

## INNOVATIE

### Julien Vincenten

longarts, Albert Schweitzer  
ziekenhuis, Dordrecht

### Bas van der Mierden

partner geneesmiddelen-  
management, Prometheus Health  
Care, Tilburg

### Egbert Smit

longarts, VU Medisch Centrum,  
Amsterdam

### Erik Thunnissen

klinisch patholoog, VU Medisch  
Centrum, Amsterdam

NIET VERGOEDE GENTEST UIT RICHTLIJN WORDT DOOR HET VELD NIET TOEGEPAST

# Zonder financiering geen innovaties



GETTY IMAGES

Volgens de richtlijn zou een predictieve gentest bij bepaalde typen longkanker nuttig zijn. Maar omdat financiering van de test niet structureel is geregeld, wordt de richtlijn niet nageleefd.

**E**en zorgaanbieder die succesvol innoveert, helpt zijn patiënten het beste. Maar de implementatie van richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van veelvoorkomende ziekten verloopt soms moeizaam. Dit komt door inconsistentie in de organisatie van zorg, onvoldoende samenwerkende beroepsgroepen en vooral: het ontbreken van adequate financiering. Aan de hand van een voorbeeld laten we zien dat innovatie niet altijd wordt ondersteund door het financieringssysteem. Ons voorbeeld betreft een voorspellende test die door de richtlijn wordt geadviseerd: de EGFR-mutatieanalyse. Deze test is van belang omdat een activerende mutatie in EGFR bij patiënten met longcarcinoom voorspelt of ze zullen reageren op tyrosinekinaseremmers (EGFR: *epidermal growth factor receptor*). Activerende EGFR-mutaties komen meer voor bij vrouwen met een adenocarcinoom van de long, die niet of weinig hebben gerookt. Om die reden werd deze analyse vóór 2011 – toen de richtlijn van kracht werd – voornamelijk bij vrouwen uitgevoerd. De richtlijn voor behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom adviseert echter om EGFR-mutatieanalyse uit te voeren bij alle patiënten met gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (behalve plaveiselcelcarcinoom) die niet in aanmerking komen voor een in opzet curatieve therapie. Om de invloed van de richtlijn te onderzoeken hebben we alle pathologieelaboratoria die EGFR-mutatieanalyse uitvoeren, gevraagd gegevens aan te leveren van

### Man-vrouwverhouding bij EGFR-analyses

Lab	richtlijn	MAN		VROUW		TOTAAL
		n	%	n	%	n
1	voor	366	44,6%	455	55,4%	821
	na	143	52,0%	132	48,0%	275
2	voor	109	57,4%	81	42,6%	190
	na	46	48,4%	49	51,6%	95
3	voor	122	51,9%	113	48,1%	235
	na	89	57,1%	67	42,9%	156
4	voor	302	49,6%	307	50,4%	609
	na	57	42,5%	77	57,5%	134
5	voor	251	49,5%	256	50,5%	507
	na	45	39,8%	68	60,2%	113
6	voor	54	50,0%	54	50,0%	108
	na	91	55,2%	74	44,8%	165
7	voor	78	47,6%	86	52,4%	164
	na	82	47,7%	90	52,3%	172
8	voor	536	49,2%	554	50,8%	1090
	na	94	48,7%	99	51,3%	193
9	voor	153	52,9%	136	47,1%	289
	na	74	54,0%	63	46,0%	137
10	voor	302	54,9%	248	45,1%	550
11	voor	166	52,2%	152	47,8%	318
12	voor	570	49,7%	577	50,3%	1147
TOTAAL	voor	3009	50,0%	3045	50,0%	6028
	na	721	50,1%	719	49,9%	1440

De verhouding tussen aantallen geteste mannen en vrouwen in twaalf laboratoria, voor en na invoeren van de richtlijn in 2011. De gevonden waarden zijn significant

vóór 2011 en uit de periode 1 december 2012 tot en met 30 november 2013. De data betroffen onder meer leeftijd en geslacht van de patiënten en gegevens over de uitkomsten van EGFR-mutatieanalyse.

### Nauwelijks wijziging

Vóór het invoeren van de richtlijn werden in totaal 6084 analyses naar activerende mutaties in EGFR gerapporteerd (zie tabel; de tabel geeft de aantallen van twaalf van de dertien deelnemende laboratoria). De man-vrouwverhouding was fifty-fifty. Tussen december 2012 en december 2013 zijn in totaal 1440 EGFR-mutatieanalyses verricht.

De verhouding tussen mannelijke (50,1%) en vrouwelijke (49,9%) patiënten was vrijwel gelijk. Er is geen aantoonbaar verschil in selectiepatroon voor EGFR-mutatie-analyse voor en na het invoeren van de richtlijn behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom. In de periode na invoering van de richtlijn werden 9,5 procent minder mannen getest dan op basis van de incidentie van niet-kleincellig longcarcinoom was te verwachten. Deze bevindingen wijzen erop dat de richtlijn diagnostiek en behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom niet of nauwelijks tot een wijziging in de uitvoering van predictieve EGFR-mutatieanalyse heeft geleid. Dat impliceert dat de richtlijn niet is geïmplementeerd in de dagelijkse praktijk.

