Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. I.B. de Groot
T +31 (0)6 221 637 60

2022021893

Datum 6 juli 2022
Betreft Standpunt Navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking longkanker

Onze referentie
2022021893

Geachte heer Kuipers,

Hierbij zenden wij u het standpunt 'Navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking longkanker'.

Wij concluderen dat de inzet van navigatiebronchoscopie technieken voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten waarbij met de gebruikelijke diagnostische tests niet mogelijk is om een biopt te nemen voor verder onderzoek door de patholoog mits het waarborgendocument wordt toegepast. Bij deze patiënten is de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken te verzekeren zorg (basisverzekering).
Bij patiënten waarbij het wél mogelijk is om met de gebruikelijk diagnostische test een biopt te nemen, voldoen navigatie bronchoscopietechnieken niet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Bij deze patiënten is de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken geen te verzekeren zorg (basisverzekering).

Door het toevoegen van navigatie bronchoscopietechnieken aan het diagnostisch pad van patiënten bij wie het met de huidige technieken niet mogelijk is om een biopt af te nemen worden minder patiënten (71%) onterecht behandeld. Daarnaast is het aantal complicaties van navigatie bronchoscopietechnieken laag en het aantal maligniteiten die worden gemist beperkt. De effectiviteit van navigatie bronchoscopietechnieken hangt o.a. af van de ervaring die behandelaren hebben met de test. In het kader van passende zorg heeft het Zorginstituut de beroepsgroepen, zorgverzekeraars en patiëntenverenigingen gevraagd een waarborgendocument op te stellen met kwaliteitscriteria. Dit waarborgendocument is tripartiet opgesteld en 11 juni 2022 aangeleverd aan het Zorginstituut.

Het waarborgendocument beschrijft:
- de indicaties en contra-indicaties om in aanmerking te komen voor navigatie bronchoscopietechnieken;
- kwaliteitscriteria waaraan gespecialiseerde behandelcentra moet voldoen;
- criteria voor training/opleiding en certificering;
- welke gegevens een behandelcentrum moet verzamelen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Datum
6 juli 2022

Onze referentie
2022021893

Op basis van dit waarborgendocument kunnen zorgverzekeraars de zorg inkopen en weten patiënten welke kwaliteit van zorg ze van zorgprofessionals mogen verwachten. Het Zorginstituut gebruikt het waarborgendocument als basis om de toepassing van navigatie bronchoscopietechnieken in de praktijk te monitoren. Dit doen we om de kwaliteit van de geleverde zorg hoog te houden en te zorgen voor passende zorg bij navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking op longkanker.

Dit standpunt heeft als ingangsdatum 28 juni 2022.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

Peter Siebers
Plv Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking op longkanker

Standpunt Zorgverzekeringswet

Datum 28 juni 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020000304
Volgnummer	2022010978
Contact	info@zinl.nl
Afdeling	Zorg
Team	Pakket en kwaliteit

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—7

1 Inleiding—11
1.1 Aanleiding—11
1.2 Centrale vraag—11

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—13
2.1 De procedure in vogelvlucht—13
2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg—13
2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—13
2.1.3 Toetsing diagnostische test—14
2.1.4 Beoordelingsstappen—14
2.1.5 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—14

3 De te beoordelen interventie en indicatie—17
3.1 Achtergronden—17
3.1.1 Aandoening en indicatiegebied—17
3.1.2 Prevalentie en incidentie—17
3.1.3 Oorzaak en risicofactoren—18
3.1.4 Beloop en overleving—18
3.1.5 Standaard diagnostische technieken—18
3.1.6 Behandeling van longkanker—19
3.1.7 Beperkingen van de standaard diagnostische technieken—20
3.2 De te beoordelen (nieuwe) diagnostische technieken—20
3.2.1 Technische variant—20
3.2.2 Korte beschrijving/werkingsmechanisme—20
3.2.3 Claim—21
3.2.4 Positionering navigatie bronchoscopietechnieken ten opzichte van standaard diagnostische technieken—21
3.3 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen—23

4 Methode systematisch literatuuronderzoek—25
4.1 PICOT—25
4.2 Systematische review door Cochrane Nederland—27
4.2.1 Zoeken en selecteren van de evidence—27
4.2.2 Data extractie en analyse—28
4.2.3 Beoordelen van de methodologische kwaliteit van de onderzoeken—28
4.3 Vergelijkend analyseraam—28

5 Resultaten systematische review Cochrane Nederland—31
5.1 Resultaten zoekactie—31
5.2 PICOT 1: Navigatie bronchoscopietechnieken als add-on test—31
5.2.1 Kenmerken geïncludeerde studies—31
5.2.2 Kwaliteit van de geïncludeerde studies—32
5.2.3 Effecten test-plus-behandelingsstrategie—32
5.2.3.1 Resultaten m.b.t. de cruciale uitkomstmaten o.b.v. direct vergelijkend bewijs—32
5.2.3.2 Diagnostische accuratesse—32
5.2.3.3 Complicaties van de navigatie bronchoscopietechnieken—34
5.2.3.4 Resultaten m.b.t. de belangrijke uitkomstmaat kwaliteit van leven—34

5.2.3.5 Vergelijkend analyseraam—34
5.3 PICOT 2: Navigatie bronchoscopietechnieken als replacement test—41
5.3.1 Kenmerken geïncludeerde studies—41
5.3.2 Kwaliteit van de geïncludeerde studies—42
5.3.3 Effecten test-plus-behandelingsstrategie—42
5.3.3.1 Resultaten m.b.t. de cruciale uitkomstmaten o.b.v. direct vergelijkend bewijs—42
5.3.3.2 Diagnostische accuratesse van de navigatie bronchoscopietechnieken—42
5.3.3.3 Complicaties van de navigatie bronchoscopietechnieken—44
5.3.3.4 Resultaten m.b.t. de belangrijke uitkomstmaat kwaliteit van leven—44
5.3.3.5 Vergelijkend analyseraam PICOT 2—44

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—53
6.1 Bespreking relevante aspecten met betrekking tot PICOT 1—53
6.1.1 Beschrijving werkingsmechanisme—53
6.1.2 Positionering en claim—53
6.1.3 Passend onderzoek en lopende studies—53
6.1.4 Effecten van de test-plus-behandelingsstrategie—53
6.1.5 Overige overwegingen—54
6.1.6 Afweging relevante aspecten—56
6.2 Conclusie—58
6.3 Bespreking relevante aspecten met betrekking PICOT 2—58
6.3.1 Beschrijving werkingsmechanisme—58
6.3.2 Positionering en claim—58
6.3.3 Passend onderzoek en lopende studies—58
6.3.4 Effecten van de test-plus-behandelingsstrategie—58
6.3.5 Overige overwegingen—60
6.3.6 Afweging relevante aspecten—61
6.4 Conclusie—62

7 Beoordelingsproces en standpunt—63
7.1 Raadpleging partijen—63
7.1.1 Voortraject—63
7.1.2 Consultatie conceptstandpunt—63
7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—65
7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—66

8 Consequenties voor de praktijk—67
8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes—67
8.2 Zorgverzekeraars; modelovereenkomst en inkoop—67
8.3 Zorgaanbieders—67
8.4 Financiële paragraaf—68
8.5 Evaluatie en monitoring—71
8.6 Ingangsdatum standpunt—71

9 Referenties—73

Bijlage 1 – Wet– en regelgeving—75

Bijlage 2 – Systematische review Cochrane Nederland—77

Bijlage 3 - Zoekstrategie—79

Bijlage 4 – Internationale standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies—81

Bijlage 5 – Waarborgendocument voor passende zorg—89

Bijlage 6 - Reacties van partijen op het conceptstandpunt—91

Samenvatting

Standpunt navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking op longkanker
Zorginstituut Nederland brengt adviezen en standpunten uit aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) over de kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid van het basispakket van de zorgverzekering. Als in de praktijk onduidelijk is of bepaalde zorg echt werkt en vergoed moet worden, kan het Zorginstituut de *Zorgverzekeringswet* (Zvw) verduidelijken door hierover een standpunt uit te brengen. In dit standpunt beoordeelt het Zorginstituut het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking op longkanker.

De uitleg van de medische termen, onderzoekstechnieken en beoordelingscriteria komen later in deze samenvatting aan bod. In de nu volgende paragraaf vatten we eerst de conclusie van het Zorginstituut samen.

Conclusie van het Zorginstituut
Onze conclusie bestaat uit twee delen. Ten eerste dat het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken, toegevoegd als add-on test aan het diagnostische pad, voldoende is aangetoond bij volwassen patiënten (vanaf 18 jaar) met een knobbel (nodule) aangetoond op een CT-scan, op een plek waarvan het multidisciplinaire team inschat dat er geen biopt genomen kan worden met een conventionele bronchoscopie, transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie. Daarbij zijn deze noduli aangemerkt als verdacht, oftewel 10 procent of meer kans op kwaadaardigheid. Door het toevoegen van navigatie bronchoscopietechnieken aan het diagnostisch pad van patiënten bij wie het met de huidige technieken niet mogelijk is om een biopt af te nemen worden minder patiënten onterecht behandeld. Daarnaast is het aantal complicaties van navigatie bronchoscopietechnieken laag en het aantal maligniteiten die worden gemist beperkt. Navigatie bronchoscopietechnieken voldoen bij genoemde indicatie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en kunnen daarom toegelaten worden tot het basispakket, mits toegepast volgens de voorwaarden zoals beschreven in het waarborgendocument.

Het tweede deel van onze conclusie is dat het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken als vervanging van thoracale technieken niet is aangetoond bij volwassen patiënten (vanaf 18 jaar) met een nodule (aangetoond op een CT-scan) op een plek waarvan het multidisciplinaire team inschat dat er geen biopt kan worden genomen met conventionele bronchoscopie, maar bij wie dat wel gedaan kan worden wel met transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie en bij wie de noduli zijn geclassificeerd als verdacht, oftewel 10 procent of meer kans op kwaadaardigheid. Navigatie bronchoscopietechnieken voldoen bij genoemde indicatie niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en kunnen daarom niet toegelaten worden tot het basispakket. Dit standpunt gaat in op 28 juni 2022.

Waarborgendocument voor passende Zorg
De effectiviteit van navigatie bronchoscopietechnieken hangt onder meer af van de ervaring die behandelaren hebben met de test. In het kader van passende zorg heeft het Zorginstituut de beroepsgroepen, zorgverzekeraars en patiëntenverenigingen gevraagd een waarborgendocument met kwaliteitscriteria op te stellen. Genoemde partijen hebben samen dit waarborgendocument opgesteld en op 11 juni 2022 aangeleverd aan het Zorginstituut.

