

Implementatie van *targeted therapy* mogelijkheden: de BRCA-business case

Maurits Verweij en Romy Smith, BeBright¹

Samenvatting

Doelgerichte therapie (targeted therapy) met precisie medicijnen op basis van predictieve analyse wordt steeds vaker toegepast bij de behandeling van kanker en andere aandoeningen. Om meer inzicht te krijgen in de overgang van deze ontwikkelingen van studie naar reguliere zorg, is onderzoek gedaan naar organisatorische en financiële belemmeringen bij een specifieke vorm van predictieve analyse: onderzoek in tumorweefsel naar de BRCA-mutatie bij vrouwen met ovarium carcinoom.

Dat onderzoek indiceert dat, hoewel door alle betrokken partijen de voordelen van een nieuwe werkwijze onderkend worden, invoering daarvan belemmerd wordt door de negatieve financiële consequenties voor veldpartijen. Afhankelijk van de organisatorische inrichting van een ziekenhuis ontstaat daarbovenop scheefgroei in inspanning tussen verschillende afdelingen in een ziekenhuis die in een dergelijke “verliessituatie” ook vaak lastig te compenseren is. Daarmee wordt een in wezen maatschappelijk aantrekkelijke oplossing (zowel medisch inhoudelijk als in doelmatigheid) belemmerd door bestaande financiële en organisatorische afspraken.

Een drietal oplossingen is onderzocht, hoe dit gecompenseerd zou kunnen worden. De meest gemakkelijk te realiseren oplossing blijkt de minst aantrekkelijke, zowel vanuit het perspectief van de patient als vanuit maatschappelijk oogpunt (doelmatigheid en transparantie). De “inhoudelijk” meest optimale oplossing, dat wil zeggen de oplossing die het meest patientvriendelijk is en qua doelmatigheid goed scoort zonder dat het voor zorgverleners financieel heel onaantrekkelijk wordt, is het meest lastig te realiseren omdat die aanpassing vergt van de huidige regelgeving. Omdat deze case illustratief is voor veel bredere ontwikkelingen op het gebied van precisie medicijnen voor kanker en andere aandoeningen lijkt het raadzaam deze oplossing, hoewel niet direct voor de hand liggend, toch verder te verdiepen.

Inleiding

“De longkanker bestaat niet meer”, kopte Elsevier in een recent artikel (Elsevier, 2017): “Wat vroeger een aandoening was, is dankzij de vooruitgang in moleculaire kennis opgesplitst in stuk voor stuk verschillende ziekten met andere tests en andere medicijnen”. Wat voor longkanker geldt, geldt in wezen voor alle soorten kanker die er bestaan, ook voor de behandeling van eierstokkanker die in dit artikel centraal staat. Steeds meer inzicht en kennis wordt opgebouwd over tumoren en de genetische mutaties die daaraan ten grondslag liggen. Dat maakt het mogelijk specifieke medicijnen te ontwikkelen en in te zetten voor alleen die patiënten die er ook echt baat bij hebben: doelgerichte therapie (*targeted therapy*) met precisie medicijnen op basis van predictieve analyse. Zo is in het kader van de behandeling van eierstokkanker aangetoond dat tumoren met BRCA-mutaties gevoelig zijn voor zogenaamde Poly-(ADP-ribose)-polymerases- (PARP-)remmers (Boere, 2017; Ledermann et al., 2014). Inmiddels valt meer dan 25% van de nieuwe medicijnen in de categorie precisie medicijnen; de helft daarvan is gericht op de behandeling van kanker (VIG, 2017).

¹ Deze studie is financieel mogelijk gemaakt door AstraZeneca Nederland

Onderzoek naar validiteit en toepassingsmogelijkheden van (nieuwe) therapieën en medicijnen vindt vaak plaats in studieverband. In die studies zijn middelen beschikbaar om patiënten te behandelen en de effecten daarvan te monitoren. Na afloop van deze studies vallen deze middelen echter weg en is er niet altijd direct (reguliere) bekostiging mogelijk. In sommige gevallen bestaat het vermoeden dat de reguliere bekostigingsmethodieken zelfs belemmerend kunnen werken in de implementatie van behandelingen met bewezen effecten in kwaliteit van zorg. Recent onderzoek naar de toepassing van een predictieve gentest bij bepaalde typen longkanker bijvoorbeeld, indiceert dat de richtlijn niet nageleefd wordt omdat de financiering van de test niet geregeld is (Vincenten et al., 2017).

Onderzoek aanpak en uitvoering

Om meer inzicht te verkrijgen in de overgang van studie naar reguliere zorg is onderzoek gedaan naar organisatorische en financiële belemmeringen bij een specifieke vorm van predictieve analyse: onderzoek in tumorweefsel naar de BRCA-mutatie bij vrouwen met ovariumcarcinoom (eierstokkanker). Dat onderzoek is uitgevoerd in drie stappen:

- Oriënterend onderzoek waarbij deskresearch uitgevoerd is en een aantal betrokkenen uit het veld over dit onderwerp geïnterviewd is (o.a. medisch specialisten, zorgverzekeraars en specialisten op het gebied van financiering)
- Een business case simulatie waarbij op basis van geverifieerde aannames financiële effecten van mogelijke aanpassingen in kaart gebracht zijn
- Toetsing van deze simulatie in een regio in Nederland waarbij de daadwerkelijk financiële implicaties geëvalueerd zijn in relatie tot de simulatie uitkomsten.

In dit paper komen achtereenvolgens aan de orde:

- De rol van de BRCA mutatie in de behandeling van vrouwen met ovariumcarcinoom
- Huidige werkwijze bij diagnostiek en behandeling en een mogelijk alternatieve werkwijze
- Belemmeringen in de bekostiging van de nieuwe werkwijze
- Mogelijke implementatie oplossingen inclusief de (financiële) effecten, voor- en nadelen
- Conclusies

De rol van de BRCA-mutatie in de behandeling van vrouwen met ovariumcarcinoom

Ovariumcarcinoom (eierstokkanker) wordt in Nederland jaarlijks gediagnosticeerd bij ongeveer 1.300 vrouwen. De incidentie in 2016 bedroeg 1348 (Cijfersoverkanker, 2016). Het aantonen van een mutatie in de BRCA genen bij deze patienten dient meerdere doelen:

- Het identificeren van vrouwen met een verhoogd risico op ovarium kanker en borstkanker zodat eventueel preventief ingegrepen kan worden
- Het identificeren van vrouwen met recidief ovarium carcinoom die voor behandeling met een PARP remmer in aanmerking komen.