Onze studie geeft een sterke aanwijzing dat predictieve analyse naar EGFR-mutaties bij patiënten met longkanker onvoldoende wordt ingezet bij mannen, terwijl deze mutaties zeer belangrijk zijn voor de therapiekeuze. Het ontbreken van financiering van predictieve testen heeft hieraan zeker bijgedragen. Het dbc-zorgsysteem loopt dus achter bij innovaties in de geneeskunde.

## Geen financiering

Hoewel in een richtlijn nieuw beleid is voorgesteld, ontbreekt een adequate procedure om de potentiële financiële consequenties op kosteneffectiviteit, zorguitkomst of dbc-rendementen door te lichten. Geneesmiddelen vallen onder de verzekerde zorg, maar hoeven in principe niet in ieder ziekenhuis vergoed te worden door de zorgverzekeraar. Dit ligt vast in contractafspraken tussen zorginstelling en verzekeraar. Het dbc-zorgproductensysteem geeft ruimte aan het uitvoeren van EGFR-mutaties. Wat in de dbc-zorgproducten vergoed wordt, bepaalt de Nederlandse Zorgautoriteit op basis van beroepsrichtlijnen en afspraken met veldpartijen. Tot op heden – ruim vijf jaar na de richtlijn – is voor voorspellende analyses, zoals de EGFR-mutatieanalyse, geen afdoende financiering geregeld. Dit geldt zowel voor de ziekenhuisbudgettering als voor de contractafspraken met

## REACTIE NZA

Voor dit type onderzoek bestaat een mogelijkheid in de bestaande systematiek voor registratie en declaratie: die van de zorgprestatie/zorgactiviteit voor complexe moleculaire diagnostiek. Als die prestatie niet voldoet, zoals Vincenten e.a. beschrijven, is het van belang dat dit wordt aangegeven bij de Nederlandse Zorgautoriteit (NZA). Wij nodigen de betreffende zorgaanbieders dan ook graag uit om met ons in gesprek te gaan over de kwestie. Ook kunnen de zorgaanbieders, net als zorgverzekeraars, online een aanvraag indienen voor een nieuwe prestatie of een verbijzondering daarvan. Om registratie en declaratie van zorgproducten mogelijk of specifieker te maken. In het concrete geval lijkt een dergelijk verzoek niet eerder te zijn ingediend. Dat kan echter alsnog. In het verleden hebben soortgelijke ontwikkelingen tot een verbijzondering in de systematiek geleid. Zo zijn in 2015, voor vergelijkbaar onderzoek bij borstkanker, zorgprestaties geïntroduceerd voor de genexpressietest op basis van 70 genen ('MammaPrint') en 21 genen ('Oncotype DX'). Dit begint echter met een concreet verzoek van de betrokken zorgaanbieders en/of zorgverzekeraars.

Nederlandse Zorgautoriteit

zorgverzekeraars. In het verleden hebben de medisch oncologen onder andere via de commissie BOM (beoordeling oncologische middelen) gesproken met het ministerie van VWS over de toelating en financiering van de dure geneesmiddelen, zoals tyrosinekinaseremmers. Dit heeft geleid tot een situatie waarbij het geneesmiddel wel wordt vergoed, maar niet de er onlosmakelijk mee verbonden zijnde nieuwe predictieve EGFR-mutatieanalyse. In de praktijk veroorzaakt dit extra druk op het budget van de klinische pathologie. Predictieve testen zouden

moeten leiden tot een verruiming van de vergoedingen in het dbc-zorgproductensysteem. Nu dat niet het geval is, kan de implementatie van predictieve testen leiden tot verlieslatende dbc-zorgproducten. De predictieve testen komen bovenop de gangbare diagnostiek en moeten bij circa tien patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de long worden verricht om er één met een activerende EGFR-mutatie te identificeren.

Verhoudingsgewijs zijn de kosten voor predictieve testen echter zeer gering in vergelijking met de kosten van het veelal dure geneesmiddel. Omdat het macrobudget van een zorginstelling maar 1 procent per jaar mag groeien en omdat financiering van de pathologie

vaak indirect geregeld is via andere afdelingen, raakt het pathologiebudget onderbedeeld. Kortom, het dbc-zorgproductensysteem remt eerder de invoering van nieuwe analyses dan dat te faciliteren. Zorgwekkend is dat met de nieuwe immunotherapie die nu bij de minister in de sluis zit, wederom geen rekening wordt gehouden met financiering van nog een extra uit te voeren test. ■

Er ontbreekt een procedure om de financiële consequenties door te lichten

## REACTIE LONGARTSEN

Het artikel geeft op pijnlijke wijze weer dat vergoedingssystemen en financiële structuren die niet mee-evolueren met innovaties in de medische wereld een belangrijke barrière kunnen vormen voor het tijdig brengen van nieuwe behandelingen naar patiënten. Zorgaanbieders moeten zich vergewissen van de innovatie in het medisch veld die een bijdrage leveren aan verbeterde kwaliteit van leven en overleving van patiënten met kanker.

