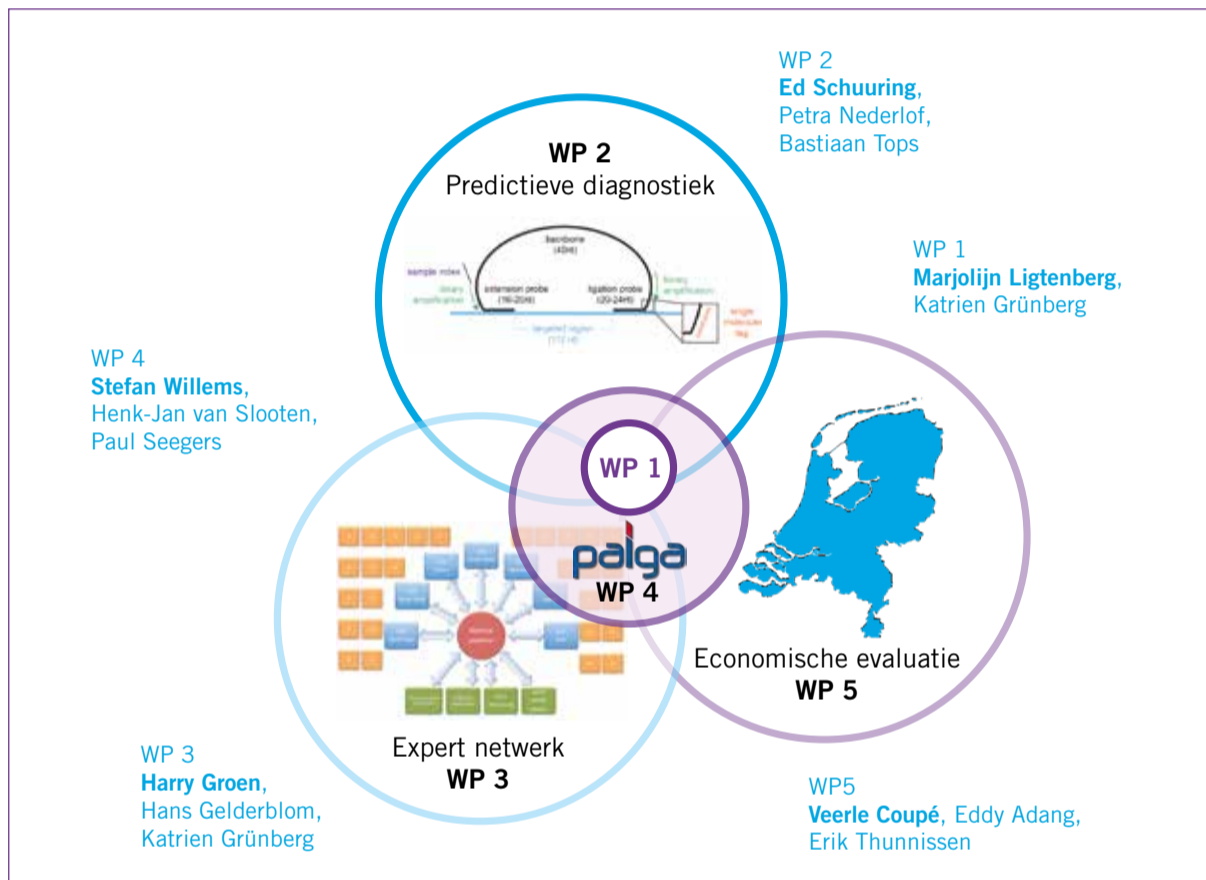


Project PATH om gebruik predictieve moleculair genetische markers naar een hoger plan te tillen

DRS. FRANK VAN WIJCK, WETENSCHAPSJOURNALIST

In het door ZonMw gesubsidieerde project PATH (Predictieve Analyse voor Therapie) werken veertig pathologieafdelingen, oncologen, longartsen, PALGA en patiëntenverenigingen samen aan verbetering van moleculaire predictieve diagnostiek in Nederland. Dr. Marjolijn Ligtenberg (hoofd laboratorium Tumorgenetica, Radboudumc, Nijmegen), prof. dr. Ed Schuurung (hoofd laboratorium Moleculaire Pathologie, UMC Groningen), dr. Stefan Willems (patholoog, UMC Utrecht) en prof. dr. Harry Groen (longarts, UMC Groningen) lichten de doelstellingen toe.



