

WGS IN KANKER DIAGNOSTIEK

BETAALBAAR BETER



Colofon

Copyright © 2022 Vintura

Auteurs

Rianne Ernst, Vintura

Karst Jan de Jong, Vintura

Arno Rutte, Vintura

Wouter van Straaten, Equalis Strategy & Modeling

Hans van Snellenberg, Hartwig Medical Foundation

Koos van der Hoeven, Hartwig Medical Foundation

Vintura heeft deze whitepaper geschreven in samenwerking met Equalis Strategy & Modeling

Design en illustraties **Rippel**

Niets uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in welke vorm of op welke manier dan ook, elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, scannen of anderszins, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van Vintura.

VOORWOORD

Het is inmiddels 16 jaar geleden dat ik met mijn vader, die leed aan slokdarmkanker met uitzaaiingen in de lymfeklieren en lever, bij de oncoloog zat om zijn behandelopties te bespreken. Er was een behandeling mogelijk, maar de bijwerkingen zouden zwaar zijn en de kans dat de behandeling aan zou slaan was slechts 30%. Dat de behandeling op korte termijn een forse negatieve impact op de kwaliteit van leven van mijn vader zou hebben was zeker, maar of hij ook baat bij die behandeling zou hebben kon de oncoloog niet met zekerheid zeggen. Een duivels dilemma waar patiënten met kanker tot op de dag van vandaag mee geconfronteerd worden.

Die persoonlijke ervaring met het ziekteproces van mijn vader was voor mij de reden me te gaan verdiepen in oncologisch onderzoek en wegen te vinden om de uitkomst van een oncologische behandeling beter te kunnen voorspellen.

Voor een optimale behandeling van patiënten met kanker moeten artsen maximaal geïnformeerd zijn over de intrinsieke eigenschappen van de tumorcellen. Dat geldt zeker voor patiënten met een uitgezaaide ziekte. De laatste jaren wordt daarbij in toenemende mate gebruik gemaakt van moleculaire diagnostiek. Feitelijk gaat het hierbij om het opsporen van foutjes in het DNA van de tumorcellen die aan de basis

liggen van het ontstaan van kanker en ook aangrijpingspunten voor gerichte behandeling zijn. Dat opsporen kan gedaan worden met afzonderlijke testen, waarbij er slechts naar enkele DNA-veranderingen gekeken wordt, met grotere zogenaamde multigenen testen en sinds kort ook door middel van Whole Genome Sequencing (WGS).

Met WGS wordt het gehele DNA van tumorcellen in kaart gebracht en vergeleken met het DNA dat in gezonde cellen aanwezig is (de kiembaan). Voordelen van WGS zijn dat een tumor hiermee beter geclassificeerd kan worden en medicijnen op basis van de gevonden DNA-veranderingen gericht kunnen worden ingezet. Er is geen patiënt die hetzelfde mutatie profiel heeft.

WGS voor tumordiagnostiek wordt in routinesetting in Nederland op dit moment verricht door Hartwig Medical Foundation. Hartwig Medical Foundation (Hartwig) is een stichting die volledig met filantropie is opgezet en geen winstoogmerk heeft. Naast het opleveren van een volledig patiëntrapport, streeft Hartwig ernaar om van zoveel mogelijk patiënten de geanonimiseerde genetische en klinische gegevens te verzamelen in een database. Uiteraard gebeurt dit alleen wanneer de patiënt expliciet toestemming heeft gegeven. De gegevens worden uitsluitend gecodeerd in de database opgenomen en verwerkt. Deze database is inmiddels wereldwijd een unieke en zeer waardevolle bron voor onderzoek voor de verbetering van de behandeling van toekomstige patiënten.

WGS wordt door Hartwig inmiddels met succes ingezet in de diagnostiek voor patiënten en wordt voor een specifieke groep patiënten ook vergoed. Maar WGS kan veel meer betekenen als de test bij meer patiënten eerder in het behandelpad ingezet wordt.

In de whitepaper die voor u ligt wordt gestructureerd onderzocht of en vanaf welk moment een brede inzet van WGS doelmatig kan zijn. Ook wordt uitgebreid ingegaan op de belangrijke kansen die een brede inzet van WGS biedt voor patiënten van vandaag en voor de patiënt van 'morgen', zeker als we WGS onderdeel kunnen maken van een 'lerend zorgsysteem' in de oncologie.

Ik wens u veel leesplezier en inspiratie!

Hans van Snellenberg, Directeur Hartwig Medical Foundation



INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD	4	2. BEDRIJFSECONOMISCHE VERGELIJKING TUSSEN VERSCHILLENDE VORMEN VAN MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK	30
SAMENVATTING EN CONCLUSIES	8	Uitgangspunten scenario's 2022-2027	32
1. INLEIDING, ONDERZOEKSVRAAG EN LEESWIJZER	12	Domein 1: Directe kostenvergelijking van verschillende vormen van moleculaire diagnostiek	38
De houdbaarheid van het zorgsysteem staat onder druk	12	Domein 2: Aanvullende voordelen van WGS op het gebied van farmacogenetica en kiembaandiagnostiek	52
Verschillende vormen van diagnostiek spelen een grote rol in de oncologie	14	Domein 3: De impact van de identificatie van <i>non-responders</i> op de doelmatige inzet van geneesmiddelen	56
Doelen van weefselonderzoek	15	Domein 4: Impact van kortere doorlooptijd en hogere kwaliteit van moleculaire diagnostiek	66
Inzet van moleculaire diagnostiek	15	3. HOE EEN LEREND ZORGSYSTEEM MET WGS-DATA ONS KAN HELPEN STEEDS BETERE KEUZES TE MAKEN	70
Verschillende vormen van moleculaire diagnostiek en hun vergelijking	16	4. RANDVOORWAARDEN VOOR DE INZET VAN BREDE MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK MET WGS EN DE IMPACT OP HET ZORGSYSTEEM	74
Impact van de keuze van het type moleculaire diagnostiek op de tijd tot behandeling	20	De uitdaging om de toegang tot moleculaire diagnostiek goed te waarborgen	74
Moleculaire diagnostiek in de oncologie is essentieel, maar niet overal optimaal opgezet	21	De uitdaging rond de structurele bekostiging van WGS	76
De rol van moleculaire diagnostiek neemt de komende jaren verder toe, maar er is onduidelijkheid over de juiste inzet en de bijbehorende kosten	26	De impact van implementatie van WGS in het zorgpad	77
Kern van het onderzoek: bedrijfseconomische vergelijking tussen WGS en andere vormen van moleculaire diagnostiek	27	SLOTWOORD	82
Leeswijzer	28	LIJST VAN AFKORTINGEN	84
		ONDERZOEKSVERANTWOORDING, BETROKKENEN EN GEÏNTERVIEWDEN	85
		REFERENTIES	86

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

De zorgvraag neemt toe en de middelen (financiën én mensen) zijn schaars. Problemen in het leveren van zorg worden groter en (ingrijpende) keuzes zijn nodig. De urgentie neemt toe. Keuzes maken is daarom belangrijk. WGS kan ons helpen om de juiste keuzes te maken.

In deze whitepaper onderzoeken wij de (bedrijfs) economische vergelijking tussen de inzet van Whole Genome Sequencing (WGS) en andere vormen van moleculaire diagnostiek. We onderzoeken de situatie in 2022 en werken met een toekomstscenario tot 2027, waarin met brede moleculaire diagnostiek een steeds

groter aantal targets onderzocht wordt en de kosten van inzet van WGS dalen. Aanvullend is onderzocht hoe de inzet van WGS kan bijdragen aan het maken van noodzakelijke keuzes in de zorg. Voor het uitrekenen van de impact op het totale Nederlandse zorgsysteem zijn enkele aannames gemaakt (zie ook hoofdstuk 2).

De bedrijfseconomische analyse is de basis voor deze whitepaper maar tegelijkertijd wordt aangesloten bij bestaande debatten en huidige literatuur over positionering en bekostiging van moleculaire diagnostiek en de randvoorwaarden voor realisatie van de opbrengsten.

Het is wenselijk brede moleculaire diagnostiek (waaronder WGS) vanaf 2025 in te zetten bij nagenoeg alle patiënten met uitgezaaide solide tumoren

De conclusies van het onderzoek laten zien dat de inzet van WGS in de moleculaire diagnostiek meegroeit met de mate waarin het inzetten van brede moleculaire diagnostiek voor verschillende tumorsoorten noodzakelijk wordt geacht. We concluderen dat de inzet van brede moleculaire diagnostiek in 2025 gewenst is voor nagenoeg alle patiënten met een uitgezaaide ziekte.

Inzet van WGS is in vergelijking met huidige diagnostiek kosteneffectief vanaf 2024

De kosten van de inzet van WGS dalen in de komende jaren, waarbij ze een duidelijk ingezette trend volgen. In 2024 vindt er een kantelpunt plaats, waarbij de kosten van WGS lager zijn dan van de inzet van huidige wijze van brede moleculaire diagnostiek. Dit gaat per patiënt om een besparing van ~€50, en deze neemt in de tijd toe. De inzet van WGS voor brede moleculaire diagnostiek bij patiënten met uitgezaaide kanker is daardoor in en vanaf 2024 goedkoper dan de huidige manier van werken.

Inzet van WGS biedt kansen voor forse aanvullende kostenbesparingen

Daarnaast zijn er besparingen in de farmacogenetische en klinisch genetische tests, die nu vaak afzonderlijk worden uitgevoerd.

De grootste impact, zowel voor patiënt als voor het zorgsysteem in de oncologie, zit in de doelmatige inzet van oncologische geneesmiddelen. Deze middelen vormen een grote uitgavenpost voor de samenleving. Doelmatige inzet is belangrijk. We laten zien dat een besparing van €1.645 per patiënt mogelijk is. Ter vergelijking in 2022: kost moleculaire diagnostiek met WGS nog €440 meer per patiënt dan de huidige werkwijze van brede moleculaire diagnostiek.

De doelmatige inzet van geneesmiddelen in de oncologie heeft de potentie om meer dan €41 miljoen per jaar te besparen, als we de potentie uit huidig onderzoek breed kunnen benutten. Daarnaast lijden patiënten niet onnodig onder een toxische behandeling zonder toegevoegde waarde.

Inzet van WGS als onderdeel van een lerend zorgsysteem verbetert de zorg structureel

Een lerend zorgsysteem maakt het mogelijk om inzichten uit de wetenschap en praktijk snel te vertalen naar de klinische praktijk en inzichten uit de klinische praktijk weer terug te vertalen naar wetenschappelijke inzichten. Snellere brede invoering van WGS kan een cruciale rol spelen in een lerend zorgsysteem en zorgt ervoor dat patiënten tijdig de beste match krijgen tussen hun tumor en behandeling. Voorwaarden voor een lerend zorgsysteem zijn:

- Het implementeren van een landelijk uniforme werkwijze van moleculaire diagnostiek
- Gekoppeld met een landelijk uniforme wijze van dataverzameling en
- Nader gebruik van data voor kwaliteitsverbetering van zorg en moleculaire diagnostiek.

Postcode diagnostiek wordt hiermee verleden tijd.

Dit vraagt wel iets van het zorgsysteem. Zorgpaden moeten anders worden ingericht om te voorzien in andere afname en opslag van biopten. Daarnaast is een multidisciplinaire werkwijze voor behandeladviezen nodig om de uitslagen van moleculaire diagnostiek te interpreteren. Samenwerking leidend tot concentratie van complexe moleculaire diagnostiek ligt voor de hand. De plaatsbepaling

van moleculaire diagnostiek, en daarmee de inzet van brede moleculaire diagnostiek, moet worden verduidelijkt en uitgebreid. Daarnaast moet de vergoeding voor moleculaire diagnostiek worden uitgebreid.

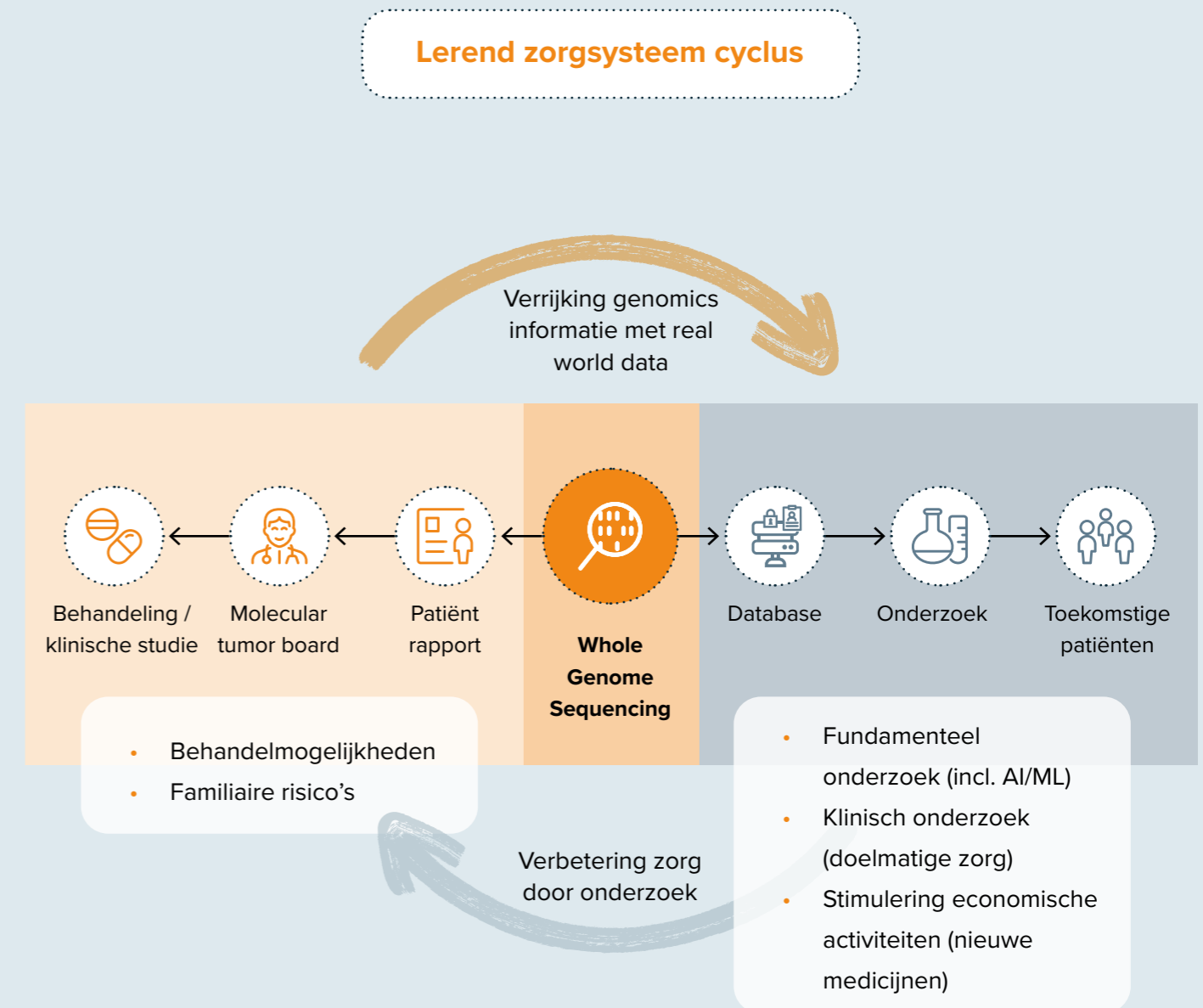
Brede inzet van WGS helpt bij het maken van onvermijdelijke keuzes in de zorg

Dit klinkt als veel werk. Maar het levert ons veel op. Het is onvermijdelijk dat we in de zorg keuzes moeten gaan maken. De middelen die tot onze beschikking staan zijn schaars (personeel en financiën). Als keuzes zo geïnformeerd mogelijk gemaakt worden kan daarmee toegang tot de beste oncologische zorg voor iedereen gewaarborgd blijven.

De inzet van WGS in de moleculaire diagnostiek maakt het maken van deze keuzes mogelijk. En het is op relatief korte termijn goedkoper en doelmatiger om WGS in te zetten ter vervanging van de huidige werkwijze. Daarom loont het om snel te investeren in de brede inzet van Whole Genome Sequencing bij patiënten met uitgezaaide solide tumoren. Het is voor de realisatie van deze toegevoegde waarde voor het lerend zorgsysteem van belang om voldoende aandacht te besteden aan het benodigde verandermanagement.

Figuur 1

Overzicht van de werking van een lerend zorgsysteem in de oncologie



INLEIDING, ONDERZOEKSVRAAG EN LEESWIJZER

De houdbaarheid van het zorgsysteem staat onder druk

De Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR) schetst in het rapport 'Kiezen voor houdbare zorg'¹ een somber toekomstbeeld. Het aantal patiënten en het aantal zorgbehandelingen per patiënt nemen onder druk van innovatie en vergrijzing de komende decennia razendsnel toe. De kosten die daar, bij ongewijzigd beleid, mee gemoeid zijn drukken andere maatschappelijk belangrijke zaken zoals onderwijs en veiligheid weg.

Door het stijgend aantal nieuwe therapieën zal deze druk blijven toenemen. Ook in de oncologie wordt veel vooruitgang in beschikbare behandelingen verwacht. Tegelijkertijd daalt het aantal beschikbare zorgprofessionals en mantelzorgers dat nodig is om de sterk groeiende vraag naar zorg te leveren.

Toegang tot zorg kan voor grote groepen in de knel komen omdat de zorg onbetaalbaar is geworden of omdat geschoold personeel ontbreekt om de zorg te kunnen leveren.

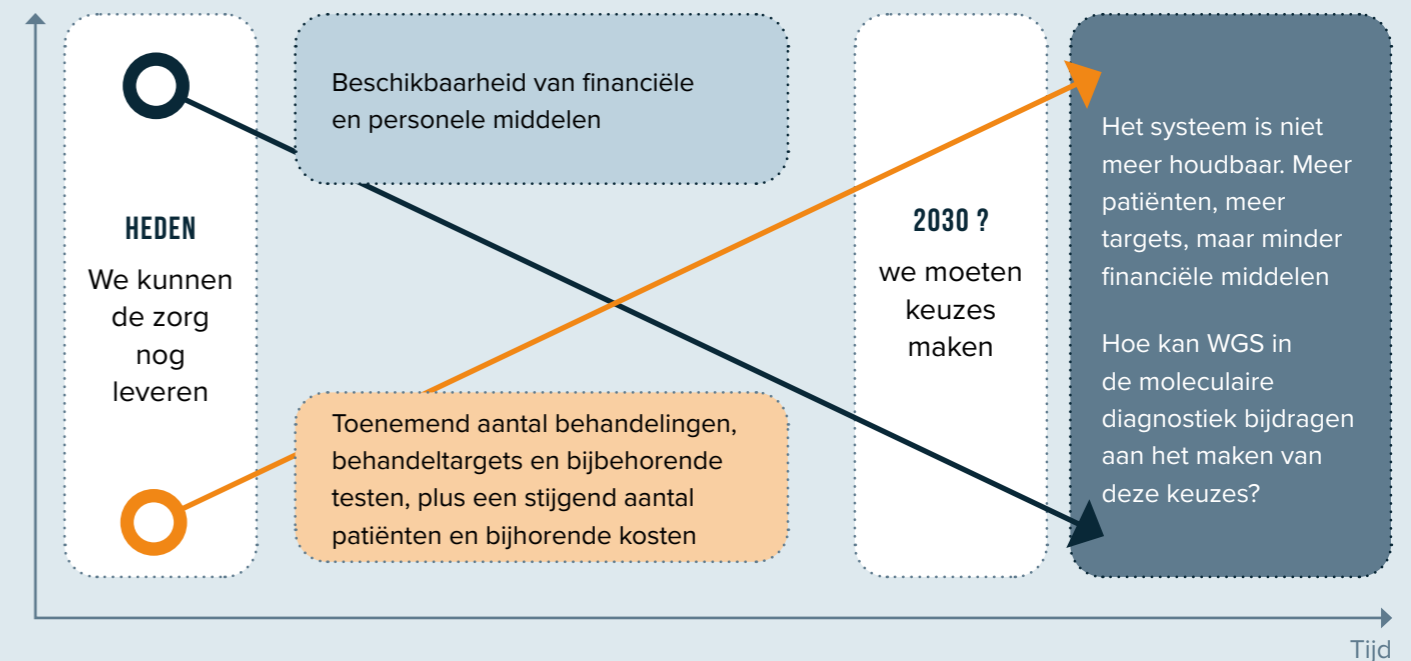
Uit het recent verschenen Integraal Zorg Akkoord² en meer specifiek in de publicatie van Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) over Kanker in Nederland in 2032³ blijkt dat het aantal nieuwe patiënten met kanker groeit van 124.000 in 2021 naar 156.00 in 2032. In 2032 zijn er 1,4 miljoen Nederlanders die leven met of na de diagnose van kanker. De kosten van behandeling per patiënt nemen toe door de stijgende kosten van (dure) medicatie, maar de gemiddelde extra levensduur voor patiënten voor veel indicaties blijft achter bij de Europese toplanden. De impact van kanker op het zorgbudget neemt meer dan proportioneel toe.

In het regeerakkoord 2021-2025 wordt stevig ingezet op de term Passende Zorg.

'Passende zorg is de norm. Dat betekent dat zorg bewezen effectief is en we overbehandeling voorkomen. Het betekent ook dat...zorg samen met de professional en de patiënt tot stand komt en dat zorg op de juiste plek geleverd wordt. Zorg die vaak voorkomt en niet complex is, is voor iedereen dichtbij beschikbaar, terwijl complexe zorg die weinig voorkomt gespecialiseerd is.'

Figuur 2

De druk op de zorg neemt toe door een verminderde beschikbaarheid van financiële middelen en personeel bij een toenemend aanbod aan behandelmogelijkheden



Om goede en noodzakelijke zorg voor iedereen toegankelijk te houden, moet de beschikbare zorg doelmatig ingezet worden: de juiste interventie op het juiste moment op de juiste plek. We moeten afzien van zorg die geen meerwaarde heeft voor de patiënt en overbehandeling terugdringen. Het maken van (ingrijpende) keuzes is daarbij onvermijdelijk. Passende diagnostiek biedt een mogelijkheid om deze keuzes gericht te maken op basis van de gedegen informatie. Hieraan gekoppelde systematische data verzameling in het primaire zorg proces creëert tevens een systeem waarbij op basis van beschikbare middelen continu bijgestuurd kan worden.

Verschillende vormen van diagnostiek spelen een grote rol in de oncologie

In de oncologie speelt diagnostiek een grote rol, omdat de uitkomst hiervan bepalend is bij het maken van de behandelkeuze voor patiënten. Een doelmatige behandeling is klinisch effectief en sluit aan bij de wensen van de patiënt.

Het vaststellen van de primaire tumor en het in kaart brengen van de kenmerken en uitgebreidheid van de kwaadaardige ziekte hebben grote invloed op de behandelkeuzes. Om deze whitepaper in het juiste kader te plaatsen volgt eerst een korte inleiding in de oncologische diagnostiek.

Bij verdenking op een kwaadaardige kanker worden de volgende stappen in de diagnostiek ondernomen. Het start met het verhaal en de uitleg van de patiënt. Daarna vindt het volgende plaats:

1. Anamnese en lichamelijk onderzoek
2. Bloedonderzoek en beeldvorming om de uitgebreidheid van de ziekte vast te stellen
3. Microscopisch onderzoek op een biopsie (weefselmonster) van de primaire tumor of uitzaaiing
4. Waar van toepassing een kijkonderzoek (endoscopie), bijvoorbeeld in de maag of de dikke darm
5. Moleculair onderzoek op het tumorweefsel.

