

Welkom

Webinar moleculaire diagnostiek

Natalja Leeuwis-Fedorovich – Deventer Ziekenhuis

Ilse Dieren – LabPON

Jose van der Starre – Gaal – Isala

Robert van der Geize – LabPON



Deze webinar wordt opgenomen

isala

 **LABPON**
Laboratorium Pathologie Oost-Nederland

Deventer
ziekenhuis

Kenniscentrum Pathologie

Natalja Leeuwis-Fedorovich

Deventer Ziekenhuis



isala

 **LABPON**
Laboratorium Pathologie Oost-Nederland

Deventer
ziekenhuis



Kenniscentrum
Pathologie



Deventer
ziekenhuis

isala



www.kenniscentrumpathologie.nl

Kennis delen en Innoveren



LabPON *samenwerkingspartners*

Isala

- Isala Zwolle en Meppel
- SJD Harderwijk en Lelystad



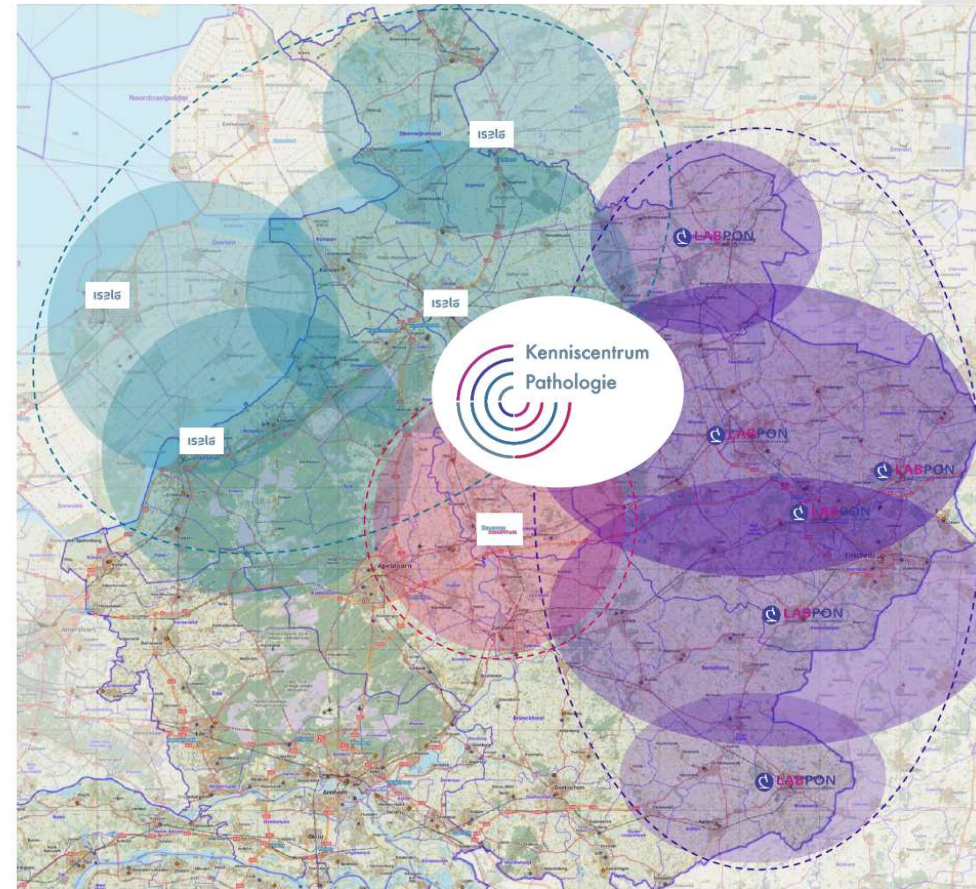
LabPON

- SXB Hardenberg
- ZGT Almelo en Hengelo
- MST Enschede en Oldenzaal
- SKB Winterswijk



Deventer ziekenhuis

- Deventer



samenwerkingspartners - universiteiten, ziekenhuizen, bedrijfsleven

Visie

- Ondersteunen pathologie diagnostiek patiënten in de regio
- Samenwerking ipv concurrentie
- Subspecialisatie op laag volume hoog complexe zorg
- Procesoptimalisatie
- Innovatieprojecten
- Personeel (arbeidsmarkt en scholing)



Centrum voor moleculaire diagnostiek



- Breed pakket aan complexe moleculaire onderzoeken met korte doorlooptijden
- Meerdere NGS machines, FISH, (q)PCR en fragmentanalyses
- Samenwerking met UMCU en UMCG

Webinar moleculaire diagnostiek



Deze webinar wordt opgenomen

isala

 **LABPON**
Laboratorium Pathologie Oost-Nederland

Deventer
ziekenhuis

Kwaliteitsstandaard moleculaire diagnostiek

Ilse Diederens, patholoog

LabPON



isala

 **LABPON**
Laboratorium Pathologie Oost-Nederland

Deventer
ziekenhuis

Aanleiding

- Begin 2020 kamervragen moleculaire Diagnostiek pathologie
- April 2021 advies Moleculaire diagnostiek in de oncologie uit ZIN
- Passende zorg vanuit IZA
 - Vraagt om pakketbeheer
- Zorg moet voldoen aan 'stand van wetenschap en praktijk'
- ZIN in opdracht van VWS → raamwerk waarin verschillende partijen een rol hebben om landelijk duidelijkheid te geven over de effectiviteit en plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek binnen de precisie-oncologie.

Aanleiding

- 3 deelprojecten ZiN
 - DP1: Effectiviteit en plaatsbepaling
 - DP2: Organisatie moleculaire zorg
 - DP3: Bekostiging
- Rol NVVP: in DP2 ontwikkeling kwaliteitsstandaard moleculaire diagnostiek en actieplan voor implementatie.

