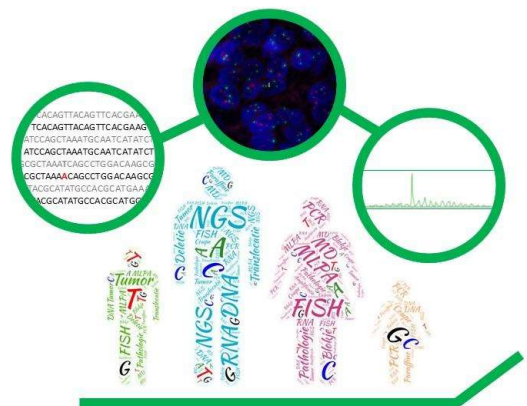


Kader Kwaliteitscriteria moleculaire diagnostiek



28 september 2022

Inhoud

Organisatie van moleculaire diagnostiek in Nederland	3
Kwaliteitsstandaard en kader moleculaire diagnostiek	4
Pathologienetwerken	4
Samenwerking patholoog - KMBP	5
Beschikbaarheid KMBP	5
Kwaliteitsaccreditatie	5
MDO/MTB en lerend zorgsysteem/innovatie	6
Tabel 1	7
Referenties	8

Organisatie van moleculaire diagnostiek in Nederland

De moleculaire pathologie is een integraal onderdeel van de pathologie en heeft de afgelopen jaren een steeds grotere impact gehad op de oncologische diagnostiek. Het aantal predictieve biomarkers is nauw gerelateerd aan de toename van het aantal doelgerichte therapieën. Daarnaast is in toenemende mate de moleculaire diagnostiek noodzakelijk voor de classificatie van tumoren zoals blijkt uit recent gepubliceerde WHO-classificaties van diverse orgaansystemen. Naar verwachting zal de noodzaak voor het gebruik van moleculaire testen voor classificatie en predictie van therapie komende jaren verder toenemen.

Al vele jaren wordt de moleculaire diagnostiek middels een nauwe samenwerking tussen pathologen en KMBP uitgevoerd, een werkwijze die internationaal als *best practice* wordt gezien. Afgelopen jaren is door het PATH-consortium aangetoond dat de kwaliteit van moleculaire diagnostiek in Nederland goed is, maar dat niet bij alle patiënten die in aanmerking kunnen komen voor beschikbare doelgerichte therapieën, enige (of niet volledige) moleculaire analyse plaatsvindt (ref. 1, 2, 3). De NVVP stelt zich ten doel dat de toegang tot moleculaire analyses voor alle patiënten gelijk is. Tegelijkertijd wordt doorlopend gewerkt aan kwaliteitsverbetering van de testprotocollen, zoals het vaststellen van een minimale genen set die dient te worden geanalyseerd. Daarnaast dient deze zorg op de juiste plaats te gebeuren; dicht bij de patiënt waar mogelijk en verder weg indien dit noodzakelijk is om goede kwaliteit te borgen.

In de standpuntnota april 2021 van de NVVP (ref. 4) is beschreven welke standpunten de beroepsvereniging inneemt m.b.t. de organisatie van moleculaire pathologie in dit sterk veranderende en versnipperde veld:

4.3.2) MD is kennis- en kapitaalintensieve diagnostiek, waarvan het volume door de toename van doelgerichte en immunotherapie als onderdeel van zorg op maat sterk zal stijgen.

4.4.2) De NVVP stimuleert de vorming van netwerken en samenwerkingsverbanden voor uitvoer van predictieve diagnostiek. Het bevorderen van de kwaliteit van diagnostiek, innovatie en evaluatie van zorg is hierbij richtsnoer. Predictieve diagnostiek netwerken kunnen op meerdere wijzen zijn ingericht. De regionale infrastructuur van kennis, kunde, apparatuur en technieken alsmede de lokaal aanwezige 2e en 3e lijns organisaties zijn hiervoor de basis. Er is sprake van doorontwikkeling van locoregionale netwerken en niet van herinrichting gepaard gaande met afbraak. Het netwerk kan beschikken over meerdere centra voor moleculaire diagnostiek en kent tenminste 1 MTB. De NVVP ontwikkelt nadere kwaliteitseisen die aansluiten bij de multidisciplinaire landelijke eisen.

