

Per e-mail aan: [herman.otten@inspire2live.org](mailto:herman.otten@inspire2live.org), [h.veldman@tweedekamer.nl](mailto:h.veldman@tweedekamer.nl),  
[l.sazias@tweedekamer.nl](mailto:l.sazias@tweedekamer.nl) en [j.vdberg@tweedekamer.nl](mailto:j.vdberg@tweedekamer.nl)

DATUM EN KENMERK 16 oktober 2020 | 20201016  
Reactie op de brief van de Minister betreffende de door u ingediende Initiatiefnota betreffende de  
ONDERWERP verbetering in de diagnostiek  
PAGINA'S 1 / 4

Geachte mevrouw Sazias, Van den Berg en heer Veldman,

Op 14 oktober 2020 schreef de Minister van VWS, mevrouw Van Ark, een brief aan de voorzitter van de Tweede Kamer met daarin een reactie op de door de Tweede Kamerleden Sazias, Van den Berg en Veldman ingediende initiatiefnota over DNA-diagnostiek bij kanker. In de brief worden alle lopende initiatieven en discussies op dit gebied benoemd. De Minister gaat echter voorbij aan de urgentie voor het oplossen van het probleem en de opmerkelijke situatie dat er goede geneesmiddelen door de EMA zijn goedgekeurd, maar niet bij patiënten kunnen worden toegepast wegens het ontbreken van goede moleculaire diagnostiek. Zo zei Haiko Bloemendal, de voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie onlangs: "We hebben nu wel de juiste geneesmiddelen, maar we kunnen de patiënten ervoor niet vinden". Er bestaat nog steeds een grote variatie in het gebruik van moleculaire diagnostiek in de oncologie tussen de verschillende ziekenhuizen in Nederland. Dat wordt duidelijk aangetoond met cijfers uit het zogenaamde PATH-project. Sommige ziekenhuizen lopen duidelijk achter. Met het PATH-project wordt geprobeerd achterblijvers bij te trekken, maar in de tussentijd stapelen zich allerlei nieuwe biomarkers voor innovatieve therapieën op, waar weer nieuwe aanvullende testen voor ontwikkeld moeten worden. De horizonscan voor nieuwe dure geneesmiddelen laat zien dat een belangrijk deel van de daarin genoemde medicijnen de oncologie betreffen en dat een ruime meerderheid daarvan gebaseerd is op biomarkers die op tumoren moeten worden aangetoond. Dat betekent dat voor 2 van de 3 nieuwe kankergeneesmiddelen in de huidige manier van werken een nieuwe test ontwikkeld en ingezet moet worden in alle ziekenhuizen in Nederland. Een dergelijk proces duurt al snel langer dan een jaar. Als patiënten een volledige DNA-analyse van hun tumor door middel van whole genome sequencing (WGS) gehad zouden hebben, zou de uitslag binnen een week bekend kunnen zijn.

Bij het jaarlijkse Amerikaanse (ASCO) en Europese (ESMO) kankercongres werden veel resultaten gepresenteerd van studies die aanleiding geven tot een verandering en verbetering van het behandelbeleid nu of in de nabije toekomst.

Een aantal voorbeelden:

1. alpelisib voor patiënten met een hormoongevoelig uitgezaaide vorm van borstkanker, met een PIK3CA-mutatie in de tumorcellen, geeft een aanzienlijke verbetering van progressievrije overleving;
2. patiënten met uitzaaiingen van dikke darmkanker, met daarin zogenaamde microsatelliet instabiliteit (MSI) reageren heel goed op immunotherapie met nivolumab of pembrolizumab met een goede kwaliteit van leven, beter dan met chemotherapie;
3. patiënten met uitzaaiingen van een niet kleincellig longcarcinoom en in de tumor een zogenaamde PDL1-expressie van meer dan 50%, hebben een 3-jaars overleving van meer dan drie jaar, een vooruitzicht wat enkele jaren geleden niet voor mogelijk gehouden zou zijn;



4. patiënten met een gemetastaseerde ziekte van diverse oorsprong, met een NTRK-fusiegen, hebben een langdurig goede respons op de NTRK-remmers larotrectinib en entrectinib, soms vele jaren, met weinig bijwerkingen;
5. anti-drugconjugaten (ADC's, dit zijn anti-kankermiddelen die gekoppeld zijn aan een antilichaam dat gericht is op speciale eiwitten die op tumorcellen zitten en daardoor het geneesmiddel specifiek naar de kankercellen kunnen brengen) zijn effectief bij patiënten met op hun tumorcellen een HER2 expressie of een TROP2-expressie.

