netwerk wordt een werkgroep MD opgericht:

- Minimaal 1 vertegenwoordiger per centrum
- Afspraken maken omtrent samenwerking MD
- Samenwerking op basis van gelijkwaardigheid
- Verbinding door:
 - In gezamenlijkheid onderwijs en nascholing geven
 - Zorg verbeteren door kruisbestuiving tussen pathologen, KMBP en behandelaren



Netwerkvorming: pathologie is aan zet!

Zo veel mogelijk aansluiten bij bestaande netwerken en diagnostische infrastructuur om passende zorg te faciliteren

Pathologen en KMBP van alle betrokken centra werken nauw samen op het gebied van MD

- Uitvoeren en interpreteren van de diagnostiek
- Gezamenlijke bij- en nascholing

Noodzakelijk zodat expertise en investeringen in infrastructuur optimaal worden benut



Criteria expertisecentrum MD

- **Meerdere KMBP borgen voldoende moleculair-technische expertise**
- **Hier vindt uitvoerige technische innovatie met name plaats**
(meer dan implementatie van nieuwe beschikbare testen)
- **Initieert onderwijs, waarbij uit het gehele netwerk wordt bijgedragen**

Implementatie nieuw target met bestaande test

Lab

- Geen wet-lab acties nodig
- Bij gebruik PPM: inregelen, uitslagzinnen maken
- Toevoegen nieuw target aan lab management systeem
- Vergoeding inregelen

Informeren aanvragers

Overweeg of scholing nodig is (voor analisten, aanvragers, etc)

Implementatie nieuwe test

Kwaliteit

Test valideren

Volstaat deze technisch
(Bio-informatica organiseren)
Analyse inregelen
Uitkomst is zoals verwacht

Kennis delen

Kosten

Zo laag mogelijk houden

Zelfde testen uitvoeren
Apparatuur delen
Analyse pipeline delen

→ **Gesprek in netwerk aangaan**



Gezamenlijk bespreken en uitwerken van opties:

- Test geheel lokaal uitvoeren
op 1 of meerdere locaties in netwerk
- Test gedeeltelijk lokaal uitvoeren
- Test outsourcen, data analyse lokaal uitvoeren
- Test en data analyse outsourcen

Rekening houden met beschikbare expertise, bio-informatische ondersteuning, kosten, ...

Take home messages

Bekijk de kwaliteitsstandaard organisatie MD voor suggesties

Ga in de regio het gesprek aan om te onderzoeken wat er mogelijk is mbt netwerkvorming

Onderzoek verschillende vormen van samenwerking om tot de meest optimale oplossing te komen

→ Samenwerking is essentieel