4.4.4) Centrum voor MD: in de discussie over centrale of lokale diagnostiek spreken we van een centrum voor MD indien MD categorieën 3, 4 of 5 worden uitgevoerd, en waar kwaliteit en innovatie van testen binnen deze categorieën is geborgd. De NVVP ontwikkelt kwaliteitscriteria voor de diagnostische centra.

Kwaliteitsstandaard en kader moleculaire diagnostiek

De bijgaande Toelichting geeft aan dat dit kwaliteitskader onderdeel is van het integraal kwaliteitsbeleid en m.n. van de kwaliteitsstandaard organisatie van de moleculaire diagnostiek dat in samenspraak met het Zorginstituut Nederland (ZIN) wordt ontwikkeld. In de kwaliteitsstandaard zijn onder andere de volgende zaken beschreven of benoemd:

- 1) Verantwoordelijkheden van en samenwerking tussen patholoog en KMBP.
- 2) (Bij-/na)scholing personeel.
- 3) De rol, het belang en de positionering van de MTB.
- 4) Indicatie van normuren per test.
- 5) Zelflerend systeem; leren van de gegenereerde data i.c.m. klinische info: landelijke uitwisseling van MTB-adviezen en follow up verzamelen ten behoeve van een zelflerend systeem en transparantie. Dit is een verantwoordelijkheid die samen met alle deelnemers van de MTB's wordt opgepakt om nader tot uitvoering te brengen. Om deze op termijn te faciliteren is lokale registratie en follow up vooralsnog noodzakelijk.
- 6) Hoe de lijst "minimaal klinisch noodzakelijke moleculaire testen Nederland" actueel wordt gehouden.
- 7) Hoe predictieve diagnostiek toegankelijk is.
- 8) Gewenste doorlooptijden.
- 9) Het gebruik van de PALGA-protocol module.
- 10) Beschikbaarheid voor consultatie en begeleiding van netwerk pathologen bij de interpretatie en rol naar de kliniek.
- 11) Uitvoeren van de juiste, maar ook niet te breed ingezette, testpanels en technieken (gepaste zorg).

In dit document zijn de NVVP-standpunten (zie standpuntnota april 2021, ref. 4) nader uitgewerkt in concrete handvatten voor een kwaliteitskader moleculaire diagnostiek. Dit kwaliteitskader wordt/ is opgenomen in de kwaliteitsstandaard die bovenliggend is, en aanvullende documenten voor specifieke diagnostiek domeinen verwijzen naar de standaard. Hiermee borgt de NVVP voor heel Nederland een uniforme en hoge kwaliteit van moleculaire diagnostiek. Daarnaast is het streven deze diagnostiek toekomstbestendig te maken en tevens de juiste zorg op de juiste plaats te leveren.

Het kader kwaliteitscriteria moleculaire diagnostiek vereist dat een aantal randvoorwaarden is ingevuld; deze zijn hieronder beschreven. Een deel van de randvoorwaarden is in het waardensystematiek-normendocument uitgewerkt met beschrijving van de waarden en normering volgens basis- en streefnorm.

Pathologienetwerken

1. De pathologieafdeling is onderdeel van een netwerk waarin alle vormen van moleculaire diagnostiek worden aangeboden. Netwerkvorming is noodzakelijk zodat expertise en investeringen in infrastructuur optimaal worden benut. Predictieve diagnostiek netwerken kunnen op meerdere wijzen zijn ingericht. Binnen het netwerk werken pathologen en KMBP van alle betrokken centra nauw samen op het gebied van moleculaire diagnostiek, zoals het uitvoeren van de diagnostiek, maar ook aan gezamenlijke bij- en nascholing.
2. Alle patiënten kunnen in aanmerking komen voor predictieve moleculaire diagnostiek conform de lijst "minimaal klinisch noodzakelijke moleculaire testen Nederland" (ref. 5).
3. Het is de verantwoordelijkheid van elke afdeling die moleculaire diagnostiek verricht de kwaliteit van de geleverde diagnostiek en afspraken binnen de netwerken te evalueren. Kwaliteitscriteria zijn o.a. doorlooptijden, evaluatie uitgevallen testen en evaluatie-beoordelingen met de inzendende laboratoria die periodiek plaats dienen te vinden.