De informatie van een enkele onderzoekbron is niet altijd eenduidig en onvoldoende voor een complete diagnose. Goede integratie van alle beschikbare informatie is de sleutel om tot een complete diagnose te komen. Deze informatie wordt meestal bijeengebracht in een multidisciplinair overleg (MDO), waarbij een conclusie getrokken wordt over de aard, kenmerken en uitgebreidheid van de ziekte waarop een behandelplan geformuleerd wordt. Dit behandelplan wordt aansluitend met de patiënt besproken.

Doelen van weefselonderzoek

Het weefselonderzoek is een belangrijk onderdeel van de diagnostiek. Het doel van het weefselonderzoek is om vast te stellen of er inderdaad sprake is van kanker en tot welk tumortype dit behoort. Uitzaaiingen in de lever van borstkanker worden op een andere manier behandeld dan uitzaaiingen in de lever van dikke darmkanker. Daarnaast kunnen er in één orgaan verschillende typen kanker voorkomen. Bij longkanker kan er bijvoorbeeld sprake zijn van een kleincellig en een niet-kleincellig longcarcinoom en ook hierbinnen zijn weer meerdere onderverdelingen mogelijk. Bij ieder type hoort vaak een andere behandeling.

Inzet van moleculaire diagnostiek

Bovengenoemd weefselonderzoek wordt wel de klassieke pathologie genoemd. Met moleculair onderzoek lukt het steeds beter om specifieke kenmerken van een tumor te identificeren. Hierbij kan naar speciale eiwitten op of in de tumorcellen gekeken worden, maar er kunnen ook stukjes van het DNA van tumorcellen in kaart gebracht worden. Het DNA van kankercellen is meestal duidelijk anders dan dat van gewone cellen. Het “genoom” is ontregeld en bevat afwijkingen die tumorgroei veroorzaken.

Het gehele DNA bevat ongeveer 25.000 genen, en in al die genen kunnen DNA-veranderingen optreden. Foutjes met verstrekende gevolgen zoals ongeremde celdeling, maar die tevens doelwitten vormen voor eventuele behandeling. Met moleculaire diagnostiek kunnen deze foutjes worden opgespoord en worden andere kenmerken van de tumor in kaart gebracht die relevant zijn voor de behandelkeuzes.

Er zijn testen waarbij naar een beperkt aantal genen of meer uitgebreide sets van genen / kenmerken wordt gekeken. Sinds kort is het echter ook mogelijk om met behulp van één test het gehele DNA van tumorcellen in kaart te brengen. Dat gebeurt met *Whole Genome Sequencing*⁴.

Verschillende vormen van moleculaire diagnostiek en hun vergelijking

In de moleculaire diagnostiek voor patiënten met een uitgezaaide kanker (of verdenking daarvan) worden verschillende testen op verschillende manieren ingezet.

Getrapte moleculaire diagnostiek:

De inzet van testen die gericht naar een bepaalde mutatie en/of tumorkarakteristiek zoeken. Doorgaans wordt gestart met een test voor de meest voorkomende mutatie binnen een tumorindicatie. Indien nodig wordt een test opgevolgd door een volgende test naar een andere mutatie, de zogeheten getrapte diagnostiek.

- **Afzonderlijke testen:** waarbij naar één of enkele DNA-veranderingen gekeken wordt
- **Kleine panels:** waarbij naar 2 tot 50 genen tegelijk gekeken wordt
- **Grote panels:** waarbij naar meer dan 50 genen tegelijk gekeken wordt en gericht gezocht wordt naar genen waar medicijnen beschikbaar voor zijn. Een voorbeeld hiervan is de Oncomine Comprehensive Assay⁵.

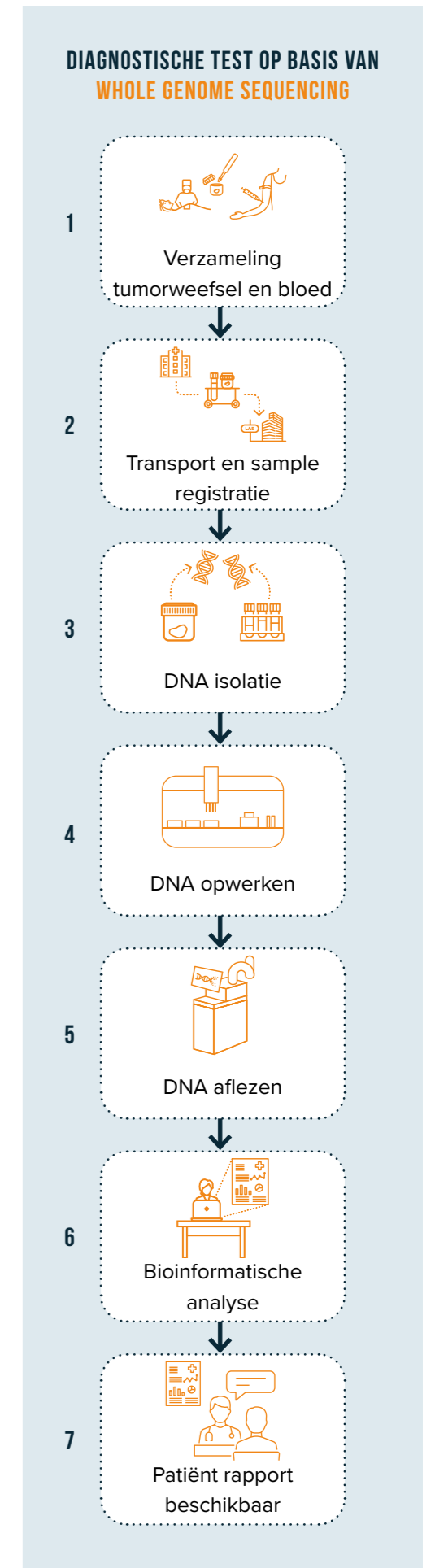
Brede moleculaire diagnostiek:

De gelijktijdige inzet van één (set van) test(en) waarbij meerdere targets tegelijk worden onderzocht. Een target is een kenmerk van de tumor dat aangrijpingspunt is voor medicatie. Dit kan gedaan worden op twee verschillende manieren:

- **Groot panel + Archer + eventuele afzonderlijke testen:** met deze set van testen wordt onderzoek gedaan naar de verschillende, al bekende, mutaties en/of tumorkarakteristieken. Dit wordt uitgevoerd met een NGS-panel, een test op fusiegenen via de Archer® FusionPlex® Oncology Research Kit van Diagnostics Longwood⁶ en eventueel een aantal aanvullende afzonderlijke genetische testen. In de rest van deze whitepaper zullen we deze combinatie aan testen aanduiden met 'Groot panel + Archer'.
- **Whole Genome Sequencing (WGS) test:** met deze test wordt direct het gehele moleculaire profiel van de tumorcellen in kaart gebracht. In de rest van deze whitepaper zullen we deze test aanduiden met 'WGS'.



Met brede moleculaire diagnostiek kan een veelvoud van behandelopties in een keer geïdentificeerd worden, terwijl bij getrapte diagnostiek dit gefaseerd gebeurt. Daarnaast kunnen bepaalde tumor karakteristieken alleen geïdentificeerd worden met brede moleculaire diagnostiek, zoals tumor mutational burden (TMB) en homologe recombinatie deficiëntie (HRD). Deze karakteristieken zijn ook belangrijk voor de keuze van de behandeling^{7,8}.

De voor- en nadelen van deze verschillende vormen van moleculaire diagnostiek worden naast elkaar gezet op de volgende bladzijde (Figuur 3).



Figuur 3

Vergelijking tussen getrapte moleculaire diagnostiek en brede moleculaire diagnostiek

	AFZONDERLIJKE TESTEN	KLEINE EN GROTE PANELS	GROOT PANEL + ARCHER	WHOLE GENOME SEQUENCING
Weefsel verwerking	Formaline-fixed paraffin embedded tissue	Formaline-fixed paraffin embedded tissue	Formaline-fixed paraffin embedded tissue	Fresh-frozen tissue
Hoeveelheid moleculaire informatie				
Voordelen	<ul style="list-style-type: none"> + Korte doorlooptijd test + Lage kosten per test + Efficiënte inzet middelen 	<ul style="list-style-type: none"> + Geeft bredere moleculaire informatie voor specifiek onderzoeksgebied + Weinig weefsel benodigd en past binnen huidige manier van werken + Stepped care, kosteneffectief 	<ul style="list-style-type: none"> + Geeft bredere moleculaire informatie voor specifiek onderzoeksgebied + Weinig weefsel benodigd en past binnen huidige manier van werken + Met een eenmalige combinatie van testen is nagenoeg alle genetische informatie voor handen 	<ul style="list-style-type: none"> + Geeft met enkele test alle genetische informatie die nodig is voor de juiste behandeling + Korte doorlooptijd tussen afname biopt, resultaat test en behandeladvies + Snelle invoering van additionele targets na validatie + Data zeer geschikt voor lerend zorgsysteem
Nadelen	<ul style="list-style-type: none"> - Geeft weinig moleculaire informatie - Meerdere biopten nodig indien vaker uitgevoerd - Detectie van complexe biomarkers is niet mogelijk - Lange doorlooptijd diagnostiek bij sequentiële testen - Lange doorlooptijd van validatie nieuwe genen in testen 	<ul style="list-style-type: none"> - Geeft enkel informatie over getargete genen - Detectie van complexe biomarkers is niet mogelijk - Lange doorlooptijd diagnostiek bij sequentiële testen - Lange doorlooptijd van validatie nieuwe genen in testen 	<ul style="list-style-type: none"> - Kosten van deze test zijn hoger dan kosten kleine en grote panels - Lange doorlooptijd van validatie nieuwe genen in testen 	<ul style="list-style-type: none"> - Andere verwerking van weefsel nodig, vereist aanpassing in zorgpad - Kosten van deze test zijn hoger dan kosten van groot panel + Archer

Gekleurde bollen indiceren de hoeveelheid informatie (volledig wit: weinig, volledig zwart: veel)

Impact van de keuze van het type moleculaire diagnostiek op de tijd tot behandeling

Met getrapte moleculaire diagnostiek wordt de volgorde van testen bepaald op basis van de mutatiefrequentie in de specifieke tumorsoort. Omdat deze niet patiënt specifiek is kunnen meerdere rondes van testen nodig

zijn. Elke ronde verlengt de tijd tot identificatie van de juiste behandeling. Daarnaast is er bij iedere ronde een foutmarge, een kans dat er onvoldoende materiaal is voor de test en een kans op vertraging. Hoe meer testrondes er nodig zijn, hoe groter deze kansen. Ook kan het tumorweefsel opraken na meerdere testen, waardoor een nieuw biopt nodig is. Invoering van een éénmalige test, zoals bij brede moleculaire diagnostiek, minimaliseert deze kansen.

Moleculaire diagnostiek in de oncologie is essentieel, maar niet overal optimaal opgezet

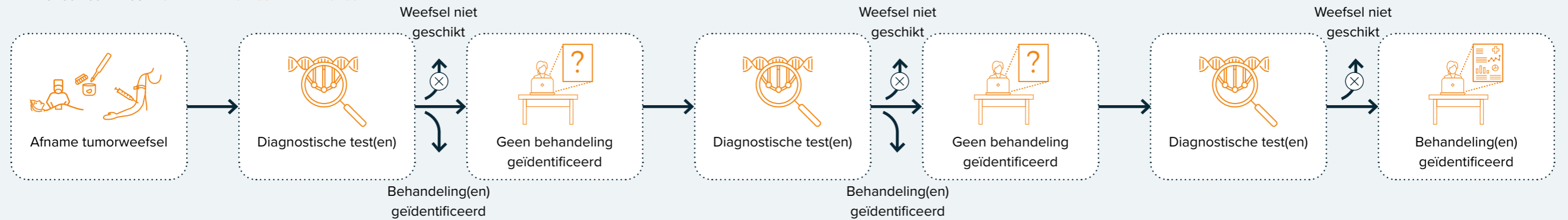
Passende moleculaire diagnostiek is essentieel voor de juiste behandelkeuze. Helaas wordt de beschikbare moleculaire diagnostiek in Nederland niet overal op dezelfde manier ingezet. Het PATH-rapport beschrijft de praktijkvariatie in de inzet van diagnostische tests⁹. Er ontstaat

daardoor een situatie waar patiënten niet altijd de juiste behandeling ontvangen, of pas veel later dan mogelijk is, simpelweg omdat de juiste moleculaire diagnostiek niet (tijdig) is uitgevoerd. Ook de adviesgroep Moleculaire Diagnostiek ZIN¹⁰, onder leiding van prof. Hans Gelderblom, komt tot deze conclusie op basis van onderzoek^{11,12,13}. Zo dreigt de postcode te bepalen wie toegang krijgt tot passende zorg. Dat is een onwenselijke ontwikkeling.

Figuur 4

- A) Diagnostische route getrapte moleculaire diagnostiek
- B) Diagnostische route brede moleculaire diagnostiek

A: DIAGNOSTISCHE ROUTE GETRAPTE MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK



B: DIAGNOSTISCHE ROUTE BREDE MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK



Sneller de correcte diagnose en daardoor sneller behandelen

De tijd tot diagnostiek is korter doordat brede diagnostiek minder complex, minder foutgevoelig en sneller is dan getrapte diagnostiek. Daarnaast leidt sequentiële diagnostiek tot langere doorlooptijden.

Kortere doorlooptijd

Minder foutgevoelig

Minder complex

De uniformering van de wijze van moleculaire diagnostiek zorgt ervoor dat iedere patiënt toegang heeft tot dezelfde diagnostiek, onafhankelijk van de locatie waar de patiënt behandeld wordt. Om een einde te maken aan de onwenselijke *Postcode diagnostiek*, is uniformiteit van data analyse en interpretatie ook nodig. Voor dit laatste is al een goede stap

gezet met de invoering van *molecular tumor boards* in Nederland, waarvoor in verschillende ziekenhuizen multidisciplinaire overleggen zijn gevormd waar complexe diagnostiek en behandeladviezen worden besproken. Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS) heeft hier een blauwdruk voor ontwikkeld¹⁴.

Inzichten uit de wetenschap kunnen sneller ingevoerd worden als een uniforme werkwijze van moleculaire diagnostiek in Nederland is uitgerold. Het toevoegen van nieuwe targets in bestaande panels heeft vaak een lange doorlooptijd. De panels worden slechts enkele

keren per jaar aangepast, en in sommige gevallen duurt het meerdere jaren voordat een target wordt toegevoegd aan lokale tests. Figuur 6 laat zien dat de brede uptake van biomarkers in de moleculaire diagnostiek vaak vele jaren op zich laat wachten¹⁴.

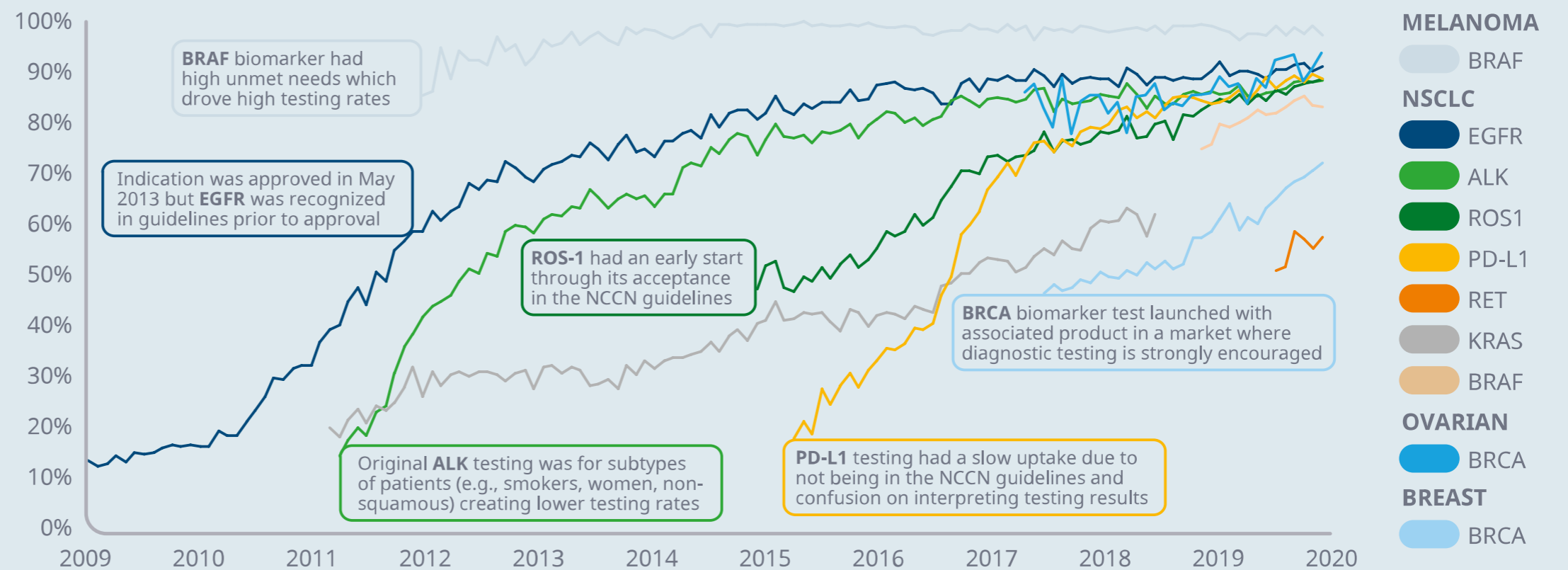
Figuur 6

Optimizing Oncology Care Through Biomarker Adoption (IQVIA Institute)¹⁵

Tijd tussen beschikbaar komen van de therapie en beschikbaar komen van de toepasselijke moleculaire testen in de klinische praktijk.

De grafiek vertegenwoordigt het percentage patiënten met gemetastaseerde ziekte per kankertype die zijn getest op een bepaalde biomarker. De percentages zijn gebaseerd op arts-gerapporteerde gegevens met een maandelijks panel van meer dan 400 oncologen.

Als voorbeeld: Bij de lancering van anti-EGFR medicatie voor NSCLC heeft het 10 jaar geduurd voordat >90% van de patiënten op deze mutatie getest zijn.



Een illustratief voorbeeld in de diagnostiek van vandaag is het (ontbreken) van een systematische landelijke test voor het vaststellen van het NTRK-fusie gen bij de tumor-agnostische inzet van larotrectinib en entrectinib. Geneesmiddelen met een hoge *response rate* (70%), extra overleving (2 jaar) en weinig bijwerkingen.

Een ander recent voorbeeld betreft het ontbreken van een farmacogenetische test op het UGT1A1-gen. Dit gen wordt in verband gebracht met de ernst van de bijwerkingen van irinotecan behandeling bij darm- en alveeskliekkanker¹⁶.

Om toegang tot de oncologische zorg nu en in de toekomst te kunnen garanderen, is het belangrijk dat moleculaire diagnostiek breed en uniform wordt uitgevoerd. *Postcode diagnostiek* kan leiden tot gelimiteerde toegang of lange duur tot inzet van de juiste therapie en ondoelmatige inzet van (dure) oncologische middelen.

De rol van moleculaire diagnostiek neemt de komende jaren verder toe, maar er is onduidelijkheid over de juiste inzet en de bijbehorende kosten

Bij de behandeling van kanker is geen patiënt hetzelfde. Elke tumor en elke patiënt heeft unieke eigenschappen. De trend in de oncologie is *personalized medicine*, het steeds nauwkeuriger afstemmen van de behandeling op de kenmerken van de patiënt en de eigenschappen van zijn tumor. Daar is uitgebreide diagnostiek voor nodig, gericht op het in kaart brengen van die unieke kenmerken en de beschikbaarheid van passende behandelmogelijkheden.

Gelukkig worden er steeds meer geneesmiddelen ontwikkeld die zich richten op specifieke kenmerken van tumoren. De onderzoekspijprijn van dergelijke middelen is tussen 2017 en 2020 ruim verdubbeld¹⁷. Dit wordt ook bevestigd in de horizonscan van December 2021, waarin 531 nieuwe producten worden gepresenteerd waarvan 64% intramurale geneesmiddelen, grotendeels in de oncologie en hematologie^{18,19}. Meestal worden deze medicijnen geregistreerd voor een specifieke afwijking bij een bepaald tumortype, maar eind 2021 zijn er 2 geneesmiddelen (larotrectinib en entrectinib) geregistreerd voor specifieke DNA-veranderingen (NTRK-fusiegen). Deze 2 geneesmiddelen worden inmiddels ook voorlopig vergoed voor alle typen kanker, zolang de tumoren deze specifieke DNA-veranderingen

hebben (tumor-agnostisch)²⁰. Het belang van uitgebreide tumorkarakterisatie bij alle patiënten met kanker neemt door deze ontwikkelingen sterk toe.

Een relevante vraag is hoe en wanneer uitgebreide moleculaire diagnostiek het beste kan worden ingezet. Het gaat hier niet alleen over de keuze voor het type moleculaire diagnostiek binnen een indicatie, maar ook over de kosten die daarmee gepaard gaan.

Kern van het onderzoek: bedrijfseconomische vergelijking tussen WGS en andere vormen van moleculaire diagnostiek

In deze whitepaper onderzoeken wij de (bedrijfs)economische vergelijking tussen de inzet van WGS en andere vormen van moleculaire diagnostiek. Dit is een brede vergelijking van kosten met een blik op de toekomst. We onderzoeken de situatie in 2022 en werken met een toekomstscenario tot 2027, waarin met moleculaire diagnostiek een groter aantal targets onderzocht moet worden en de kosten van inzet van WGS dalen.

Leeswijzer

In hoofdstuk 1 zijn de uitdagingen voor het zorgsysteem geschetst op basis van de bevindingen in het recente WRR-rapport. Ingrijpende keuzes zijn nodig om de zorg betaalbaar te houden. Tevens wordt een inleiding gegeven in de moleculaire diagnostiek voor kanker. De behandeling van kanker heeft zich ontwikkeld van “one size fits all” naar “precision medicine”. Hoe breder de diagnostiek, hoe groter de kans dat de patiënt de meest effectieve behandeling krijgt, met de juiste dosering op het juiste moment.

In hoofdstuk 2 worden getrapte diagnostiek en 2 brede vormen van diagnostiek met elkaar vergeleken. Deze bedrijfseconomische analyse vormt de kern van de whitepaper.

Het ZorgInstituut voert in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) een aanpalend onderzoek uit naar de plaatsbepaling en bekostiging van complexe

moleculaire diagnostiek²¹. Naast een vergelijking van de kosten van elke test worden ook de aanvullende voordelen deels kwantitatief en deel kwalitatief van brede diagnostiek met WGS beschreven.

In hoofdstuk 3 wordt specifiek ingegaan hoe het gebruik van WGS kan bijdragen aan de verbetering van zorg, het verminderen van overbehandeling en een bijdrage kan leveren aan het beheersbaar houden van de kosten van dure medicijnen. De WGS-data verkregen in de diagnostiek kunnen met verrijking van de data van de uitkomst van behandeling bijdragen aan een lerend zorgsysteem.

In hoofdstuk 4 zijn de randvoorwaarden voor implementatie van WGS in de diagnostiek voor patiënten met kanker beschreven, waaronder de bekostiging, de aanpassing van het zorgpad, de bezwaren en belemmeringen.