Bovenstaande voorbeelden hebben als gemeenschappelijk kenmerk dat het aangrijpingspunt op de tumorcellen bekend moet zijn om de medicijnen te kunnen inzetten. In veel gevallen is dit niet of onvoldoende geregeld.

1. De PIK3CA status van patiënten met een uitgezaaid hormoon gevoelige vorm van borstkanker is meestal niet bekend. De test die hiervoor nu via de farmaceut wordt aangeboden, identificeert niet alle patiënten met deze mutatie.
2. MSI is niet van alle patiënten met een gemetastaseerde vorm van dikke darmkanker bekend, ondanks dat het in de richtlijnen staat dat het bepaald moet worden
3. PDL1-kleuring wordt tegenwoordig wel bij het merendeel van de patiënten met een uitgezaaide vorm van longkanker uitgevoerd.
4. NTRK-fusiegen bepaling wordt nauwelijks verricht. Het NTRK fusiegen kan bij alle patiënten met een uitgezaaide vorm van kanker voorkomen. Er worden per jaar nog geen 2.000 testen hierop gedaan en deze testen zijn deels ook onbetrouwbaar. Er zijn jaarlijks ruim 40.000 nieuwe patiënten met een uitgezaaide vorm van kanker (exclusief patiënten met lymfklierkanker, leukemie of andere vorm van kanker van bloedvormende organen)
5. ADC's zijn sterk in opkomst. Meestal is een "eenvoudige" immuun histochemische test voldoende om het betreffende eiwit aan te tonen.

### **Welke rol kan whole genome sequencing hierin spelen?**

Whole genome sequencing (WGS) ontrafelt het gehele DNA van een tumor en geeft aan of er in het tumor-DNA mutaties of andere veranderingen aanwezig zijn, die doelwit kunnen zijn voor doelgerichte therapie, precision medicine. Hartwig Medical Foundation heeft in onderzoek verband deze test gedaan bij meer dan 5.000 patiënten en de genetische uitslagen gecombineerd met gegevens van de ziekte van de patiënt, de zogenaamde klinische data. Uit dit onderzoek is naar voren gekomen dat WGS niet alleen aanknopingspunten voor gerichte behandeling met medicijnen kan bieden, maar soms ook kan helpen bij het nader typeren van kanker. Bij patiënten met een uitgezaaide ziekte, waarvan de primaire tumor onbekend is (PTO), kan WGS helpen de oorspronkelijke tumor te identificeren en daarbij helpen om behandelopties aan te bieden. Als er een WGS-procedure wordt gedaan, wordt niet alleen het gehele DNA van de tumor, maar ook het DNA uit het bloed (kiembaan) geanalyseerd. Dit kan behulpzaam zijn bij het vinden van erfelijke aandoeningen waarbij het lichaam bepaalde medicijnen tegen kanker niet goed kan verwerken. Als dit geconstateerd wordt, kan de dosis van het medicament bij patiënten worden aangepast (bijvoorbeeld in het geval van een DPD-deficiëntie, patiënten moeten dan een aangepaste dosis van 5-FU of capecitabine krijgen).

Bij het ESMO-congres september 2020 was er een presentatie over de zogenaamde WIDE-studie, een samenwerkingsproject tussen het Nederlands Kanker Instituut en Hartwig Medical Foundation. Uit de interim-analyse van de eerste 800 van de totaal 1.200 patiënten bleek dat in meer dan 70% van de patiënten met een uitgezaaide ziekte het mogelijk was een volledig DNA-profiel te maken. Een andere presentatie over WGS, over dezelfde patiëntengroep, liet zien dat het niet uitmaakt of het biopt waarop WGS gedaan wordt, in het begin of later tijdens de behandeling van een uitgezaaide ziekte genomen werd. De voor de behandeling relevante uitslagen veranderden niet.