Figuur 1. Predictieve Analyse voor Therapie.

In de behandeling van longkanker, darmkanker, melanoom en GIST spelen *personalized medicines* een steeds grotere rol. Met predictieve DNA-diagnostiek kan in deze tumoren worden bepaald voor welke patiënten deze therapie wel of niet meerwaarde kan hebben. Maar de toegankelijkheid van deze precisiegenesmiddelen voor kankerpatiënten in Nederland kan beter en dat is precies wat het Project PATH hoopt te bewerkstelligen. “Het doel is *personalized medicines* efficiënter, veiliger en doelmatiger in te zetten en een doelmatige implementatie van die middelen te waarborgen”, zegt Marjolijn Ligtenberg. “Aan de kosteneffectiviteit van diagnostiek en behandeling wordt veel belang gehecht. Samenwerking van alle betrokken partijen is hierbij essentieel. Als pathologielaboratoria werken we al jaren aan het realiseren van deze doelstellingen. De subsidie van ZonMw in het kader van Goed Gebruik Geneesmiddelen was een uitgelezen gelegenheid om dit naar een hoger plan te tillen.”

Praktijkvariatie tegengaan

Ed Schuurung stelt de indruk te hebben dat nu niet bij iedere patiënt de laboratoriumtests worden gedaan die voor zijn behandeling van waarde kunnen zijn, en dat dus niet iedere patiënt dezelfde therapeutische mogelijkheden worden geboden. “En ik spreek hierbij over mijn eigen recente praktijkervaring”, zegt hij. “Die praktijkvariatie was voor mij een belangrijke motivatie om in dit project te participeren. We lopen redelijk voorop in Nederland en dan toch hoor je dit soort verhalen.”

Stefan Willems vult aan: “Dit veranderen lukt alleen op basis van samenwerking. We spraken hier als pathologen en klinisch moleculair biologen in de pathologie al over binnen het zogenaamde NAMP (Network for Academic Molecular Pathology) voordat deze ZonMw-subsidieaanvraag beschikbaar kwam.” In oktober honoreerde ZonMw de projectaanvraag die de partijen indienden, zodat het Project PATH daadwerkelijk tot stand kon komen. “Daarin gaat het om samen-

werking tussen pathologen, klinisch moleculair biologen, medisch oncologen en longartsen”, zegt Willems. “Maar ook mensen die in staat zijn om economische afwegingen te maken, want er zit natuurlijk ook een doelmatigheidsdoel aan het project.” De aanpak binnen het project is driedelig:

- optimaliseren van predictieve diagnostiek;
- opzetten van een laagdrempelig toegankelijk multidisciplinair expertnetwerk;
- vaststellen van de effectiviteit van de organisatie van predictieve diagnostiek in Nederland.

Kennis delen

De basis voor innovatie van predictieve diagnostiek is standaardisatie van de verslaglegging en vereenvoudiging van uitwisseling van data tussen pathologiecentra. “Maar belangrijk is ook te bepalen wat de meerwaarde is van het testen van uitgebreidere genenpanels”, zegt Ligtenberg. “En in het verlengde hiervan bepalen welke

data we dan moeten doorgeven aan de kliniek, omdat ze toepasbaar zijn voor het nemen van behandelbeslissingen. Verder willen we binnen alle aan het project deelnemende laboratoria de doorlooptijden meten, omdat die van belang zijn voor het inzetten van de therapie. We gaan ervan uit dat periodieke meting alle laboratoria zal aansporen om sneller te werken.”

Schuuring benadrukt hoe essentieel het is kennis te vergaren van de invloed van genen op therapie, om alleen die tests te hoeven doen waarvan duidelijk is dat de uitslag te vertalen is naar behandeling waarvan de patiënt meerwaarde ondervindt. “We willen dus heel precies weten welke mutaties een relatie hebben met de beschikbare geneesmiddelen en met de trials die in de ziekenhuizen lopen”, zegt hij. “We zullen daarom regelmatig in samenspraak met medisch oncologen, longartsen, geneesmiddelenfabrikanten en trialbureaus het predictieve genpanel updaten zodat patiënten in aanmerking kunnen komen voor alle huidige beschikbare behandelmogelijkheden.” Schuurung gaat verder: “We zien bijvoorbeeld nu ook al (combinaties van) genmutaties die relatief zeldzaam voorkomen en waarvan op dit moment niet bekend is wat het beste behandelplan is. In de moleculaire

tumorboard, niet te verwarren met een multidisciplinair overleg, nemen we dan een besluit dat in sommige gevallen een behandel-effect laat zien. De mutatie die op de ene plaats wordt waargenomen, is wellicht elders eerder ook al gezien, en dan is het belangrijk om te weten hoe de patiënt behandeld is en of dat succesvol was. Zolang deze informatie alleen lokaal beschikbaar blijft, zullen we geen stappen zetten om deze zorg te verbeteren.”