Figuur 7

Overzicht van de opbouw van argumentatie in deze whitepaper



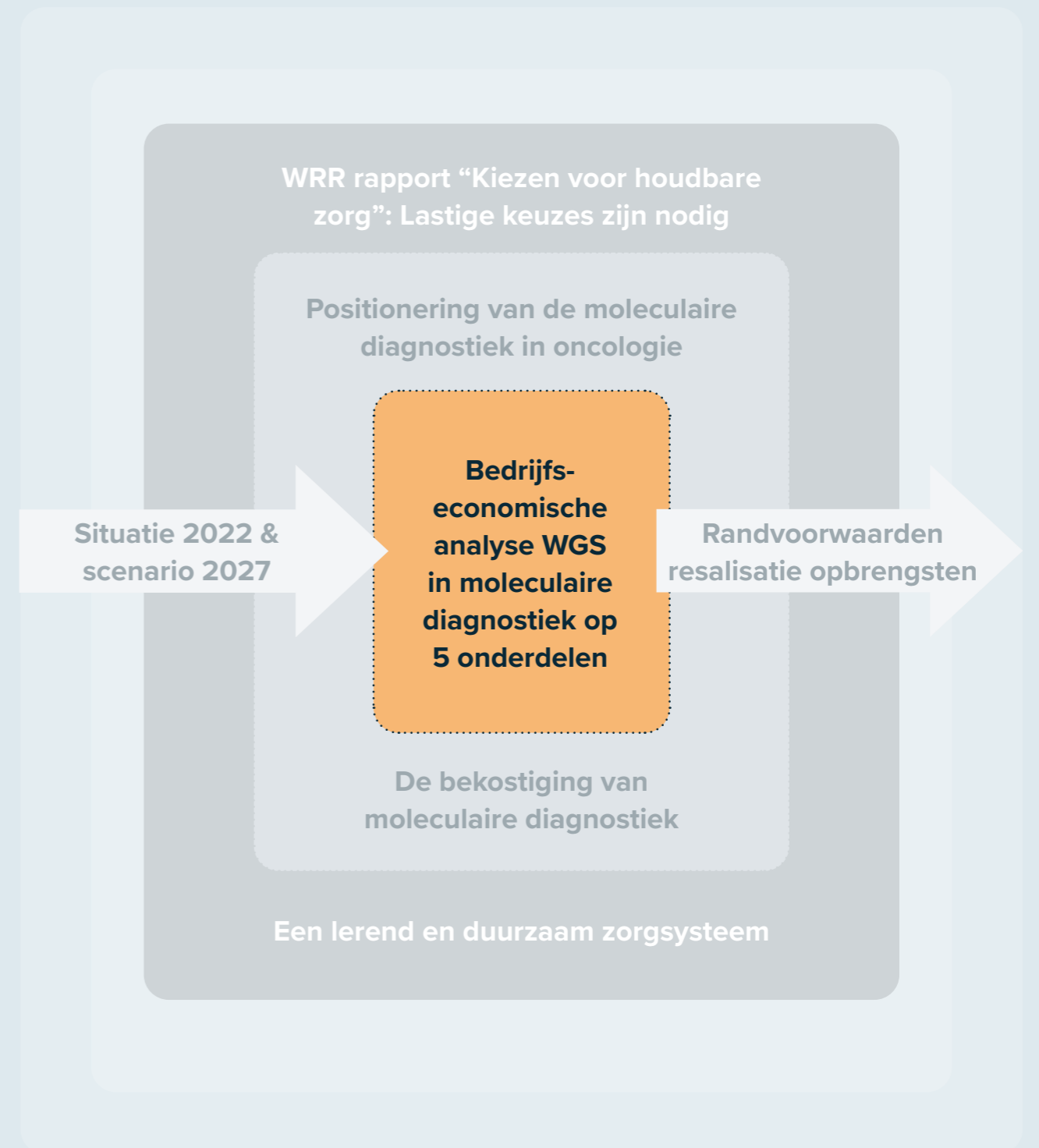
BEDRIJFSECONOMISCHE VERGELIJKING TUSSEN VERSCHILLENDE VORMEN VAN MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK

Traditioneel wordt bij het evalueren van een zorginnovatie, met name bij innovatieve geneesmiddelen, gebruik gemaakt van een *health technology assessment* (HTA). Hier vergelijkt men de huidige manier van werken met de nieuwe, innovatieve manier. Dat zou voor WGS een test versus test analyse betekenen voor een enkele tumor type. Die aanpak kent als zodanig al forse beperkingen. Zo moet je voor elk tumortype en behandeling een afzonderlijke analyse uitvoeren. Daarnaast houdt de

traditionele HTA-analyse geen rekening met de veel bredere impact van deze innovatieve technologie in de diagnostiek. Daarom is gekozen voor een brede bedrijfseconomische analyse waarin veel meer aspecten zijn meegenomen en zoveel als mogelijk zijn gekwantificeerd. Daarnaast wordt niet alleen inzicht gegeven in de huidige situatie maar worden de effecten van de ontwikkelingen in nieuwe geneesmiddelen en de gevolgen voor de diagnostiek in de periode 2023-2027 meegenomen.

Figuur 8

Positie van de bedrijfseconomische analyse in de totale argumentatie



We gebruiken in dit onderzoek een benadering waar we de waarde (opbrengst en kosten) van brede moleculaire diagnostiek met WGS bekijken in 2022 en in een toekomstscenario tot 2027. We hanteren 3 uitgangspunten voor dit scenario.

Uitgangspunten scenario 2022-2027

Uitgangspunt 1: Toename van het aantal targeted therapies.

In het toekomstscenario voorzien we een toename van het aantal *targeted therapies* en daarbij horende diagnostische markers. Voor een toenemend aantal tumorsoorten worden steeds meer tumorkenmerken van belang voor het maken van de juiste behandelkeuze.

Uitgangspunt 2: Kosten daling reagentia.

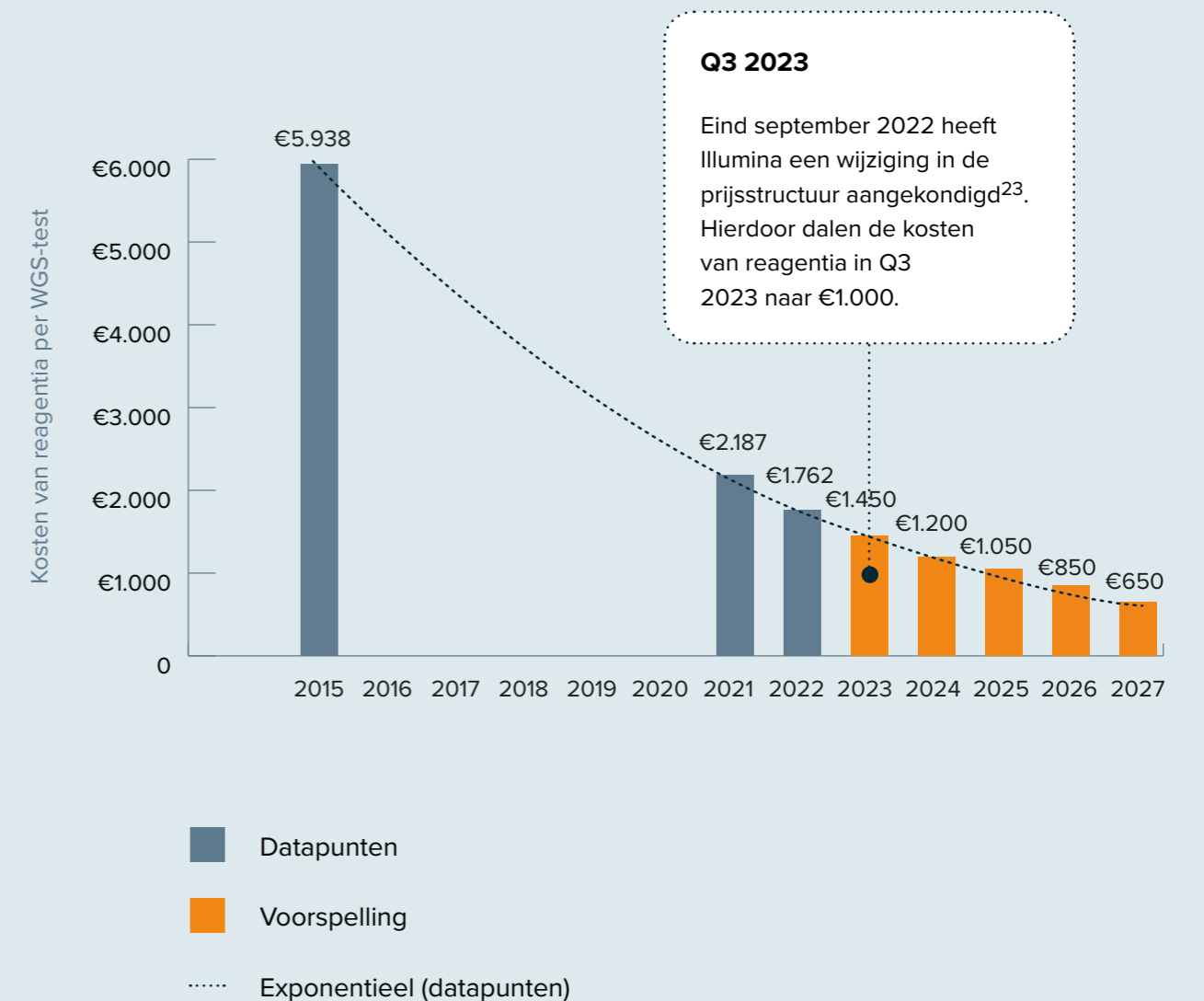
Een tweede uitgangspunt van het toekomstscenario betreft de kostendaling van WGS. De CEO van Illumina, Francis deSouza, het bedrijf met een dominante marktpositie in apparatuur en reagentia benodigd voor het uitvoeren van WGS, heeft in interviews uitgesproken dat het '\$100-Genome' dichtbij is²². Bij de uitvoering van WGS worden 4

genomische analyses uitgevoerd. De tumor wordt 3 keer geanalyseerd omdat er in het biopt ook normale cellen aanwezig zijn en daarnaast vindt een controleanalyse op de kiembaan plaats om nauwkeurig te kunnen vaststellen welke DNA-veranderingen er in de tumor zijn opgetreden. Het \$100-Genome betekent bij WGS voor kankerdiagnostiek dat de kosten van de benodigde reagentia op termijn \$400 zullen zijn.

De kosten van reagentia beslaan op dit moment ~70% van de totale kosten van een WGS-test. Door de daling van de kosten van reagentia zullen ook de totale kosten van een WGS-test sterk afnemen. We verwachten in de komende 5 jaar een daling van de kosten van **reagentia** per uitgevoerde WGS-test voor tumorkarakterisatie van €1.762 in 2022 naar €650 in 2027. Hierdoor zullen de totale kosten van het uitvoeren van een WGS-test dalen van €2.500 in 2022 naar ~€1.400 in 2027.

Figuur 9

Kosten van de reagentia WGS; grijs zijn beschikbare datapunten, oranje is het toekomstscenario gebaseerd op extrapolatie van een exponentiele fitting



Uitgangspunt 3: De ontwikkeling van het aantal patiënten in Nederland met uitgezaaide ziekte van een solide tumor.

In Nederland worden per jaar ongeveer 21.000 mensen gediagnosticeerd met een vorm van kanker die op het moment van diagnose al is uitgezaaid. IKNL is verantwoordelijk voor de Nationale Kanker Registratie (NKR) en publiceert over deze patiëntengroep in het rapport 'Uitgezaaide kanker in beeld'²⁴.

Daarnaast zijn er patiënten met een primaire tumor die ondanks behandeling toch uitzaaiingen krijgen. Hiervan zijn geen exacte getallen bekend, maar het IKNL schat in hetzelfde rapport dat het totaal aantal mensen dat in een jaar te maken krijgt met uitgezaaide kanker, in 2018, tussen de 35.000 en 39.000 ligt. Sinds 2017 stijgt het totaal aantal kankerdiagnoses jaarlijks met ~1,7%²⁵.

Voor bepaalde patiënten is behandelen niet zinvol of door de patiënt niet gewenst. Vanwege hoge leeftijd, conditie en comorbiditeiten wordt bij een gedeelte van deze patiënten geen systeemtherapie ingezet. Systeemtherapie is therapie die door het hele lichaam wordt toegepast en niet alleen plaatselijk. Hiervoor moet je een bepaalde conditie hebben om de therapie te kunnen verdragen. Voor de start van systeemtherapie is het noodzakelijk om moleculaire diagnostiek toe te passen. De patiëntgroep die in aanmerking komt voor brede moleculaire diagnostiek wordt hier geschat op 25.000 patiënten per jaar¹⁰.

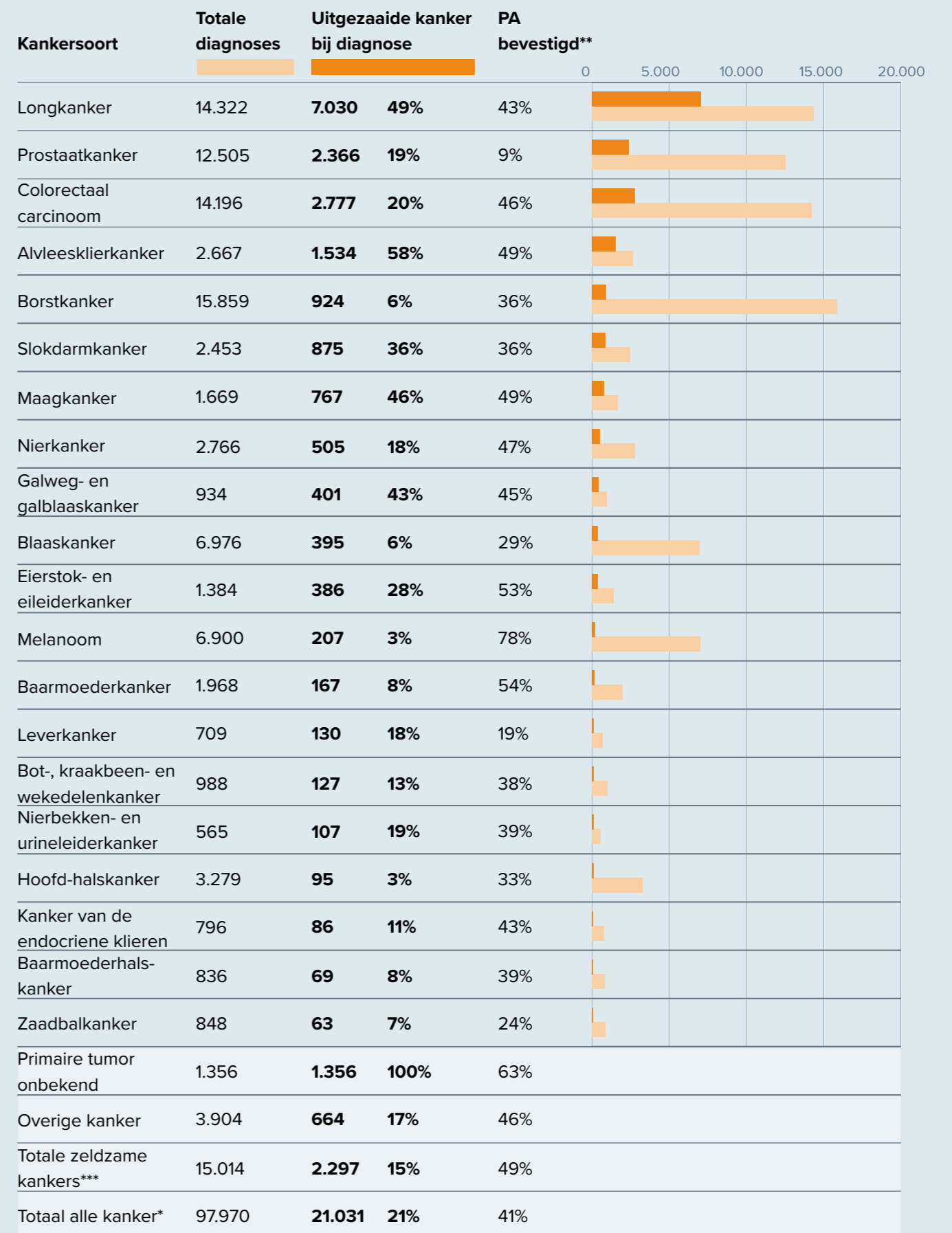
We werken in dit rapport met de aanname dat de verdeling van alle patiënten met uitzaaiingen van een solide tumor over de verschillende kankersoorten gelijk is aan de verdeling van mensen met uitgezaaide kanker bij eerste diagnose.

Figuur 10:

* Hematologische maligniteiten, tumoren van het centraal zenuwstelsel en plaveiselcel- en basaalcelcarcinomen van de huid zijn in dit rapport buiten beschouwing gelaten omdat deze niet of zelden metastaseren. ** Uitzaaiingen door patholoog bevestigd. *** Zeldzame kankers: het totaal van alle patiënten met een zeldzame vorm van kanker.

Figuur 10

Aantal patiënten met uitgezaaide kanker uitgesplitst naar kankersoort²⁴



Op basis van deze 3 uitgangspunten worden 4 domeinen in de bedrijfseconomische analyse onderzocht.

1

Directe kostenvergelijking van verschillende vormen van moleculaire diagnostiek

Voor een aantal grote indicaties van uitgezaaide solide tumoren bekijken we de tests die nodig zijn om tot een complete diagnose en een behandelvoorstel te komen, en hoe deze zich qua kosten tot elkaar verhouden. We laten zien hoe deze situatie verandert in de toekomst met toename van het aantal behandeltargets en afname van de kosten van WGS.

2

Aanvullende voordelen van WGS op het gebied van farmacogenetica en kiembaandiagnostiek

We beschrijven, naast moleculaire diagnostiek op tumor-niveau, aanvullende voordelen voor 'secundair gebruik' van de al beschikbare WGS informatie ten behoeve van farmacogenetica (afstemming dosering van medicijnen) en kiembaandiagnostiek (erfelijk dragerschap van kankergenen) voor klinische genetica.

3

De impact van de identificatie van *non-responders* op de doelmatige inzet van geneesmiddelen

De doelmatige inzet van geneesmiddelen en de bijbehorende kosten worden ook onderzocht. De use case hiervoor is niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). We onderzoeken of de inzet van WGS ondoelmatige inzet van geneesmiddelen kan voorkomen en wat de economische impact daarvan is.

4

De impact van kortere doorlooptijd en hogere kwaliteit van moleculaire diagnostiek

Naast financiële voordelen onderzoeken we het kwalitatieve voordeel van een hogere en uniforme kwaliteit van moleculaire diagnostiek, waaronder kortere doorlooptijd tot een correcte diagnose.

Brede implementatie van WGS vraagt de nodige veranderingen in het zorgpad. We bespreken twee van de meest genoemde zorgen over deze veranderingen, de noodzaak voor vers ingevroren tumor weefsel in plaats van in formaline (*formaline-fixed paraffine embedded*) en de hogere eisen aan het minimale percentage tumor cellen dat in een bipt aanwezig moet zijn. Dit wordt besproken in Hoofdstuk 4.

Voor domein 1-3 maken we niet alleen een directe vergelijking (diagnostische test A versus diagnostische test B per patiënt) maar kijken we ook naar de impact hiervan op het totale Nederlandse zorgsysteem in de oncologie. Uiteraard zijn er randvoorwaarden verbonden aan het opschalen van patiënt- naar

stysteemniveau. We gebruiken data uit de eerder gepresenteerde analyses en case studies, aangevuld met een aantal aannames rondom incidentie (hoe vaak komt een bepaald tumortype voor) en kosten. Op sommige onderdelen doen we daarvoor een aantal aannames. Deze lichten we in de tekst toe. Daarnaast maken we gebruik van de eerdergenoemde inschatting dat 25.000 patiënten per jaar behandeld worden met systeemtherapie voor uitgezaaide solide tumoren¹⁰.

In het overzicht hieronder staat aangegeven hoeveel aannames er nodig waren voor het uitrekenen van de impact op het totale Nederlandse zorgsysteem. Het aantal volle bolletjes geeft de hoeveelheid aannames aan.

Domein	Hoeveelheid aannames
Directe kosten	● ○ ○ ○ ○ Zeer weinig
Farmacogenetica	● ● ● ○ ○ Gemiddeld
Klinische genetica	● ● ● ● ○ Veel
<i>Non-responders</i>	● ● ○ ○ ○ Weinig

1

Directe kostenvergelijking van verschillende vormen van moleculaire diagnostiek

De vergelijking tussen de directe kosten van de verschillende vormen van moleculaire diagnostiek wordt gemaakt door de volgende 2 vragen te beantwoorden.

1. **Wanneer is welke vorm van moleculaire diagnostiek nodig?** Er is een omslagpunt in de moleculaire diagnostiek wanneer er zoveel verschillende targets onderzocht moeten worden, dat de inzet van brede moleculaire diagnostiek doelmatiger is dan de inzet van getrapte moleculaire diagnostiek. Wanneer wordt dit omslagpunt bereikt?
2. **Wat is het kostenverschil tussen deze verschillende vormen van moleculaire diagnostiek?** We vergelijken de kosten van de huidige getrapte moleculaire diagnostiek in verschillende indicaties met de kosten van brede moleculaire diagnostiek met groot panel + Archer én de kosten van brede moleculaire diagnostiek met WGS.

Wanneer deze beide vragen beantwoord zijn, kunnen we de impact van de inzet van brede moleculaire diagnostiek met WGS op de gehele patiëntenpopulatie berekenen (het aantal patiënten waarvoor brede moleculaire diagnostiek nodig is x het kostenverschil tussen de 3 vormen van moleculaire diagnostiek).

1. Wanneer is welke vorm van moleculaire diagnostiek nodig?

Er zijn verschillende redenen waarom gekozen kan worden voor de inzet van brede moleculaire diagnostiek. Dit kan komen door (de combinatie van) een groot aantal targets waarnaar moet worden gezocht, de grootte van de genen die moeten worden onderzocht of de relevantie van fusiegenen en/of complexe biomarkers voor de diagnose. Bij verschillende oncologische indicaties, zoals longkanker, is het op dit moment al noodzaak om brede moleculaire diagnostiek in te zetten. Door de toename van het aantal geneesmiddelen dat zich richt op specifieke kenmerken van tumoren, zal dit kantelpunt waarop brede moleculaire diagnostiek noodzakelijk is naar verwachting snel bereikt worden²⁶. Een beweging die momenteel ook in het buitenland te zien is²⁷.

Zorginstituut Nederland (ZIN) doet op dit moment onderzoek naar de inzet van brede moleculaire diagnostiek per oncologische indicatie (tumor type). Hierbij worden lijsten opgesteld van targets die voor verschillende oncologische indicaties bekend moeten zijn om een patiënt de juiste behandelingen te kunnen geven. Wij maken in dit onderzoek gebruik van de lijst die momenteel in ontwikkeling is door de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) en de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en die ook gebruikt zal worden als input voor ZIN. Deze lijst laat zien voor welke indicaties op welk moment in de tijd het noodzakelijk is om brede moleculaire diagnostiek in te zetten.