BRCA-mutaties kunnen erfelijk en niet-erfelijk zijn. Bij 10-15% van alle patienten met eierstokkanker, wordt dit veroorzaakt door een erfelijke BRCA mutatie (Hennesy et al., 2010) waardoor het relevant is vast te stellen of er sprake is van deze mutatie zodat ook familieleden in de omgeving van de patiënt gescreend kunnen worden. Aanwezigheid van deze mutatie geeft risico op zowel borst en eierstokkanker en erfelijkheidsonderzoek biedt de mogelijkheid voor familieleden om af te wegen of het zinvol is over te gaan tot preventieve verwijdering van de eierstokken en/of amputatie van de borsten.

Daarnaast is vastgesteld dat de BRCA mutatie soms niet in het bloed gedetecteerd wordt maar wel blijkt voor te komen in de tumor. Dit is een niet-erfelijke mutatie (ook wel een somatische mutatie genoemd) waardoor er geen (test) consequenties zijn voor familieleden. Voor eierstokkanker blijkt dit in 5-10% van alle gevallen voor te komen (naast de erfelijke mutaties, Vergote et al., 2016).

Uit onderzoek is gebleken dat patiënten met een BRCA-mutatie (zowel kiembaan als somatisch) baat kunnen hebben bij een specifiek medicijn, een zogenaamde PARP-remmer (Konecny et al., 2016). Ook voor deze groep vrouwen is het dus van belang om de eventuele aanwezigheid van de BRCA-mutatie aan te tonen omdat daarmee de behandelmogelijkheden toenemen².

Het aantonen van erfelijke en niet-erfelijke mutaties kent een verschillende werkwijze. Erfelijke (kiembaan-)mutaties kunnen worden opgespoord door het analyseren van het DNA in het bloed. Somatische mutaties kunnen niet met een bloedtest worden aangetoond maar alleen via een test op het tumorweefsel. Het voordeel van deze tumortest is dat zowel kiembaan mutaties als somatische mutaties kunnen worden gedetecteerd.

Onderzoek naar de BRCA-mutatie in het tumorweefsel biedt dus het voordeel van het detecteren van meer patienten. Daarnaast kan mogelijk voor een grote groep patienten belastend klinisch genetisch onderzoek voorkomen worden als vroegtijdig een mutatie uitgesloten wordt. De afgelopen tijd zijn diverse klinische studies uitgevoerd naar de betrouwbaarheid van de tumortest in vergelijking met de kiembaantest (validatie studies) met positief resultaat. Een voorbeeld hiervan is de studie "*Ovariumcarcinoom bij de Patholoog (OPA)*" zoals die uitgevoerd is door het Radboud UMC (Ligtenberg, 2017). De Commissie BOM maakt in haar publicaties inmiddels ook geen voorbehoud (meer) voor of onderscheid naar, onderzoek naar somatische of kiembaanmutaties (CommissieBOM, 2017) hetgeen "stand der wetenschap en praktijk" indiceert. Met het aflopen van deze studies wordt de vraag dan ook relevant hoe de tumortest als standaard werkwijze geïmplementeerd kan worden in het behandelingstraject voor vrouwen met ovariumcarcinoom.

² Recente ontwikkelingen indiceren dat de relatie tussen patienten met ovarium carcinoom, de behandeling met PARP-remmers en de aanwezigheid van de BRCA-mutatie complexer is. Mogelijk is een PARP-remmer voor een bredere groep inzetbaar, onafhankelijk van de de BRCA-mutatie, waarbij de BRCA-mutatie wel een rol lijkt te spelen in de mate van effectiviteit. Deze ontwikkelingen zijn vooralsnog buiten de context van de in dit artikel beschreven white paper gehouden.

Ook de in het onderzoek geïnterviewde specialisten geven aan dat zij over willen gaan naar een nieuwe werkwijze, waarbij een tumortest gedaan wordt op verkregen weefsel tijdens de debulking operatie, voorafgaand aan een eventuele doorverwijzing voor erfelijkheidsdiagnostiek. Samenvattend heeft deze werkwijze dus de volgende voordelen:

- Er is minder emotionele belasting voor patiënten en hun omgeving. Slechts de patiënten met een postieve tumortest uitslag krijgen nog een erfelijkheidsonderzoek aangeboden
- Hoewel niet bekend is welk percentage van vrouwen met ovarium carcinoom verwezen wordt, zich laat verwijzen en overgaat tot erfelijkheidsonderzoek, is het denkbaar dat uiteindelijk meer mutatie draagsters worden gevonden wanneer eerst op tumorweefsel wordt onderzocht. Daarmee kunnen meer patiënten geïdentificeerd worden voor behandeling met een PARP-remmer
- De mutatie uitslag is sneller bekend voor het overgrote deel van de vrouwen
- De workflow wordt eenvoudiger voor zorgverleners, waardoor er minder risico is op het achterwege blijven van mutatie onderzoek
- Het lijkt kosteneffectief omdat er minder patiënten klinisch genetisch onderzoek en counseling hoeven te ontvangen.