Netwerk van moleculaire tumorboards

De opzet van een laagdrempelig toegankelijk multidisciplinair expertisenetwerk kent twee niveaus. Ligtenberg licht toe: “Het eerste betreft de pathologieafdelingen waarin specialisten samenwerken om mutaties te interpreteren. Het tweede betreft de samenwerking in moleculaire tumorboards waarin de expertise van de labspecialisten samenkomt met die van andere experts om de voor de patiënt relevante informatie uit de tumor te vertalen naar een behandelplan.” Vooral dit laatste is voor de kliniek essentieel, benadrukt Harry Groen. “De behandelopties die nieuwe innovatieve technieken ons bieden, confronteren ons als behandelaren met zoveel data dat het lastig is een verantwoorde af-

Overzicht trekkers van de diverse werkpakketten (vetgedrukt voorzitters).

WP1 Projectorganisatie en -coördinatie		
Dr. Marjolijn Ligtenberg	KMBP	Radboudumc, Nijmegen
Dr. Katrien Grünberg	Patholoog	Radboudumc, Nijmegen
WP2 Predictieve diagnostiek		
Prof. dr. Ed Schuurung	KMBP	UMCG, Groningen
Dr. Bastiaan Tops	KMBP	Radboudumc, Nijmegen
Dr. Petra Nederlof	KMBP	AVL, Amsterdam
WP3 Expert netwerk		
Prof. dr. Harry Groen	Longarts	UMCG, Groningen
Prof. dr. Hans Gelderblom	Medisch oncoloog	LUMC, Leiden
Dr. Katrien Grünberg	Patholoog	Radboudumc, Nijmegen
WP4 Synoptische verslaglegging in PALGA		
Dr. Stefan Willems	Patholoog	UMCU, Utrecht
Dr. Henk-Jan van Slooten	Patholoog	MCA, Alkmaar
Dr. Paul Seegers	Patholoog	PALGA, Houten
WP5 Economische evaluatie		
Dr. Veerle Coupé	Medisch beslistkundige	VUmc, Amsterdam
Dr. Eddy Adang	Gezondheidseconoom	Radboudumc, Nijmegen
Dr. Erik Thunnissen	Patholoog	VUmc, Amsterdam

KMBP= klinisch moleculair biolog in de pathologie.

weging te maken”, zegt hij. “Die tumorboards gaan ons helpen om de *driver* van de tumorcel te benoemen, zodat wij onze behandeling daarop kunnen afstemmen. Dit kan een heel nieuw veld voor ons openen. We behandelen patiënten nu met radiotherapie, chemotherapie, een operatie of een mix van die drie. Als we erin slagen de *driver* van de tumorcel exacter in kaart te brengen, kunnen we eerst *targeted therapy* toepassen en bijvoorbeeld daarna bestralen of opereren. We kunnen dan dus veel specifiekere behandelen.”

Grote rol voor PALGA

In het derde deel van het project, de vaststelling van de effectiviteit van de organisatie van predictieve diagnostiek, is PALGA essentieel. Willems vertelt: “PALGA beheert de digitale pathologiedatabase, die in 1971 tot stand kwam, en inmiddels meer dan

zestig miljoen pathologierecords van elf miljoen patiënten bevat. De PALGA-database is uniek omdat het landelijk dekkend is en onder strikte voorwaarden toegankelijk voor wetenschappelijk onderzoek. Het is een uniek platform dat heel goed op onze projectambities aansluit. We zijn nu een moleculair protocol aan het vormgeven om de moleculaire data uniform vast te leggen in alle laboratoria, en via een lab to labmodule uit te wisselen via PALGA, zodat de data voor het behandelend centrum snel beschikbaar zijn.”

Schuuring vult aan: “Het wordt dan ook mogelijk de gegevens te koppelen aan klinische databases, zodat we op termijn ook de koppeling kunnen maken naar uitkomsten van behandelingen. Dit is weliswaar geen direct doel van het Project PATH, waarvoor ons immers maar drie jaar ter beschikking staan, maar we kunnen in die tijd de database wel alvast zo bouwen dat

deze koppeling mogelijk wordt.”

