



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

2021004386

Datum 13 april 2021  
Betreft Aanbiedingsbrief advies Moleculaire Diagnostiek

**Onze referentie** 2021004386

Geachte mevrouw Van Ark,

Hierbij ontvangt u het advies *Moleculaire Diagnostiek: plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk*. In dit advies beschrijven we wat nodig is om de kansen en risico's die verbonden zijn aan moleculaire diagnostiek in goede banen te leiden, zodat de zorg voor iedere patiënt van goede kwaliteit is, gelijk toegankelijk is en binnen het stelsel betaalbaar blijft.

In september 2020 hebt u het Zorginstituut verzocht om advies te geven over de plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk en hierbij de regierol te nemen. Wij hebben de adviesaanvraag met genoegen aangenomen. De directe aanleiding voor uw adviesvraag was de initiatiefnota aan de Tweede Kamer begin 2020 van de Kamerleden Sazias (50PLUS), Van den Berg (CDA) en Veldman (VVD). In de initiatiefnota wordt gevraagd om de urgentie voor invoering van een uitgebreide test – *whole genome sequencing* (WGS) – op het volledig genetisch profiel bij iedere kankerpatiënt.

In het bijgevoegde rapport beschrijven we eerst de risico's vanuit publiek perspectief gevolgd door ons advies en schetsen we ten slotte het vervolg.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

# Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire  
diagnostiek in de oncologie binnen  
de Nederlandse zorgpraktijk

13 APRIL 2021 | DEFINITIEF

# Inhoudsopgave

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>7</b>
<b>2 Moleculaire diagnostiek: werkingsprincipe, testlandschap en ontwikkelingen</b>	<b>9</b>
2.1 Wat is moleculaire diagnostiek: veel gebruikte termen	9
2.2 Testmethoden, smal, breed en breder testen	10
2.3 Beschouwing	13
<b>3 Waarnemingen in de praktijk</b>	<b>14</b>
3.1 Testlandschap en implementatie	14
3.2 Volume en zorgkosten	15
3.3 Beschouwing	16
<b>4 Effectiviteit en plaatsbepaling</b>	<b>18</b>
4.1 Solidair zorgstelsel	18
4.2 Evidence base	18
4.3 Beschouwing	19
<b>5 Toegankelijkheid en implementatie in de praktijk</b>	<b>20</b>
5.1 Organisatie van oncologische zorg	20
5.2 Bekostiging van moleculaire diagnostiek	21
5.3 Beschouwing	23
<b>6 Deel A: Beantwoording van de adviesaanvraag (tranche 1)</b>	<b>24</b>
6.1 Aanleiding	24
6.2 Contouren van ons advies	24
6.3 Vragen van de minister over effectiviteit en plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek	25
6.4 Beantwoording adviesaanvraag over organisatie	28
6.5 Beantwoording adviesaanvraag over bekostiging	30
6.6 Beantwoording uitwerking bekostiging bij WGS	31
6.7 Wat betekent ons advies voor de patiënt?	33
6.8 Randvoorwaarden voor het realiseren van het advies	33
6.9 Wat vragen wij de minister?	34
<b>7 Deel B: Plan van aanpak (tranche 2)</b>	<b>36</b>
7.1 Doelstelling en werkwijze tranche 2	36
7.2 Werkagenda	37
7.3 Tot slot	38
<b>Afkortingen</b>	<b>40</b>
<b>Bijlagen</b>	
1. Adviesaanvraag	42
2. Nieuwe geneesmiddelen met nieuwe biomarker, uitgaven en patiënten volumes (2000-2019)	45
3. Beoordelingsmethodiek van Zorginstituut Nederland	47
4. Verantwoording	51
5. Gebruik van declaratiedata bij analyses	52
6. Reacties partijen – perspectief van de patiënt, zorgverlener en zorgverzekeraar	53
7. Reacties overige partijen	61
<b>Referenties</b>	<b>64</b>

## Samenvatting

Voor u ligt het advies *Moleculaire Diagnostiek: plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie* binnen de Nederlandse zorgpraktijk. In september 2020 heeft de minister voor Medische Zorg en Sport aan het Zorginstituut verzocht om advies te geven over de effectiviteit, plaatsbepaling en de toegankelijkheid en implementatie van moleculaire diagnostiek in de Nederlandse zorgpraktijk. Daarbij heeft de minister het Zorginstituut gevraagd om de regierol op zich te nemen. De directe aanleiding voor de adviesaanvraag van de minister is een initiatiefnota aan de Tweede Kamer van de Kamerleden Szias (50PLUS), Van den Berg (CDA) en Veldman (VVD). In deze initiatiefnota vragen zij om versnelling van het invoeren van een uitgebreide test – *whole genome sequencing* (WGS) – op het volledig genetisch profiel bij iedere kankerpatiënt.

Ons advies is geschreven vanuit publiek perspectief, gehoord hebbende de veldpartijen. In dit advies beschrijven we wat nodig is om de kansen en risico's die verbonden zijn aan moleculaire diagnostiek in goede banen te leiden, zodat de zorg voor iedere patiënt van goede kwaliteit is, gelijk toegankelijk is en binnen het stelsel betaalbaar blijft. Na akkoord van de minister werken we dit in het vervolg verder uit.

### Wat is moleculaire diagnostiek?

Moleculaire diagnostiek is een methode om de genetische eigenschappen van tumoren te bepalen die belangrijk zijn voor het stellen van de diagnose, de prognose en voor het voorspellen van de gevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen tegen uitgezaaide kanker (gepersonaliseerde behandeling). Een overkoepelende term voor deze voorspellende (hierna predictieve) testen is moleculaire diagnostiek. Het uitvoeren van moleculaire diagnostiek biedt waardevolle informatie om onder- en overbehandeling te voorkomen. Er zijn verschillende soorten predictieve moleculaire testen. Een zogeheten smalle test kijkt gericht naar een stukje van het DNA (desoxyribonucleïnezuur) of RNA (ribonucleïnezuur). Brede testen kijken naar een langer stuk. Er zijn ook specifieke vormen van breed testen, zoals *whole genome sequencing*. Hiermee worden afwijkingen in het hele DNA van de tumor in beeld gebracht. Behandeling met een specifiek geneesmiddel dat aangrijpt op een genetische afwijking heet doelgerichte therapie. De keuze voor het soort test wordt bepaald door het aantal bekende genetische afwijkingen, dat per tumortype verschilt. Dit betekent dat bij de ene tumorsoort een relatief 'smalle' test volstaat, terwijl bij een andere tumorsoort een 'brede' test doelmatiger is.

### Probleemschets

Om tot het advies te komen heeft het Zorginstituut het veld breed geconsulteerd. We hebben gesprekken gevoerd met experts uit het veld, spiegelbijeenkomsten belegd en diverse thema's in werkgroepen verder uitgewerkt. Uit deze veldconsultatie komt duidelijk naar voren dat aan moleculaire diagnostiek kansen én risico's zijn verbonden.

Het groeiende aanbod van doelgerichte therapieën biedt behandelmogelijkheden voor bijvoorbeeld patiënten bij wie een bepaald geneesmiddel buiten de geregistreerde indicatie valt, of bij wie de ziekte nog niet is uitgezaaid. Dit betekent dat ook het aantal patiënten voor wie moleculaire diagnostiek relevant is in de nabije toekomst zal toenemen. In de precisie-oncologie gaat het echter steeds vaker om subgroepen met een specifieke of zeldzame DNA-afwijking. Het betreft dus kleine aantallen patiënten, waardoor het niet altijd vanzelfsprekend is dat de bewijslast beschikbaar is om te voldoen aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het vraagt dan ook een bijzondere inspanning om verantwoord een uitspraak te doen of deze (nieuwe) zorg kan instromen in het verzekerde pakket. Daarnaast gaan de technologische ontwikkelingen snel en is de vorm van diagnostiek zeer complex. De toepassing ervan vraagt specifieke expertise en brengt hoge kosten met zich mee. Op dit moment worden diverse knelpunten gesignaleerd bij de toepassing van moleculaire diagnostiek: variatie in het testlandschap, knelpunten in de financiering van de testen en verschillende uitvoeringsproblemen bij de organisatie van de zorg.

Ook ontbreekt het tot nu toe aan inzicht hoe vaak moleculaire diagnostiek wordt ingezet en wat de kosten en uitkomsten zijn van moleculaire diagnostiek (patiëntstratificatie, onder- of overbehandeling) in relatie tot de inzet van dure geneesmiddelen. Gebrek aan inzicht in kosten en uitkomsten maakt dat de basis voor beleidsbeslissingen ontbreekt.

### **Risico's vanuit publiek perspectief**

De snelheid van de ontwikkelingen vraagt om een vorm van landelijke regie om kansen te maximaliseren en risico's te minimaliseren. Deze regierol krijgt niet vanzelf vorm, want overeenkomstig de wettelijke bepaling in de Zorgverzekeringswet (Zvw) stroomt nieuwe moleculaire diagnostiek automatisch het basispakket in. De overheid heeft daar in beginsel geen rol in. Zorg die voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en die medisch specialisten 'plegen te bieden' behoort tot het verzekerde pakket. De gekozen wettelijke formulering zorgt er als het ware voor dat altijd een actueel verzekeringspakket bestaat, dat de laatste ontwikkelingen volgt. Vanuit publiek perspectief bezien geeft dat mogelijk risico's voor de betaalbaarheid, gelijke toegankelijkheid en kwaliteit.

De risico's laten zich het best als volgt omschrijven:

- De houdbaarheid (betaalbaarheid) van het verzekerde pakket staat onder druk door stijgende kosten en aantallen. De wens hier is gepaste inzet van moleculaire diagnostiek.
- Gelijke toegankelijkheid wordt mogelijk beperkt door verschillen in het testlandschap en als goede verwijzingsafspraken onvoldoende van de grond komen. Terwijl het de wens is dat patiënten gelijke en snelle toegang hebben tot technologische ontwikkelingen.
- Onduidelijkheid over de kwaliteit van zorg, omdat er geen inzicht is in over- en onderbehandeling. De wens is om inzicht te verkrijgen in gezondheidsuitkomsten van moleculaire diagnostiek in relatie tot doelgerichte behandeling.

De omvang van de risico's is nog moeilijk te overzien, omdat goede prognoses ontbreken over aantallen patiënten en kosten. Er is daarom urgentie om na te gaan hoe predictieve testen in de volle breedte op een verantwoorde en duurzame wijze tot het basispakket kunnen worden toegelaten.

### **Advies: duurzaam ingericht raamwerk**

De ambitie van ons advies is om de moleculaire diagnostiek binnen de standaard reguliere zorg duurzaam in te richten. In het te creëren raamwerk moeten de effectiviteit en plaatsbepaling van nieuwe testen en de toegankelijkheid en implementatie in de praktijk integraal en in onderlinge samenhang worden vormgegeven. Om tot passende inzet van moleculaire diagnostiek te komen, moeten ook afspraken worden gemaakt over de organisatie en bekostiging van deze zorg. Van belang is dat alle betrokken partijen in congruentie werken. Dat wil zeggen: gelijkgericht en parallel. Het Zorginstituut voert de regie, zodat samenhang en voortgang worden bewaakt. Het raamwerk zal daarom de volgende elementen bevatten:

- effectiviteit en plaatsbepaling;
- organisatie van zorg;
- data-infrastructuur;
- bekostiging.

### **Effectiviteit en plaatsbepaling**

Een eenduidige wijze van waardebeoordeling (effectiviteit) en plaatsbepaling (relatieve effectiviteit ten opzichte van het standaard testarsenaal) van nieuwe predictieve testen zal worden bepaald in samenwerking met de relevante beroepsgroepen. Afspraken en resultaten moeten worden vastgelegd in een kwaliteitsstandaard. Gegeven de urgentie van het onderwerp en de prioriteit, die zowel partijen als de overheid hieraan geven, ligt het in de rede dat de betrokken partijen deze kwaliteitsstandaard aanbieden aan het Zorginstituut voor opname op de Meerjarenagenda. Vast te leggen afspraken en resultaten betreffen onder meer:

- Landelijke afstemming over de plaatsbepaling van nieuwe en innovatieve voorspellende testen in het Nederlandse testlandschap. De Nederlandse Vereniging van Pathologen heeft al opdracht gegeven tot het oprichten van een commissie ter Beoordeling van Oncologische Diagnostiek (cieBODx). Deze afstemming is nodig, opdat duidelijk is welke (nieuwe) testen zijn aangewezen en deze snel een plek kunnen krijgen binnen het bestaande zorg- en behandelarsenaal als ze bewezen effectief zijn.
- Kenbaarheid over de aangewezen diagnostiek op het juiste moment bij de juiste patiënt, aan de hand van de op te stellen Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire testen Nederland. Deze lijst zal de beroepsgroep van medisch oncologen en andere direct belanghebbende partijen helpen om de aangewezen diagnostiek aan te vragen op het juiste moment in het ziekteverloop, bij iedere patiënt bij wie systemische behandeling wordt overwogen.

- Onderzoek naar kennishiaten met als doel zorgvuldige en transparante kennisopbouw (evidence-accumulatie), zoals via de subsidieregeling Veelbelovende Zorg van het Zorginstituut en ZonMw.

### Organisatie van zorg

De organisatie van zorg moet zodanig zijn ingericht dat de juiste patiënt op het juiste moment de juiste diagnostiek en (vervolg)behandeling krijgt. Hier ligt primair een verantwoordelijkheid voor de beroepsgroep en de zorgverzekeraars. Ook deze afspraken moeten worden vastgelegd in de kwaliteitsstandaard. Denk aan:

- Kaders en protocollen voor het afstemmen van kennis en (elektronische) gegevensuitwisseling binnen en tussen de bestaande regionale netwerken en het multidisciplinaire kennisnetwerk van Molecular Tumor Boards (MTB's). In een MTB worden de kennis en expertise over zeldzame of complexe diagnostiek en behandelvraagstukken gebundeld. Een MTB brengt advies uit over mogelijkheden van behandeling of deelname in klinische studies aan de behandelaar of patholoog die het advies heeft aangevraagd.
- Afspraken over concentratie van kennis en expertise, waardoor doelmatige inzet van complexe diagnostiek wordt bevorderd, en daarmee ook de doelmatige inzet van precisiegeneesmiddelen en de kwaliteit van de oncologische zorg.

### Data-infrastructuur

Data-infrastructuur is een belangrijke randvoorwaarde om een duurzaam raamwerk te kunnen opstellen. Het Zorginstituut zal hierbij voortbouwen op de infrastructuur van de DNA-databank van de Hartwig Medical Foundation (HMF), van het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) en de infrastructuur van het PATH-project (Predictieve Analyse voor Therapie). Deze data-infrastructuur wordt goede elektronische gegevensuitwisseling mogelijk en komt informatie beschikbaar over het volume en de kosten van moleculaire diagnostiek in relatie tot die van dure geneesmiddelen. Ook komt hiermee uitkomst informatie beschikbaar voor artsen, patiënten, zorgverzekeraars en overheid.

### Bekostiging

Tot slot adviseren wij de minister om de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) de opdracht te geven om in aansluiting op dit raamwerk een voorstel te doen voor de bekostiging.

### Whole Genome Sequencing

Gezien de urgente situatie van unmet medical need bij patiënten met een primaire tumor van onbekende origine (PTO) heeft de NZa onlangs een facultatieve prestatie toegekend voor WGS bij PTO. Met WGS worden mogelijk aanwezige DNA-afwijkingen gedetecteerd die een aangrijpingspunt kunnen zijn voor behandeling. Een andere patiëntengroep met een unmet medical need is de groep uitbehandelde patiënten met uitgezaaide kanker die in goede fysieke conditie zijn. De relevante beroepsgroepen zijn niet gelijkgestemd over de meerwaarde van WGS, omdat met de huidige brede DNA-testen kan worden volstaan om standaardbehandelingen te selecteren. Binnen studieverband is WGS wel beschikbaar als verzekerde zorg voor deze groep patiënten. Tegelijkertijd worden aanvullende gegevens verzameld, zodat op termijn een definitieve uitspraak kan worden gedaan over de meerwaarde van deze vorm van diagnostiek.\*

### Vervolg: regierol, maar samen met partijen

Bij de opzet van dit advies hebben wij ervaren dat betrokken zorgpartijen dezelfde urgentie voelen en de verantwoordelijkheid willen oppakken om te komen tot duurzame en passende inzet van moleculaire diagnostiek. Partijen hebben meegedacht en de eerste stappen voor inrichting van het raamwerk al gezet, zoals hierboven beschreven.

\* De DRUP-studie (Drug Rediscovery Protocol) is een initiatief van het Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) met HMF. Een onderdeel van deze studie is een pilot die wordt uitgevoerd met een financieringsmodel op maat. Daarbij delen de fabrikant van het geneesmiddel en de zorgverzekeraar samen de risico's en de kosten.

## **Moleculaire diagnostiek in de oncologie**

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

Als de minister het advies overneemt, zal het Zorginstituut voor het vervolg de regie voeren op de verdere inrichting, samenhang en voortgang. Voor zover aangewezen vragen wij partijen om de initiatieven en onderlinge afspraken daarover uit te werken en vast te leggen in een kwaliteitsstandaard. Op deze manier zal de inzet van partijen inzichtelijk en bekrachtigd worden. Gezien het belang en de vraag om regie willen wij betrokken zorgpartijen vragen het onderwerp voor de Meerjarenagenda van het Zorginstituut aan te dragen.

Tot slot doet het Zorginstituut graag een voorstel over de planning en de benodigde middelen voor de uitvoering van het vervolg, waaronder de middelen die nodig zijn om in samenwerking met betrokken partijen een kwaliteitsstandaard op te stellen. Gezien de complexiteit en de urgentie zullen wij zo veel mogelijk onderwerpen parallel aan elkaar blijven uitwerken en tussentijdse resultaten direct in de praktijk brengen.

# 1. Inleiding

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft in september 2020 aan Zorginstituut Nederland gevraagd advies te geven over de plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek binnen de Nederlandse zorgpraktijk en hierbij de regierol op zich te nemen (zie bijlage 1).

Moleculaire diagnostiek bij oncologische ziekten is de analyse van pathologische veranderingen in eigenschappen van het DNA (desoxyribonucleïnezuur) of RNA (ribonucleïnezuur) die kenmerkend zijn voor een type kanker. De pathologische DNA- of RNA-eigenschappen van tumoren kunnen per patiënt verschillen en kunnen veranderen naarmate een tumor zich ontwikkelt. Moleculaire diagnostiek heeft drie toepassingen:

1. classificatie van ziekte voor de juiste diagnose;
2. prognostische classificatie van ziekte voor therapie;
3. predictieve diagnostiek voor het vaststellen of uitsluiten van afwijkingen die voorspellen dat specifieke therapie (oftewel doelgerichte therapie) werkzaam zal zijn. Hiermee onderscheidt moleculaire diagnostiek zich van andere genetische testen die informatie geven over de erfelijke aanleg van kanker.

Bij een verantwoorde inzet van moleculaire diagnostiek behoort het waarborgen van goede zorg en een zorgvuldige analyse van de voor- en nadelen voor patiënt en maatschappij. Om deze redenen had het onderwerp voorspellende diagnostiek in relatie tot de precisiegeneesmiddelen binnen de oncologie al langere tijd de aandacht van het Zorginstituut in het kader van risicogericht pakketbeheer. De snelle technologische ontwikkelingen en de complexiteit van deze vorm van diagnostiek vragen om een gecoördineerde en integrale benadering, waarbij niet alleen gekeken wordt naar de waarde en plaatsbepaling van nieuwe diagnostiek, maar ook naar de organisatie en de bekostiging. Vanwege deze integrale benadering heeft de minister voor Medische Zorg en Sport het Zorginstituut gevraagd om hier de regie op te nemen.

Begin 2020 hebben de Kamerleden Szias (50PLUS), Van den Berg (CDA) en Veldman (VVD) een initiatiefnota aan de Tweede Kamer aangeboden over de urgentie voor invoering van een test op het volledig genetisch profiel bij iedere kankerpatiënt. De term 'volledig genetisch profiel' wordt in het zorgveld meestal gebruikt in relatie tot het zogenaamde genetisch paspoort. In het kader van deze adviesvraag wordt bedoeld *personalized medicine*, in het bijzonder door middel van *whole genome sequencing* (WGS). WGS analyseert het gehele genoom van een tumor en brengt hiermee alle mogelijke afwijkingen in het DNA van de tumor in kaart. Deze afwijkingen kunnen mogelijk aanknopingspunten bieden voor behandeling. Volgens de initiatiefnemers van de nota leidt het niet inzetten van WGS tot onderbehandeling.

## Doel

Er komen steeds meer nieuwe geneesmiddelen die aangrijpen op DNA/RNA-afwijkingen, terwijl de organisatie en bekostiging van bijbehorende predictieve moleculaire diagnostiek nog niet is ingericht. Nieuwe en innovatieve technologieën, waaronder WGS, dienen gepositioneerd te worden binnen de zorg in relatie tot de geassocieerde precisiegeneesmiddelen. De ambitie van ons advies is om de moleculaire diagnostiek binnen de standaard reguliere zorg duurzaam in te richten, zodat de toegankelijkheid tot nieuwe innovatieve diagnostiek en de bijbehorende behandelingen voor de patiënt nu en in de toekomst gewaarborgd is.

## Scope en inhoud van de adviesaanvraag

De scope van de adviesaanvraag is de predictieve diagnostiek van oncologische ziekten. In het bijzonder betreft het de vraag hoe de huidige innovatieve ontwikkelingen in de moleculaire diagnostiek, waaronder de ontwikkeling van bredere DNA/RNA-testen, zich verhouden tot de doorontwikkeling van bestaande testen, inclusief de bekostigingsaspecten. Hierna wordt onder de bredere DNA/RNA-testen ook onder WGS geschaard.<sup>1</sup>



Voor de goede orde: het domein van de oncologie, zoals besproken in dit advies, gaat over de zogeheten solide tumoren.\* Diverse van de vraagstukken die we in dit advies behandelen zijn mogelijk ook relevant voor de niet-solide, oftewel hematologische oncologie alhoewel deze niet primair binnen de scope valt. Dit geldt ook voor pedriatische (hemato-)oncologie.

### **Methoden/werkwijze**

De minister voor Medische Zorg en Sport vraagt aan het Zorginstituut om de adviesaanvraag te beantwoorden aan de hand van een knelpuntenanalyse en een plan van aanpak. De discussie in het veld concentreert zich in het algemeen vaak rond het bekostigingsvraagstuk. Om echter te komen tot een duurzame inrichting van de moleculaire diagnostiek dient het onderwerp integraal behandeld te worden aan de hand van de thema's zoals beschreven in de adviesaanvraag: (1) effectiviteit en plaatsbepaling, (2) organisatie van zorg en (3) bekostiging. Voor de beantwoording van de adviesaanvraag en de formulering van haar aanbevelingen werkt het Zorginstituut samen met overheidsorganisaties, belanghebbende partijen en experts uit het veld. Door samen te werken met partijen uit het veld bouwen we nadrukkelijk voort op al lopende ontwikkelingen en brengen hierop een versnelling aan.

### **Leeswijzer**

Bij analyse van de adviesvraag en de vakinhoudelijke begrippen bleek het gewenst de adviesvraag te herformuleren en de vakinhoudelijke begrippen eenduidig te definiëren. Het is belangrijk dat alle belanghebbenden, het zorgveld, de overheid, de politiek, de zorgverzekeraars en de patiëntvertegenwoordigers hetzelfde vocabulaire hanteren. In hoofdstuk 2 geven we daarom achtergrondinformatie over moleculaire diagnostiek en lichten we begrippen toe die veel gebruikt worden binnen de moleculaire biologie en precisie-oncologie. Hoofdstuk 3 beschrijft de praktijk van de moleculaire diagnostiek en welke knelpunten en dilemma's er zijn in de praktijk. Hoofdstuk 4 beschrijft de wettelijke kaders voor de aanspraak op geneeskundige zorg en het beoordelingskader bij de duiding en beoordeling van medisch-specialistische zorg en medisch-diagnostische tests voor het verzekerde pakket (Zorgverzekeringswet, Zvw). Hoofdstuk 5 gaat in op aspecten uit de organisatie van zorg en de bekostiging die relevant zijn voor de toegankelijkheid en implementatie van voorspellende diagnostiek. Dit hoofdstuk geeft de context en achtergronden van de praktijk zoals beschreven in hoofdstuk 3. Hoofdstuk 6 bevat de beantwoording van de adviesaanvraag.

---

\* De overlap met technieken en testen uit het gebied van de epigenetica en proteomics vallen buiten de scope van dit advies.

## 2. Moleculaire diagnostiek: werkingsprincipe, testlandschap en ontwikkelingen

Dit hoofdstuk geeft achtergrondinformatie over moleculaire diagnostiek en licht veel gebruikte begrippen toe. We bespreken wat deze vorm van diagnostiek inhoudt binnen de precisie-oncologie, de toepassingsgebieden en de verwachte huidige ontwikkelingen.

### 2.1 Wat is moleculaire diagnostiek: veel gebruikte termen

Hieronder volgen een aantal termen en begrippen die veel voorkomen in de moleculaire diagnostiek.

#### *Precisie-oncologie*

Precisie-oncologie betreft het gericht inzetten van geneesmiddelen, op geleide van specifieke genetische en biologische eigenschappen van de tumor. Doorgaans gaat het om geneesmiddelen die heel gericht op eiwitniveau processen blokkeren die essentieel zijn voor de groei en overleving van tumorcellen. Predictieve testen identificeren ook patiënten die juist géén voordeel hebben van een behandeling met doelgerichte therapie. Predictieve testen dragen derhalve bij aan gepast gebruik. De beide uitkomsten, wel of geen baat hebben bij specifieke therapie zijn de basis van zorg op maat, ook wel genoemd *personalized medicine*.

#### *Biomarkers, targets, en moleculaire afwijkingen*

Moleculaire diagnostiek is een vorm van diagnostiek waarmee DNA- en RNA-afwijkingen worden geïdentificeerd die specifiek zijn voor de tumor. De afwijkingen in het DNA van de tumor zijn meer bekend als DNA-mutaties, maar er zijn ook andere afwijkingen mogelijk, zoals gen-amplificaties of translocaties. Alle afwijkingen spelen zich af op het moleculaire niveau van de tumorcellen. De afwijkingen in het RNA van de tumor betreffen vooral de aanwezigheid en expressie van gen-fusies. Hierna noemen we deze verschillende RNA- en DNA-afwijkingen daarom moleculaire afwijkingen. Na histologisch of cytologisch onderzoek van de weefsels of cellen van de patiënt door de patholoog, wordt het genetisch materiaal (DNA of RNA) uit de tumorcellen gehaald, waarna de moleculaire afwijkingen van de tumor worden bepaald.

De specifieke moleculaire afwijkingen zijn van belang voor de juiste diagnose en prognose, maar kunnen ook leiden tot afwijkende eiwitten die een aangrijpingspunt zijn voor specifieke geneesmiddelen (doelgerichte therapie). Deze moleculaire afwijkingen worden daarom ook wel (predictieve) *biomarkers* of *targets* genoemd. De aan- of afwezigheid hiervan bepaalt de gevoeligheid van de tumor voor specifieke geneesmiddelen, gericht op het verstoren van de functie van de specifieke afwijkende eiwitten. De inzichten van het laatste decennium laten zien dat de inzet van deze zogeheten precisiegeneesmiddelen op geleide van moleculair geïdentificeerde DNA-afwijkingen veelbelovend is. Er worden langdurige responsen gezien waarin de tumor onder controle blijft, met doorgaans een bijwerkingenprofiel dat patiënten goed verdragen. Dit in tegenstelling tot de conventionele chemotherapie die gericht is tegen alle delende cellen, inclusief gezonde cellen zoals haar-, bloed- en slijmvliescellen, met als gevolg ernstige bijeffecten zoals haaruitval, bloedarmoede, infecties en misselijkheid.

#### *Patiëntstratificatie, responders en non-responders*

Wetenschappelijke inzichten laten zien dat patiënten met dezelfde diagnose (dezelfde type tumor) en met eenzelfde prognose, individueel verschillende moleculaire afwijkingen in de tumor kunnen bevatten die wel of niet voorspellen dat een specifiek geneesmiddel zal werken. Tumoren kunnen op basis van hun moleculaire profiel ingedeeld worden in verschillende subgroepen die meer of minder gevoelig zijn voor bepaalde doelgerichte behandelingen. Dit is waardevolle informatie om onder- en overbehandeling te voorkomen. Door (sub)groepen van patiënten te identificeren met een tumor die gevoelig is voor bepaalde systemische behandelingen (*responders*) óf een tumor die daar juist niet gevoelig voor is (*non-responders*), vindt patiëntstratificatie plaats voor verschillende systemische behandelingen.

### Precisiebehandelingen, doelgerichte therapie

Patiënten met uitzaaiingen worden doorgaans palliatief behandeld met systemische therapieën (chemotherapie, doelgerichte therapie of immunotherapie of combinaties hiervan), met lokale behandeling voor symptoomverlichting of maximaal ondersteunende palliatieve zorg. Met de introductie van doelgerichte therapie en immunotherapie is het aandeel van patiënten met uitzaaiingen dat systemisch behandeld wordt gestegen. Iets meer dan de helft van de patiënten met uitzaaiingen wordt behandeld met een vorm van systemische therapie, zoals chemotherapie (35 procent van totaal) of de nieuwere precisiebehandelingen (ongeveer 16 procent). Bij het overige deel van de patiënten wordt overgegaan op lokale palliatie (radiotherapie) of *best-supportive care*. De nieuwe precisiebehandelingen (doelgerichte therapie en immunotherapie) zijn doorgaans dure behandelingen.

### Timing van moleculaire diagnostiek

Moleculaire diagnostiek kan worden toegepast op het moment van diagnose, maar ook op verschillende momenten binnen de fase van uitgezaaide kanker. Voor de meeste patiënten met kanker (naar schatting 80 procent) is er in eerste instantie geen indicatie voor een precisiegeneesmiddel en daarmee ook niet voor moleculair diagnostisch onderzoek, omdat ze geen metastasen (uitzaaiingen) hebben, of omdat er (nog) geen precisiegeneesmiddelen zijn ontwikkeld voor de tumorindicatie. Patiënten voor wie moleculaire diagnostiek het meest relevant is, zijn patiënten met een uitgezaaide ziekte. Maar ook patiënten met vergevorderde (niet-uitgezaaide) ziekte komen steeds vaker in aanmerking voor precisiebehandeling, omdat precisiegeneesmiddelen eerder in het behandeltraject – dus ook als nog geen sprake is van gemetastaseerde ziekte – en bij steeds meer tumortypen kunnen worden toegepast.

Een tumor kan zich gedurende het verloop van de ziekte verder evolueren. Er kunnen DNA-afwijkingen ontstaan, waardoor de ziekte ongevoelig is geworden voor de doelgerichte therapie. De tumor is dan resistent geworden. Op het moment van terugkomen van de ziekte kan dus sprake zijn van een nieuw ontstane, zogeheten resistentie-afwijking. Dit is een fenomeen dat we onder meer zien bij longkanker, borstkanker en gastro-intestinale tumoren. Daarnaast kunnen na meerdere lijnen van behandeling afwijkingen ontstaan die mogelijk een nieuw aanknopingspunt zijn voor andere doelgerichte behandelingen. De huidige inzichten laten zien dat het in dat geval vaak gaat om complexe (zeldzame) moleculaire afwijkingen. Dit betekent in de praktijk dat bij een deel van de patiënten meerdere malen in het ziekteproces moleculaire diagnostiek van de tumor zinvol kan zijn om deze resistentie-afwijkingen te detecteren en de behandeling daarop aan te passen.