Huidige versus nieuwe werkwijze

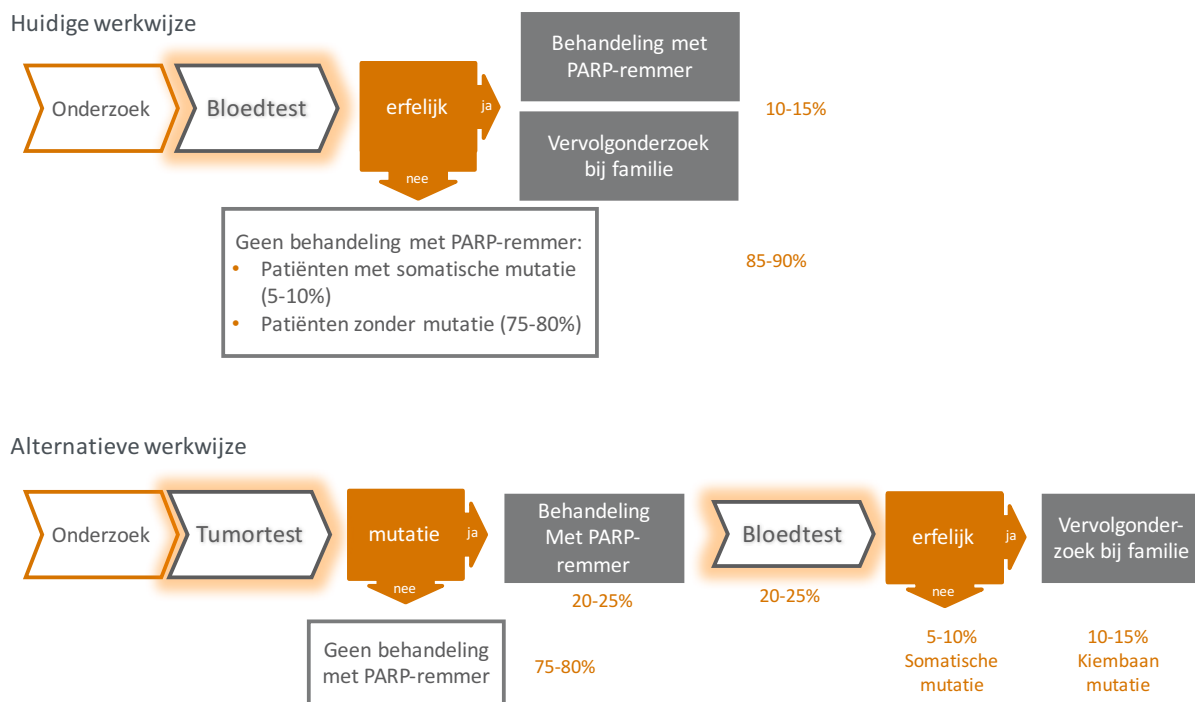
Vanwege de relatief hoge incidentie en de mogelijkheid om preventieve maatregelen te nemen wordt in de richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom aanbevolen om alle patiënten met eierstokkanker te verwijzen naar de klinisch geneticus voor een consult en erfelijkheidsdiagnostiek (Oncoline, 2015). De klinisch geneticus laat in overleg met de patiente een kiembaantest (bloedonderzoek) uitvoeren en bespreekt met haar de uitslag. Bij een vastgestelde BRCA-mutatie worden ook familieleden uitgenodigd zich te laten testen op de BRCA-mutatie. Daarnaast kan (in geval van recidive) door- c.q. terugverwezen worden naar de medisch oncoloog voor behandeling met een PARP-remmer.

Er is weinig bekend over op welke wijze en waar in het behandelpad de richtlijn ten aanzien van dit aspect precies wordt uitgevoerd. Is het inderdaad de gynaecoloog die deze doorverwijzing standaard aanbiedt of verschilt dit per patient en gebeurt dit soms ook door de medisch oncoloog? Ook is niet duidelijk wel deel van de patienten ook daadwerkelijk gebruik maakt van de doorverwijzing. Indien doorverwijzing plaatsvindt zal een patient altijd naar een universitair medisch centrum moeten voor klinisch genetisch onderzoek omdat dat de enige ziekenhuizen zijn waar dit onderzoek plaatsvindt.

Voor patienten en hun omgeving vormt dit onderzoek een zekere belasting. Het betreft extra onderzoek in tijden van behandeling en geeft onrust bij zowel de patient als de directe familie. Immers de aanwezigheid van een erfelijke BRCA mutatie geeft 50% kans op het doorgeven van deze mutatie aan eigen kinderen. Daarnaast is het belangrijk dat ook familieleden geïnformeerd worden over de kans op de BRCA mutatie en de risico's die dat met zich meebrengt. In veel gevallen (ca. 85%) kunnen deze betrokkenen na onderzoek gerustgesteld worden, maar het zou idealer zijn als die onrust helemaal voorkomen zou kunnen worden door een andere werkwijze.

In de nieuwe werkwijze wordt tumorweefsel na de debulking operatie onderzocht door een daartoe geëquipeerde pathologie afdeling. Pas als uit dit weefselonderzoek blijkt dat de BRCA-mutatie aanwezig is vindt doorverwijzing plaats naar een klinisch geneticus. Deze werkwijze is duidelijk te verankeren in het behandelproces door de koppeling aan de operatie en biedt zekerheid op het testresultaat. Van belang is wel dat goed afgesproken wordt wie de test aanvraagt en vooral ook wie het testresultaat bespreekt met de patient: de gynaecoloog die de operatie verricht of eventueel andere specialisten (behandelend gynaecoloog uit een verwijzend ziekenhuis of een medisch oncoloog).

Huidige en voorgestelde nieuwe werkwijze zijn schematisch weergegeven in figuur 1.



Figuur 1 Huidige versus nieuwe werkwijze

Belemmeringen in de bekostiging

Om inzicht te verkrijgen in de financiële effecten van het doorvoeren van dit alternatieve proces is het noodzakelijk in de DBC-systematiek te duiken. Declaratie van activiteiten door ziekenhuizen en uitbetaling daarvan door zorgverzekeraars vindt voor het overgrote deel plaats op basis van vastgestelde prijzen voor Diagnose-Behandel Combinaties (DBC's). Tabel 1 biedt een overzicht van alle voor dit onderwerp relevante declaratiecodes inclusief de NZA-tarieven hiervoor.

In de huidige werkwijze wordt de bloedtest voor erfelijke mutaties en de klinisch genetische counseling die daarbij hoort buiten de DBC-ovariumkanker gefinancierd en door zorgverzekeraars ingekocht bij de academische centra bij de afdeling klinische genetica. Deze activiteiten komen dus niet ten laste van de poortspecialismen (gynaecologie en oncologie). Een doorverwijzing biedt daarmee voor deze poortspecialismen geen specifieke financiële voor- of nadelen. Wel is er het voordeel dat vaststellen van de BRCA-mutatie bij recidive leidt tot extra behandel mogelijkheden.

Op dit moment wordt het tumorweefselonderzoek niet apart gefinancierd. Dat betekent dat, indien een gynaecoloog of medisch oncoloog deze test conform de nieuw voorgestelde werkwijze zou aanvragen, de kosten hiervoor of ten laste komen van het betreffende poortspecialisme (extra activiteit in de DBC) of ten laste van de pathologie afdeling die de test uitvoert. Wanneer tumoronderzoek inderdaad als selectiemechanisme zou worden gebruikt voor het doen van erfelijkheidsonderzoek (de nieuwe werkwijze) nemen de activiteiten voor de klinisch geneticus en daarmee de inkomsten substantieel af (minder te declareren verrichtingen).

