

Eindrapport tipping point onderzoek – deel 2

Uitgevoerd door Nederland Kanker Instituut

Opgeleverd op 11 oktober 2023

In opdracht van Zorginstituut Nederland

In het kader van het uitvoeringstraject moleculaire diagnostiek

Algemene disclaimer

Het Zorginstituut heeft in het kader van het uitvoeringstraject moleculaire diagnostiek¹ zelf het tipping-point onderzoek uitgezet en aanbesteed. De uitvoering van dit onderzoek is gegund aan Cochrane Nederland (deel 1) en een consortium onder leiding van het Nederlands Kanker Instituut (NKI) (deel 2). Het doel was om meer zicht te krijgen op de werkwijze waarmee (nieuwe) moleculaire diagnostiek moet worden beoordeeld binnen de bestaande wettelijke kaders van de Stand van de Wetenschap en Praktijk (SWP). Cochrane Nederland heeft voor twee onderwerpen systematische reviews uitgevoerd om inzicht te krijgen in de manier waarop de effectiviteit en plaatsbepaling van (nieuwe) moleculaire diagnostiek beoordeeld moet worden op basis van het klinisch nut (deel 1). Het NKI heeft op basis van wetenschappelijke literatuur en input van experts gekeken naar andere determinanten die relevant zijn in het kader van deze beoordeling (deel 2). Het Zorginstituut heeft beide onderzoeken begeleid en heeft op belangrijke momenten input opgehaald bij experts (bijvoorbeeld bij de afstemming van de onderzoeksvragen voor de systematische reviews). In het periodieke overleg voor deelproject 1 zijn betrokken partijen op hoofdlijnen geïnformeerd over de voortgang en deelresultaten. Dit periodiek overleg heeft het Zorginstituut elke 6 weken georganiseerd in het kader van het uitvoeringstraject moleculaire diagnostiek. Cochrane Nederland heeft de eindrapportage opgeleverd op 11 augustus 2023 en het NKI op 11 oktober 2023. Het Zorginstituut heeft deze eindrapportages niet geconsulteerd, het zijn geen besluitvormende stukken. De onderzoeken zijn uitgezet ter ondersteuning en versterking van de reguliere taken en werkzaamheden van het Zorginstituut. De eindrapportages zijn producten van de onderzoeksgroepen. De resultaten zijn met uiterste zorgvuldigheid opgeschreven op basis van actuele kennis en ontwikkelingen. Er kunnen geen rechten ontleend worden aan deze eindrapporten.

¹ Zorginstituut Nederland. Uitvoeringstraject moleculaire diagnostiek, looptijd sept 2021 tot oktober 2023.

Eindrapportage Tipping point moleculaire diagnostiek Zorginstituut Nederland

Lucas van Schaik, Wim van Harten, Manuela Joore, Valesca Retèl

Synopsis

Het onderzoeksdoel van dit project was de identificatie van determinanten die naast klinisch nut en kosten kunnen worden meegewogen bij de bepaling van het Tipping Point voor het gebruik van brede moleculaire testmethodes in de oncologie. Het kantelpunt waarbij het beter is om met een brede moleculaire test te beginnen wordt het "Tipping Point" genoemd. Het Tipping Point zal per tumortype verschillen, kan vanuit verschillende perspectieven worden bepaald en kan vanuit ieder perspectief anders liggen. Het onderzoek is uitgevoerd met de volgende deelvragen: 1) Identificatie van determinanten naast klinisch nut en kosten; 2) Ordeningen van- en argumentatie achter de geïdentificeerde determinanten; 3) Bepaling van een gecombineerd en gewogen Tipping point met klinisch nut, kosteneffectiviteit en de geïdentificeerde aanvullende determinanten.