Resultaat

- DP₁:
 - Lijsten minimale klinisch noodzakelijke targets
 - Vervolg door CieKNT
- DP₂:
 - Kwaliteitsstandaard moleculaire diagnostiek
 - 28 November 2023 register van het Zorginstituut.
- DP₃:
 - 1 januari 2023 → MD pathologie als add-on
 - MD₁ – MD₅
 - Verzoek voor MD₆ bij NZa voor WGS.

Werkgroep kwaliteitsstandaard

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

Kwaliteitsstandaard

- Pathologie afdeling/ instelling:
 - ISO 15189 accreditatie voor de uitvoering van moleculaire diagnostiek
 - Deelname aan Kwaliteit rondzendingen
 - Beschikbaarheid KMBP'er
 - Gezamenlijk bepalen van testen, CieBOD
 - Borg de beschikbaarheid van alle noodzakelijke moleculaire bepalingen binnen het regionetwerk
 - Geef de eerste uitslag van moleculaire diagnostiek binnen 10 werkdagen door bij minimaal 80% van de uitgevoerde tests.
 - Borg de aanwezigheid van bio-informatische expertise

Kwaliteitsstandaard

- Samenwerking in het ziekenhuis
 - Handel conform de richtlijn Informatie en informed consent moleculaire tumordiagnostiek.
 - Leg afspraken tussen behandelaars en pathologie afdeling/ instelling laboratorium vast over het inzetten van tests in gedefinieerde situaties.
 - Bespreek ook de moleculaire bevindingen per patiëntencasus in het MDO en escaleer richting MTB indien noodzakelijk
 - Jaarlijkse projectie opstellen van aanpassingen in MD t.b.v. zorginkoop, inclusief afspraken maken met betrekking tot reflexmatig testen

Kwaliteitsstandaard

- Regionale samenwerking
 - Zorg voor samenwerkingsovereenkomsten in de regio
 - Zorg voor aansluiting bij MTB's (of richt op) en MDO's, voor alle tumortypen waar in het netwerk behandeling voor wordt gegeven.

kwaliteitsstandaard

- Nulmeting onder pathologie afdelingen/ instellingen gehouden
 - 2024 implementatie
- 2 jaar monitoring vanuit ZIN
- Zelflerend zorgsysteem noodzakelijk

Kwaliteitsstandaard

- Add-on in ziekenhuizen
 - Afspraken inkoop ziekenhuizen – zorgverzekeraars
 - MD categorie volgens NZa
 - CieBAG mag aanvullende criteria adviseren aan ZN

Reactie

Kenniscentrum

Kwaliteitstandaard MD

- Samenwerking Isala, LabPON en DZ binnen het kenniscentrum pathologie
- Uniformering MD Platforms en panels
- Samenwerking m.b.t. validaties en uitwisseling van kennis
- Waar nodig lateralisering MD
- Samenwerking KMBP's LabPON/Isala
- DVO's (Isala, LabPON, DZ)
- SLA met UMC's

Webinar moleculaire diagnostiek



Deze webinar wordt opgenomen

isala

 **LABPON**
Laboratorium Pathologie Oost-Nederland

Deventer
ziekenhuis

LKMNT

Jose van der Starre - Gaal



isala

 **LABPON**
Laboratorium Pathologie Oost-Nederland

Deventer
ziekenhuis

LKMNT

Lijst klinisch minimaal noodzakelijke targets

- ook wel KNT-lijsten
- Voor de KNT-lijsten is per tumortype een overzicht gemaakt van targets met consequenties voor de behandeling.

Wie wat waar

- Onder regie van Zorginstituut Nederland (ZiNL)
- gemandateerde leden van de NVMO, NVALT, NVVP en VKGL lijsten met Klinisch Noodzakelijke Targets (KNT) opgesteld.
- Deze lijsten zijn afgestemd met vertegenwoordigers van de CieBAG en de NFK.

- Doel:
 - bekendheid van de noodzakelijk te testen targets onder behandelaren én pathologen te vergroten.
 - Tevens dienen de lijsten als basis voor snelle actualisatie in een zeer dynamisch veld.

Status

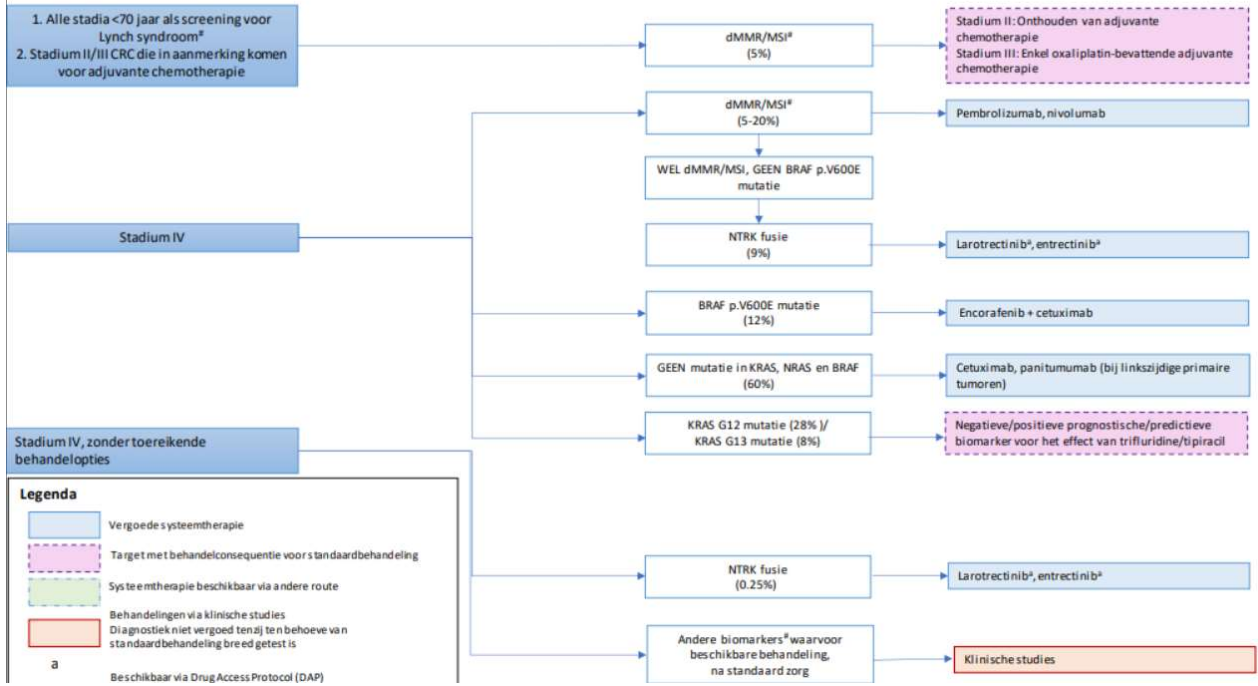
- Ten aanzien van de behandelingen zijn de landelijke richtlijnen leidend.
- Ten aanzien van de moleculaire diagnostiek zijn de KNT-lijsten een aanvulling op de richtlijnen
- Het zijn dynamische lijsten die snel kunnen worden aangepast bij veranderingen in het verzekerde pakket