Tabel 1 Relevante declaratiecodes en tarieven (conform opgave NZa, 2017)

| Omschrijving Declaratiecode | Declaratiecode | NZA/ODV-tarief |
|--|--|----------------|
| Complexe moleculaire diagnostiek | Declaratiecode 050512, CBV-code 350515 | € 903,34 |
| Moleculair onderzoek naar gendefecten in een specifiek gen | Zorgproductcode = Declaratiecode 191144 | € 801,76 |
| Erfelijkheidsonderzoek complex (totaal) | Zorgproductcode 972800066, Declaratiecode 14E528 | € 1.508,81 |
| Erfelijkheidsonderzoek/ -adviesing eenvoudig | Zorgproductcode 972800069, Declaratiecode 14E531 | € 478,22 |

Daarmee ontstaat een situatie dat, hoewel door zowel alle betrokken specialisten (gynaecologen, oncologen, pathologen en klinisch genetici) de voordelen van een nieuwe werkwijze onderkend worden, invoering belemmerd wordt door de negatieve financiële consequenties voor hen allemaal. Dit is inzichtelijk gemaakt aan de hand van een business case simulatie (zie kader voor gehanteerde uitgangspunten en werkwijze en bijlage 2 voor een specificatie van de berekeningen).

Tabel 2 maakt inzichtelijk dat waar de totale kosten afnemen met zo'n 35%, de inkomsten per patiënt met 65% dalen. Op ziekenhuisniveau betekent dit een "verlies" bijna dan € 1.500,- per patiënt waardoor de directe kosten al nauwelijks meer terugverdiend worden. Afhankelijk van de organisatorische inrichting van een ziekenhuis ontstaat daarbovenop een scheefgroei in inspanning tussen verschillende afdelingen die in een dergelijke "verliessituatie" ook vaak lastig te compenseren zal zijn.

Een simulatie business case voor de BRCA tumortest

Om inzicht te krijgen in de financiële effecten van invoering van de BRCA tumortest is een simulatie uitgevoerd en later in een regio getoetst, waarbij de volgende uitgangspunten zijn gehanteerd:

- Gebruikte declaratiecodes: NZa-codes en tarieven 2017, zie tabel 1
 - Complexe moleculaire diagnostiek: BRCA tumor test
 - Moleculair onderzoek naar gendefecten in een specifiek gen: kiembaantest (2 per patiënt)
 - Erfelijkheidsonderzoek complex: Klinisch genetische counseling
 - Erfelijkheidsonderzoek/advisering eenvoudig: Counseling door gynaecoloog/ oncoloog indien geen doorverwijzing plaatsvindt naar klinische genetica
- Tarief voor onderlinge dienstverlening (ODV) = NZa-tarief
- Directe kostprijs (voor personeel en materiaal): 51% van opbrengsten van NZa-tarief (gebaseerd op BeBright Benchmark voor kosten in de diagnostiek)
- Aantal patiënten in Nederland die in aanmerking komen voor onderzoek naar de BRCA-mutatie: 1348 per jaar (incidentie 2016, www.cijfersoverkanker.nl)
- Aantal patiënten waarbij de BRCA-mutatie wordt vastgesteld: 18% kiembaan, 7% somatisch, in totaal 25% (Ligtenberg, 2017).
- Aantal doorverwijzingen daadwerkelijk geëffectueerd: 100% (aannahme, in werkelijkheid is dit lager, maar hierover zijn geen gevalideerde cijfers bekend)

Berekeningen zijn steeds gemaakt per patiënt en voor Nederland als totaal. De simulatie is getoetst in een regio in Nederland waarbij de behandeling van 62 patiënten nagegaan en doorgerekend is. Die toetsing indiceert dat de simulatie representatief is voor de werkelijkheid. Exacte cijfers van de regio-toets mogen niet gepubliceerd worden vanwege mededingingsbeperkingen. De gepresenteerde berekeningen van de casegroep zijn dan ook steeds de gesimuleerde en niet de werkelijke bedragen

Omdat zowel weefselonderzoek als klinisch genetisch onderzoek alleen in de academische centra plaatsvindt is er in veel gevallen ook nog sprake van doorverwijzing vanuit perifere ziekenhuizen waardoor deze problematiek nog complexer wordt. Daarmee wordt een in wezen maatschappelijk aantrekkelijke oplossing (zowel medisch inhoudelijk in termen van kwaliteit van zorg als in doelmatigheid) belemmerd door de bestaande financiële en organisatorische afspraken. Zonder aanpassingen in afspraken hierover zal de neiging om vast te houden aan de bestaande situatie van doorverwijzing naar de klinisch geneticus groot zijn.

Tabel 2: Effecten van invoering BRCA-tumortest zonder financiële compensatie (zie bijlage 2 voor een specificatie van de bedragen)

| | | Oorspronkelijk | Nieuwe werkwijze |
|---------------------------|-------------------|----------------|------------------|
| Kosten GYN/ONC | Per patiënt (n=1) | € 0 | (€ 244) |
| | Case (n=62) | € 0 | (€ 15.121) |
| | Per jaar (n=1348) | € 0 | (€ 328.767) |
| Kosten Klinische Genetica | Per patiënt (n=1) | (€ 1.587) | (€ 295) |
| | case (n=62) | (€ 98.412) | (€ 18.265) |
| | Per jaar (n=1348) | (€ 2.139.665) | (€ 397.118) |
| Kosten Pathologie | Per patiënt (n=1) | € 0 | (€ 461) |
| | Case (n=62) | € 0 | (€ 28.564) |
| | Per jaar (n=1348) | € 0 | (€ 621.028) |
| Inkomsten | Per patiënt (n=1) | € 3.112 | € 1.056 |
| | case (n=62) | € 192.964 | € 65.463 |
| | Per jaar (n=1348) | € 4.195.421 | € 1.423.303 |
| Totaal saldo | Per patiënt (n=1) | € 1.525 | € 57 |
| | Case (n=62) | € 94.553 | € 3.513 |
| | Per jaar (n=1348) | € 2.055.756 | € 76.390 |

Mogelijke oplossingen

Het creëren van de randvoorwaarden voor implementatie van de tumorweefseltest naar de BRCA-mutatie vindt primair zijn aangrijpingspunt in de bekostiging. Daarnaast is het van belang inzicht te bieden in de herverdeling van werk (binnen de diverse betrokken disciplines) en wat dat betekent in (interne) herverdeling van budgetten.

Dit laatste speelt in situaties waar:

- Herschikking van taken plaatsvindt tussen verschillende afdelingen (besparing in activiteiten op een plek, extra werk op een andere plek)
- Interne budgetverdeling niet direct gekoppeld is aan declaratie van DBC-verrichtingen: veel ziekenhuizen ontvangen inkomsten centraal en vindt budgettering plaats door middel van interne systematieken die deels wel en deels niet verband houden met werkelijke productie
- Er sprake is van doorverwijzing naar specialisten tussen ziekenhuizen, bijvoorbeeld van een debulking centrum naar een academisch centrum.