De identificatie van andere determinanten naast klinisch nut en kosteneffectiviteit is onderzocht d.m.v. twee systematische literatuur reviews en twee feedback rondes met experts voor controle op volledigheid en het samenstellen van definities van de determinanten. Uit de eerste literatuur review zijn vijf aanvullende determinanten geïdentificeerd; "haalbaarheid", "testtraject patiënt/arts", "implicaties van diagnostisch resultaat", "organisatie van laboratoria", "wetenschappelijke spillover". In de tweede review is in meer detail gezocht naar empirisch bewijs m.b.t uitkomsten van deze vijf determinanten. Hierbij werden alleen studies gevonden met betrekking tot het "testtraject" en de "implicaties van het diagnostische resultaat". Deze studies variëren sterk met betrekking tot de gebruikte methoden en de gevonden uitkomsten.

De ordening van en argumentatie achter de geïdentificeerde determinanten heeft plaatsgevonden d.m.v. interviews met in totaal 18 stakeholders; 6 medisch oncologen, 7 laboratorium specialisten, 3 beleidsmakers en 2 patiëntvertegenwoordigers. De determinant "implicaties van het diagnostisch resultaat" werd het belangrijkste gevonden in de beslissing om al dan niet breed te testen. Een gecentraliseerde aanpak voor breed testen had de meeste voorkeur onder academische respondenten, terwijl niet-academische respondenten een regionale opzet met lokale sequencing apparatuur belangrijk vonden om de kennis op niveau te houden.

In deze situatie van hoge complexiteit, veel onzekerheid rond relevante uitkomsten, en ambiguïteit met betrekking tot voorkeuren en belangen is een instrument om het besluitvormingsproces te ondersteunen welkom. Met dit doel is een tool ontwikkeld dat uit drie onderdelen bestaat, overeenkomstig met de verschillende fasen in de beslissing: 1) Scoping: Een conceptueel kader waarmee besluitvormers een gewicht kunnen toekennen op basis van alle zeven determinanten, rekening houdend met de input van belanghebbenden op elke individuele determinant. 2) Beoordeling: Synthese van alle verzamelde gegevens; 3) Beoordeling: Interactief dashboard om de resultaten te communiceren en de beoordeling te vergemakkelijken. De beslissingsondersteunende tool is bedoeld om systematische, uitgebreide en transparante beslissingen mogelijk te maken die kunnen worden afgestemd op de behoeften en voorkeuren van de beslisser. Het is tumor-agnostisch opgezet, dus kan gebruikt worden voor alle typen tumoren waar vraag naar is. Het instrument zal m.b.t. tot de 5 nieuw ontwikkelde determinanten zijn waarde moeten bewijzen in de praktijk, daarvoor zal het consortium buiten de scope van dit aanbestedingstraject nog onderzoek doen om de toepassing van de ontwikkelde survey op verschillende indicaties te toetsen.

Inleiding

In het landschap van precisie-oncologie en moleculaire diagnostiek zijn veel indrukwekkende ontwikkelingen. In Nederland bestaat er nog veel variatie in het gebruik en toepassen van moleculaire diagnostiek, wat tot ongelijkheid van zorg kan leiden. De variatie kan bestaan uit het type test dat uitgevoerd wordt (bijvoorbeeld een doelgericht panel met een beperkt aantal genen vs. whole genome sequencing (WGS)), maar ook de timing en de volgorde waarin testen worden ingezet. Hierdoor kan ongelijke toegang tot behandeling met doelgerichte therapieën en andere precisiebehandelingen ontstaan.

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland gevraagd om advies te geven over de plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk. Het verzoek is ook om hierbij de regierol te nemen. Ter beantwoording van de adviesaanvraag wil het Zorginstituut een duurzaam ingericht raamwerk opstellen, fungerend als lerend systeem, waarin de effectiviteit en plaatsbepaling van nieuwe testen en de toegankelijkheid en implementatie in de praktijk integraal en in samenhang wordt vormgegeven met de organisatie en bekostiging van diagnostiek.