## 2.2 Testmethoden, smal, breed en breder testen

Er zijn verschillende moleculaire diagnostische testen beschikbaar die de moleculaire afwijkingen op verschillende niveaus detecteren, namelijk op DNA- en RNA- niveau. In 2013 werd *next generation sequencing* (NGS) ingevoerd in Nederland. NGS-testen kunnen relatief veel genetische veranderingen detecteren op weinig tumorweefsel, met name op weefsel uit routine formaldehyde-gefixeerd in paraffine-ingebed materiaal (FFPE-blokjes), de wereldwijde standaard voor het opwerken van alle weefsel bij de pathologie. Op dit moment wordt deze NGS uitgevoerd in ongeveer twintig van de veertig laboratoria voor pathologie (alle ISO-15189 geaccrediteerd). Deze laboratoria zijn verplicht om deel te nemen aan externe kwaliteitsonderzoeken: onderzoeken waarbij de testresultaten van verschillende laboratoria met elkaar worden vergeleken. Internationale ISO-15189 accreditatie zorgt voor de vereiste kwaliteit van een pathologielaboratorium om de resultaten van moleculaire diagnostiek te interpreteren en erover te adviseren voor individuele patiëntenzorg. Met NGS-panels wordt gebruikgemaakt van zogenaamde ‘*targeted* genenpanels’.

Onder ‘smal testen’ verstaan we het testen van alle moleculaire afwijkingen waarvoor doelgerichte behandeling voorhanden is, die volgens de beroepsgroep behoort tot het standaard-behandelarsenaal. Smal testen gebeurt veelal met NGS. Smal testen wordt ook wel ‘gericht testen’ genoemd.

Het ‘breed testen’ verwijst naar het testen van alle moleculaire afwijkingen met bredere DNA- en RNA- paneltesten, inclusief (maar niet beperkt tot) de biomarkers waarvoor een doelgerichte therapie voorhanden is. Dit is een relatief nieuwe ontwikkeling binnen NGS-paneltesten en in het landschap van

testen. Naast bredere NGS-paneltesten is er een specifieke vorm van brede test. Dit is de WGS, waarmee afwijkingen in het complete DNA van de tumor in beeld worden gebracht. De WGS kan niet worden uitgevoerd op het standaard FFPE pathologiemateriaal. Voor WGS moet specifiek bewerkt en gepreserveerd weefsel worden afgenomen. Daarbij is het uitvalpercentage van het tumorweefsel op dit moment relatief hoog (ongeveer 30 procent), waardoor deze WGS niet voor iedere patiënt beschikbaar of uitvoerbaar is. Er wordt hard aan gewerkt om dat te verbeteren. WGS wordt op dit moment aangeboden door de *Hartwig Medical Foundation* (HMF) en vanuit verschillende pathologische laboratoria is interesse getoond voor WGS.

Uit bovenstaande vloeit voort dat moleculaire testen steeds 'breder' worden al naar gelang de ontwikkelingen binnen de innovatieve geneesmiddelen die een biomarker introduceren. Want pas bij beschikbaar komen van een geneesmiddel wordt een biomarker test relevant voor de dagelijkse zorgpraktijk. Dat is per tumortype verschillend. Bij het ene tumortype zijn er weinig doelgerichte geneesmiddelen beschikbaar (lees weinig relevante biomarkers) en bij het andere tumortype meerdere. Met andere woorden, bij het ene tumortype volstaat een relatief 'smalle' test, terwijl bij een ander tumortype een 'brede' test aangewezen is. Dit evolueert al naar gelang de ontwikkelingen binnen de precisiegeneesmiddelen en vraagt om een continue plaatsbepaling van brede testen (zowel NGS als WGS) in de zorgpraktijk.

Er zijn strikte eisen waar tumormateriaal aan moet voldoen, zodat DNA/RNA-analyses goed uitgevoerd kunnen worden. Verschillende zorgpartijen in het veld hebben de krachten gebundeld in het COIN-consortium\* om procedures te harmoniseren voor het waarborgen van de kwaliteit van pre-analytische variabelen (zoals de juiste opslag en transport van tumormateriaal, bloedbuisjes en het rest-DNA/RNA) en optimaler gebruik van beschikbaar weefsel (*tissue management*). Dit is van belang om uiteindelijk de informatie van alle diagnostische bevindingen uit verschillende centra die op hetzelfde weefselmateriaal zijn verricht op uniforme wijze te rapporteren in hetzelfde pathologie-verslag (Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief of PALGA). Het consortium richt zich in eerste instantie op het ontwikkelen van een blauwdruk van stappen voor moleculaire testen gericht op het detecteren van in het bloed circulerend tumor-DNA. Daarna wordt in tweede instantie een blauwdruk opgezet voor een bredere toepassing bij innovatieve biomarkers.<sup>2</sup>

Naast de genoemde moleculaire testmethoden zullen ook de meer conventionele diagnostische testmethoden, zoals specifieke smalle DNA/RNA- en NGS-panels, de immunohistochemie (IHC) en fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) in de ( nabije) toekomst een centrale rol blijven spelen in de predictieve diagnostiek.

#### **Off-label behandeling, DRUP-studie**

Bij patiënten waarbij de standaard behandelopties uitgeput zijn (de zogeheten uitbehandelde patiënten), maar die medisch 'fit' worden geacht om behandeling te ondergaan, kan het moleculaire profiel van de tumor soms aanknopingspunten bieden voor off-label (doelgerichte) behandeling. Het gaat bij off-label dan om een behandeling die niet voor hun tumortype is goedgekeurd, maar wel voor een ander tumortype. Als deze patiënten dezelfde biomarker(s) blijken te hebben, kunnen zij in theorie voordeel hebben bij een geneesmiddel dat voor een ander tumortype al standaardbehandeling is. Patiënten hebben echter alleen toegang tot zulke geneesmiddelen als deze voor hun tumortype geregistreerd en goedgekeurd zijn voor opname in het basispakket. Daarom wordt in studieverband onderzocht of de betreffende geneesmiddelen ook werkzaam zijn bij tumoren met dezelfde biomarkers buiten het geregistreerde indicatiegebied (zogeheten off-label indicatie).<sup>3,4</sup>

De DRUP-studie (*Drug Rediscovery Protocol*) is een initiatief van het *Center for Personalized Cancer Treatment* (CPCT) met HMF. In de DRUP-studie worden de effectiviteit en veiligheid van doelgerichte geneesmiddelen onderzocht bij tumortypen die dezelfde DNA-kenmerken (afwijkingen) in het tumor-DNA hebben

\* Het project *ctDNA on the way to implementation in the Netherlands* (COIN) is een consortium van meerdere academische centra en alle relevante disciplines samen. Het consortium richt zich in eerste instantie op het aantonen van de meerwaarde van ctDNA-diagnostiek in de klinische praktijk en de evaluatie van de kosteneffectiviteit van ctDNA-diagnostiek. In tweede instantie wordt een blauwdruk voor de klinische validatie opgezet, gericht op het evidence-based implementeren van innovatieve ctDNA-biomarkers in de routine zorgpraktijk.

als tumortypen, waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en tot het (Nederlandse) behandelarsenaal hoort. Het gaat hier dus om onderzoek naar de off-labeltoepassing van doelgerichte behandelingen. Dit kan leiden tot inzicht over de effectiviteit en veiligheid van doelgerichte behandeling voor specifieke soorten van kanker met dat bepaalde kenmerk. Buiten de geregistreerde indicatie wordt off-label-toepassing niet vergoed.

#### *Tumor-agnostische biomarkers*

De voorgaande ontwikkeling (off-labelbehandeling) komt voort uit het inzicht dat DNA-afwijkingen bij meerdere tumorsoorten kunnen voorkomen. Er komen steeds meer nieuwe geneesmiddelen, die een biomarker als aangrijpingspunt hebben die bij meerdere tumortypen aanwezig kan zijn. Dit zijn de zogeheten pan-tumor of tumor-agnostische middelen en biomarkers. Dit brengt een uitdaging voor de diagnostiek met zich mee, omdat van oudsher het tumortype de dominante insteek vormt voor diagnostiek en behandeling. Bij de tumor-agnostische benadering staat de biomarker met bijbehorende therapie centraal, onafhankelijk van het tumortype. De biomarkertest bepaalt hier de therapie, onafhankelijk of het borst-, long-, huid- of darmkanker betreft. Het is de uitdaging om de teststrategie zo in te richten dat alle patiënten met deze afwijkingen geïdentificeerd worden.<sup>5,6</sup>

#### *Zeldzame mutaties, rol Moleculaire Tumor Board (MTB)*

Een tumor kan een zeldzame moleculaire afwijking bevatten. Een moleculaire afwijking noemen we zeldzaam, als deze voorkomt bij minder dan 5 procent van de patiënten met dit tumortype. Een belangrijk deel van de zeldzame moleculaire afwijkingen zijn bekende afwijkingen met een gerelateerd doelgericht middel. Gezien het feit dat er steeds vaker zeldzame, onbekende of moeilijk te interpreteren moleculaire afwijkingen worden gevonden – of combinaties daarvan – is het belangrijk om dit in een team van experts te bespreken. Hiervoor zijn landelijk acht Moleculaire Tumor Boards (MTB) ingericht met expertteams, vaak bestaande uit medisch oncologen, longartsen, Klinisch Moleculair Biologen in de Pathologie (KMBP-ers), pathologen en klinisch genetici.<sup>7</sup> Op basis van de gevonden afwijkingen, in combinatie met klinische gegevens van de patiënt adviseert een MTB een bepaalde doelgerichte therapie.

#### *Afwijking in de kiembaan*

Een DNA-afwijking in de tumor kan een aanwijzing zijn voor een afwijking in de kiembaan. Een afwijking in de kiembaan kan wijzen op een erfelijke aanleg. Recent is een innovatieve groep precisiegeneesmiddelen beschikbaar gekomen die een biomarker introduceren, die naast een aangrijpingspunt voor behandeling ook een aanwijzing voor een eventuele erfelijke aanleg is.<sup>8</sup> Omdat dit verstrekkende consequenties kan hebben voor de familieleden, is het van belang dat een verhoogde erfelijke aanleg wordt opgespoord binnen de familie. Hierbij is samenwerking tussen de klinisch geneticus, de laboratoriumspecialist klinische genetica (LSKG), de patholoog en de KMBP van groot belang. In deze categorie afwijkingen is het de uitdaging om de expertise van relevante beroepsgroepen van pathologie, LSKG en klinische genetica goed op elkaar aan te laten sluiten.

#### *Patiënten met een onbekende primaire tumor (PTO)*

Moleculaire diagnostiek komt ook in beeld bij patiënten met een onbekende primaire tumor. Dit zijn patiënten met uitzaaingen, bij wie met histologisch onderzoek geen uitsluitsel wordt verkregen over de diagnose van de oorspronkelijke tumor (primaire tumor onbekend, oftewel PTO). De diagnose van de primaire tumor is van belang voor het bepalen van de in te zetten behandeling. Bij patiënten met PTO is sprake van een grote behoefte aan behandelvooruitzichten. Zonder behandelvooruitzichten is de prognose van patiënten met een PTO somber, met een sterfte van 50 procent binnen twee maanden na het eerste ziekenhuisbezoek.<sup>9,10</sup> Wanneer door toepassing van moleculaire diagnostiek de primaire tumor kan worden vastgesteld, is deze niet meer onbekend en kan de patiënt behandeld worden volgens het behandelbeleid behorend bij het vastgestelde tumortype.

Alhoewel het de bedoeling is om de primaire tumor te vinden, wordt deze met moleculaire diagnostiek niet altijd gevonden. Soms wordt echter wel een biomarker gevonden in het weefsel. In dat geval blijft de primaire tumor onbekend, maar kan wel een doelgerichte behandeling worden ingezet.

## 2.3

### **Beschouwing**

Veel van bovengenoemde begrippen, zoals PTO-patiënten, erfelijk kiembaanonderzoek en off-label-toepassing illustreren dat het indicatiegebied waarin moleculaire diagnostiek wordt toegepast zich aan het verbreden is. Het aantal patiënten voor wie moleculaire diagnostiek relevant is, zal in de nabije toekomst toenemen. Ook de behandelmogelijkheden met precisiegeneesmiddelen voor patiënten met uitgezaaide ziekte zijn het laatste decennium sterk in ontwikkeling. We zien dus een groeiende groep van patiënten en een groeiend aanbod aan doelgerichte therapieën. Niet alleen de schaalgrootte, maar ook het tempo waarin dit gebeurt leiden tot allerlei knelpunten en dilemma's in de praktijk. Deze worden besproken in het volgende hoofdstuk.

## 3. Waarnemingen in de praktijk

De wetenschappelijke ontwikkelingen gaan snel. In het licht van deze snelle dynamiek is de vraag hoe de praktijk van moleculaire diagnostiek eruitziet en welke knelpunten en dilemma's er zijn. Dit is van belang, omdat de inzet van vaak dure geneesmiddelen plaatsvindt op basis van de resultaten van moleculaire diagnostiek.

### 3.1 Testlandschap en implementatie

Onderzoek in Nederland laat zien dat er verschillen zijn in het huidige testlandschap: niet iedere Nederlandse afdeling Pathologie biedt dezelfde moleculaire diagnostiek aan. Ook het type test (niet-moleculaire of moleculaire diagnostiek) en de breedte van een DNA-test varieert tussen de verschillende laboratoria.<sup>11</sup> In de praktijk worden partijen geconfronteerd met een aantal knelpunten en dilemma's.

#### Implementatiekloof

In de praktijk verloopt de ontwikkeling en de markttoelating van nieuwe precisiegeneesmiddelen, en hiermee de introductie van biomarkers, niet parallel aan de inrichting van de diagnostiek voor de nieuwe biomarkers. Onderzoek door het PATH-project (Predictieve Analyse voor Therapie) met landelijke gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) laat zien dat bij longkanker moleculaire diagnostiek niet direct beschikbaar is voor de dagelijkse zorgpraktijk nadat een nieuw geneesmiddel beschikbaar is gekomen.<sup>12</sup> De tijd die nodig is om nieuwe biomarker-diagnostiek in te richten en toe te passen verschilt per laboratorium.<sup>11</sup> De implementatiekloof vormt een risico voor de toegankelijkheid tot de 'benodigde' diagnostiek, en hiermee tot de beschikbare precisiebehandeling.

#### Kenniskloof

De kennis die nodig is in het kader van precisie-oncologie is vandaag de dag zo veelomvattend, dat zowel voor een behandelaar als voor een patholoog niet altijd duidelijk is welke biomarkers relevant zijn en welke diagnostiek aangevraagd moet worden voor het opstellen van een behandelplan. Duidelijke richtlijnen zouden hierbij kunnen helpen, maar partijen geven aan dat de richtlijnen niet altijd actueel zijn. Bovendien laat onderzoek in Nederland zien dat bijvoorbeeld bij uitgezaaide darmkanker de navolging van de richtlijnen niet optimaal is.<sup>13,14</sup> Alhoewel dit laatste onderzoek zich niet specifiek richtte op de moleculaire diagnostiek, zal dit zeker hiervoor opgaan gezien de snelle ontwikkelingen en complexiteit van dit domein.<sup>15</sup> Deze kenniskloof heeft tot gevolg dat niet zeker is of bij iedere patiënt op het juiste moment in het ziekteverloop de aangewezen biomarker-diagnostiek door de behandelaar wordt overwogen en aangevraagd bij de patholoog.<sup>11</sup>

#### Onvoldoende of ongeschikt tumormateriaal

In de praktijk blijkt dat onvoldoende of ongeschikt tumorweefsel om de moleculaire analyse op te doen een van de meest voorkomende redenen is waarom moleculaire diagnostiek niet kan worden ingezet. In voorkomende gevallen wordt dan gebruikgemaakt van moleculaire diagnostiek op tumor-DNA dat circuleert in het bloed. Dit heet de *liquid biopsy*-procedure voor analyse van *cell free*-DNA (*cfDNA*). De hoeveelheid tumorweefsel en de kwaliteit van het weefsel zijn essentieel om moleculaire diagnostiek te kunnen doen. Het ontwikkelen van moleculaire testen gericht op het detecteren van in het bloed circulerend tumor-DNA is dan ook een speerpunt in het innovatief moleculair onderzoek.<sup>2</sup>

#### Doorlooptijden van diagnostiek verschillen

Doorlooptijden van diagnostiek kunnen ook een verklaring zijn voor de variatie in testen. Zo kan de doorlooptijd langer zijn, als moleculaire diagnostiek in een andere zorginstelling moet worden gedaan. De reden hiervoor is dat de instelling wacht met het doen van een moleculaire analyse tot er voldoende weefselmonsters zijn. Op deze manier wordt weliswaar efficiënt gebruik gemaakt van de testapparatuur, maar duurt het langer voordat de uitslag bekend wordt. De doorlooptijd loopt op. Normen voor doorlooptijden kunnen voor een individueel laboratorium ook een reden zijn om zogenaamde *plug-and-play*-testen aan te schaffen of zelf te ontwikkelen, zodat snel een uitslag voor de patiënt bekend is. In de praktijk worden binnen een bepaalde setting of regio afspraken gemaakt over de kosten-baten-

verhouding tussen doorlooptijden, efficiënt gebruik van tumorweefsel, reagentia, apparatuur, mankracht en werkelijke gezondheidswinst voor de patiënt. Deze afspraken kunnen lokaal en regionaal verschillen afhankelijk van de infrastructuur, zorgaanbod en prioriteitstelling. Dit is ook een verklaring voor de verschillen in het testlandschap.

### Gegevensverzameling ter onderbouwing loopt achter

Omdat het in de precisie-oncologie steeds vaker gaat om subgroepen met een specifieke of zeldzame DNA-afwijking (kleine aantallen), of om een nieuwe indeling van patiënten (tumor-agnostisch) is het moeilijk of duurt het lang om de benodigde gegevens voor de wetenschappelijke onderbouwing van nieuwe diagnostiek te verzamelen. Wetenschappelijke onderbouwing is nodig voor de acceptatie door de relevante beroepsgroepen. Wetenschappelijke onderbouwing is ook de basis om in aanmerking te kunnen komen voor aanspraak op vergoede zorg.

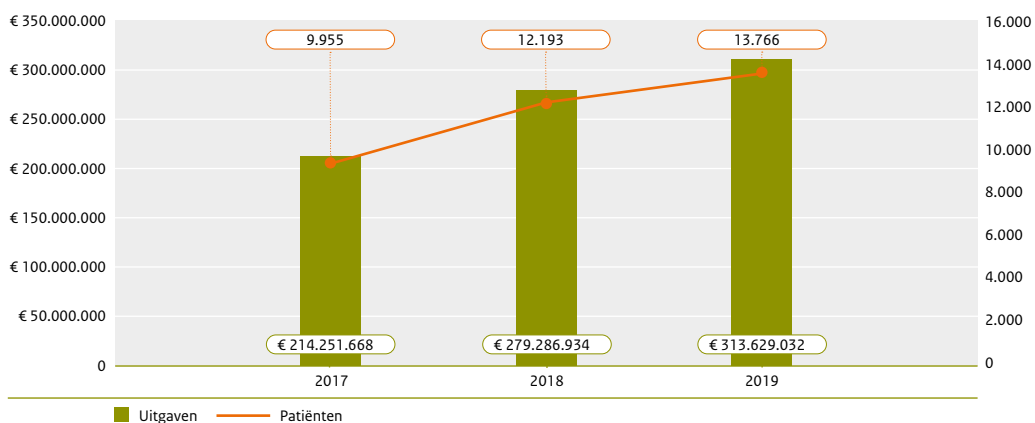
### Bekostiging

De huidige bekostiging van moleculaire diagnostiek is onvoldoende transparant, met name als sprake is van onderlinge dienstverlening (ODV). Moleculaire diagnostiek is geen apart te declareren prestatie, maar onderdeel van het zorgprofiel van de dbc's (diagnose-behandelcombinatie) en komt als zodanig bij veel verschillende dbc's voor waar moleculaire diagnostiek onderdeel van het zorgtraject is. Daarom is het voor partijen lastig om goede tariefafspraken te maken over deze vorm van diagnostiek, die aansluiten bij de snelle ontwikkelingen. Nieuwe en meer complexe testen brengen namelijk extra kosten met zich mee voor apparatuur, techniek en andere expertise die nodig is bij de interpretatie van de resultaten. Een vraag is ook of er meer aansluiting zou moeten zijn tussen de bekostiging van moleculaire diagnostiek en die van precisiegeneesmiddelen. Tot slot is de financiering van een data-infrastructuur een belangrijk aandachtspunt om versnippering van initiatieven op het gebied van dataverzameling en –uitwisseling op te heffen en te voorkomen.

## 3.2 Volume en zorgkosten

Innovatieve geneesmiddelen en brede diagnostiek brengen vaak hoge kosten met zich mee. Figuur 1 toont de ontwikkelingen hierin (zie ook bijlage 2).

FIGUUR 1 | UITGAVEN AAN INTRAMURALE ONCOLOGISCHE GENEESMIDDELEN MET EEN BIOMARKER IN HET LABEL EN HET AANTAL PATIËNTEN BEHANDELD MET DEZE GENEESMIDDELEN



Figuur 1 laat de uitgaven zien van intramurale oncologische precisiegeneesmiddelen die gekoppeld zijn aan een specifieke biomarker\* en het aantal daarmee behandelde patiënten in de jaren 2017-2019. De kosten voor moleculaire diagnostiek zijn hier niet in meegenomen.\*\*

\* Hierin zijn ook biomarkers opgenomen die met andere technieken dan moleculaire diagnostiek worden gedetecteerd, bijvoorbeeld immunohistochemie.

\*\* Voor 2020 zijn de declaratiegegevens nog niet compleet. De moleculaire diagnostiek is nog niet te onderscheiden en niet weergegeven in figuur 1.



We zien een stijging van het aantal patiënten en de uitgaven voor intramurale oncologische geneesmiddelen met een biomarker in het label. Inzicht in het volume en de kosten van moleculaire diagnostiek en de uitkomsten daarvan (patiëntstratificatie, onder- of overbehandeling) in relatie tot die van dure geneesmiddelen is tot nu toe niet mogelijk gebleken (zie bijlage 2). Het Zorginstituut vindt deze situatie niet acceptabel.

Eén op de vijf mensen met de diagnose kanker heeft bij diagnose een of meerdere uitzaaiingen. Jaarlijks betreft dit ongeveer 21.000 mensen. Daarnaast worden bij 15.000 tot 19.000 patiënten uitzaaiingen tijdens het ziekteverloop gevonden.<sup>16</sup> Dit aantal is de laatste jaren toegenomen vanwege betere en meer diverse diagnostiek, zoals PET-CT-scans of een kijkoperatie.

Het aandeel dure geneesmiddelen, waaronder precisiegeneesmiddelen, stijgt ieder jaar in vergelijking met de totale uitgaven aan medisch-specialistische zorg. We zien een stijging van 6,8 procent in 2012 naar 9,5 procent in 2018. Met de nieuwe precisiegeneesmiddelen worden ook nieuwe biomarkers geïntroduceerd (zie bijlage 2). Binnen de pathologie is de laatste jaren een volumestijging in de moleculaire diagnostiek te zien van ongeveer 10-15 procent per jaar.<sup>17</sup> De verwachting is dat dit verder zal toenemen. Ook patiënten met gevorderde (niet-uitgezaaide) kanker komen steeds vaker in aanmerking voor precisiebehandeling. Dit is terug te zien in het aantal moleculaire diagnostische verrichtingen.

### 3.3

#### Beschouwing

Uit de diverse knelpunten en dilemma's die in dit hoofdstuk aan bod zijn gekomen concluderen wij dat het testlandschap verschilt, dat het volume en de kosten stijgen en dat daar diverse redenen voor zijn. Voor een zinvolle interpretatie van de verschillen in het testlandschap is daarom een integrale benadering van al deze aspecten nodig. Als dit niet goed wordt geregeld, dan zal dit ook voor andere innovatieve testen zoals WGS opgaan. Het gegeven dat het testlandschap verschilt leidt tot zorgen over de kwaliteit van zorg. Maar met de huidige beschikbare databronnen is het niet mogelijk om inzicht te krijgen in de inzet van moleculaire diagnostiek en de gevolgen daarvan voor de behandeluitkomsten (onder- of overbehandeling) voor de patiënt. Het Zorginstituut vindt deze situatie onacceptabel, omdat goed inzicht de basis vormt voor beleidsbeslissingen.

#### Belangrijke vraagstukken

Uit onze inventarisatie van knelpunten en dilemma's komt een aantal belangrijke vragen naar voren, die we in het vervolg van deze paragraaf per vraagstuk beschrijven.

##### *Diagnostiek: breed, breder of smal, smaller testen?*

Hoe kan de diagnostiek zo worden georganiseerd dat bekende, zeldzame tumoren en tumor-agnostische aangrijpingspunten zo vroeg mogelijk bij een patiënt worden aangetoond, zodanig dat voor ieder tumortype de optimale balans wordt bereikt? En hoe is hierbij te bereiken dat optimaal gebruikgemaakt wordt van het beschikbare tumorweefsel?

##### *Onderzoek: kennisaccumulatie?*

Hoe kan de kennis over een onbekende, maar veelbelovende biomarker zich ontwikkelen tot kennis over een breed erkende biomarker met een bijbehorend precisiegeneesmiddel? Hoe moet het onderzoekslandschap worden ingericht voor optimale kennisaccumulatie? Hoe kunnen bestaande onderzoeksinitiatieven gekoppeld worden? Hoe bereiken we dat patiënten aan de juiste studies deelnemen? Hoe worden de databases gekoppeld die noodzakelijk zijn voor kennisaccumulatie. Of beter nog, hoe richten we een data-infrastructuur in? Hoe komen we tot nationale en internationale samenwerking, wat noodzakelijk is voor zeldzame biomarkers?

*Testlandschap: organisatie en informatie?*

Door de dynamiek verandert het aanbod van tests en precisiegeneesmiddelen snel. Hoe kan het testlandschap zodanig worden georganiseerd dat laboratoria, behandelaren en patiënten duidelijkheid en up-to-date informatie krijgen? Wie is daarbij verantwoordelijk voor welke beslissingen? Door wie en hoe wordt bijvoorbeeld de hierboven genoemde balans in de gaten houden? Wie beslist dat een verandering noodzakelijk is en hoe worden noodzakelijke veranderingen tijdig doorgevoerd? Hoe worden richtlijnen up-to-date gehouden? Hoe bereikt informatie snel de verschillende doelgroepen?

*Bekostiging: diagnostiek in relatie tot precisiegeneesmiddelen?*

Hoe kan de bekostiging van moleculaire diagnostiek transparant worden ingericht, met name als sprake is van onderlinge dienstverlening (ODV)? Hoe kan concentratie van complexe diagnostiek doelmatig worden ingericht binnen de bekostigingssystematiek? Hoe kunnen de inzet en bekostiging van moleculaire diagnostiek en van precisiegeneesmiddelen optimaal op elkaar aansluiten, zodat de toegankelijkheid tot precisiebehandeling voor alle patiënten gewaarborgd is? Hoe kan worden voorzien in de bekostiging van een goede data- en kennisinfrastructuur?

## 4. Effectiviteit en plaatsbepaling

In dit hoofdstuk gaan we in op de algemene kaders voor aanspraak op geneeskundige zorg en het beoordelingskader van Zorginstituut Nederland bij de duiding en beoordeling van medisch-specialistische zorg voor het verzekerde pakket (Zorgverzekeringswet). Wat betreft de beoordeling van de precisie-geneeskunde staat het Zorginstituut, net als andere instanties en landen, voor belangrijke vraagstukken. Het hoofdstuk beschrijft de context en achtergronden bij de praktijk uit hoofdstuk 3.

### 4.1 Solidair zorgstelsel

Het basispakket wordt betaald via premies en belastingen, zodat iedereen toegang heeft tot dezelfde basiszorg, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk. Het verzekerde pakket is bedoeld om noodzakelijke zorg te vergoeden, die aantoonbaar werkt, kosteneffectief is en waarvan de noodzaak tot collectieve financiering blijkt (zie bijlage 3).

Ons zorgstelsel is gebaseerd op het principe van solidariteit, maar die solidariteit is niet vanzelfsprekend. Voorwaarde is dat mensen erop kunnen vertrouwen dat hun premiegeld weloverwogen en verstandig wordt besteed, en dat ze de keuzes daarachter begrijpen. Alleen zorg die als effectief wordt beschouwd, mag deel uitmaken van het basispakket. Zowel in de Zorgverzekeringswet (Zvw) als in de Wet langdurige zorg (Wlz) is dit criterium vastgelegd met de juridische term 'de stand van de wetenschap en praktijk'.<sup>18</sup> Tegelijkertijd moet het basispakket toegankelijk en betaalbaar blijven.

#### Open zorgsysteem

Nieuwe zorg wordt vergoed uit het basispakket zodra belanghebbende zorgpartijen het eens zijn dat deze zorg effectief is en voldoet aan de voorwaarden die de wet stelt. Als er sprake is van geneeskundige zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden, stroomt een nieuwe behandelinterventie of diagnostische interventie 'automatisch' de basisverzekering in, op voorwaarde dat de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Slechts voor een klein deel van de zorg vindt beoordeling door het Zorginstituut plaats voordat de zorg wordt toegelaten tot de basisverzekering.

De omschrijving van het basispakket staat in de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving: het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv). Het is primair aan de zorgverzekeraar om te beslissen of een bepaalde interventie onder de dekking van de polis valt. Dit betekent dat de zorgverzekeraar in eerste instantie zelf nagaat of aan de vereisten in de polis is voldaan. Daaronder valt ook de vraag of de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Zorgaanbieders en zorgverzekeraars kunnen bij onduidelijkheid over de aanspraak op zorg aan het Zorginstituut vragen om hier duidelijkheid over te geven. Ook de minister kan het Zorginstituut om verduidelijking vragen. In de praktijk gebeurt dit met name als er onduidelijkheid bestaat over innovatieve zorg of de onderbouwing daarvan. Bijvoorbeeld deze adviesvraag dus. Het Zorginstituut beoordeelt interventies altijd in combinatie met een indicatie. Dit kan ertoe leiden dat zorg alleen bij een bepaalde indicatie of onder bepaalde voorwaarden verzekerde zorg is. Het Zorginstituut beoordeelt testen altijd in combinatie met de effecten van de mogelijke behandelingen die op basis van de test worden ingezet. Dit noemen we klinisch nut van een test.<sup>19</sup>

### 4.2 Evidence base

*Evidence-based* geneeskunde is de hoeksteen voor de introductie van nieuwe behandelstrategieën in de zorgpraktijk, inclusief diagnostische testen. Het vormt ook de begrenzing van het verzekerde pakket. De discussie die in het licht van de precisie-oncologie speelt, richt zich vooral op de vraag welke studieopzet haalbaar en wenselijk is. Een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) is nog altijd de beste opzet om causaliteit aan te tonen: leidt precisie-geneesmiddel X bij patiënten met biomarker Y tot de gezochte verbetering in Z? Een RTC heeft echter vaak beperkingen in haalbaarheid en wenselijkheid. Andere studieopzetten, zoals observationele studies, hebben deze beperkingen mogelijk niet, maar zijn weer beperkt in het aantonen van causaliteit. Onzekerheid over causaliteit vormt een uitdaging voor het toelaten tot het verzekerde pakket, omdat alleen interventies met voldoende bewijs voor hun effectiviteit in aanmerking komen. Traditioneel ontwikkelt onderzoek zich daarom van observaties en observationele

studies tot RCT's. Omdat de ontwikkelingen op het gebied van moleculaire diagnostiek en precisiegeneesmiddelen echter zo snel gaan, wordt het RCT-stadium niet altijd meer gehaald.