In essentie zijn er drie oplossingen mogelijk, met alle drie hun voor- en nadelen die we hierna zullen bespreken:

1. Gebruik maken van de DBC voor Klinisch Genetisch onderzoek en counseling (DBC Klinisch Geneticus)
2. Het ophogen van de DBC voor de poortspecialismen (DBC Poortspecialisme)
3. Het creëren van een rechtstreekse declaratiemogelijkheid voor diagnostiek (DBC Diagnostiek) in dit geval de pathologie.

1. DBC Klinisch Geneticus

Conform de huidige richtlijnen verwijst een specialist die bij een vrouw de diagnose eierstokkanker vaststelt (meestal een gynaecoloog of medisch oncoloog) door naar een klinisch geneticus die een kiembaantest laat uitvoeren (bloedonderzoek) en de uitslag bespreekt met de patiënt zoals al eerder toegelicht. Echter, een mogelijkheid is dat de Klinisch Geneticus haar werkwijze aanpast en in plaats van een kiembaantest, eerst een tumortest laat uitvoeren door een patholoog. Indien die test negatief is kan dat besproken worden met de patiënt waarna het onderzoek afgesloten wordt. Indien de test positief is, kan vervolgd worden met een kiembaantest met aanvullend klinisch genetische counseling en onderzoek bij familieleden (indien de kiembaantest ook positief is).

Concreet betekent dit dat, net zoals nu het geval is, alle patiënten worden doorverwezen naar de Klinisch Geneticus. Die laat echter eerst een tumortest uitvoeren en gaat alleen “echt” klinisch genetisch onderzoek doen indien de tumortest positief is. Declaratie vindt plaats onder de huidige noemer Klinisch Genetisch onderzoek en counseling.

Het grote voordeel van deze oplossing is dat het eigenlijk direct toepasbaar is binnen de huidige financiële structuren en afspraken. Voor betrokken ziekenhuizen (uitvoerend en doorverwijzend) zijn er geen financiële effecten. Er vindt wel verschuiving van werk plaats tussen de afdelingen klinische genetica en pathologie, maar dat zou door middel van interne budgetafspraken gecompenseerd kunnen worden.

Voor de patiënt verandert er niets voor zover het de doorverwijzing naar de klinisch geneticus betreft. En op basis van de tumortest zal een groot deel relatief snel gerustgesteld kunnen worden over de eventuele risico's voor familieleden. Maar het is zeker niet optimaal voor de patiënt. Immers, men moet naar een andere specialist en soms een ander ziekenhuis en de onrust in het begin blijft bestaan.

Daarnaast is het maatschappelijk gezien een dure oplossing omdat de doorverwijzing naar de klinisch geneticus voor een groot deel van de patiënten eigenlijk onnodig en derhalve niet doelmatig is.

2. DBC Poortspecialisme

Een tweede oplossing is het invoeren van de nieuwe (voor de patiënt optimale) werkwijze, waarbij er pas na een positieve tumortest wordt doorverwezen naar de klinisch geneticus, en de effecten hiervan te compenseren in de DBC voor het betreffende poortspecialisme (gynaecologie of medische oncologie). De betreffende specialist vraagt dan de tumortest aan en bespreekt de uitslag met de patiënt. Alleen bij een positieve uitslag vindt dan alsnog doorverwijzing plaats naar de klinisch geneticus. Dit leidt voor de poortspecialisten tot extra werk: ze nemen een stukje van de counseling over en ze vragen de tumortest aan en krijgen daarvoor de rekening. Deze belemmering is op te lossen door de DBC-vergoeding voor deze specialisten op te hogen naar rato van de vereiste inspanning en kosten.

Vanuit patiënt perspectief is dit zeer aantrekkelijk. Doorverwijzing vindt alleen plaats indien noodzakelijk en dat beperkt in veel gevallen het aantal betrokken specialisten en mogelijk een bezoek aan een ander ziekenhuis. Daarnaast is het ook een doelmatige oplossing omdat het in oplossing 1 aangehaalde "onnodig" klinisch genetisch onderzoek niet uitgevoerd wordt. Dit betekent wel substantieel minder activiteit (en derhalve minder inkomsten) voor de klinische genetica. Daarnaast moet in onderhandeling met de verzekeraar een nieuwe prijs voor de DBC afgesproken worden. In essentie moet elk behandelend ziekenhuis dat met al haar verzekeraars doet. Daarnaast moet er tussen verwijzende ziekenhuizen en de UMC's die de tumortest uitvoeren onderhandeld worden over de prijs van uitvoeren van de test in het kader van onderlinge dienstverlening (ODV). Tenslotte zit er mogelijk nog discrepantie tussen de tarieven die met de verzekeraar afgesproken worden en doorvertaling daarvan naar budgetten van de diverse afdelingen. De verhouding behandeling en analyse in de DBC wordt immers anders maar wordt dat ook doorberekend in de budgetten voor bijvoorbeeld gynaecologie en pathologie?

In wezen hangt het dus van de onderhandelingskracht van een individueel ziekenhuis en van de afzonderlijke afdelingen binnen die ziekenhuizen af of hier financieel tot een sluitend verhaal gekomen kan worden. In theorie is het mogelijk dat de DBC opgehoogd wordt maar bijvoorbeeld het pathologiebudget niet waarmee uitvoering van de tumortest nog steeds onder druk blijft staan.

3. DBC Diagnostiek

Een derde oplossing kiest als vertrekpunt ook de optimale werkwijze waarbij eerst een tumortest uitgevoerd wordt voor eventuele verwijzing naar de klinisch geneticus maar laat de patholoog direct declareren. De achtergrond van deze oplossing ligt in de aanname dat de in dit artikel onderzochte ontwikkeling met betrekking tot onderzoek naar de BRCA-mutatie exemplarisch is voor veel bredere ontwikkelingen zoals in de inleiding beschreven. Aanvullende predictieve analyse op tumorweefsel en bloed van gediagnosticeerde patiënten wordt steeds uitgebreider. De huidige vergoedingensystematiek weet hier (nog) niet goed raad mee. Valt dit deel onder diagnose of onder behandeling? Wie voert de regie? Hoe vindt declaratie en facturatie plaats?

Omdat inkomsten gerelateerd zijn aan poortspecialismen en niet aan diagnostiek wordt die laatste veelal als kostenpost gezien met extra kostendruk als gevolg. De waarde van diagnostiek in het behandelproces is lastig “uit te rekenen”. Predictieve analyse wordt op dit moment meestal onder diagnostiek geschaard als resultante van de taakverdeling in een ziekenhuis. Deze analyses vinden immers plaats in de diagnostische laboratoria. Daarmee komen deze afdelingen in een sandwich terecht: Extra activiteiten uitvoeren met minder beschikbaar budget. Veel diagnostiek afdelingen werken grosso modo met 2 inkomstenstromen: een interne, vaak budget gedreven stroom en een externe stroom waarin op basis van onderlinge dienstverleningsafspraken (ODV), activiteiten voor andere ziekenhuizen worden uitgevoerd. De enige manier om interne kostendruk te compenseren ligt in het vergroten van de externe inkomsten, waarmee feitelijk die kostendruk verlegd wordt naar verwijzende ziekenhuizen. De vraag is of dat wenselijk is, zeker op de langere termijn.