Het doel van dit (deel)project is te onderzoeken wat de overwegingen zijn bij de bepaling of een brede testmethode (c.q. panels bestaande uit 200 genen of meer) meerwaarde heeft en minstens kostenneutraal is t.o.v. een smalle (of doelgerichte) testmethode (c.q. panels bestaande uit minder dan 200 genen). Het kantelpunt waarbij het beter is om met een brede moleculaire test te beginnen wordt het "Tipping Point" genoemd. Het Tipping Point zal per tumortype verschillen en kan vanuit verschillende perspectieven worden bepaald. Het doel van dit onderzoek is echter niet om per tumortype het tipping point te bepalen. Met andere woorden, het Zorginstituut zal geen beoordeling van individuele tests per tumortype doen. Van belang is om de meest relevante determinanten naast klinisch nut en kosten te identificeren om vervolgens mee te kunnen nemen in het bepalen van het Tipping Point per indicatiegebied. De verkregen inzichten zullen bijdragen aan een duurzame systematiek voor de bepaling van de effectiviteit en plaatsbepaling van (nieuwe) moleculaire diagnostiek en voor het ontwikkelen en toepassen van een toekomstbestendig, cyclisch pakketbeheer.

Onderzoeksdoel: Identificatie van determinanten die naast klinisch nut en kosten kunnen worden meegewogen bij de bepaling van het Tipping Point voor het gebruik van brede moleculaire testmethodes in de oncologie en het bepalen van de optimale ordening van moleculaire diagnostiek testen.

Het project is onderverdeeld in 6 deelvragen:

- Deelvraag 1: Determinanten naast klinisch nut en kosten
- Deelvraag 2: Kosten op micro- en macroniveau
- Deelvraag 3: Ordeningen van de geïdentificeerde determinanten
- Deelvraag 4: Bepaling van een gecombineerd en gewogen Tipping point
- Deelvraag 5: Zijn de resultaten verschillend van de aanbevelingen in de richtlijn
- Deelvraag 6: Advies voor een bijdrage aan een duurzame systematiek Proces en beslissingen

Over de looptijd van het project zijn er een aantal doorslaggevende beslissingen genomen op basis waarvan we nu in deze eindrapportage zullen rapporteren over deelvraag 1, 3, en 4 gedeeltelijk, zie het schema hieronder:

	oplevering 30 juni	oplevering 31 augustus
Deelvraag 1: Determinanten naast klinisch nut en kosten	Resultaat in huidige eindrapportage	
Deelvraag 2: Kosten op micro- en macroniveau		invulling voor NSCLC, update van kosten op basis van het model Simons, et al.
Deelvraag 3: Ordeningen van de	Resultaat in huidige	

geïdentificeerde determinanten	eindrapportage	
Deelvraag 4: Bepaling van een gecombineerd en gewogen Tipping point	Resultaat in huidige eindrapportage als concept	
Deelvraag 5: Zijn de resultaten verschillend van de aanbevelingen in de richtlijn	Vervallen	
Deelvraag 6: Advies voor een bijdrage aan een duurzame systematiek	Vervallen	

Indicatiegebieden

Deelvraag 2 m.b.t. de macro- en microcosting zal voor het indicatiegebied van non-small cell lung cancer worden uitgewerkt. Het beslissingsondersteunende instrument is ontworpen om tumor overstijgend gebruikt te kunnen worden.

Management samenvatting

Moleculaire diagnostiek binnen de oncologie is een veld wat een snelle ontwikkeling doormaakt. In Nederland bestaat er nog veel variatie in het gebruik en toepassen van moleculaire diagnostiek, wat tot ongelijkheid van zorg kan leiden. De variatie kan bestaan uit het type test dat uitgevoerd wordt (bijvoorbeeld een smal, doelgericht panel met een beperkt aantal genen versus breed testen zoals whole genome sequencing (WGS)), maar ook de timing en de volgorde waarin testen worden ingezet. Hierdoor kan ongelijke toegang tot behandeling met doelgerichte therapieën en andere precisiebehandelingen ontstaan.

Lang niet altijd is er bij companion diagnostics sprake van -in klassieke termen- voldoende degelijk onderzoek op het moment dat de vraag om vergoeding zich voordoet. Snelle ontwikkeling van technologie en van verbeterde versies laten zich soms moeilijk rijmen met RCT gebaseerd onderzoek (bijvoorbeeld, nieuwe of uitgebreidere versies worden beschikbaar, terwijl de RCT nog met de oude versie loopt). Diagnostisch onderzoek wordt minder makkelijk gefinancierd en daardoor is de beschikbaarheid van harde effect data beperkt.