Samenwerking patholoog - KMBP

1. Alle moleculaire uitslagen zijn door een KMBP geïnterpreteerd en gerapporteerd, met uitzondering van FISH en Idylla analyses.
2. In een uitvoerend laboratorium is een KMBP lokaal beschikbaar om laagdrempelig vragen van het laboratorium te beantwoorden. De beschikbaarheid van KMBP-expertise betreffende de lokale specificaties van de uitvoering en autorisatie van de uitslagen is binnen het netwerk geborgd (zie ook Tabel 1).
3. De moleculaire diagnostiek resultaten worden door de patholoog geïntegreerd in de pathologieverslagen. De pathologieverslagen worden geautoriseerd door de patholoog. Bij uitzondering is een moleculaire rapportage losstaand mogelijk zoals bij consulten of uitbesteed moleculaire onderzoek die elders worden verslagen of verrichtingen t.b.v. andere aanvragers zoals de klinische genetica.

Beschikbaarheid KMBP

1. De kwantiteit en de complexiteit van de testen bepaalt in grote mate de benodigde KMBP-formatie. De KMBP heeft naast de supervisie en de verantwoordelijkheid van de uitvoering en interpretatie van testen ook taken en verantwoordelijkheden op het gebied van laboratorium bedrijfsvoering, kwaliteitssysteem, innovatie, wetenschap, onderwijs, opleiding, bij- en nascholing. Deze taken, verantwoordelijkheden en bevoegdheden bepalen mede de benodigde formatie.
2. De beschikbaarheid van KMBP-expertise is binnen het netwerk geborgd (zie ook Tabel 1).
3. In navolging van de Handreiking werkbelasting voor pathologen wordt een Handreiking werkbelasting voor KMBP opgesteld.
4. Kaders m.b.t. organisatie zijn niet eenvoudig in een rechtlijnig verband te brengen met meetbare kwaliteitsparameters zoals uitkomstparameters. Organisatorische parameters zijn daarentegen wel een indicator voor (patiënt) veiligheid/ kwetsbaarheid. Tabel 1 geeft de minimaal gewenste situatie aan voor diverse vormen van moleculaire diagnostiek. Uitgangspunten van deze tabel zijn:
 - a) Alle moleculaire diagnostiek onderzoeken worden beoordeeld door KMBP (m.u.v. A1).
 - b) Alle moleculaire diagnostiek technieken vallen onder KMBP verantwoordelijkheid.
 - c) Er moet voldoende productie zijn (lokaal of in netwerk) voor KMBP om voldoende exposure te hebben in de breedte (diversiteit) en diepte (complexiteit).
 - d) Bij interpretatie van complexe bevindingen is een gelijkwaardige *sparringpartner* nodig.

Kwaliteitsaccreditatie

1. Moleculaire diagnostiek is opgenomen in de lokale ISO 15189 scope en wordt onder accreditatie van deze specifieke scopes uitgevoerd (ref. 6).
2. De kwaliteitsvisite van de moleculaire diagnostiek is onderdeel van de kwaliteitsvisite klinische pathologie en is volgens de leidraad Federatie Medisch Specialisten opgezet. De voor de moleculaire diagnostiek relevante waarden en normen op de domeinen evaluatie van zorg, vakgroep functioneren, klantenperspectief en professionele ontwikkeling zijn hierin beschreven.

MDO/MTB en lerend zorgsysteem/innovatie

1. In het locoregionale MDO of lokale oncologie-besprekingen bespreekt de patholoog de moleculaire diagnostiek namens de KMBP. Complexe moleculaire resultaten worden door de KMBP en patholoog voorgelegd aan de regionale MTB. In het locoregionale MDO kan ook door de clinicus en patholoog een indicatie voor consultatie van het MTB worden gesteld.
2. Zeldzame en/of complexe moleculaire bevindingen (inclusief analyses van service laboratoria zoals HMF en FMI) die mogelijk behandelconsequenties hebben, worden in het netwerk geïnterpreteerd door een KMBP en in het regionale MTB besproken.
3. MTB's maken afspraken binnen het locoregionale netwerk (met als basis de geldende richtlijnen) welke patiënten worden besproken gebaseerd op tumortype en moleculaire bevindingen.
4. Landelijke uitwisseling van MTB-adviezen en follow up wordt verzameld ten behoeve van een zelflerend systeem en transparantie. Dit is een verantwoordelijkheid die de deelnemers van de locoregionale netwerken/ MTB oppakken. De (gefaseerde) uitvoering hiervan is een aandachtspunt in het ZIN tranche 2 traject – organisatie van moleculaire diagnostiek.
5. Innovatiekracht voor de aangeboden testen is aanwezig op de pathologieafdeling waar de testen worden verricht. Dit houdt in continue aandacht voor nieuwe mogelijkheden en technieken en waar toepasbaar implementatie.
6. Voor het optimaal gebruik van verzamelde genetische data bij complexe diagnostiek is voldoende bio-informatische expertise beschikbaar. Bio-informatische kennis t.b.v. primaire, secundaire en tertiaire analyse van NGS-data, moleculaire data opslag en back-up, maar ook het kunnen koppelen van bijvoorbeeld sequencers en data analyse platforms voor data transfer is noodzakelijk. Bio-informatische expertise kan locoregionaal of via leveranciers worden verkregen.
7. De moleculaire diagnostiek is een snel en veranderend veld. Voor het borgen van de kwaliteit in de toekomst is het van belang dat KMBP zich (locoregionaal) subspecialiseren. In het waardensystematiek-normendocument is dit nader uitgewerkt met normering van basis- en streefnormen.