De vraag dringt zich op of een wijziging in de vergoedingssystematiek, waarbij ook diagnostiekafdelingen direct kunnen declareren voor hun analyse-activiteiten, niet beter aansluit bij de ontwikkelingen die nu gaande zijn. In de onderhavige case kan dan een poortspecialisme een tumortest aanvragen zonder dat hun budget belast wordt. Een pathologieafdeling declareert de test bij uitvoering, waarbij het niet meer relevant is of de aanvraag uit het eigen ziekenhuis komt of van een verwijzend ziekenhuis.

Voor de patiënt heeft dit geen gevolgen. Zij ervaart dezelfde werkwijze als bij oplossing 2 met alle voordelen die daaraan verbonden zijn. Maatschappelijke (directe) kosten zijn vergelijkbaar, er is sprake van zinnige zorg (geen onnodige counseling) en administratieve belasting van het systeem is meer aanvaardbaar dan bij oplossing 2. Er is namelijk veel meer sprake van “geld volgt activiteit” waardoor minder geschoven/onderhandeld hoeft te worden over (interne) budgetten. Het maakt de financiering van de nieuwe werkwijze maximaal transparant.

Beoordeling van de beschreven oplossingen

Tabel 3 geeft een samenvatting van de voor- en nadelen van de diverse opties zoals hiervoor beschreven. Tabel 4 geeft een overzicht van de financiële effecten voor de verschillende afdelingen. De gepresenteerde oplossingen laten een meer gebalanceerde kostenontwikkeling zien. Waar de nieuwe werkwijze zonder aanpassingen leidde tot een kostendaling van 35% maar een inkomstendaling van 65% is dat nu gelijkwaardiger. In de variant DBC Klinische genetica is de kostendaling ruim 15% en de inkomstendaling ongeveer 20%. In de andere 2 oplossingen is zowel de kosten- als de inkomstendaling zo'n 40% waardoor de maatschappelijke winst het grootst is terwijl de marge per patient voor ziekenhuizen gelijk blijft en ze dus minder of geen last hebben van financiële dekkingsproblematiek.

Tabel 3 Weging van voor- en nadelen van de verschillende gepresenteerde oplossingen

| | Nieuwe werkwijze zonder compensatie | Oplossing 1: DBC Klinische genetica | Oplossing 2: DBC Poortspecialisme | Oplossing 3: DBC Diagnostiek |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Perspectief patiënt | + | - | ++ | ++ |
| Aansluiting op werkelijk werkwijze | -- | - | - | + |
| Doelmatigheid | ++ | - | + | + |
| Administratieve belasting | - | ++ | - | 0 |
| Realisatie | - | + | 0 | - |

Tabel 4 Overzicht van de financiële effecten van de verschillende effecten, ziekenhuisniveau

| | | Oorspronkelijk | Nieuwe werkwijze | Opl. 1: DBC KG | Opl. 2 en 3: DBC Poort of diagnostiek |
|---------------------------|-------------------|----------------|------------------|----------------|---------------------------------------|
| Kosten GYN/ONC | Per patiënt (n=1) | € 0 | (€ 244) | € 0 | (€ 244) |
| | Case (n=62) | € 0 | (€ 15.121) | € 0 | (€ 15.121) |
| | Per jaar (n=1348) | € 0 | (€ 328.767) | € 0 | (€ 328.767) |
| Kosten Klinische Genetica | Per patiënt (n=1) | (€ 1.587) | (€ 295) | (€ 872) | (€ 295) |
| | Case (n=62) | (€ 98.412) | (€ 18.265) | (€ 54.046) | (€ 18.265) |
| | Per jaar (n=1348) | (€ 2.139.665) | (€ 397.118) | (€ 1.175.075) | (€ 397.118) |
| Kosten Pathologie | Per patiënt (n=1) | € 0 | (€ 461) | (€ 461) | (€ 461) |
| | Case (n=62) | € 0 | (€ 28.564) | (€ 28.564) | (€ 28.564) |
| | Per jaar (n=1348) | € 0 | (€ 621.028) | (€ 621.028) | (€ 621.028) |
| Inkomsten | Per patiënt (n=1) | € 3.112 | € 1.056 | € 2.511 | € 1.959 |
| | Case (n=62) | € 192.964 | € 65.463 | € 155.683 | € 121.471 |
| | Per jaar (n=1348) | € 4.195.421 | € 1.423.303 | € 3.384.841 | € 2.641.005 |
| Totaal | Per patiënt (n=1) | € 1.525 | € 57 | € 1.179 | € 960 |
| | Case (n=62) | € 94.553 | € 3.513 | € 73.073 | € 59.521 |
| | Per jaar (n=1348) | € 2.055.756 | € 76.390 | € 1.588.738 | € 1.294.092 |

De berekeningen tot dusverre gaan uit van de situatie dat alle activiteiten in hetzelfde ziekenhuis plaatsvinden en alle inkomsten en kosten dus ook binnen dat ziekenhuis vallen. Om zicht te krijgen op de financiële effecten indien sprake is van betrokkenheid van meerdere ziekenhuizen of in de situatie dat budgetten in een ziekenhuis strikter gescheiden zijn, is het zinvol te kijken naar inkomsten en uitgaven per betrokken discipline. Dat is opgenomen in tabel 5.

De uitsplitsing per betrokken discipline laat zien dat voor de pathologie in zowel oplossing 1 als oplossing 2 een negatief saldo ontstaat, als gevolg van het feit dat zij niet zelf declareren. Compensatie hiervan moet dan plaatsvinden via interne (her-)verdeling van budgetten of, indien er sprake is van uitvoering voor andere ziekenhuizen op basis van Onderlinge Dienstverlenings Afspraken (ODV). In oplossing 3 sluit de financiële verantwoording het dichtst aan bij de werkelijke werkwijze waardoor elke betrokken discipline een evenredig saldo van inkomsten en uitgaven ontvangt.