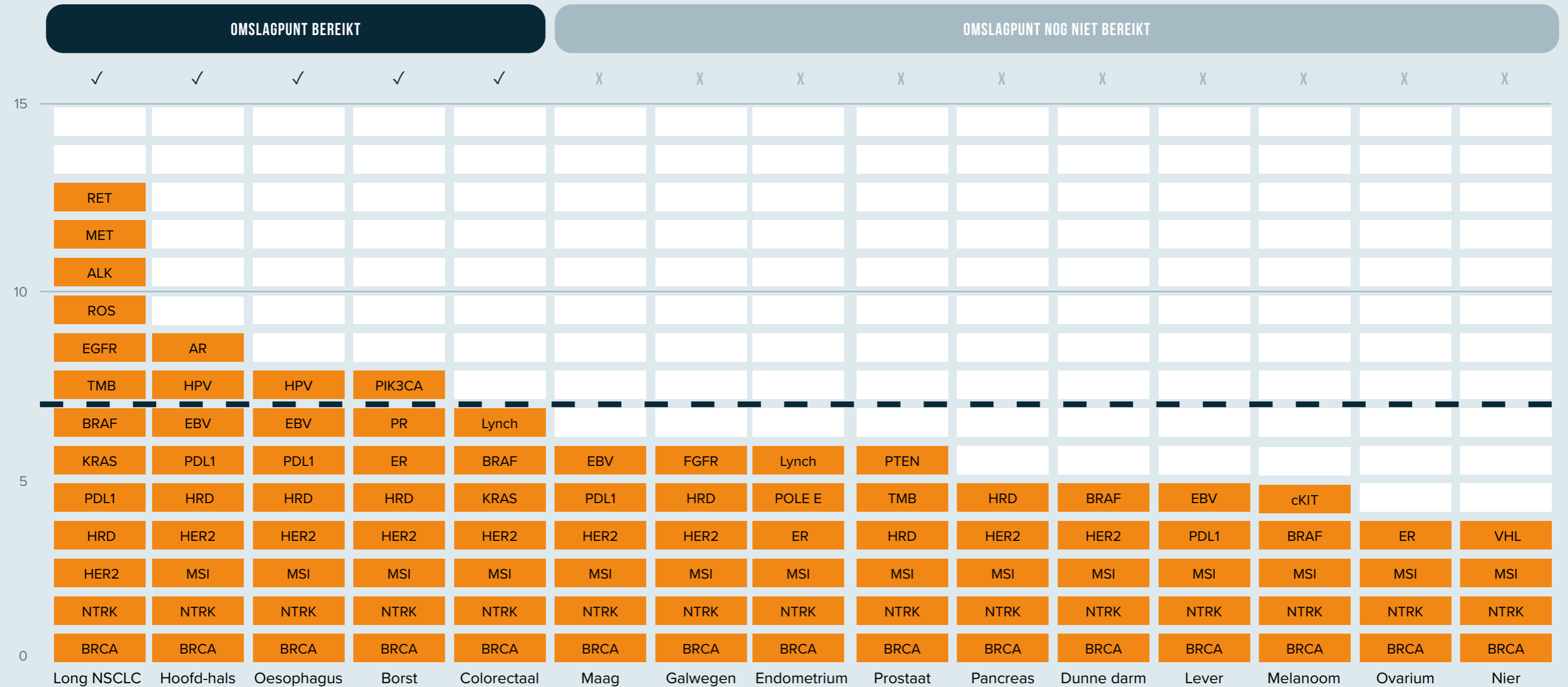
In een reactie naar de Tweede Kamer over deze door NVMO op te stellen lijst met minimaal klinisch noodzakelijke targets, wordt het volgende opgemerkt:

Door projectgroep 1 wordt gewerkt aan een lijst van minimaal noodzakelijke moleculair diagnostische testen (en bijbehorende behandelingen). De verwachting is dat dit aantal bij diagnose van uitgezaaide kanker zo hoog is dat breed testen voor vrijwel de meeste soorten kanker noodzakelijk is¹⁰.

Figuur 11 laat zien dat voor een aantal indicaties de inzet van brede moleculaire diagnostiek nu al gewenst is. Dit komt door de hoeveelheid targets die onderzocht moet worden. De toename in targets leidt ertoe dat binnen een aantal jaren voor bijna alle nieuw gediagnosticeerde uitgezaaide tumoren brede moleculaire diagnostiek noodzakelijk is. Hiermee stijgt ook het aantal patiënten waarvoor brede moleculaire diagnostiek zou moeten worden ingezet (Figuur 12). Een conservatieve schatting is dat in 2025 voor alle uitgezaaide tumoren brede moleculaire diagnostiek noodzakelijk is om alle relevante targets effectief te testen. Dit kan, op basis van de uitkomsten van bovengenoemde projectgroep, echter ook eerder zijn.

Figuur 11

Het aantal targets dat onderzocht moet worden per indicatie bepaalt het omslagpunt van getrapte moleculaire diagnostiek naar brede moleculaire diagnostiek²⁸

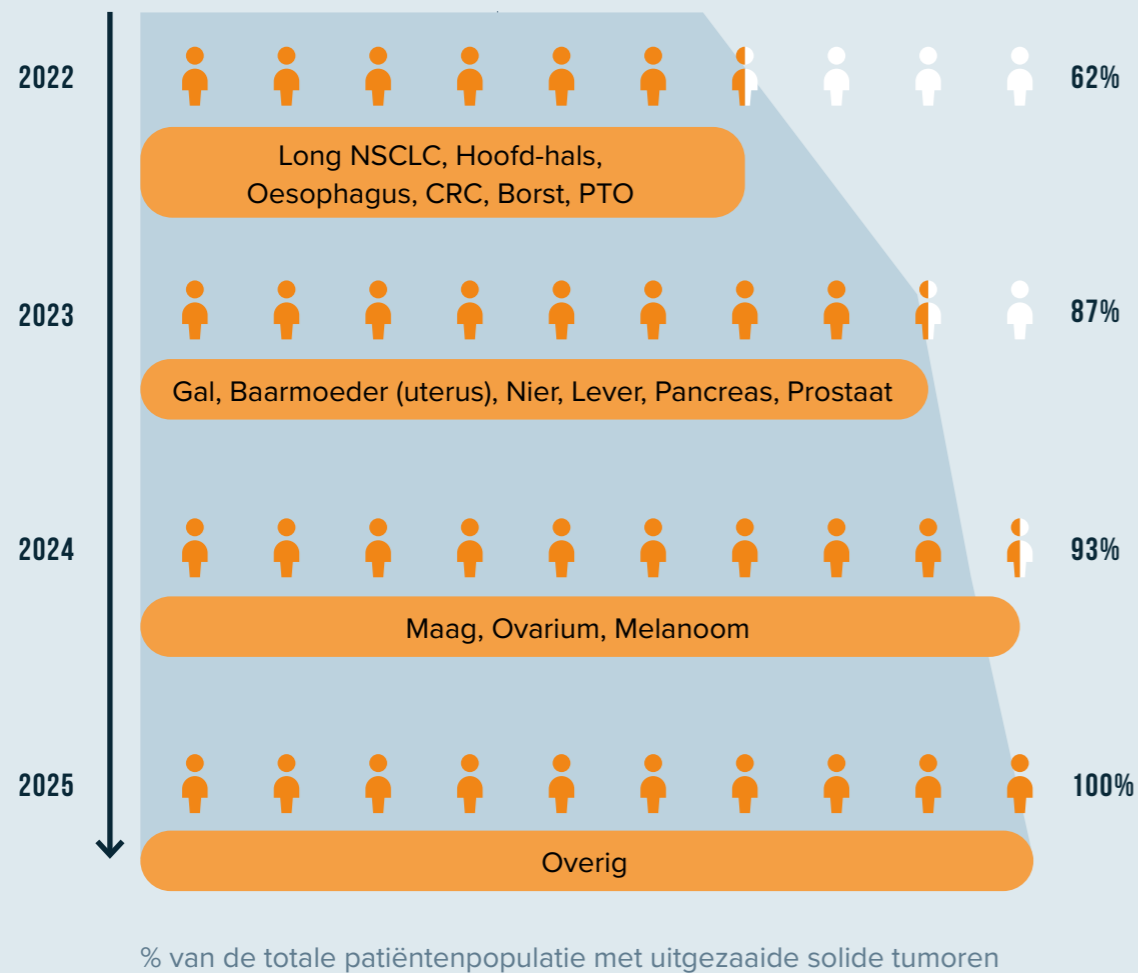


Gewenste targets om te onderzoeken

— — Omslagpunt van getrapte moleculaire diagnostiek naar brede moleculaire diagnostiek

Figuur 12

Voorspelling van het **percentage patiënten met uitgezaaide solide tumoren** waar brede moleculaire diagnostiek noodzakelijk is op basis van het toenemende aantal targets waarvoor behandelingen bestaan²⁴



In 2025 is het voor nagenoeg alle nieuw gediagnosticeerde uitgezaaide solide tumoren noodzakelijk om brede moleculaire diagnostiek in te zetten door het toenemend aantal moleculaire targets waarvoor getest moet worden.

2. Wat is het kostenverschil tussen deze verschillende vormen van moleculaire diagnostiek?

In het onderzoek hebben we de werkelijke kosten in kaart gebracht van moleculaire diagnostiek op de indicaties Primaire Tumor Onbekend (PTO), niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), melanoom, gastro-intestinale stromale tumor (GIST) en colorectaal carcinoom (CRC). Deze tumorsoorten representeren samen ongeveer de helft van de totale patiëntgroep die in aanmerking komt voor brede moleculaire diagnostiek (25.000 patiënten)^{10,24,29}. Hiervoor zijn de tests die gedaan zijn op de patiëntenpopulatie over 1 jaar in kaart gebracht en de gemiddelde diagnostische kosten per patiënt berekend.

Deze kostenvergelijking is gemaakt op basis van data uit het pathologisch laboratorium van

ziekenhuis A en is gevalideerd met de data van ziekenhuis B. Alle patiënten die moleculaire diagnostiek hebben ondergaan, zijn in deze dataset meegenomen. Het gaat hier om een totaal van ruim 800 patiënten. Voor de inschatting van de kosten van WGS is gebruik gemaakt van de *microcosting*-studie van Pasmans et al.^{30,31}.

De uitkomsten van de analyse laten zien dat op dit moment de kosten van brede moleculaire diagnostiek en de huidige getrapte moleculaire diagnostiek al dicht bij elkaar liggen voor de indicaties PTO en NSCLC³². Voor andere indicaties is getrapte moleculaire diagnostiek nog goedkoper omdat het aantal targets dat volgens de richtlijnen getest moet worden nog beperkt is.

Werkwijzen van moleculaire diagnostiek voor uitgezaaide tumoren

Voor de bedrijfseconomische analyses zijn de kostprijzen van drie verschillende werkwijzen van moleculaire diagnostiek met elkaar vergeleken.

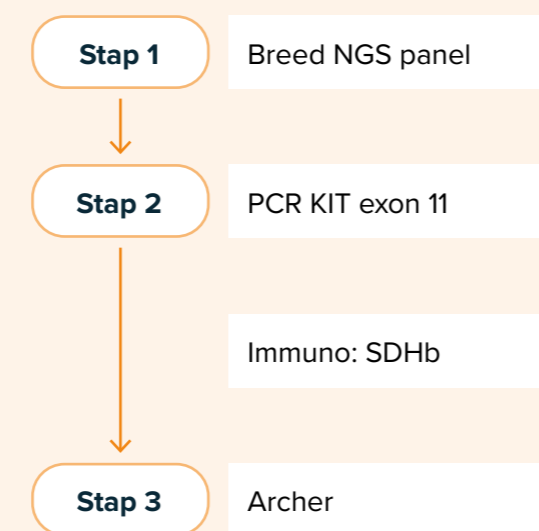
1. Getrapte moleculaire diagnostiek
2. Brede moleculaire diagnostiek met groot panel + Archer
3. Brede moleculaire diagnostiek met WGS.

Voorbeeld getrapte moleculaire diagnostiek

Bij de indicatie Gastro Intestinale Stroma Tumor (GIST) bestaat de volgende getrapte moleculaire diagnostiek strategie, zie Figuur 13. Als er in de eerste stap geen mutatie wordt gevonden, dan wordt de tweede stap van diagnostiek uitgevoerd. Deze getrapte diagnostiek die bij patiënten met een indicatie GIST wordt uitgevoerd kan iets verschillen per ziekenhuis.

De kosten van de getrapte moleculaire diagnostiek voor de verschillende indicaties zijn berekend zoals uitgelegd in 'Technische toelichting op de analyses' en zijn in Figuur 14 weergegeven. Daarnaast zijn hier ook de kosten van brede moleculaire diagnostiek met groot panel + Archer en met WGS geplot. De kosten van groot panel + Archer liggen in 2022 rond de €2.060. De kosten van WGS zijn voor 2022 op €2.500 euro geraamd. Het verschil in kosten tussen een breed panel + Archer en WGS bedraagt hiermee €440.

Figuur 13
Getrapte moleculaire diagnostiek GIST



Technische toelichting op de analyse

Data specificatie

In de kostprijzen van de moleculaire en immunologische bepalingen is het volgende opgenomen: directe en indirecte personeelskosten, reagentia kosten, overige materiële kosten (inclusief benodigd machines en labmateriaal) en overhead (45% van de personeelskosten). Kosten voor innovatie van testen zijn hierin niet geïncorporeerd. Waar eventuele kosten ontbraken is een inschatting

van deze kosten gemaakt welke vervolgens gevalideerd is met geïnterviewden in het desbetreffende ziekenhuis.

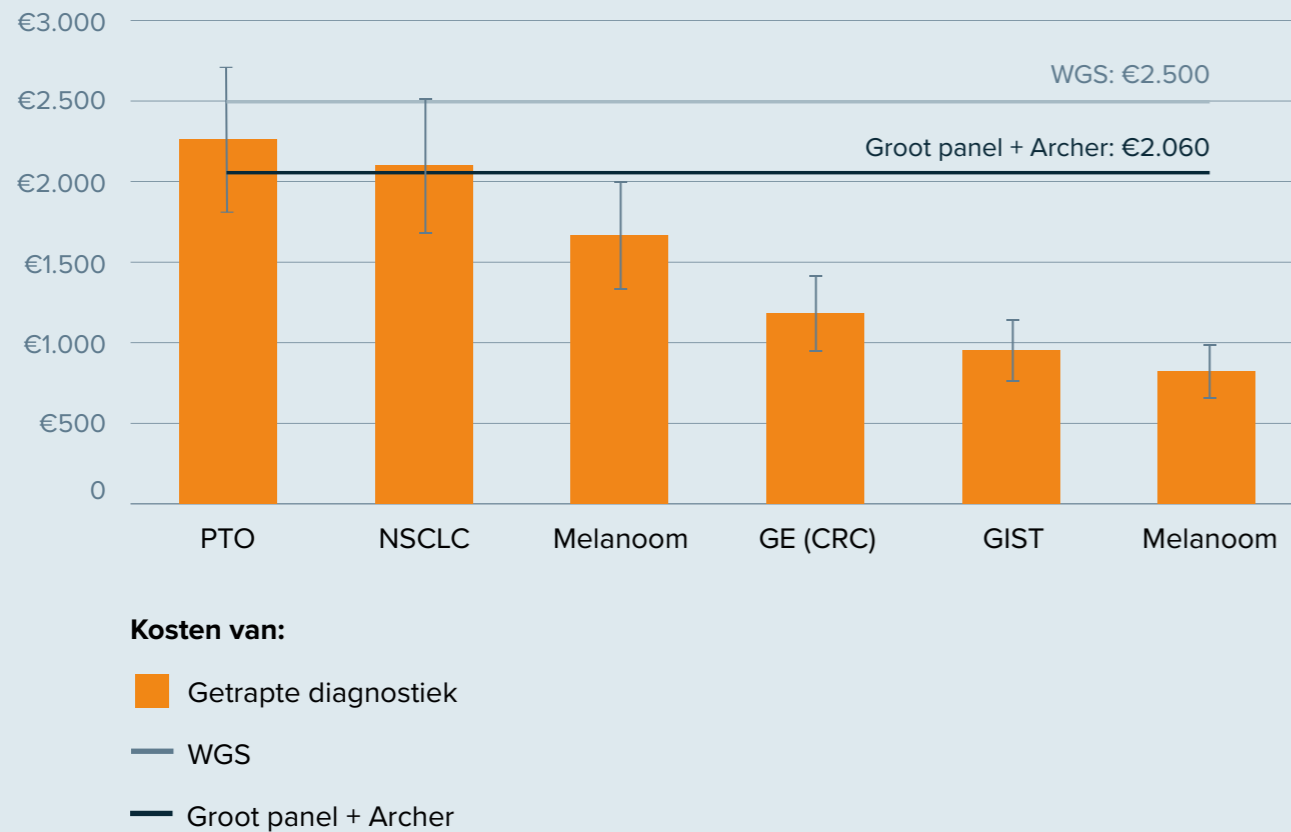
Om te corrigeren voor eventuele verschillen tussen ziekenhuizen en om vertrouwelijkheid van de data te waarborgen, is een bandbreedte aan kosten aangehouden. Alle analyses zijn gevalideerd door medewerkers van de pathologieafdelingen.

Moleculaire Bepaling	Omschrijving	ZA code
Geen test in de onderzochte routings viel onder deze ZA code	Eenvoudige moleculaire diagnostiek - bepalingen op coupes met weefsel en/of cellen i.v.m. frequent aangevraagde bepalingen op de aanwezigheid van HPV	050513
FISH: FGFR1 FISH: MET RT-PCR MET exon14del PCR KIT exon 11	Pathologisch onderzoek - eenvoudige moleculaire diagnostiek op weefsels en/of cellen op een beperkt aantal genen en/of micro-organismen (exclusief HPV)	050541
Hotspot panel	Pathologisch onderzoek - complexe moleculaire diagnostiek op weefsels en/of cellen op een beperkt aantal genen	50543
Breed NGS panel Archer	Pathologisch onderzoek - complexe moleculaire diagnostiek op weefsels en/of cellen op meerdere genen	50544
Immunologische bepalingen (MLH1, MSH2, PMS2, CEA, Her2, PDL1 22C3, BRAF, TRKpan, Her2 DISH, MSH6, SDHb) vallen niet onder deze ZA codes		

De analyse is gedaan op basis van een dataset uit 2021.

Figuur 14

Kosten van de huidige werkwijze van moleculaire diagnostiek (getrapte diagnostiek) ten opzichte van kosten van brede moleculaire diagnostiek in 2022. Voor melanoom zijn twee verschillende routes geïnccludeerd, de medische urgentie bepaalt welke route toegepast wordt. Bij spoed worden meer targets getest in stap 1.



Voor enkele indicaties zijn de kosten van brede moleculaire diagnostiek (met groot panel + Archer) in 2022 (nagenoeg) gelijk aan de kosten van getrapte moleculaire diagnostiek. Voor de meeste indicaties is getrapte moleculaire diagnostiek nog goedkoper. Voor deze tumortypes is een beperkt aantal middelen beschikbaar en hoeft slechts op een paar targets getest te worden.

Technische toelichting op de analyse

Actuele kostprijzen getrapte moleculaire diagnostiek

De verschillende stappen van de getrapte diagnostiek en kostprijs per bepaling zijn in kaart gebracht. Daarna is het percentage patiënten dat de verschillende stappen doorloopt bepaald, waarna de gemiddelde prijs per patiënt is berekend. Hieronder een voorbeeld van de berekening van de kosten van GIST (voor andere indicaties is dezelfde werkwijze gevolgd).

Actuele kostprijzen groot panel + Archer

De gemiddelde prijs voor brede moleculaire diagnostiek met groot panel + Archer (en eventuele afzonderlijke testen) is benaderd door de kostprijzen van een breed NGS-panel, een test op Archer fusiegenen en enkele afzonderlijke testen bij elkaar op te tellen. In deze benadering krijgen alle patiënten al deze testen. Totale kosten komen daarbij op €2.060.

Actuele kostprijs WGS

De actuele prijs van de WGS-test in 2022 is €2.500 per patiënt³⁰.

Getrapte diagnostiek GIST	% van de patiënten die deze stap doorgaan	Kosten range per bepaling	Kosten per patiënt
Breed NGS panel	100%	€600 - €900	€600 - €900
PCR KIT exon 11	27%	€750 - €950	€203 - €257
Immuno: SDHb	27%	€20 - €40	€5 - €11
Archer	15%	€950 - €1.250	€143 - €188
Gemiddelde kosten getrapte moleculaire diagnostiek per patiënt			€950 - €1.355

NB: Deze getallen zijn illustratief en bevatten een range van de kosten om vertrouwelijkheid waarborgen en verschil tussen ziekenhuizen te ondervangen

Doorrekening van het toekomstscenario tot 2027

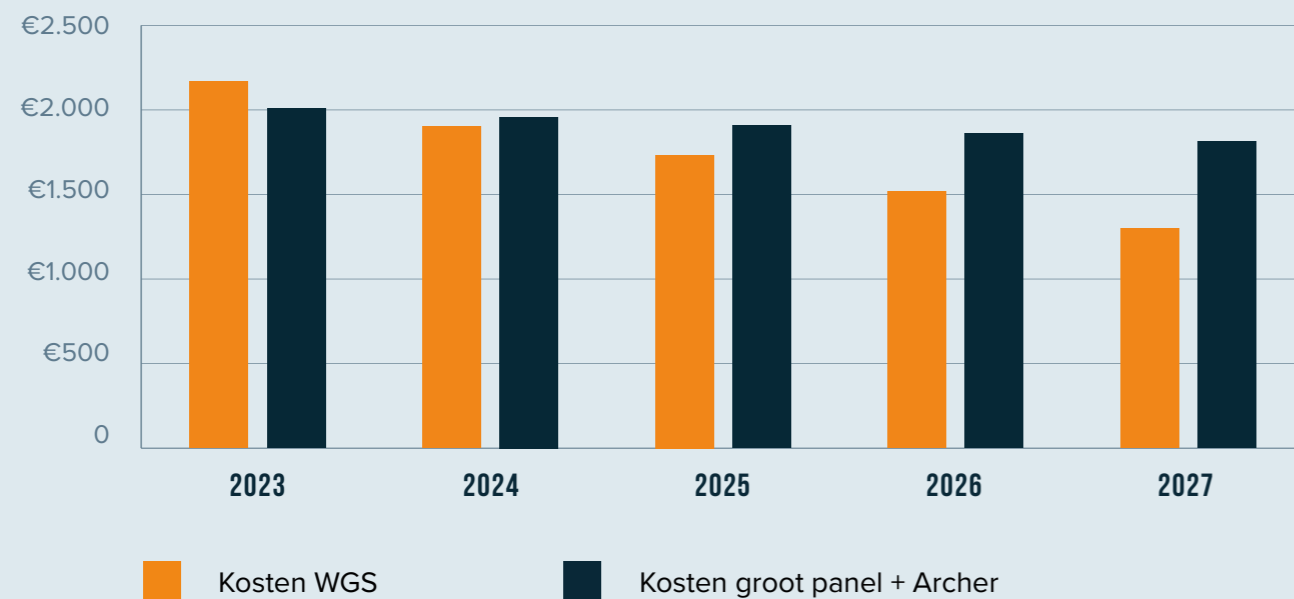
Als we de kostenontwikkeling van zowel groot panel + Archer en WGS naar 2027 modelleren, zien we dat in 2024 de prijs van WGS (€1.902) onder de prijs van een groot panel + Archer (€1.958) komt te liggen. Andere dalingen in

kosten zijn niet meegenomen in deze analyse aangezien hier nog veel onduidelijkheden over zijn. Vanaf 2024 is het goedkoper om WGS in te zetten in plaats van een groot panel + Archer en is het kantelpunt bereikt.

In 2024 wordt het goedkoper om WGS in te zetten voor brede moleculaire diagnostiek, in plaats van groot panel + Archer.