Patiënten met longkanker hebben de laatste jaren veel baat gehad bij doelgerichte behandelingen die worden gegeven vanwege een specifieke DNA-afwijking waarvoor medicatie (*targeted therapy*) beschikbaar is. Door de snelle ontwikkelingen in de genomische diagnostiek van kanker is niet alleen het arsenaal aan specifieke DNA-afwijkingen toegenomen maar ook de daarbij behorende doelgerichte medicatie. Denk aan gefitinib, erlotinib en afatinib voor EGFR en crizotinib voor ALK-geactiveerde longcarcinomen. Recenter is dabrafenib met trametinib voor BRAF V600-mutatie bij longcarcinomen erbij gekomen. Ook voor andere solide tumoren zien we succesvolle behandelingen met imatinib voor KIT-gemuteerde GIST, vemurafenib voor BRAF-gemuteerde melanomen. Predictieve testen zijn dus noodzakelijk voor het welzijn van kankerpatiënten. Wij vinden daarom dat zorgaanbieders actief hun vergoedingssystemen moeten aanpassen aan deze innovaties. Dat brengt doelgerichte behandelingen (en immunotherapie) als zinnige zorg tijdig bij kankerpatiënten; het voorkomt ook dat dokters hun goed geïnformeerde patiënt het onthouden van medicatie niet meer kunnen uitleggen. Genomische testen horen in het basispakket.

Harry Groen  
Franz Schramel  
sectie Oncologie NVALT (Nederlandse Vereniging van artsen voor Longziekten en Tuberculose)

### contact

e.thunnissen@vumc.nl  
cc: redactie@medischcontact.nl

Erik Thunnissen is gesponsord door Astra Zeneca voor EGFR mutatie-analyse; heeft investigator *initiated research*-project gedaan over ALK IHC+ m+NSCLC gesponsord door Pfizer; heeft *advisory board*-functies bij MSD, BMS, Pfizer, Clovis, UKNEQAS.

Bas van der Mierden is onafhankelijk adviseur voor ziekenhuizen, farmaceutische industrie, medischtechnologiebedrijven en medischehulpmiddelbedrijven.

Egbert Smit is consultant voor Eli Lilly, heeft *advisory board*-functies bij Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Cellgene, Novartis, Roche-Genentech, Pfizer, BMS en wordt gesponsord voor onderzoeksprojecten door Astra Zeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD en Roche-Genentech. Julien Vincenten meldt geen belangenverstrengeling.

### web

Betrokkenen bij het aanleveren en verwerken van data vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl.

# VELDWERK

DE FORENSISCH ARTS



**ANGELA CARPER** werkt bij de GGD in Amsterdam

## Goed afsluiten

‘En, wat is nu de doodsoorzaak?’ is een vraag die me dikwijls wordt gesteld na de lijkschouw. Het antwoord weet ik vaker niet dan wel, en dat geef ik dan ook toe. ‘Ik heb werkelijk geen idee, en bezit helaas ook geen röntgenogen.’

Steeds vaker zoeken families, die het overlijden van hun naaste niet goed kunnen plaatsen, de media op. Hun verhalen blijven, zolang er geen duidelijkheid is omtrent het overlijden – en de oorzaak – ‘eindeloos’ rondzingen: goed afsluiten blijkt onmogelijk.

Met dit in mijn achterhoofd, bied ik alle families de mogelijkheid aan om obductie te laten verrichten. Ik leg uit wat het inhoudt, en geef ze ook de tijd om erover na te denken en mij later over hun besluit te informeren. Daarna zet ik alles in gang: ik bel met patholoog Frank van de Goot, die ik bij nacht en ontij kan bellen, waarna ik nog wat telefoontjes met de familie en de

uitvaartverzorger pleeg om de overledene naar de juiste lokatie te laten vervoeren voor het verdere onderzoek. Als het kan woon ik de obductie zelf bij. Families zijn

## ALS HET KAN WOON IK DE OBDUCTIE ZELF BIJ

keer op keer ontzettend ‘blij’ en dankbaar als ik ze vervolgens enige duidelijkheid over de doodsoorzaak kan geven.

Ondanks het extra werk dat een obductieaanvraag met zich meebrengt, kan ik het elke collega van harte aanbevelen: de resultaten zijn veelal zéér bevredigend. Haal de banden met uw lokale (obductie)patholoog in de regio aan, voor dat stukje nazorg waar de achterblijvers, mijns inziens, recht op hebben.