NVMO toelichting KNT-lijst

- De KNT-lijsten zijn van toepassing voor patiënten die in aanmerking komen voor behandeling en ook behandeld willen worden
- Wanneer de behandelaar een indicatie stelt voor therapie waarvoor moleculaire diagnostiek verricht moet worden, dient een route hiervoor te zijn ingeregeld conform de 'Kwaliteitsstandaard Organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek in de oncologie'.

Voorbeeld

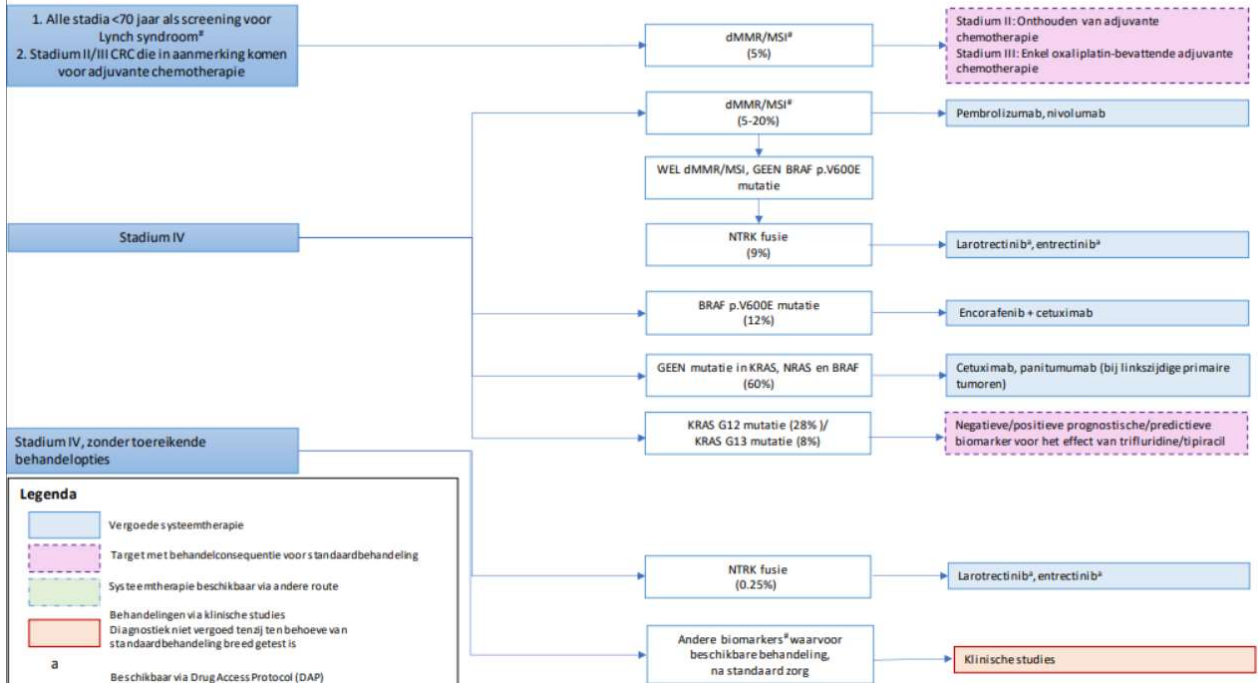
Colorectaal carcinoom (CRC)