Uitgaande van het moleculair-biologische principe van de precisie-oncologie gaat het bij de ontwikkeling van precisiegeneesmiddelen tegenwoordig vooral om verdieping van kennis over de geneesmiddel-receptor-interacties en de invloed van genetische variabiliteit. Deze informatie biedt meer aanknopingspunten voor de veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel dan de ziekte of aandoening waarvoor een geneesmiddel wordt ingezet. De studies die haalbaar zijn, zijn als gevolg van de zeldzaamheid van de biomarkers veelal kleine observationele studies, met een korte follow-up op basis van (surrogaat) uitkomstmaten, waarvan niet zeker is of deze zich vertalen naar een lange overlevingswinst. Ook kunnen er ethische bezwaren zijn voor het verzamelen van de benodigde onderbouwing. Een oordeel op basis van de stand van de wetenschap en praktijk binnen deze materie is niet vanzelfsprekend, zeker niet als het om toepassing buiten de geregistreerde indicatie gaat (off-labeltoepassing). In die gevallen is een verfijnde weging nodig van de kwantiteit en kwaliteit van de bewijskracht in relatie tot de noodzaak voor behandelen. Onzekerheden over de bewijskracht vragen om nauwlettende monitoring van de ervaringen van patiënten in de praktijk. Deze vormen de basis om te leren en verbeterlagen door te voeren en versterken de *evidence base*, oftewel de gegevensaccumulatie. Ook vanuit het perspectief van de patiënt en de verzekerde is het versterken van de evidence base door monitoring aangewezen. Iedereen moet er immers op kunnen vertrouwen dat de geboden zorg voldoende is onderbouwd.

### 4.3

#### Beschouwing

Het is relevant dat het Zorginstituut anticipeert op de ontwikkelingen in de precisie-oncologie en de bijbehorende diagnostiek, ook in het licht van de bredere beweging naar meer gepersonaliseerde zorg en niet in de laatste plaats, omdat ons zorgstelsel gebaseerd is op het solidariteitsprincipe. De overheid is met partijen uit het zorgveld overeengekomen om de groei van de uitgaven aan medisch-specialistische zorg te beperken in het zogeheten Hoofdlijnenakkoord (HLA).<sup>20</sup> Het is daarom van belang dat wij verantwoord omgaan met de publieke middelen voor de houdbaarheid van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut ziet de urgentie om te bezien hoe voorspellende testen in de volle breedte op een verantwoorde en duurzame wijze tot het basispakket toegelaten kunnen worden. Omdat het in de precisie-oncologie echter steeds vaker gaat om subgroepen met een specifieke of zeldzame DNA-afwijking, kleine aantallen patiënten dus, is de benodigde stand van de wetenschap en praktijk voor een aanspraak op verzekerde prestatie niet vanzelfsprekend.

## 5. Toegankelijkheid en implementatie in de praktijk

Kwaliteit, toegankelijkheid en doelmatigheid van zorg staan hoog op de agenda in de Nederlandse zorgpraktijk. Dit hoofdstuk gaat in op aspecten uit de organisatie van de zorg en de bekostiging die relevant zijn voor de toegankelijkheid en implementatie van voorspellende diagnostiek. Ook dit hoofdstuk beschrijft de context en achtergronden bij de praktijk uit hoofdstuk 3.

### 5.1 Organisatie van oncologische zorg

We zien een aantal recente, belangrijke ontwikkelingen in de organisatie van zorg rondom moleculaire diagnostiek en precisiegeneesmiddelen en beschrijven die in deze paragraaf.

#### *Toenemende concentratie van complexe zorg en expertise is onvermijdelijk*

Samenwerking tussen ziekenhuizen in netwerken zorgt ervoor dat patiënten met kanker overal, onafhankelijk van de regio, kunnen rekenen op optimale oncologische zorg. Regionale netwerkvorming in de oncologische zorg is in veel regio's in Nederland al in gang gezet.<sup>21</sup> Diverse vakspecialisten zijn betrokken bij de moleculaire diagnostiek in de pathologie, waaronder de KMBP, de patholoog, de LSKG, klinische genetici en bio-informatici. Samenwerking tussen ziekenhuizen in netwerken brengt ook meer samenwerking tussen diverse vakspecialisten met zich mee.

Naast samenwerking tussen ziekenhuizen in netwerken is door de snelle wetenschappelijke ontwikkelingen in kankerbehandelingen concentratie van hoog gespecialiseerde complexe oncologische zorg onvermijdelijk. Alle belanghebbende beroepsgroepen onderschrijven dat het noodzakelijk is om laagvolume hoog-complexe behandelingen te concentreren in gespecialiseerde centra. Hoog-complexe zorg vraagt ook om specialisatie van zorgprofessionals in specifieke aandachtsgebieden. De beroepsgroep van pathologen heeft hierop geanticipeerd en normen voor specifieke aandachtsgebieden opgesteld.<sup>22</sup> In 2012 heeft dit mede geleid tot de registratie van een KMBP in het register van de Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP). Analyse, interpretatie en rapportage van moleculaire testen moeten worden uitgevoerd in het kader van een ISO-15189-accreditatie door een KMBP of waar nodig door een andere gekwalificeerde laboratoriumspecialist. De NVVP definieert kwaliteitseisen en criteria voor concentratie van zorg en vakinhoudelijke specialisatie. Binnen de oncologie wordt gestreefd naar veldnormen voor concentratie van complexe zorg, bijvoorbeeld de SONCOS-volumenormen (Stichting Oncologische Samenwerking).<sup>23</sup>

#### *Veranderende rol van de pathologie*

Van oudsher bepaalt de patholoog de diagnose van de tumor op basis van de histologische classificatie en prognostische factoren. De entree van de KMBP reflecteert de ontwikkelingen binnen de pathologie op het gebied van de precisie-oncologie en de veranderende rol van de patholoog. De KMBP is verantwoordelijk voor de moleculaire testen en de patholoog voor de integrale verslaglegging in de context van de individuele patiënt. De rol van de patholoog is hiermee geëvolueerd van een ondersteunend specialist naar een specialist met een adviserende rol voor de (hoofd)behandelaar. De uiteindelijke vertaalslag naar een concreet behandelplan vindt plaats in het multidisciplinair overleg (MDO), waar de patholoog met alle betrokken (mede)behandelaren aan tafel zit.

#### *Multi Disciplinair Overleg en opkomst van Moleculaire Tumor Boards*

Binnen de organisatie van zorg is het MDO een belangrijke kwaliteitsontwikkeling. Vrijwel alle oncologische patiënten worden daar besproken. In het MDO wordt voor iedere patiënt een individueel behandelplan opgesteld. Alle relevante disciplines (behandelaren en medebehandelaren) hebben zitting in een MDO.

Door de razendsnelle ontwikkelingen is er onder pathologen, KMBP-ers en behandelaren-oncologen de behoefte om kennis en expertise te bundelen in MTB's.<sup>7</sup> Met de toenemende inzet van bredere (complexe) testen, worden er steeds vaker zeldzame of onbekende tumor-specifieke genetische veranderingen of combinaties gevonden. MDO's kunnen individuele patiëntencasus met dergelijke

complexe genetische veranderingen voorleggen aan een MTB binnen hun regio. De meerwaarde van het MTB is dat de kennis en expertise over zeldzame of complexe diagnostiek en behandelvraagstukken worden gebundeld en dat advies wordt uitgebracht aan de behandelaar of patholoog die het advies heeft aangevraagd over mogelijkheden van behandeling of deelname in klinische studies.

Binnen het PATH-project wordt hard gewerkt aan het ontwikkelen van een uniforme werkwijze voor de MTB's.<sup>24</sup> Tot 2018 waren er geen richtlijnen beschikbaar waar een MTB aan moet voldoen. In de huidige behandelrichtlijn voor het niet-kleincellig longcarcinoom bijvoorbeeld, is een aparte module opgenomen om long-oncologen te voorzien van een leidraad voor welke patiënt advisering door een MTB is aangewezen.<sup>25</sup> In deze module zijn ook criteria opgenomen aan welke samenstelling een MTB minimaal moet voldoen om tot een behandeladvies te kunnen komen. Belangrijk is te realiseren dat het merendeel van de patiënten (geschat op meer dan 95 procent) besproken wordt in het reguliere MDO en dat voor een zeer kleine groep patiënten bespreking in een MTB gewenst of nodig is.

#### *Nieuwe verordeningen medische hulpmiddelen: IVDR*

Op het gebied van medische hulpmiddelen zijn op 25 mei 2017 twee nieuwe verordeningen van kracht geworden. Verordeningen zijn een vorm van Europese regelgeving die niet omgezet hoeven te worden naar nationale regelgeving. Van belang voor de moleculaire diagnostiek is de IVDR (*In Vitro Diagnostics Regulation*) voor medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek (98/79/EG).<sup>26</sup> De IVDR heeft zijn plek gekregen binnen de Nederlandse wetgeving als onderdeel van de Wet op de medische hulpmiddelen. De IVDR komt in de plaats van de IVDD (*In Vitro Diagnostics Directive*) uit 1998, die vanaf 26 mei 2021 niet meer zal gelden. Vanaf dat moment zal de IVDR in werking treden.<sup>27</sup>

De IVDR brengt met zich mee dat fabrikanten en ziekenhuislaboratoria die hun eigen reagentia produceren gegevens moeten verzamelen om werkzaamheid en veiligheid aan te tonen. De evaluatie moet bestaan uit het vaststellen van de wetenschappelijke validiteit, en analytische en klinische prestaties van het in-vitrodiagnosticum (artikel 58 lid 3 IVDR). In de nieuwe aankomende versie van de EUDAMED, de *European Databank on Medical Devices*, wordt informatie uit uitgevoerde klinische onderzoeken en prestatiestudies vastgelegd. Ook moet de fabrikant informatie bijhouden en aanleveren over de veiligheid en werkzaamheid van het product wanneer dit product eenmaal op de markt is toegelaten. Dergelijke onderzoeken heten *vigilantie onderzoek* en *post-market surveillance*. Deze nieuwe versie van EUDAMED zal op 26 mei 2021 nog niet helemaal ter beschikking zijn.<sup>28</sup>

De certificering zal gebeuren door zogenoemde *Notified Bodies*. De aangescherpte eisen in het kader van de IVDR betekenen ook een mogelijke uitbreiding van taken van onder andere het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) zal toezien op de naleving van de nieuwe regels.

## **5.2 Bekostiging van moleculaire diagnostiek**

De bekostiging en aspecten die daarmee samenhangen kunnen ook van invloed zijn op de toegankelijkheid en implementatie van voorspellende diagnostiek. We beschrijven eerst hoe de huidige bekostiging is georganiseerd. Daarna gaan we in op een aantal relevante ontwikkelingen.

In een dbc worden alle activiteiten en verrichtingen in het ziekenhuis geregistreerd. Dit geldt ook voor de verrichtingen die een afdeling Pathologie uitvoert. Binnen de medisch-specialistische zorg is een patholoog een ondersteunend medisch specialist, die medisch-specialistische handelingen uitvoert in het kader van een zorgtraject van een zogenoemde poortspecialist of hoofdbehandelaar. Een ondersteunend medisch specialist heeft geen eigen zorgtraject. De kosten van diagnostiek, die onderdeel zijn van het hele zorgtraject, komen tot uitdrukking in de gemiddelde kostprijs van de dbc-zorgproducten. De prijs voor de betreffende dbc wordt door de zorgaanbieder dus bepaald op basis van het gemiddelde 'zorgprofiel', dat bestaat uit alle activiteiten die in het zorgtraject van de patiënt met een bepaalde diagnose in een omschreven tijd zijn uitgevoerd. Duurdere diagnostiek komt via de prestaties (zorgactiviteiten) tot uitdrukking in het profiel, via een bepaald percentage waarmee de activiteit in een gemiddeld traject voorkomt. Duurdere diagnostiek weegt op die manier mee in de gemiddelde prijs van de dbc. De tarieven

voor dbc's oncologische zorg waar de moleculaire diagnostiek onderdeel van is worden niet gereguleerd door de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). Zorgverzekeraars en zorgaanbieders onderhandelen over de tarieven van de dbc-zorgproducten en over het volume en de kwaliteit. Ook maken zij onder meer afspraken over omzetplafonds en aanneemsommen, waarvoor de gemiddelde dbc-prijzen en volumes de basis vormen. Deze afspraken moeten passen binnen het HLA dat partijen hebben gesloten voor de periode 2019-2022. De toekomstige zorgvraag moet worden opgevangen met een beperkte volumegroei. Jaarlijks neemt de maximale volumegroei in de periode 2019-2022 af, tot 0 procent in 2022.<sup>21</sup>

### *Onderlinge dienstverlening (ODV)*

Als een zorgaanbieder als hoofdbehandelaar bij een andere zorgaanbieder (lees ziekenhuis) zorg laat verrichten voor onderzoek en behandeling, is sprake van ODV. De aanvragende zorgaanbieder registreert de zorg en de kosten van ODV binnen het eigen zorgtraject, via een prestatie voor de betreffende zorg als onderdeel van het dbc-profiel. Voor ODV is één algemene prestatie vastgesteld met een vrij tarief voor het in rekening brengen van delen van een dbc-zorgproduct tussen de verschillende zorgaanbieders. De betreffende zorgaanbieders sluiten een overeenkomst, waarin afspraken worden gemaakt over de te leveren zorg en de tarieven.

Gezien de toename van beschikbare precisiegeneesmiddelen en daaraan gekoppelde biomarkers, laat de bekostiging van moleculaire diagnostiek en precisiegeneesmiddelen recent een aantal relevante ontwikkelingen zien.

### *Aanpassing voor de moleculaire diagnostiek*

In de registratie van de moleculaire diagnostiek is vanaf 2020 een aanpassing doorgevoerd in het verrichtingencodesysteem. Tot 2020 bestonden er binnen de pathologie twee zorgactiviteitencodes voor moleculaire diagnostiek. Vanwege de volumestijgingen en diversiteit in de voorspellende diagnostiek (inclusief niet-moleculaire diagnostiek) in de afgelopen jaren, werd een groot scala aan diagnostiek geregistreerd onder deze twee zorgactiviteitencodes, zonder inzicht of transparantie te geven in de inhoud van de verrichte diagnostiek. Om de toegenomen differentiatie in testmethoden meer inzichtelijk te maken vond een wijziging plaats van de zorgactiviteitencodes binnen de pathologie. De twee codes voor moleculaire diagnostiek zijn vervangen door vijf nieuwe zorgactiviteitencodes.<sup>29</sup> Ook wordt de uitgevoerde test op de nota vermeld voor transparantie naar de patiënt, de zorgverzekeraar en de betreffende zorgaanbieder. De codering gaat uit van registratie en declaratie van diagnostiek die als verzekerde zorg is aangemerkt. De vijf verschillende codes corresponderen met de mate van complexiteit van de testmethode, namelijk moleculaire diagnostiek op:

- enkele genen en/of klein aantal moleculaire afwijkingen (MD1);
- een beperkt aantal genen en/of moleculaire afwijkingen (MD2);
- meerdere moleculaire afwijkingen van meerdere genen (MD3);
- een groot aantal moleculaire afwijkingen en/of groot aantal genen (MD4), en
- genoom-brede afwijkingen (MD5).

Deze ontwikkeling heeft gezorgd voor een betere verdeling per soort test. Hierdoor kunnen betere tariefafspraken worden gemaakt tussen de aanvrager en de uitvoerder over complexere, innovatievere, 'bredere' testen ten opzichte van minder complexe, 'smallere' testen.

Het is daarbij wel zo dat de kosten van moleculaire diagnostiek meer omvatten dan de kosten van de testen. Bij meer gebruik van complexe testen zullen de testen naar verwachting goedkoper worden. Aan de andere kant wordt de interpretatie van de testen steeds complexer en zal het aantal indicaties toenemen waarvoor testen worden uitgevoerd. Ook de financiering van de MTB's en van het netwerk van de verschillende MTB's moet in de bekostiging worden betrokken.

### *Zorginkoop door zorgverzekeraars*

Zowel bij intern als extern uitgevoerde diagnostiek zijn de betreffende verrichtingen onderdeel van de dbc van de hoofdbehandelaar die de diagnostiek aanvraagt. De verwachting is dat de extern uitgevoerde diagnostiek via de prestatie ODV zal toenemen door meer centrale uitvoering van bepaalde complexe

vormen van moleculaire diagnostiek. In de huidige bekostigingssystematiek maakt de zorgverzekeraar met de zorgaanbieder die de diagnostiek aanvraagt afspraken over de dbc-zorgproducten, waaronder de intern en extern uitgevoerde diagnostiek. De zorgverzekeraar maakt geen afspraken over diagnostiek met de zorgaanbieder die de externe diagnostiek uitvoert. Hierdoor is het voor zorgverzekeraars lastig om te sturen op kwaliteit en doelmatigheid.

De facultatieve prestatie medische-specialistische zorg, die vanaf 1 januari 2021 kan worden aangevraagd bij de NZa, biedt deze mogelijkheid wel. Zorgverzekeraars en zorgaanbieders kunnen afspraken maken over (nieuwe) initiatieven die lastig te bekostigen zijn met de reguliere dbc's. Deze prestatie zou bijvoorbeeld uitkomst kunnen bieden voor complexe, dure diagnostiek die wordt uitgevoerd in een beperkt aantal expertisecentra. Een van de voordelen is dat een facultatieve prestatie snel kan worden ingevoerd. Uitgangspunt hierbij is dat de prestatie betrekking moet hebben op verzekerde zorg.

Een ander aspect dat de zorginkoop raakt, is dat de bekostiging van dure geneesmiddelen op een andere manier plaatsvindt dan de moleculaire diagnostiek, namelijk via *add-ons* die naast de dbc's kunnen worden gedeclareerd. Voor de *add-ons* stelt de NZa maximumtarieven vast. De afspraken tussen zorgverzekeraar en zorgaanbieder over *add-on* geneesmiddelen worden vaak buiten het omzetplafond voor overige medisch-specialistische zorg geplaatst. Zorgverzekeraars en zorgaanbieders maken in plaats daarvan nacalculatieafspraken, maar uiteraard moeten de afspraken wel passen binnen de afgesproken volumegroei van de totale medisch-specialistische zorg in het HLA. Deze verschillende soorten afspraken kunnen consequenties hebben. Het omzetplafond voor de overige medisch-specialistische zorg kan ertoe leiden dat de innovaties in de moleculaire diagnostiek, die nodig zijn voor gepaste inzet van precisiegeneesmiddelen, onvoldoende budgettaire ruimte hebben. Terwijl de afspraken over dure geneesmiddelen de bekostiging van die dure geneesmiddelen wél mogelijk maken. De situatie kan zich ook andersom voordoen. Dit is een reëel risico voor het waarborgen van gepaste zorg.

*Gezamenlijke financiering: delen risico's en kosten*

Een andere relevante ontwikkeling is de pilot die in het kader van de DRUP-studie wordt uitgevoerd met een financieringsmodel op maat. Daarbij delen de fabrikant van het geneesmiddel en de zorgverzekeraar samen de risico's en de kosten. De fabrikant betaalt het medicijn in de onderzoeksfase en de zorgverzekeraar vergoedt het vervolgens voor patiënten bij wie het blijkt te werken. Dit model heet een *pay-for performance*-model.

Onderzoek van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) naar de implementatie van *personalised medicine* laat zien dat afstemming tussen belanghebbende partijen (Zorginstituut Nederland, zorgverzekeraars, zorgaanbieders, farmaceutische bedrijven) op het gebied van financiering essentieel is. Bovendien is het belangrijk dat gegevens transparant beschikbaar komen om behandelingen in de praktijk te implementeren en de vergoeding ervan te onderbouwen. In het rapport doet het RIVM ook de aanbeveling om data-infrastructuurinitiatieven mede vanuit de overheid te financieren.<sup>30</sup>

### **5.3 Beschouwing**

Om kwaliteit, toegankelijkheid en doelmatigheid van de precisie-oncologie te waarborgen zijn concentratie en deling van kennis en expertise over diagnostiek en behandeling van groot belang. De zorg moet zodanig zijn georganiseerd dat er geen variatie is in de inzet van moleculaire diagnostiek voor gelijke patiënten en dat behandelingen gericht worden ingezet, waardoor niet-passende behandelingen en onnodige bijwerkingen worden voorkomen. De bekostiging moet faciliteren dat dit op een doelmatige manier gebeurt.



## 6. Deel A: Beantwoording van de adviesaanvraag (tranche 1)

In dit hoofdstuk beschrijven wij ons advies aan de minister voor Medische Zorg en Sport. Onze beantwoording bestaat uit twee delen: deel A (tranche 1) en deel B (tranche 2). Deel A omvat het advies op hoofdlijnen. Het advies beschrijft de aanbevelingen voor een duurzame inrichting van moleculaire diagnostiek. Deel B is het plan van aanpak. Dit omvat een procesbeschrijving voor het realiseren en verder uitwerken van de aanbevelingen die we in het advies (deel A) doen.

### 6.1 Aanleiding

De aanleiding voor dit advies is een initiatiefnota over het testen van een breed DNA-profiel in de vorm van WGS. Met de huidige bredere NGS-paneltesten is het al mogelijk om een breed DNA-profiel te analyseren. Internationale vergelijkingen laten zien dat de Nederlandse zorg van hoge kwaliteit is.<sup>31</sup> In de vorige hoofdstukken hebben we echter gezien dat er bij NGS verschillende uitvoeringsproblemen zijn. We hebben geconcludeerd dat er verschillen in het testlandschap bestaan, wat leidt tot zorgen over de kwaliteit van zorg. Of hier sprake is van onder- of overbehandeling valt echter niet te concluderen, omdat inzicht in de inzet van moleculaire diagnostiek en de gevolgen daarvan voor de behandeluitkomsten (onder- of overbehandeling) voor de patiënt niet mogelijk is met de huidige beschikbare databronnen. Zorginstituut Nederland vindt deze situatie onacceptabel, omdat beschikbare data de basis vormen voor beleidsbeslissingen. Als dit niet goed wordt geregeld, dan zal dit ook opgaan voor andere innovatieve testen, zoals WGS. De urgentie om dit zorgvuldig in te richten wordt alom gevoeld.

### 6.2 Contouren van ons advies

Partijen hebben voorstellen aangedragen om te komen tot een duurzame inrichting van moleculaire diagnostiek. Deze voorstellen zijn in tranche 1 uitgewerkt, waardoor er al een basis ligt voor een duurzame inrichting van de moleculaire diagnostiek.

De basis voor zorgvuldig ingerichte en kwalitatief goede zorg binnen financieel houdbare kaders is een raamwerk waarin evidentie-accumulatie, kennisuitwisseling, toetsing, zorg-op-maat en financiering in hun onderlinge samenhang gezien én vormgegeven zijn. Met een raamwerk waarin sprake is van een doordachte data-infrastructuur, waarbij partijen met duidelijke taken en verantwoordelijkheden zijn toegerust, beginnend bij registratie aan de bron, kan de kennis over innovatieve diagnostiek en innovatieve doelgerichte therapie sneller en zorgvuldig worden opgebouwd. Daardoor zullen innovatieve therapieën sneller en op een veilige manier worden ingezet. Dit vraagt naast een doordachte data- en kennis-infrastructuur ook om een financiële infrastructuur die geen onnodige drempels opwerpt. Een goed georganiseerd raamwerk verschaft de gezochte helderheid aan alle betrokkenen, is volledig geïntegreerd in de zorg en functioneert als een lerend systeem. Gezien de snelle ontwikkelingen in de wetenschap en het zorgaanbod, moet gedacht worden aan ten minste een (half)jaarlijkse herijking van dit raamwerk.

De contouren van het raamwerk zijn al zichtbaar door bestaande initiatieven en inbreng van verschillende partijen in tranche 1. Onderdeel van dit raamwerk maken ten minste de onderstaande initiatieven uit, die al (deels) in gang zijn gezet:

- bekostiging en inrichting infrastructuur voor verzameling van landelijke gegevens en kennisuitwisseling voor continue evaluatie van standaard en innovatieve moleculair-diagnostische zorg in Nederland;
- kenbaarheid vergroten over biomarkers onder (aanvragende) behandelaren;
- landelijke afstemming over in te zetten testen;
- kaders en protocollen voor het afstemmen van kennis en gegevensuitwisseling binnen en tussen de bestaande regionale netwerken en het multidisciplinaire netwerk van MTB's;
- concentratie van centra voor complexe moleculaire diagnostiek, waarbij de deskundigheid in de perifere centra gewaarborgd wordt;
- transitie van organisatie van de bekostiging aan de hand van aparte prestaties en in relatie tot de dure precisiegeneesmiddelen.

Bovenstaand raamwerk wordt hierna op onderdelen toegelicht en zal in tranche 2 worden uitgewerkt in blijvende aansluiting op bestaande initiatieven in het veld.

### **6.3 Vragen van de minister over effectiviteit en plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek**

In de adviesaanvraag van het Zorginstituut stelt de minister een aantal vragen, die wij in de volgende subparagrafen afzonderlijk beantwoorden.

#### **6.3.1 Vraag minister**

De adviesaanvraag bevat de volgende vragen: “Hoe de moleculaire diagnostiek ingericht moet worden om te borgen dat de juiste moleculaire diagnostiek (breed of smal) toegankelijk is voor de juiste patiënt op het juiste moment.” en “Hoe mogelijke praktische belemmeringen van implementatie in de toekomst opgelost kunnen worden.”

#### *Beantwoording*

Hieronder volgt in twee afzonderlijke subparagrafen het antwoord van het Zorginstituut.

##### **6.3.1.1 *Borging gepaste zorg en toekomstbestendige implementatie: duurzaam ingericht raamwerk voor vaststellen effectiviteit en plaatsbepaling***

Het Zorginstituut signaleert samen met partijen verschillende knelpunten in de huidige inrichting van de moleculaire diagnostiek, die mogelijk leiden tot niet optimale zorgverlening aan patiënten en tot hogere kosten dan nodig. De knelpunten en dilemma's zijn legio. We hebben ze verzameld en in kaart gebracht in hoofdstuk 3.

In het licht van deze knelpunten en dilemma's is het duidelijk geworden dat een integrale benadering is vereist om te komen tot een toekomstbestendige inrichting. Om alle betrokkenen de gezochte helderheid te verschaffen zonder de nodige zorgvuldigheid uit het oog te verliezen, ziet het Zorginstituut als noodzakelijke voorwaarde de consciëntieuze ontwikkeling van een raamwerk, waarin evidentie-accumulatie, kennisuitwisseling, toetsing, zorg-op-maat en financiering in hun onderlinge samenhang bezien én vormgegeven zijn.

#### *Maatregel: duurzaam ingericht raamwerk*

In het beoogde raamwerk zal zijn uitgewerkt hoe de moleculaire diagnostiek ingericht moet worden om te waarborgen dat de juiste patiënt op het juiste moment de juiste diagnostiek en (vervolg)behandeling krijgt. Ook zal duidelijk zijn met welke taken en verantwoordelijkheden partijen hiervoor moeten zijn toegerust.

Het raamwerk zal zich tegelijkertijd richten op zorgvuldige en transparante kennisopbouw, zodat op eenduidige wijze de waardebeoordeling (effectiviteit) en plaatsbepaling van (nieuwe) predictieve testen, inclusief de waarde van brede NGS-paneltesten, WGS en precisiegeneesmiddelen, wordt vormgegeven ten opzichte van het reguliere testarsenaal. Hierbij zal worden voortgeborduurd op de infrastructuur van de DNA-databank van HMF, en de infrastructuur van PALGA en het PATH-project.

Binnen het raamwerk zal aandacht zijn voor nieuwe biomarkers naast de reguliere verzekerde zorg. Daartoe wordt in het raamwerk ook opgenomen waar ingezet moet worden op onderzoek om tot maturiteit van *evidence* te komen (evidence-accumulatie). Op dit punt zal in het raamwerk ook worden bezien wanneer de subsidieregeling Veelbelovende Zorg van het Zorginstituut en ZonMw is aangewezen. De verwachting is dat op deze wijze ook sneller een plaatsbepaling van nieuwe en innovatieve tests mogelijk zal zijn.

Het raamwerk zal helderheid verschaffen aan verschillende partijen in de zorg. Het raamwerk kan onder meer gevolgd worden door de commissie ter Beoordeling van Oncologische Diagnostiek (cieBODx). Deze is in oprichting om op systematische en transparante wijze vragen te beantwoorden ter bepaling van de effectiviteit en plaatsbepaling van bestaande en nieuwe predictieve testen. Het raamwerk kan ook als handvat dienen voor zorgverzekeraars in het open systeem bij het toetsten van de stand van de

wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut zal daarbij bezien hoe het raamwerk een basis kan vormen voor toelating tot het verzekerde zorgpakket.

Het beoogde raamwerk volgt de actualiteit, is doelmatig en toekomstbestendig en heeft als doel de klinische waarde en plaatsbepaling vast te stellen van bestaande en nieuwe predictieve tests en precisiegeneesmiddelen.

#### **Aanbeveling**

Zorginstituut Nederland adviseert de minister om in te zetten op de uitwerking van een raamwerk voor de klinische waarde en snelle plaatsbepaling van bestaande en nieuwe predictieve tests in relatie tot precisiegeneesmiddelen in een zich snel veranderend veld. En om de regierol bij het Zorginstituut te beleggen.

#### **Uitvoering**

De urgentie wordt breed gevoeld om snel in gezamenlijkheid te komen tot een raamwerk, waarin wordt vastgelegd hoe goede zorg snel vastgesteld en ingericht kan worden. Ook het Zorginstituut ziet de urgentie hiervan in en heeft in zijn regierol partijen gevraagd om in samenwerking met ons het raamwerk op te gaan zetten.

#### **Tranche 2**

Vraagstukken om nader uit te werken in de volgende tranche van dit advies zijn onder meer:

- Hoe verhoudt dit raamwerk zich tot (lopend) onderzoek? Kan het bijvoorbeeld een aanjager vormen voor nieuw onderzoek (onderzoeken we de 'goede' dingen)?
- Hoe en door wie wordt de balans opgemaakt en vastgelegd tussen brede en smalle testen?
- Hoe en waar worden de waardebeoordeling en plaatsbepaling vastgelegd (in richtlijnen)?
- Hoe worden de waardebeoordeling en plaatsbepaling tijdig en eenduidig gecommuniceerd naar relevante partijen, waaronder het Zorginstituut?

Bij het beantwoorden van deze vraagstukken bouwen we in eerste instantie voort op bestaande rapporten van het Zorginstituut, waarin vergelijkbare vraagstukken een rol spelen. Denk bijvoorbeeld aan het rapport over het beoordelen van technische varianten (vraagstuk duiden van technische doorontwikkelingen) of het rapport pakketbeheer bij weesgeneesmiddelen (vraagstuk zeldzame aandoeningen).<sup>32,33</sup> Het Zorginstituut oriënteert zich ook breder en zal bijvoorbeeld kijken naar de systematiek voor evidence-accumulatie zoals wordt gevolgd in de DRUP-studie.<sup>34</sup>

#### **6.3.1.2 Borging gepaste zorg en toekomstbestendige implementatie: Commissie ter Beoordeling van Oncologische Diagnostiek (cieBODx i.o.)**

Landelijke afstemming ontbreekt over de plaatsbepaling van nieuwe en innovatieve voorspellende testen in het Nederlandse testlandschap. Deze afstemming is nodig, zodat duidelijk is welke (nieuwe) biomarkertesten zijn aangewezen en deze snel een plek kunnen krijgen binnen het bestaande zorg- en behandelarsenaal als ze bewezen effectief zijn.

#### **Maatregel: Commissie ter Beoordeling van Oncologische Diagnostiek (cieBODx i.o.)**

Deze commissie zal deel uitmaken van het bovengenoemd raamwerk. Het Zorginstituut acht de cieBODx i.o. van essentieel belang voor een snelle waarde- en plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in het Nederlandse zorglandschap en de landelijke afstemming hiervan. We verwachten dat landelijke afstemming door de cieBODx i.o. onder meer zal bijdragen aan het versnellen van duidelijkheid over de plaatsbepaling van een biomarkertest na introductie van een nieuw precisiegeneesmiddel. Op basis hiervan heeft het Zorginstituut de cieBODx i.o. gevraagd om een belangrijke rol te spelen in het opzetten van het genoemde raamwerk.