De Minister spreekt in haar brief ook over de WIDE-studie en uitslagen die nog moeten komen. Inmiddels heeft dit onderzoek al bij meer dan 1000 opeenvolgende patiënten laten zien dat WGS alle biomarkers vindt die anders met verschillende afzonderlijke moleculaire testen zouden moeten worden gedetecteerd, en daarnaast nog in 60% van de gevallen aanvullende behandelopties naar voren brengt. In tegenstelling tot wat de Minister schrijft,



voldoet de test dus wel aan “de stand der wetenschap en praktijk”. Een aantal ziekenhuizen past de test al routinematig toe bij een speciale groep patiënten. Een belangrijke barrière is echter het ontbreken van een vergoedingstitel voor WGS. Overigens geldt dit laatste ook voor zeer uitgebreide genenpanels zoals TSO 500, die in het Radboudumc bij een beperkte groep patiënten gebruikt wordt.

### **Kan de gewenste informatie ook op een andere manier verkregen worden?**

Een deel van de voor behandeling noodzakelijke testuitslagen van tumorweefsel kan verkregen worden met minder complexe technieken dan WGS. Het gaat dan om immunohistochemie en genenpanels. Bij deze testen wordt er naar een doelwit (IHC) of in het geval van genenpanels naar meerdere doelwitten gekeken (afhankelijk van de uitgebreidheid van het genenpanel kan dit variëren van 1 – 500). Als er nieuwe medicijnen ontwikkeld worden met een specifiek doelwit, moet er een nieuwe test gedaan worden. De test geeft alleen een uitslag voor de genen die in het panel zijn opgenomen. In principe geef WGS een compleet beeld in een keer.

### **Wat is de huidige praktijk?**

Jaarlijks zijn er ruim 40.000 nieuwe patiënten met een uitgezaaide vorm van kanker. Longkanker heeft daar met 10.000 patiënten een belangrijk aandeel in. Voor die patiënten die het willen en van wie de algemene toestand het toelaat, wordt bij het merendeel een PDL1 test gedaan en als het om een adenocarcinoom gaat een zogenaamd genenpanel (voor EGFR-mutatie) en een Archertest (voor ALK en ROS verricht). In 2015 werd dit nog maar bij de helft van de daarvoor in aanmerking komende patiënten gedaan (publicatie in NTvG 2018 van C.C.H.J. Kuijpers e.a.).

- Bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom (ongeveer 4.000 per jaar), wordt er nauwelijks moleculaire diagnostiek gedaan.
- Bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom (meer dan 3.000 per jaar), wordt nauwelijks moleculaire diagnostiek verricht.
- Bij patiënten met een gemetastaseerde vorm van dikke darmkanker (ongeveer 5.000 per jaar) zou MSI bekend moeten zijn, maar dat blijkt slechts in de helft van de gevallen bekend te zijn. Meestal wordt alleen een KRAS-bepaling gedaan en zijn patiënten en hun artsen niet geïnformeerd over andere genetische afwijkingen zoals BRAF.

Van de totale populatie is bijna niemand op de hoogte van een dergelijke aanwezigheid van een NTRK-fusiegen of een RET-fusiegen.

### **Hoe zou het kunnen?**

Aan patiënten met een gemetastaseerde ziekte wordt op het moment van vaststelling van de uitzaaiingen beoordeeld of ze in aanmerking willen en kunnen komen voor een biopt voor WGS. Het is aannemelijk dat dit dan om maximaal 20.000 patiënten per jaar gaat. Bij een kwart van de patiënten lukt het om technische redenen niet om WGS uit te voeren, zij zijn aangewezen op de huidige standaard diagnostiek. De huidige kosten voor WGS (exclusief het nemen van het biopt) bedragen ongeveer 4.000, euro per WGS. Wanneer WGS in genoemde aantal gedaan zou kunnen worden, is het aannemelijk dat de prijs aanzienlijk lager kan worden. De kosten op jaarbasis zouden dan voor WGS komen te liggen op een bedrag van tussen de 30 en 60 miljoen euro. Op deze manier is driekwart van de patiënten ervan verzekerd dat innovatieve mogelijkheden van precision medicine voor hen in het vizier komt.