Op basis van dit waarborgendocument kunnen zorgverzekeraars de zorg inkopen en weten patiënten welke kwaliteit van zorg ze van hun zorgverleners mogen verwachten. Het Zorginstituut gebruikt het waarborgendocument als basis om de toepassing van navigatie bronchoscopietechnieken in de praktijk te monitoren. Dit doen we om de kwaliteit van de geleverde zorg hoog te houden en te zorgen voor passende zorg bij navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking op longkanker.

De stand van de wetenschap en praktijk
Het verduidelijken van zorg voor toelating tot het basispakket is een belangrijke taak van het Zorginstituut. Om zorg voor iedere burger te garanderen, gaat het Zorginstituut heel nauwkeurig te werk bij het vaststellen van wat wel of geen verzekerde zorg is. De belangrijkste vraag daarbij is of een test, de behandeling of het medicijn écht werkt. In de wet heet dit: of de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dit wordt beoordeeld aan de hand van gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek van goede kwaliteit. Daarnaast luisteren we naar argumenten van betrokken beroeps- en patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars, en wegen die mee in ons uiteindelijke standpunt.

Uitleg over navigatie bronchoscopietechnieken
Bij patiënten die een CT-scan van de longen ondergaan (dit hoeft niet specifiek voor long-gerelateerde aandoeningen te zijn), kunnen noduli als toevalsbevinding worden aangetroffen. Navigatie bronchoscopietechnieken zijn nieuwe 3D-navigatietechnieken die gebruikt kunnen worden om een biopt te nemen van verdachte noduli bij patiënten met verdenking op longkanker. Navigatie bronchoscopietechnieken omvatten de volgende technieken: elektromagnetische navigatie bronchoscopie, virtuele bronchoscopie en de *Cone Beam* CT-scan. Afhankelijk van de eigenschappen van de nodule wordt één van de drie technieken toegepast. De drie technieken worden onder algehele narcose toegepast. Op basis van een pathologische uitslag van het biopt kan worden vastgesteld of het longkanker betreft en kan een gerichte behandeling starten.

Uitleg over ons onderzoek naar klinisch nut
Bij voorkeur baseren we een uitspraak over de stand van de wetenschap en praktijk op rechtstreeks bewijs uit *Randomized Controlled Trial* (RCT's) omdat dit de sterkste bewijslast oplevert. Maar omdat er geen RCT's over het klinisch nut van de navigatie bronchoscopietechnieken zijn gevonden, zijn we in dit standpunt uitgegaan van een indirecte benadering op basis van een vergelijkend analyseraam en consequentietabel. De informatie die we hiervoor hebben gebruikt komt uit de systematische review van Cochrane Nederland, richtlijnen, registratie en bepaalde aannames die zijn geconsulteerd.

We zien bij de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken als add-on test een afname van 71 procent van onterechte behandelingen bij patiënten bij wie in de huidige situatie geen diagnose gesteld kan worden. Daarnaast is het aantal complicaties laag, in tegenstelling tot behandeling van longkanker.

Als navigatie bronchoscopietechnieken worden ingezet ter vervanging van de huidige transthoracale technieken zijn we zeer onzeker of dit tot een relevante reductie van ernstige complicaties leidt. Daarnaast lijken meer patiënten onterecht behandeld te worden en zijn er meer uitgestelde diagnoses. Dit kan de genezing negatief beïnvloeden. Een RCT of anderszins direct vergelijkende studie is nodig om de bestaande onzekerheid over het aantal complicaties en de diagnostische accuratesse en sensitiviteit weg te nemen.

Over de standpunten van het Zorginstituut
Patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars hebben inspraak tijdens het opstellen van een standpunt. Zij kunnen aangeven welke vragen zij belangrijk vinden om mee te nemen bij de beoordeling. Ook kunnen zij op het standpunt reageren voordat het Zorginstituut dit vaststelt. Uiteindelijk worden alle standpunten van het Zorginstituut zorgvuldig gelezen en besproken door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Hierin zitten onafhankelijke wetenschappers, artsen en beleidsadviseurs die het belang van patiënten centraal stellen. Samen geven zij adviezen over het standpunt. Pas na hun advies kan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut de minister van VWS informeren. Die informatie gaat dan ook naar patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars. Zo krijgt iedereen duidelijkheid en bewaken we met elkaar dat het basispakket zorg van goede kwaliteit bevat. Iedereen moet immers kunnen rekenen op goede en betaalbare zorg, nu en in de toekomst.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Navigatie bronchoscopietechnieken zijn nieuwe 3D-navigatietechnieken die gebruikt kunnen worden om een biopt te nemen van verdachte noduli (knobbels), bij patiënten met verdenking op longkanker. Op basis van een pathologische uitslag (PA-uitslag) van het biopt kan worden vastgesteld of het longkanker betreft en een gerichte behandeling worden gestart. De nieuwe navigatie bronchoscopietechnieken kunnen worden ingezet wanneer het niet lukt om met de huidige standaard bronchoscopie een biopt af te nemen. Dit kan komen door een geringe grootte van de nodule (≤3 cm) en de locatie van de nodule (perifeer – 'diep in de long', buiten het zicht van een gewone bronchoscoop). Daarnaast kunnen de navigatie bronchoscopietechnieken worden ingezet ter vervanging van transthoracale naaldbiopsie en transthoracale naaldaspiratie, die een grote kans op ernstige complicaties hebben.

De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) heeft een verzoek bij Zorginstituut Nederland ingediend om navigatie bronchoscopietechnieken op te nemen in het verzekerde pakket.

Zorginstituut Nederland vervult in het kader van de Zorgverzekeringswet (Zvw) de functie van pakketbeheerder. Onderdeel van deze functie is dat het Zorginstituut beoordeelt of zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het Zorginstituut beoordeelt of navigatie bronchoscopietechnieken bij patiënten met een nodule, aangetoond op een CT-scan, die verdacht worden van longkanker voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of navigatie bronchoscopietechnieken bij volwassen patiënten met een nodule, aangetoond op een CT-scan, die verdacht worden van longkanker, klinisch nut hebben, in vergelijking met de huidige werkwijze, en daarmee voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan vallen de navigatie bronchoscopietechnieken bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de te beoordelen interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving verwijzen wij naar bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.[1]

Toetsing aan 'het plegen te bieden-criterium' speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Besluit zorgverzekering genoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015) [1].

[1] Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

2.1.3 *Toetsing diagnostische test*

In deze beoordeling toetsen we of de diagnostische tests, waar navigatie bronchoscopietechnieken onder vallen, voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het toenmalige College voor zorgverzekeringen (nu Zorginstituut Nederland) heeft in 2011 de toetsing van medische tests aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' nader vorm gegeven en expliciet uitgewerkt in haar rapport 'Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk)'. Bij een medische test gaat het er om dat de test ook werkelijk datgene meet wat de test geacht wordt te meten: in hoeverre is de test in staat de ziekte aan te tonen of uit te sluiten? Deze eigenschappen van de test worden ook wel de diagnostische accuratesse genoemd. Een acceptabele diagnostische accuratesse is echter meestal niet genoeg om aan te tonen dat toepassen van een test klinisch nuttig is. Indien een test niet aannemelijk maakt dat toepassing van de test leidt tot gezondheidswinst voor de patiënt, voldoet de test niet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk en kunnen de kosten van de test niet ten laste van de basisverzekering worden gebracht. Het Zorginstituut heeft in haar rapport 'Medische tests' [2] bepaald dat een medische test alleen beschouwd kan worden als zorg conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' als aangetoond of aannemelijk gemaakt is dat toepassing van de test de behandeling zodanig beïnvloedt dat dit tot gezondheidswinst voor de patiënt leidt. Hierbij wordt ook gekeken naar de gepaste inzet van middelen en het eventuele vervolgtraject dat de patiënt ingaat.

Beoordeling van de navigatie bronchoscopietechnieken dient hierdoor te worden uitgevoerd op het niveau van klinisch nut. Om te bepalen of sprake is van gezondheidswinst bij navigatie bronchoscopietechnieken is het uitgangspunt dat het klinisch nut van de 'test-plus-behandeling' aannemelijk dient te zijn in vergelijking met de standaard zorg.

2.1.4 *Beoordelingsstappen*

De beoordeling is gebaseerd op de principes van Evidence Based Medicine (EBM) en kent de volgende stappen:

- Formuleren van de relevante vergelijking door het opstellen van een PICOT;
- Zoeken en selecteren van de evidence;
- Samenvatten van de beschikbare gegevens uit literatuuronderzoek (de evidence) en beoordelen van de kwaliteit van de evidence;
- Vaststellen eindbeoordeling.

2.1.5 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

De beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies is ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.[2]

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van het Zorginstituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke

[2] Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3 De te beoordelen interventie en indicatie

3.1 Achtergronden

3.1.1 Aandoening en indicatiegebied

Bij patiënten die een CT-scan van de longen ondergaan (dit hoeft niet specifiek voor long-gerelateerde aandoeningen te zijn), kunnen noduli als toevalsbevinding worden aangetroffen. Noduli zijn knobbeltjes cellen welke goedaardig of kwaadaardig van aard kunnen zijn.

Na de detectie van een nodule wordt een inschatting gemaakt van de kans op maligniteit. Bij patiënten met een vooraf kans op maligniteit van 10%-70% is het advies om een biopt te nemen. Wanneer de vooraf kans op maligniteit >70% wordt geschat dan wordt er een biopt genomen of wordt de patiënt direct behandeld. Alleen wanneer de vooraf kans op maligniteit <10% is dan wordt de patiënt periodiek gevolgd met behulp van CT-scans. Op basis van een PA-uitslag van het biopt kan worden vastgesteld wat voor type weefsel het betreft en kan een gerichte behandeling worden gestart.

Wanneer de nodule longkanker betreft kan het niet-kleincellige longkanker of kleincellige longkanker zijn. De meeste mensen (80%-85%) met longkanker hebben niet-kleincellige longkanker. Niet-kleincellige longkanker groeit relatief langzaam. De tumor kan al jaren in het lichaam zitten voordat de diagnose wordt gesteld. Dit soort zaait ook minder snel uit dan kleincellige longkanker. Maar een niet-kleincellige tumor kan soms ook hard groeien [3, 4].
Van de mensen met longkanker heeft 15%-20% kleincellige longkanker. Deze kleine cellen kunnen zich snel delen. Ook verspreiden ze zich sneller door het lichaam dan niet-kleincellige kankercellen. Daarom is kleincellige longkanker bij de diagnose vaak al uitgezaaid.

Longkanker kan worden ingedeeld in verschillende stadia. Stadium I: er is een kleine tumor (<3 cm) in de long. Stadium II: De tumor in de long is iets groter. Er kunnen kankercellen in de lymfeklieren van de longen zitten. Stadium III: Er zit een tumor in de long. Ook zijn er uitzaaiingen in de lymfeklieren van het mediastinum (de ruimte tussen de longen). Stadium IV: Er zit een tumor in de long en er zijn uitzaaiingen in andere organen [3, 5]. De populatie waar het in deze beoordeling over gaat patiënten met een kans op maligniteit van >10% en een nodule ≤3 cm (stadium I longkanker).