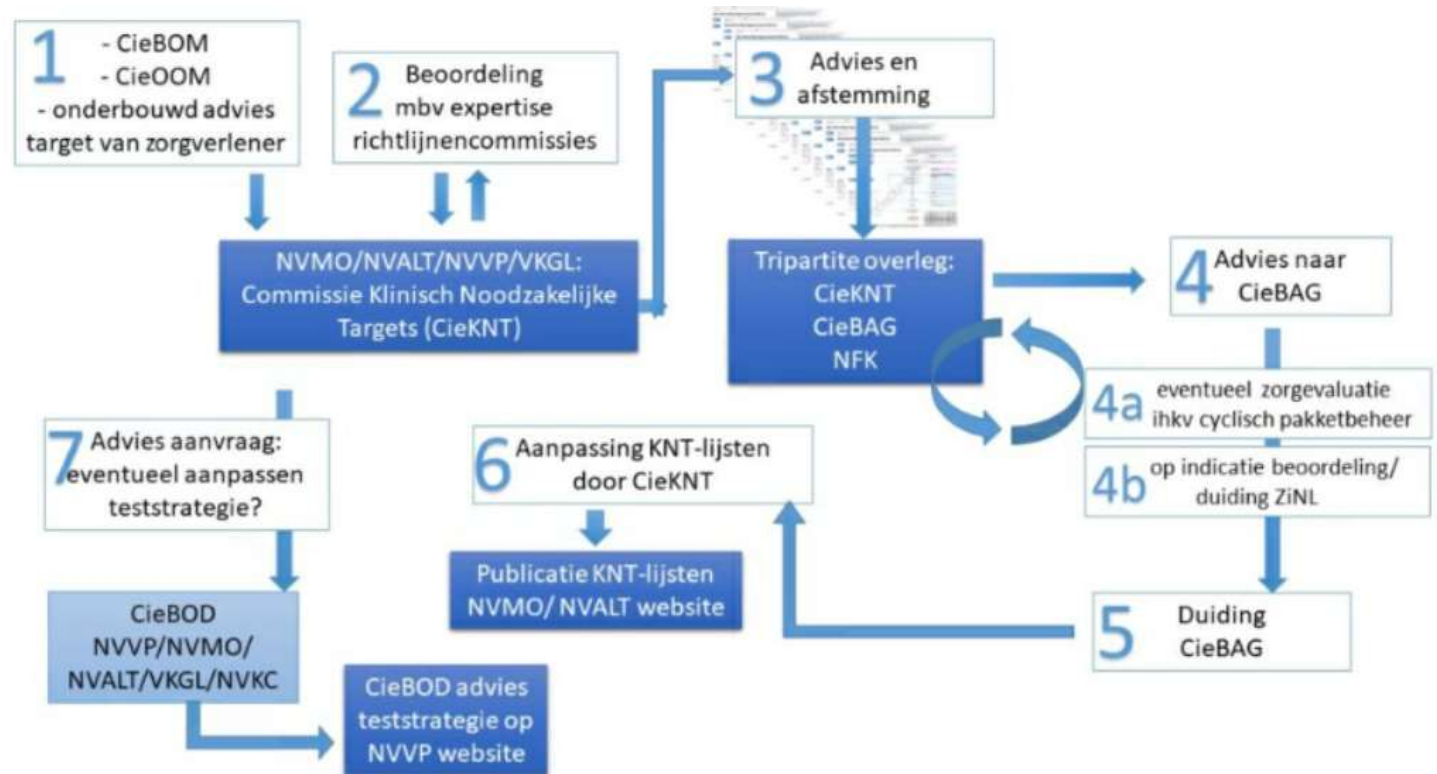
- Blauw geeft vergoede systemische behandelingen met bijbehorende targets weer.
- Paars geeft een behandelconsequentie ten gevolge van het target weer, waarbij de behandeling en/of de moleculaire test die hiervoor nodig is, vergoed is.
- Groen geeft systemische behandelingen en bijbehorende targets weer die via een andere route in Nederland beschikbaar zijn.
- Oranje beschrijft behandeling in klinische studies.

Voorbeeld

Colorectaal carcinoom (CRC)