Figuur 15

Vergelijking tussen beide vormen van brede moleculaire diagnostiek



Technische toelichting op de analyse

Daling in kostprijs WGS

De daling in kostprijs van WGS is gebaseerd op:

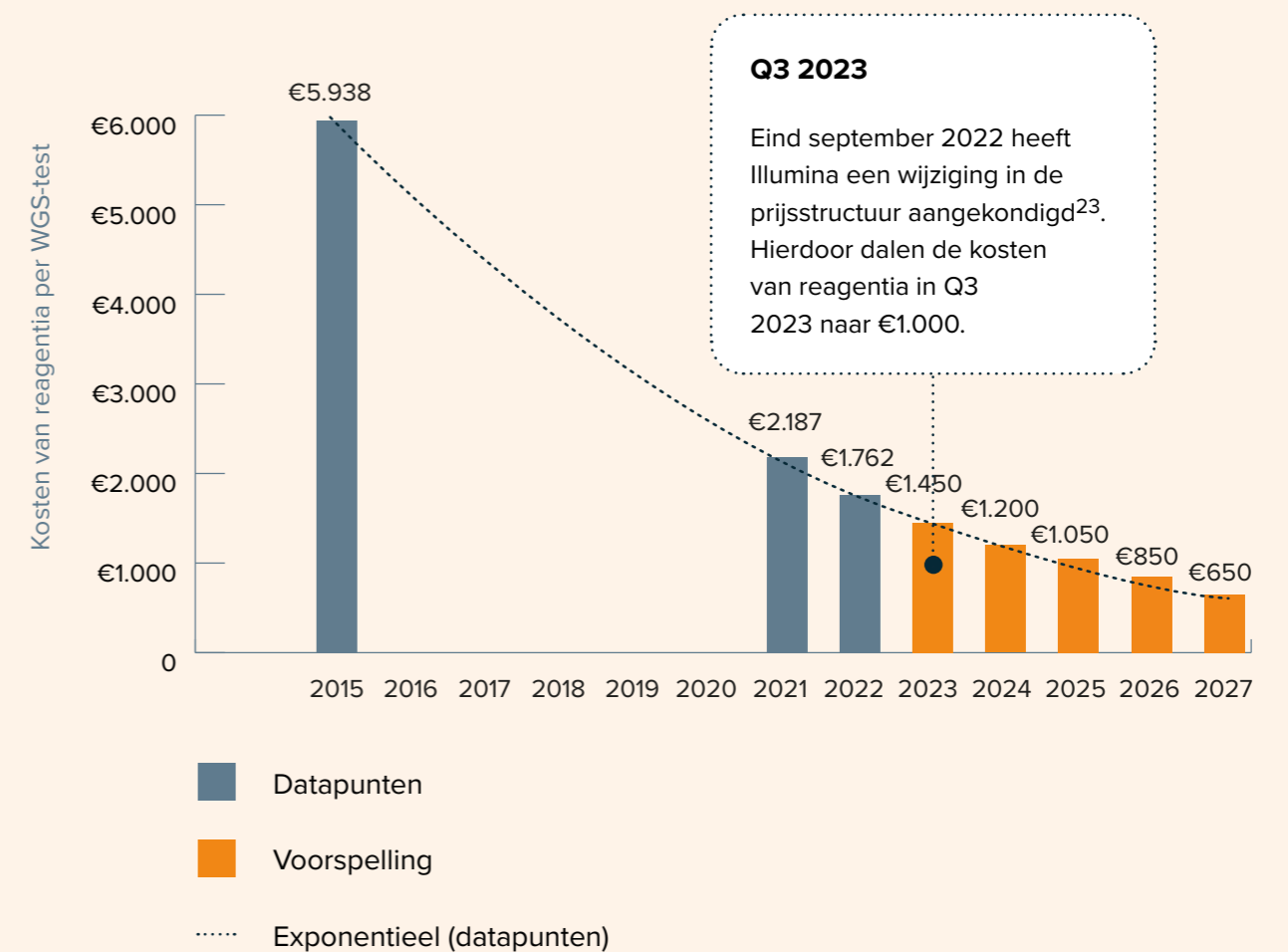
- Kostendaling van de reagentia (~70% van totale kosten), zoals uitgelegd in Hoofdstuk 2
- Kostendaling in de overige kosten (~30%) van 2,5%.

Daling in kostprijs groot panel + Archer

De prijsdaling van groot panel + Archer is gebaseerd op een kostendaling van 2,5% per jaar met een startprijs van €2.060 in 2022. Hiervoor is gekozen omdat bij een groot panel, een kleiner percentage van de totale kosten reagentia kosten zijn. Hierdoor zal de prijsdaling voor dit type brede diagnostiek lager uitvallen.

Figuur 16

Kosten van de reagentia WGS; grijs zijn beschikbare datapunten, oranje is het toekomstscenario gebaseerd op extrapolatie van een exponentiële fitting



Budget impact op het gehele Nederlandse zorgsysteem: verschillende werkwijzen van moleculaire diagnostiek

Door het geschatte aantal patiënten waarbij brede moleculaire diagnostiek over de tijd nodig is te vermenigvuldigen met het prijsverschil over tijd tussen brede moleculaire diagnostiek met groot panel + Archer en brede moleculaire diagnostiek met WGS, krijg je de impact van de inzet van WGS op de gehele patiëntenpopulatie.

Voorbeeld 2022: 25.000 patiënten (patiëntgroep die in aanmerking komt voor brede moleculaire diagnostiek) * 62% (% waarbij brede diagnostiek toegepast moet worden) * €440 (kostenverschil breed panel + Archer en WGS) = € 6.829.300.

De budget impact voor inzet van WGS in de indicaties waar brede moleculaire diagnostiek

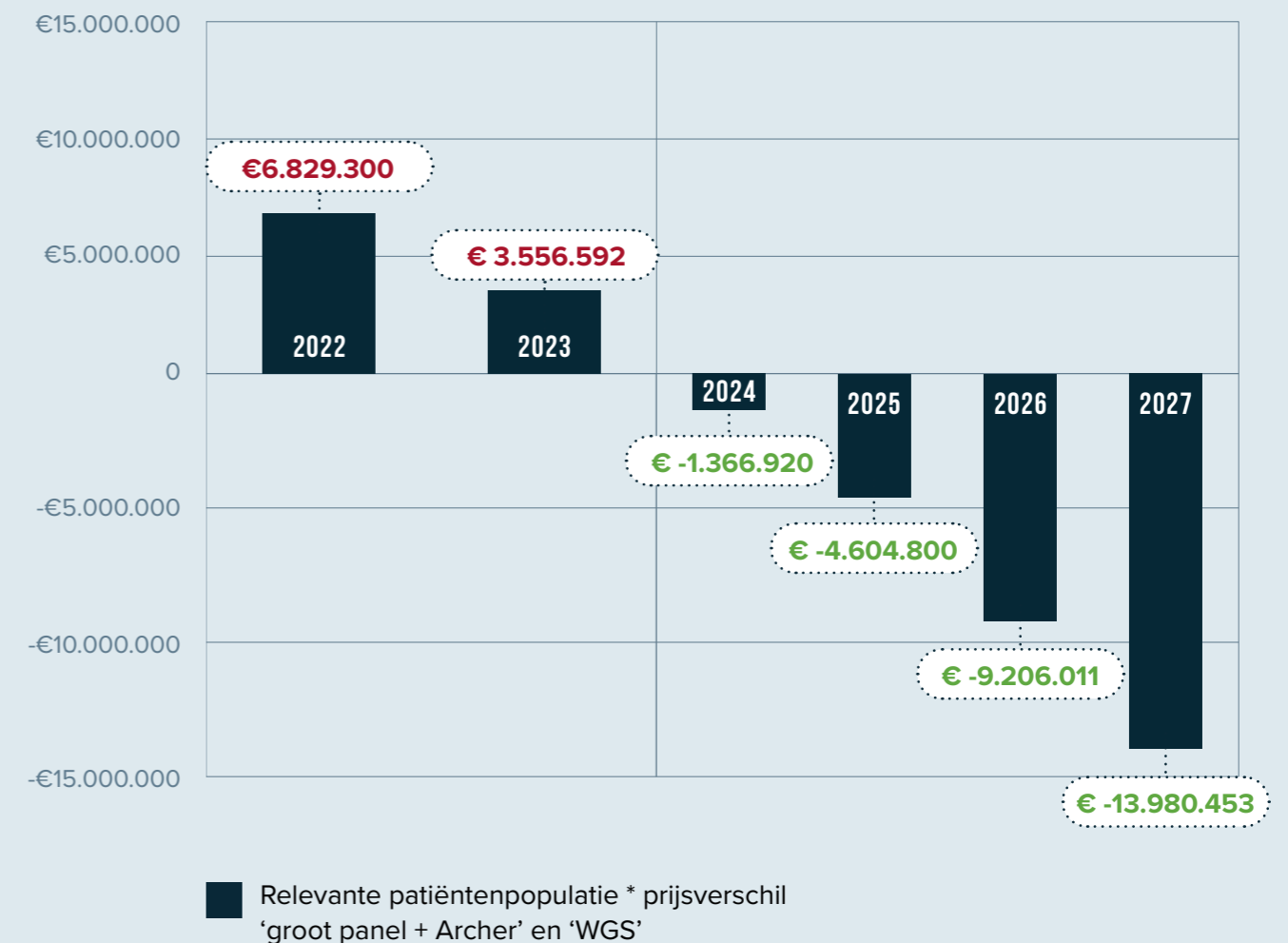
noodzakelijk is komt daarmee in 2022 op €6,8M totaal, gelijk aan €273 per patiënt, ten opzichte van brede moleculaire diagnostiek met groot panel + Archer voor deze patiënten. In 2023 nemen deze extra kosten af tot €3,6M; een bedrag van €140 per patiënt. Deze daling wordt veroorzaakt door het afnemende prijsverschil tussen groot panel + Archer en WGS.

Vanaf 2024 zien we een kantelpunt in de analyse van de kosten optreden. Vanaf dit moment zijn de kosten van inzet van WGS lager dan de kosten van uitvoering van brede moleculaire diagnostiek met groot panel + Archer. In 2024 kost de inzet van WGS in brede moleculaire diagnostiek €1,4M minder dan inzet van een breed panel plus Archer. Dit is €53 per patiënt. Over 5 jaar, in 2027, is dit verschil in kosten opgelopen tot €14M of €515 per patiënt, in het voordeel van de inzet van WGS.

De extra kosten van inzet van WGS in brede moleculaire diagnostiek bedraagt in 2022 ongeveer €6,8M. Vanaf 2024 zijn de kosten van inzet van WGS in brede moleculaire diagnostiek lager dan de kosten van inzet van een breed panel plus Archer. Een besparing die in 2027 oploopt tot €14M.

Figuur 17

Budget impact van de brede inzet van WGS per jaar van 2022 tot 2027. Berekend door de patiëntenpopulatie waarbij brede moleculaire diagnostiek nodig is te vermenigvuldigen met het prijsverschil tussen 'groot panel + Archer' en 'WGS'



Aanvullende voordelen van WGS op het gebied van farmacogenetica en kiembaandiagnostiek

Er zijn aanvullende diagnostische onderzoeksresultaten die met een WGS-uitslag beschikbaar zijn, zonder extra kosten. Bij andere vormen van moleculaire diagnostiek dienen deze uitslagen via aanvullende testen te worden verkregen. Het gaat hierbij o.a. om diagnostische testen voor farmacogenetica en het in kaart brengen van kiembaanmutaties voor klinische genetica.

Bij Farmacogenetica wordt de interactie tussen geneesmiddelen en het genetisch profiel van de patiënt vastgesteld. Dit is een relatief nieuw gebied, waarin wordt bestudeerd of het genetisch profiel van de patiënt ook een rol speelt in de effectiviteit en verdraagzaamheid van behandelingen. Traditioneel werd er alleen gekeken naar zogeheten *drug-drug interactions*, maar het wordt steeds duidelijker dat het genetisch profiel van de patiënt en de *drug-gene interactions*³³ een belangrijke rol spelen in de verdraagzaamheid van de medicatie en de effectiviteit van de behandeling.

Een recent voorbeeld hiervan is de screening op het UGT1A1-gen bij inzet van irinotecan, een chemotherapie die vooral wordt gebruikt in de behandeling van darm- en alveesklierkanker. De aanwezigheid van een specifieke variant van dit gen zorgt voor een groter risico op hevige bijwerkingen, omdat de patiënt de chemotherapie minder snel afbreekt. Vooraf inschatten van het metabolisme van de patiënt

door genetische screening helpt om de juiste dosering vooraf te bepalen en het risico op (hevige) bijwerkingen te minimaliseren³⁴. Tijdens een congres van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie liet 71% van de oncologen weten deze aanvullende test zo snel mogelijk te willen invoeren³⁵, indien brede diagnostiek met WGS wordt uitgevoerd.

Een ander voorbeeld van farmacogenetica is de aanwezigheid van *dihydropyrimidine dehydrogenase* (DPD) deficiëntie bij behandeling met 5-fluorouracil (5-FU). Het genetisch profileren van dit gen kan ook hier de reactie van de patiënt op de behandeling voorspellen. Door middel van het naar beneden bijstellen van de dosering bij specifieke patiënten kunnen ernstige bijwerkingen zoveel mogelijk worden voorkomen³⁶. Dit is al opgenomen in de relevante behandelrichtlijn en momenteel wordt een specifieke test hiervoor afzonderlijk uitgevoerd.

Invoering van deze testen in de richtlijnen zal dus veel ernstige bijwerkingen op behandeling in de patiëntenpopulatie kunnen voorkomen. Echter, het includeren van de test van het UGT1A1-gen in de huidige getrapte moleculaire diagnostiek brengt extra kosten met zich mee. Een afzonderlijke test naar UGT1A1 kost €83³⁴. De gemiddelde kosten van dergelijke testen (voor andere genen) zijn zo'n €75 per test³⁷.

Indien brede diagnostiek met WGS wordt ingezet dan worden deze targets automatisch geanalyseerd, maar is het ook mogelijk om een volledig farmacogenetisch paspoort op te stellen ten behoeve van bijwerkingen of doseringen van andere medicijnen die patiënten met kanker vaak krijgen (denk aan pijnstilling). Deze op dit moment nog onbenutte maar relevante informatie kan snel en zonder extra kosten opgenomen worden in de klinische praktijk. Dit bespaart niet alleen kosten voor extra testen, maar ook veel leed en extra benodigde zorg bij patiënten door het voorkomen van voorspelbare en dus onnodige bijwerkingen.

De impact op het gehele Nederlandse zorgsysteem: op het gebied van farmacogenetica

Vrijwel alle patiënten met kanker hebben last van bijwerkingen van de behandeling. Een van de oorzaken hiervan zijn de interacties tussen oncolytics en de genen van de tumor of patiënt: *drug-gene-interactions*. Onderzoek in dit veld is volop in ontwikkeling, en er is nog relatief weinig inzicht in het voorkomen van deze interacties en het totale effect op de kosten. UGT1A1 speelt nu, terwijl het DPD-gen er jaren over heeft gedaan om fatsoenlijk in het systeem te komen. Analyse van dit DPD-gen wordt nu overal goed en gestandaardiseerd gedaan, maar de zorg (en vooral de patiënt) heeft lang last gehad van slechte implementatie en gevarieerde interpretatie tussen ziekenhuizen.

Kiembaandiagnostiek

Met WGS kunnen ook kiembaanmutaties worden getraceerd, waarmee het erfelijkheidsrisico op kanker kan worden bepaald. In het huidige zorgpad wordt de patiënt voor dit onderzoek doorverwezen naar de afdeling klinische genetica waar afzonderlijke DNA-testen worden uitgevoerd. Patiënten met een verdenking van erfelijke predispositie worden naar deze afdeling doorverwezen, ook patiënten waarbij er uiteindelijk geen kiembaanmutatie wordt gevonden. Met WGS is deze relevante informatie al beschikbaar, wat ervoor kan zorgen dat aanvullende DNA-testen bij klinische genetica niet meer nodig zijn en er kan worden volstaan met noodzakelijke moleculaire interpretatie en counseling.

Geschat wordt dat in 5-15% van de patiënten met uitgezaaide kanker een relevante genetische (kanker) predispositie mutatie aanwezig is en onderzoek bij klinische genetica gewenst zou kunnen zijn (afhankelijk van de voorkeur van de patiënt)³⁸. De doorverwijzing vindt echter niet in alle gevallen plaats. We schatten op basis van zorgconsumptie data in dat doorverwijzing in bijna 3% van de gevallen plaatsvindt³⁹. De kosten van kiembaan diagnostiek voor klinische genetica worden geschat op ~€1.665⁴⁰. Met WGS zijn we in staat alle patiënten met een vermoeden van klinische predispositie op te sporen, waarmee gerichter mensen kunnen worden doorverwezen. Dit verhoogt het aantal geïdentificeerde patiënten dat verwezen zou moeten worden en voorkomt doorverwijzingen die (achteraf) niet noodzakelijk blijken te zijn. Het geschatte percentage "onjuiste"

doorverwijzingen bedraagt 50% van het huidige aantal doorverwijzingen⁴¹. Inzet van WGS vermijdt de kosten die gemaakt worden voor patiënten waarbij geen klinische predispositie aanwezig blijkt te zijn.

Budget impact op het gehele Nederlandse zorgstelsel: op het gebied van klinische genetica

Hoewel een doorverwijzing naar de klinische genetica voor 5-15%³⁸ van de patiënten gewenst is, wordt heden ten dage ongeveer 3% van de patiënten doorverwezen. Als we de kosten van klinisch genetisch onderzoek (~€1.665⁴⁰) vermenigvuldigen met die 3%³⁹ van de patiënten, dan bedraagt dat een totale kostenpost van €1,2M per jaar, of €47 per patiënt, van de totale patiëntenpopulatie. Deze kosten kunnen worden voorkomen door de inzet van brede diagnostiek met WGS in de oncologische diagnostiek, waarbij ook de klinische genetische zorg sterk verbeterd zonder extra kosten omdat meer patiënten adequaat worden gediagnosticeerd.

Inzet van WGS om verwijzingen naar klinische genetica te voorkomen heeft een jaarlijkse besparingspotentie van €1,2M, of €47 per patiënt. Het meewegen van deze aanvullende financiële voordelen met betrekking tot de klinische genetica (€1,2M), maken de inzet van WGS in 2022 aantrekkelijker. De extra kosten om WGS in te zetten in plaats van een groot panel + Archer bedraagt dan €5,7M in 2022, of €227 per patiënt in plaats van €6,8M. Het kantelpunt, waarbij inzet van WGS minder kost dan inzet van brede moleculaire diagnostiek met een groot

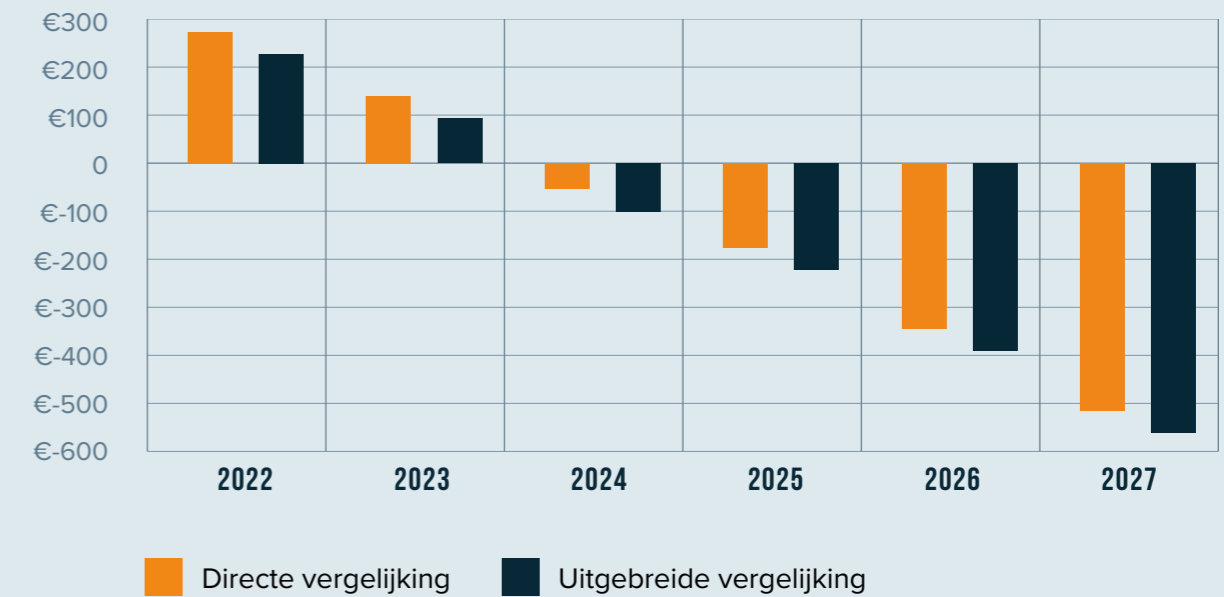
panel + Archer, blijft in 2024 maar het verschil in kosten in de jaren daarvoor is kleiner.

De omvang van het aanvullende voordeel voor farmacogenetica hangt af van het aantal nieuwe markers (zoals UGT1A1) voor de verdraagzaamheid van medicatie. Hoe meer markers, hoe groter het aanvullende voordeel. Er is onvoldoende zicht op de omvang van dit aanvullende voordeel, daarom is deze niet begroot in Figuur 19. De realisatie van de omvang van het aanvullende voordeel van klinische genetica hangt af van de snelheid van implementatie in de klinische praktijk. In dit onderzoek maken we onderscheid tussen de directe kostenvergelijking en een uitgebreide vergelijking inclusief de mogelijke aanvullende voordelen van inzet van WGS voor brede moleculaire diagnostiek.

Met de implementatie van WGS zijn (significante) voordelen voor patiënten en financiën te realiseren in zowel farmacogenetica als klinische genetica. Deze voordelen komen boven op de directe kostenvergelijking in moleculaire tumor diagnostiek.

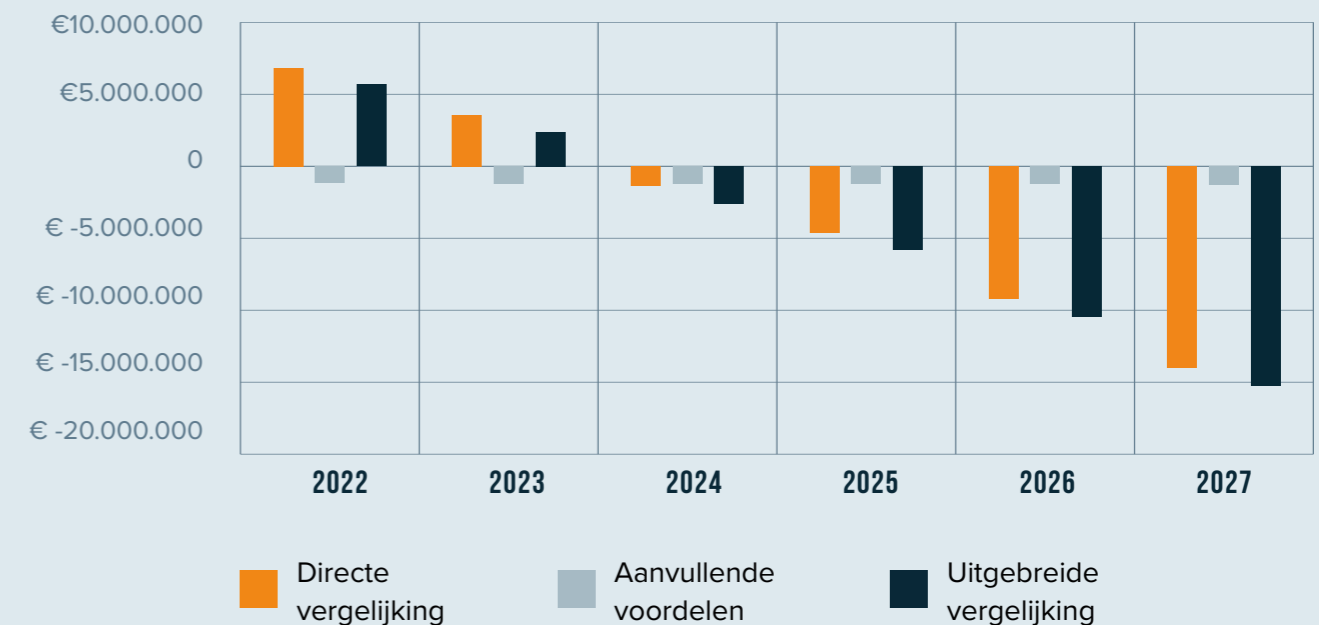
Figuur 18

Overzicht van kostenvergelijking WGS en brede panels met en zonder aanvullende voordelen van farmacogenetica en klinische genetica van 2022 tot 2027



Figuur 19

Overzicht op patiëntniveau van het kostenvergelijking tussen WGS en brede panels met en zonder aanvullende voordelen van farmacogenetica en klinische genetica van 2022 tot 2027



De impact van de identificatie van *non-responders* op de doelmatige inzet van geneesmiddelen

Het krijgen van de juiste behandeling is essentieel voor de patiënt. Het terugdringen van overbehandeling wordt steeds urgenter gezien de druk op het zorgsysteem. Er is nog veel potentie in het beter kiezen van de juiste behandeling en daarmee vergroten van de effectiviteit van medicatie. Goede tumorkarakterisering met moleculaire diagnostiek kan daaraan bijdragen. We laten de potentie hiervan zien, met een *use case* naar *non-responders* op immunotherapie (*check-point inhibitors*) in het niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC).