Tabel 5 Overzicht van de financiële effecten van de verschillende oplossingen, specialisameniveau

| | | Oorspronkelijk | Opl. 1 DBC KG | Opl. 2 DBC Poort | Opl. 3: DBC Diagnostiek |
|--------------------------|-------------------|----------------|---------------|------------------|-------------------------|
| Saldo GYN/ONC | Per patiënt (n=1) | € 0 | € 0 | € 1.138 | € 234 |
| | Case (n=62) | € 0 | € 0 | € 70.535 | € 14.528 |
| | Per jaar (n=1348) | € 0 | € 0 | € 1.533.576 | € 315.874 |
| Saldo Klinische Genetica | Per patiënt (n=1) | € 1.525 | € 1.639 | € 283 | € 283 |
| | Case (n=62) | € 94.553 | € 101.636 | € 17.549 | € 17.549 |
| | Per jaar (n=1348) | € 2.055.756 | € 2.209.766 | € 381.544 | € 381.544 |
| Saldo Pathologie | Per patiënt (n=1) | € 0 | (€ 461) | (€ 461) | € 443 |
| | Case (n=62) | € 0 | (€ 28.564) | (€ 28.564) | € 27.443 |
| | Per jaar (n=1348) | € 0 | (€ 621.028) | (€ 621.028) | € 596.674 |
| Totaal | Per patiënt (n=1) | € 1.525 | € 1.179 | € 960 | € 960 |
| | Case (n=62) | € 94.553 | € 73.073 | € 59.521 | € 59.521 |
| | Per jaar (n=1348) | € 2.055.756 | € 1.588.738 | € 1.294.092 | € 1.294.092 |

Conclusies

De ontwikkeling van precisiediagnose en daarmee de behoefte aan en beschikbaarheid van specifieke vormen van (predictieve) analyse gaat snel. De implementatie van deze ontwikkelingen als reguliere zorg gaat echter niet vanzelf. De in dit onderzoek beschreven organisatorische en financiële aspecten voor BRCA analyse in tumorweefsel van vrouwen met ovarium carcinoom illustreren dat.

Aan de hand van een business case simulatie is aangetoond dat zonder maatregelen de implementatie belemmerd wordt door de (negatieve) financiële consequenties voor alle betrokken specialismen. Die kunnen bestaan uit minder inkomsten of meer activiteiten zonder dat daar (voldoende) inkomsten tegenover staan.

Op ziekenhuisniveau betekent dit een “verlies” van bijna € 1.500,- per patiënt waardoor de directe kosten al nauwelijks meer terugverdiend worden. Afhankelijk van de organisatorische inrichting van een ziekenhuis ontstaat daarbovenop een scheefgroei in inspanning tussen verschillende afdelingen die in een dergelijke “verliessituatie” ook vaak lastig te compenseren is. In veel gevallen zal ook nog sprake zijn van doorverwijzing vanuit perifere ziekenhuizen naar academische centra waardoor deze problematiek nog complexer wordt. Daarmee wordt een in wezen maatschappelijk aantrekkelijke oplossing (zowel medisch inhoudelijk in termen van kwaliteit van zorg als in doelmatigheid) belemmerd door de bestaande financiële en organisatorische afspraken. Zonder aanpassingen in afspraken hierover zal de neiging om vast te houden aan de bestaande situatie groot zijn.

Een drietal oplossingsmogelijkheden zijn beschreven en onderzocht om deze negatieve consequenties te compenseren. Opvallend genoeg is de meest gemakkelijk te realiseren oplossing (DBC Klinische genetica) ook de minst aantrekkelijke vanuit zowel het perspectief van de patient als vanuit maatschappelijke oogpunt (doelmatigheid en transparantie). Een tweede oplossing (DBC Poort) is te realiseren binnen de huidige afspraken en regelgeving maar vergt zowel extra tariefsonderhandelingen tussen verzekeraars en ziekenhuizen als zorgvuldige herverdeling van budgetten binnen betrokken ziekenhuizen.

De derde, vanuit “inhoud” meest optimale oplossing, dat wil zeggen de oplossing die het best aansluit bij de nieuwe voorgestelde werkwijze, het meest patientvriendelijk is en qua doelmatigheid goed scoort zonder dat het voor zorgverleners financieel heel onaantrekkelijk wordt, is het meest lastig te realiseren omdat die aanpassing vergt van de huidige regelgeving. De procedures om dit te realiseren via de NZa nemen snel 2-3 jaar in beslag. Deze oplossing zou ruimte moeten creëren voor diagnostiek afdelingen om hun (analyse-)activiteiten zelfstandig te declareren terwijl in het algemeen diagnostiek budgetten steeds verder onder druk komen. Diagnostiek heeft immers het imago van ondoelmatig en kostenverhogend, zonder hier de discussie te voeren of dat nu terecht is of niet.

De onderhavige case geldt een kleine groep van ruim 1000 vrouwen op jaarbasis in Nederland. Ten opzichte van totale zorgkosten en ziekenhuisbudgetten zijn de hiermee gepaard gaande extra inkomsten en uitgaven klein. Vanuit goede intenties te streven naar de best mogelijke zorg is deze specifieke case eventueel ook oplosbaar binnen de bestaande afspraken. Immers, voor betrokken ziekenhuizen en verzekeraars (wie de kosten dan ook op zich neemt) vallen de effecten weg tegen de overall budgetten. Die uitspraak gaat echter voorbij aan de constatering in de inleiding dat deze case illustratief is voor veel bredere ontwikkelingen op het gebied van precisie medicijnen voor kanker en andere aandoeningen. En vele kleine problemen scheppen langzaam maar zeker een steeds groter probleem. Met name in de diagnostische specialismen ontstaat steeds meer druk door afnemende budgetten en (behoefte) aan toenemende activiteiten. Dat maakt het wel degelijk zinvol de besproken derde oplossing,

hoewel misschien niet direct voor de hand liggend in een individuele situatie, toch verder te verdiepen. De NZa onderzoekt momenteel of betrokken partijen knelpunten ervaren en of verdere specificatie en differentiatie van de bekostiging op het gebied van farmacogenetica wenselijk en noodzakelijk is (Kamerbrief, 2017). Mogelijk ontstaan daarin openingen om hierin een goede balans te hervinden.