Een groot aantal genentesten hoeft dan niet meer gedaan te worden. Als het gaat om NTRK-remmers is hiervoor reeds een berekening gemaakt. Als dit gedaan zou worden door middel van IHC en een aanvullende RNA-gebaseerde paneltest zou er 3.1 – 3,5 miljoen euro uitgegeven moeten worden om alleen het NTRK-fusiegen aan te tonen (K. Grünberg, Medische Oncologie september 2020). De prijs van een uitgebreid genenpanel varieert op dit moment van 500 – 1.300 euro, afhankelijk van het aantal genen dat in het panel is opgenomen. In de algemeen praktijk worden nu vaak meerder panels achter elkaar tijdens het ziektebeloop van een patiënt ingezet, de kosten ervan lopen dan ook navenant op. Hartwig Medical Foundation is in samenwerking met het iMTA begonnen hier een volledige businesscase over op te zetten. Om dit voor elkaar te krijgen is de steun van het Zorginstituut Nederland en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie noodzakelijk. De laatste heeft daarbij ook wel een eigen belang. Immers, indien WGS centraal in Nederland of op een beperkt aantal plaatsen zou worden uitgevoerd, zal dit de in hun eigen ziekenhuis uitgevoerde testen en de daarbij horende inkomsten



vervangen. Het Zorginstituut heeft de neiging diagnostische testen als een nieuw geneesmiddel te benaderen. Het Zorginstituut houdt ook onvoldoende rekening met geneesmiddelen die er nog aankomen en waarvoor weer separate testen moeten worden ingezet. Echter, een test is geen geneesmiddel, en het is niet altijd exact te berekenen in hoeverre een nieuwe test exact bijdraagt aan een verbeterde overleving. Het is echter bij de innovatieve medicatie in de oncologie zo dat als er geen test is er ook geen therapie gegeven wordt en de overleving dus niet zal verbeteren.

#### **Welke scenario's zijn er?**

1. WGS aanbieden aan alle patiënten met een gemetastaseerde ziekte die dat willen en van wie het redelijk te veronderstellen is dat ze verdere behandelingen aan kunnen. Belangrijk voordeel is dat patiënten in een vroeg stadium van hun ziekte optimaal geïnformeerd worden over de behandelopties en dat meer innovatieve behandelingen minder afhankelijk worden van de kennis en dorzettingskracht van patiënten en hun behandelende artsen. Patiënten bij wie geen WGS mogelijk is, krijgen diagnostiek volgens huidige procedures.
2. Een geleidelijke implementatie van WGS, te starten bij patiënten met de hoogste unmet needs:
  - patiënten met uitzaaiingen van een tumor van primair onbekende origine (PTO of CUP);
  - fitte patiënten aan het einde van standaardbehandeling;
  - patiënten met klinische problemen waarbij WGS zou kunnen helpen in de differentiaal diagnostiek.
3. Doorgaan zoals we het nu doen.

#### **CONCLUSIE**

Op dit moment zijn er in Nederland patiënten in Nederland die een zinvolle behandeling tegen kanker niet krijgen, omdat de noodzakelijke test om hen voor deze therapie te identificeren, niet wordt uitgevoerd. Soms moeten alle patiënten met een uitgezaaide ziekte (40.000 per jaar) getest worden, om er 200-400 te vinden die het effectieve geneesmiddel kunnen krijgen (NTRK-remmers). Bij borstkanker gaat het om ongeveer 3.000 patiënten, van wie meer dan de helft voor het medicijn in aanmerking komt (PIK3CA-remmer). En zo zijn er voor iedere tumorsoort berekeningen te maken. Als patiënten routinematig in het geval van een uitgezaaide ziekte een uitgebreide DNA-test van hun tumor zouden krijgen, kunnen zij er in ieder geval zeker van zijn dat er goed gekeken is naar alle behandelopties voor hun ziekte. Zij zijn dan niet afhankelijk van het eigen beleid van hun behandelende ziekenhuis, waar meestal van zo'n uitgebreide test nog geen gebruik wordt gemaakt.

Met vriendelijke groet,  
mede namens prof.dr.ir. Koos van der Hoeven (Medical Director)

**Hans van Snellenberg**  
Managing Director