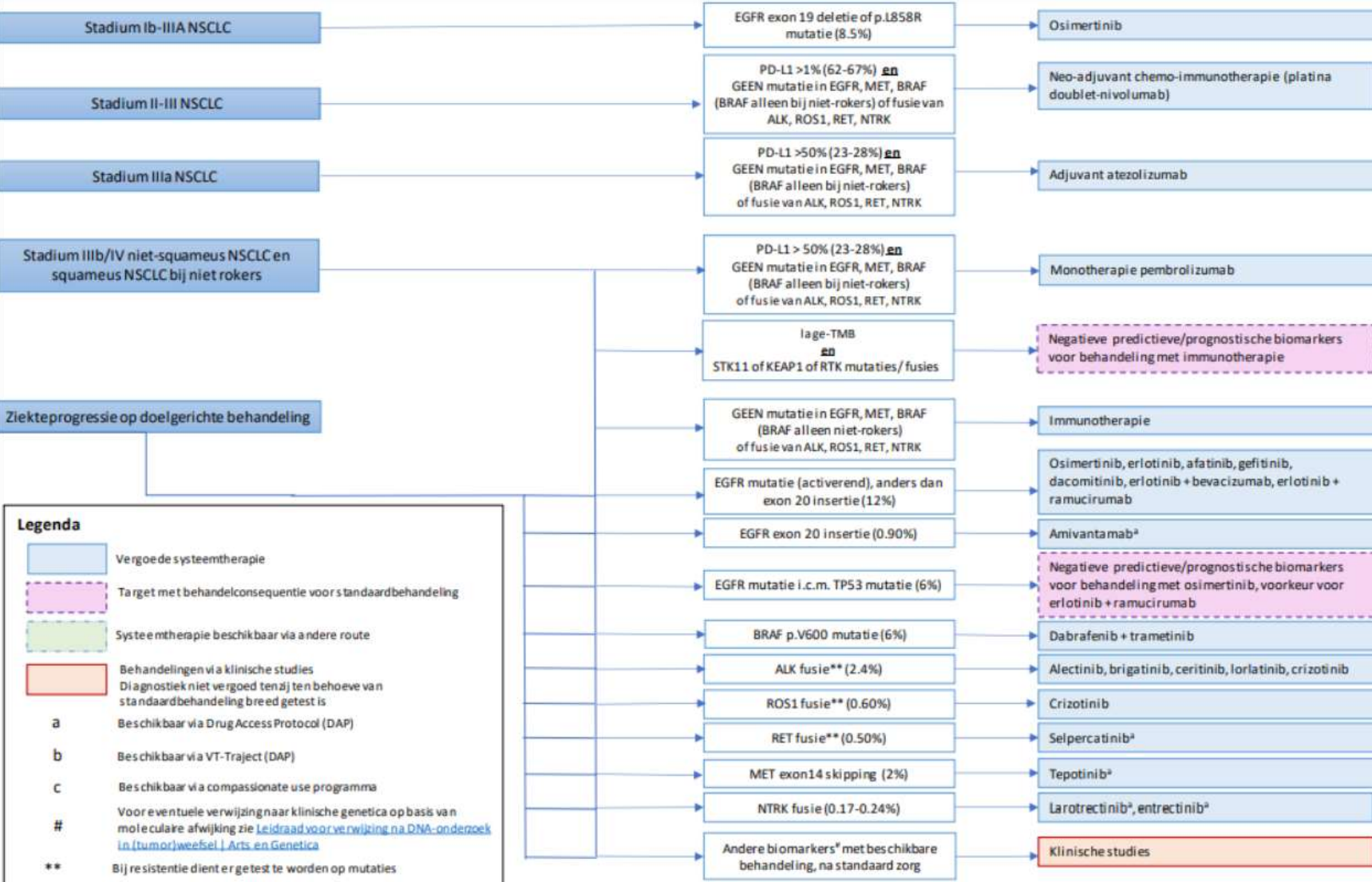
Routing aanpassen KNT-lijst



NVMO NVALT

- Cervixcarcinoom
- Cholangiocarcinoom
- Colorectaal carcinoom
- Endometriumcarcinoom
- Mammacarcinoom
- Melanoom
- Niercelcarcinoom
- NSCLC
- Ovariumcarcinoom
- Pancreascarcinoom
- Schildkliercarcinoom
- Urotheelcelcarcinoom
- NSCLC

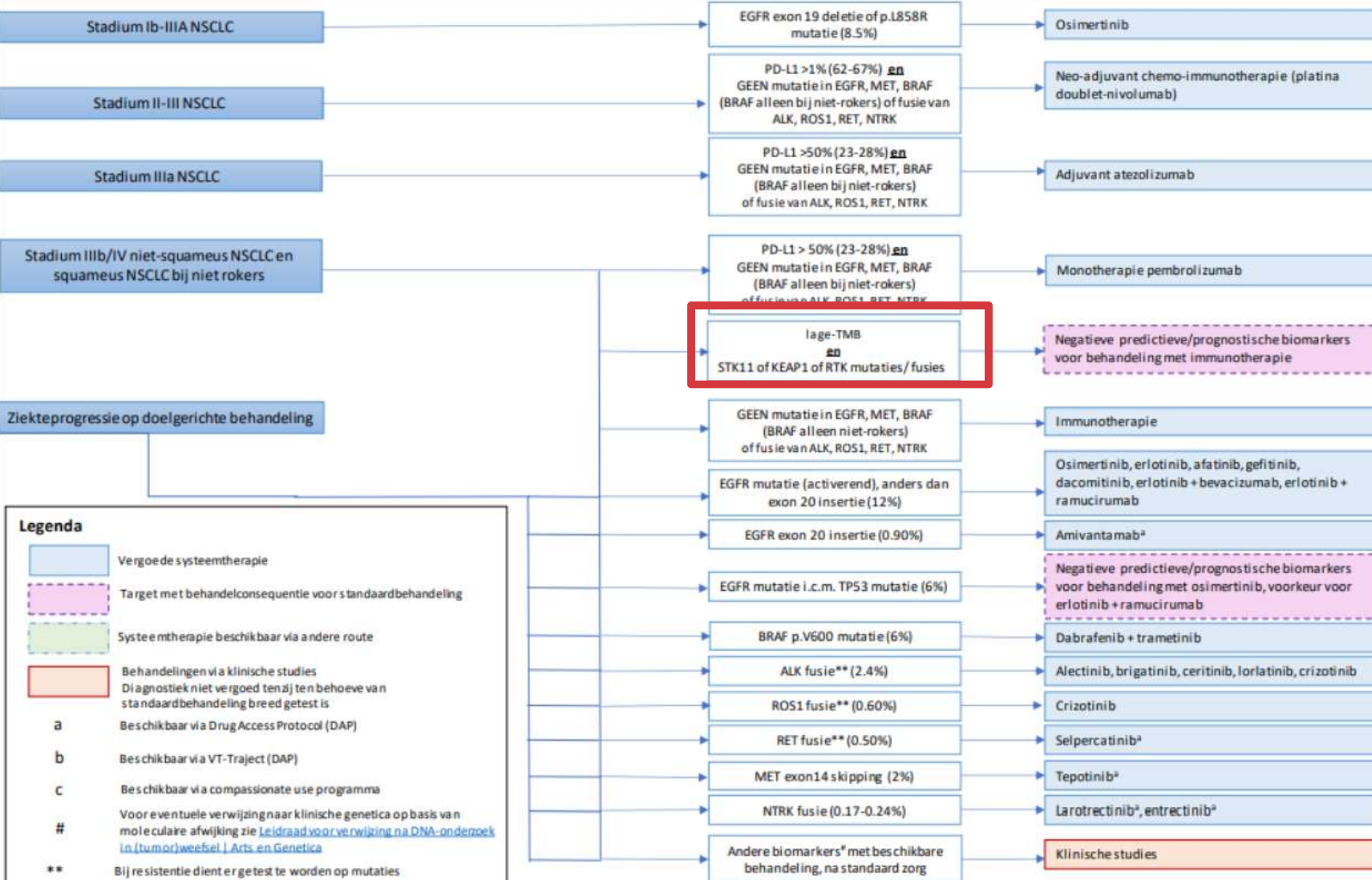
NSCLC



Legenda

- Vergoede systeemtherapie
- Target met behandelconsequentie voor standaardbehandeling
- Systeemtherapie beschikbaar via andere route
- Behandelingen via klinische studies
Diagnostiek niet vergoed tenzij ten behoeve van standaardbehandeling breed getest is
- a** Beschikbaar via Drug Access Protocol (DAP)
- b** Beschikbaar via VT-Traject (DAP)
- c** Beschikbaar via compassionate use programma
- #** Voor eventuele verwijzing naar klinische genetica op basis van moleculaire afwijking zie [Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in \(tumor\)weefsel | Arts en Genetica](#)
- **** Bij resistentie dient er getest te worden op mutaties