Bronnen:

- Boere, I (2017), Doelgerichte therapieën bij het gevorderd ovariumcarcinoom, in: Oncologie Up-do-date, special Diagnostiek bij immuno- en doelgerichte therapie, 12-13
- Commissie BOM (2017), Olaparib als onderhoudsbehandeling bij gerecidiveerd platinumsensitief BRCA-gemuteerd epitheliaal ovariumcarcinoom, Medische oncologie, april 2017, 41-44
- Cijfersoverkanker(2016), www.cijfersoverkanker.nl, incidentie ovariumcarcinoom
- Hennessy, B. T. J. et al. (2010.) Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 3570–3576
- Kamerbrief (2017), Verzamelbrief bekostiging van diagnostiek op het gebied van farmacogenetica, 29 augustus 2017, ministerie van VWS
- Konecny, G. en Kristeleit, R. (2016). PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *British Journal of Cancer* 115, 1157–1173 | doi: 10.1038/bjc.2016.311
- Ledermann, J. et al. (2014), Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial, *Lancet Oncology*, 15, 852-61
- Ligtenberg, M (2017), Vroege analyse ovariumcarcinoom identificeert erfelijke en tumorspecifieke BRCA-mutaties, in: Oncologie Up-do-date, special Diagnostiek bij immuno- en doelgerichte therapie, 10-11
- OncoLine. (2015). Richtlijnen oncologische zorg Geraadpleegd op 1 augustus 2017, van <http://www.oncoLine.nl/erfelijk-en-familiair-ovariumcarcinoom>.
- Pennington, K. P. et al. Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas. *Clin. Cancer Res.* 20, 764-775 (2014).
- Vergote, I. et al. (2016). Current perspectives on recommendations for BRCA genetic testing in ovarian cancer patients. *Eur. J. Cancer* 69, 127–134
- Vincenten, J. et al. (2017), Zonder financiering geen innovaties, Medisch Contact 19, 11 mei 2017, 14-17
- VIG (2017), Vereniging van Innovatieve Geneesmiddelen, Geneesmiddelenagenda 2017-2021

Bijlage Specificatie business case simulatie
Gehanteerde declaratiecodes

| Omschrijving Declaratiecode | Declaratiecode | NZA/ODV-tarief |
|---|--|----------------|
| Complexe moleculaire diagnostiek | Declaratiecode 050512, CBV-code 350515 | € 903,34 |
| Moleculair onderzoek naar gedefecten in een specifiek gen | Zorgproductcode = Declaratiecode 191144 | € 801,76 |
| Erfelijkheidsonderzoek complex (totaal) | Zorgproductcode 972800066, Declaratiecode 14E528 | € 1.508,81 |
| Erfelijkheidsonderzoek/ -adviesing eenvoudig | Zorgproductcode 972800069, Declaratiecode 14E531 | € 478,22 |

Uitgangspunten

- Kosten vormen 51% van de inkomsten van betreffende declaratiecode (gebaseerd op Diagnostiek Benchmark BeBright die indiceert dat directe kosten gemiddeld 51% van NZa-tarieven uitmaken (UMC-niveau)
- Voor BRCA tumortest komen op jaarbasis 1348 patiënten (incidentie 2016, www.cijfersoverkanker.nl) in aanmerking voor BRCA-mutatie onderzoek. Bij uitvoering tumortest wordt bij 25% van de populatie een mutatie geïdentificeerd (7% somaties, 18% kiembaan, Ligtenberg, 2017))
- Bij klinisch genetisch onderzoek vinden 2 kiembaantesten plaats (BRCA 1 en 2). Na tumortest (met positieve uitslag) volstaat 1 test

Oorspronkelijke situatie

| | | Oorspronkelijk | Berekening (declaratiecode + bedrag) |
|---------------------------|-------------------|----------------|--|
| Kosten Klinische Genetica | Per patiënt (n=1) | (€ 1.587) | $0,51 * 14E528$ (€ 1.508,81) + $2 * 191144$ (€ 801,76) |
| Inkomsten | Per patiënt (n=1) | € 3.112 | $14E528$ (€ 1.508,81) + $2 * 191144$ (€ 801,76) |
| Totaal saldo | Per patiënt (n=1) | € 1.525 | Inkomsten minus kosten |

Invoering BRCA-tumortest zonder financiële compensatie

| | | Nieuwe werkwijze | Berekening (declaratiecode + bedrag) |
|---------------------------|-------------------|------------------|--|
| Kosten GYN/ONC | Per patiënt (n=1) | (€ 244) | $0,51 * 14E531$ (€ 478,22) |
| Kosten Klinische Genetica | Per patiënt (n=1) | (€ 295) | $0,25 * 0,51 * (14E528$ (€ 1.508,81) + 191144 (€ 801,76)) |
| Kosten Pathologie | Per patiënt (n=1) | (€ 461) | $0,51 * 050512$ (€ 903,34) |
| Inkomsten | Per patiënt (n=1) | € 1.056 | $14E531$ (€ 478,22) + $0,25 * (14E528$ (€ 1.508,81) + 191144 (€ 801,76)) |
| Totaal saldo | Per patiënt (n=1) | € 57 | Inkomsten minus kosten |

Oplossing 1 DBC Klinische Genetica, ziekenhuisniveau

| | | Opl. 1 DBC KG | Berekening (declaratiecode + bedrag) |
|---------------------------|-------------------|---------------|---|
| Kosten GYN/ONC | Per patiënt (n=1) | € 0 | |
| Kosten Klinische Genetica | Per patiënt (n=1) | (€ 872) | $0,51 * 14E528$ (€ 1.508,81) + $0,25 * 191144$ (€ 801,76) |
| Kosten Pathologie | Per patiënt (n=1) | (€ 461) | $0,51 * 050512$ (€ 903,34) |
| Inkomsten | Per patiënt (n=1) | € 2.511 | $14E528$ € 1.508,81 + $1,25 * 191144$ (€ 801,76) |
| Totaal saldo | Per patiënt (n=1) | € 1.179 | Inkomsten minus kosten |

Op specialismineniveau zijn de inkomsten conform de kosten verdeeld over de specialismen

Oplossing 2 en 3 DBC Poort of DBC Diagnostiek, ziekenhuisniveau

| | | Opl. 2 en 3 DBC Poort of diagnostiek | Berekening (declaratiecode + bedrag) |
|---------------------------|-------------------|--------------------------------------|--|
| Kosten GYN/ONC | Per patiënt (n=1) | (€ 244) | $0,51 * 14E531$ (€ 478,22) |
| Kosten Klinische Genetica | Per patiënt (n=1) | (€ 295) | $0,25 * 0,51 * (14E528$ (€ 1.508,81) + 191144 (€ 801,76)) |
| Kosten Pathologie | Per patiënt (n=1) | (€ 461) | $0,51 * 050512$ (€ 903,34) |
| Inkomsten | Per patiënt (n=1) | € 1.959 | $14E531$ (€ 478,22) + $0,25 * (14E528$ (€ 1.508,81) + 191144 (€ 801,76)) + 050512 (€ 903,34) |
| Totaal saldo | Per patiënt (n=1) | € 960 | Inkomsten minus kosten |

Op specialismineniveau zijn de inkomsten conform de kosten verdeeld over de specialismen