Een *non-responder* is een patiënt die na twee tot drie maanden behandeling geen baat blijkt te hebben bij de medicatie en de behandeling daarom niet gecontinueerd wordt. In deze *use case* kijken we naar het percentage *non-responders* waarvan vooraf al voorspeld had kunnen worden dat de behandeling niet (voldoende) zou werken.

Voor de publicatie van Van der Haar et al. is gebruikt gemaakt van de WGS-data van 75 NSCLC patiënten. De WGS-data zijn enerzijds gebruikt voor diagnostiek ten behoeve van behandelkeuzes voor de patiënten, maar zijn tevens de bron geweest voor het vinden van de markers (genetische kenmerken) die non-response kunnen voorspellen. Daarmee snijdt het WGS-mes aan 2 kanten. Enerzijds brengt het door zijn aard (meest complete DNA-test) alle behandelopties voor de patiënt van vandaag in beeld. Anderzijds is het een unieke bron voor verder onderzoek, door diezelfde uitgebreidheid, voor verbetering en grotere efficiëntie van (dure) behandelingen. Daarvoor is een 'centrale' opslag van WGS-data nodig (die in Nederland al voorhanden is middels de publiek toegankelijke Hartwig Medical database). Deze data-infrastructuur maakt een systeem mogelijk waarin effectiviteitsmeting van behandeling en het onderkennen van groepen *non-responders* structureel onderdeel van het zorgsysteem kunnen worden.

Technische toelichting op de analyse

Uit Van der Haar et al. (*under revision*) blijkt dat een subgroep van NSCLC patiënten met specifieke kenmerken niet reageert op monotherapie nivolumab of pembrolizumab. De behandeling met deze producten wordt momenteel bepaald op basis van de PDL1 expressie (door middel van immunohistochemie):

- **PDL1 expressie >50%** immunotherapie als monotherapie in de eerste lijn van behandeling
- **PDL expressie 1-50%** eerstelijns behandeling met immunotherapie in combinatie met chemotherapie of chemo monotherapie eerste lijn. Gevolgd door immunotherapie bij progressie, wanneer ze nog geen eerdere immunotherapie hebben gehad. Patiënten met een EGFR, ALK of ROS mutatie, krijgen eerst targeted therapy.

In onze *use case* onderzoeken we 3 verschillende patiëntengroepen die aansluiten

bij de patiëntkenmerken zoals benoemd in van der Haar et al.

- Nivolumab in lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen, als monotherapie na eerdere behandeling met chemotherapie
- Pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC met PDL1 expressie met een 'tumor proportion score' (TPS) $\geq 50\%$ zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties bij volwassenen, als monotherapie
- Pembrolizumab in lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met PDL1 expressie met een TPS $\geq 1\%$ én waarbij ten minste één eerdere chemotherapie is toegepast bij volwassenen, als monotherapie. Indien daarnaast EGFR- of ALK-positieve tumormutaties aanwezig zijn, ook eerst de hiervoor goedgekeurde behandelingen uitvoeren alvorens een behandeling met pembrolizumab te beginnen.

In de recente studie, van der Haar et al., naar behandelbaarheid van immunotherapie in NSCLC wordt met WGS-data een voorspellende marker onderzocht waarmee *non-responders* op de behandeling kunnen worden geïdentificeerd⁴². Dit is aangetoond in een retrospectief studie verband. Een prospectieve validatie studie moet nog worden uitgevoerd.

In de studie wordt gekeken naar de inzet van nivolumab en pembrolizumab, beide immuuntherapieën die zich richten op de PD-1 receptoren, in uitgezaaid NSCLC. Jaarlijks worden meer dan 7.000 mensen gediagnosticeerd met deze vorm van kanker. De bovengenoemde studie laat zien dat de inzet van WGS in 27% van de gevallen voor de behandeling had aangetoond dat betreffende patiënten niet zouden reageren op het middel.

De kosten van behandeling van deze patiënten zijn dus ondoelmatig ingezet. De impact hiervan berekenen we op basis van het aantal behandelde patiënten⁴³, de gemiddelde behandeluur en aantal kuren tot non-response^{44,45,46}, de prijs per kuur⁴⁷ en de *non-responder rate*. Belangrijk is hier te vermelden dat het niet gaat om directe besparingen, maar het voorkomen van ondoelmatige inzet van schaarse financiële middelen. Deze middelen kunnen we ook inzetten om behandelingen te betalen die wél werken, en niet onnodig toxisch zijn voor de patiënt.

Technische toelichting op de analyse

De totale kosten worden berekend in vier stappen. Ter illustratie wordt de berekening van nivolumab hieronder toegelicht.

1. Berekenen van het aantal non-responders

Aantal patiënten dat naar verwachting gebruik maakt van nivolumab (laag: 3.063, hoog: 4.928) voor deze indicatie vermenigvuldigen met het percentage van deze patiënten dat naar verwachting non-responder is (27%). Dit geeft 817 patiënten tot 1.314 patiënten.

2. Berekenen van het aantal milligram (mg) geneesmiddel

De hoeveelheid gemiddeld gebruikt mg geneesmiddel door non-responders is berekend door de gemiddelde behandeling tot de eerste responsbeoordeling na 6 weken te vermenigvuldigen met het gemiddeld volume geneesmiddel per kilogram (kg) lichaamsgewicht (gemiddeld gewicht volgens CBS in 2020 78,1 kg). Vervolgens is dit aantal mg per patiënt vermenigvuldigd met het totaal aantal non-responders. Dit geeft 574.129 mg tot 923.704 mg.

3. Berekenen prijs per milligram

Lijstprijs, zoals vastgelegd in het Farmaceutisch Kompas, met aftrek van de gemiddelde bedongen korting na sluis-onderhandeling (45%).

4. Berekenen totale kosten van ondoelmatig ingezet geneesmiddel

Gedisconteerde prijs per mg (€8,14) vermenigvuldigd met het aantal mg geeft €4.675.839 tot €7.522.865.

In deze analyse is met een tijd van 6 weken tot de eerste responsbeoordeling gerekend. In de praktijk gebeurt dit echter soms pas na 8 tot 12 weken. Er is voor 6 weken gekozen om een voorzichtige benadering van de kosten te maken.

Figuur 20

Kostenbesparing non-responders NSCLC

	NIVOLUMAB	PEMBROLIZUMAB		
	Indicatie binnen SCLC	2L stadium III-IV na chemo	1L PDL1 ≥ 50%; EGFR- of ALK+ 2L PDL1 ≥ 1% na chemo; EGFR+ of ALK+	
	Gemiddeld aantal behandelde patiënten*	3.996 patiënten (3.063 – 4.928)	666 patiënten (615 – 717) 882 patiënten (615 – 1148)	Totaal: 5.543 patiënten
	Non-responder rate	✗ 27%	✗ 27%	✗ 27%
	Gemiddeld aantal non-responders	1065 patiënten (817 – 1.314)	178 patiënten (164 – 191) 235 patiënten (164 – 306)	
	Gemiddelde aantal mg behandeling tot stopzetten behandeling per patiënt**	✗ 703 mg	✗ 400 mg ✗ 312 mg	
	Gemiddeld aantal mg totaal	748.917 mg (574.129 – 923.704)	71.038 mg (65.575 – 76.501) 73.435 mg (51.234 – 95.636)	
	Kosten per mg***	✗ €8,14 (€14,81*55%)	✗ €20,89 (€37,98*55%) ✗ €20,89 (€37,98*55%)	
	Totale kosten ondoelmatige inzet van behandeling	€6.1M €4.7M – €7.5M	€1.5M €1.4M – €1.6M €1.5M €1.1M – €2.0M	Totaal: €9,1 miljoen
	Gemiddelde per patiënt	€1.527	€2.228 €1.740	Gewogen gemiddelde: €1.645 per patiënt

*Patientenaantallen volgens studies op label

**Het is gebruikelijk om de eerste responsbeoordeling na 6 weken te doen, dus dit is gebruikt als duur van de behandeling

***Prijs vastgesteld lijstprijs (Bron: Farmaceutisch Kompas) met aftrek van gemiddelde bedongen korting na sluis-onderhandeling (45%). Bron: kamerbrief 'Voortgangsbrieven financiële arrangementen 2020'

Rondom het identificeren van *non-responders* bestaat nog onzekerheid. Studies worden uitgevoerd met kleine groepen patiënten en een prospectieve inschatting kent zijn onzekerheden. Vaak worden op basis van voortschrijdend inzicht en (vroeg) bewijsvoering uit de praktijk al andere behandelingen gegeven en lopen studies achter de werkelijkheid aan. Zoals ook in het geval van de *use case* rondom PD-1 monotherapie

bij NSCLC. Er vinden echter verschillende vergelijkbare studies plaats, waarvan de resultaten in dezelfde richting wijzen. Namelijk, identificatie van *non-responders* is mogelijk, mits er voldoende informatie voor dergelijk onderzoek aanwezig is. De markers kunnen met WGS snel en retrospectief geïdentificeerd worden.

Het potentieel om door middel van de inzet van WGS *non-responders* te identificeren is groot. In dit voorbeeld zou per patiënt een bedrag van €1.645 ondoelmatige inzet van geneesmiddelenbudget voorkomen kunnen worden. Op jaarbasis kan een ondoelmatige inzet van €9.1 miljoen voorkomen worden bij gemiddeld ~5.500 patiënten. Een validatie van deze bevindingen met een prospectief onderzoek moet nog plaats vinden

Technische toelichting op de analyse

Variabel	Bronnen (methode en bronnen zijn gevalideerd met oncologen)	
% <i>non-responders</i>	<i>under revision</i>	Van de Haar et al.
Aantal patiënten	Budget impact analyses ZIN	Nivolumab: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2015/12/08/pakketadvies-nivolumab-opdivo
Lijstprijs geneesmiddel		Pembrolizumab*: https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/adviezen/2016/12/14/pakketadvies-pembrolizumab-keytruda
Gemiddelde behandelduur	Tijd tot de eerste responsbeoordeling	https://www.nvmo.org/bom/pembrolizumab-met-chemotherapie-als-eerstelijns-behandeling-voor-gemetastaseerd-plaveiselcelcarcinoom-van-de-long/
Gemiddeld volume geneesmiddel, per maand/kg	Studies ingediend op label	Nivolumab: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1504627 Pembrolizumab: <ul style="list-style-type: none"> https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1606774 (1L) https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(15)01281-7/fulltext (2L)
Gemiddeld gewicht Nederlander 2020	CBS	https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/81565NED/table?fromstatweb
Arrangements-korting geneesmiddel	Kamerbrief: Voortgangsbrief financiële arrangementen 2020	https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2020/12/18/kamerbrief-over-voortgangsbrief-financiële-arrangementen-2020

* Een budgetimpactanalyse voor pembrolizumab (indicatie 1L PDL1 \geq 50%; EGFR- of ALK+) was niet beschikbaar. Daarom is dezelfde budgetimpactanalyse als voor pembrolizumab (indicatie 2L PDL1 \geq 1% na chemo; EGFR+ of ALK+) gebruikt.

Budget impact op het gehele Nederlandse zorgsysteem: identificatie van *non-responders*

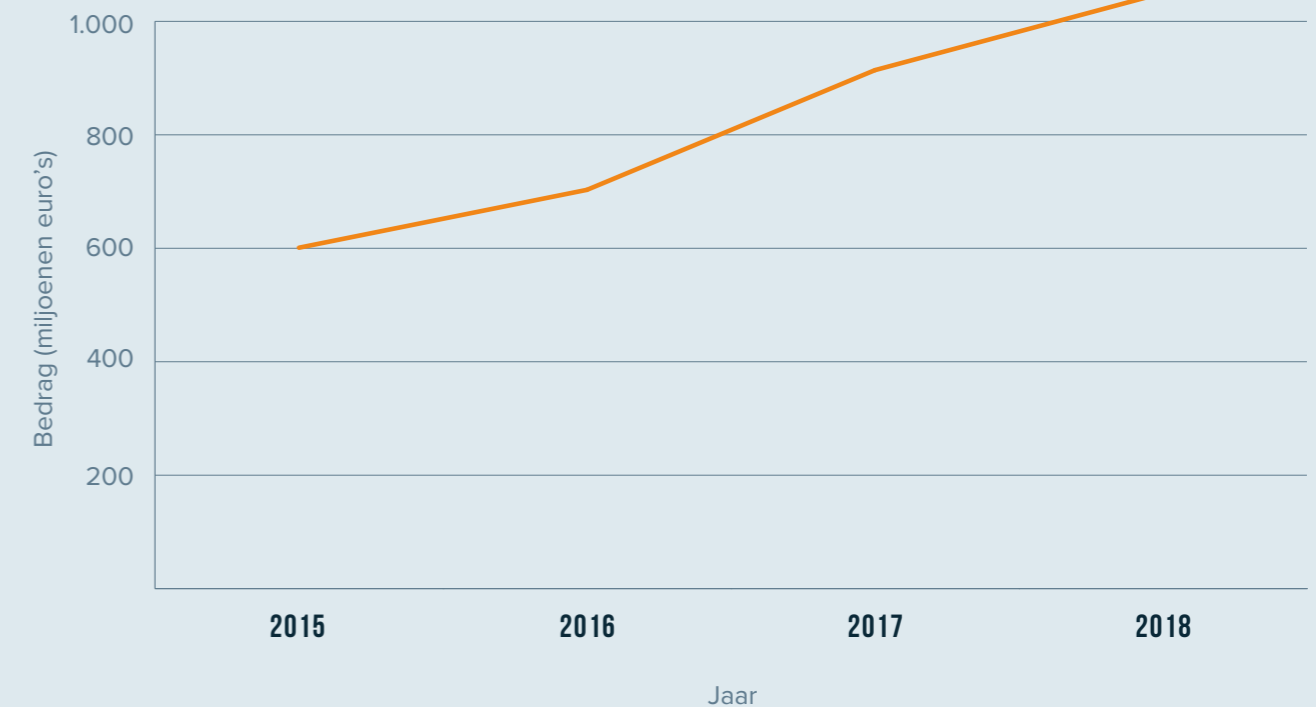
Uit de *use case in NSCLC* blijkt dat er per patiënt een besparing van ~€1.645 per patiënt kan worden gerealiseerd, omdat 27% van de patiënten een behandeling is gegeven die niet doelmatig is. Voor andere indicaties is dit percentage nog onbekend. Stel dat dit percentage voor iedere indicatie geldt? Als we dit extrapoleren naar de totale populatie gaat het hier om €41,1M per jaar aan kosten van overbehandeling, die vermijdbaar zijn. Een groot bedrag – zo'n 4% van de totale jaarlijkse uitgaven aan oncolytica in 2018⁴⁸. Deze uitgaven stijgen al jarenlang en vormen de grootste kostenpost van de dure geneesmiddelen⁴⁹.

In een tijd waarin doelmatigheid essentieel is en het onvermijdelijk is om keuzes te maken, laat deze *use case* zien dat er potentieel is om overbehandeling terug te dringen. De inzet van WGS, in combinatie met de aanleg van een data-infrastructuur, maakt een systeem mogelijk waarin dergelijke inschattingen structureel onderdeel van het zorgsysteem kunnen worden.

Extrapolatie van de *use case* rondom de identificatie van *non-responders* laat zien dat dit grote potentie heeft om de kosten van overbehandeling terug te dringen. Dit potentieel bedraagt meer dan €41M per jaar. Met de inzet van WGS, gekoppeld aan de beschikbaarheid van juiste klinische data, kunnen we dit potentieel gaan benutten.

Figuur 21

Uitgaven aan oncolytica in Nederland, 2015 tot 2018. Bron - Vektis⁴⁹



4

Impact van kortere doorlooptijd en hogere kwaliteit van moleculaire diagnostiek

Patiënten die de diagnose uitgezaaide kanker krijgen gaan een zeer onzekere tijd tegemoet. Onzekerheid over de ernst van de ziekte en de behandel mogelijkheden. Wat zijn de kansen op genezing en hoeveel tijd heb ik nog? Vragen waar veel patiënten mee worstelen. Daarom is het belangrijk dat patiënten snel een volledige diagnose krijgen, en dat deze plaatsvindt op basis van de meest recente wetenschappelijke inzichten.

Het is dus van belang voor een patiënt dat zowel de diagnostiek als de behandeling voldoet aan de meest recente (wetenschappelijke) inzichten (stand der wetenschap en praktijk).

Moleculaire diagnostiek met WGS, maakt gebruik van software (*bioinformatische pijplijn*). Deze software garandeert de uniformiteit van de test uitslagen, ongeacht waar deze worden uitgevoerd.

Impact van kortere doorlooptijd voor patiënten

WGS is de technologie die alle kenmerken van het DNA meet, ook kenmerken waarvan we nu de relevantie nog niet kennen en welke dus voor onderzoek kunnen worden gebruikt. Voor de analyse van de tumor voor diagnostische doeleinden worden alleen die kenmerken gerapporteerd waar nu van is vastgesteld dat deze relevant zijn (stand der wetenschap en praktijk).

Echter bij elke volgende wetenschappelijke vinding over een behandelbaar target hoeft er niets extra's te worden gemeten. Alleen het aanpassen van de rapportage software volstaat. Dat is doorgaans binnen een paar weken gereed en direct landelijk toepasbaar.

Bij moleculaire testen met een groot panel dient eerst vastgesteld te worden wat er aanvullend

gemeten moet worden, vervolgens moet er een (nieuwe) aangepaste test voor worden ontwikkeld of ingekocht die vervolgens in het lab moet worden gevalideerd. Zoals eerder aangeven kan dat maanden, tot soms jaren duren.

Pathologielaboratoria zijn nu een gedeelte van hun tijd bezig met het valideren en aanpassen van de testen om nieuwe ontwikkelingen te verwerken. De lange doorlooptijd voor implementatie wordt mede veroorzaakt doordat aanpassingen 'opgespaard' worden vanwege het bewerkelijke en kostbare vervolgtraject. Er wordt geschat dat analisten zo'n 5% van hun tijd bezig zijn met het valideren van deze aangepaste of nieuwe moleculaire diagnostische testen⁵². Op een groot diagnostisch lab is dat al snel 1 FTE. Op 46 laboratoria (landelijke schatting) kan dit tot een significante financiële besparing leiden en een besparing op de inzet van schaarse professionals⁵³.

Inzet van WGS kan onnodige onzekerheid voor patiënten voorkomen omdat er grotere zekerheid is op de meest actuele diagnose – en daarmee de best passende behandelkeuze – en artsen kunnen behandelen op basis van de meest recente (wetenschappelijke) inzichten.

Patiëntverhaal

Astrid Nollen-De Heer, patient advocate

Astrid genas van kanker dankzij een innovatief geneesmiddel dat zij in het kader van een studie kreeg. Het geneesmiddel dat haar genas, werd kort daarna geregistreerd. Toch duurde het nog maanden totdat patiënten in Nederland toegang tot dit geneesmiddel kregen, vanwege discussies over prijs en vergoeding. Het motiveerde haar om zich breed in te gaan zetten als patient advocate voor het verbeteren van de behandeling van kanker in Nederland en het versterken van de positie van de patiënt. Dat doet ze met veel kennis van zaken over de organisatie en financiering van de zorg in Nederland.

Astrid constateert dat er in Nederland sprake is van 'postcode geneeskunde': toegang tot behandelingen is afhankelijk van de toegepaste diagnostische techniek, welke weer afhankelijk is van het ziekenhuis waar je als patiënt behandeld wordt. Terughoudendheid met innovatieve en effectieve diagnostiek en behandelingen wordt nog te vaak door financiële prikkels ingegeven.

De tijdigheid van een passende diagnose is volgens haar cruciaal. Het voorkomt dat een patiënt behandelingen ondergaat die hem of haar alleen maar verzwakken, de kwaliteit van leven en de kans op overleving verder aantasten.

Voor het realiseren van een tijdige passende diagnose, speelt brede moleculaire diagnostiek met WGS een grote rol. Astrid pleit er daarom voor dat deze brede diagnostiek voor meer patiënten in een eerder stadium beschikbaar komt, zodat zowel onder- als overbehandeling voorkomen wordt. Er mag geen 'postcode diagnostiek' ontstaan.

Dat vraagt om nieuwe normen voor breder en eerder toepassen van WGS. Inzet voor iedere patiënt, ook in het vroegste stadium, is te veel van het goede en niet doelmatig. Maar WGS alleen inzetten bij patiënten die in een zeer ver gevorderd stadium van hun ziekte zijn is te weinig en te laat.

WGS niet of niet tijdig inzetten uit angst voor het vaker vinden van een mutatie waarvoor alleen een kostbare therapie bestaat, is volgens Astrid niet ethisch. Je mag patiënten geen passende therapie onthouden.

Tegelijk kan WGS ook sneller het inzicht laten ontstaan dat er geen passende therapie beschikbaar is. Dat geeft duidelijkheid en draagt bij aan de kwaliteit van leven van de patiënt in de laatste levensfase.

Verskil in effectiviteit tussen verschillende vormen van diagnostiek

De voordelen van de verschillende werkwijzen van moleculaire diagnostiek zijn hiervoor al benoemd. In de WIDE-studie waarbij meer dan 1.000 Nederlandse patiënten waren betrokken, is aangetoond dat WGS alle targets vindt die met alle andere moleculaire testen ook gevonden worden⁵⁰. Daarnaast zijn voor specifieke tumortypes aanvullend klinische voordelen van moleculaire diagnostiek met WGS aangetoond. Schippers *et al.* publiceerde een studie over WGS in 83 patiënten bij wie de diagnose sarcoom was vastgesteld⁵¹. De patiënten ondergingen zowel de normale diagnostische route als diagnose met WGS en deze routes werden met elkaar vergeleken. Sarcoom is een erg heterogene en diagnostisch complexe tumorsoort waarbij wel 70 verschillende subtypes gedefinieerd zijn.

In de studie wordt aangetoond dat de toepassing van WGS, in vergelijking met de standaard diagnostische route, klinische gevolgen heeft voor 24% van de patiënten. Daarbij heeft voor 12 van de 83 patiënten (14%) het genetisch profileren van de tumorcellen geleid tot een andere dan de initiële diagnose waarbij voor 8 van die patiënten (10%) ook andere behandelopties zijn geïdentificeerd en gestart. Hierbij gaat het om het optimaliseren van de therapie naar aanleiding van de herdiagnose, het voorkomen van overbehandeling met een onjuiste therapie of het besluit om niet te starten met een therapie op basis van het genetische profiel.

De studie van Schippers *et al.* laat zien dat diagnose met WGS een verschil maakt voor de behandeling van patiënten met een sarcoom. Het stellen van de juiste diagnose is erg belangrijk voor de selectie van de juiste behandeling. De onderzoekers stellen dat het vaststellen van het genetische profiel met getrapte moleculaire diagnostiek vaak wordt gedaan met een bepaalde diagnose in gedachten. Hierdoor kunnen er onbewust targets gemist worden. WGS biedt de mogelijkheid om een volledige, onbevooroordeelde genetische karakterisering van de tumorcellen te doen. Iets dat voor 24% van de patiënten in deze studie klinische gevolgen had en voor 10% van hen zou leiden tot een verandering in de behandeling.