3.1.2 Prevalentie en incidentie

Er zijn geen nationale cijfers bekend over het aantal mensen bij wie er verdachte noduli worden waargenomen op een CT-scan. In een recent Nederlands onderzoek (de NELSON studie [6], n=13.195), uitgevoerd in een populatie van mannen met een hoog risico op longkanker[3], werden 22600 CT-scans uitgevoerd. Bij 467 (3,5%) patiënten was de CT-scan positief en deze patiënten werden doorgestuurd naar de longarts. Bij 203 (0,9%) patiënten werd er longkanker vastgesteld. Dit is 43% van de patiënten die naar de longarts werd verwezen.

[3] Mannen tussen 50-70 jaar die >25 jaar >15 sigaretten per dag rookten of >10 sigaretten >30 jaar, nog steeds rookten of die <10 jaar geleden gestopt waren met roken

3.1.3 *Oorzaak en risicofactoren*

Door het langdurig inademen van schadelijke stoffen verandert het genetische materiaal van de cellen in de longen. Longkanker is in 85%-90% van alle gevallen toe te schrijven aan roken. Niet-rokers vormen 10%-15% van de longkankerpatiënten. Longkanker bij niet-rokers wordt meestal toegeschreven aan een combinatie van meeroken, luchtvervuiling en het inademen van fijnstof of het werken met schadelijke stoffen [7].

3.1.4 *Beloop en overleving*

Wanneer er een nodule wordt waargenomen op de CT-scan, welke minder dan 10% kans heeft op maligniteit, wordt deze regelmatig gecontroleerd. In de NELSON studie verdween 55% van de nieuwe noduli spontaan.

Kenmerkend voor longkanker is dat het in de eerste fase vaak geen klachten geeft. Van de mensen met stadium I niet-kleincellig longkanker[4] is na 5 jaar gemiddeld 64% nog in leven. Van de mensen met stadium 1 kleincellige longkanker is na 5 jaar gemiddeld 40% nog in leven [3].

3.1.5 *Standaard diagnostische technieken*

Indien op de CT-scan een nodule wordt waargenomen, wordt op basis van risicoprofielen (o.a. het Herder model [8]) een inschatting gemaakt van de kans op maligniteit. Vervolgens bepaalt een multidisciplinair team of er biopt dient te worden genomen van de nodule. Met behulp van diagnostische technieken wordt een klein stukje weefsel van de verdachte nodule weggehaald, zodat het pathologisch onderzocht kan worden door de patholoog.

Er zijn een aantal standaard diagnostische technieken voor het nemen van een biopt:

- Conventionele bronchoscopie
  Een bronchoscopie is een kijkonderzoek van de longen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd bij het vermoeden van een tumor in de grote vertakkingen van de luchtpijp. De longarts voert het kijkonderzoek uit met een bronchoscoop. Dit is een dunne slang die makkelijk buigt. Aan het uiteinde van de slang zit een kleine camera. De arts kan zo op een beeldscherm de binnenkant van de luchtwegen zien. Bij de bronchoscopie worden zo mogelijk biopten genomen en materiaal verzameld voor pathologisch onderzoek. Indien nodig kan radiale EBUS (endobronchiale ultrasound, een nog dunnere scope) worden toegevoegd, al dan niet met doorlichting als hulpmiddel ter bevestiging van het bereiken van een dieper in de long gelegen afwijkingen. De conventionele bronchoscopie wordt uitgevoerd onder lokale of algehele sedatie.

- Transthoracale naaldbiopsie en transthoracale naaldaspiratie
  Bevindt een vermoedelijke tumor zich dieper in de longen (perifeer), dan is het niet mogelijk om met een conventionele bronchoscoop een stukje weefsel weg te nemen voor pathologisch onderzoek. In dat geval moet de longarts of radioloog een transthoracale punctie (ook longpunctie genoemd) doen om het weefsel te verkrijgen. Om deze punctie uit te voeren wordt een holle naald via de borstkas (transthoracaal) ingebracht. Via deze naald neemt de longarts of radioloog een biopt. De borstkas wordt hiervoor plaatselijk verdoofd. Met behulp van echografie of een CT-scan bepaalt de arts de juiste plaats. Dit wordt transthoracale naaldbiopsie (TTNB) genoemd. Transthoracale naaldaspiratie (TTNA) is vergelijkbaar met TTNB, waar er bij TTNA gebruikt

[4] Deze overleving geldt alleen als een patiënt dit stadium niet-kleincellige of kleincellig longkanker had bij de eerste diagnose. Het stadium kan veranderen tijdens de ziekte, bijvoorbeeld als er later uitzaaiingen ontstaan.

wordt gemaakt van een dunnere en flexibele naald. Deze transthoracale technieken worden uitgevoerd onder lokale verdoving. De diagnostische opbrengst wordt geschat op 93% en de sensitiviteit op 90% [9, 10].

Het gemiddeld aantal ernstige complicaties loopt uiteen van 0,1% tot 6% [10, 11]. De incidentie van ernstige pneumothorax waarvoor een thorax drain nodig is, ligt tussen de 3% en 7%. De gepoolde incidentie van bloedingen is 16% en van hemoptysis 7%. Van deze twee complicaties is het niet bekend wat de ernst is van de beschreven complicaties [9, 12].

3.1.6 *Behandeling van longkanker*

Er zijn verschillende behandelmogelijkheden voor patiënten met longkanker en deze zijn mede afhankelijk van het type kanker en het stadium waar de longkanker zich in bevindt. De standaardbehandeling bij stadium I niet-kleincellige longkanker bestaat uit chirurgie. Echter, bij kwetsbare patiënten en patiënten met een verhoogd operatierisico is stereotactische radiotherapie de behandeling van voorkeur [5]. Er wordt de laatste jaren een toename gezien van stereotactische radiotherapie bij mensen met stadium I niet-kleincellige longkanker. Van alle mensen met stadium I niet-kleincellige longkanker wordt 49% behandeld met radiotherapie en 42% chirurgie. Bijna driekwart van de mensen met radiotherapie kreeg stereotactische radiotherapie [13]. Bij stadium I kleincellige longkanker wordt chirurgische behandeling regelmatig toegepast (49%), meestal wanneer de histologische diagnose vooraf niet bekend is. Bij kleine nodules is ook stereotactische radiotherapie een optie. Dit wordt toegepast in 20% van de gevallen [13].

- Chirurgie:
  Door middel van chirurgie kan een deel van de long (longkwab) worden verwijderd (lobectomie), de hele long (pneumectomie) of een klein stukje van de long (segmentresectie). Hoeveel longweefsel er wordt weggehaald hangt af van de grootte, vorm en precieze plek van de tumor.
  De open operatie (thoracotomie) is de 'klassieke' manier van opereren bij longkanker. Thoracoscopische chirurgie (video-assisted thoracic surgery; VATS) is een minimaal invasieve procedure die als alternatief voor de standaard thoracotomie wordt gebruikt. De mogelijke voordelen zijn minder postoperatieve pijn, een korter ziekenhuisverblijf, minder kosten, betere chemotherapie compliance en minder aantal complicaties [5].
  Na een VATS-operatie blijft de patiënt 4 tot 6 dagen in het ziekenhuis, na een open operatie duurt het iets langer. Het duurt enkele weken tot maanden voordat de patiënt weer volledig hersteld is. Door de operatie heeft de patiënt minder long om mee te ademen en hierdoor kan de conditie minder zijn.
  Uit de DICA registratie komt naar voren dat bij mensen die in 2019 geopereerd zijn voor longkanker, de volgende ernstige complicaties optreden: verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%) [14].

- (stereotactische) Radiotherapie
  Bij bestraling (radiotherapie) worden met röntgenstralen zoveel mogelijk kankercellen vernietigd. Kankercellen zijn gevoeliger voor straling dan gezonde cellen. Bij stereotactische radiotherapie (SABR) kan een hele hoge bestralingsdosis worden geven. Hierdoor hoeft de patiënt minder vaak naar het ziekenhuis te komen dan bij gewone radiotherapie. De bijwerkingen van radiotherapie zijn sterk afhankelijk van de plek op het lichaam die bestraald wordt. In het algemeen leidt bestraling tot vermoeidheid, moeite met slikken en roodheid van bestraalde huid, kortademigheid en prikkelhoest [15]. Uit de

DICA registratie komt naar voren dat bij mensen die in 2019 werden bestraald middels radiotherapie 14% ernstige complicaties kreeg (acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3) [14]. Bij mensen die SABR hebben ondergaan vanwege longkanker was dit 3,4%. Volgens de richtlijn niet-kleincellige longkanker is het onzeker of SABR leidt tot eenzelfde overleving als chirurgie. SABR leidt mogelijk tot een lager percentage (korte termijn) behandel complicaties. De kwaliteit van leven na SABR is waarschijnlijk vergelijkbaar met chirurgie [5].

3.1.7 *Beperkingen van de standaard diagnostische technieken*

Bij een deel van de mensen met noduli is het niet mogelijk om een biopt te nemen met behulp van de standaard diagnostische technieken. Dit is het geval bij patiënten met een nodule op een locatie waarbij een multidisciplinair team inschat dat de nodule te perifeer ligt in de longen, de nodule (nog) te klein is, de nodule naast een bloedvat ligt of omdat de technieken te belastend zijn voor de patiënt vanwege comorbiditeit. Wanneer het multidisciplinaire team inschat dat het niet mogelijk is een biopt af te nemen worden deze mensen 'blind' (dus zonder pathologische uitslag van de nodule), en daarmee misschien onterecht behandeld.

3.2 De te beoordelen (nieuwe) diagnostische technieken

3.2.1 *Technische variant*

Navigatie bronchoscopietechnieken zijn 3D-navigatietechnieken welke de volgende vormen omvatten: Elektromagnetische navigatie bronchoscopie, virtuele bronchoscopie en de Cone Beam CT-scan. Volgens het Zorginstituut kan een interventie als technische variant worden beschouwd als sprake is van een kleine aanpassing aan de gangbare interventie die reeds tot 'de stand van de wetenschap en praktijk' behoort [16]. Wanneer de te beoordelen interventie beargumenteerd kan worden gezien als technische variant is een hoge kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van de technische variant niet altijd noodzakelijk. Tijdens de scoping van de concept-PICOT is aan de partijen gevraagd of de navigatie bronchoscopietechnieken beschouwd kunnen worden als technische variant van de conventionele bronchoscopie (behorend bij claim 1, zie paragraaf 3.2.3) en hierop is instemmend gereageerd.

De NVALT schat in dat er jaarlijks 2.500 mensen in aanmerking komen voor deze technieken.

3.2.2 *Korte beschrijving/werkingsmechanisme*

Afhankelijk van de eigenschappen van de nodule (grootte, locatie en verbinding bronchiaalboom) wordt één van de drie technieken toegepast. De drie technieken worden onder algehele narcose toegepast. Algehele narcose gaat gepaard met een kleine kans op complicaties[5].