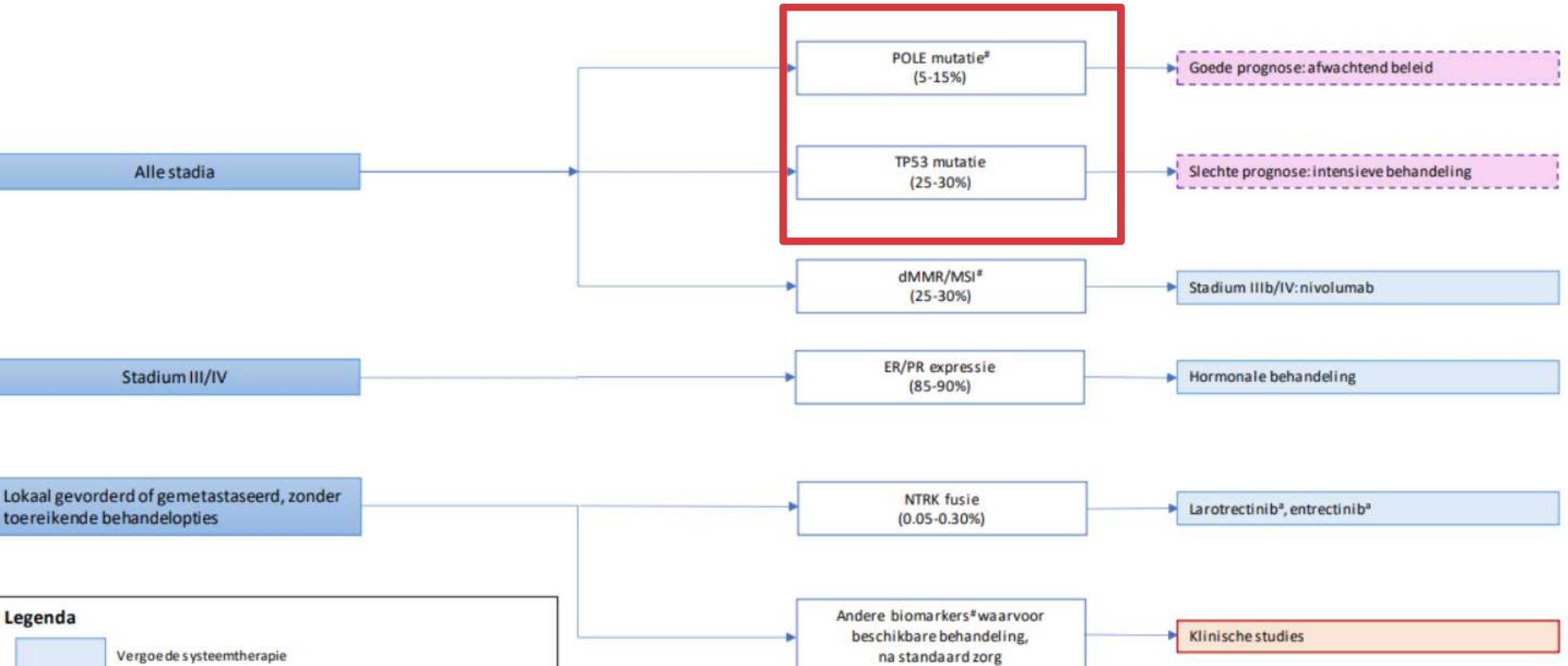
NSCLC



Legenda

- Vergoede systeemtherapie
- Target met behandelconsequentie voor standaardbehandeling
- Systeemtherapie beschikbaar via andere route
- Behandelingen via klinische studies
Diagnostiek niet vergoed tenzij ten behoeve van standaardbehandeling breed getest is
- a** Beschikbaar via Drug Access Protocol (DAP)
- b** Beschikbaar via VT-Traject (DAP)
- c** Beschikbaar via a compassionate use programma
- #** Voor eventuele verwijzing naar klinische genetica op basis van moleculaire afwijking zie [Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in \(tumor\)weefsel | Arts en Genetica](#)
- **** Bij resistentie dient er getest te worden op mutaties

Endometriumcarcinoom



1 test fits all

- Invoegen “nieuwe” markers binnen het bestaande panel.
- POLE, TP53, STK11, KEAP1
- Geschikt voor alle tumortypen (behalve NSCLC).
- TMB!!!

TMB

- TMB blijkt bij diverse typen kanker voorspellend voor de respons op immunotherapie.
- Zo blijken kindertumoren relatief weinig mutaties te vertonen.
- Dan is er een middencategorie met 20-75 mutaties per tumor.
- Beduidend méér mutaties hebben longcarcinomen en melanomen (100-200 mutaties/tumor) door UV-straling en tabaksrook (bij niet-rokers is de TMB tien maal lager).
- Bij MSI vindt men ruim 1.000 mutaties/tumor
- huidige apparatuur niet geschikt voor bepaling TMB.

Ontwikkelingen pathologie

- Aanschaf nieuwe apparatuur.
- Valideren van de nieuwe panels
- Samenwerking Labpon, Deventer en Isala (UMCU, UMCG).
 - Alle benodigde testen beschikbaar in de regio.

Samenwerking kenniscentrum pathologie

- Uniformering MD Platforms en panels
- Samenwerking m.b.t. validaties en uitwisseling van kennis
- Waar nodig lateralisering MD
- Samenwerking KMBP's LabPON/Isala
- DVO's (Isala, LabPON, DZ)
- SLA met UMC's

In huis

- **Alles** (behalve BRCA op ovarium)
 - DNA
 - RNA
 - MSI
 - PD-L1
 - TMB (eind dit jaar)
 - spoedaanvragen