### *Uitvoering*

De NVVP heeft recent opdracht gegeven tot het oprichten van een cieBODx. Deze cieBODx i.o. zal zich – vergelijkbaar met de werkwijze van de commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (cie-BOM) – buigen over de waarde en plaatsbepaling van voorspellende moleculair-diagnostische testen in de Nederlandse oncologische praktijk. Het Zorginstituut acht op dit punt landelijke afstemming tussen de NVVP, de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) en de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) van groot belang. Ook zal de cieBODx i.o. bij haar advisering over nieuwe test strategieën multidisciplinair te werk gaan, onder andere met de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), de Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL) en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC).

### *Tranche 2*

Vraagstukken nader uit te werken in de volgende tranche van dit advies zijn onder meer:

- Hoe verhoudt de cieBODx i.o. zich tot andere (internationale) partijen, bijvoorbeeld de European Medicines Agency (EMA), of informatiebronnen (denk aan richtlijnen)?
- Hoe wordt tijdig en eenduidig gecommuniceerd met relevante partijen, waaronder het Zorginstituut?
- Welke plaats nemen de adviezen van de cieBODx i.o. in bij de beoordelingen van het Zorginstituut?

## 6.3.2 *Vraag minister*

De adviesaanvraag bevat de volgende vraag: “Welke moleculaire diagnostiek is nodig in welke fase van ziekte?”

### *Beantwoording*

Hieronder volgt in een subparagraaf het antwoord van het Zorginstituut.

### 6.3.2.1 *Plaatsbepaling en waardebeoordeling diagnostiek: Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire testen Nederland*

Moleculaire diagnostiek kan worden toegepast op het moment van diagnose, maar ook op verschillende momenten binnen de fase van uitgezaaide kanker. Moleculaire diagnostiek wordt momenteel vooral ingezet in laatstgenoemde fase, maar de zorgcijfers laten een verschuiving richting eerdere fases van de ziekte zien.

De inzet van moleculaire diagnostiek verschilt per tumortype. Innovatieve geneesmiddelen introduceren steeds nieuwe biomarkers, wat er op den duur toe zal leiden dat moleculaire testen steeds ‘breder’ moeten worden om deze biomarkers te detecteren. De snelheid van deze ontwikkelingen is echter per tumortype verschillend. Bij de ene tumorsoort volstaat een relatief ‘smalle’ test, terwijl bij een andere tumorsoort al een ‘brede’ test is aangewezen. Dit leidt ertoe dat zorgvuldig maatwerk geboden is. Zorg op maat door diagnostiek op maat.

De kennis die nodig is om te weten welke moleculaire diagnostiek nodig en beschikbaar is in welke fase van ziekte, is veelomvattend en onderhevig aan snelle veranderingen. Partijen zien het bestendigen van die kennis bij de (diagnostiek aanvragende) behandelaren als een belangrijk aandachtspunt in het waarborgen van de toegankelijkheid en van de kwaliteit van precisie-oncologie.

### *Maatregel: Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire testen Nederland*

Deze lijst zal deel uitmaken van het bovengenoemde raamwerk. De beroepsgroep van medisch oncologen stelt hiertoe een overzichtsdocument op, dat primair is bedoeld voor behandelaren. Het beoogde document omvat een lijst van biomarkers die relevant zijn voor de patiëntselectie voor precisiegeneesmiddelen in de Nederlandse zorgpraktijk en heet *Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire testen Nederland*. Ook zal de lijst de geassocieerde precisiegeneesmiddelen bevatten die tot het standaard Nederlandse behandelarsenaal behoren (dit zijn de geregistreerde geneesmiddelen met een positief cieBOM-advies). De lijst zal de beroepsgroep van medisch oncologen helpen om bij iedere patiënt bij wie systemische behandeling wordt overwogen, de aangewezen diagnostiek aan te vragen op het juiste moment in het ziektebeloop.

Daarnaast zal de lijst moeten ingaan op plaatsbepaling binnen de zorg van biomarkers buiten het standaard Nederlandse behandelarsenaal. Denk hierbij aan biomarkers die relevant zijn voor off-labeltoepassing van precisiegeneesmiddelen of biomarkers die nog in onderzoek zijn. De behandelend arts zal dan de patiënt kunnen wijzen op de lopende studies. Een dergelijk overzicht is vanuit patiëntenperspectief zeer wenselijk. Het zal patiënten met een uitgezaaide ziekte of vergevorderde kanker informatie geven over alle behandelopties die voor hun situatie mogelijk geschikt zijn.

#### **Aanbeveling**

Zorginstituut Nederland acht de Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire testen Nederland van essentieel belang voor de juiste inzet van moleculaire diagnostiek in het Nederlandse zorglandschap en adviseert de minister de partijen (waaronder het Zorginstituut) de tijd te geven om in tranche 2 deze lijst en zijn implicaties voor het raamwerk uit te werken. Het Zorginstituut zal hierbij de regie houden en partijen blijven faciliteren.

#### *Tranche 2*

Vraagstukken nader uit te werken in de volgende tranche van dit advies zijn onder meer:

- Hoe wordt deze lijst up-to-date gehouden?
- Hoe verhoudt de lijst zich tot andere initiatieven of informatiebronnen (denk bijvoorbeeld aan richtlijnen)?
- Hoe wordt de lijst tijdig en eenduidig gecommuniceerd naar relevante partijen, waaronder het Zorginstituut?
- Welke plaats neemt de lijst in bij de beoordelingen van het Zorginstituut?
- Wat zijn de ervaringen met de systematiek voor evidence-accumulatie over off-labeltoepassing, zoals toegepast in de DRUP-studie?

#### **Slotsom over effectiviteit en plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek**

Zorginstituut Nederland vraagt de minister om ons advies te omarmen voor het in samenwerking met betrokken partijen inrichten van een duurzaam en doelmatig raamwerk voor effectiviteit en plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek. Ook vragen wij om de benodigde middelen voor dit raamwerk blijvend te faciliteren, in het bijzonder: Commissie ter Beoordeling van Oncologische Diagnostiek en de Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire testen Nederland. Een eenduidige wijze van waardebeoordeling (effectiviteit) en plaatsbepaling (relatieve effectiviteit ten opzichte van het standaardtestarsenaal) van nieuwe predictieve testen zal worden bepaald in samenwerking met de relevante beroepsgroepen. Afspraken en resultaten moeten worden vastgelegd in een kwaliteitsstandaard. Gezien de urgentie van het onderwerp en de prioriteit die zowel partijen als de overheid hieraan geven, ligt het in de rede dat de betrokken partijen deze kwaliteitsstandaard aanbieden voor opname op de Meerjarenagenda van het Zorginstituut. Wij vragen om de regierol voor dit raamwerk bij het Zorginstituut te beleggen.

## **6.4**

### **Beantwoording adviesaanvraag over organisatie**

Het beoogde raamwerk zal een basis zijn voor het harmoniseren van aanpalende vraagstukken over de organisatie van zorg en bekostiging. Onder andere zal zijn uitgewerkt hoe de organisatie van zorg ingericht moet worden om te waarborgen dat de juiste patiënt op het juiste moment de juiste diagnostiek en (vervolg)behandeling krijgt. Ook zal duidelijk zijn met welke taken en verantwoordelijkheden partijen hiervoor moeten zijn toegerust. Bij onderstaande beantwoording van vragen werken we het aspect van de organisatie verder uit, waarbij we nadrukkelijk voortbouwen op bestaande initiatieven.

#### 6.4.1 *Vraag minister*

De adviesaanvraag bevat de volgende vraag: “Hoe moet de moleculaire diagnostiek ingericht worden om te borgen dat de juiste moleculaire diagnostiek (breed of smal) toegankelijk is voor de juiste patiënt op het juiste moment? [...] Bij het bepalen van de juiste diagnostiek moet rekening worden gehouden met een doelmatige inzet. Naast het bepalen van de juiste diagnostiek, moet hierbij gekeken worden naar centralisatie en regionale en/of landelijke samenwerking binnen netwerken om te zorgen dat deze toegang overal in Nederland gelijk is [...] Daarnaast moet de rol van richtlijnontwikkeling en kennisdeling over moleculaire diagnostiek ten behoeve van de toegankelijkheid meegenomen worden.”

#### *Beantwoording*

Hieronder volgt in twee afzonderlijke subparagrafen het antwoord van het Zorginstituut.

##### 6.4.1.1 *Bevorderen doelmatigheid en kennisdeling: MTB's en criteria voor concentratie van kennis en expertise en kenbaarheid*

Een concentratie van kennis en expertise bevordert de doelmatige inzet van complexe diagnostiek en bevordert vervolgens ook de doelmatige inzet van precisiegeneesmiddelen en de kwaliteit van de oncologische zorg. Daarbij is de vraag voor welke complexe moleculaire diagnostiek het doelmatiger is om deze te concentreren bij een aantal expertisecentra. Welke centra voor concentratie in aanmerking komen is aan de beroepsgroep: momenteel wordt gewerkt aan een visiedocument hiervoor.

Concentratie van kennis en expertise over complexe diagnostiek in een beperkt aantal pathologie-laboratoria en de daaraan gelieerde ziekenhuizen bevordert weliswaar de doelmatigheid, maar werpt tegelijkertijd de vraag op hoe gewaarborgd kan worden dat de daar opgedane kennis ook kan worden ingezet in de andere ziekenhuizen in de regio waar deze kennis (vooralsnog) ontbreekt. Het is namelijk van groot belang dat kennis en deskundigheid bij alle betrokken professionals behouden en actueel blijft, ook bijvoorbeeld bij de verwijzende professionals in de algemene ziekenhuizen.

#### *Maatregel: Moleculaire Tumor Boards (MTB's)*

Partijen zien hierin een rol voor het landelijke netwerk van MTB's. Generieke en heldere afspraken over goede verwijzing van de gegevens van patiënten uit de andere ziekenhuizen in de regio ter bespreking in het regionale MTB zijn van groot belang. Ook belangrijk zijn heldere afspraken over de terugkoppeling op uitkomsten van de adviezen van de MTB's. Eerder is de cieBODx i.o. genoemd in relatie tot de plaatsbepaling van een biomarkertest na introductie van een nieuw precisiegeneesmiddel. De afstemming tussen cieBODx i.o. en MTB's is aan de beroepsgroep, in lijn met de respectievelijke verantwoordelijkheden in het zorgstelsel.

#### **Aanbeveling**

Zorginstituut Nederland adviseert de minister om de ontwikkeling naar een beperkt aantal expertisecentra voor hoog-complexe diagnostiek en de rol hierin van het kennisnetwerk van Molecular Tumor Boards (MTB's) te ondersteunen. Ook pleiten we voor kennisdeling en –verspreiding, waardoor deskundigheid bij alle betrokken zorgprofessionals in de hele zorgketen behouden blijft. Het Zorginstituut zal waakzaam zijn op dit onderwerp en vraagt de minister om de regierol van het Zorginstituut op dit punt te ondersteunen.

##### 6.4.1.2 *Inrichten kennisinfrastructuur voor inzicht in volumes en kosten*

Zoals hierboven aangegeven vindt het Zorginstituut een data-infrastructuur voor gegevensaccumulatie en kennisdeling essentieel voor het inzichtelijk en toegankelijk maken van uitkomstinformatie. Zo kunnen niet alleen de behandelaren (onderling) en patiënten, maar ook de zorgverzekeraar en de overheid zien welke resultaten worden behaald met moleculaire diagnostiek.

Er is nog een ander belangrijk argument voor het inrichten van een dergelijke data-infrastructuur. Inzicht in het volume en de kosten van moleculaire diagnostiek in relatie tot die van dure geneesmiddelen is tot op heden niet mogelijk gebleken (zie hoofdstuk 3 en bijlage 5). Het Zorginstituut vindt deze situatie evenmin acceptabel. Inzicht hierin is mede een belangrijke basis voor beleidsbeslissingen over de financiële houdbaarheid van het verzekerde pakket.

Partijen geven aan dat structurele financiering van de hierboven bepleite infrastructuur een probleem is. Dit brengen we onder de aandacht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Zoals eerder benoemd geeft het RIVM in zijn rapport over de implementatie van personalised medicine aan dat afstemming tussen belanghebbende partijen (Zorginstituut Nederland, zorgverzekeraars, zorgaanbieders, farmaceutische bedrijven) op het gebied van financiering essentieel is voor de fase van kennis-accumulatie. Daarnaast beveelt het RIVM aan om data-infrastructuurinitiatieven mede te financieren vanuit de overheid en om de regie bij het realiseren van data-infrastructuren duidelijk te beleggen, bij voorkeur bij een onafhankelijke partij met een breed draagvlak.<sup>30</sup>

#### **Aanbeveling**

Zorginstituut Nederland adviseert de minister om ons advies te omarmen voor de inrichting van een structurele infrastructuur voor kennis- en gegevensuitwisseling. Met deze data-infrastructuur wordt goede elektronische gegevensuitwisseling mogelijk en komt informatie beschikbaar voor het inzichtelijk maken van het volume en de kosten van moleculaire diagnostiek in relatie tot die van dure geneesmiddelen.

#### **Tranche 2**

Vraagstukken om nader uit te werken in de volgende tranche van dit advies zijn onder meer:

- Hoe een goede infrastructuur op te zetten rekening houdend met de bestaande registers?
- Hoe is structurele financiering van de infrastructuur in te richten? Kan worden aangesloten op de (toekomstige) governance en financiering van registers dure geneesmiddelen?<sup>34</sup>

#### **Slotsom over organisatie**

Zorginstituut Nederland vraagt de minister om ons advies te omarmen voor het in samenwerking met betrokken partijen inrichten van een duurzame en doelmatige organisatie. De organisatie van zorg zal zodanig zijn ingericht dat de juiste patiënt op het juiste moment de juiste diagnostiek en (vervolg) behandeling krijgt. Hier ligt primair een verantwoordelijkheid voor de belanghebbende beroepsgroepen en de zorgverzekeraars. Ook deze afspraken moeten worden vastgelegd in de kwaliteitsstandaard. Op deze manier zal de inzet van partijen inzichtelijk en bekrachtigd worden. Daarnaast vragen wij in het bijzonder aandacht voor de inrichting van een structurele infrastructuur voor kennis- en (elektronische) gegevensuitwisseling, zodat uitkomst informatie beschikbaar komt voor artsen, patiënten, zorgverzekeraars en overheid. Wij vragen om de regierol voor deze structuur bij het Zorginstituut te beleggen.

## **6.5 Beantwoording adviesaanvraag over bekostiging**

In de adviesaanvraag aan het Zorginstituut stelt de minister een aantal vragen, die wij in de volgende subparagrafen afzonderlijk beantwoorden.

### **6.5.1 Vraag minister**

De adviesaanvraag bevat de volgende vraag: “specifiek aandacht voor de mogelijke knelpunten rondom de bekostiging en vergoeding van moleculaire diagnostiek.”

#### **Beantwoording**

Hieronder volgt in een subparagraaf het antwoord van het Zorginstituut.

#### **6.5.1.1 Verhelderen en waar nodig aanpassen financieringsstructuur: een mogelijke transitie van de huidige organisatie van de bekostiging van complexe voorspellende diagnostiek**

Vanwege de gesignaleerde knelpunten vragen wij de minister voor Medische Zorg en Sport om een transitie van de huidige organisatie van de bekostiging van complexe voorspellende diagnostiek te laten verkennen. Dit is met name van belang in het licht van algemene principes van de precisie-oncologie en de inzet van dure precisiegeneesmiddelen. Op dit moment vindt de bekostiging van dure geneesmiddelen op een andere wijze plaats dan de bekostiging van complexe voorspellende diagnostiek.

Verkenning van transitie van bekostiging aan de hand van door partijen aangedragen oplossingen, waarbij rekening wordt gehouden met de HLA afspraken, betreft onder meer het volgende:

- Een voorstel is om voor zorgactiviteiten in het kader van complexe voorspellende diagnostiek apart te declareren prestaties te laten vaststellen door de NZa. Dit is ook het geval bij dure geneesmiddelen. Aparte prestaties bieden zorgverzekeraars en zorgaanbieders de mogelijkheid om gerichte afspraken te maken over deze diagnostiek in samenhang met de afspraken over de dure precisiegeneesmiddelen waarvoor de diagnostiek wordt ingezet. Dit kan mogelijke onderbehandeling met (dure) diagnostiek en daardoor mogelijke overbehandeling met dure geneesmiddelen voorkomen.
- Een apart te declareren prestatie biedt ook meer ruimte om gerichte afspraken te maken over de tarieven voor moleculaire diagnostiek. Met een aparte prestatie naast de dbc moeten zorgaanbieders echter nog steeds onderling afspraken maken als de diagnostiek wordt aangevraagd bij een andere zorgaanbieder. Daarmee blijft het afgesproken omzetplafond voor het behandelend ziekenhuis leidend.
- Een ander voorstel is om de zorgverzekeraars direct afspraken te laten maken over aparte prestaties voor complexe diagnostiek met een beperkt aantal aangewezen zorgaanbieders of expertisecentra, die deze ook declareren. Dit in het licht van de hiervoor genoemde toenemende concentratie van complexe kankerzorg. Daarbij moet ook rekening worden gehouden met het risico op dubbele bekostiging: als er aparte prestaties voor moleculaire diagnostiek komen terwijl die nu onder de dbc vallen, dan zal er geschoond moeten worden. Daarnaast moeten er afspraken komen over de volumes, zodat toegankelijkheid tot complexe diagnostiek voor alle verzekerden is gewaarborgd. Een ander aandachtspunt hierbij is de ruimte die de huidige wet- en regelgeving biedt voor een dergelijke selectieve inkoop.

#### *Tranche 2*

Het Zorginstituut zal in tranche 2 samen met de NZa en andere belanghebbende partijen de mogelijke varianten binnen de reguliere bekostiging verder uitwerken aan de hand van de aangedragen oplossingen. Voor indicatiegebieden waarbij de moleculaire diagnostiek lastig is te bekostigen via de reguliere systematiek, zal worden onderzocht welke (tijdelijke) maatwerkoplossingen mogelijk zijn.

#### **Aanbeveling**

Zorginstituut Nederland adviseert de minister om een adequate en doelmatige bekostigingsstructuur verder uit te werken aan de hand van de aangedragen oplossingen. Het Zorginstituut blijft regie houden. Het ligt in de rede dat NZa op dit onderwerp mede regie neemt.

## **6.6 Beantwoording uitwerking bekostiging bij WGS**

In de adviesaanvraag aan het Zorginstituut stelt de minister een aantal vragen, die wij in de volgende subparagrafen afzonderlijk beantwoorden.

### **6.6.1 Vraag minister**

De adviesaanvraag bevat de volgende vraag: "Welk advies geeft Zorginstituut Nederland met betrekking tot de initiatief nota over WGS?"

#### *Beantwoording*

Hieronder volgt in drie afzonderlijke subparagrafen het antwoord van het Zorginstituut.

#### **6.6.1.1 Bekostiging middels Facultatieve prestatie WGS bij PTO**

Patiënten met PTO ondergaan veel diagnostische onderzoeken en doordat bevestiging uitblijft ervaren zij veel onzekerheid gedurende dit traject. Hier wordt een rol gezien voor WGS, omdat daarmee vrijwel alle mogelijke DNA-afwijkingen worden gedetecteerd die een aangrijpingspunt kunnen zijn voor behandeling.

Zonder behandeling is de prognose somber voor patiënten met PTO, met een sterfte van 50 procent binnen twee maanden na het eerste ziekenhuisbezoek.<sup>10</sup> Brede moleculaire diagnostiek zal mogelijk bij deze patiënten informatie bieden over aanknopingspunten voor beschikbare doelgerichte behandelingen op



basis van het DNA-profiel van de tumor. Tot op heden is er geen betaaltitel voor WGS, waardoor WGS bij patiënten met PTO niet kon worden afgerekend. Het gaat om een relatief beperkt aantal patiënten per jaar.

#### *Maatregel: bekostiging middels facultatieve prestatie WGS bij PTO*

Recent hebben zorgverzekeraars na overleg met onder andere de NVVP op basis van een duiding geconcludeerd dat WGS bij patiënten met PTO verzekerde zorg is ingevolge de Zvw. Het duiden van een nieuwe behandel- of diagnostische interventie, zoals WGS bij PTO, doen zorgverzekeraars in lijn met hun verantwoordelijkheden binnen het open zorgstelsel. Door de NZa zal een aparte prestatie in de vorm van een facultatieve prestatie worden toegekend voor de WGS bij PTO. Een aparte prestatie, buiten de landelijk geldende dbc-systematiek, geeft een betaaltitel voor WGS bij PTO en maakt het mogelijk dat in een pilot onderzoek naar optimale organisatie van de zorg voor de patiënt met PTO wordt gedaan.<sup>10</sup> Het is van groot belang om alle stappen in de diagnostische keten goed op elkaar aan te laten sluiten vanwege de korte doorlooptijden. Om verdere verslechtering van de lichamelijke conditie te voorkomen, moet namelijk snel met de behandeling gestart worden. Specifiek zal met behulp van de facultatieve prestatie in voornoemde pilot geleerd worden hoe het diagnostische zorgpad het beste ingericht kan worden en waar in dat zorgpad WGS een plaats krijgt. In de richtlijn PTO staan aanbevelingen voor het initiële diagnostische onderzoek en eventuele vervolgonderzoeken.<sup>35</sup> Dit zorgpad moet uiteindelijk een logische en vaste plaats krijgen in het eerder genoemde raamwerk.

De genoemde pilot biedt tegelijkertijd de mogelijkheid tot de benodigde kennisaccumulatie over effectiviteit en doelmatige inzet van WGS bij deze doelgroep. Alhoewel het hiervoor niet de eerst aangewezen route is, maakt een facultatieve prestatie voor WGS bij patiënten met PTO ook onderzoek naar effectiviteit mogelijk wanneer tegelijkertijd met data over het zorgpad gegevens over het klinisch nut van het inzetten van de WGS worden vastgelegd. De patiënten met PTO zullen hiertoe gevolgd gaan worden binnen de DRUP-studie.<sup>34</sup> Gezien de urgente situatie van *unmet medical need* bij patiënten met PTO onderschrijft het Zorginstituut de duiding van de zorgverzekeraars en voorziet dat de kennis over organisatie en effectiviteit, die binnen de DRUP-studie zal worden opgedaan over de inzet van WGS bij patiënten met PTO, van grote waarde zal zijn voor de inrichting van het voornoemde raamwerk. Er zijn echter meerdere routes voor aanvullend onderzoek om de nodige organisatie- en effectiviteitsgegevens te verzamelen. Ook de subsidieregeling Veelbelovende Zorg van ZonMw levert hieraan bijvoorbeeld een bijdrage. Een zorgvuldige en goede plaatsbepaling door weging van de voor- en nadelen van deze verschillende routes zal onderdeel zijn van het voornoemde raamwerk.

#### **Verzoek**

Zorginstituut Nederland vraagt de minister om ons advies te omarmen voor het in samenwerking met betrokken partijen inrichten van een duurzaam en doelmatig raamwerk voor de routes naar aanvullend onderzoek. Ook vragen wij om de benodigde middelen voor dit raamwerk blijvend te faciliteren, in het bijzonder voor een zorgvuldige en transparante kennisopbouw (evidence-accumulatie), zoals via de subsidieregeling Veelbelovende Zorg van het Zorginstituut en ZonMw. Wij vragen om de regierol voor dit raamwerk bij het Zorginstituut te beleggen.

#### 6.6.1.2

##### *WGS bij uitbehandelde patiënten met uitgezaaide kanker die in goede fysieke conditie zijn*

Vanuit verschillende pathologische laboratoria is interesse getoond voor WGS en één enkel ziekenhuis, te weten het Antoni van Leeuwenhoek, past WGS al toe bij patiënten met uitgezaaide kanker. De relevante beroepsgroepen zijn niet eensluidend over de meerwaarde van WGS, omdat met de huidige NGS-paneltesten kan worden volstaan om standaardbehandelingen te selecteren. Het Zorginstituut volgt met interesse de initiatieven waarin WGS wordt aangeboden aan patiënten met uitgezaaide kanker. Voor WGS is er geen apart te declareren prestatie. Om tot de benodigde gegevens te komen, pleit het Zorginstituut voor een goede gegevensaccumulatie, die ons informatie zal verstrekken over de effectiviteit van het koppelen van een gevonden DNA-afwijking met een bepaald doelgericht geneesmiddel. Voor de goede orde benadrukken we dat er meerdere mogelijkheden zijn voor aanvullend onderzoek voor het beantwoorden van vragen en knelpunten over de organisatie van zorg en de bekostiging en voor het verzamelen van de benodigde effectiviteitsgegevens.

### 6.6.1.3

#### *Kostendeling bij uitbehandelde patiënten met uitgezaaide kanker in het kader van de DRUP-studie*

In het kader van de DRUP-studie wordt een pilot uitgevoerd met een financieringsmodel waarbij de fabrikant van het geneesmiddel en de zorgverzekeraar samen de risico's en kosten delen. De fabrikant betaalt het medicijn in de onderzoeksfase en de zorgverzekeraar vergoedt het vervolgens voor patiënten bij wie het blijkt te werken. De pilot is een onderdeel van de DRUP-studie, een nationaal onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van het koppelen van DNA-afwijkingen in de tumor en doelgerichte geneesmiddelen bij uitbehandelde patiënten met uitgezaaide kanker. Een voorwaarde voor deelname aan de studie is dat er in de tumorcellen een bekende DNA-afwijking is gevonden waarvoor een geregistreerde doelgerichte behandeling beschikbaar is. Er zijn 36 deelnemende ziekenhuizen.<sup>34</sup> De wijze van diagnostiek is een brede NGS-paneltest of een WGS.

## 6.7

### **Wat betekent ons advies voor de patiënt?**

Met dit advies wordt gelijke en goede toegankelijkheid tot moleculaire diagnostiek voor patiënten beoogd en een gepaste inzet van precisiegeneesmiddelen nagestreefd. Gepersonaliseerde inzet van geneesmiddelen zorgt ervoor dat daar waar aangewezen behandeling met precisiegeneesmiddelen plaatsvindt. En dat daar waar niet aangewezen de patiënt niet onnodig wordt belast met bijwerkingen en het ondergaan van alle aan een behandeling gerelateerde zorg, zoals ziekenhuisbezoeken en aanvullende diagnostische onderzoeken. De uiteindelijke besluitvorming vindt plaats in de spreekkamer: op maat en op het juiste moment.

In dit verband verdienen ethische aspecten, *informed consent*, geïnformeerde besluitvorming en begeleiding van patiënten en eerste belanghebbenden bij mogelijke erfelijke aanleg de aandacht. Het Zorginstituut pleit ervoor om gebruik te maken van de expertise vanuit de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), de Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL), de NVVP en KMBP. Het is echter een onderwerp dat breder speelt en steeds belangrijker zal worden in de communicatie over DNA/RNA-afwijkingen die als nevenbevinding bij het breed testen van DNA/RNA gevonden kunnen worden. Het Zorginstituut is er voorstander van om op dit punt de krachten te bundelen en te profiteren van wat andere programma's op dit gebied al bereikt hebben. Zo is er in het project FAIRgenomes onder andere al gekeken naar de standaardisering van een *informed-consent* formulier.<sup>36</sup>

#### **Aanbeveling**

Het Zorginstituut vraagt de minister om ons advies te omarmen voor het in samenwerking met betrokken partijen opzetten van een kwaliteitsstandaard voor de communicatie met patiënten en direct belanghebbenden over DNA/RNA-afwijkingen, die als nevenbevinding worden gevonden bij het 'breed' testen. Wij vragen de minister de hiervoor benodigde middelen blijvend te faciliteren. Ook verzoeken wij hierbij om de regierol. Gezien het belang en de vraag om regie vragen wij betrokken zorgpartijen om het onderwerp aan te dragen voor de Meerjarenagenda van het Zorginstituut.

## 6.8

### **Randvoorwaarden voor het realiseren van het advies**

Naast het uitwerken van de genoemde aanbevelingen zal ook worden gewerkt aan de randvoorwaarden die nodig zijn om het advies te realiseren. Voor het scheppen van effectieve randvoorwaarden ziet het Zorginstituut drie belangrijke uitgangspunten:

#### *Congruentie*

Onder congruentie verstaan wij dat alle partijen samen gericht zijn op het realiseren van doelmatige precisie-oncologie. Congruentie valt uiteen in eenstemmigheid en paralleliteit. Wij zullen spiegelbijkomsten blijven organiseren, waarin belanghebbende stakeholders met elkaar afstemmen over rollen en te nemen acties. Gezien de complexiteit en de urgentie van de vraagstukken die gerelateerd zijn aan precisiegeneeskunde in het algemeen, vinden wij het nodig om in projectgroepen de onderwerpen parallel aan elkaar te blijven uitwerken.

#### *Lerend zorgsysteem*

Een lerend systeem waarin opgedane resultaten steeds de basis vormen voor een nieuwe verbeteringslag is belangrijk. Hier is versnelling nodig en de urgentie is meervoudig: goed geïnformeerde besluitvorming samen met de patiënt en voor leren en verbeteren van het eigen medisch handelen. Daar waar aanvullende bewijsvoering van belang is, zal worden bezien wat de onderliggende vragen zijn en welke effectiviteitsgegevens nodig zijn om deze te beantwoorden. Daarnaast moeten we over de organisatie en bekostiging van zorg leren wat werkt en wat niet werkt. Tegelijkertijd: als zorg niet effectief blijkt, stroomt deze uit het basispakket.

#### *Decentrale toepassing*

Wij beschouwen het als de rol van het Zorginstituut om de randvoorwaarden te creëren die nodig zijn voor het inzetten van verzekerde basiszorg. Voor het 'snel' brengen van innovatieve diagnostiek naar de behandelsetting vinden wij het belangrijk dat innovaties de kans krijgen en dat goede voorbeelden worden gedeeld om vanuit deze zogeheten *best practices* te komen tot generieke kaders die toepasbaar zijn voor decentraal gebruik. Ook hiervoor gaan we samen met partijen op zoek naar de juiste balans.

## **6.9**

### **Wat vragen wij de minister?**

De noodzaak van een duurzame inrichting van de moleculaire diagnostiek met een raamwerk in Nederland is evident en wordt door veel partijen gevoeld. In tranche 1 hebben daarom veel partijen meegedacht en concrete voorstellen gedaan voor de inrichting van het raamwerk. Deze voorstellen zijn in drie afzonderlijke werkgroepen nader uitgewerkt, waardoor de eerste contouren voor een duurzaam ingericht raamwerk al zichtbaar zijn. Deze contouren zijn de basis voor ons advies op hoofdlijnen. In tranche 2 zal dit verder uitgewerkt worden.

Een belangrijk randvoorwaarde echter om een dergelijk raamwerk te kunnen opstellen tekent zich nu al af. Het raamwerk zal afhangen van registratie aan de bron en een daarop voortbouwende degelijke data-infrastructuur. Inzicht in het nut en de noodzaak van het inzetten van een bepaalde test begint namelijk bij het registreren van de effecten ervan op patiëntniveau. Er zijn verschillende initiatieven die inzichtelijk maken wat op dit gebied in Nederland de mogelijkheden en uitdagingen zijn. Het PATH-project en de DNA-databank (opgezet door HMF) hebben belangrijke voortgang geboekt op het gebied van systematiek en infrastructuur en willen wij hier daarom met name noemen.