3

HOE EEN LEREND ZORGSYSTEEM MET WGS-DATA ONS KAN HELPEN STEEDS BETERE KEUZES TE MAKEN

De behandelrichtlijnen die we toepassen in de geneeskunde zijn in veel gevallen *evidence based*. Er is solide wetenschappelijk onderzoek nodig voordat een behandeling in de richtlijnen wordt opgenomen. Ook bij opname van zorg in de basisverzekering doet ZIN een toets of

een behandeling voldoet aan de *stand der wetenschap en praktijk*; in feite kijkt men of er een solide (wetenschappelijke) basis is om een specifieke zorghandeling op te nemen in het verzekerde pakket.

Het uitvoeren van deze toets kent een aantal grote uitdagingen.

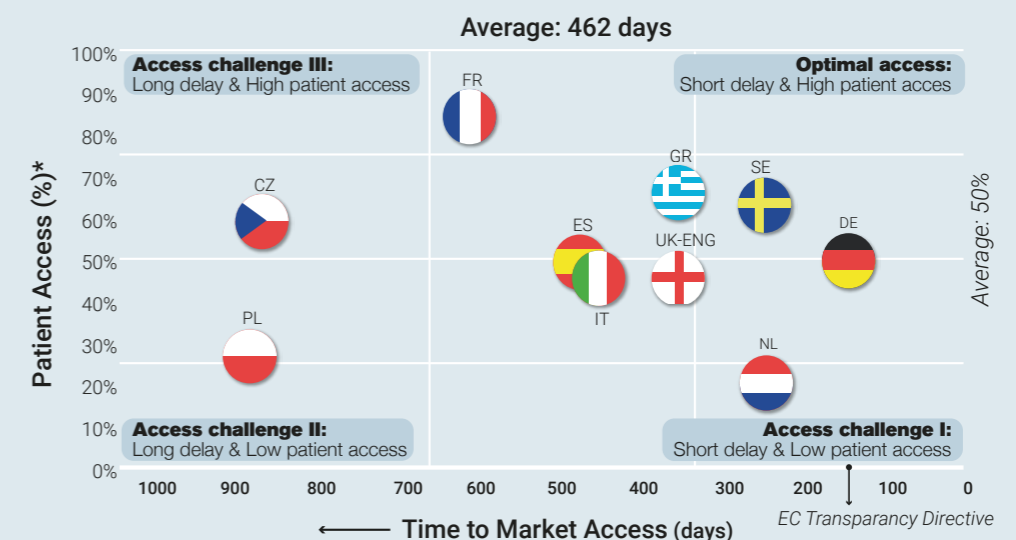
1. Het toepassen van inzichten uit wetenschappelijk onderzoek in de klinische praktijk duurt lang omdat de doorlooptijd van een studie jaren kost door het ontbreken van een efficiënte onderzoek infrastructuur.
2. Daarnaast is het, door gebrek aan gestandaardiseerde uitkomsten (parameters) en systemen, lastig om de klinische praktijk te evalueren op basis van real-world inzichten. Dat bemoeilijkt een snelle en grondige evaluatie van de werking van geneesmiddelen voor (bepaalde) patiëntengroepen. Het implementeren, verbeteren en aanscherpen van de klinische protocollen duurt langer dan noodzakelijk.

Dit blijkt onder meer uit de *Patient Access Indicator* van Vintura⁵⁴. Nederland scoort als een van de landen met de traagste implementatie van nieuwe middelen nadat markttoegang is goedgekeurd in een onderzoek onder 10 Europese landen. Een van de vertragende stappen is de invoering van de aanvullend benodigde moleculaire diagnostiek in ziekenhuizen. De NTRK-remmer is hier een voorbeeld van; de medicatie is al geruime tijd beschikbaar voor Nederlandse patiënten, maar de patiënten worden niet gevonden door ontbrekende adequate moleculaire diagnostiek.

Figuur 22

Vintura Patient Access Indicator, 2019, EFPIA

Binnen Europa bestaan er enorme ongelijkheden in de tijd tot markttoegang en patiënttoegang tot nieuwe oncologische therapieën



* Cumulative use after 12 months of reimbursement, relative to the country with the highest cumulative use

Sources QVIA, 2020 and Vintura, 2020 (see Box 1)

Een lerend zorgsysteem kan een bijdrage leveren aan het oplossen van deze uitdagingen. In een lerend zorgsysteem wordt data uit de huidige klinische praktijk, zoals uitkomsten van diagnose en behandeling, gebruikt om inzichten te verkrijgen die helpen om de behandelingen van de patiënt van de toekomst te verbeteren (Figuur 23). Natuurlijk moet zo'n systeem goed worden ingericht aan de hand van privacywetgeving, ethische en dataverwerkingsrichtlijnen. Met de WGS-data die ontstaat voor de behandeling van de patiënt van vandaag wordt tegelijkertijd een rijke bron voor verder onderzoek gegenereerd. Die data zijn er dus al en hoeven niet afzonderlijk in een studie te worden bekostigd. In combinatie met de uitkomstdata kan onderzoek worden versneld.

Een lerend zorgsysteem doorbreekt de waterscheiding tussen zorg en onderzoek en maakt het eenvoudiger om de juiste evaluatie van klinische werking uit te voeren, omdat er snel voldoende relevante data beschikbaar is vanuit de klinische praktijk. Zo komen we tot een systeem waar uitkomsten van de behandelingen van vandaag steeds sneller bijdragen aan het verbeteren van behandelkeuzes voor patiënten van morgen.

Het inrichten van een lerend zorgsysteem in de oncologie is op beperkte schaal al gelukt. De samenwerking tussen Stichting CPCT, Hartwig Medical Foundation, 44 ziekenhuizen en onderzoekers uit academische

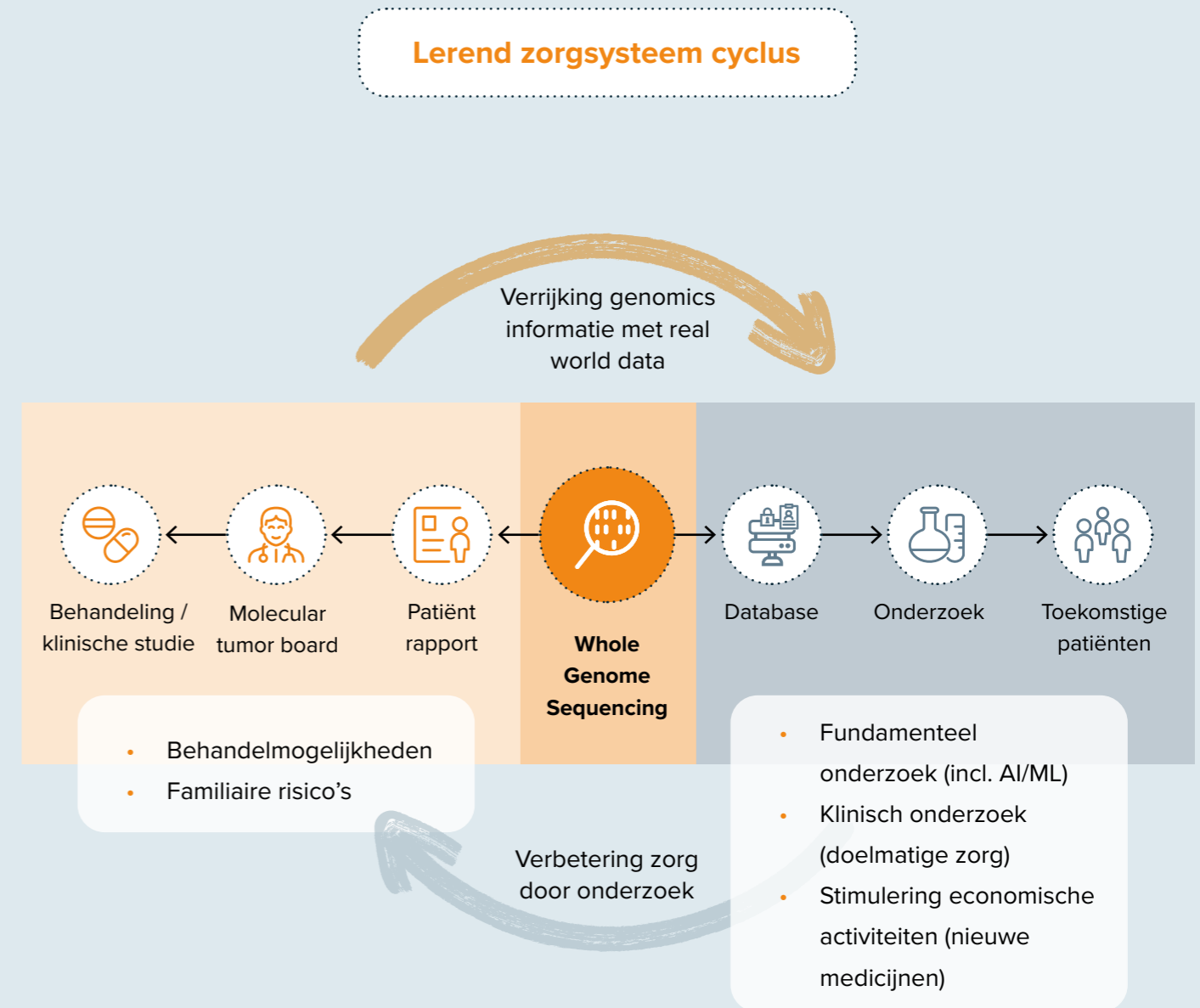
onderzoekscentra heeft in een periode van 5 jaar tijd een database met rijke (en uniforme) genetische en klinische gegevens van meer dan 5.500 patiënten opgeleverd. Hiermee:

- Is een controle arm, voor beoordeling en onderzoek naar de effectiviteit van nieuwe medicijnen beschikbaar
- is een algoritme ontwikkeld om de primaire tumor te 'voorspellen' bij patiënten met een Primaire Tumor Onbekend (PTO), dat gebruikt kan worden voor 1.500 patiënten per jaar⁵⁵
- Kan de nauwkeurigheid van de diagnostiek voor sarcoom patiënten (~1.100 patiënten per jaar³) aanmerkelijk (24%) worden verbeterd. Dit leidt tot 10% andere behandelkeuzes⁵¹
- Kan de effectiviteit van bestaande dure geneesmiddelen worden voorspeld en kunnen groepen *non responders* worden onderkend zoals voor NSCLC-patiënten (~5.500 per jaar) waarbij bij 27% van de patiënten er aanleiding is te verwachten dat immunotherapie niet werkt.⁴²

Dit is niet de enige database die er op dit gebied is ontwikkeld. IKNL en Stichting DICA verzamelen al jaren klinische gegevens voor meerdere indicaties in Nederland en voor de indicatie melanoom zijn zelfs verschillende databases in Nederland beschikbaar. Het ontwikkelen van een landelijk uniforme manier voor het verzamelen van een complete klinische dataset is noodzakelijk.

Figuur 23

Overzicht van de werking van een lerend zorgsysteem in de oncologie



RANDVOORWAARDEN VOOR DE INZET VAN BREDE MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK MET WGS EN DE IMPACT OP HET ZORGSYSTEEM

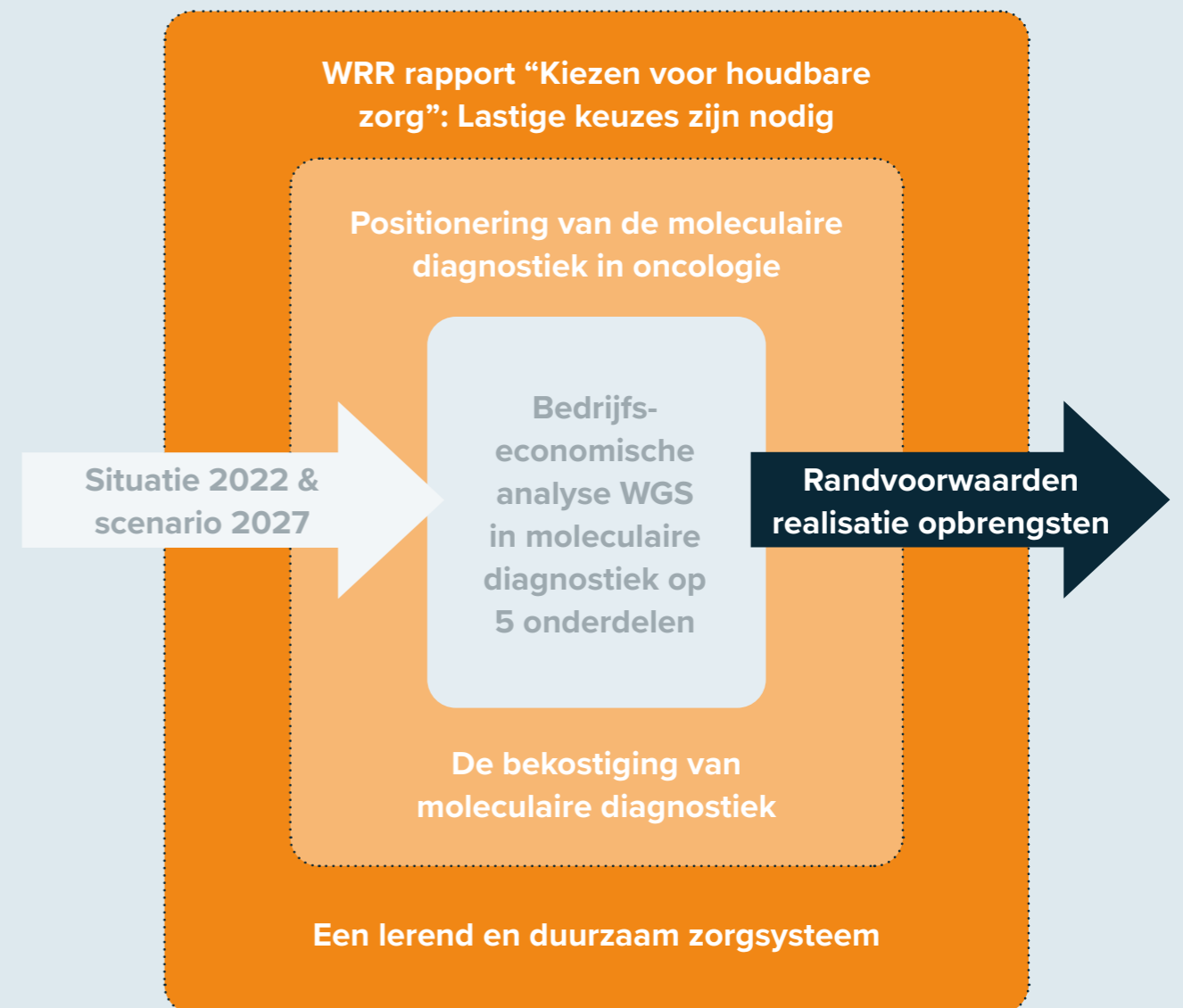
De uitdaging om de toegang tot moleculaire diagnostiek goed te waarborgen

Patiënten hebben niet altijd in gelijke mate toegang tot moleculaire diagnostiek. Omdat dit veld nog volop in ontwikkeling is, is onder professionals niet altijd overeenstemming over hoe en wanneer de verschillende vormen van

moleculaire diagnostiek het beste ingezet kunnen worden. Ook de extra kosten en beperkte beschikbare budgetten spelen vaak een rol om nieuwe inzichten nog niet te implementeren waardoor onderdiagnose kan ontstaan. Kennis, expertise en beschikbare middelen zijn niet in ieder ziekenhuis in gelijke mate aanwezig en instellingen lopen tegen bekostigingsproblemen aan.

Figuur 24

Overzicht van de impact van de inzet van WGS op het zorgsysteem in de totale argumentatie



ZIN heeft in 2021 geadviseerd om centra voor complexe moleculaire diagnostiek te bundelen⁵⁶. Zo wordt gewaarborgd dat moleculaire diagnostiek voor iedere patiënt beschikbaar komt, op uniforme wijze wordt uitgevoerd en de verkregen informatie ook optimaal wordt ingezet ten behoeve van de patiënt. Ook kan deze bundeling bijdragen aan het tot stand komen van een lerend systeem. Dat laatste is van belang omdat de ontwikkelingen in het veld van de moleculaire diagnostiek snel gaan en er continu nieuwe inzichten ontstaan over welke moleculaire diagnostiek op welk moment passend is voor patiënten. Bundeling van data en inzichten over behandeling en uitkomsten helpen tevens om de zorgstandaarden voor diagnostiek en behandeling van kanker continu te verbeteren en bij te stellen. Na de diagnose kan de patiënt vervolgens in het eigen ziekenhuis (bij voorkeur dichtbij) behandeld worden.

De minister heeft het advies van ZIN onderschreven en ondersteunt de opzet van een commissie cieBOD die zich zal buigen over de waarde en plaatsbepaling van voorspellende diagnostische testen in de Nederlandse oncologische praktijk. Dit onderzoek moet in september 2023 klaar zijn⁵⁶. Op basis van de uitkomsten van de cieBOD kunnen stappen naar uniformering en concentratie van moleculaire diagnostiek worden gezet en kan de mogelijkheid aangegrepen worden om ook een lerend systeem te creëren.

De uitdaging rond de structurele bekostiging van WGS

Het Zorginstituut heeft in een uitvoerig advies uit 2015 uiteengezet wat de toets op 'de stand der wetenschap en praktijk' die noodzakelijk is voor vergoeding van een behandeling, inclusief de diagnostiek, betekent. Getoetst wordt of het 'behandelbeleid' (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling.

Dat vereist wetenschappelijk bewijs over de meerwaarde, in combinatie met ervaringen opgedaan in de praktijk. Om tot dat bewijs te kunnen komen, zijn studies noodzakelijk. Studies worden principieel niet vergoed vanuit de Zorgverzekeringswet. Daarvoor zijn andere financieringen beschikbaar, zoals subsidies.

In het innovatieve en snel ontwikkelende speelveld van de moleculaire diagnostiek in het algemeen en WGS in het bijzonder leidt dit soms tot ingewikkelde situaties. Hoe meer en hoe breder WGS wordt ingezet in combinatie met een database waarin klinische gegevens van patiënten worden toegevoegd die regelmatig geanalyseerd worden, hoe sneller er een lerend systeem ontstaat. Waarin met steeds grotere effectiviteit en gerichtheid gebruik kan worden gemaakt van deze diagnostiek. Maar omdat een lerend systeem ook de kenmerken van een

studie in zich herbergt, is brede bekostiging van WGS vanuit de Zorgverzekeringswet op dit moment nog een probleem.

Voor patiënten waarvan de primaire tumor onbekend is, is een zogeheten 'facultatieve prestatie' opgezet voor de bekostiging van WGS vanuit de Zorgverzekeringswet (ZVW). Dat is een tijdelijke constructie die na 3 jaar en positieve evaluatie moet leiden tot structurele bekostiging vanuit de ZVW voor deze groep patiënten. Daarnaast zijn er 2 moties unaniem aangenomen door de Tweede Kamer om ook de bekostiging van de inzet van WGS bij uitbehandelde patiënten die nog in goede conditie verkeren te realiseren. Voor de brede inzet van WGS als onderdeel van een lerend systeem zullen verdere bekostigingsstappen gezet moeten worden.

De impact van implementatie van WGS in het zorgpad

Veranderingen in het huidige zorgpad zijn nodig om brede moleculaire diagnostiek met WGS te kunnen inzetten. Hieronder worden belangrijke veranderingen beschreven die vaak gezien worden als bezwaren voor het breed invoeren van WGS.

De inzet van WGS heeft grote impact op het zorgpad omdat biopten op een andere manier moeten worden opgeslagen voor verwerking

Voor het uitvoeren van WGS is een *fresh-frozen* biopt nodig. De pathologische labs werken momenteel grotendeels met *formaline-fixed paraffine embedded* (FFPE) biopten. Brede invoering van WGS betekent een nieuwe manier van werken waarop het zorgpad moet worden aangepast. Voor de CPCT02 studie is dit in de periode van 2016-2021 in 44 ziekenhuizen ingericht en werkt dit goed. Er is zeker impact op het zorgpad, maar hier is goed mee om te gaan. Dit is ook een van de bevindingen uit de WIDE-studie³⁸.

Het verwerken van FFPE-biopten zal overigens noodzakelijk blijven voor histologische en immunochemische bepalingen. Het is dus meer een kwestie van het specifiek verzamelen van een biopt voor moleculaire analyse (*fresh-frozen*) naast een biopt voor histologische analyse (FFPE). Dit is vergelijkbaar met bloed afnames, waarbij voor verschillende testen ook andere types bloedbuizen nodig zijn en er in parallel vaak meerdere buisjes worden afgenomen tijdens dezelfde procedure.

Daarnaast is deze *fresh-frozen* route ook nodig voor andere werkzaamheden/testen die in de pathologische labs worden uitgevoerd, zoals opslag in de biobank voor onderzoek en in het kader van vriescoupes bij spoedonderzoek.

Er is niet in alle gevallen geschikt tumorweefsel beschikbaar om WGS in te zetten

In de WIDE-studie is bij 1.000 patiënten WGS uitgevoerd. De resultaten hiervan zijn vergeleken met andere vormen van brede moleculaire diagnostiek, op kwaliteit van diagnostiek en inzetbaarheid in het zorgpad. Een van de uitkomsten is het percentage waarin WGS klinisch bruikbare resultaten oplevert. Dat is 70%. Dit percentage ligt bij andere vormen van brede moleculaire diagnostiek momenteel op 84%. Het verschil wordt veroorzaakt door de hoeveelheid tumorcellen die in het biopt aanwezig zijn. Voor WGS moet dit minimaal 20% zijn en voor andere vormen van brede moleculaire diagnostiek volstaat 10%. Voor 14% van patiënten is het dus nodig om een groot panel + Archer uit te voeren of de WGS-analyse 'dieper' uit te voeren. Dit laatste gaat gepaard met hogere kosten voor de test.

Het Nederlands Kanker Instituut (NKI)/Antoni van Leeuwenhoek (AvL) en Hartwig Medical Foundation werken momenteel samen om dit gat van 70 naar 84% te dichten en tevens oplossingen te vinden waarmee ook voor de resterende (100% - 84%) 16% van patiënten waarvoor zowel WGS als huidige brede moleculaire diagnostiek niet voldoet een vorm van moleculaire diagnostiek kan worden toegepast (op basis van tumor DNA in het bloed). Doelstelling daarbij is dat voor iedere patiënt automatisch zo compleet mogelijke diagnostiek wordt uitgevoerd, afhankelijk van de eigenschappen van het beschikbare patiëntmateriaal.

De impact van concentratie op de organisatie van zorg

Om in het Nederlandse zorgsysteem tot een kwalitatief goede en efficiënte inzet van complexe moleculaire diagnostiek voor oncologie te komen, is concentratie van de infrastructuur een vereiste. Het lijkt mogelijk te zijn om de complexe moleculaire diagnostiek voor alle patiënten (circa 25.000 per jaar) uit te voeren in een handvol laboratoria^{24,57}. Standaardisatie van WGS in enkele laboratoria, met grote volume tests op enkele locaties, maakt schaalvoordelen en kostenverlaging mogelijk. In Nederland is er al langer een trend gaande van schaalvergroting in de laboratoria voor ziekenhuizen. Denk aan PathologieDNA en LabPON. De concentratie van WGS op enkele locaties past in deze trend.

In oncologische expertisecentra zijn al *molecular tumor boards* opgezet. Hier wordt de 'technische' uitslag van de test besproken in een multidisciplinair overleg met pathologen en oncologen en een behandeladvies vormgegeven voor de behandelend arts (mogelijk in een ander ziekenhuis) en patiënt. Hiermee wordt de kans op *Postcode diagnostiek* en variërende behandeladviezen sterk verminderd. Het draagt ook bij aan het maken van eenduidige keuzes op basis van recente wetenschappelijke inzichten.