- Elektromagnetische navigatie bronchoscopie

Bij elektromagnetische navigatie bronchoscopie worden endoscopische instrumenten door de long genavigeerd, op basis van een virtuele 3D-kaart. Voorafgaand aan de procedure wordt er een CT-scan van de longen van de patiënt gemaakt. De scan wordt geüpload in speciale software die er 3D-beelden van maakt. De arts gebruikt deze 3D-beelden om de nodule te markeren en een route naar de nodule te plannen.

[5] Complicaties die onder andere kunnen optreden ten gevolge van algehele narcose zijn: een suf en slaperig gevoel, keelpijn/heesheid, concentratie- en slaapproblemen hebben, of minder eetlust. Het risico dat een patiënt overlijdt ten gevolge van de narcose is uiterst klein. Het hangt samen met de algemene gezondheidstoestand van de patiënt, de aard van de operatie en de eventuele complicaties die zich tijdens de operaties voordoen.

Tijdens de procedure ligt de patiënt op een locatiebord, deze zorgt ervoor dat het gebied wordt omgeven door een denkbeeldige, rechthoekige prisma welke 50 cm boven het locatiebord uitsteekt. Drie locatiepads worden in een driehoekige configuratie op de borst van de patiënt geplaatst om de instrumenten nauwkeurig door het elektromagnetische veld te kunnen volgen. Wanneer de nodule bereikt is, kan met behulp van verschillende instrumenten zoals een tang, borstel of naald, een biopt worden genomen van de nodule. Een CT-scan heeft een relatief hoge stralingsbelasting. Een onderzoek met een CT-scan staat ongeveer gelijk aan 200 röntgenfoto's.

- Virtuele bronchoscopie

Bij virtuele bronchoscopie worden voorafgaand aan de bronchoscopische procedure beelden gegeneerd met een CT-thorax. Met behulp van meerdere overlays van beelden van de (CT)scans, kan een driedimensionale (3D) weergave van de luchtwegen en de longen alle laesies, tumoren of abnormaal smalle doorgangen laten zien. Een arts/radioloog kan, bijgestaan door deze 3D-beelden, instrumenten direct naar de bron leiden om een biopt te nemen. Met de software die wordt gebruikt voor de virtuele bronchoscopie kan een medische professional virtueel door de luchtwegen 'reizen'.

- Cone Beam CT

Cone Beam CT is een variatie op traditionele CT. In tegenstelling tot traditionele CT-scanners, draaien bij Cone Beam CT een röntgenbuis en een detectorpaneel rond de patiënt en worden gegevens vastgelegd met een kegelvormige röntgenstraal in plaats van de 'plakjes' waar CT-scanners doorgaans om bekend staan. Waar bij een elektromagnetische navigatie bronchoscopie artsen werken in een virtuele omgeving, kan bij Cone Beam CT een 3D-beeld gemaakt worden van de longen. Met behulp van deze 3D-beeldvorming kan worden bevestigd dat het diagnoseapparaat zich op de juiste locatie bevindt ten opzichte van de nodule. De Cone Beam CT heeft een lagere stralingsdosis vergeleken met een gewone CT-scan.

3.2.3 *Claim*

Tijdens het schrijven van het conceptrapport zijn de claims nog verder aangescherpt. De claims zijn nu als volgt:

- Claim 1

Wanneer navigatie bronchoscopietechnieken worden toegevoegd aan het diagnostische pad van patiënten als add-on test[6] bij wie zowel de conventionele bronchoscopie als de transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie technieken niet mogelijk zijn om een biopt te nemen van een verdachte nodule, zal dit leiden tot minder onterechte behandelingen en minder complicaties, terwijl de hoeveelheid maligniteiten gemist worden beperkt is.

- Claim 2

Wanneer navigatie bronchoscopietechnieken worden ingezet als replacement test van de transthoracale technieken dan treden er minder ernstige complicaties op, terwijl de hoeveelheid maligniteiten die gemist worden beperkt is.

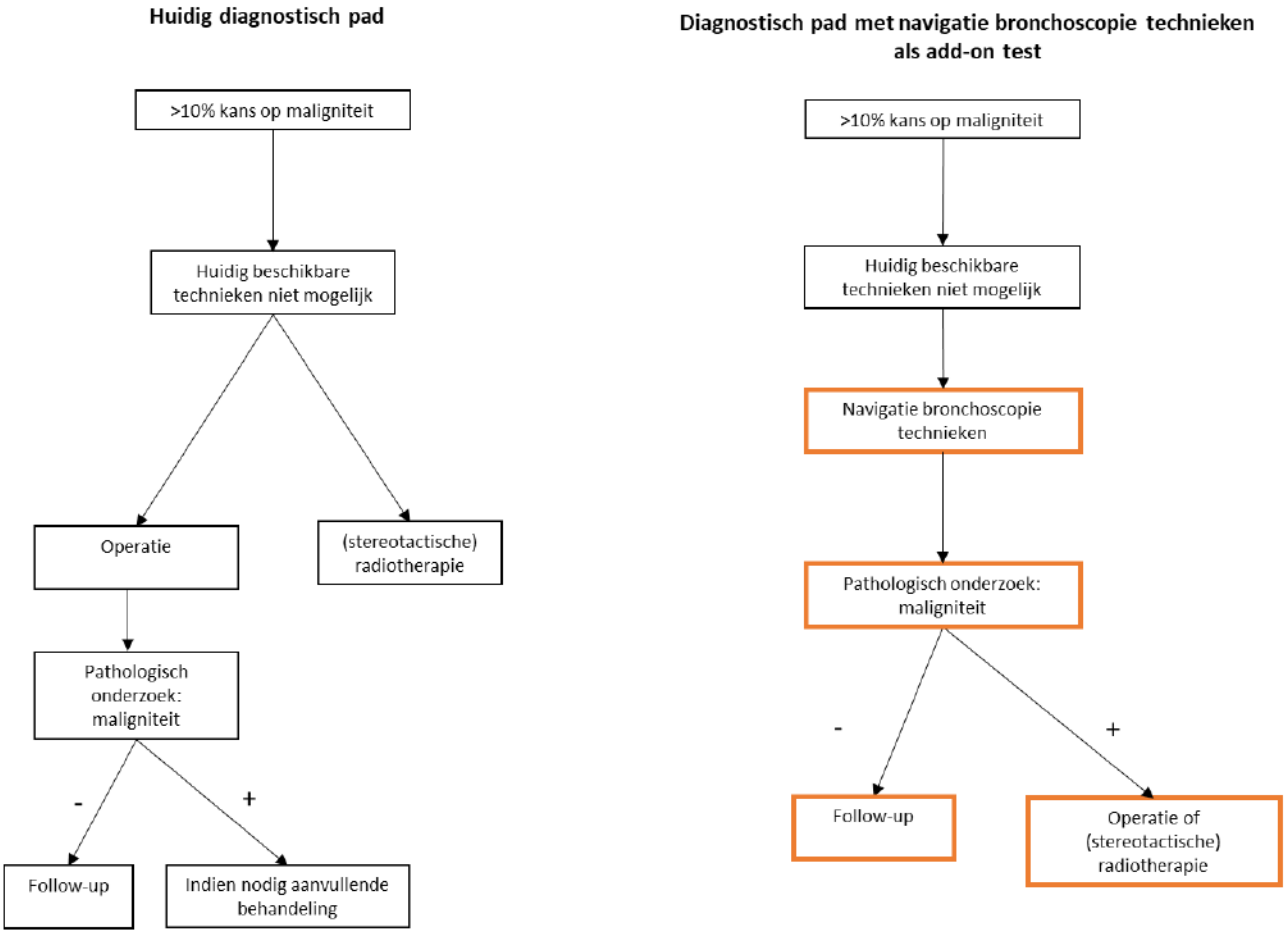
3.2.4 *Positionering navigatie bronchoscopietechnieken ten opzichte van standaard diagnostische technieken*

De navigatie bronchoscopietechnieken kunnen aan het diagnostisch pad worden toegevoegd wanneer conventionele bronchoscopie, transthoracale naaldaspiratie of

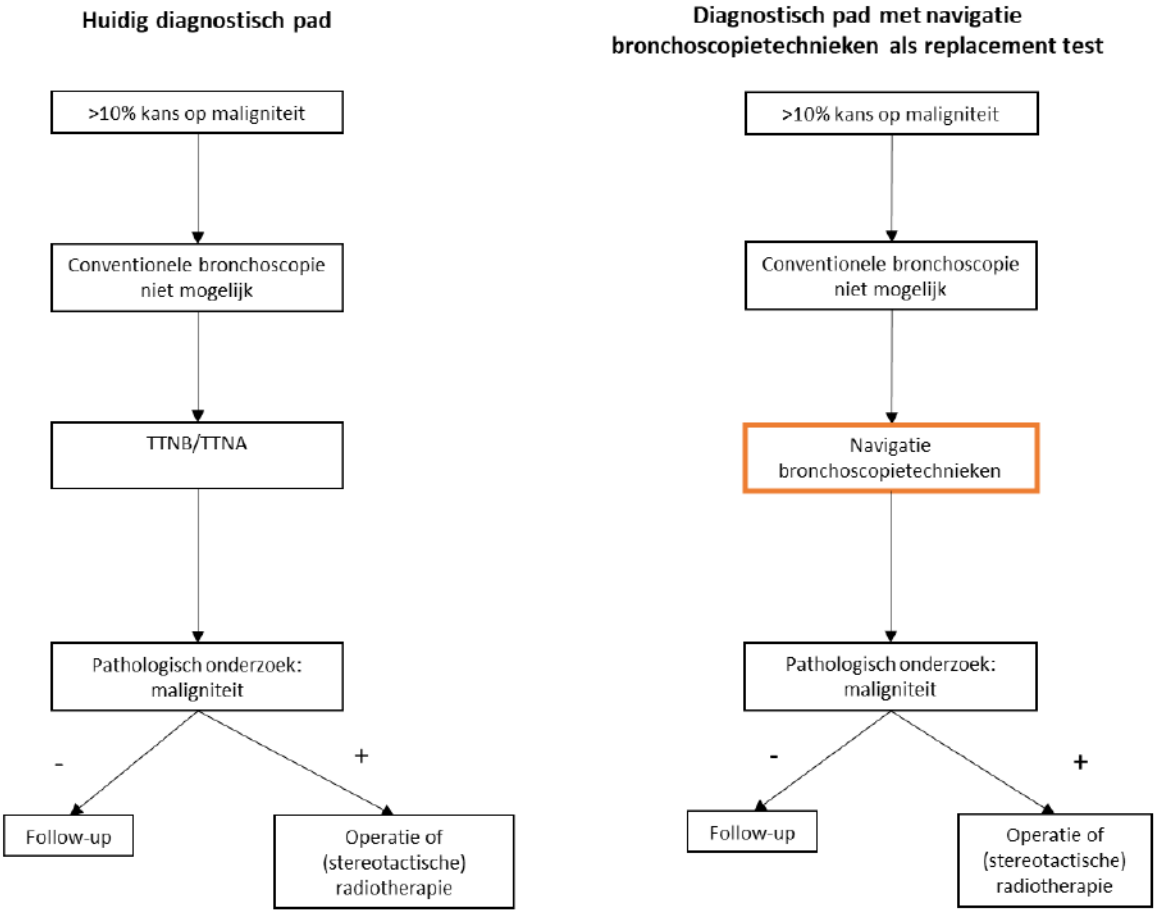
[6] Er is sprake van een add-on test als deze wordt toegevoegd aan de huidige test. In dit geval zijn de standaard diagnostische tests echter niet mogelijk. Hoewel er dus niet echt sprake is van een add-on test noemen we het wel zo omdat de navigatie bronchoscopietechnieken wordt toegevoegd aan het gebruikelijke pad.

transthoracale naaldbiopsie niet mogelijk zijn (claim 1). In de huidige werkwijze wordt er bij deze patiënten dus over gegaan tot behandeling zonder PA uitslag (figuur 1, links). In de nieuwe situatie kan op basis van de PA uitslag verkregen met de navigatiebronchoscopie technieken gericht behandeld worden (figuur 1, rechts).