Ook op Europees niveau wordt gewerkt aan een EUDAMED-database in het kader van de aankomende nieuwe Europese regels (mei 2021) voor medische hulpmiddelen (*Medical Devices Regulations*, MDR) en in-vitro diagnostica (IVDR).<sup>28</sup> In tranche 2 zal binnen het raamwerk worden uitgewerkt hoe de EUDAMED-database zich verhoudt tot bestaande Nederlandse initiatieven.<sup>29</sup>

In afwachting van deze uitwerking willen wij wel de voortzetting bepleiten van de twee genoemde Nederlandse initiatieven, het PATH-project en de DNA-databank. Dit om geen onnodige discontinuïteit te bewerkstelligen in de registraties en om de inmiddels vergaarde kennis over een systematiek en infrastructuur die aansluit op de Nederlandse situatie te bestendigen, inclusief de subsidieregeling Veelbelovende Zorg.<sup>37</sup> Hierbij zal ook lering worden getrokken uit andere vaak nog lopende projecten en onderzoeken die onderdeel zijn van het Onderzoeksprogramma *Personalised Medicine* van ZonMw.

In dit kader willen wij hier in het bijzonder het COIN-consortium noemen.<sup>2</sup> Dit heeft zich ten doel gesteld om te komen tot harmonisatie van procedures voor het waarborgen van de kwaliteit van tumorweefsel of -materiaal. Het Zorginstituut pleit voor de voortzetting en verdere uitwerking van de infrastructuur zoals wordt ingericht in het COIN-project. Wij zullen deze projecten nauwlettend volgen en werkenderwijs bezien welke aanknopingspunten er zijn voor het raamwerk.

Om de vruchten te plukken van deze investeringen vragen wij de minister voor Medische Zorg en Sport om het volgende:

Het Zorginstituut pleit naast middelen voor het inrichten en structureel onderhoud van een infrastructuur van kennis- en gegevensuitwisseling ook voor voortzetting en structureel onderhoud van:

- de infrastructuur zoals die is ingericht in het PATH-project\* voor continue evaluatie van standaard en innovatieve moleculair diagnostische zorg in Nederland;
- de eerste landelijke DNA-databank zoals die is opgericht door HMF\*\* voor research naar innovatieve biomarkers en ter verbetering van bestaande standaard-biomarkers.

#### **Verzoek**

De adviesaanvraag van de minister voor Medische Zorg en Sport geeft duidelijk richting aan ons advies. Wij verzoeken de minister om ons advies te omarmen en vragen in het bijzonder aandacht voor de inrichting een structurele infrastructuur voor kennis- en gegevensuitwisseling. Deze infrastructuur en het onderhoud ervan zijn van groot belang voor een goede toepassing van predictieve moleculaire testen in relatie tot precisie-oncologie.

Het Zorginstituut is zich ervan bewust dat de aanbevelingen en ons verzoek aan de minister voor structurele financiering om onderbouwing en kwantificering vragen. Het Zorginstituut zal hiervoor in tranche 2 een concreet voorstel doen. Een duurzaam ingerichte en doordachte data- en kennisinfrastructuur is noodzakelijk om data en kennis optimaal te kunnen uitwisselen in een dynamisch wetenschappelijk zorglandschap waarin de ontwikkelingen elkaar snel opvolgen. Naar verwachting zal het delen en ontvangen van uitkomstinformatie leiden tot minder registers en ad-hoc-onderzoek en een doelmatiger inzet van behandelingen. Hierbij is iedereen gebaat, vooral de patiënt.

\* Binnen het PATH-project wordt, behalve een kennisnetwerk en infrastructuur van MTB's, de tumorregistratie uitgebouwd in PALGA (de nationale pathologie database), met gestandaardiseerde verslaglegging van DNA-diagnostiek. Vervolgens zal deze informatie gekoppeld worden aan behandel- en uitkomstregistraties, die worden verzorgd door IKNL en DICA.

\*\* HMF Hartwig Medical Foundation genereert genetische en klinische data op uniforme wijze door een relatie te leggen tussen DNA-mutaties, tumorkenmerken, medicatie en effect van behandelingen (klinisch nut). Op deze wijze worden niet alleen nieuwe biomarkers ontdekt, maar ook bestaande biomarkers verbeterd. De data wordt door HMF beschikbaar gesteld voor alle behandelaren en onderzoekers.

## 7. Deel B: Plan van aanpak (tranche 2)

In het voorgaande hoofdstuk hebben we verschillende lopende initiatieven geschetst, aangegeven wat Zorginstituut Nederland als noodzakelijke (door)ontwikkelingen en randvoorwaarden ziet en de minister voor Medische Zorg en Sport hierover geadviseerd. In dit hoofdstuk beschrijven we het proces waarmee we in tranche 2 de aanbevelingen in het advies verder uitwerken.

### 7.1 Doelstelling en werkwijze tranche 2

In de subparagrafen beschrijven wij de betrokken partijen, het proces en tijdslijnen in tranche 2.

#### 7.1.1 Partijen

Het advies uit het voorgaande hoofdstuk is tot stand gekomen met inbreng van belanghebbende partijen. Bij het verder uitwerken en implementeren van het advies zal het Zorginstituut blijven samenwerken met partijen in de zorg. Partijen voelen de verantwoordelijkheid om zorg te dragen voor een verantwoorde inzet van moleculaire diagnostiek in Nederland. Het Zorginstituut ziet het als zijn verantwoordelijkheid om in zijn regierol de verschillende initiatieven bij elkaar te brengen en met elkaar te verweven tot een raamwerk, waarin de zorg zodanig is georganiseerd dat de juiste patiënt op het juiste moment de juiste diagnostiek en vervolgbehandeling krijgt. Het verheugt ons dat verschillende partijen hun rol al hebben opgepakt en initiatieven op bestuurlijk niveau hebben verankerd binnen hun eigen wetenschappelijke verenigingen.

Er zal bij het uitwerken van het raamwerk nadrukkelijk worden voortgebouwd op lopende initiatieven en ontwikkelingen en op bestaande structuren in het zorgveld. Op deze manier beogen we continuïteit en een versnelling aan te brengen. We vragen de minister voor Medische Zorg en Sport hiervoor de middelen vrij te maken, en met nadruk vragen wij om structurele middelen voor een infrastructuur van kennis- en gegevensuitwisseling. Een dergelijke infrastructuur is een belangrijke randvoorwaarde voor het welslagen van tranche 2 (zie hoofdstuk 6).

Voor zover relevant zal het Zorginstituut samenwerking zoeken met andere belanghebbende partijen die wij in tranche 1 hebben gesproken, maar die niet deelnamen aan de projectgroepen. Deze partijen hebben wij ook gevraagd om een consultatiereactie op het conceptadvies. Welke partijen wij uiteindelijk zullen benaderen in tranche 2 zal afhangen van de specifieke vragen, maar dit zijn bijvoorbeeld de aanbieders van diagnostische testen en van innovatieve geneesmiddelen, individuele onderzoeksorganisaties e.d.

#### 7.1.2 Proces en tijdslijnen

Tranche 2 start in aansluiting op de aanbidding van ons advies aan de minister voor Medische Zorg en Sport. De einddatum van tranche 2 zal in afstemming met de minister worden bepaald. In tranche 2 hanteren wij in grote lijnen hetzelfde proces als wij hebben gebruikt voor de totstandkoming van dit advies in tranche 1. Voor de uitwerking van de adviesaanvraag vormen we drie projectgroepen. De projectgroepen zijn samengesteld uit vertegenwoordigers van de verschillende partijen en medewerkers van het Zorginstituut. Elke projectgroep behandelt een deel van de adviesaanvraag over respectievelijk effectiviteit en plaatsbepaling, organisatie, en bekostiging. De projectgroepen zullen per thema parallel aan elkaar de verschillende onderwerpen agenderen en uitwerken. Waar nodig zullen de tussentijdse conceptconclusies in tussenrapportages in digitale spiegelbijeenkomsten aan alle partijen worden voorgelegd. Vervolgens krijgen partijen en de koepels van partijen de gelegenheid om schriftelijk te reageren op de tussenrapportages. Ook zullen wij in tranche 2 de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR-commissie Care & Cure (CCA-CCU) en de WAR-commissie Geneesmiddelen (CG)) en de Adviescommissie Pakket (ACP) van het Zorginstituut betrekken bij de totstandkoming van de tussenrapportages en het eindrapport.

## 7.2

### Werkagenda

Het plan van aanpak laat zich opsplitsen in drie onderdelen, te weten:

- effectiviteit en plaatsbepaling;
- organisatie;
- bekostiging.

Deze driedeling komt overeen met de onderwerpverdeling over de drie nauw samenwerkende projectgroepen die het Zorginstituut hiervoor in het leven heeft geroepen.

#### *Uitwerking raamwerk: data- en kennisinfrastructuur*

Met grote urgentie moet worden vastgelegd hoe de balans wordt opgemaakt tussen brede en smalle testen. Dat komt ook uit de verschillende Kamer moties naar voren. Nauw verbonden daarmee echter is de vraag hoe de kennis over een diagnosticum en geassocieerde behandeling kan aangroeien tot afdoende bewijs voor een plek in onder meer behandelprotocollen en richtlijnen en voorsorteert op behandeling door CieBODx i.o. en een pakketbeoordeling door het Zorginstituut. Voor een goede waarde- en plaatsbepaling is een goed opgezette data- en kennisinfrastructuur essentieel. Daarom zal een belangrijk deel van de werkagenda bij aanvang worden bepaald door het uitdenken en uitwerken van deze infrastructuur.

De systematiek voor evidence-accumulatie zoals die wordt gevolgd in de DRUP-studie is een belangrijke informatiebron voor de beoogde data- en kennisinfrastructuur. De koppeling echter tussen bestaande registers en DNA-databanken waarin het gebruik van moleculaire diagnostiek wordt gevolgd en met bestaande registraties van bijbehorende geneesmiddelen is, een belangrijk punt van aandacht. Bij de totstandkoming van de beoogde data- en kennisinfrastructuur dient rekening gehouden te worden met de bepalingen voor DNA-databanken in de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG), de aankomende IVDR en de wet WEGIZ (Wet Elektronische gegevensuitwisseling in de Zorg).<sup>28,38,39</sup> Ook moet worden bepaald waar en hoe de waarde- en plaatsbepaling wordt vastgelegd voor het kenbaar maken aan belanghebbende stakeholders. Er zal hierbij ook worden voortgeborduurd op bestaande rapporten van het Zorginstituut waarin vergelijkbare vraagstukken een rol spelen. Denk bijvoorbeeld aan het rapport over het beoordelen van technische varianten (vraagstuk duiden van technische doorontwikkelingen) of het rapport pakketbeheer bij weesgeneesmiddelen (vraagstuk zeldzame aandoeningen).<sup>33,34</sup>

#### *Uitwerking raamwerk: financiering*

De gewenste data- kennisinfrastructuur geeft ook handvatten voor de aanpak van een belangrijk ander knelpunt in moleculaire diagnostiek, omdat het de benodigde inzichten geeft in volumes en kosten voor financiering van moleculaire diagnostiek. Het Zorginstituut zal vanuit zijn regierol in samenwerking met partijen, waaronder de NZa, bezien hoe de financiering structureel is in te richten. De mogelijkheden van een financieringsmodel op basis van risicodeling door belanghebbende partijen zullen hierin worden onderzocht. We zullen hierbij bezien in hoeverre kan worden aangesloten op de toekomstige *governance* en financiering van registers dure geneesmiddelen.<sup>35</sup> Het inrichten van een goede infrastructuur met bijbehorende *governance* zal waar mogelijk voortborduren op resultaten uit het programma Regie op Registers Dure Geneesmiddelen (ROR DGM).<sup>35</sup>

#### *Uitwerking cieBODx*

Naast bovengenoemde data- en kennisinfrastructuur zal de ook rol van de cieBODx i.o. in het raamwerk verder worden uitgewerkt en zal de processtructuur worden ingericht voor de communicatie tussen cieBODx i.o. en de MTB's. We zullen uitwerken hoe de cieBODx i.o. zich verhoudt tot andere partijen (bijvoorbeeld de cieBOM of zorgverzekeraars) en welke informatiebronnen (denk bijvoorbeeld aan nationale en internationale richtlijnen) worden gebruikt om op systematische en transparante wijze vragen te beantwoorden ter bepaling van de effectiviteit en plaatsbepaling van nieuwe predictieve testen. We zullen bepalen hoe tijdig en eenduidig gecommuniceerd wordt met relevante partijen, waaronder het Zorginstituut. Voorts wordt bepaald welke plaats de adviezen van de cieBODx i.o. innemen bij de beoordelingen en het beoordelingskader van het Zorginstituut.

### *Uitwerking Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire testen Nederland*

De inhoud van de lijst zal worden bepaald door de beroepsgroep van behandelbaar-oncologen (medisch oncologen en longarts-oncologen), hierbij in tranche 2 voorzien van de input van de patiëntenvertegenwoordiging en waar nodig expertise van andere beroepsgroepen. In de uitwerking zal ook de afbakening plaatsvinden van verzekerde zorg en lopend onderzoek, opdat de lijst een toegeleide is voor de patiënt naar alle mogelijke opties voor behandeling: standaardbehandeling en behandeling in het kader van onderzoek. Het Zorginstituut oriënteert zich ook hier breder en kijkt bijvoorbeeld onder andere naar de verwachte resultaten van de DRUP-studie.<sup>3,4</sup>

In de tranche 2 van dit advies zal worden uitgewerkt hoe deze lijst actueel wordt gehouden. De Horizonscan Geneesmiddelen bevat actuele informatie over huidige en toekomstige geneesmiddelen, waarvan geschat wordt dat deze binnen twee jaar op de markt kunnen komen. Zodoende kan de Horizonscan Geneesmiddelen dienen als een waardevolle informatiebron van geneesmiddelen waar mogelijk een biomarker aan gekoppeld is.<sup>49</sup> Ook zal worden bezien hoe de lijst zich verhoudt tot andere initiatieven of informatiebronnen (denk bijvoorbeeld aan richtlijnen). Verder zal worden vastgelegd hoe tijdige en eenduidige communicatie met relevante partijen zal plaatsvinden, zoals de cieBAG. Ook wordt de plaats van deze lijst ten opzichte van beoordelingen van het Zorginstituut bepaald.

### *Uitwerking doelmatige inzet en kennisdeling*

Welke centra voor concentratie in aanmerking komen is aan de beroepsgroep. Momenteel wordt gewerkt aan een visiedocument hiervoor. Daarbij is de vraag voor welke complexe moleculaire diagnostiek het doelmatiger is om deze te concentreren bij een aantal expertisecentra, en hoe deze informatie gedeeld moet worden met belanghebbende partijen voor een goede balans tussen doelmatige concentratie van zorg en uniforme toegankelijkheid tot hoog-complexe diagnostiek voor patiënten.

Verder wordt gewerkt aan de inbedding van het netwerk van MTB's in bestaande regionale oncologische netwerken. Samen met partijen – academische en algemene ziekenhuizen – zullen generieke afspraken worden gemaakt voor verwijzen van patiënten en gegevensuitwisseling, en terugrapportage. Een goede communicatie tussen MTB's en MDO's vergt de nodige ICT-ondersteuning, maar ook de betrokkenheid van alle zorgprofessionals over de hele zorgketen, zodat kennis en deskundigheid bij alle betrokken professionals behouden en actueel blijven, ook bijvoorbeeld bij de verwijzende professionals in de algemene ziekenhuizen.

Ook zal worden uitgewerkt hoe de *Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire Testen* kenbaar gemaakt kan worden (kennisdisseminatie) en zal met partijen een kwaliteitsstandaard worden opgesteld voor de communicatie met patiënten en direct belanghebbenden over DNA/RNA-afwijkingen die als nevenbevinding worden gevonden bij het 'breed' testen. Hierbij bouwen we voort op de expertise vanuit de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), de Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL), de NVVP en KMBP.

### *Uitwerking bekostiging*

Het Zorginstituut zal in tranche 2 samen met de NZa en andere belanghebbende partijen de mogelijke varianten binnen de reguliere bekostiging verder uitwerken aan de hand van de aangedragen oplossingen. Voor indicatiegebieden waarbij de moleculaire diagnostiek lastig is te bekostigen via de reguliere systematiek zal worden onderzocht welke tijdelijke maatwerkoplossingen mogelijk zijn. Daarnaast volgen wij nauwlettend de ervaringen en resultaten van de pilot PTO en de DRUP-studie.<sup>4,10</sup>

## **7.3**

### **Tot slot**

De agenda van tranche 2 wordt bepaald door de gesignaleerde knelpunten die partijen hebben aangedragen. Bij de prioritering van onderwerpen zal vooral eerst gekeken worden naar indicatiegebieden (tumortypen) waar knelpunten of aandachtspunten zijn gesignaleerd door betrokken partijen. In tranche 2 zal parallel worden gewerkt aan de uitwerking van het advies. Gestart wordt met het uitwerken van de randvoorwaarden van de infrastructuur van een lerend systeem en het raamwerk. Omdat dit om een integrale benadering vraagt, zullen zowel zogenaamde 'acute' knelpunten als lange termijn knelpunten in parallel worden behandeld.

Het Zorginstituut voert bij het vervolg de regie op de verdere inrichting, samenhang en voortgang. Verschillende partijen hebben hun rol al opgepakt, waardoor de eerste contouren van het raamwerk al zichtbaar zijn. Voor zover aangewezen vragen wij partijen om de initiatieven en onderlinge afspraken daarover uit te werken en vast te leggen in een kwaliteitsstandaard (of meerdere kwaliteitsstandaarden). Op deze manier zal de inzet van partijen inzichtelijk en bekrachtigd worden. Gezien het belang en de vraag om regie willen wij betrokken zorgpartijen vragen het onderwerp aan te dragen voor de Meerjarenagenda van Zorginstituut Nederland.

Tot slot doet het Zorginstituut graag een voorstel voor de planning en de benodigde middelen voor de uitvoering van het vervolg, waaronder de middelen die nodig zijn om in samenwerking met betrokken partijen een kwaliteitsstandaard op te stellen. Gezien de complexiteit en de urgentie zullen wij zo veel mogelijk onderwerpen parallel aan elkaar blijven uitwerken en tussentijdse resultaten direct in de praktijk brengen.



## Afkortingen

ACP	Advies Commissie Pakket
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AVG	Algemene verordening gegevensbescherming
AvL	Antoni van Leeuwenhoek
Bzv	Besluit zorgverzekering
CDA	Christen-Democratisch Appèl
cfDNA	Cell free DNA
cieBAG	Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen
cieBODx	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Diagnostiek
cieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
COIN	ctDNA on the way to implementation in the Netherlands
CPCT	Center for Personalized Cancer Treatment
ctDNA	Circulerend tumor-DNA
dbc	diagnose behandelcombinatie
DIS	dbc-informatiesysteem
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
DRUP	Drug Rediscovery Protocol
ELSI Servicedesk	Servicedesk voor Ethische, Juridische en Maatschappelijke Vraagstukken Over Personalized Medicine & Next Generation Sequencing
EMA	European Medicines Agency
EUDAMED	European Databank on Medical Devices
FAIR	Findable, Accessible, Interoperable and Reusable
FFPE	Formaldehyde-gefixeerd in paraffine-ingebed
FISH	Fluorescentie-in-situhybridisatie
HLA	Hoofdlijnenakkoord
HMF	Hartwig Medical Foundation
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
IHC	Immunohistochemie
ISO	International Organization for Standardization
IVDD	In Vitro Diagnostics Directive
IVDR	In Vitro Diagnostics Regulation
KMBP	Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie
LSKG	Laboratorium-specialist klinische genetica
MD1	Moleculaire diagnostiek op enkele genen en/of klein aantal moleculaire afwijkingen
MD2	Moleculaire diagnostiek op een beperkt aantal genen en/of moleculaire afwijkingen
MD3	Moleculaire diagnostiek op meerdere moleculaire afwijkingen van meerdere genen
MD4	Moleculaire diagnostiek op een groot aantal moleculaire afwijkingen en/of groot aantal genen
MD5	Moleculaire diagnostiek op genoom-brede afwijkingen
MDO	Multidisciplinair overleg
MDR	Medical Devices Regulations
MSZ	Medisch-specialistische zorg

**Moleculaire diagnostiek in de oncologie**

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

MTB	Moleculaire Tumor Board
NFK	Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten
NGS	Next Generation Sequencing
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVKC	Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
NVVP	Nederlandse Vereniging Voor Pathologie
NVZ	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
ODV	Onderlinge dienstverlening
ozp	overige zorgproducten
PALGA	Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
PATH	Predictieve Analyse voor THERapie
PET-CT	Positron Emissie Tomografie (PET) - Computer Tomografie (CT-scan)
PTO	Primaire tumor onbekend
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RNA	Ribonucleïnezuur
ROR DGM	Regie op Registers Dure Geneesmiddelen
Rzv	Regeling zorgverzekering
SmPC	Samenvatting van productkenmerken
SONCOS	Stichting Oncologische Samenwerking
VEZO	Veelbelovende zorg
VIG	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
VKGL	Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
VKGN	Vereniging Klinische Genetica Nederland
VVD	Volkspartij voor Vrijheid en Democratie
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
Wbmv	Wet bijzondere medische verrichtingen
WGS	Whole Genome Sequencing
WIDE	WGS Implementation in standard cancer Diagnostics for Every cancer patient
Wlz	Wet langdurige zorg
ZN	Zorgverzekeraars Nederland
Zvw	Zorgverzekeringswet

## Bijlage 1 Adviesaanvraag

			Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag			
Zorginstituut Nederland		<b>Directoraat-Generaal Curatieve Zorg</b> Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie	
Postbus 320 1110 AH DIEMEN		<b>Bezoekadres</b> Parnassusplein 5 2511 VX Den Haag T 070 340 79 11 F 070 340 78 34 <a href="http://www.rijksoverheid.nl">www.rijksoverheid.nl</a>	
Datum	<b>24 SEP. 2020</b>		
Betreft	Adviesaanvraag moleculaire diagnostiek		
Geachte heer W		<b>Kenmerk</b> 1742277-209931-GMT	
De standaard zorg in Nederland is van een zeer hoog niveau. We zijn met elkaar echter altijd op zoek naar hoe het nog beter kan. Een grotere mate van personalisering van zorg speelt daarbij een belangrijke rol. Niet iedere patiënt is hetzelfde dus vraagt dit ook om een meer 'op maat gemaakte' therapie. Bij het toepassen van geneesmiddelen spreken we steeds vaker over personalised medicine.		<b>Uw brief</b>	
De moleculaire diagnostiek is onmisbaar bij het verder ontwikkelen van personalised medicine. Het is steeds beter mogelijk om de effecten van een geneesmiddel te voorspellen aan de hand van het DNA van de patiënt. De moleculaire diagnostiek ontwikkelt zich momenteel zeer snel, met name binnen de oncologie. Om te zorgen dat deze vorm van voorspellende diagnostiek in Nederland overal zo optimaal mogelijk wordt ingezet vraag ik u om advies.		<b>Bijlage(n)</b>	
<b>Achtergrond</b> Rondom de moleculaire diagnostiek is er, met name in de oncologie, steeds meer mogelijk. De kennis van de rol van het DNA in ziekten neemt toe. Hierdoor kunnen wij steeds beter, en per individu op maat behandelen. Als de behandeling beter afgestemd kan worden op de individuele patiënt biedt dit veel perspectieven voor een betere kwaliteit van zorg en een doelmatigere inzet van geneesmiddelen. Ondanks dat de kwaliteit van de oncologische zorg in Nederland van hoog niveau is, kan de kennisontwikkeling en harmonisatie tussen de betrokken zorgpartijen over moleculaire tests beter. Hierover heb ik ook van de leden Szias, van den Berg en Veldman eerder dit jaar een initiatiefnota mogen ontvangen (Kamerstuk 35 383).		<i>Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.</i>	
Binnen het speelveld van de moleculaire diagnostiek spelen veel verschillende partijen een rol waaronder ziekenhuizen, laboratoria, behandelaren, pathologen, klinisch moleculair biologen, genetici, patiënten en verzekeraars. Vanuit diverse partijen komen steeds vaker vraagstukken naar boven over de plaatsbepaling van de moleculaire diagnostiek in de Nederlandse zorgmarkt.			
		Pagina 1 van 3	

Omdat het vraagstuk over de plaatsbepaling momenteel onbeantwoord blijft, wil ik het Zorginstituut vragen hier de regie op te pakken zodat we kunnen zorgen dat deze vorm van diagnostiek in Nederland op het juiste moment voor de juiste patiënt beschikbaar kan zijn.

De ontwikkeling van de moleculaire diagnostiek zal invloed hebben op de belangrijkste pijlers van het pakketbeheer, namelijk kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid. Het is bij mij bekend dat u reeds eind 2019 begonnen bent met een eerste verkenning op dit onderwerp en dat in 2020 spiegelbijeenkomsten met veldpartijen plaatsvinden. Er is al veel werk verricht en informatie verzameld en hieruit is het voor mij een logische stap om de regisseur rol van het advies bij het Zorginstituut neer te leggen.

**Directoraat-Generaal  
Curatieve Zorg**  
Directie Geneesmiddelen en  
Medische Technologie

**Kenmerk**  
1742277-209931-GMT

#### **Inhoud advies**

In het advies wil ik graag aandacht voor de volgende onderwerpen waarbij ik ervan uit ga dat het Zorginstituut aandacht heeft voor de bestaande knelpunten, mogelijke oplossingsrichtingen en belangrijke randvoorwaarden.

#### *Bewezen effectiviteit en plaatsbepaling*

- Welke moleculaire diagnostiek is nodig in welke fase van ziekte? Het is hierbij van belang om oog te hebben voor de uitwerking van moleculaire diagnostiek op het inzetten van precisie geneesmiddelen.
- Hoe kan moleculaire diagnostiek en de plaatsbepaling hiervan binnen het bestaande zorg- en behandelarsenaal, i.s.m. medische experts, in de toekomst worden vormgegeven zodat de nieuwe ontwikkelingen snel een plek kunnen krijgen wanneer deze bewezen effectief zijn? Hoe kunnen de mogelijke praktische belemmeringen van implementatie in de toekomst opgelost worden?

#### *Toegankelijkheid en implementatie in de praktijk*

- Hoe moet de moleculaire diagnostiek ingericht worden om te borgen dat de juiste moleculaire diagnostiek (breed of smal) toegankelijk is voor de juiste patiënt op het juiste moment?
  - o Bij het bepalen van de juiste diagnostiek moet rekening worden gehouden met een doelmatige inzet. Naast het bepalen van de juiste diagnostiek, moet hierbij gekeken worden naar centralisatie en regionale en/of landelijke samenwerking binnen netwerken om te zorgen dat deze toegang overal in Nederland gelijk is. Ik ga ervan uit dat het Zorginstituut hierbij lering trekt uit reeds lopende initiatieven en onderzoeken (waaronder het PATH project<sup>1</sup>, de WIDE<sup>2</sup> studie en de DRUP<sup>3</sup> studie).
  - o Daarnaast moet de rol van richtlijnontwikkeling en kennisdeling over moleculaire diagnostiek ten behoeve van de toegankelijkheid meegenomen worden.
- In hoeverre zijn er patiënten bij wie niet de juiste moleculaire diagnostiek wordt toegepast? Welke belemmeringen spelen hierbij (mogelijk) een rol? En wat zijn mogelijke oplossingen voor deze belemmeringen?
  - o Kunt u hierbij een totaalbeeld geven van de patiënten?

<sup>1</sup> Predictieve Analyse voor Therapie: <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/personalised-medicine/predictive-analysis-for-therapy-path-to-optimising-access-to-personalised-cancer-therapy-in-the-net/>

<sup>2</sup> <https://www.avl.nl/nieuwsberichten/2019/whole-genome-sequencing-toekomst-van-de-kankerdiagnostiek/>

<sup>3</sup> <https://www.cpct.nl/drug-drug-rediscovery-protocol-studie/>

Dit is van belang om te voorkomen dat deze patiënten niet de juiste behandelingen ontvangen.

- o Hierbij vraag ik ook specifiek aandacht voor de mogelijke knelpunten rondom de bekostiging en vergoeding van moleculaire diagnostiek. Tevens is het voor de bekostiging van belang te borgen dat de inzet van diagnostiek in de zorgpraktijk doelmatig plaatsvindt nu de mogelijkheden voor uitgebreide diagnostiek steeds groter worden.
- o Zijn er met betrekking tot de moleculaire diagnostiek nog medisch ethische en/of data vraagstukken die leiden tot knelpunten bij de implementatie?

**Directoraat-Generaal  
Curatieve Zorg**  
Directie Geneesmiddelen en  
Medische Technologie

**Kenmerk**  
1742277-209931-GMT

**Timing advies**

Ik verzoek u uiterlijk 31 maart 2021 aan mij te rapporteren. Ik vraag advies aan u maar ik vertrouw erop, mede gezien het traject dat reeds is opgestart, dat u hierbij de expertise vanuit diverse stakeholders zal meenemen. Ook vertrouw ik erop dat u aanvullend op bovengenoemde vragen de vraagstukken die de leden Sazias, van den Berg en Veldman in hun initiatiefnota benoemen mee zult nemen in uw analyse.

Ik ga ervan uit dat de kosten, ook kosten voor eventueel aanvullend onderzoek, kunnen worden opgevangen binnen de door VWS beschikbaar gestelde middelen en voor zover dit niet het geval is, wordt dit meegenomen in de gebruikelijke afspraken rond de planning en control cyclus.

Hoogachtend,

de directeur-generaal Curatieve Zorg,

mw. dr. J.A.A.M. van Diemen-Steenvoorde

## Bijlage 2 Nieuwe geneesmiddelen met nieuwe biomarker, uitgaven en patiënten volumes (2000-2019)

Binnen het Zorginstituut maken we regelmatig gebruik van kwantitatieve en kwalitatieve gegevens. De zorgvuldigheid van het gebruik daarvan is vanwege de kwaliteit van de analyse, de acceptatie van de bevindingen en de bescherming van de privacy van uitdrukkelijk belang. Het Zorginstituut onderkent dit belang expliciet en neemt alle benodigde maatregelen om zorgvuldig met de beschikbare gegevens om te gaan. In deze bijlage beschrijven we nieuwe geneesmiddelen met moleculaire diagnostiek in het label voor de periode 2000-2019. In het jaar 2000 is het eerste middel geregistreerd met een biomarker in het label. Daarnaast geven we de nieuwe biomarkers weer voor dezelfde periode. Ook hebben wij aan de hand van Vektis-gegevens de uitgaven van deze middelen berekend, en ook het aantal patiënten die zijn behandeld met deze middelen. Nadere verkenning van de mogelijkheid van gebruik van andere databronnen is onderwerp van onderzoek.

In Tabel 1 zijn de nieuw geregistreerde oncologische geneesmiddelen weergegeven per jaar dat er een Europese marktautoriteit werd toegewezen voor deze geneesmiddelen. We laten hierbij indicatie-uitbreidingen, biosimilars en generieken buiten beschouwing. Deze gegevens zijn afkomstig uit het overzicht van de EMA van alle geautoriseerde geneesmiddelen. Een selectie werd uitgevoerd op oncologische geneesmiddelen op basis van ATC-codes L (antineoplastische en immunomodulerende producten) en V (varia). Vervolgens zijn niet-oncologische indicaties geëxcludeerd (voornamelijk multiple sclerose, psoriasis, hepatitis C, Graft versus host reacties, imaging). Geneesmiddelen zijn vervolgens geïncludeerd wanneer een biomarker in het label werd vastgesteld. Wanneer expliciete benoeming van de noodzaak of voorkeur voor het uitvoeren van predictieve (moleculaire) diagnostiek ter bevestiging van de aanwezigheid van de biomarker voor de start van de behandeling met het middel in SmPC (samenvatting van productkenmerken) rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”.

In tabel 1 staan verder de nieuwe targets van deze middelen uitgezet per jaar. Omdat het gaat om nieuwe targets, zijn de targets alleen meegenomen wanneer ze voor het eerst voorkwamen.