Het onderzoeksdoel van dit project was de identificatie van determinanten die naast klinisch nut en kosten kunnen worden meegewogen bij de bepaling van het Tipping Point voor het gebruik van brede moleculaire testmethodes in de oncologie. Het kantelpunt waarbij het beter is om met een brede moleculaire test te beginnen wordt het "Tipping Point" genoemd. Het Tipping Point zal per tumortype verschillen, kan vanuit verschillende perspectieven worden bepaald en kan vanuit elk perspectief anders liggen.

Het onderzoek is in drie deelvragen onderzocht; 1) Identificatie van andere determinanten naast klinisch nut en kosten die de beslissing om smalle of brede diagnostiek te gebruiken kunnen beïnvloeden; 2) Ordening van- en argumenten achter de geïdentificeerde determinanten vanuit verschillende stakeholder perspectieven; 3) Bepaling van een gecombineerd en gewogen Tipping point.

1) Identificatie van determinanten naast klinisch nut en kosten

Voor de eerste vraag werden twee systematische literatuuronderzoeken uitgevoerd: 1) het identificeren van determinanten, en 2) het identificeren van het beschikbare studies over deze determinanten. De databases Medline Ovid, Embase en Scopus werden doorzocht tussen april 2022 en sept 2022. Gevonden determinanten werden gecategoriseerd met behulp van de EUnetHTA en ISPOR value flower, vanuit het kader van een uitgebreide Health Technology Assessment (HTA) (1, 2) . Er werden vervolgens twee feedbacksessies gehouden met relevante stakeholders om te controleren op ontbrekende determinanten en definities van de determinanten op te stellen.

In de eerste review werden 35 studies geïncludeerd en 21 experts geraadpleegd. Op basis van dit proces werden vijf determinanten geïdentificeerd die van invloed zouden kunnen zijn op de beslissing om smalle of brede diagnostiek te gebruiken, nl: "haalbaarheid", "testtraject van patiënten en artsen", "implicaties van diagnostische resultaten", "organisatie van laboratoria" en "wetenschappelijke spillover". In de tweede review werden 83 studies geïncludeerd. Tot de studie designs behoorden één gerandomiseerd gecontroleerde trial (RCT) (waarbij gematchte en niet-gematchte behandelingen in een cross-over design werden vergeleken),⁴³ prospectieve observationele studies en 39 retrospectieve observationele studies. De meest gerapporteerde uitkomsten waren het percentage patiënten met bruikbare mutaties (86%), gematchte behandelingen (83%) en succesvol verkregen moleculaire profielen (61%). 61% Van de geïncludeerde onderzoeken rapporteerde RECIST-, PFS- of OS uitkomsten voor patiënten met gematchte behandelingen. Turnaround time werd in 42% van de onderzoeken gepresenteerd. 34% van de studies rapporteerde mogelijke erfelijke bevindingen, en 18% van de studies rapporteerde de diagnostische impact van breed testen. Patiënten die opnieuw een biopsie moesten ondergaan of die biopsie gerelateerde bijwerkingen hadden, werden beide beschreven in 7% van de studies.

Concluderend voor dit onderdeel, uit de literatuur zijn vijf elementen geïdentificeerd die relevant zouden kunnen zijn voor de besluitvorming over vergoeding van brede moleculaire diagnostiek in de oncologie. Inhoudelijke publicaties over deze vijf elementen richtte zich met name op uitkomsten met betrekking tot het "testtraject" en "implicaties van diagnostische resultaten". Daarnaast was een grote heterogeniteit tussen de gebruikte definities, studie designs en daarmee de uitkomsten. De huidige literatuur biedt weinig inzicht in de waarde van brede moleculaire diagnostiek in vergelijking met standaardzorg, aangezien adequate vergelijkingen ontbreken (voor besluitvorming over vergoeding).