De beschikbare data kan ook gebruikt worden op beleidsniveau. Inzicht in de populatie van patiënten met kanker, hun indicaties en gebruikte behandelingen kan helpen om de budget impact van (nieuwe) medicatie goed in te schatten en prijsonderhandelingen scherper te voeren (de

data voor de controle arm voor het onderzoek is al beschikbaar).

Het continu verbeteren van de bedrijfsvoering op basis van een brede hoeveelheid beschikbare data is iets dat in veel bedrijfstakken vanzelfsprekend is en tot grote verbeterlagen op gebied van kwaliteit en kosten leidt. In de zorg is dit echter nog geen gemeengoed. Met de inzet van brede diagnostiek op basis van WGS in de oncologie, gekoppeld aan een centrale opslag van data, is er een uitgelezen mogelijkheid om een dergelijk systeem te realiseren.

De impact van implementatie van WGS in het zorgpad

Natuurlijk zijn er naast voordelen ook bezwaren tegen en belemmeringen bij de inzet van WGS. Deze bezwaren en belemmeringen moeten niet onderschat worden vanwege de impact op de logistieke processen van de pathologie afdelingen en benodigde kennis om de WGS-test uitslagen te interpreteren. Aan de ander kant heeft de moleculaire diagnostiek met WGS zijn weg al gevonden in een groeiend aantal centra waaronder het NKI/AvL sinds 2021 en het Erasmus MC (EMC) sinds 2019. Wij denken ook dat de bezwaren en belemmeringen niet opwegen tegen de positieve impact die de inzet van WGS kan hebben voor het Nederlandse zorgsysteem. Hieronder lichten we de meest voorkomende bezwaren toe.

De inzet van WGS is met een kanon op een mug schieten

De term brede *moleculaire diagnostiek* zegt het al. Er wordt met WGS breed naar het genoom gekeken. Voor sommige indicaties is dat op dit moment niet nodig. Daar zijn afzonderlijke testen momenteel (nog) goedkoper. We pleiten er ook voor om in die indicaties WGS ook nog niet in te zetten.

Echter, brede moleculaire diagnostiek is in meerdere indicaties al wel gewenst. Hier zijn al veel targets waar behandelingen zich op kunnen richten. We hebben *personalized-diagnostics* nodig om onze *personalized-medicine* te ondersteunen zodat we de goede keuzes kunnen maken.

De kosten van WGS gaan niet (zo snel) dalen als voorspeld

De aanname in ons scenario is gebaseerd op de kostendaling in het uitvoeren van WGS tussen 2015 en 2021 van €6.676 naar 2.500 – *Simons et al, 2021*⁵⁸. Dat is bijna €600 per jaar. In ons scenario houden we rekening met een daling van de kosten van reagentia die begint met €300 per jaar, en later afvlakt. Dit is de helft van wat er in voorgaande jaren is laten zien, en daarmee een relatief conservatieve schatting. Daarnaast heeft Illumina eind september 2022 een wijziging in de prijsstructuur aangekondigd²³. Hiermee dalen de reagentia kosten per WGS-test van €1.762 in 2022 naar €1.000 vanaf Q3 2023. Dit bevestigt onze aanname van de kostendaling.

De opbrengst van identificatie van non-responders zien we niet terug, deze krijgen gewoon een andere behandeling

Patiënten met kanker hebben in Nederland gelukkig toegang tot innovatieve geneesmiddelen om hun ziekte te kunnen bestrijden. Dit verbetert de kwaliteit van leven van deze patiënten en verlengt hun leven. Deze medicatie vraagt wel wat van de patiënten, omdat er vaak bijwerkingen zijn. Daarnaast is deze medicatie vaak duur.

Een van de slechtste keuzes om te maken, is om de patiënt te behandelen met een duur en toxisch middel waarvan we *bij voorbaat* al kunnen weten dat het geen verlenging van het leven of verbetering van kwaliteit van leven gaat brengen. Dit is verspilling op alle vlakken.

Laten we daarom doelmatige keuzes maken. En daar is veel potentieel voor zoals we in de analyse laten zien.

Als de tumor evolueert is er een nieuwe ronde moleculaire diagnostiek nodig

In augustus 2021 heeft Van de Haar *et al.* een studie gepubliceerd naar de tumor evolutie en het ontstaan van nieuwe therapeutische targets⁵⁹. In deze studie zijn 231 patiënten met uitgezaaide solide tumoren onderzocht. Bij een tweede ronde van moleculaire diagnostiek

met WGS op de metastases werden in 91% van de patiënten geen nieuwe biomarkers voor behandeling (in klinisch studie verband) ontdekt. In ruim 80% van de patiënten werden ook geen nieuwe behandel targets voor *small molecule therapy* of hormoon therapie gevonden. Dit laat zien dat in een groot deel van de patiënten een tweede ronde moleculaire diagnostiek op de metastase geen nieuwe inzichten geeft ten opzichte van de eerste ronde moleculaire diagnostiek op de primaire tumor.

We willen nu niet investeren in technologie waarvoor de resultaten alleen voor onderzoek worden gebruikt

De inzet van WGS maakt het mogelijk om de juiste behandeloptie te kiezen voor een unieke patiënt. Het besef dat elke patiënt, en dus elke kanker, een uniek profiel heeft wordt steeds groter. Dit vraagt ook om goede keuzes in behandeling op basis van complete informatie. Een WGS-analyse van het genoom kan deze informatie ondersteunen en daarmee de behandelingen in de huidige klinische praktijk verbeteren. Daarnaast geeft de WGS-uitslag ook aan of er patiënten in aanmerking komen voor inclusie in klinische studies. Dat is echter niet het hoofddoel.

Inzet van WGS vraagt grote investeringen en deze zijn niet meegenomen

In de prijsbepaling van WGS zit ook een component die de afschrijvingen op de apparatuur bevat. Hierbij is het wel belangrijk om te realiseren dat schaalvergroting helpt om investeringen in apparatuur maximaal te benutten. Daarom pleiten wij ook voor een concentratie van complexe diagnostiek met WGS.

De benodigde centralisatie of concentratie is in de praktijk niet te realiseren

Concentratie is al vele jaren een trend binnen ziekenhuislaboratoria. Schaalvergroting van complexe diagnostiek maakt zorg dichtbij nog steeds mogelijk. Een andere trend in de

zorg is het vormen van expertisecentra. Met toenemende complexiteit van ziekten en behandeling is er concentratie van experts in enkele centra.

De brede inzet van WGS past in deze trend. Concentratie van complexe zorg op enkele locaties zorgt voor kwaliteit en efficiëntie. Deze concentratie heeft geen grote impact op de doorlooptijd van de uitslag van de WGS-test, deze kan (zo blijkt uit de WIDE-studie) binnen 11 werkdagen worden uitgevoerd, wat vaak nog sneller is dan de huidige brede diagnostiek in diverse centra⁶⁰.

Het koppelen van brede moleculaire diagnostiek met WGS aan regionale expertisecentra voor medische oncologie zorgt er voor dat kwalitatief hoogstaande en efficiënte diagnostiek wordt gebruikt voor behandeladviezen door medische experts.

SLOTWOORD

In deze whitepaper zijn de resultaten van een bedrijfseconomische analyse zichtbaar gemaakt van de inzet van de WGS technologie in de moleculaire diagnostiek. Conclusie is dat deze technologie door dalende kosten voor steeds meer indicaties geschikt wordt. Zoals een bevlogen patholoog mij enthousiast vertelde “Een WGS-test is een prachtig instrument voor de gereedschapskist van pathologie”. De inzet van WGS biedt ten opzichte van andere instrumenten nog wat extra, omdat het alle kenmerken van de tumor in één keer in kaart brengt. Daarmee vangt het ook informatie over een verhoogde kans op

bijwerkingen voor bepaalde medicijnen en biedt het ook toegang tot data (indien gewenst) die inzicht geeft over mogelijke erfelijke aanleg voor kanker.

In een wetenschappelijk artikel waar verschillende moleculaire testen werden vergeleken kreeg de WGS-test het predicaat “One test to beat ‘m all”. De uitslag van de WGS-test bevat echter slechts een deel van de diagnostiek. Het is en blijft essentieel deze uitslag samen te voegen met de andere uitslagen van histologie, beeldvorming (scan), voorbehandeling en dergelijke om te

komen tot een complete diagnose. Bespreking van alle uitslagen in de *molecular tumor board* completeert de integrale benadering van de patiënt.

Naast de uitgebreidheid en veelzijdigheid van de WGS-test voor de patiënt van vandaag biedt de WGS-data een unieke bron van kennis voor het onderkennen van *non-responders*. Deze data helpt om voorafgaande aan de behandeling te onderkennen of een bepaald medicijn wel of niet gaat werken. Of een grote of een heel kleine kans heeft op werking. Daarmee neemt de kans om overbehandeling terug te dringen toe en kunnen

patiënten nare bijwerkingen van niet werkende medicijnen worden bespaard. Tot slot biedt het beter stratificeren van patiëntgroepen voor behandeling ook houvast om de toenemende kosten van dure kanker medicijnen (€1,5 miljard) te beteugelen.

Al met al genoeg reden om deze technologie te omarmen en breed in te zetten in de Nederlandse gezondheidszorg.

Hans van Snellenberg, Directeur Hartwig Medical Foundation

LIJST VAN AFKORTINGEN

5-FU	5-fluorouracil
AvL	Antoni van Leeuwenhoek
CRC	Colorectaal carcinoom
DPD	dihydropyrimidine dehydrogenase
EMC	Erasmus Medisch Centrum
FFPE	<i>formaline-fixed paraffine embedded</i>
GIST	Gastro-intestinale stromale tumor
HRD	homologe recombinatie deficiëntie
HTA	Health Technology Assessment
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
MDO	multidisciplinair overleg
MSI	microsatellite instability
NKI	Nederlands Kanker Instituut
NKR	Nationale Kanker Registratie
NSCLC	Non-small Cell Lung Carcinoma / niet-kleincellig longcarcinoom
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
PATH	Predictieve Analyse voor Therapie (RadboudUMC)
PTO	Primaire Tumor Onbekend
SONCOS	Stichting Oncologische Samenwerking
TMB	tumor mutational burden
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WGS	Whole Genome Sequencing
WRR	Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid
ZIN	Zorginstituut Nederland
ZVW	Zorgverzekeringswet

ONDERZOEKSVERANTWOORDING, BETROKKENEN EN GEÏNTERVIEWDEN

Dit onderzoek is uitgevoerd door Vintura in opdracht van Hartwig Medical Foundation. De afdelingen klinische pathologie en medische oncologie van ziekenhuis A en ziekenhuis B hebben een inhoudelijke bijdrage geleverd door het beschikbaar stellen van kennis en relevante data en inzichten. Ziekenhuis A en ziekenhuis B zijn beide vooraanstaande oncologische behandelcentra in Nederland.

De analyses en uitkomsten in dit onderzoek zijn gebaseerd op data van de genoemde ziekenhuizen en verder onderbouwd met wetenschappelijke publicaties, publieke data en expert opinion. Waar er aannames gedaan zijn, is dit aangegeven.

Voor dit onderzoek zijn 19 mensen betrokken, zowel met interviews als met een bijdrage aan dit document. De inzichten uit de interviews zijn gebruikt om de analyses goed uit te voeren en in de juiste context te plaatsen. Deze interviews zijn gedaan met diverse stakeholders uit ziekenhuis A en ziekenhuis B (medisch manager, medisch oncoloog, patholoog, hoofd laboratorium, klinisch moleculair bioloog), als mede Zorginstituut Nederland, zorgverzekeraars en patiëntvertegenwoordigers.

REFERENTIES

1. <https://www.wrr.nl/adviesprojecten/houdbare-zorg>
2. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2022/09/16/integraal-zorgakkoord-samen-werken-aan-gezonde-zorg>
3. <https://iknl.nl/kanker-in-2032>
4. Nelson, et al. Cancer Whole-Genome Sequencing: The Quest for Comprehensive Genomic Profiling in Routine Oncology Care. *J Mol Diagn.* 2021 Jul;23(7):784-787.
5. <https://www.oncomine.com/assays>
6. <https://www.dlongwood.com/en/products/archer-fusionplex-oncology-research/>
7. van der Wijngaart, et al. Patients with Biallelic BRCA1/2 Inactivation Respond to Olaparib Treatment Across Histologie Tumor Types. *Clin Cancer Res.* 2021 Nov 15;27(22):6106-6114.
8. Parafasering van Gelderblom, et al. in de reactie Motie Den Haan, 31-03-2022
9. <https://www.radboudumc.nl/afdelingen/pathologie/path>
10. Gelderblom en leden adviesgroep ZIN, Reactie Motie Den Haan, dd. 31-03-2022
11. Steeghs EMP, Gelderblom H, Ho VKY, Voorham QJM, Willems SM, Grünberg K, et al. Nationwide evaluation of mutation-tailored treatment of gastrointestinal stromal tumors in daily clinical practice. *Gastric Cancer.* 2021 Sep;24(5):990-1002.
12. Steeghs, et al. Nationwide evaluation of mutation-tailored anti-EGFR therapy selection in patients with colorectal cancer in daily clinical practice. *J Clin Pathol.* 2021 Oct 21;jcclinpath-2021-207865.
13. Koopman, et al. A Nationwide Study on the Impact of Routine Testing for EGFR Mutations in Advanced NSCLC Reveals Distinct Survival Patterns Based on EGFR Mutation Subclasses. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 20;13(14):3641.
14. <https://oncologienetwerken.nl/projecten/passend-behandelplan/blauwdruk-optimaal-mdo>
15. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/optimizing-oncology-care-through-biomarker-adoption>
16. Karas et al. All You Need to Know About UGT1A1 Genetic Testing for Patients Treated With Irinotecan: A Practitioner-Friendly Guide. *JCO Oncol Pract.* 2022 Apr;18(4):270-277.
17. <https://www.cancerresearch.org/en-us/scientists/immuno-oncology-landscape>
18. <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/nieuws/publicatie-scan-december-2021>
19. <https://www.vereniginginnovatievegeneesmiddelen.nl/actueel/nieuwe-horizonscan>
20. <https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2021/09/27/larotrectinib-en-entrectinib-voorlopig-vergoed-uit-basispakket>
21. <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/adviezen/2021/04/13/moleculaire-diagnostiek-in-de-oncologie>
22. <https://www.genengnews.com/news/illumina-ceo-says-100-genome-still-under-development/>
23. <https://www.genomeweb.com/sequencing/illumina-strikes-back-new-novaseq-x-series-sequencers-push-boundaries-throughput-cost>
24. <https://iknl.nl/getmedia/6ddb80c4-254f-4763-943f-1a50f5321b83/uitgezaaide-kanker-in-beeld-rapport.pdf>
25. IKNL data: https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie_id=526&fs%7Ctumor_id=1&fs%7Cregio_id=550&fs%7Cperiode_id=564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C573%2C574%2C575%2C576%2C577%2C578%2C579%2C580%2C581%2C582%2C583%2C584%2C585%2C586%2C587%2C588%2C
26. Mateo, et al. Delivering precision oncology to patients with cancer. *Nature* 2022 Apr; 28:658–665
27. <https://www.precisiononcologynews.com/molecular-diagnostics/msk-starts-offering-pediatric-cancer-patients-whole-genome-transcriptome#.Yo4vinZByUk>
28. Lijst van targets die momenteel in ontwikkeling is door de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
29. <https://www.kanker.nl/algemene-onderwerpen/cijfers-over-kanker/bekijk-de-cijfers/cijfers-van-de-verschillende-kankersoorten>
30. Pasmans, et al. Micro-costing diagnostics in oncology: from single-gene testing to whole-genome sequencing. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2021 Jun;21(3):413-414. doi:10.1080/14737167.2021.1917385. Epub 2021 May 6.
31. Uitleg van deze analyse staat op pagina [45](#), [47](#) en [49](#)
32. Wolf, et al. Cost-Effectiveness of Parallel Versus Sequential Testing of Genetic Aberrations for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer in the Netherlands. *JCO Precis Oncol.* 2022 Jul;6:e2200201
33. Malki, et al. Drug–drug–gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J.* 2020 Jun;20(3):355-366.
34. Hulshof, et al. UGT1A1 genotype-guided dosing of irinotecan: A prospective safety and cost analysis in poor metaboliser patients. *Eur J Cancer.* 2022 Feb;162:148-157.
35. <https://nos.nl/artikel/2412910-nederlands-onderzoek-maakt-chemotherapie-veiliger-we-kunnen-erg-veel-leed-weg-nemen>
36. Dolat, et al. Association of 5-FU Therapeutic Drug Monitoring to DPD Phenotype Assessment May Reduce 5-FU Under-Exposure. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Nov 23;13(11):416.
37. Gemiddelde van 10 diagnostische tests (data uit de analyse voor kosten getrapte diagnostiek)
38. <https://publicaties.zonmw.nl/techniek-om-snel-het-juiste-antikanker-medicijn-te-kiezen-onderzocht-in-de-praktijk/>
39. Op basis van aantal 3.466 declaraties in 2021 van Diagnose 02- Neoplasmata binnen zorgproduct 972800066, op geschat 120.000 totaal kankerdiagnoses in 2021 (2,8%); <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/972800066?>
40. Zorgproduct 'Erfelijkheidsonderzoek Complex (Totaal) | Klinische Genetica <https://zorgproducten.nza.nl/ZorgproductViewer.aspx?psld=15&zpld=86142>; verkoopprijs via OpenDisData voor dit zorgproduct
41. Koster, et al. 2022 ESMO poster #1673P - Exploring different strategies to incorporate germline analysis in tumor Whole Genome Sequencing (not public yet)
42. Van der Haar, et al. Comprehensive genomic profiling to guide immunotherapy in lung cancer under revision

43. <https://www.nvmo.org/bom/pembrolizumab-met-chemotherapie-als-eerstelijns-behandeling-voor-gemetasteerd-plaveiselcelcarcinoom-van-de-long/>
44. Reck, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* . 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
45. Brahmer, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
46. Herbst, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550.
47. Prijs vastgesteld lijstprijs (Bron: Pakketadvies ZIN voor beide middelen) met aftrek van gemiddelde bedongen korting na sluis-onderhandeling (45%, bron: kamerbrief 'Voortgangsbrieff Financiële Onderhandelingen')
48. https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_305909_22/1/
49. <https://www.vektis.nl/intelligence/publicaties/factsheet-dure-geneesmiddelen>
50. Samsom, et al. Study protocol: Whole genome sequencing Implementation in standard Diagnostics for Every cancer patient (WIDE). *BMC Med Genomics* (2020) 13:169.
51. Schipper, et al. Clinical Impact of Prospective Whole Genome Sequencing in Sarcoma Patients. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 16;14(2):436.
52. Schatting op basis van gesprekken met pathologische laboratoria. Tijdsbesteding voor het valideren en aanpassen van moleculaire diagnostische testen zoals panels
53. <https://www.palga.nl/openbare-databank.html>
54. https://www.vintura.com/wp-content/uploads/2020/08/White-paper-every-day-counts-improving-time-to-patient-access-to-innovative-oncology-therapies-in-europe_from-EFPIA_and_Vintura.pdf
55. <https://iknl.nl/kankersoorten/primaire-tumor-onbekend/onderzoek>
56. <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/uitvoeringstraject-moleculaire-diagnostiek>
57. <https://www.icthealth.nl/nieuws/keuze-voor-juiste-kanker-medicijn-met-wgs-diagnostiek/>
58. Simons, et al. Early technology assessment of using whole genome sequencing in personalized oncology, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021 Jun;21(3):343-351.
59. Van de Haar, et al. Limited evolution of the actionable metastatic cancer genome under therapeutic pressure. *Nat Med* 2021 Sep;27(9):1553-1563.
60. Samsom, et al. Feasibility of whole-genome sequencing-based tumor diagnostics in routine pathology practice. *J Pathol*. 2022 Oct;258(2):179-188.



Hartwig Medical Foundation is een Nederlandse stichting zonder winstoogmerk en heeft als doel om de zorg voor patiënten met kanker te verbeteren en eraan bij te dragen dat iedere patiënt met kanker de behandeling krijgt die het beste bij haar of hem past. Zij doet dit door het bevorderen van onderzoek naar kanker en het uitvoeren van complete DNA-analyses bij patiënten met kanker.

Ieder jaar krijgen 120.000 mensen in Nederland de diagnose kanker. Per jaar overlijden 45.000 mensen aan de ziekte. Kanker is een individuele ziekte; het ontstaat door fouten in het DNA. Er zijn geen twee patiënten die dezelfde tumor hebben. Behandelingen op maat worden steeds belangrijker voor goede kankerzorg.

Hartwig Medical Foundation draagt eraan bij dat:

- Oncologen en pathologen steeds betere diagnostische gereedschappen in handen krijgen om patiënten beter te diagnosticeren en behandelen. Ondermeer met behulp van een patiëntrapport dat begrijpelijk is, bijdraagt aan samen beslissen en dat naast standaardbehandeling ook off-label opties en lopende trials in kaart brengt
- Patiënten met uitgezaaide kanker vandaag toegang hebben tot de meest uitgebreide moleculaire diagnostiek en behandelopties
- Het zorgstelsel de informatie krijgt om nieuwe medicijnen sneller op hun effectiviteit te kunnen beoordelen met behulp van de complete DNA-analyse en klinische data uit een landelijke DNA-database
- Onderzoekers de genetische en klinische data krijgen om fundamenteel, translationeel en klinisch onderzoek te versnellen, door hen toegang te verschaffen tot een nationale landelijke DNA-database, aangevuld met klinische gegevens en andere gekoppelde relevante gegevens uit andere landelijke databases zoals de NKR van IKNL, DICA en PALGA.



Enkele cijfers (november 2022):

- Hartwig Medical Foundation bestaat **7** jaar en heeft **32** medewerkers
- De [Hartwig Medical Database](#) bevat genetische en behandeldata van meer dan **5.500** patiënten
- Meer dan **250** onderzoeksgroepen uit **meer dan 20** landen hebben met de data gewerkt of werken er nog mee
- Meer dan **50** onderzoeksgroepen hebben op basis van deze data hun resultaten gepubliceerd in wereldwijd toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften
- **44** Nederlandse ziekenhuizen hebben gebruik gemaakt van de complete DNA-test in studieverband
- Meer dan **10** ziekenhuizen gebruiken de complete DNA-test voor hun standaard diagnostiek, dit aantal groeit.

Bezoek de [website](#), of kijk op [LinkedIn](#) en [Twitter](#) voor het laatste nieuws over de verbetering van de zorg voor patiënten met kanker.



SAMEN CREËREN WE BETEKENISVOLLE IMPACT IN DE ZORG.

Vintura is een internationaal team van gepassioneerde consultants met een gezamenlijke ambitie: impact maken in de zorg en life sciences.

Vintura ondersteunt wereldwijde life sciences-bedrijven, ziekenhuizen en zorgverzekeraars bij het op de markt brengen van innovatieve medicijnen, het verbeteren van de zorgverlening en het optimaliseren van zorgsystemen. Onze bedrijfsvisie is gebaseerd op de *Value-Based Healthcare* (VBHC)-principes: een raamwerk voor het herstructureren van zorgsystemen om waarde te creëren voor patiënten - via een proces van continu leren en verbeteren.

Dat doen we vanuit onze kernwaarden:

- Ambitieuw en moedig zijn in het vinden van de beste oplossingen
- Empathisch en oprecht zijn om maximale acceptatie en betrokkenheid te creëren.

Onze jarenlange aanwezigheid en ervaring in de internationale markt stelt ons in staat om onze wereldwijde klanten te ondersteunen en te begrijpen en zo nieuwe inzichten te creëren om tot oplossingen te komen die een echte impact hebben. Ze zijn praktisch, effectief en zinvol.