Maar er is nog meer. Ligtenberg vertelt: “Binnen het PATH-project willen we ook in kaart brengen hoe een laboratorium het best kan worden ingericht om het werk optimaal en zo kosteneffectief mogelijk te kunnen doen. Alle participerende centra gaan parameters vastleggen om de kostendrijvende factoren in een setting in kaart te brengen.”

Grote betrokkenheid

Bij het project zijn in principe alle pathologische laboratoria in Nederland betrokken. “Een laboratorium hoeft niet zelf de moleculaire tests te verrichten om aan het project te kunnen deelnemen”, zegt Ligtenberg. “Op het moment dat we de projectaanvraag indienden, waren al veertig laboratoria bereid om deel te nemen, de belangstelling is heel groot. Daarmee

vertegenwoordigen we al negentig procent van de patiënten.”

Die patiënten zelf spelen ook een rol. “De relevante patiëntenorganisaties hebben geholpen bij de opzet van het projectplan”, zegt Ligtenberg, “om te waarborgen dat alle voor hen relevante onderwerpen er een plaats in kregen. Ze zijn ook actief in de adviesraad van het project.” Willems onderstreept dit: “Het is logisch dat deze organisaties erbij betrokken zijn: uiteindelijk gaat het om betere zorg voor elke individuele kankerpatiënt.”

Over twee jaar, na afronding van het project, is het de bedoeling dat duidelijk is hoe de moleculaire diagnostiek het beste kan worden ingebed in de patiëntbehandeling, dat de diagnostiek kosteneffectief gebeurt en dat de doorlooptijd is verhoogd. Ook zal de gekozen aanpak de blauwdruk worden voor veel andere tumorsoor-

ten dan de vier waarop het project betrekking heeft. “Een belangrijk einddoel is dat we aan het project meer kankerpatiënten dan nu, een behandeladvies met *targeted therapy* kunnen bieden, maar de volgende vraag die zich dan aandient, is wat al die nieuwe behandelingen de patiënt gaan opleveren”, zegt Schuurings. Groen ten slotte ziet in het verlengde van het project ook een rol voor de farmaceutische industrie. “Veel middelen voor zeldzame tumorsoorten worden niet geregistreerd omdat de patiëntengroep te klein is voor fase 3-studies”, zegt hij. “We willen als behandelaars graag met de farmaceutische industrie aan tafel om die middelen toch beschikbaar te krijgen voor specifieke patiëntgroepen en we hopen dat het project hiervoor een aanjager kan zijn. De vraag naar dit soort middelen zal toenemen omdat we de indicaties met dit project helderder in kaart krijgen.”



Kees Punt (foto: © Par-pa Fotografie)

Nieuw landelijk platform voor ondersteuning van oncologische trials

DRS. FRANK VAN WIJCK, WETENSCHAPSJOURNALIST

Het Dutch Oncology Research Platform (DORP) wil onderzoekers ondersteunen met als doel meer studies te realiseren naar het effect van behandelmethoden en geneesmiddelen. “Nederland heeft internationaal een goede naam in participatie in trials, maar die staat wel fors onder druk”, zegt initiatiefnemer en voorzitter prof. dr. Kees Punt, hoogleeraar Medische Oncologie aan het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

(DCCG) samen met de voorzitters van Borstkanker Onderzoek Groep (BOOG) en Stichting Hemato-Oncologie voor volwassenen Nederland (HOVON) het initiatief tot DORP: het Dutch Oncology Research Platform. “Niet om op de stoel van de onderzoeker te gaan zitten”, zegt hij, “maar wel om die te faciliteren. In eerste instantie is DORP bedoeld om het onderzoekergeïnitieerd klinisch kankeronderzoek te faciliteren, maar op termijn zou het onderzoek vanuit farma hier zeker ook in kunnen passen.