2) Ordening van- en argumenten achter de geïdentificeerde determinanten

Voor de tweede deelvraag zijn via een doelgerichte steekproef respondenten uit vier groepen stakeholders (medisch specialisten, moleculaire specialisten, patiëntvertegenwoordigers en beleidsmakers) uit verschillende regio's van Nederland en verschillende ziekenhuistypen (academisch vs. niet-academisch) geïdentificeerd (omdat de doelstelling was om ZIN te voeden met de overwegingen van andere partijen dan ZIN, is ZIN zelf niet geïnterviewd). In semigestructureerde interviews werden respondenten gevraagd om het belang van de vijf determinanten ("haalbaarheid", "testtraject patiënt/arts", "implicaties van diagnostisch resultaat", "organisatie van laboratoria", "wetenschappelijke spillover") in de keuze voor smal of breed testen te scoren op een schaal van 0 (niet belangrijk) tot 5 (essentieel). Vervolgens werden de argumenten achter de scores uitgevraagd. De transcripties van de interviews werden gecodeerd en thematisch geanalyseerd.

Met een respons van 100% werden de resultaten van in totaal 18 respondenten geanalyseerd; zes medisch oncologen, zeven laboratorium specialisten, drie beleidsmakers en twee patiëntvertegenwoordigers. De respondenten vonden alle vijf gepresenteerde determinanten belangrijk in de keuze voor brede moleculaire testen, hoewel het relatieve belang verschilde tussen de groepen stakeholders. De determinant "implicaties van het diagnostische resultaat" werd door alle respondenten het belangrijkste gevonden in de beslissing om al dan niet breed te testen. Respondenten uit de academische setting vonden dit echter belangrijker dan niet-academische specialisten; hoewel experimentele en off-label behandelingen geen deel uitmaken van de standaardzorg, vonden academische stakeholders dat patiënten gelijke toegang moeten hebben tot veelbelovende opties zoals studie- of off-label behandeling. In de niet-academische setting werd de experimentele aard benadrukt en zou toegang tot brede moleculaire testen in onderzoeksverband voldoende moeten zijn. Een gecentraliseerde aanpak voor breed testen had de meeste voorkeur onder academische respondenten, terwijl niet-academische respondenten een regionale opzet met lokale sequencing apparatuur belangrijk vonden om de kennis op niveau te houden.

De tegenstrijdige visies tussen academische en niet-academische specialisten met betrekking tot klinische en organisatorische elementen van breed testen illustreert dat het Tipping Point vanuit verschillende perspectieven anders kan liggen en zorgt voor potentiële uitdagingen bij de implementatie ervan.

3) Bepaling van een gecombineerd en gewogen Tipping point

Bij het nemen van beslissingen over de vergoeding van brede moleculaire diagnostische panels in de oncologie bleek uit bovenstaande literatuuronderzoek en interviews met stakeholders dat naast de twee standaard determinanten klinisch nut en kosten, vijf extra determinanten relevant zijn om in overweging te nemen: haalbaarheid, implicaties van diagnostische resultaten, organisatie van laboratoria, testtraject en wetenschappelijke spillover. Deze derde studie had tot doel een beslissingsondersteunend instrument te ontwikkelen dat door ZIN kan worden gebruikt voor de beoordeling en evaluatie van alle zeven determinanten gezamenlijk.

Hiervoor hebben we een beslissingsondersteunend instrument ontwikkeld voor de besluitvorming over de vergoeding van brede versus smalle paneltesten voor moleculaire diagnostiek in de oncologie op basis van zeven determinanten. Eerst is de structuur van de tool gedefinieerd. Vervolgens is een enquête opgesteld om informatie te verzamelen over het belang vanuit het perspectief van meerdere stakeholders (bijv. oncoloog, patholoog, klinisch geneticus, patiëntenvertegenwoordigers en beleidsmakers), en een score in het geval gegevens over een determinant ontbreken, gebaseerd op een Multi Criteria Decision Analysis-methode. Ten slotte is de beslissingsondersteunende tool geïmplementeerd in R Shiny voor een transparant overzicht en beoordeling van de resultaten.