Voor het laten aansluiten van kwaliteitscriteria voor specifieke testen bij de uitvoering in de praktijk is de moleculaire diagnostiek ingedeeld in categorieën A t/m D, waarbij wordt aangesloten bij de adviezen van de projectgroep tumor- en erfelijkheidsdiagnostiek (ref. 7). De kwaliteitskaders voor deze categorieën zijn opgenomen in tabel 1.

Tabel 1

Diagnostiek categorie	A1	A2	A3	B	C/D
Soorten testen die uitgevoerd worden, analoog aan document Verrichtingencodes voor de moleculaire diagnostiek in de pathologie (ref. 8).	Idylla, FISH	~5 genen, MSI, (MS)-MLPA, RT-PCR, HRM, fragment analyse (MSI), pyroseq, sangerseq, ddPCR, COBAS,	NGS (~50 genen), smal targeted RNA seq, B- en T-cel clonaliteit	Breed targeted RNA seq, NGS (~500 genen), WES, WGS	Kanker predispositie
Moleculaire uitslagen worden door patholoog of KMBP verslagen en door een patholoog in het pathologie verslag verwerkt.	ja	nee	nee	nee	nee
Alle moleculaire uitslagen worden door een KMBP verslagen en door een patholoog in het pathologie verslag verwerkt.	Nee	ja	ja	ja	ja
Lokaal functionele beschikbare KMBP expertise (fte).*	0, onder verantwoordelijkheid van samenwerkend centrum	0,5 – 1	1 – 2	≥2	≥2
Er wordt meer dan hotspot analyse uitgevoerd.	nee	nee	beperkt	ja	ja
KMBP en patholoog bereiden indicatie voor regionale MTB voor.	nvt	nvt	ja	ja	ja
Bio-informatische kennis is locoregionaal beschikbaar.*	nee	nee	nee	ja	ja
Variant interpretatie van kanker predispositiegenen vindt plaats in samenspraak tussen KMBP en LSKG (ref. 7, tabel 3)	nvt	nvt	nvt	ja	ja
Expertise van LSKG is lokaal aanwezig (ref. 7)	nee	nee	nee	ja, tenzij SLA met klinisch genetica lab aanwezig is**	ja

*de vertaling van functionele beschikbaarheid naar formatie en bezetting is uitgewerkt in de waardensystematiek-normendocument en de Handreiking werkbelasting KMBP.

** de NVVP en VKGL werken uit hoe deze randvoorwaarde in de praktijk kan worden ingevuld.

Referenties

1. Steeghs EMP, et al. Gastric Cancer. 2021 Sep;24(5):990-1002.
2. Steeghs EMP, et al. J Clin Pathol. 2021 Oct 21;jclinpath-2021-207865.
3. Steeghs EMP et al. Lung Cancer. 2022 May;167:87-97.
4. <https://pathology.nl/wp-content/uploads/2021/08/NVVP-Standpuntnota-Definitief-20-04-2021-vs-aug-21.pdf>
5. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/04/13/moleculaire-diagnostiek-inde-oncologie>
6. <https://www.rva.nl/documenten/bronscopes-medische-laboratoria/>
7. <https://pathology.nl/wp-content/uploads/2022/06/20211006-Adviezen-projectgroep-tumor-en-erfelijkheidsdiagnostiek-definitief.pdf>
8. <https://pathology.nl/wp-content/uploads/2022/05/Verrichtingencodes-voor-MD-in-de-pathologie-2022.pdf>