DORP zet voornamelijk in op drie pijlers. Ten eerste monitoring: de eisen op dit gebied worden steeds strenger en er is veel efficiencywinst in te bereiken. Ten tweede statistiek: er is een grote behoefte aan statistici, niet alleen om nieuwe data te verwerken, maar ook om de talloze data te ontsluiten die verspreid liggen in gedane onderzoeken en om innovatieve trial designs te helpen ontwikkelen. Wat we vroeger als één ziektebeeld beschouwden, erkennen we nu als een verzameling

van subgroepen die verschillen in therapeutische aanpak. Klassieke fase 3-studies worden daardoor minder haalbaar, en statistici moeten daarop inspelen. En ten derde is er het projectmanagement. Denk alleen al aan de complexe juridische aspecten van een studie en het financiële management. We kunnen als onderzoeksgroepen veel meer gezamenlijk doen. En daar hoort ook bij dat we als DORP het belang van onderzoekergeïnitieerd onderzoek willen behartigen bij overheid, zorgverzekeraars en andere betrokkenen.”

Bestaande kennis optimaal gebruiken

In het DORP-bestuur zijn naast de DCCG, BOOG en HOVON ook het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en het datacenter van het Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, vertegenwoordigd. DORP moet ondersteuning kunnen bieden aan alle Nederlandse onderzoeksgroepen en onderzoekers voor klinisch kankeronderzoek. DORP

is een coöperatie, waarbij de medewerkers een aanstelling krijgen op de plaats waar de betreffende expertise aanwezig is. Punt: “In ruil voor uitbreiding van formatie worden diensten voor DORP verwacht. Op deze wijze denken wij dat deze medewerkers zich het beste kunnen ontwikkelen.” Deze opzet is vrij uniek, stelt Punt. “Binnen Nederland kennen we natuurlijk wel de Dutch Clinical Research Foundation, die op onderdelen hetzelfde doel nastreeft. Daarmee hebben we dus goed contact, om te voorkomen dat we dingen dubbel doen.”

Subsidie aangevraagd

DORP heeft een subsidieverzoek ingediend bij KWF voor zes jaar. Het doel van DORP om meer innovatieve behandelingen sneller bij de patiënt te brengen past naadloos in de visie van het KWF. “De bedoeling is dat DORP op termijn grotendeels financieel onafhankelijk is”, zegt Punt. “Voorwaarde daarvoor is wel dat alle activiteiten die we erin ontwikkelen uiteindelijk gefinancierd worden vanuit de trials. Projectmanagement zit bijvoorbeeld nu meestal niet in het studiebudget. Die zes jaar zijn nodig om te bewijzen dat we onze ambitie kunnen waarmaken. Natuurlijk is geen enkele onderzoeksgroep verplicht om zich bij DORP aan te sluiten, maar over zes jaar hopen we zo’n sterke positie te hebben opgebouwd dat niemand meer om ons heen wil.”

De complexiteit van het opzetten en uitvoeren van onderzoeker geïnitieerde trials is steeds complexer aan het worden, stelt Kees Punt. “Het kost per studie dus steeds meer tijd om de onderzoekstaken uit te voeren”, zegt hij. “En subsidiegelden zijn ontoereikend om het volledige traject van een studie te financieren. In het projectmanagement gaat bijvoorbeeld heel veel tijd zitten, en dan komt het helaas té vaak voor dat een onderzoeker met het oog op zijn toch al drukke werkzaamheden in de kliniek denkt: laat maar. Het gevolg is dat onvoldoende trials worden ontwikkeld.”

Positie niet verliezen

Deze situatie moest nodig veranderen, vond Punt. “Nederland heeft internationaal een goede naam opgebouwd in participatie in oncologische studies, maar je ziet het nu teruglopen”, zegt hij. “Niet alleen het aantal trials, maar ook het aantal geïnccludeerde patiën-

ten. Dat komt niet alleen door de steeds complexere regelgeving, maar ook door het gebrek aan uniformiteit, bijvoorbeeld over contracten met deelnemende ziekenhuizen. Daardoor verlopen processen traag en maken we onszelf alleen maar minder interessant. De periode die ziekenhuizen nodig hebben om hun participatie in een studie te kunnen realiseren, loopt uiteen van twee weken tot een jaar. Ook de logistieke en financiële aspecten van de verzameling van tumorweefsel en het verrichten van CT’s verschillen van ziekenhuis tot ziekenhuis. Met dit alles maken we het onszelf erg moeilijk. Bovendien zie je dat meer onderzoek vanuit de farmaceutische industrie verschuift naar Oost-Europa, zonder dat duidelijk is of daar dezelfde kwaliteit kan worden geleverd.”

Onderzoekers faciliteren

Om het tij te keren, nam Punt vanuit de Dutch Colorectal Cancer Group