Daarnaast kunnen navigatie bronchoscopietechnieken worden ingezet ter vervanging van de transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie (claim 2, figuur 2).



Figuur 1. Diagnostisch pad voor patiënten met een risico op maligniteit van >10%, waaraan navigatie bronchoscopietechnieken worden toegevoegd voor patiënten bij wie de standaard diagnostische technieken niet mogelijk zijn.



Figuur 2. Diagnostisch pad voor patiënten met een risico op maligniteit van >10%, waaraan navigatie bronchoscopietechnieken kunnen worden ingezet als replacement test van de transthoracale technieken.

3.3 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen

Er zijn geen Nederlandse richtlijnen die het onderzoek naar/management van pulmonale noduli beschrijven met behulp van navigatie bronchoscopietechnieken. De richtlijn van de British Thoracic Society [17] wordt in Nederland gevolgd. Hierin staan de volgende aanbevelingen:

- Overweeg om de opbrengst van bronchoscopie te vergroten met behulp van ofwel radiale endobronchiale echografie, fluoroscopie of elektromagnetische navigatie (Graad D).
- Overweeg het gebruik van andere beeldvormende technieken zoals C-arm Cone Beam CT en Multi Planar Reconstruction (MPR) om de diagnostische nauwkeurigheid te verbeteren (Graad D).

4 Methode systematisch literatuuronderzoek

De centrale vraag in dit standpunt is of navigatie bronchoscopietechnieken bij patiënten met verdenking op longkanker voldoen aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

De centrale vraag wordt beantwoord aan de hand van de resultaten van een systematisch literatuur onderzoek. Hiervoor wordt allereerst een PICOT opgesteld, passend bij de centrale vraag. PICOT staat voor:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale uitkomsten;
- Time = de follow-up periode per uitkomst.

Daarnaast wordt bepaald:

- De klinische relevantie grens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

4.1 PICOT

We hebben de concept PICOT voorgelegd aan relevante partijen (zorgprofessionals, patiënten en zorgverzekeraars). Na de scoping is een definitieve PICOT vastgesteld, welke we hieronder weergeven. Vervolgens hebben we Cochrane Nederland een systematische review laten uitvoeren naar het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken bij patiënten met perifere longnoduli, aangetoond op de CT-scan, die verdacht worden van longkanker (de systematische review van Cochrane Nederland is opgenomen in bijlage 2). Tijdens het schrijven van het conceptrapport zijn de PICOT's nog verder aangescherpt.

Tabel 1. PICOT 1

P	Volwassen patiënten (>18 jaar) met een nodule (aangetoond met een CT-scan) op een locatie waarbij het multidisciplinaire team inschat dat er geen biopt kan worden genomen middels conventionele bronchoscopie, transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie*. De noduli zijn geclassificeerd als verdacht (>10% kans op maligniteit).
I	Navigatie bronchoscopietechnieken gevolgd door behandeling
C	Behandeling zonder biopt (en zonder PA-uitslag).
O	Cruciaal: • Diagnostische accuratesse (diagnostische opbrengst, sensitiviteit en specificiteit) • Behandelingen: terecht behandeld, terecht niet-behandeld, onterecht behandeld, onterecht niet-behandeld • Complicaties Belangrijk: • Kwaliteit van leven
T	Minimale follow-up duur van 1 jaar

Passend onderzoeksprofiel	De ideale studieopzet voor het bepalen van het klinisch nut is een RCT van test-plus-behandelingsstrategie. Deze studieopzet levert rechtstreeks vergelijkend bewijs voor het klinisch nut van tests. Voor het vaststellen van de complicaties kan er gebruik gemaakt worden van observationele (vergelijkende) studies of prospectieve registraties. Indien er geen RCT's beschikbaar zijn, wordt een vergelijkend analyseraam opgesteld voor een analyse o.b.v. het beschikbare niet rechtstreekse bewijs. Hiervoor zullen studies naar diagnostische accuratesse worden meegenomen (zie paragraaf 4.4)
Klinische relevantie-grenzen	In geval van rechtstreeks bewijs (RCT's) hanteren we de GRADE default waarden voor de (cruciale) uitkomstmaten.
* Het multidisciplinaire team kan tot deze inschatting komen bijvoorbeeld omdat de nodule te perifeer ligt in de longen, de nodule (nog) te klein is (≤3 cm), de nodule naast een bloedvat ligt of omdat de huidige technieken te belastend zijn voor de patiënt vanwege comorbiditeit.	

Tabel 2. PICOT 2

P	Volwassen patiënten (>18 jaar) met een nodule (aangetoond met een CT-scan) op een locatie waarbij het multidisciplinaire team inschat dat er geen biopt kan worden genomen middels conventionele bronchoscopie*. Bij deze patiënten acht het multidisciplinaire team het wel mogelijk om een biopt te nemen middels transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie. De noduli zijn geclassificeerd als verdacht (>10% kans op maligniteit).
I	Navigatie bronchoscopietechnieken gevolgd door behandeling
C	Transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie gevolgd door behandeling
O	Cruciaal: • Diagnostische accuratesse (diagnostische opbrengst, sensitiviteit en specificiteit) • Behandelingen: terecht behandeld, terecht niet-behandeld, onterecht behandeld, onterecht niet behandeld • Complicaties Belangrijk • Kwaliteit van leven
T	Minimale follow-up duur van 1 jaar.
Passend onderzoeksprofiel	De ideale studieopzet voor het bepalen van het klinisch nut is een RCT van test-plus-behandelingsstrategie. Deze studieopzet levert rechtstreeks vergelijkend bewijs voor het klinisch nut van tests. Voor het vaststellen van de complicaties kan er gebruik gemaakt worden van observationele (vergelijkende) studies of prospectieve registraties. Indien er geen RCT's beschikbaar zijn, zullen studies naar diagnostische accuratesse worden meegenomen. Op basis van het indirecte bewijs wordt een vergelijkend analyseraam opgesteld (paragraaf 4.4).
Klinische relevantie-grenzen	In geval van rechtstreeks bewijs (RCT's) hanteren we de GRADE default waarden voor de (cruciale) uitkomstmaten.
* Het multidisciplinaire team kan tot deze inschatting komen bijvoorbeeld omdat de nodule te perifeer ligt in de longen.	

In de onderzoeken over navigatie bronchoscopietechnieken werden de volgende definities gehanteerd:

- Navigatiesucces: percentage noduli die daadwerkelijk door de navigatie bronchoscoop bereikt werden t.o.v. het totale aantal onderzochte noduli.
- Diagnostische opbrengst: percentage noduli waarbij een diagnose gesteld kon worden o.b.v. het biopt verkregen met navigatie bronchoscopietechnieken t.o.v. het totale aantal onderzochte noduli. Het totale aantal onderzochte noduli is inclusief de noduli die uiteindelijk niet met navigatie bronchoscopietechnieken bereikt konden worden.
- Accurate diagnoses: percentage accuraat gestelde diagnoses (álle diagnoses, niet enkel het aantonen of uitsluiten van longkanker) t.o.v. het totale aantal onderzochte noduli. Het totale aantal onderzochte noduli is inclusief de noduli die uiteindelijk niet met navigatiebronchoscopie bereikt konden worden.

- Sensitiviteit: percentage terecht positieve testuitslagen t.o.v. het totaal aantal noduli waarbij een diagnose longkanker gesteld werd.
- Negatief voorspellende waarde: percentage terecht negatieve testuitslagen t.o.v. alle negatieve testuitslagen.

Specificiteit (proportie terecht negatieve testuitslagen van het totaal aantal noduli waarbij geen diagnose longkanker gesteld werd), werd niet als uitkomst meegenomen, omdat deze in principe 100% is. Het is immers zeer onwaarschijnlijk dat een positieve pathologische uitslag voor longkanker o.b.v. een biopt verkregen met navigatiebronchoscopie in een later stadium geen longkanker blijkt te zijn (onterechte positieve testuitslag).

4.2 Systematische review door Cochrane Nederland

Cochrane Nederland heeft een systematische review uitgevoerd in opdracht van het Zorginstituut. In hoofdstuk 5 beschrijven we beknopt de uitkomsten van de systematische review en de conclusies die de onderzoekers aan de uitkomsten verbinden. De volledige systematische review van het Cochrane Nederland treft u aan als bijlage 2.

4.2.1 Zoeken en selecteren van de evidence

De zoekstrategie heeft tot doel gepubliceerde studies te vinden die voldoen aan de volgende inclusiecriteria: de in de PICO gedefinieerde onderdelen, meting van tenminste één van de in de PICO gedefinieerde uitkomsten en onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel.

Cochrane Nederland heeft in juli 2021 een literatuursearch verricht. Er werd in eerste instantie naar systematische reviews gezocht en daarna naar primaire studies. De zoekactie naar systematische reviews werd uitgevoerd op 28 juni 2021 (Epistemonikos) en 6 juli 2021 (Cochrane Library). De zoekactie naar primaire onderzoeken werd uitgevoerd op 9 juli 2021 (MEDLINE) en 12 juli 2021 (Embase en CENTRAL). De zoektermen en doorzochte databases zijn weergeven in bijlage 1 van de systematische review van Cochrane Nederland.

Daarnaast is door het Zorginstituut gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. De zoekstrategie staat beschreven in bijlage 3 en de resultaten zijn vermeld in bijlage 4.

4.2.2 Data extractie en analyse

Van iedere publicatie werden beschrijvende gegevens verzameld (kenmerken van de patiënten, interventie/test, controlebehandeling/diagnostische strategie), klinische uitkomsten en de resultaten (navigatiesucces, diagnostische opbrengst, accurate diagnoses en sensitiviteit).