Webinar moleculaire diagnostiek



Deze webinar wordt opgenomen

isala

 **LABPON**
Laboratorium Pathologie Oost-Nederland

Deventer
ziekenhuis

MTB
Molecular Tumor Board



Doelen & criteria

- (D) multidisciplinair regionaal overleg voor de vertaling van moleculaire testresultaten naar de meest optimale behandeling
- (D) verbindende en educatieve functie (lerend zorgsysteem)
- bestaat uit oncologen, longartsen, (moleculair) pathologen, KMBP, LSKG/klinisch geneticus, ...
- wordt met regelmatige frequentie gehouden
- biedt binnen de regio laagdrempelig de mogelijkheid voor een consult
- adviezen worden vastgelegd in het eigen patiëntendossier of schriftelijk verslaan aan regionale aanvragers
- is actief lid in het landelijk MTB netwerk
- houdt een register bij van besproken casuïstiek, register is opengesteld voor landelijke evaluatie
- betreft een samenwerking in de regio waarvoor geen SLA hoeft te worden opgesteld

8 regionale MTB's

LABPON →

DEVENTER →

MST, SKB →



UMC Utrecht

Universitair Medisch Centrum
Utrecht



umcg

Universitair Medisch Centrum
Groningen

← ZGT, SXB

← ISALA



ANTONI VAN LEEUWENHOEK
NEDERLANDS KANKER INSTITUUT

Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Amsterdam



VUmc
Samen kiezen voor beter

VU medisch centrum
Amsterdam



Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Erasmus MC MTB longoncologie
Rotterdam



LU MC Leids Universitair Medisch Centrum

Leids Universitair Medisch Centrum
Leiden



Maastricht UMC+

Maastricht UMC+



Radboudumc

Radboudumc
Nijmegen

Welke casuïstiek in MTB?

- Casuïstiek met moleculaire veranderingen waarbij de behandelopties niet eenduidig zijn:
 - 1) bij een afwijkende of zeldzame (incidentie <5%) mutatie
 - 2) wanneer onbekend is of verandering behandelconsequenties heeft
 - 3) wanneer verandering/afwijking niet in richtlijnen is vastgelegd
 - 4) anderszins niet eenduidige veranderingen/mutaties
 - 5) afwijkingen met verhoogde kans op kiembaanmutatie
- Alle tumortypen, niet alleen voor longtumoren

Werkwijze MTB

- Aanmelden van casus door behandelaar via email aan MTB
- Klinische gegevens
- Moleculaire data
- Vraagstelling!

- Op agenda van eerstvolgend MTB
- Teams uitnodiging, online aansluiten

- Bespreking casus
 - introductie klinische gegevens en vraagstelling door behandelaar
 - bespreking moleculaire data door KMBP en/of (moleculair)patholoog
 - bespreking behandelopties
 - behandeladvies

- Schriftelijk verslag van advies naar aanvrager/behandelaar

Voorbeeld casus

Vrouw, 72

72-jarige patiënte

Asymptomatisch gemetastaseerd melanoom met bedreigende metastasen parenchym en leptomeningen cerebraal. Extracranieel beperkte ziekte, LDH normaal. Obv comorbiditeit te beperkte lichamelijke conditie voor combinatie immuuntherapie (ipilumab-nivolumab).

Vraag: is BRAF-MEKi een optie?

NGS mutatie analyse

biopt lateraal van de tepel, metastase van maligne melanoom
tumorpercentage: 70%

BRAF (ref. seq. NM_004333.6):
c.1796_1797ins9; p.(T599_V600insRAT), VAF 34%

GNAS (ref. seq. NM_000516.5):
c.602G>A; p.(Arg201His), VAF 8%

BRAF T599_V600insEAT

Oncogenic · Gain-of-function · Level 2 · Level Dx3 · FDA Level 3

BRAF, an intracellular kinase, is frequently mutated in melanoma, thyroid and lung cancers among others.

The biologic significance of the BRAF T599_V600insEAT alteration is unknown (last reviewed 04/04/2023). However, it has been identified as a statistically significant hotspot and is likely to be oncogenic.

Hide mutation effect description

The BRAF V600delinsYM mutation is located in the kinase domain in exon 15 of the protein. This mutation has been found in papillary thyroid carcinoma (PMID: 22752848). Expression of this mutation in NIH-3T3 cells demonstrated that it is activating as measured by increased kinase activity and increased cell proliferation compared to wildtype BRAF (PMID: 22752848).

Select a cancer type

Therapeutic Diagnostic FDA-Recognized Content

A list of the cancer type-specific BRAF alterations that may predict response to a targeted drug and the corresponding OncoKB™ level of evidence assigning their level of clinical actionability.

If you notice any mistakes or omissions, please reach out to us.

Search ...

Level	Alterations	Level-associated cancer types	Drugs	Citations	Description
2	Oncogenic Mutations (excluding V600)	Erdheim-Chester Disease	Cobimetinib, Trametinib	1	
2	Oncogenic Mutations (excluding V600)	Langerhans Cell Histiocytosis	Cobimetinib, Trametinib	2	
2	Oncogenic Mutations (excluding V600)	Rosai-Dorfman Disease	Cobimetinib, Trametinib	1	
3b	Oncogenic Mutations (excluding V600)	Histiocytosis	Cobimetinib, Trametinib	1	

[Curr Oncol](#). 2021 Feb; 28(1): 196–202.

Published online 2020 Dec 25. doi: [10.3390/currenco28010021](https://doi.org/10.3390/currenco28010021)

A Rare p.T599dup BRAF Mutant NSCLC in a Non-Smoker

Alla Turshudzhyan^{1,*} and James Vredenburg²

non-V600 BRAF tumors. We present a case of an extremely rare variant of NSCLC BRAF p.T599dup mutation in a non-smoker that responded to a targeted combination therapy with RAF and MEK inhibitors. The patient responded well to therapy that usually targets high kinase activity V600 mutations. Our hope is to bring more attention to non-V600 mutations and document their responses to existing and new therapies.

Serine60I (7), have been described. Herein, we report a single case of primary cutaneous melanoma showing a mutation occurring in the P-loop activating site (c.1797_1798insACA, T599insT), which was not previously described in melanomas, but only rarely found in Pilocytic Astrocytoma (PA), Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) and Anaplastic Thyroid Carcinoma (ATC) (8-11). *In silico* and *in vitro* data indicate that rare and/or complex mutations in codons 599–601 increase kinase activity similarly to the typical V600E (8,9,12,13).