De beslissingsondersteunende tool heeft de volgende structuur: 1) Scoping: het beoordelingskader waarmee ZIN gewichten kan toekennen aan elke determinant, rekening houdend met het belang van de stakeholders op elke individuele determinant 2) Assessment: Synthese van bewijsmateriaal uit alle verzamelde gegevens, inclusief het belang van de determinanten gezien vanuit verschillende perspectieven zoals verkregen uit de vragenlijsten; 3) Appraisal: een samenvattend dashboard, gebaseerd op de uiteindelijke gewichten en scores die de beslissing weergeven ten gunste van smalle of brede testen.

De systematische aanpak van de beoordeling van zeven determinanten voor de besluitvorming over moleculaire diagnostiek in de oncologie is een innovatieve aanpak. De tool maakt een gewogen beoordeling mogelijk, gebaseerd op zowel literatuur als de mening van experts. Bovendien vergemakkelijkt de uiteindelijke tool de communicatie van resultaten vanuit het perspectief van meerdere stakeholders. Tot slot is de beslissingsondersteunende tool bedoeld om systematische, uitgebreide en transparante beslissingen mogelijk te maken die kunnen worden afgestemd op de behoeften en voorkeuren van de beslisser.

Discussie en conclusie

Het besluit om brede moleculaire diagnostiek toe te passen of juist te kiezen voor smalle(re) diagnostiek voor een (of meerdere) populaties is complex. Naast gezondheidsbaten en kosten(effectiviteit) spelen ook vijf additionele determinanten een rol: "haalbaarheid", "testtraject patiënt/arts", "implicaties van diagnostisch resultaat", "organisatie van laboratoria", en "wetenschappelijke spillover". De kennis van de impact van brede versus smalle moleculaire diagnostiek op deze zeven determinanten is zeer beperkt. Dit geldt voor gezondheidsbaten en kosten; en eveneens van de vijf additionele determinanten werd voor slechts twee publicaties gevonden in de literatuur. De resultaten van deze studies waren vervolgens heterogeen en daarom moeilijk te beoordelen. Door deze kennislacunes, maar ook door gebrek aan inzicht hoe de determinanten onderling samenhangen, is de impact op het beleidsbesluit moeilijk te voorspellen. Voor alle determinanten geldt daarnaast dat de (groepen) belanghebbenden, en met name de academische vs niet-academische professionals een ander belang hechten aan de

determinanten. Ook denken zij anders over de uitkomsten op de determinanten. Wel zijn patientenvertegenwoordigers, academische en niet-academische professionals overtuigd van het belang van de implicaties van het diagnostisch resultaat, wat de individuele patiënt nieuwe kansen kan geven.

In deze situatie van hoge complexiteit, veel onzekerheid rond relevante uitkomsten, en ambigüiteit met betrekking tot voorkeuren en belangen is een instrument om het besluitvormingsproces te ondersteunen welkom. Met dit doel is een instrument ontwikkeld dat uit drie onderdelen bestaat, overeenkomstig met de verschillende fasen in de beslissing: 1) Scoping: Een conceptueel kader waarmee ZIN een gewicht kan toekennen op basis van alle zeven determinanten, rekening houdend met het relatieve belang van de input van belanghebbenden aan elke individuele determinant. 2) Beoordeling: Synthese van alle verzamelde gegevens; 3) Beoordeling: Interactief dashboard om de resultaten te communiceren en de beoordeling te vergemakkelijken. De beslissingsondersteunende tool is bedoeld om systematische, uitgebreide en transparante beslissingen mogelijk te maken die kunnen worden afgestemd op de behoeften en voorkeuren van de beslisser. Het is tumoragnostisch opgezet, dus kan gebruikt worden voor alle typen tumoren die ter beoordeling aan ZIN voorliggen. Het instrument zal waarde moeten bewijzen in de praktijk.

Referenties

1. EUnetHTA. HTA core model version 3.0. 2016.
2. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Jr., Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value Health*. 2018;21(2):131-9.