Er werd gekeken of de meta-analyses van de gevonden systematische reviews geactualiseerd konden worden of dat er nieuwe meta-analyses uitgevoerd moesten worden, waarbij de methoden uit de Cochrane handboeken gevolgd werden [18]. Meta-analyse werd alleen uitgevoerd indien de patiënten, interventies en uitkomsten in de verschillende studies voldoende vergelijkbaar waren (hetgeen voorgelegd werd aan de medisch inhoudelijk adviseurs). Voor diagnostische test accuratesse (DTA) onderzoeken werden percentage accurate diagnoses en sensitiviteit gepoold aan de hand van een random effects model. Hiertoe werd eerst een logit transformatie toegepast en na pooling werden resultaten terug getransformeerd. De resultaten hiervan werden gepresenteerd in de vorm van forest plots inclusief 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI). Bevindingen voor diagnostische opbrengst en navigatiesucces werden alleen beschrijvend gepresenteerd in de vorm van een mediaan, 25e en 75e percentiel, minimum en maximum.

De resultaten worden gepresenteerd per PICOT-vraag en vervolgens uitgesplitst voor de drie navigatie bronchoscopietechnieken. Voor PICOT 2 werd tevens nog onderscheid gemaakt in onderzoekspopulatie: onderzoeken die expliciet vermeldden dat conventionele bronchoscopie niet mogelijk was en onderzoeken waarvoor dat onduidelijk was, werden in aparte subgroepen in de analyses opgenomen.

4.2.3 Beoordelen van de methodologische kwaliteit van de onderzoeken

Van ieder onderzoek werd de methodologische kwaliteit bepaald. Voor systematische reviews werd daartoe AMSTAR-2 [19] gebruikt, en voor DTA onderzoeken QUADAS-2 [20]. Voor RCT's zou de Cochrane Risk of Bias 2.0 tool [18] zijn gebruikt en voor niet-gerandomiseerde vergelijkende studies ROBINS-I [21]. Deze onderzoeksdesigns werden echter niet geïdentificeerd. Aansluitend werden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar certainty of evidence toegekend aan de verschillende uitkomsten aan de hand van de GRADE-methodiek.

4.3 Vergelijkend analyseraam

Wanneer er geen rechtstreeks bewijs wordt gevonden of wanneer dit ontoereikend is, maken we een analyse op basis van het beschikbare niet rechtstreekse bewijs. We maken een vergelijkend analyseraam, waarbinnen de huidige test-plus-behandeling strategie vergeleken wordt met de nieuwe. Een dergelijk vergelijkend analyseraam is een hulpmiddel om tot een uitspraak te komen over het klinisch nut van een test-plus-behandeling wanneer rechtstreeks bewijs ontbreekt [2].

Voor het analyseraam gaan we uit van een hypothetische populatie (n = 2.000). Van deze populatie krijgt de helft de huidige test-plus-behandeling strategie en de andere helft de nieuwe test-plus-behandeling strategie.

Om beide test-plus-behandeling strategieën te kunnen vergelijken is in de literatuur gezocht naar gegevens die gebruikt konden worden als input voor het analyseraam. Voor de proportie van longkanker is gebruik gemaakt van de waarden zoals gerapporteerd in de systematische review van Cochrane Nederland (bijlage 2). Deze review is ook als bron gebruikt voor de diagnostische opbrengst, sensitiviteit en complicaties van de navigatie bronchoscopietechnieken. Voor informatie over de huidige behandelstrategieën hebben wij o.a. behandelrichtlijnen en een kwaliteitsregistratie geraadpleegd [5, 13, 22]. Voor gegevens over diagnostische

opbrengst, sensitiviteit en complicaties van de huidige transthoracale technieken hebben wij recente systematische reviews gebruikt, welke werden aangehaald in systematische review van Cochrane Nederland [9-12].

Het vergelijkend analyseraam wordt gepresenteerd in een figuur. Vervolgens zijn de voor de patiënt relevante consequenties van de nieuwe en oude test-plus-behandeling strategieën in kaart gebracht, zoals complicaties van de test en/of de behandelstrategie, de klinische effecten van de behandeling (of het niet behandelen) en de prognose van de patiënt. Deze consequenties zijn geprioriteerd (importantie) op basis van de input van partijen tijdens de scoping van de concept PICOT's en worden gepresenteerd in een tabel. Op deze wijze worden de verschillen inzichtelijk gemaakt en kan een uitspraak worden gedaan over het klinisch nut van de nieuwe test-behandeling strategie in vergelijking tot de huidige test-plus-behandeling strategie.

5 Resultaten systematische review Cochrane Nederland

5.1 Resultaten zoekactie

Allereerst werd er gezocht naar relevante systematische reviews en meta-analyses. De zoekstrategie resulteerde in 151 potentieel relevante artikelen, waarvan er 141 afvielen na beoordeling van de titel en samenvatting. Daarna viel er 1 artikel af na het beoordelen van de volledige tekst. Uit de overige negen artikelen werden er op basis van de zoekdatum, de PICO-elementen en overlappende ingesloten primaire onderzoeken twee systematische reviews geselecteerd om nader te bekijken. Beide systematische reviews bleken echter onvoldoende bruikbaar om resultaten rechtstreeks uit over te nemen. Er werd daarom besloten om voor beide PICOT's naar primaire onderzoeken te zoeken.

De zoekactie naar primaire onderzoeken resulteerde in 2.925 artikelen. Na ontdubbelen en het beoordelen van de titel en samenvatting bleven er 244 artikelen over waarvan de volledige tekst werd bekeken. Er voldeden 77 artikelen aan de inclusiecriteria: studies over navigatie bronchoscopietechnieken (elektromagnetische navigatie bronchoscopie, virtuele bronchoscopie of Cone Beam CT-scan), het betrof perifere noduli met een gemiddelde grootte ≤3 cm, geschreven in het Engels, Nederlands, Frans of Duits, met een sample size >10 patiënten. Er werden geen RCT's geïdentificeerd waarin het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken bestudeerd werd. Acht onderzoeken naar de diagnostische testaccuratesse of - opbrengst van navigatie bronchoscopietechnieken bij een populatie waarvan expliciet vermeld werd dat conventionele bronchoscopie en transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie niet mogelijk waren, werden geïncludeerd voor PICOT 1. De overige 69 onderzoeken werden geïncludeerd voor PICOT 2; dit zijn niet-gepaarde onderzoeken naar de diagnostische testaccuratesse van navigatie bronchoscopietechnieken.

In bijlage 1 en 2 van de systematische review van Cochrane Nederland wordt de volledige zoekstrategie en het stroomdiagram van inclusie van de artikelen weergegeven.

5.2 PICOT 1: Navigatie bronchoscopietechnieken als add-on test

5.2.1 Kenmerken geïncludeerde studies

Er werden acht onderzoeken naar de diagnostische testaccuratesse of - opbrengst van navigatie bronchoscopietechnieken geïncludeerd bij een populatie waarvan expliciet vermeld werd dat conventionele bronchoscopie en transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie niet mogelijk waren.
In zeven onderzoeken werden elektromagnetische navigatie bronchoscopietechnieken geëvalueerd en in één onderzoek werd onderzoek gedaan naar Cone Beam CT. Er werd geen studie gevonden waar onderzoek werd gedaan naar virtuele bronchoscopie. In drie gevallen was de studieopzet prospectief. Follow-up duur was in drie onderzoeken korter dan een jaar en in twee andere onderzoeken onbekend. Het percentage maligniteiten in de onderzoeken liep uiteen van 40% tot 85% (mediaan 65%) en de gemiddelde of mediane leeftijd lag tussen 62 en 69 jaar. Drie onderzoeken maakten gebruik van EBUS en/of fluoroscopie gecombineerd met de navigatie bronchoscopietechnieken. Tabel 3 van de systematische review van Cochrane Nederland (bijlage 2) geeft een overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

5.2.2 *Kwaliteit van de geïncludeerde studies*

Gebaseerd op de QUADAS-tool werd geconcludeerd dat er weinig kans op vertekening (bias) was. Tabel 4 van de systematische review van Cochrane Nederland geeft een overzicht van de kwaliteit van de afzonderlijke studies. De retrospectieve onderzoeken scoorden (standaard) een hoge kans op vertekening voor het domein *patient selection*. Voor het domein *flow and timing* werd voor twee onderzoeken voor de uitkomsten diagnostische opbrengst en accurate diagnoses een hoge kans op vertekening gescoord vanwege een follow-upduur korter dan één jaar. Bij een meerderheid van de onderzoeken was de kans op vertekening voor dit domein onduidelijk voor één of beide uitkomsten. Voor de toepasbaarheid (*applicability*) waren er geen redenen om aan te nemen dat de studies afwijken van de onderzoeksvraag

5.2.3 *Effecten test-plus-behandelingsstrategie*

5.2.3.1 Resultaten m.b.t. de cruciale uitkomstmaten o.b.v. direct vergelijkend bewijs

De ideale studieopzet voor het bepalen van klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken is idealiter een RCT en voor de complicaties kan gebruik gemaakt worden van observationele (vergelijkende) studies. Er zijn geen RCT's gevonden waarin het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken is onderzocht.

5.2.3.2 Diagnostische accuratesse

Van de acht ingesloten onderzoeken rapporteerden er vijf (568 noduli) hoe vaak een nodule werd bereikt. Dat was in 95% van de gevallen (mediaan navigatiesucces 95,3% (IQR 93,5% tot 100%)). Acht onderzoeken (827 noduli) vermeldden voor welk deel van de noduli een testuitslag werd verkregen. De mediane diagnostische opbrengst in deze onderzoeken bedroeg 70,7% (IQR 67,8% tot 91,1%). Het gemiddeld percentage accurate diagnoses over zeven onderzoeken (794 noduli) bedroeg 69,9% (95%-BI 55,3% tot 81,3%) en de gemiddelde sensitiviteit (drie onderzoeken; 128 noduli) bedroeg 71,7% (95%-BI 33,0% tot 92,8%). De voorspellende waarde van een negatieve testuitslag, gebaseerd op drie onderzoeken (152 noduli), was 65,3% (mediaan; IQR 60,6% tot 66,7%). Alle drie de onderzoeken volgden patiënten tenminste één jaar om na te gaan of een negatieve testuitslag daadwerkelijk negatief was. In tabel 3 worden de resultaten per techniek weergegeven.