Aan de hand van Vektis-gegevens staan in Figuur 2 (ook weergegeven op pagina 18) de uitgaven aan oncologische geneesmiddelen, waarbij moleculaire diagnostiek in het label zit en het aantal patiënten dat hiermee wordt behandeld is weergegeven. We hebben hiervoor naar een periode gekeken van 2017-2019. Wanneer de noodzaak of voorkeur voor moleculaire diagnostiek ter bevestiging van de aanwezigheid van de biomarker in SmPC rubriek 4.2 alleen geldt voor bepaalde indicaties, zijn alleen de uitgaven/patiënten van deze indicaties meegenomen. Dit geldt voor pembrolizumab en erlotinib. Van de vier meest recent geregistreerde geneesmiddelen (gilteritinib, larotrectinib, talazoparib en dacomitinib) zijn nog geen uitgaven en deze zijn daarom niet meegenomen in de grafiek.

## Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

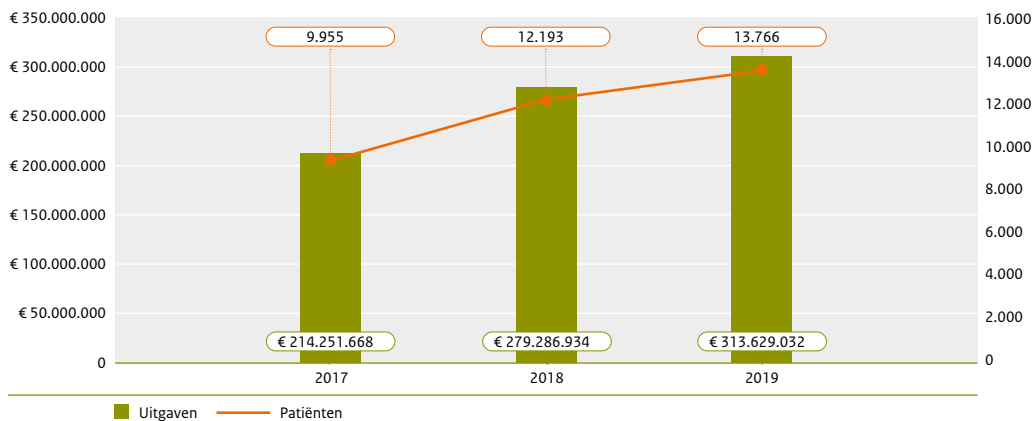
TABEL 1 | NIEUWE GENEESMIDDELEN MET BIOMARKER IN HET LABEL (2000-2019)

Jaartal	Aantal	Nieuwe geneesmiddelen*
2000	1	trastuzumab
2005	1	erlotinib
2007	1	panitumumab
2008	1	lapatinib
2009	1	gefitinib
2012	2	vemurafenib, crizotinib
2013	4	pertuzumab, dabrafenib, afatinib, trastuzumab emtansine
2014	2	trametinib, olaparib
2015	3	ceritinib, pembrolizumab, cobimetinib
2016	1	osimertinib
2017	4	alectinib, inotuzumab ozogamicine, midostaurine, atezolizumab
2018	3	rucaparib, durvalumab, brigatinib
2019	4	dacomitinib, talazoparib, larotrectinib, gilteritinib

TABEL 2 | AANTAL NIEUWE TARGETS VAN GENEESMIDDELEN

Jaartal	Aantal	Nieuwe targets*
2000	1	HER2
2005	1	EGFR1
2007	1	EGFR3, EGFR4
2008	0	-
2009	0	-
2012	4	BRAF, ALK, HGFR, ROS1
2013	0	-
2014	5	MEK1, MEK2, PARP1, PARP2, PARP3
2015	1	PD-R1
2016	0	-
2017	5	RET, CD22, FLT-3, PD-L1, KIT
2018	0	-
2019	3	NTRK1, NTRK2, NTRK3

FIGUUR 2 | UITGAVEN AAN INTRAMURALE ONCOLOGISCHE GENEESMIDDELEN MET EEN BIOMARKER IN HET LABEL EN HET AANTAL PATIËNTEN BEHANDELD MET DEZE GENEESMIDDELEN



## Bijlage 3 Beoordelingsmethodiek van Zorginstituut Nederland

### Inleiding

Pakketbeheer is een van de belangrijkste taken van het Zorginstituut. Het nemen van een pakketbesluit draait primair om het beantwoorden van de vraag: voldoet zorg aan de ‘stand van wetenschap en praktijk’. Met andere woorden: is er sprake van voldoende bewezen effectieve zorg? Onze beoordelingsmethodiek is ons belangrijkste instrument waarmee we (vaak) ingewikkelde maar noodzakelijke keuzes maken, over de instroom of uitstroom van zorg uit het pakket.

In alle gevallen is de handelwijze van het Zorginstituut risicogericht: het is onze taak om de toegankelijkheid, kwaliteit en betaalbaarheid van zorg te bewaken wanneer die in het geding lijkt. Tot nu toe beoordelen we vooral nieuwe medicijnen, maar steeds vaker kijken we naar medische behandelingen en bestaande zorg: onnodige, minder goede of te dure zorg willen we uitsluiten.

### Het gesloten systeem (van het basispakket)

Het pakket bestaat uit een ‘open’ en een ‘gesloten’ deel. In het gesloten systeem zit alleen zorg waarvan de overheid expliciet heeft vastgesteld dat het wordt vergoed. De overheid heeft 100 procent grip op de instroom van zorg in het gesloten systeem: de minister bepaalt en wij adviseren haar. Een voorbeeld van zorg in het gesloten systeem zijn de extramurale geneesmiddelen.

Bij een advies over zorg in het gesloten deel van het pakket, wordt de kosteneffectiviteit meegewogen, net als noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Omdat niet in de wet is opgenomen dat zorg aan deze criteria moet voldoen, kan de minister een advies van het Zorginstituut naast zich neerleggen. Het criterium effectiviteit, ofwel stand van de wetenschap en praktijk, is wel als ‘knock out-criterium’ in de wet opgenomen.

### Het open systeem (van het basispakket)

Het open systeem is dynamisch en gaat uit van de veronderstelling dat zorgprofessionals (alleen) effectieve zorg bieden. Ook de zorgverzekeraar vertrouwt doorgaans op het oordeel van de artsen (verenigingen) wat effectieve zorg is. Alle zorg die niet in het gesloten systeem zit, maakt deel uit van het open systeem en is generiek omschreven. Wel heeft de overheid de bevoegdheid om zorg buiten het basispakket te houden (zoals een groot deel van alle plastisch-chirurgische behandelingen), of de vergoeding te beperken tot een maximum aantal uren of sessies.

Ongeveer 90 procent van alle zorg zit in het open systeem, bijvoorbeeld de huisartsenzorg en alle medisch-specialistische zorg inclusief de (intramurale) geneesmiddelen die worden voorgeschreven. Uitgezonderd zijn de hele dure geneesmiddelen die door de minister (tijdelijk) in de sluis zijn geplaatst. De overgrote meerderheid van alle zorg in het open systeem wordt vergoed vanuit het basispakket zonder dat het Zorginstituut eraan te pas komt.

### Zorgadvies Traject

Bij onenigheid of onduidelijkheid over de effectiviteit van zorg in het open systeem zijn in eerste instantie de zorgverzekeraars aan zet om te beoordelen of iets aan het wettelijk criterium stand van wetenschap en praktijk voldoet. Zorgverzekeraars Nederland kan dan besluiten om in gezamenlijkheid een Zorgadvies Traject te starten. Ze beoordelen dan of zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en dus voor vergoeding in aanmerking komt.

Voor slechts een heel beperkt deel van de zorg die via het open systeem het basispakket instroomt, wordt het Zorginstituut gevraagd een standpunt in te nemen. Patiënten, zorgverzekeraars, zorgaanbieders of het ministerie van VWS kunnen ons vragen een standpunt in te nemen en als pakketbeheerder kunnen wij hier ook zelfstandig toe besluiten.



### *Transparant, zorgvuldig en objectief proces*

Een standpunt is het eindproduct van een duiding binnen het open systeem. Het gaat om een uitspraak van het Zorginstituut op basis van een transparant, zorgvuldig en objectief proces onderbouwd door wetenschappelijk bewijs. Een standpunt geeft antwoord op de vraag of een onderzochte behandeling of hulpmiddel ('interventie') op basis van de wet als voldoende bewezen effectieve zorg valt aan te merken en zo ja, voor welke patiëntengroepen. We gaan hierbij uit van 'relatieve effectiviteit'. Dit betekent dat de zorg die wordt beoordeeld minstens evenveel gezondheidswinst moet opleveren voor de patiënt als de op dat moment beschikbare en gangbare behandeling.

### *Meewegen kosten: alleen bij hele dure zorg*

Bij het innemen van een standpunt worden de kosten niet meegewogen. Alleen bij hele dure zorg worden de kosten meegewogen in relatie tot de gezondheidswinst. Dit is het zogenoemde pakketcriterium kosteneffectiviteit. Als de kosteneffectiviteit ongunstig is, wordt eerst geprobeerd om met alle betrokken partijen afspraken te maken over het nastreven en bereiken van doelmatige inzet van de betreffende zorg.

Wanneer het Zorginstituut in een standpunt oordeelt dat een behandeling niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk', maakt het direct geen onderdeel meer uit van het te verzekeren pakket. Een standpunt leidt niet tot aanpassing van de Zorgverzekeringswet. Er is ook geen besluitvorming nodig door de minister voor Medische Zorg en Sport of de minister van VWS. Bij onenigheid over een standpunt van het Zorginstituut heeft de rechter het laatste woord.

### **Beoordelingsmethodiek (open en gesloten systeem)**

Een beoordeling door het Zorginstituut is een zorgvuldig objectief en transparant proces, dat binnen ongeveer 6 maanden wordt afgerond, inclusief consultaties en definitieve besluitvorming. Bij het Zorginstituut werken veel artsen, apothekers en andere wetenschappers aan onze standpunten en adviezen. Zij beoordelen of een interventie voldoende effectief is op basis van patiëntrelevante uitkomsten, de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs, de grootte van de effecten, de balans van de gewenste en ongewenste effecten, gepast gebruik van zorg en de voorkeuren van de patiënt.

Onze beoordelingsmethodiek is voor adviezen en standpunten nagenoeg\* hetzelfde en doorloopt verschillende stappen. NB. Bij het hierna uitleggen van de verschillende stappen, beperken we ons voor de leesbaarheid tot standpunten.

Het proces van beoordelen bestaat uit 7 verschillende stappen:

#### **1. Het formuleren van de onderzoeksvraag**

Is behandeling x effectief in vergelijking met de vergelijkende behandeling?

#### **2. Het opstellen van de PICOTs**

P = patiëntenpopulatie

I = interventie

C = comparison (vergelijking)

O = outcome (uitkomsten)

T = timeframe (tijd)

S = setting (passende studieopzet)

\* Het verschil zit in het raadplegen van de Adviescommissie Pakket. Die toetst in de regel alleen bij adviezen op de 4 pakketcriteria effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Zie ook punt 6.

### **3. De eerste consultatie**

De PICOts en de onderzoeksvraag leggen we voor aan de betrokken partijen in de zorg. Dit zijn wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars. Deze fase heet scopen.

Gedurende het volledige proces consulteren we meerdere keren. De input verwerken we in de beoordeling. In voorkomende gevallen wordt al in dit vroege stadium een eerste advies gevraagd aan de Wetenschappelijke Adviesraad van het Zorginstituut. Daarin hebben artsen en wetenschappers zitting die in de praktijk werkzaam zijn: klinici, gezondheidseconomen en epidemiologen/methodologen. Wanneer de onderzoeksvraag en de PICOts definitief zijn worden deze nogmaals met alle partijen gedeeld.

### **4. Literatuuronderzoek**

Aan de hand van de onderzoeksvraag en de PICOts zoeken onze wetenschappers en artsen samen met documentalist(en) van het Zorginstituut naar geschikt, actueel onderzoek in wetenschappelijk onderzoeks-databases. Wanneer wetenschappelijke verenigingen en patiëntenverenigingen zelf onderzoek hebben (laten) doen, worden deze meegenomen. Ook richtlijnen uit binnen- en buitenland worden bekeken en indien van toepassing betrokken.

### **5. GRADE**

Al het verzamelde wetenschappelijke bewijs wordt beoordeeld en gewaardeerd via de GRADE, voluit Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation. In de internationale wetenschap is GRADE een erkende en veelgebruikte methode van evidence based medicine om de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs te kunnen beoordelen. GRADE kent 4 classificaties die de mate van betrouwbaarheid van wetenschappelijke studies duiden: hoog, middelmatig, laag en zeer laag. Hoe hoger de kwaliteit des te overtuigender het effect.

Al onze bevindingen schrijven we op in een concept-standpunt. Wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en Zorgverzekeraars Nederland raadplegen we over de inhoud daarvan tijdens de 2<sup>e</sup> consultatieronde.

### **6. De WAR en de ACP**

Met hun opmerkingen wordt het concept-rapport voorgelegd aan onze Wetenschappelijke Adviesraad met een aantal vragen. En die gaan over of wij het onderzoek juist hebben geïnterpreteerd, of bepaalde tekortkomingen van het onderzoek ernstig zijn, of juist minder ernstig. En of de WAR-leden vinden dat de conclusies die het Zorginstituut wil trekken kloppen met de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek en de afwegingen. De WAR biedt een extra, wetenschappelijke en praktijktoets. De leden spreken zich alleen uit over de effectiviteitscriteria. Onze andere onafhankelijke adviescommissie de Adviescommissie Pakket toetst (in de regel alleen bij adviezen) op basis van de 4 pakketcriteria effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid of de voorgestelde adviezen maatschappelijk wenselijk en rechtvaardig zijn.

### **7. Definitieve besluitvorming**

De laatste stap in het beoordelingsproces is de definitieve vaststelling van een standpunt (of advies) door de Raad van Bestuur. In het hele proces laten we ons leiden door de wetenschappelijke feiten en praktijk, en luisteren we naar en informeren we alle betrokken partijen: patiëntenverenigingen, zorgprofessionals en zorgverzekeraars. Gedurende het hele proces, informeren we een breder publiek via onze website.

### **Meebewegen met ontwikkelingen**

Pakketbeheer is dynamisch. Anno 2020 omvat deze wettelijke taak van het Zorginstituut veel meer dan alleen een toetsing aan de poort. Dat is al zeker meer dan 10 jaar verleden tijd. Pakketbeheer beweegt mee met ontwikkelingen. Niet alleen in de medische wereld, maar ook op het gebied van methodologie. We gebruiken nu GRADE, 5 jaar geleden was dat de EBRO-classificatie. Toen keken we vooral naar de studieopzet, nu is het veel meer maatwerk. Denk aan beoordelingsaspecten als de kwaliteit van het bewijs en daarmee de zekerheid of onzekerheid in de geschatte effecten, de grootte van het effect, de balans van voor- en nadelen en alle afwegingen daarbij, het passend onderzoek, kwaliteitsaspecten en natuurlijk ook de afspraken met verschillende partijen over gepast gebruik.

### **Goede en toegankelijke zorg voor alle Nederlanders**

De Nederlandse gezondheidszorg is één van de beste ter wereld. Iedereen betaalt eraan mee, via belastingen en de verplichte basiszorgverzekering. Het Zorginstituut waakt erover dat onze zorg goed en betaalbaar is én blijft. Dit alles om ons geld voor de zorg alleen te besteden aan waardevolle behandelingen waarvan vaststaat dat die echt werken. Deze ingewikkelde, maar noodzakelijke keuzes maken we uiteindelijk voor en namens 17 miljoen Nederlanders. Zodat iedereen ook in de toekomst toegang houdt tot goede en betaalbare zorg.

## Bijlage 4 Verantwoording

In deze bijlage lichten we op hoofdlijnen onze werkwijze toe: de betrokken partijen, en procesbeschrijving.

### Betrokken partijen

- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP)
- Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Nederlandse Zorg autoriteit (NZa)

### Procesbeschrijving

Het advies is tot stand gekomen met inbreng van belanghebbende partijen uit het zorgveld. Hierbij gaat Zorginstituut Nederland primair uit van de partijen in het zorgveld die het perspectief vertegenwoordigen van de patiënt, zorgverlener, en zorgverzekeraar (tripartiet principe). Wat betreft het onderwerp van de moleculaire diagnostiek zijn naast behandelaren, uiteraard de patholoog en de KMBP de relevante partijen.

Voor de beantwoording van de adviesaanvraag vormen we drie projectgroepen. De projectgroepen zijn samengesteld uit vertegenwoordigers van de verschillende partijen en medewerkers van het Zorginstituut. Elke projectgroep beantwoordt een deel van de adviesaanvraag over respectievelijk effectiviteit en plaatsbepaling, organisatie, en bekostiging.

### Samenstelling van de projectgroepen

Zoals boven genoemd is een projectgroep samengesteld uit vertegenwoordigers van de verschillende partijen en uit medewerkers van het Zorginstituut. Hiertoe heeft het Zorginstituut aan de relevante koepelorganisaties en wetenschappelijke verenigingen om gemandateerde afvaardiging gevraagd. We hebben daarbij gevraagd voor een gedifferentieerde gemandateerde afvaardiging gezien de veelheid aan vraagstukken binnen dit deel van de adviesaanvraag. Daarnaast heeft Zorginstituut Nederland vanuit haar regierol op voortgang en continuïteit, enkele zorgprofessionals gevraagd voor deelname in de projectgroepen. Wij hebben deze zorgprofessionals gevraagd omdat zij naast inhoudelijke expertise, ook kartrekkers zijn van relevante initiatieven op het gebied van organisatie en bekostiging.

De overleggen in de projectgroepen zullen naar behoefte plaatsvinden met een richtlijn van één maal per drie tot zes weken. De frequentie kan zo nodig aangepast worden. Overleg/communicatie kan desgewenst ook schriftelijk (per email) of telefonisch op ad hoc basis plaatsvinden.

Bij het verder uitwerken en implementeren van het advies zal Zorginstituut Nederland blijven samenwerken met partijen in de zorg. Partijen voelen de verantwoordelijkheid om zorg te dragen voor een verantwoorde inzet van moleculaire diagnostiek en Zorginstituut Nederland ziet het als zijn verantwoordelijkheid om in zijn regierol initiatieven bij elkaar te brengen (aan elkaar te koppelen) zodat inbedding in bestaande organisatiestructuren ontstaat.

### Brede oriëntatie

De vragen van de minister voor Medische Zorg en Sport omvatten ook onderwerpen die niet in tranche 1 aan bod zijn geweest. Denk hierbij onder andere aan aspecten van medisch ethische aard en/of data vraagstukken, maar ook onderwerpen uit de initiatiefnota over WGS en lopende initiatieven zoals het PATH project, de WIDE (WGS Implementation in standard cancer Diagnostics for Every cancer patient) studie, de DRUP-studie, de COIN-consortium etc. Zorginstituut Nederland heeft ook contact onderhouden met stakeholders anders dan de primair in het zorgveld betrokken partijen (tripartiet principe). Waar aangewezen zullen wij ook andere stakeholders betrekken in tranche 2.

## Bijlage 5 Gebruik van declaratiedata bij analyses

Binnen het Zorginstituut maken we regelmatig gebruik van kwantitatieve gegevens. De zorgvuldigheid van het gebruik daarvan is vanwege de kwaliteit van de analyse, de acceptatie van de bevindingen en de bescherming van de privacy van uitdrukkelijk belang. Het Zorginstituut onderkent dit belang expliciet en neemt alle benodigde maatregelen om zorgvuldig met de beschikbare gegevens om te gaan. Hieronder lichten we kort de kern toe van de wijze waarop we met kwantitatieve gegevens omgaan. Zorginstituut Nederland doet onderzoek naar hoe zorg uit het basispakket in de praktijk toegepast wordt, vanuit zorginhoudelijke vragen. Hiervoor verzamelen we informatie uit vele bronnen: van gesprekken met belanghebbenden tot wetenschappelijke publicaties, van cijfers van het RIVM tot declaratiegegevens. Voor een deel gaat het daarbij om kwantitatieve gegevens en veelal om declaratiedata. Het Zorginstituut zorgt bij het gebruik van data voor optimale borging van veiligheid en privacy door verschillende maatregelen. Zo gebruikt het Zorginstituut gegevens op gepseudonimiseerd persoonsniveau, over meerdere jaren en vanuit verschillende, voor een specifieke vraag te combineren gegevensbronnen. Dat maakt het bijvoorbeeld mogelijk om te bepalen of een patiënt voorafgaand aan een operatieve ingreep medicamenteus behandeld is door de huisarts. Of om te zien welk type langdurige zorg patiënten ontvangen na een interventie. Ook maakt het combineren van gegevensbronnen verfijnde casemix-correcties mogelijk. We gebruiken declaratiedata uit het dbc-informatiesysteem (DIS) en van de zorgverzekeraars (via Vektis) om een indruk te krijgen van de praktijk van de zorg. Declaratiedata zijn een reflectie van de registratiepraktijk en niet altijd van de daadwerkelijk geleverde zorg. Desalniettemin zijn deze data wel een belangrijke, en soms zelfs de enige, informatiebron en kunnen deze waardevolle signalen geven over de kwaliteit van de zorg. Nadere verkenning van de mogelijkheid van gebruik van andere databronnen is onderwerp van onderzoek, in samenwerking met het ministerie van VWS en andere zorgpartijen.

## Bijlage 6 Reacties partijen – perspectief van de patiënt, zorgverlener en zorgverzekeraar

(met daaronder de reactie van Zorginstituut Nederland in cursief)

### Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

In haar algemene reactie benadrukt NFK dat in het hele traject met de stakeholders, behalve knelpunten, wel degelijk een concreetisering in oplossingen is besproken. NFK benadrukt dat met de besproken oplossingen al snel stappen gezet kunnen worden. NFK mist in het advies het gevoel van urgentie. NFK pleit ervoor om de besproken oplossingen duidelijker in het advies te benoemen, wellicht aangevuld met een tijdsindicatie.

*Zorginstituut Nederland bedankt NFK voor deze reactie. Gezien de complexiteit en de urgentie van de vraagstukken die gerelateerd zijn aan precisiegeneeskunde in het algemeen, achtte het Zorginstituut het nodig om de diverse vraagstukken parallel aan elkaar uit te werken in afzonderlijke werkgroepen. De werkgroepen zijn samengesteld uit gemandateerde leden van wetenschappelijke verenigingen, zorgverzekeraars en de vertegenwoordiging van patiënten. Hierdoor zijn al stappen gezet naar concreetisering van door partijen aangedragen oplossingsrichtingen. Het verheugt het Zorginstituut dat verschillende partijen hun rol en eigenaarschap al hebben opgepakt, en de voorgestelde oplossingen op bestuurlijk niveau hebben verankerd binnen hun eigen wetenschappelijke verenigingen in een tijdsbestek van drie maanden. Ook in tranche 2 zullen de werkgroepen parallel werken aan de diverse vraagstukken, juist vanuit het oogpunt van tijdsefficiëntie. In tranche 2 zal volgens standaardprocedures gewerkt worden naar halfjaarlijkse tussentijdse rapportages en jaarlijkse rapporten waarin specifieke mijlpalen behandeld zullen worden. De urgentie zal zich ook vertalen in de werkagenda van tranche 2. Dit zullen wij toelichten in de beantwoording van uw volgende reactie.*

NFK hoopt dat, los van het algemene advies en de brede trajecten die nu ingezet gaan worden, ook aandacht is voor acute problemen t.a.v. de diagnostiek bij specifieke tumortypes die nodig is voor de inzet van specifieke geneesmiddelen. NFK heeft hiertoe een inventarisatie onder de achterban van NFK toegestuurd aan Zorginstituut Nederland waarin duidelijk werd aangegeven op welke punten de diagnostiek nu al verbeterd moet worden.

*Het Zorginstituut bedankt NFK voor het toezenden van een update van de inventarisatie. In deze inventarisatie komt onder andere naar voren dat er knelpunten spelen bij verschillende tumortypen, waar moleculaire diagnostiek al standaardzorg is, maar waar desondanks knelpunten van diverse aard worden gesignaleerd. Dit is geheel in lijn met de prioritering die het Zorginstituut in het algemeen volgt: borgen van toegankelijkheid en kwaliteit van het verzekerde pakket voor alle burgers. In uw inventarisatie worden ook specifieke doelgroepen genoemd voor wie brede moleculaire diagnostiek vanwege een high-medical need meerwaarde kan hebben. In uw document worden patiënten met uitzaaiingen van een onbekende primaire tumor genoemd. Het Zorginstituut volgt ook met bijzondere interesse de voortgang van de DRUP-studie. Patiënten met vergevorderde of uitgezaaide kanker, voor wie geen standaardbehandelingen meer beschikbaar zijn en van wie de fysieke conditie goed is om behandeling met precisiegeneesmiddelen te ondergaan, kunnen deelnemen in de DRUP-studie.*

Daarnaast ontbreken in de lijst met huidige knelpunten (zie pagina 16 in het oorspronkelijke concept-adviesdocument) in ieder geval onderstaande punten:

- Er is onvoldoende (gealloceerd) budget en er zijn problemen in de doorberekening van ODV.
- Een gecentraliseerde registratie ontbreekt van welke somatische of kiembaan mutaties zijn gevonden en welke behandeladviezen daaraan gekoppeld zijn.
- Zaken rondom informed consent: dit is zeker van belang voor het geval een verdenking op een kiembaanmutatie gevonden wordt. In het advies wordt benoemd dat zaken rondom het informed consent aandacht verdienen en dat dit in tranche 2 verder wordt uitgewerkt. Bestaande initiatieven moeten hierin worden meegenomen.

*De door u genoemde knelpunten zijn duidelijk aangedragen door partijen en verwerkt in het advies. Wij zullen het advies redactioneel verhelderen.*

Het advies erkent dat voor een toekomstbestendig systeem het verbeteren van de huidige situatie geen afdoende oplossing is. De ontwikkelingen gaan zo snel, dat een lerend systeem waarin we voortdurend kunnen aanpassen noodzakelijk is. Hiervoor is investeren in infrastructuur dringend nodig. PATH en HMF mogen uitdrukkelijk benoemd worden in het advies.

*Zorginstituut Nederland bedankt NFK voor deze reactie. Dit is geheel in lijn met ons advies. Met een nuancering. Eén van de belangrijkste redenen voor het niet kunnen toepassen van moleculaire diagnostiek is dat er onvoldoende of ongeschikt tumorweefsel is. Het COIN-consortium concentreert zich op het ontwikkelen van een blauwdruk van stappen om te komen tot klinische validatie en implementatie van 'alternatieven' voor tumorweefsel. In eerste instantie wordt een blauwdruk voor de klinische validatie en implementatie van circulerend tumor-DNA (ctDNA) opgezet. Deze blauwdruk zal niet alleen voor ctDNA worden opgezet, maar is breder toepasbaar en gericht op het 'evidence-based' implementeren van innovatieve biomarkers in de reguliere zorgpraktijk. Het COIN-project is een consortium van meerdere academische centra, dat naar een harmonisering van procedures toewerkt voor het borgen van de kwaliteit van pre-analytische variabelen (zoals de juiste opslag en transport van tumormateriaal/bloedbuisjes) en analytische variabelen (de gegevens uit de moleculaire diagnostiek), zodat deze informatie uit de verschillende centra met elkaar te vergelijken is. Het Zorginstituut volgt met bijzondere interesse de infrastructuur die het consortium ontwikkeld. In het kader van concentratie van (hoog) complexe diagnostiek is een dergelijke infrastructuur en de kaders die daarvoor gelden van essentieel belang. De door u genoemde knelpunten zijn duidelijk aangedragen door partijen en verwerkt in het advies. Wij zullen het advies redactioneel verhelderen.*

In verband met de sense of urgency moet in het advies worden opgenomen dat er, parallel aan het opzetten van administratieve procedures, snel helderheid moet komen over de minimaal noodzakelijke diagnostiek, met name daar waar de inzet van geregistreerde geneesmiddelen gehinderd wordt door een achterblijvend testlandschap. NFK ziet graag meer ambitie in tranche 2 door een tijdslimiet te stellen van maximaal 6 maanden waarbinnen deze minimale lijst voor minimaal 15 tumortypes gereed moet zijn.

*Uw prioritering volgt voor een belangrijk deel de lijn van het Zorginstituut waarin de toegankelijkheid en kwaliteit van het verzekerde pakket geborgd moet worden. Dit betekent dat knelpunten in de toepassing van moleculaire diagnostiek voor de inzet van geneesmiddelen die in het verzekerde pakket zitten opgelost moeten worden. U noemt de ambitie van een tijdslimiet als één van de oplossingen voor een achterblijvend testlandschap en vraagt een tijdslimiet te stellen voor de Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire Testen. Wij zullen dit voorleggen aan de NVMO, die eigenaar is van de lijst en zullen erop toezien dat de NVMO hiertoe optimaal gefaciliteerd wordt.*

In het advies wordt, zover wij menen te lezen, WGS onder de innovatieve brede DNA-testen geschaard. Het zorgen voor een (bredere) beschikbaarheid van WGS is mede de reden van de initiatiefnota geweest en ook in het recente nota-overleg van 10 februari 2021 werd met name voor deze test aandacht gevraagd.

- WGS wordt naast NGS als een innovatieve brede test benoemd. Het is niet een aparte categorie, maar een vorm van technische doorontwikkeling naast de bestaande smallere en bredere panelen.
- In het advies moet rekening worden gehouden met toekomstige innovatieve ontwikkelingen, zodat de route om innovaties mogelijk te maken binnen het zorgpad van patiënten niet elke keer opnieuw gedefinieerd hoeft te worden.
- Met betrekking tot het breed dan wel smal testen moet in de overwegingen ook de hoeveelheid beschikbaar materiaal worden meegenomen. Juist wanneer er beperkt tumor-DNA beschikbaar is, is het efficiënter meteen naar een breed panel te gaan voor de detectie van eventuele DNA/RNA afwijkingen.

- *In het advies wordt WGS met de brede(re) NGS-paneltesten samen genoemd. In tranche 2 zal het Zorginstituut in eerste instantie voortborduren op bestaande rapporten van Zorginstituut Nederland waarin vergelijkbare vraagstukken over het duiden van technische doorontwikkelingen een rol spelen.*
- *Belangrijke pilaar in ons advies is het raamwerk waarin sprake is van een doordachte datainfrastructuur, waarbij partijen met duidelijke taken en verantwoordelijkheden zijn toegerust. Beginnend bij registratie aan de bron, zal de kennis over innovatieve diagnostiek en innovatieve doelgerichte therapie sneller en zorgvuldig worden opgebouwd en gedeeld, zodat innovatieve therapieën sneller op een veilige manier kunnen worden ingezet. Het raamwerk kan gevolgd worden door partijen om in het open zorgsysteem tot een snelle plaatsbepaling te komen van nieuwe tests. Bij onduidelijkheid echter zal het Zorginstituut gevraagd of ongevraagd tot duiding overgaan, in lijn met de respectievelijke verantwoordelijkheden in het zorgveld.*
- *Zoals genoemd in onze beantwoording op uw reactie hierboven verwijzen wij naar het COIN-consortium dat zich buigt over de randvoorwaarden waar het materiaal aan moet voldoen voor de detectie van DNA/RNA-afwijkingen.*

NFK pleit er nadrukkelijk voor om de meerwaarde van een diagnostische test los te zien van de meerwaarde en klinische uitkomst van de daaropvolgende behandeling. Wanneer een patiënt een bepaalde mutatie heeft, zal de inzet van het geneesmiddel bepalend zijn voor de uitkomst van de behandeling en niet de test die gebruikt is om die mutatie op te sporen. Inzet van smallere of bredere testen is een kwestie van gepast gebruik.