TRUBINI *et al*: NOVEL BRAF MUTATION

Advies naar aanleiding van MTB

- “Er is een niet standaard activerende BRAF insertie mutatie gevonden naast een laag frequente GNAS mutatie. Op basis van de gevonden BRAF mutatie wordt geadviseerd om toch een behandeling met BRAF/MEKinH te proberen, het is echter niet duidelijk of dit al dan niet effect zal hebben.”

Webinar moleculaire diagnostiek



Deze webinar wordt opgenomen

isala

 **LABPON**
Laboratorium Pathologie Oost-Nederland

Deventer
ziekenhuis

Vergoeding moleculaire diagnostiek

- Add-on
- Criteria door zin/ciebag (soms eigen verzonnen regels van ziektekostenverzekeraars apart)
- sales

- Geachte relatie,
-
- Wij doen in verband met de inzet van de nieuwe prestatiecodes van moleculaire diagnostiek een uitvraag bij alle zorginstellingen die (mogelijk) moleculaire diagnostiek inzetten.
- Het gaat hierbij om de zorgprestatie codes (OZP's) 050541, 050542, 050543, 050544, 050545, 050546, 050547
-
- Welke prestaties voert het ziekenhuis zelf uit?
- Waar worden de overige prestaties uitgevoerd?
- Wij ontvangen graag een SLA waarin de uitvoering van deze prestaties is vastgelegd
- Met welke Moleculaire Tumor Board (MTB) vindt er overleg plaats over de inzet van moleculaire diagnostiek?

- zorgprestatie codes
- 050541 (eenvoudig enkele genen) **spoed BRAF of EGFR, FISH**
- 050542 (eenvoudig meerdere genen)
- 050543 (complex enkele genen)
- 050544 (complex meerdere genen) **NGS DNA, RNA**
- 050545 (complex zeer veel genen) **NGS met TMB**
- 050546, 050547 (eenvoudig en complex voor eerste lijn) **(komt bijna niet voor)**
-
- Welke prestaties voert het ziekenhuis zelf uit? **alles**
- Waar worden de overige prestaties uitgevoerd? **UMCU/UMCG**
- Wij ontvangen graag een SLA waarin de uitvoering van deze prestaties is vastgelegd
- Met welke Moleculaire Tumor Board (MTB) vindt er overleg plaats over de inzet van moleculaire diagnostiek? **UMCU/UMCG**

- **Artikel [--] Moleculaire diagnostiek**

- In deze afspraak is de overheveling van de zorgactiviteiten Moleculaire diagnostiek naar los declarabele add-ons als PM post opgenomen in afwachting van landelijke ontwikkelingen/richtlijnen.
- Het uitgangspunt van de wijziging in de registratie van de moleculaire diagnostiek is dat dit geen financiële impact heeft.
- Zorgaanbieder heeft een samenwerkingsverband vastgelegd middels een Service Level Agreement (SLA) met een Molecular Tumor Board (MTB) in een van de zeven academische centra of het Antoni van Leeuwenhoek. Complexe moleculaire bevindingen vanaf de MD4-categorie die mogelijk behandelconsequenties hebben, worden indien nodig in een MTB besproken. Op verzoek van Zorgverzekeraar wordt deze SLA toegezonden door Zorgaanbieder.
- Per diagnostiekvraag worden de MDx-codes geregistreerd die vanuit kwaliteit, doelmatigheid en rechtmatigheid het best passende antwoord geven op de zorgvraag. Zorgaanbieder maakt, met inachtneming van de benodigde oncologische behandeling van Verzekerde, de meest economische keuze voor de zorgverzekering bij de inzet van deze moleculair diagnostische testen; bijvoorbeeld: 'sequentiële work-up' (DNA NGS gevolgd door RNA NGS indien noodzakelijk) in plaats van 'parallele work-up'.
- De MD5-categorie is momenteel enkel behouden voor de uitvoering van Whole Genome Sequencing (WGS). De Zorgaanbieder declareert WGS éénmalig ter vervanging van DNA- en RNA panels bij de indicatie niet-kleincellig longcarcinoom. Zorgaanbieder mag WGS niet declareren in combinatie met andere complexe, moleculaire testen. Zorgaanbieder borgt dat de ruwe data voor dataverzameling ten behoeve van een lerend zorgsysteem en eventuele heranalyse behouden blijven, onder eigen hoede of bij de instelling die de WGS uitvoert.

samenvattend

- Kenniscentrum pathologie voldoet aan alle eisen. (SLA, MTB, KMBP)
- Panels worden aangepast zodat voldaan kan worden aan de KNT-lijsten
- Lastige zorgverzekeraars? (overleg sales met betreffende pathologieafdeling om samen de vragen te beantwoorden)
 - Blijf waakzaam! Mammaprint en oncotype vallen NIET onder MD4 code (wat oa CZ graag wil)

- *"Feitelijk zijn mammaprint en oncotype inmiddels tamelijk achterhaald en w.b. de analyse niet meer dan een huidige MD4 test (050544) alleen met dan nog een beetje extra maar ook niet meer zo sophisticated als men doet geloven.*
- *Dat weten de aanbieders ook en daarom onze prijs op 1.000 euro. Nu zullen ze niet meteen daarmee instemmen maar voor 2024 verwachten we toch zeker nog een verdere prijsdaling."*
- *Werkelijke kosten zijn 3237 en 4487*

Vragen?

- Neem contact op met je eigen pathologie afdeling/ instelling:
- LabPON: info@labpon.nl
- Deventer Ziekenhuis: N.Leeuwis-Fedorovich@dz.nl
- Isala: agpath@isala.nl

Webinar moleculaire diagnostiek

Bedankt voor uw deelname



Deze webinar wordt opgenomen