*Het Zorginstituut onderschrijft dat het voor patiënten van groot belang is om te weten dat op basis van de moleculaire diagnostiek geen verdere aanknopingspunten voor verdere behandeling van de tumor zijn gevonden, omdat er geen actionable mutaties meer zijn gevonden. Het begrip actionable impliceert dat de mutatie tot de categorie behoort van mutaties waarvoor een passende behandeling beschikbaar is. Met het begrip 'klinisch nut' wil het Zorginstituut echter benadrukken dat deze behandeling effectief moet zijn. Een mutatie zonder effectieve behandelingsmogelijkheid is inactionable. Naar inactionable mutaties hoeft niet specifiek gezocht te worden, want het volstaat om te weten welke actionable mutaties er zijn. Zijn die afwezig, dan is dit cruciale informatie voor de patiënt. Het is geenszins de bedoeling de patiënt deze informatie te onthouden.*

Wij stellen voor de tekst op pagina 17/50 onder het kopje kiembaan zoals hieronder aangegeven aan te passen. Daarnaast moet in het plan van aanpak de noodzaak vermeld worden voor duidelijkere richtlijnen en afspraken voor informatie en begeleiding voor de patiënt en zijn of haar familie, wanneer mogelijke erfelijke mutaties in het spel kunnen zijn.

*De ethische aspecten, informed consent, geïnformeerde besluitvorming en begeleiding bij mogelijke erfelijke aanleg verdienen absoluut de aandacht. Het Zorginstituut pleit ervoor om de expertise van de VKGN, VKGL, NVVP en KMBP samen te brengen. Het is echter een onderwerp dat breder speelt en ook relevant is voor de communicatie over nevenbevindingen die bij het breed testen van DNA/RNA gevonden kunnen worden. Het Zorginstituut is er voorstander van om op dit punt de krachten te bundelen en te profiteren van wat andere programma's op dit gebied al bereikt hebben. Zo is er in het project FAIR genomes onder andere al gekeken naar de standaardisering van een informed-consent-formulier.*

Wat te allen tijde voorkomen moet worden is dat de indruk wordt gewekt dat er door inzet van biomarkers/moleculaire DNA-diagnostiek op korte termijn grote besparingen gerealiseerd kunnen worden. In de initiatiefnota en in het Algemeen Overleg (AO) van 10 februari 2021 veronderstelden verschillende politici dat het op basis van biomarkers onderscheid maken tussen responders en non-responders en het daarmee besparen van honderden miljoenen al mogelijk is en direct ingezet moet worden. Ook sommige voorstanders van WGS doen ons dit graag geloven. Met name voor de immunotherapie wordt DNA-analyse steeds genoemd als instrument om de 70 procent non-responders te kunnen uitsluiten en daarmee hoge kosten te besparen, maar wereldwijde inspanningen (ook de Nederlandse Tango-studie) hebben tot nu toe nog geen betrouwbaar resultaat opgeleverd. Het advies zou op geen enkele manier voeding aan deze opvatting moeten geven, om te voorkomen dat er in de nabije toekomst op basis van onrealistische verwachtingen taakstellende bezuinigen doorgevoerd worden.

*Zorginstituut Nederland onderschrijft dat het niet behandelen van non-responders niet automatisch tot besparingen leidt. Dit zal per tumormarker en per geassocieerde behandeling verschillen, en moet in zorgvuldige kosteneffectiviteitanalyses onderzocht worden.*

## Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

NFK is van mening dat kanker een dusdanig complexe aandoening is geworden, dat de zorg voor kankerpatiënten geleverd zou moeten worden vanuit expertcentra die zich concentreren op bepaalde tumortypes. NFK heeft hierover een algemene visie geformuleerd die het integrale traject van eerste diagnostiek tot en met zorg in de laatste levensfase omvat (te downloaden op de webpagina <https://nfk.nl/themas/expertzorg/wat-is-expertzorg>).

Zorginstituut Nederland bedankt NFK voor de reactie.

De NFK heeft met plezier deelgenomen aan het traject in aanloop naar het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister. Wij staan in de startblokken om ook aan tranche 2 een gedegen bijdrage te leveren. Voor een optimale behandeling is en blijft diagnostiek het onontbeerlijke startpunt.

Zorginstituut Nederland bedankt NFK voor de reactie.

### Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP)

De NVVP wijst op de volgende aandachtspunten: (1) implementatie en doorontwikkeling van het PATH-project, (2) voor zorgevaluatie van moleculaire data en richtlijn ontwikkeling voor gepast gebruik is samenhang met de PALGA database en met klinische data nodig, en (3) er moet rekening worden gehouden met de bepalingen voor DNA databanken in de AVG.

Dank voor de genoemde aandachtspunten die van belang zijn voor de nadere uitwerking in tranche 2.

Vanuit de NVVP wordt aangegeven dat zij het raamwerk beschouwen als het totaal van de 'governance' van het predictieve testen beleid waarin verschillende partijen een rol hebben (NVVP, NVMO, cieBOM, cieBODx, regionale oncologie netwerken met bijbehorende MDO's en MTB's) en de implementatie van regionale oncologie netwerken randvoorwaardelijk zijn voor het streven naar gelijke toegankelijkheid van zorg, de juiste zorg op de juiste plaats en gepast gebruik.

*Dit is in lijn met ons advies waarin wij ook pleiten voor het raamwerk als basis voor aanpalende vraagstukken over organisatie en bekostiging. Echter pleit Zorginstituut Nederland er voor dat de cieBODx zich vooral concentreert op het beantwoorden van vragen omtrent waarde en plaatsbepaling van (nieuwe) predictieve testen (effectiviteitsvraag) en niet op organisatorische vraagstukken. Een goede taakverdeling tussen NVVP en de cieBODx is hier aangegeven.*

De NVVP geeft dat zij de Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire Testen Nederland ziet als afgeleide van de geneesmiddelen lijst (geeft aan welke bio-markers moeten worden getest) en geeft aan wat de rol van de cieBODx hierin is, namelijk het vaststellen welke testen (breed of smal) aangewezen zijn voor de bio-markers. De NVVP geeft als aandachtspunt mee dat ook voor de toepassing van moleculaire diagnostiek in tumor classificatie of prognostiek er sprake kan zijn van een lijst van geïndiceerde testen.

*Uw aandachtspunt is terecht. Hoewel de adviesaanvraag zich richt op moleculaire diagnostiek in relatie tot precisie geneeskunde, zal moleculaire diagnostiek met het doel om tot een tumorclassificatie of prognostische risicoschatting te komen, ook in het raamwerk opgenomen worden.*

De NVVP geeft aan hoe zij de verantwoordelijkheden van verschillende partijen ziet: de NVVP als regiehouder op concentratie, uitvoering en kwaliteitsborging van moleculaire diagnostiek, de cieBOM en cieBODx verantwoordelijk voor het actueel houden van de lijst met geïndiceerde testen, de cieBODx die bepaalt welke test voor welke indicatie aangewezen is en de MTB's als inhoudelijk experts. De NVVP geeft het belang van afbakening van de verantwoordelijkheden van de MDO's en MTB's aan vanwege hun regionale organisatie, daarnaast wijst de NVVP op een structurele financiering van de cieBODx als randvoorwaarde.

Zorginstituut Nederland bedankt de NVVP voor de verheldering ten aanzien van de taakverdeling van NVVP en cieBODx. Uiteraard zullen wij de afstemming en inbedding met andere stakeholders die genoemd zijn in uw reactie (zoals cieBOM) meenemen voor nadere uitwerking in tranche 2.

Vanuit de NVVP wordt aangegeven dat de ontwikkeling van regionale oncologie netwerken een gedeelde verantwoordelijkheid is van de beroepsgroepen en dat hierin een belangrijke rol voor de NVVP en NVMO is weggelegd als ondersteuner en bevorderaar. Regionale netwerkvorming is belangrijk, waarbij er aandacht moet zijn voor samenwerking, afstemming en informatieoverdracht tussen betrokken partijen. Rollen en verantwoordelijkheden van verschillende betrokken partijen dienen afgebakend te worden. Als volgende stappen noemt de NVVP (1) het bij elkaar brengen van regionale ervaring en data, (2) ondersteuning van projecten als PATH, en (3) structurele financiering van MTB's (is randvoorwaardelijk).

Zorginstituut Nederland bedankt de NVVP voor de verdere aanvullingen ten aanzien van de gedeelde verantwoordelijkheid. Inbedding in regionale netwerkvorming is een belangrijke randvoorwaarde. Wij zullen uw suggesties op dit punt meenemen voor nadere uitwerking in tranche 2.

De NVVP geeft aan dat concentratie van diagnostiek wenselijk is voor moleculaire testen uit de categorie MD3 en hoger en geeft aan hierin een regierol te zien voor de NVVP.

Zorginstituut Nederland bedankt de NVVP voor de verheldering ten aanzien van de categorie MD3 testen en hoger als complexe moleculaire diagnostiek. Uw verheldering zullen wij meenemen in tranche 2.

De NVVP wijst op het belang van zorgevaluatie van routine zorg binnen personalized medicine ten behoeve van gepast gebruik. Zij geven aan dat hierbij gekeken moet worden naar zowel data van de MTB's als de hoog volume zorg behandeld in de MDO's.

*Het is een belangrijk punt dat bij de evaluatie van zorg ook gekeken dient te worden naar hoog volume reguliere zorg die behandeld wordt in de reguliere MDO's (tranche 2).*



## Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

De opvatting van de NVVP is dat de bekostiging van moleculaire diagnostiek deel moet uitmaken van de bekostiging van de bijbehorende doelgerichte therapie. Volgens de NVVP kan dit bewerkstelligd worden via de Facultatieve Prestatie Bekostiging, waarbij moleculaire diagnostiek wordt geschoond in de dbc structuur en wordt ondergebracht in de categorie van Overig Zorg Producten. De NVVP geeft aan dat het voorstel voor deze transitie verder uitgewerkt moet worden in tranche 2.

*Dit is in lijn met ons advies. Bij de uitwerking van de bekostiging voor (complexe) moleculaire diagnostiek zal ook gekeken moeten worden naar de gevolgen voor de reguliere bekostiging.*

De NVVP ziet het vaststellen van een richtlijn voor diagnostiek en de plaatsbepaling van brede testen (waaronder WGS) als taak van de wetenschappelijke verenigingen (NVMO en NVVP) en niet van de zorgverzekeraars. Criteria zijn toegankelijkheid van zorg en doorlooptijd waarbij de medisch wetenschappelijke waarde en de logistieke kenmerken van brede testen (waaronder WGS) worden meegenomen. De NVVP ziet hierin ook een rol voor de cieBODx en verwijst hiervoor tevens naar paragraaf 6.3.1.

*Het vaststellen van een richtlijn voor diagnostiek en de plaatsbepaling van brede testen (waaronder WGS) is een taak en verantwoordelijkheid van de wetenschappelijke verenigingen. Wat betreft de aanspraak op vergoede zorg (en daarmee op een vergoedingstitel) zijn zorgverzekeraars de eerste verantwoordelijke om te toetsen of een nieuwe vorm van zorg in het basispakket opgenomen kan worden. Dit doen zij binnen het beoordelingskader van Zorginstituut Nederland. Dit beoordelingskader beantwoordt de vraag of zorg voldoet aan het 'wettelijk' criterium stand van wetenschap en praktijk. Voor de goede orde het 'wettelijk criterium' voor stand van wetenschap en praktijk is een ander begrip dan de stand van wetenschap en praktijk zoals die wordt gedefinieerd door wetenschappers. Met het laatste wordt in het algemeen verwezen naar de nieuwste wetenschappelijke inzichten, terwijl met het wettelijk criterium voor stand van wetenschap en praktijk wordt verwezen naar de plaatsbepaling ten opzichte van wat in het basispakket zit. In bijlage 3 wordt een uitgebreide toelichting op de Zvw gegeven.*

### Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

De NVALT heeft aangegeven geen inhoudelijke reactie en/of commentaar te hebben op het conceptrapport.

### Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)

In het advies van het Zorginstituut wordt beschreven dat behandelaren eerst aangewezen zijn om een Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire Testen Nederland op basis van stand van wetenschap en praktijk uit te werken. De NVMO vraagt om een toevoeging met betrekking tot het -in overleg met de Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen (cieBAG)- opnemen van resultaten uit onderzoeken (zoals bijvoorbeeld de DRUP-studie) in deze lijst.

*Het Zorginstituut pleit ervoor dat de Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire Testen Nederland geactualiseerd wordt volgens de nieuwste wetenschappelijke inzichten. Dit betekent dat de lijst geactualiseerd wordt met definitieve resultaten uit onderzoeken zoals bijvoorbeeld de DRUP-studie of andere studies. Zorginstituut Nederland onderstreept het belang om de inhoud van de lijst af te stemmen in goed overleg met alle belanghebbende stakeholders.*

De cieBODx bestaat uit experts die adviseren over welke tests voldoen aan kwaliteitseisen. Vanuit de NVMO wordt het belang van een brede samenwerking, tussen zowel behandelaren als ondersteunde specialisten, binnen de cieBODx benadrukt.

*Zorginstituut Nederland ziet het belang van een brede samenwerking binnen de cieBODx en pleit ervoor dat samenwerking vorm krijgt tussen NVVP, NVMO en NVALT, maar waar aangewezen óók met de VKGN, VKGL en Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKG). In tranche 1 is hertoe een procesvoorstel gedaan waarin het multidisciplinaire karakter van de cieBODx naar voren komt. Binnen de cieBODx zullen pathologen en KMBP vanuit hun expertise bepalen welke tests tot het Nederlandse testarsenaal behoren (effectiviteitsvraag).*

De NVMO vraagt om verduidelijking wat betreft de totstandkoming van de projectgroepen en de rol van Inspire2live hierin.

Voor de beantwoording van de adviesaanvraag heeft Zorginstituut Nederland drie projectgroepen gevormd. De projectgroepen zijn samengesteld uit vertegenwoordigers van de verschillende partijen en medewerkers van het Zorginstituut. Elke projectgroep beantwoordt een deel van de adviesaanvraag over respectievelijk effectiviteit en plaatsbepaling, organisatie, en bekostiging. Een projectgroep is samengesteld uit vertegenwoordigers van de verschillende partijen en uit medewerkers van het Zorginstituut. Hiertoe heeft het Zorginstituut aan de relevante koepelorganisaties en wetenschappelijke verenigingen om gemandateerde afvaardiging gevraagd. We hebben daarbij gevraagd om een gedifferentieerde gemandateerde afvaardiging gezien de veelheid aan vraagstukken binnen dit deel van de adviesaanvraag. Inspire2Live heeft geen rol gehad in de selectie.

### Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

Vanuit de VKGN worden verschillende aanvullingen en wijzigingen van de tekst voorgesteld.

*Zorginstituut Nederland bedankt de VKGN voor deze aanvullingen en heeft deze overgenomen in het rapport.*

VKGN wijst op het belang van proportioneel testen vanuit de diagnostische vraag ter voorkoming van (onduidelijke) nevenbevindingen en onzekerheid voor de patiënt.

*Zorginstituut Nederland bedankt VKGN voor de waardevolle reactie. Alle inspanningen rondom geïnformeerde besluitvorming met een patiënt moeten erop gericht zijn om onzekerheid en onduidelijkheid over (neven)bevindingen te voorkomen. Zorginstituut Nederland vindt het belangrijk om de ervaringen en expertise van klinische genetici op dit punt te betrekken in de uitwerking in tranche 2.*

Daarnaast attendeert VKGN op het belang van diagnose van kiembaan genetische veranderingen die van invloed kunnen zijn op zowel het behandelplan en nacontrole van de patiënt, als op familieleden van de patiënt met het oog op preventieve maatregelen.

*Zorginstituut Nederland bedankt VKGN voor de aanscherping ten aanzien van samenwerking met de klinische genetici op het gebied van de kiembaanmutaties. Op dit punt hebben wij het rapport aangescherpt.*

## Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

VKGN ziet een noodzaak tot meer multidisciplinaire samenwerking in het bepalen van de teststrategie (in MTB's, MDO's, cieBODx, de ontwikkeling van de Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire Testen Nederland).

Zorginstituut Nederland ziet het belang van een brede samenwerking wat betreft het bepalen van de aangewezen teststrategie. Het Zorginstituut pleit ervoor dat samenwerking vorm krijgt tussen NVVP, NVMO en NVALT, maar waar aangewezen zeker ook met VKGN, VKGL en NVKC. In tranche 1 is hiertoe een procesvoorstel gedaan waarin dit multidisciplinaire karakter naar voren komt. Voor wat betreft de multidisciplinaire samenwerking binnen MTB's en MDO's; hier gaat de tekst in het advies nu uitgebreider op in.

VKGN attendeert op de verwachte toename van kiembaandiagnostiek en klinisch genetische counseling vanwege de stijging in moleculaire diagnostische verrichtingen binnen de pathologie en de capaciteitsvergroting die hiervoor nodig is.

Zorginstituut Nederland ziet ook dat capaciteitsvergroting onvermijdelijk is bij meer concentratie van complexe diagnostiek met een laag volume. Uiteraard zal bij concentratie naar centra voor hoog complexe diagnostiek ook de afstemming met klinische genetische expertise geborgd moeten worden. Wij zullen hier in de uitwerking van/in tranche 2 op toezien.

### Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)

De VKGL geeft aan dat het interpreteren van genetische data complex is en daarom moet worden gedaan door klinisch moleculair biologen in de pathologie of laboratorium specialisten klinische genetica werkzaam in ISO-15189 geaccrediteerde laboratoria.

Zorginstituut Nederland bedankt de VKGL voor deze aanvulling en heeft de aanvulling opgenomen in het rapport.

De VKGL mist in het advies moleculaire analyses die worden uitgevoerd met oog op leukemieën welke deels in de klinisch genetische laboratoria en laboratoria voor hematologie zijn ondergebracht en vaak worden uitgevoerd ter ondersteuning van de therapiekeuze bij hematologische maligniteiten (dat wil zeggen classificeren van subtypes en daaraan gekoppelde behandelingen, dan wel het detecteren van actionable biomarkers).

De scope van het advies gaat over de zogeheten solide tumoren. Diverse van de hier behandelde vraagstukken zijn mogelijk ook relevant zijn voor de niet-solides oftewel de hematologische oncologie, alhoewel deze niet primair binnen de scope valt. Zorginstituut Nederland gaat er vanuit dat andere partijen de voor hen relevante acties (aanbevelingen) uit het advies zelf oppakken, in lijn met hun respectievelijke verantwoordelijkheden.

Laboratorium specialist klinische genetica (LSKG) is een erkende beroepsgroep met registratie door de Vereniging Klinisch Genetisch Laboratoriumdiagnostiek (VKGL). De VKGL wijst erop dat op pagina 16 van het advies de term klinisch genetisch laborant wordt gebruikt, waar LSKG wordt bedoeld.

Het Zorginstituut bedankt de VKGL voor de aanvulling en heeft de aanvulling opgenomen in het rapport.

VKGL attendeert op het volgende: het vaststellen van een erfelijke aanleg in de kiembaan valt onder de Wet bijzondere medische verrichtingen (Wbmv) en mag alleen door ziekenhuizen die een vergunning hebben worden uitgevoerd (in dit geval zijn dat de universitair medische centra en het Antoni van Leeuwenhoek (AvL)), waarbij het vaststellen van een erfelijke aanleg in de kiembaan is voorbehouden aan klinisch genetici en laboratorium specialisten klinische genetica.

Zorginstituut Nederland bedankt VKGL voor de aanvulling en heeft de aanvulling opgenomen in het rapport.

Door de VKGL wordt aangekaart dat het om verschillende redenen van belang is om een laboratorium specialist klinische genetica te betrekken bij de interpretatie van genetische data, namelijk ten behoeve van (1) het herkennen van patiënten met een mogelijk erfelijke aanleg, (2) het borgen van een uniforme interpretatie van varianten in families, (3) voorkomen van onnodige ongerustheid en verwijzingen naar de klinische genetica voor counseling en een kiembaantest.

Zorginstituut Nederland bedankt VKGL voor de aanvulling en heeft de aanvulling opgenomen in het rapport.

De VKGL pleit voor proportioneel testen waarbij wordt uitgegaan van de diagnostische vraag, zodat secundaire bevindingen en nevenbevindingen in de kiembaan en opportunistisch screenen worden voorkomen.

Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de suggestie van VKGL. Sterker nog, in het raamwerk voor toetsing is opgenomen dat aan de hand van de klinisch relevante biomarkers bepaald wordt wanneer een smalle test dan wel een brede test ingezet moet worden. Mede vanuit het patiëntenperspectief dat onnodige belasting met informatie over nevenbevindingen voorkomen kan worden (uitwerking in tranche 2).

De VKGL wijst op het bestaan van een projectgroep tumor- en erfelijkheidsdiagnostiek van de NVVP, VKGN en VKGL die zich bezig houdt met het adviseren van betrokken verenigingen betreffende taken en verantwoordelijkheden op het grensvlak van vakgebieden.

Het Zorginstituut bedankt de VKGL voor deze aanvulling en heeft de aanvulling opgenomen in het rapport. Zorginstituut Nederland zal toezien op multidisciplinaire samenwerking en afstemming.

### Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)

Wat betreft de cieBODx geeft de NVZ aan dat een evenwichtige samenstelling (universitair medische centra en algemene ziekenhuizen) van belang is voor goed functioneren en draagvlak bij implementatie.

Zorginstituut Nederland bedankt NVZ voor deze reactie en voor deelname in tranche 2 namens de algemene ziekenhuizen.

## Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

De NVZ stelt de volgende aanvulling voor in het plan van aanpak betreffende het faciliteren van de cieBODx met mensen en middelen, namelijk: "Doel: zorgen dat deze commissie snel kan reageren op de ontwikkelingen, zodat de protocollen en richtlijnen zoveel mogelijk actueel blijven."

*Zorginstituut Nederland bedankt NVZ voor deze reactie. Dit is geheel in lijn met ons advies over een duurzaam ingerichte moleculaire diagnostiek waarin periodiek actualisatie zal plaatsvinden.*

De NVZ wijst op een voorzienbare (mogelijk snelle) ontwikkeling van WGS inzet bij 'last resort' naar tweede-, en respectievelijk eerstelijnsbehandeling

*Deze ontwikkeling wordt nu al gezien bij de brede NGS paneltesten. De verwachting is dat indicaties waarvoor een brede test van toepassing is verder zullen toenemen. Ook patiënten met vergevorderde (niet-uitgezaaide) ziekte komen steeds vaker in aanmerking voor precisiebehandeling, en ook patiënten met andere tumortypen (tumor-agnostische DNA-afwijkingen) zullen toenemen. Een raamwerk waarin sprake is van een doordachte datainfrastructuur, kan, beginnend bij registratie aan de bron, de kennis over innovatieve diagnostiek en innovatieve doelgerichte therapie sneller en zorgvuldig worden opgebouwd en bij gevolg innovatieve therapieën sneller op een veilige manier worden ingezet, binnen financieel houdbare kaders.*

De NVZ geeft aan dat er afspraken gemaakt en geïmplementeerd dienen te worden tussen betrokken professionals, wetenschappelijke verenigingen en de centra (academie en periferie) over het behoud van kennis en deskundigheid bij de pathologie en over het delen van kennis, zodat alle patiënten toegang hebben tot deze complexe diagnostiek. De NVZ adviseert een toevoeging aan het plan van aanpak betreffende de ontwikkeling van kaders voor samenwerking die gaan over de verhoudingen tussen partijen (MTB, MDO en de ziekenhuizen waar die zijn gelokaliseerd). Deze kaders kunnen handvaten bieden voor de academie en periferie om samenwerkingsovereenkomsten te sluiten over verwijzing, bespreking en gegevensuitwisseling.

*Zorginstituut Nederland bedankt NVZ voor deze reactie. De reactie ondersteunt onze aanbeveling over kaders die opgesteld moeten worden over verwijzing, bespreking en gegevensuitwisseling. Behoud van kennis en deskundigheid bij alle betrokken professionals, dus óók bij de pathologen in de 'periferie' is essentieel, juist met als doel dat alle patiënten toegang hebben tot hoog complexe diagnostiek. Wij zullen deze belangrijke aanscherping toevoegen aan ons advies.*

NVZ geeft aan dat het besluitvormingsproces voor verrichtingen over dure en risicovolle geneesmiddelen niet altijd transparant en controleerbaar verloopt voor alle betrokken partijen. Daarom vragen zij aandacht voor concentratie en spreiding op geleide van transparant, controleerbaar en gedragen kwaliteitsbeleid.

*Zorginstituut Nederland bedankt NVZ voor deze reactie. Dit is geheel in lijn met ons advies waarin we tot kaders zullen komen voor concentratie van (hoog)complexe moleculaire diagnostiek in relatie tot dure geneesmiddelen.*

Vanuit de NVZ wordt het belang van transparantie, objectiviteit en onafhankelijkheid in het opstellen van kwaliteitsrichtlijnen voor de complexe diagnostiek en behandeling met precisiegeneesmiddelen en het toezien op de naleving ervan aangekaart. Het naleven van bestaande afspraken omtrent verantwoordelijkheden van betrokken partijen gebeurd onvoldoende en de NVZ ziet hierin een rol voor het Zorginstituut, omdat het Zorginstituut als onafhankelijke partij samen met de veldpartijen de kwaliteitscriteria op kan stellen en evalueren.

*Zorginstituut Nederland bedankt NVZ voor deze reactie die geheel in lijn ligt met de adviesaanvraag van de minister.*

De NVZ wijst op het belang van frequente richtlijn actualisatie en praktijk aanpassing aan veranderende omstandigheden, zodat er geen status quo ontstaat zodra een concentratiebeleid is vastgesteld en relevante ontwikkelen worden bijgehouden.

*Frequente richtlijn actualisatie en praktijk aanpassing heeft de speciale aandacht binnen het beoogde raamwerk. Gezien de snelle ontwikkelingen in de wetenschap en het zorgaanbod, moet gedacht worden aan tenminste een (half)jaarlijkse herijking van dit raamwerk en aanhangende instrumenten, zoals de Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire Testen Nederland. In tranche 2 zal aansluiting op de landelijke behandelrichtlijnen gezocht moeten worden zodat deze ook actueel blijven.*

Een randvoorwaarde voor de concentratie van testcapaciteit ter bevordering van doelmatige inzet is volgens de NVZ voldoende aanbieders in de markt (ten behoeve van keuzevrijheid en concurrentie op prijs en kwaliteit). Via landelijke afspraken omtrent het koppelen van databases, kan de beschikbaarheid van een centrale database voor onderzoeksdoeleinden en kosten-effectiviteitsanalyses worden geborgd.

*De basis voor zorgvuldige kwalitatief goede zorg binnen financieel houdbare kaders is een raamwerk waarin evidence-accumulatie, kennisuitwisseling, toetsing, zorg-op-maat, en financiering in hun onderlinge samenhang gezien én vormgegeven zijn. Dit is één van de pilaren in ons advies. Het beoogde raamwerk is volledig geïntegreerd in de zorg en functioneert als een lerend systeem en biedt de helderheid aan alle betrokkenen over aanpalende vraagstukken zoals organisatie van bekostiging van moleculaire diagnostiek. Uw aanscherping ten behoeve van het bevorderen van doelmatige inzet door te borgen dat er voldoende aanbieders in de markt zijn (ten behoeve van keuzevrijheid en concurrentie op prijs en kwaliteit) is een aanscherping op ons advies. Wij nemen uw aanscherping in overweging voor verdere uitwerking (tranche 2).*

De NVZ geeft aan dat het advies over bekostiging veel sterker aangezet kan worden met daaraan gekoppeld benodigde vervolgoacties, betrokken partijen en een tijdsplan: "Bekostiging uit de dbc-tarieven werkt belemmerend voor een juiste inzet van deze testen. Hier ligt een groot knelpunt, dat met hoge prioriteit moet worden opgepakt. Voor een goede toegang is nodig dat er aparte declarabele prestaties komen voor moleculaire diagnostiek met onderscheid naar complexiteit en kosten van de verschillende testen (overige zorgproducten (ozp's))." NVZ zou graag zo snel mogelijk een oplossing zien voor de knelpunten binnen de bekostiging, waarbij mogelijk de nieuwe declaratiecodes van de NVVP kunnen worden meegenomen.

*Het door NVZ genoemde knelpunt wordt ook door partijen aangegeven, en ook de oplossing van een aparte declarabele prestatie heeft hoge prioriteit bij partijen. Zorginstituut Nederland adviseert de minister om een adequate en doelmatige bekostigingsstructuur verder uit te werken aan de hand van de aangedragen oplossingen.*

## Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

NVZ geeft een aantal aanvullingen waarom de ozp sterk de voorkeur heeft boven vergoeding via dbc:

- WGS kan niet aan een beperkte selectie dbc-zorgproducten toegerekend worden, maar over een dusdanig brede selectie waarbij een overgroot deel van deze dbc-zorgproducten geen WGS zal bevatten. Als gevolg zal het verhogen van dbc tarieven rekenkundig complex zijn en niet bijdragen aan transparantie.
- Kosten van WGS staan op dit moment niet in verhouding tot de tarieven van de dbc-zorgproducten waar ze onderdeel van zijn en met name tot tarieven van de diagnostische dbc's waar zij naar verwachting relatief veel bij voorkomen. De (licht) ambulante en diagnostische dbc-zorgproducten kunnen bovendien een tarief onder het vrijwillig eigen risico hebben, terwijl de kosten van WGS vele malen hoger zijn. Een kostenverhoging van deze dbc's is daarmee lastig uit te leggen aan een patiënt die geen WGS heeft gekregen, maar die via zijn dbc wel bijdraagt aan de kosten.
- Een eigen ozp voor WGS maakt bekostiging en toepassen van deze diagnostiek transparant en inzichtelijk.

*Zorginstituut kan zich vinden in de reactie van de NVZ. Het Zorginstituut ziet echter overeenkomstige knelpunten voor de brede NGS paneltesten die in de dagelijkse praktijk al onderdeel zijn van de diagnostiek ten behoeve van de patiëntselectie voor precisiegeneesmiddelen. In tranche 2 zal daarom dit vraagstuk met betrekking tot de bekostiging zich niet beperken tot die van de WGS.*

De NVZ wijst op een belangrijk aandachtspunt en vraagt dit op te nemen in het rapport: de bekostiging van moleculaire diagnostiek moet in samenhang worden gezien met de inzet van dure (precisie) geneesmiddelen. In dit kader wijst de NVZ op het belang van een apart financieel kader voor dure geneesmiddelen.

*Zorginstituut Nederland bedankt NVZ voor deze reactie. In dit project is de bekostiging van de moleculaire diagnostiek in scope, een apart financieel kader voor dure geneesmiddelen valt buiten de reikwijdte van dit project. In tranche 2 zal nadere uitwerking plaatsvinden van transitie van bekostiging aan de hand van de door partijen aangedragen oplossingen, waarbij rekening wordt gehouden met de HLA afspraken.*

De NVZ geeft aan het geen goed idee te vinden als zorgverzekeraars direct afspraken maken over complexe diagnostiek met een beperkt aantal aangewezen aanbieders (paragraaf 3.1.3.1), omdat de moleculaire diagnostiek onderdeel van het primaire medisch-specialistische zorgproces is en dus het ziekenhuis de regie moet voeren (met name als het gaat om complexe diagnostiek in relatie tot precisiegeneesmiddelen).

*Zorginstituut Nederland bedankt NVZ voor deze reactie. Wij zullen uw kritische aanvulling meenemen in de verdere uitwerking van het advies in tranche 2. In tranche 2 zal aan de hand van de voorgestelde oplossingsrichtingen een meer onderbouwde oplossing voor de lange termijn worden uitgewerkt. Als één van de oplossingsrichtingen geen meerwaarde (lees oplossing) biedt voor de gesignaleerde knelpunten, dan zal deze oplossingsrichting niet als definitieve oplossing vastgesteld worden. Echter om tot de gewenste transitie van de bekostiging te komen zal de gehele keten van organisatie van de bekostiging in samenhang gezien moeten worden.*

### Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

ZN geeft aan zich in het advies te kunnen vinden en geeft een aantal aanvullingen/overwegingen mee.

*Zorginstituut Nederland dankt ZN voor de aanvullingen en overwegingen.*

ZN vraagt om naast predictieve markers ook prognostische markers in de oncologie te beschrijven, alsmede het verschil hiertussen, de rol van moleculaire diagnostiek hierin en op grond waarvan de focus op predictieve testen is ontstaan.

*Hoewel de focus ligt op moleculaire diagnostiek in relatie tot precisie geneeskunde, zal moleculaire diagnostiek die als doel heeft om tot een prognostische risicoschatting te komen, ook in het raamwerk opgenomen worden. Op dit moment lopen enkele beoordelingen over prognostische genexpressie testen, zoals de oncotype DX. We zullen waar mogelijk de ontwikkelingen op deze dossiers meenemen in de vormgeving van het genoemde raamwerk.*

Met het oog op kostenbeheersing geeft ZN aan dat het belangrijk is om af te bakenen welke moleculaire test wanneer wordt ingezet en ook welke testen maximaal noodzakelijk zijn.

*Het Zorginstituut is het hier volledig mee eens. Het is volledig in lijn met het doel van de lijst met Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire testen om aan te geven welke patiënt op welk moment in aanmerking komt voor bepaalde moleculaire diagnostiek. Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de suggestie van ZN. Sterker nog, in het raamwerk voor toetsing wordt opgenomen dat aan de hand van de klinisch relevante biomarkers bepaald wordt wanneer een smalle test volstaat en wanneer een brede test is aangewezen.*

In het huidige advies mist ZN de duiding (verzekerde zorg of research) van nieuwe moleculaire testen en biomarkers en hoe hierop wordt toegezien.

*In raamwerk zal helder worden uitgewerkt hoe en wanneer evidence-accumulatie nodig is om tot verzekerde zorg te komen. Wij zullen dit verhelderen in het rapport.*

Om meer transparantie te krijgen (met het oog op kwaliteit van zorg en inzicht in welke test waar wordt uitgevoerd) in de declaraties van moleculaire testen, geeft ZN aan dat mogelijk specifieke registratiecodes voor de door de cieBODx geautoriseerde testen kunnen helpen.

*Zorginstituut Nederland pleit eveneens voor transparantie en inzicht in welke ziekenhuizen aangewezen zijn voor het uitvoeren van welke complexe moleculaire testen. Hierdoor zullen zorgverzekeraars in de gelegenheid worden gesteld om hun rol op zich te nemen. We zullen ons advies hierover aanscherpen, in het bijzonder voor nadere uitwerking in tranche 2.*

## Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

ZN verzoekt om in het advies meer aandacht te schenken aan het belang van de hoeveelheid en kwaliteit van het tumormateriaal.

*Het ontbreken van voldoende adequaat tumormateriaal is een van de belangrijkste redenen dat diagnostiek niet gedaan kan worden. Het is een goede aanscherping dat aan dit punt aandacht wordt besteed in het advies. Ook hebben wij in het advies opgenomen dat het van groot belang is dat initiatieven die de waarde van een ander type tumormateriaal (bijvoorbeeld circulerend tumor-DNA) onderzoeken volledig ondersteund worden en een plaats krijgen in het raamwerk.*

ZN geeft aan dat nader onderzoek gewenst is naar de wijze waarop de kosten van moleculaire diagnostiek nu in de afspraken met de zorgverzekeraars en de budgetten van zorginstellingen terecht komen, met name in die gevallen waarbij sprake is ODV.

*De suggestie van ZN om nader onderzoek te doen naar de huidige gang van zaken rond de afspraken tussen zorgverzekeraars en zorginstellingen over de kosten van moleculaire diagnostiek, zal worden meegenomen in de verkenning van mogelijke wijzigingen in de bekostiging in tranche 2.*

Wat betreft aparte bekostiging van moleculaire diagnostiek wijst ZN op twee dingen: (1) dit kan alleen als dit budgetneutraal gebeurt vanwege de HLA afspraken, (2) kans op dubbele bekostiging (aparte bekostiging én bekostiging vanuit de dbc), dit vraagt om schoning van dbc's.

*ZN noemt hier een belangrijk risico (dubbele bekostiging) dat bij afzonderlijke prestaties voor complexe diagnostiek zou kunnen ontstaan en voorkomen moet worden. Wij zullen ons advies hierop aanscherpen, in het bijzonder voor de uitwerking in tranche 2.*

ZN wijst op ongelijkheid tussen pathologie laboratoria met en zonder Wbmv vergunning die nodig is voor het bepalen van kiembaanmutaties.

*ZN brengt hier een belangrijk aandachtspunt naar voren. In ons advies hebben wij opgenomen dat bij de uitwerking van de bekostiging in tranche 2, ook moet worden onderzocht of voor specifieke indicatiegebieden maatwerkoplossingen mogelijk zijn.*

ZN vraagt om meer duidelijk betreffende een risk-sharing financieringsmodel voor de structurele financiering van registers en hoe dit aansluit op de prestatiebekostiging in de medisch-specialistische zorg (MSZ). Vanuit ZN wordt verbinding met de huidige financiering van de NKR benoemd.

*In het rapport wordt beschreven dat wij andere financieringsmodellen zullen verkennen in tranche 2. Zorginstituut Nederland bouwt nadrukkelijk voort op al bestaande initiatieven. Denk bijvoorbeeld aan de ervaringen uit de DRUP-studie waarin het delen van risico's en kosten als pilot wordt onderzocht. In tranche 2 zullen wij ook nagaan of aansluiting op de (toekomstige) financiering van registers van dure geneesmiddelen mogelijk is.*

ZN wijst op de noodzaak van een goede afstemming tussen de cieBODx en de Lijst Minimaal Klinisch Noodzakelijke Moleculaire Testen Nederland ten behoeve van een helder en compleet raamwerk.

*Dit is volledig in lijn met ons advies over het raamwerk.*

ZN vraagt om een aanscherping in het advies met betrekking tot (de mogelijkheid tot en randvoorwaarden voor) centralisatie en de verschillende belangen die meespelen.

*Concentratie van complexe diagnostiek is onvermijdelijk, dit staat ook duidelijk in ons rapport. Concentratie binnen de pathologie vindt momenteel al plaats als antwoord op de toenemende en steeds complexer wordende vraag vanuit diverse specialismen aan de pathologie. Denk hierbij bijvoorbeeld aan onder andere de uropathologie, leverpathologie, neuropathologie, maar ook de COVID met de toegenomen vraag naar gespecialiseerde obstructiepathologie. Moleculaire diagnostiek is een onderdeel van deze bredere beweging naar meer concentratie die al in gang is ingezet. Dit vraagt om een goed overwogen (her)organisatie van mens (capaciteit) en middelen. Het Zorginstituut vindt belangrijk dat de beroepsgroep zelf tot de gewenste (her)organisatie komt. Uiteraard zal in tranche 2 erop worden toegezien dat concentratie van moleculaire diagnostiek zal plaatsvinden binnen daarvoor gepaste kaders (waaronder kwaliteitscriteria). Zorginstituut Nederland wil ervoor pleiten dat cieBODx zich vooral concentreert op het beantwoorden van vragen omtrent de waarde en plaatsbepaling van (nieuwe) predictieve tests (effectiviteitsvraag), en niet op organisatorische vraagstukken. De NVVP en de cieBODx werken de afbakening van taken en verantwoordelijkheden nader uit (tranche 2).*

Duidelijkheid in verantwoordelijkheden van de NVVP en cieBODx verdient de aandacht, waarbij ZN ook attendeert op de mogelijke rol van de cieBODx in het opstellen van (kwaliteits-) criteria (overeenkomsten met het SONCOS normeringsrapport/de transparantie kalender) waaraan centra waarbij diagnostische testen uitgevoerd worden moeten voldoen.

*In tranche 2 zal de afbakening van taken en verantwoordelijkheden tussen de NVVP en de cieBODx nader uitgewerkt worden. Het Zorginstituut zal erop toezien dat cieBODx zich vooral concentreert op het beantwoorden van vragen omtrent waarde en plaatsbepaling van (nieuwe) predictieve tests (effectiviteitsvraag) en niet op organisatorische vraagstukken. Concentratie van pathologie diagnostiek 'breed'/in het algemeen vindt momenteel al plaats als antwoord op de toenemende en steeds complexer wordende vraag van pathologie diagnostiek binnen een heel scala van diverse zorgdomeinen (denk bijvoorbeeld aan dermatopathologie, maar ook aan diagnostiek die plaatsvindt in het kader van de COVID pandemie). Dit vraagt om een goed overwogen (her)organisatie van mens (capaciteit) en middelen. Moleculaire diagnostiek is een onderdeel van deze bredere beweging die al in gang is gezet. Uiteraard zal er in tranche 2 op worden toegezien dat concentratie van moleculaire diagnostiek zal plaatsvinden aan de hand van kwaliteitscriteria, opgesteld door de beroepsgroep en die aansluiten op de meer generiek geformuleerde kwaliteitsnormen van bijvoorbeeld de SONCOS.*

ZN juicht de koppeling van de inzet, kosten en uitkomsten van moleculair diagnostische testen (behandeladvies) aan de inzet (inclusief de behandellijn), de behandel-effecten en bijwerkingen (en kosten hiervan) van doelgerichte therapieën die hieruit voortvloeien zeer toe. Deze nieuwe inzichten kunnen bijdragen aan een verbetering van duiding en pakketbeheer.

*Dank voor uw reactie.*

## Bijlage 7 Reacties overige partijen

(met daaronder de reactie van Zorginstituut Nederland in cursief)

### Inspire2Live

Inspire2Live geeft aan dat de brede complexe testen hebben laten zien dat het voldoet aan stand van de wetenschap en praktijk.

Voor hoe het Zorginstituut omgaat met het begrip stand van de wetenschap en praktijk verwijzen wij u naar bijlage 3.

Inspire2Live geeft aan verrast te zijn met een tweede tranche van het onderzoek.

*In dit advies bespreken wij een plan van aanpak om tot een duurzaam uniform systeem te komen. Het Zorginstituut legt in het advies uit waarom er verdere uitwerking nodig is in vorm van tranche 2.*

Inspire2Live geeft aan dat er voor patiënten met de hoogste “unmet medical needs” nu een oplossing nodig is.

*In het rapport benoemt het Zorginstituut specifiek de PTO-patiënt. Daarnaast zullen wij voor patiënten met de hoogste “unmet medical needs” voortborduren op bestaande initiatieven die reeds zijn ingezet voor deze groep patiënten.*

Inspire2Live geeft aan dat er een financiële prikkel aanwezig is door de keuze van de test af te laten hangen van zo laag mogelijke kosten.

*Dit onderwerp wordt integraal opgepakt om juist ervoor te zorgen dat de bekostiging goed geregeld wordt en perverse financiële prikkels te voorkomen.*

Er worden een aantal patiëntengroepen genoemd door Inspire2Live voor wie het noodzakelijk is dat met onmiddellijke toegang toegang verleend wordt tot WGS.

*Sinds 2021 is het mogelijk om een facultatieve prestatie aan te vragen bij de NZa. Ten tijde van het opstellen van dit advies is door partijen een aanvraag ingediend voor PTO. Het Zorginstituut pleit voor kaders bij het honoreren van deze aanvraag om een uniforme toegang te waarborgen waarbij gegevens worden verzameld om te evalueren en beoordelen of een dergelijk initiatief de zorg verbetert.*

### Hartwig Medical Foundation (HMF)

HMF onderstreept dat er nog steeds praktijkvariatie bestaat in de inzet van diagnostische tests in de oncologie maar ook variatie in de doellooptijden van de implementatie van de testen.

*Het Zorginstituut is middels gesprekken met betrokkenen hiervan op de hoogte en onderstreept ook de urgentie voor een uniforme toegang met betrekking tot diagnostische testen en daaropvolgend de behandeling. Daarnaast zal het raamwerk en cieBODx een oplossing kunnen zijn voor de implementatie van de testen. Een goed netwerk tussen de behandelaren en pathologen is hierin cruciaal en hebben wij tevens benoemd in het rapport.*

HMF geeft als cruciaal knelpunt ook het HLA en de 0 procent budgetgroei.

*Het Zorginstituut dankt HMF voor dit punt en heeft dit knelpunt benoemd in haar advies.*

HMF benoemt specifiek een aparte betaaltitel voor WGS.

*Het Zorginstituut benoemt in haar rapport de complexe diagnostische testen. WGS is hier onderdeel van en wij adviseren de minister om een adequate en doelmatige bekostigingsstructuur verder uit te werken aan de hand van de door partijen aangedragen oplossingen, waaronder een apart te declareren prestatie voor complexe diagnostiek.*

HMF geeft de zorg aan dat de oprichting van cieBODx nog lang kan duren.

*De betrokken partijen bij de cieBODx zijn zich bewust van de urgentie en de ontwikkelingen zijn in een vergevorderd stadium. Het Zorginstituut zal erop toezien dat het proces efficiënt en effectief wordt ingericht zodat er geen onnodig tijd verloren gaat.*

Zorginstituut Nederland adviseert de minister om een adequate en doelmatige bekostigingsstructuur verder uit te werken aan de hand van aangedragen oplossingen. Dit advies lost niets op en schuift de hete aardappel opnieuw door.

*In het rapport heeft het Zorginstituut een plan van aanpak opgenomen en tijdens het opstellen van het advies zijn al besprekingen met de betrokken partijen gevoerd om de vaart erin te houden. De hete aardappel wordt niet doorgeschoven noch uitgesteld.*

### KWF Kankerbestrijding

KWF geeft aan dat moleculaire diagnostiek ook kan dienen voor het voorspellen van de slagingskansen van systemische therapie.

*Het Zorginstituut is het hier mee eens en heeft dit verwerkt in haar advies.*

KWF geeft aan dat er in het raamwerk ruimte moet zijn voor een snelle doorstroom van veelbelovende nieuwe toepassingen van moleculaire diagnostiek.

*Dit is het doel van het raamwerk, daarbij is het wel van belang dat er genoeg wetenschappelijk bewijs moet zijn voor een doorstroom.*

## Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

### Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)

De VIG pleit voor een uniforme betaaltitel voor brede testen, maar vraagt ook om een evaluatie om te bepalen of dit haalbaar is.

*Zorginstituut Nederland bedankt VIG voor deze reactie die in lijn is met ons advies.*

De VIG geeft aan dat de kwaliteit van de test en van de data-analyse belangrijke voorwaarden zijn voor bekostiging.

*Belangrijke pijler in ons advies is het raamwerk waarin sprake is van een doordachte datainfrastructuur; beginnend bij registratie aan de bron, zal de kennis over innovatieve diagnostiek en innovatieve doelgerichte therapie sneller en zorgvuldig worden opgebouwd (kennis-accumulatie) en gedeeld zodat innovatieve therapieën sneller op een veilige manier kunnen worden ingezet. Dit vormt de basis voor de bekostigingsvorm.*

Laboratoria moeten zich snel laten informeren over de IVDR.

*Wij zullen de urgentie hiervan opnemen in het rapport. Veel partijen zijn hier al mee bezig. Tevens is het Zorginstituut van mening dat er ook een verantwoordelijk ligt bij de laboratoria zelf.*

De VIG pleit voor heldere criteria voor centralisatie.

*Het Zorginstituut heeft dit reeds opgenomen in het advies.*

De VIG pleit voor het opzetten en bekostigen van een infrastructuur voor dataverzameling en -uitwisseling.

*Het Zorginstituut dankt de VIG voor deze aanvulling en zal dit verwerken in het rapport.*

De VIG pleit voor een "moleculaire diagnostiek wijzer" door de betrokken partijen en geeft de urgentie aan van educatie van zorgpartijen.

*Kennis delen en educatie is belangrijk voor de implementatie. Dit ondersteunt het Zorginstituut. Hierbij ligt ook een belangrijke taak weggelegd voor de zorgpartijen zelf.*

De VIG vindt het erg belangrijk dat de richtlijnen binnen de oncologie dynamischer worden en snel worden geüpdate bij nieuwe ontwikkelingen. De plaats van moleculaire diagnostiek moet zeker worden vastgelegd binnen de richtlijnen.

*Het Zorginstituut is het eens dat richtlijnen sneller geüpdate moet worden en dankt de VIG voor haar reactie.*

De VIG pleit voor meer ambitie waaronder het verleggen van de scope van de Horizonscan geneesmiddelen naar minimaal vijf jaar. De VIG benoemt een aantal voordelen wat het verleggen van de scope kan opleveren.

*Het Zorginstituut bedankt de VIG voor dit pleidooi. Echter, het Zorginstituut is van mening dat de voordelen die de VIG benoemt ook meer te realiseren is door andere mogelijkheden dan het verleggen van de scope van de Horizonscan.*

De VIG pleit voor een uitgebreide test voor elke patiënt met uitgezaaide kanker.

*Het Zorginstituut beschrijft in het advies de lijst van Minimaal Klinische Noodzakelijke Moleculaire testen. De lijst is een initiatief van de beroepsgroep van medisch-oncologen. Deze lijst zal de beroepsgroep van medisch-oncologen helpen om bij iedere patiënt die in voldoende fysieke conditie is systemische behandeling te overwegen. Voorts is het van belang dat de aangewezen diagnostiek aangevraagd wordt op het juiste moment in het ziektebeleg.*

### DiagNed

DiagNed geeft aan dat moleculaire diagnostiek een belangrijke rol kan vervullen bij de monitoring van een patiënt.

*Monitoren van een patiënt wordt doorgaans uitgevoerd middels beeldvorming en bloedonderzoek. Of het klinisch nut heeft om moleculaire diagnostiek hiervoor in te zetten moet nog bewezen worden. Dergelijke ontwikkelingen zal het Zorginstituut nauwlettend volgen.*

DiagNed geeft aan dat er ook andere technieken bestaan waar het Zorginstituut rekening mee moet houden.

*Het gaat in het advies over complexe moleculaire diagnostische testen. Het is wel belangrijk om methoden die nog research zijn apart te onderscheiden. In het advies geven wij de scope aan waarover wij adviseren.*

DiagNed pleit voor een uitgebreide test voor elke patiënt met uitgezaaide kanker. Dit voorkomt ook onder- en overbehandeling.

*Het Zorginstituut beschrijft in het advies de lijst van Minimaal Klinische Noodzakelijke Moleculaire testen. De lijst is een initiatief van de beroepsgroep van medisch-oncologen. Deze lijst zal de beroepsgroep van medisch-oncologen helpen om bij iedere patiënt die in voldoende fysieke conditie is systemische behandeling te overwegen. Voorts is het van belang dat de aangewezen diagnostiek aangevraagd wordt op het juiste moment in het ziektebeleg.*

DiagNed geeft de noodzaak aan van een governance structuur van cieBODx.

*Bij de oprichting van de cieBODx is tevens opdracht gegeven voor het inrichten van de governance.*



## Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

DiagNed pleit voor een aparte prestatie voor complexe voorspellende testen. DiagNed ziet minder in directe afspraken tussen zorgverzekeraars en een beperkt aantal aangewezen zorgaanbieders, omdat dit kan leiden tot regionale verschillen in toegang.

Het Zorginstituut pleit voor een uniforme toegang. Gelijke toegang is en blijft een voorwaarde. Bij de uitwerking van de bekostiging in tranche 2 zullen wij hierop toezien.

DiagNed pleit ook voor aandacht aan andere indicaties zoals Alzheimer.

In eerste instantie is de scope oncologie. Dit is ook het verzoek van de minister. Wij zullen uiteraard wel rekening houden met indicatiegebieden waarvoor hetzelfde geldt.

### HollandBio

HollandBio is van mening dat de scope van het conceptadvies te beperkt is, en het daaruit voortvloeiende plan van aanpak niet ambitieus genoeg.

Het Zorginstituut dankt u voor deze kritische reactie.

HollandBio pleit voor het opnemen van tijdslijnen die aangeven wanneer nieuwe testen en technologieën geïmplementeerd kunnen worden en hun effectiviteit kunnen aantonen in de praktijk.

Wij pleiten voor een duurzaam systeem. Hiervoor dient eerst een ferme basis gevormd te worden. Dit kost tijd en vraagt om zorgvuldigheid. Wij zijn ons bewust van de noodzaak en zullen hierdoor ook geen tijd willen verliezen.

HollandBio wil weten hoe de implementatie van de IVDR zal verlopen.

Het Zorginstituut is van mening dat deze verantwoordelijkheid ligt bij de notified bodies en de betrokken instanties en niet primair bij het Zorginstituut.

### COIN-consortium

Het COIN-consortium geeft aan dat er onderbehandeling is doordat de diagnostiek achter blijft. Hierbij moet ook gekeken worden naar veelbelovende klinische studies zoals DRUP / DRUG access/ BOB.

Belangrijke pijler in ons advies is het raamwerk waarin sprake is van een doordachte datainfrastructuur waarbij partijen met duidelijke taken en verantwoordelijkheden zijn toegerust. Ook klinische studies zullen een plaats krijgen in het raamwerk. Beginnend bij registratie aan de bron, zal de kennis over innovatieve diagnostiek en innovatieve doelgerichte therapie sneller en zorgvuldig worden opgebouwd (kennis-accumulatie) en gedeeld zodat innovatieve therapieën sneller op een veilige manier kunnen worden ingezet.

Het COIN-consortium geeft aan dat moet worden gedacht aan een kwaliteitsnormering zoals SONCOS normering voor centralisatie

Het Zorginstituut heeft dit verwerkt in het advies.

Het COIN-consortium vraagt aandacht voor liquid biopsies.

Het Zorginstituut blijft graag op de hoogte van de ontwikkelingen rondom ctDNA.

Het COIN-consortium streeft naar een gestandaardiseerde multidisciplinaire klinische validatie en implementatie procedure voor biomarkers.

Het Zorginstituut juicht dit initiatief toe. In het bijzonder zijn wij geïnteresseerd in één van de doelen die COIN nastreeft in het harmoniseren van procedures voor het borgen van de kwaliteit van pre-analytische variabelen (zoals de juiste opslag en transport van tumormateriaal/ bloedbuisjes en het rest DNA/RNA) en optimaler gebruik van beschikbaar weefsel (tissuemanagement). Dit is van essentieel belang om uiteindelijk de informatie van alle diagnostische bevindingen uit verschillende centra verricht op het zelfde weefselmateriaal in hetzelfde pathologie-verslag (PALGA) te rapporteren. Wij vragen in ons advies aan de minister dit initiatief te omarmen.

Het COIN-consortium pleit voor een financieringsstructuur om het innovatiegat tussen onderzoek en praktijk te overbruggen. Als oplossingsrichting stelt het COIN-consortium een voorwaardelijke financiering voor.

Het Zorginstituut pleit voor de inrichting van een duurzaam systeem met snelle doorgang. Hierdoor zal de innovatiekloof kleiner worden.

### ELSI Servicedesk en Lygature

ELSI Servicedesk en Lygature geven vooral aanscherpingen.

Het Zorginstituut bedankt deze organisaties voor hun aanscherpingen en zal deze verwerken in het advies.



## Referenties

- 1 IKNL rapport *Uitgezaaide kanker in beeld* Integraal Kankercentrum Nederland, Utrecht 2020, geraadpleegd op 24-02-2021 via: [Rapport 'Uitgezaaide kanker in beeld' \(iknl.nl\)](#)
- 2 ZonMw. Project ctDNA on the way to implementation in the Netherlands (COIN). Projectnummer 848101011. Geraadpleegd op 13-02-2021 via <https://tinyurl.com/4shk7n69>
- 3 The Drug Rediscovery protocol (DRUP): Vermelding in trialregister: Register CCMO: [NL54757.031.16](#), Trialregister Engels: [NCT02925234](#)
- 4 van der Velden DL, Hoes LR, van der Wijngaart H. et al. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature* 574, 127–131 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1600-x>
- 5 van Herpen CML, Grünberg K, Evers P, et al. Nieuwe Tumortype-agnostische behandeling voor patiënten met NTRK-genfusie. *Ned Tijdschr Oncol* 2020;17:275-80
- 6 Consensus diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren. Woerden, the Netherlands, February 14, 2020; ISBN: 978-94-91526-11-4.
- 7 Project PATH Radboudumc. Geraadpleegd op 03-02-2021 via <https://www.netwerk-path.nl/index.php>
- 8 Weren RDA, Mensenkamp AR, Simons M, et al. Novel BRCA1 and BRCA2 Tumor Test as Basis for Treatment Decisions and Referral for Genetic Counselling of Patients with Ovarian Carcinomas, *Human Mutation*, Vol. 38, No. 2, 226–235, 2017, DOI: 10.1002/humu.23137
- 9 Schrotten-Loef C, Verhoeven RHA, de Hingh IHJT, van de Wouw AJ, van Laarhoven HWM, Lemmens VEPP: 'Unknown primary carcinoma in the Netherlands: decrease in incidence and survival times remain poor between 2000 and 2012.' *Eur J Cancer*. 2018 Jul 19;101:77-86.
- 10 IKNL rapport *Primaire Tumor Onbekend* Integraal Kankercentrum Nederland, Utrecht 2020, geraadpleegd op 19-02-2021 via: [rapport over Primaire Tumor Onbekend \(iknl.nl\)](#)
- 11 KPMG rapport *Versnellen van implementatie van biomarker diagnostiek* KPMG Advisory, Amstelveen 2020, geraadpleegd 10-01-2021 via: [Versnellen van implementatie van biomarker... Download PDF \(976.4 KB\) \(assets.kpmg\)](#)
- 12 Kuijpers CCHJ, van den Heuvel MM, Overbeek LIH, et al, Landelijke variatie in moleculaire diagnostiek bij gemetastaseerde longkanker. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2018;162:D1607
- 13 Keikes L, Van Oijen MGH, Lemmens VEPP, et al. Evaluation of guideline adherence in colorectal cancer treatment in The Netherlands: a survey among medical oncologists by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(1):58-64.
- 14 Keikes L, Koopman M, Stuijver MM, et al. Practice variation on hospital level in the systemic treatment of metastatic colorectal cancer in The Netherlands: a population-based study. *Acta Oncol* 2020;59(4):395-403.
- 15 Keikes L, Van Oijen MGH, Lemmens VEPP, et al. Evaluation of guideline adherence in colorectal cancer treatment in The Netherlands: a survey among medical oncologists by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(1):58-64.
- 16 IKNL Rapport *Uitgezaaide kanker in beeld* Integraal Kankercentrum Nederland, Utrecht 2020, te raadplegen via: [uitgezaaide-kanker-in-beeld-rapport.pdf \(iknl.nl\)](#)
- 17 Medicijnen van de toekomst dichtbij? Oncologieupdate, 2019. Interview met Katrien Grünberg
- 18 Zorginstituut Nederland *Rapport Beoordeling Stand van Wetenschap en Praktijk*, Zorginstituut Nederland, Diemen 2015, te raadplegen via: [Download 'Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk' PDF document | 74 pagina's | 1,8 MB Rapport | 15-01-2015 \(zorginstituutnederland.nl\)](#)
- 19 Zorginstituut Nederland rapport *Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk)*, Zorginstituut Nederland, Diemen 2011, te raadplegen via: [Download 'Medische tests \(beoordeling stand van de wetenschap en praktijk\)' PDF document | 112 pagina's | 1,2 MB Standpunt | 20-01-2011 \(zorginstituutnederland.nl\)](#)
- 20 Hoofdlijnenakkoord, te raadplegen via: [Kamerbrief over aanbidding Bestuurlijk akkoord \(Hoofdlijnenakkoord\) medisch-specialistische zorg 2019-2022 | Kamerstuk | Rijksoverheid.nl](#)
- 21 Citrienfonds, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra in samenwerking met ZonMw, geraadpleegd op 13-01-2021 via: (<https://www.citrienfonds.nl/regionale-oncologienetwerken/>)

- 22 Normendocument Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie – Commissie Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie (CMDP) – Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVV), Vastgesteld in bestuur 4-11-2014.
- 23 Rapport *Soncos Multidisciplinaire Normering oncologische zorg in Nederland – Normeringsrapport 2019*. Geraadpleegd op 05-01-2021 via: [SONCOS normeringsrapport – versie 8 \(2020\)](#)
- 24 Koopman B, van der Wekken AJ, ter Elst A et al, Relevance and Effectiveness of Molecular Tumor Board Recommendations for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer With Rare or Complex Mutational Profiles, *JCO Precis Oncol* 4:393-4
- 25 Richtlijndatabase Federatie Medisch Specialisten, Landelijke richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom, 2020, geraadpleegd op 10-02-2021 via: [Moleculaire tumor board NSCLC - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)
- 26 Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU (Text with EEA relevance. Current consolidated version: 05/05/2017, ELI: [EUR-Lex - 32017R0746 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#)
- 27 Geraadpleegd op 24-02-2021 via: [IVDR-verordeningen \(europa.eu\)](#)
- 28 Geraadpleegd op 24-02-2021 via: [EUDAMED: European Databank on Medical Devices | Publicatie | Rijksoverheid.nl](#)
- 29 Nederlandse Vereniging voor Pathologie, beleidsdocument Nieuwe verrichtingcodes voor de moleculaire diagnostiek in de pathologie, conceptversie 2, 2020 (definitieve versie gaat in per 01-01-2021)
- 30 Weda M, Jansen ME, Vonk RAA, Personalised medicine Implementatie in de praktijk en data-infrastructuur RIVM Briefrapport 2017-0006 Weda M, Jansen ME, Vonk RAA
- 31 The Common Wealth Fund, geraadpleegd op 03-02-2021 via: [Mirror, Mirror: Comparing Health Systems Across Countries | Commonwealth Fund](#)
- 32 Zorginstituut Nederland *Rapport Beoordeling Stand van Wetenschap en Praktijk: Technische variant*, Diemen 2019
- 33 Zorginstituut Nederland *Rapport Pakketbeheer weesgeneesmiddelen*, Diemen 2015
- 34 Zorginstituut Nederland, programma Regie op Registers, Diemen 2019, geraadpleegd 24-02-2021 via: [Download 'Uitvoeringstoets Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen' PDF document | 31 pagina's | 334 kB Rapport | 01-04-2019 \(rijksoverheid.nl\)](#)
- 35 Richtlijndatabase Federatie Medisch Specialisten, Landelijke richtlijn Primaire Tumor Onbekend, 24-06-2012, geraadpleegd op 10-02-2021 via [Primaire tumor onbekend - Startpagina - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)
- 36 ZonMw. FAIR genomes: a national guideline to promote optimal (re)use of NGS data in research and healthcare. Projectnummer 846003201. Geraadpleegd op 29-02-2021 via: [FAIR genomes: a national guideline to promote optimal \(re\)use of NGS data in research and healthcare - ZonMw](#)
- 37 Subsidieregeling Beelbelovende Zorg (VEZO) van Zorginstituut Nederland en ZonMw, geraadpleegd op 24-02-2021 via: [Subsidieregeling veelbelovende zorg: springplank naar het basispakket | Nieuwsbericht | Zorginstituut Nederland](#)
- 38 Geraadpleegd op 01-03-2021 via: [Algemene verordening gegevensbescherming \(AVG\) | Autoriteit Persoonsgegevens](#)
- 39 Te raadplegen via: [Eerste Kamer der Staten-Generaal - Cliëntenrechten bij elektronische verwerking van gegevens \(33.509\)](#)
- 40 Te raadplegen via: [Horizonscan geneesmiddelen](#)

# Colofon

## **Dit is een uitgave van**

Zorginstituut Nederland  
Postbus 320  
1110 AH Diemen

## **Projectleiders**

Mevr. dr. Y. Kusumanto  
Mevr. dr. T.H.L. Tran

## **Auteurs**

Mevr. drs. M.C. Hagen  
Mevr. dr. Y. Kusumanto  
Mevr. dr. T.C. Timmer  
Mevr. dr. T.H.L. Tran  
Mevr. dr. I.M. Verstijnen

## **Met medewerking van**

Mevr. L. Koenraad-Janssen  
Mevr. dr. L. Timmers

## **Contact**

MoleculaireDiagnostiek@zinl.nl  
YKusumanto@zinl.nl  
LTran@zinl.nl