Tabel 3. Navigatiesucces, diagnostische opbrengst, accurate diagnoses en sensitiviteit van de navigatie bronchoscopietechnieken

	Navigatiesucces		Diagnostische opbrengst		Accurate diagnoses		Sensitiviteit	
	n studies	median (IQR)	n studies	median (IQR)	n studies	accurate diagnoses (95%CI)	n studies	sensitiviteit (95%CI)
Overall	5	95,3% (93,5% tot 100,0%)	8	70,7% (67,8% tot 91,1%)	7	69,9% (55,3% tot 81,3%)	3	71,7% (33,0% tot 92,8%)
Elektromagnetische navigatie bronchoscopie	4	97,7% (94,9% tot 100,0%)	7	71,7% (67,5% tot 94,0%)	7	69,9% (55,3% tot 81,3%)	3	71,7% (33,0% tot 92,8%)
Virtuele bronchoscopie	0	-	0	-	0	-	0	-
Cone Beam CT	1	90,9% (74,5% tot 97,6%*)	1	69,7% (51,1% tot 83,8%*)	0	-	0	-
* 95% BI								

5.2.3.3 Complicaties van de navigatie bronchoscopietechnieken

- Elektromagnetische navigatie bronchoscopie

In tabel 5 van de systematische review van Cochrane Nederland staat een overzicht van de door de onderzoeken gerapporteerde complicaties die optraden tijdens of na elektromagnetische navigatie bronchoscopie. Het optreden van een bloeding en pneumothorax werd het vaakst gerapporteerd. Mediane incidenties van deze complicaties waren 5% of lager, met uitzondering van 'geringe bloeding' (*minor bleeding*), gerapporteerd door één onderzoek.

- Virtuele bronchoscopie

Er werden geen relevante onderzoeken geïdentificeerd over virtuele bronchoscopie.

- Cone Beam CT

Levensbedreigende complicaties werden niet gerapporteerd door het enige onderzoek dat Cone Beam CT evalueerde. Twee van de 33 deelnemers in dit onderzoek (6%) ontwikkelden een pneumothorax en één deelnemer (3%) kreeg bradycardie en hypotensie die niet levensbedreigend waren.

5.2.3.4 Resultaten m.b.t. de belangrijke uitkomstmaat kwaliteit van leven

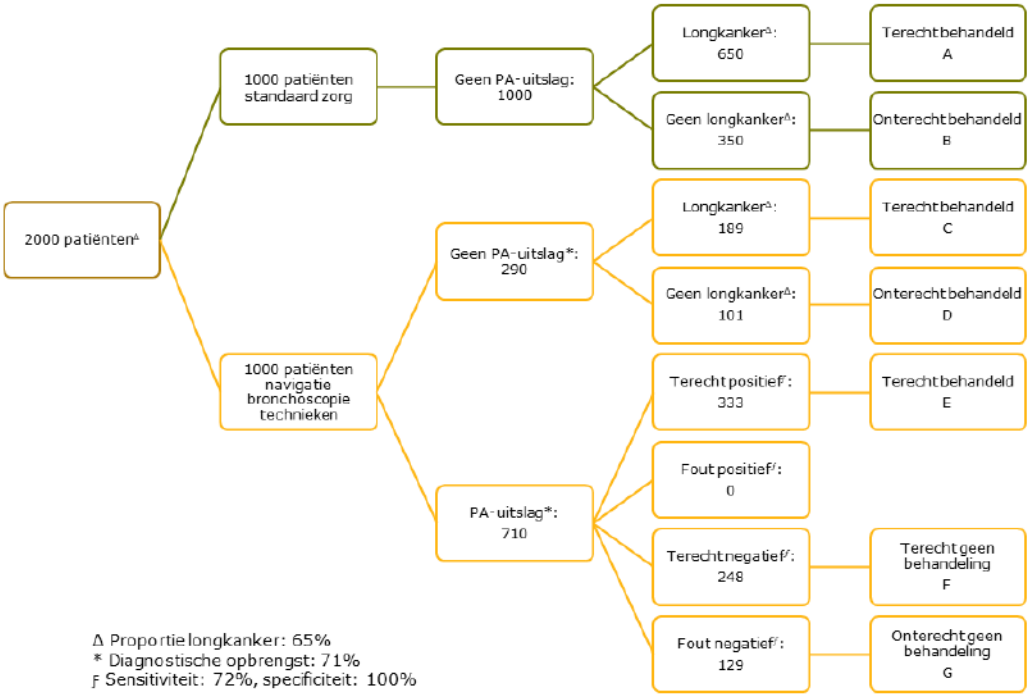
Er zijn geen studies gevonden welke de kwaliteit van leven rapporteerden.

5.2.3.5 Vergelijkend analyseraam

In figuur 3 presenteren we het vergelijkend analyseraam: de huidige behandelstrategie wordt vergeleken met de navigatie bronchoscopietechnieken als (add-on) test-plus-behandelingsstrategie. Er wordt uitgegaan van een hypothetische populatie van 2x 1000 patiënten. Als input voor het vergelijkend analyseraam is gebruik gemaakt van een mediane proportie van longkanker van 65%, een diagnostische opbrengst van de navigatie bronchoscopietechnieken van 71% en een sensitiviteit van 72%. Om inzicht te geven hoe we tot de cijfers in het vergelijkend analyseraam zijn gekomen presenteren we in tabel 4 de 2x2-tabel.

Tabel 4. 2x2-tabel behorend bij navigatie bronchoscopietechnieken

	Longkanker	Geen longkanker	Totaal
Positieve testuitslag	333	0	333
Negatieve testuitslag	129	248	377
	462	248	710



Figuur 3. Vergelijkend analyseraam wanneer navigatie bronchoscopietechnieken worden toegevoegd als add-on test[7].

<u>Huidige situatie</u>
In de huidige situatie worden alle patiënten (100%) behandeld zonder een PA-uitslag. De behandeling is bij 650 patiënten met longkanker min of meer bij toeval terecht ('terecht behandeld', zie 'A' in figuur 3). 350 patiënten hebben geen longkanker, maar worden hiervoor wel behandeld ('onterecht behandeld', 'B') (figuur 3).

<u>Nieuwe situatie</u>
In de nieuwe situatie wordt bij alle patiënten een test gedaan (één van de navigatie bronchoscopietechnieken). Bij 710 patiënten leidt het inzetten van navigatie bronchoscopietechnieken tot een PA-uitslag. Bij 290 patiënten is er geen PA-uitslag; zij worden vervolgens behandeld conform de 'huidige strategie'.
In totaal worden 522 van de 650 patiënten met longkanker behandeld ('terecht behandeld'). Hiervan worden 333 patiënten ('E') behandeld op basis van een positieve PA-uitslag en 189 patiënten ('C') worden 'bij toeval' terecht behandeld – nadat de navigatie bronchoscopietechniek niet tot een diagnose leidt worden zij vervolgens 'blind' (dus zonder PA-uitslag) terecht behandeld. De diagnose longkanker wordt bij 129 patiënten ('G') van de 650 patiënten gemist waardoor hun longkanker onbehandeld blijft ('onterecht niet behandeld').
In totaal worden 101 patiënten ('D'[8]) van de 350 patiënten zonder longkanker wel

[7] De input van het vergelijkend analyseraam gaat gepaard met enige onzekerheid. Dit wordt toegelicht in hoofdstuk 6.
[8] De NVALT heeft tijdens de consultatie van het concept standpunt aangegeven dat uit literatuur blijkt dat het vaststellen van een maligne diagnose makkelijker is dan het vaststellen van een specifieke benigne diagnose. Hierdoor is de proportie longkanker in de groep zonder PA-uitslag waarschijnlijk lager, wat tot gevolg heeft dat meer mensen onterecht worden behandeld (blok 'D' in figuur 3). We weten niet hoeveel patiënten dit betreft en daarom hebben we dit niet mee kunnen nemen in het analyseraam.

hiervoor behandeld ('onterecht behandeld'). Dit betreft patiënten bij wie de navigatie bronchoscopietechniek niet tot een diagnose leidt, waarna zij 'blind' (dus zonder PA-uitslag) worden behandeld conform de 'huidige strategie'. In totaal worden 248 patiënten ('F') zonder longkanker niet behandeld ('terecht niet behandeld') (figuur 3).

Verschil tussen nieuwe en huidige situatie

Als we de nieuwe situatie met de huidige situatie vergelijken dan worden van de 650 patiënten met longkanker 129 patiënten ('G') gemist (en daarmee 'onterecht niet behandeld'). Deze 129 patiënten zouden in de huidige situatie wel behandeld worden. Van de 350 patiënten zonder longkanker worden in de nieuwe situatie 248 patiënten niet langer onterecht behandeld (en daarmee 'terecht niet behandeld'). Dit betreft een reductie van 71%.

Tabel 5 beschrijft de voor de patiënt relevante consequenties van beide test-plus-behandelingsstrategieën: het linkerdeel van de tabel betreft de huidige situatie en het rechterdeel de nieuwe situatie met navigatie bronchoscopietechnieken als add-on test. De letters corresponderen met figuur 3.

Tabel 5. Consequenties van het inzetten van navigatie bronchoscopietechnieken ten opzichte van de huidige situatie

Letter	Consequenties huidige situatie	Letter	Consequenties inzetten navigatie bronchoscopietechnieken	Importantie
A n=650	PA-uitslag: Er is geen PA-uitslag Terecht behandeld: De patiënt heeft longkanker en krijgt (min of meer) bij toeval een gerichte behandeling. Complicaties: complicaties ten gevolge van de behandeling. Complicaties na chirurgie zijn verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). De herstelperiode kan maanden duren. Complicaties na SABR zijn acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3 in 3,4%. Een gevolg van SABR is vermoeidheid. Onzekerheid: De patiënt is in onzekerheid over de diagnose voorafgaand aan de behandeling. Na chirurgie wordt een PA-uitslag verkregen en weet de patiënt dat de behandeling terecht was. Bij SABR zal de patiënt niet te weten komen dat behandeling terecht was. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft bovengenoemde onzekerheid een negatief effect op kwaliteit van leven.	C n=189	PA-uitslag: Er is geen PA-uitslag Terecht behandeld: De patiënt heeft longkanker en krijgt (min of meer) bij toeval een gerichte behandeling. Complicaties: 1) test (bloedingen en pneumothorax, incidentie 5%) 2) de behandeling. Complicaties na chirurgie zijn verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). De herstelperiode kan maanden duren. Complicaties na SABR zijn acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3 in 3,4%. Een gevolg van SABR is vermoeidheid. Onzekerheid: De patiënt is ook na afloop van de test nog in onzekerheid over de diagnose. Na chirurgie wordt een PA-uitslag verkregen en weet de patiënt dat de behandeling terecht was. Bij SABR zal de patiënt niet te weten komen dat behandeling terecht was. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft bovengenoemde onzekerheid een negatief effect op kwaliteit van leven. Ook de niet succesvolle test kan een negatief effect hebben op kwaliteit van leven.	+ Partijen zijn voorstander van zo veel mogelijk behandelen op basis van longkanker die pathologisch is vastgesteld, ter voorkoming van onnodig behandelen of niet behandelen.
B n=350	PA-uitslag: Er is geen PA-uitslag Onterecht behandeld: De patiënt heeft geen longkanker en wordt hiervoor onterecht behandeld. Complicaties: complicaties ten gevolge de onterechte behandeling. 2) de behandeling. Complicaties na chirurgie zijn verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). De herstelperiode kan maanden duren. Complicaties na SABR zijn acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3 in 3,4%. Een gevolg van SABR is vermoeidheid. Onzekerheid: De patiënt is in onzekerheid over de diagnose voorafgaand aan de behandeling. Na chirurgie wordt een PA-uitslag verkregen en weet de patiënt dat de behandeling onterecht was. Bij SABR zal de patiënt niet te weten komen dat behandeling terecht was.	D n=101	PA-uitslag: Er is geen PA-uitslag Onterecht behandeld: De patiënt heeft geen longkanker en wordt hiervoor onterecht behandeld. Complicaties: 1) test (bloedingen en pneumothorax, incidentie 5%) en 2) onterechte behandeling. 2Complicaties na chirurgie zijn verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). De herstelperiode kan maanden duren. Complicaties na SABR zijn acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3 in 3,4%. Een gevolg van SABR is vermoeidheid. Onzekerheid: De patiënt is ook na afloop van de test nog in onzekerheid over de diagnose. Na chirurgie wordt een PA-uitslag verkregen en weet de patiënt dat de behandeling onterecht was. Bij SABR zal de patiënt niet te weten komen dat behandeling	++ Longkanker Nederland geeft aan het onethisch te vinden om mensen die geen longkanker te hebben wel te behandelen. Dit door de complicaties op korte en lange termijn, de mentale impact en onnodige zorgkosten die gemaakt worden.

	Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft bovengenoemde onzekerheid een negatief effect op kwaliteit van leven.		terecht was. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft bovengenoemde onzekerheid een negatief effect op kwaliteit van leven. Ook de niet succesvolle test kan een negatief effect hebben op kwaliteit van leven.	
		E n=333	PA-uitslag: Er is een PA-uitslag Terecht behandeld: De patiënt heeft longkanker en krijgt een gerichte behandeling Complicaties: complicaties van 1) test (bloedingen en pneumothoraxen incidentie 5%) 2) de behandeling. Complicaties na chirurgie zijn verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). De herstelperiode kan maanden duren. Complicaties na SABR zijn acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3 in 3,4%. Een gevolg van SABR is vermoeidheid. Onzekerheid: De patiënt heeft geen onzekerheid over de diagnose voorafgaand aan de behandeling. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk hebben de passende behandeling en het zekerheid over de diagnose een positief effect op kwaliteit van leven.	+ Partijen zijn voorstander van zo veel mogelijk behandelen op basis van longkanker die pathologisch is vastgesteld zodat de juiste behandeling kan worden gegeven.
		F n=248	PA-uitslag: Er is een PA-uitslag Terecht niet behandeld: De patiënt heeft geen longkanker en wordt hiervoor terecht niet behandeld Complicaties: 1) test (bloedingen en pneumothoraxen incidentie 5%). 2) De patiënt wordt minimaal 2 jaar periodiek gevolgd middels CT-scan. Indien de target nodule bij de eerste controle na de diagnostische procedure is verdwenen is verdere controle niet meer geïndiceerd. Onzekerheid: De patiënt heeft nog geen volledige zekerheid over de diagnose. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft de negatieve PA-uitslag een positief effect op kwaliteit van leven.	+ Partijen zijn voorstander van zo veel mogelijk behandelen op basis van longkanker die pathologisch is vastgesteld, ter voorkoming van onnodig behandelen.

		G n=129	PA-uitslag: Er is een PA-uitslag Onterecht niet behandeld: De patiënt heeft longkanker en ontvangt hiervoor geen behandeling. Complicaties: 1) de test (bloedingen en pneumothoraxen, incidentie 5%). 2) De patiënt wordt minimaal 2 jaar periodiek gevolgd middels CT-scan, waardoor de longkanker alsnog kan worden ontdekt. Tevens kans op bijwerkingen en complicaties hiervan, Behandeling later ingezet: In een later stadium wordt de patiënt alsnog gediagnosticeerd en krijgt dan een passende behandeling. Invloed op overleving: Uitstel van de diagnose stadium I longkanker betekent dat er een verhoogd risico op progressie van ziekte ontstaat met als gevolg dalen van de kans op genezing. Een exacte schatting van dit risico is niet te geven. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft de negatieve PA-uitslag een positief effect op de kwaliteit van leven. Dit verandert wanneer de diagnose later wordt gesteld.	++ De NVALT stelt dat het onnodig te laat vaststellen van de diagnose longkanker zeer ernstig is en dat het daarom belangrijk is om vroegtijdig, veilig en betrouwbaar de diagnose longkanker vast te stellen.
			Belasting test	- De complicaties van de navigatie bronchoscopietechnieken staan volgens de NVALT niet in verhouding tot de complicaties die samengaan met een chirurgische of (stereotactische) radiotherapie behandeling.

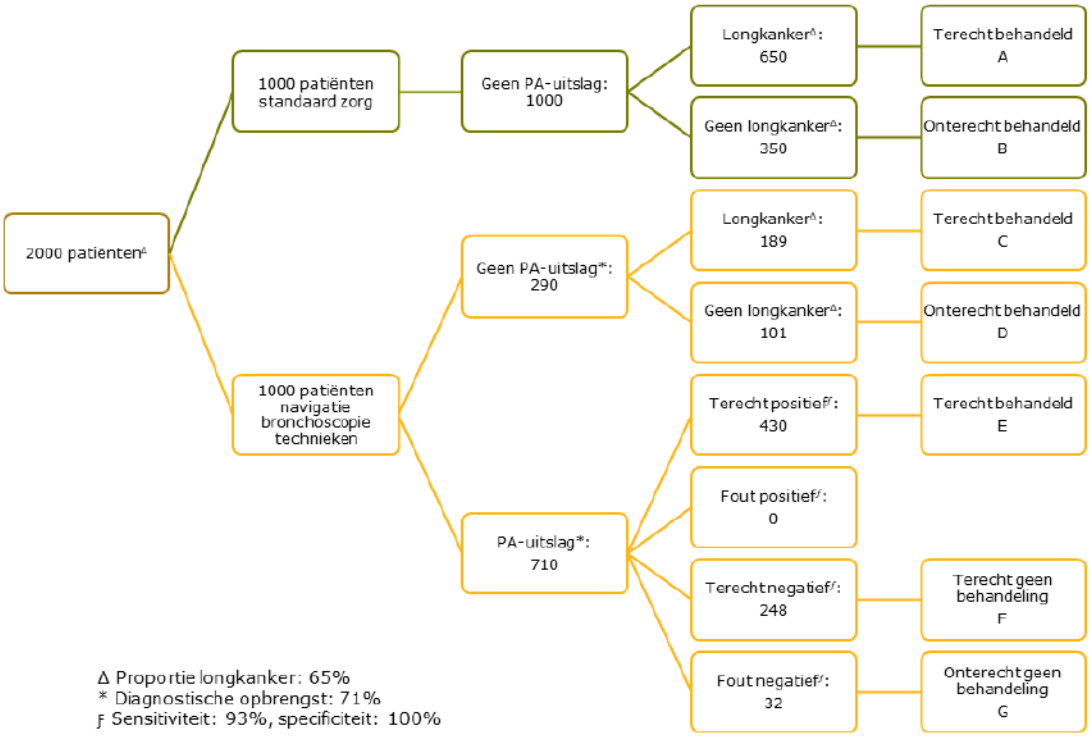
Scenario analyse

De aantallen 'terecht behandeld', 'onterecht niet behandeld', 'terecht niet behandeld' en 'onterecht niet behandeld' zijn onder meer afhankelijk van de sensitiviteit van de diagnostische test. Daarmee heeft de sensitiviteit ook invloed op de (af)weging van de gunstige en ongunstige effecten van zowel de huidige test-plus-behandelingsstrategie als de nieuwe test-plus-behandelingsstrategie.
Op basis van input van de NVALT kwam naar voren dat de sensitiviteit in een Nederlands expertisecentrum hoger ligt (93%). De sensitiviteit van 93% wordt vermeld in een manuscript over een kosteneffectiviteitsanalyse van navigatie bronchoscopietechnieken op basis van een besliskundig model. Dit manuscript is gesubmit[9]. De sensitiviteit in dit kosteneffectiviteitsartikel is gebaseerd op een diagnostische accuratesse artikel van Verhoeven et al. [23]. In deze prospectieve single-center studie is de learning curve van elektromagnetische navigatie bronchoscopie onderzocht bij een opeenvolgende patiënten met perifere longnoduli (gemiddeld 1,3 cm). De sensitiviteit van 93% is gebaseerd op een subgroep van patiënten bij wie de follow-up minstens 1 jaar was en die waren geïncludeerd nadat de uitvoerder de learning curve doorlopen had. De risk of bias score gebaseerd op de Quadas-2 van de studie van Verhoeven et al. is laag (systematische review Cochrane Nederland bijlage 5a). Het Zorginstituut neemt aan dat dit percentage van 93% de Nederlandse situatie beter reflecteert. Om die reden wordt hieronder een scenario uitgewerkt voor een sensitiviteit van 93%. In dit scenario wordt uitgegaan van dezelfde proportie longkanker in de populatie, de diagnostische opbrengst en specificiteit als in de hoofdanalyse. Zie figuur 4 voor het bijbehorende analyseraam. Om inzicht te geven hoe we tot de cijfers in het vergelijkend analyseraam zijn gekomen presenteren we in tabel 6 de 2x2-tabel.

Tabel 6. 2x2-tabel behorend bij navigatie bronchoscopietechnieken

	Longkanker	Geen longkanker	Totaal
Positieve testuitslag	430	0	430
Negatieve testuitslag	32	248	280
	462	248	710

[9] S.E.P. Kops, R.L.J. Verhoeven, R.J. Vermeulen, Cone beam CT guided navigation bronchoscopy: a cost-effective alternative to CT guided transthoracic biopsy for diagnosis of peripheral pulmonary nodules. confidential / unpublished data – submitted for publication.



Figuur 4. Vergelijkend analyseraam wanneer navigatie bronchoscopietechnieken worden toegevoegd als add-on test (scenario bij sensitiviteit van 93%)

Bij een proportie van longkanker 65% hebben 650 patiënten longkanker en 350 patiënten geen longkanker. Als we de nieuwe situatie met de huidige situatie vergelijken dan worden bij de inzet van navigatietechnieken 32 ('G') van de 650 patiënten met longkanker gemist en daarmee 'onterecht niet behandeld'. Deze 32 patiënten zouden in de huidige situatie wel behandeld worden. Van de 350 patiënten zonder longkanker worden in de nieuwe situatie 248 patiënten ('F') niet langer onterecht behandeld (en daarmee 'terecht niet behandeld'). Dit betreft een reductie van 71%.

5.3 PICOT 2: Navigatie bronchoscopietechnieken als replacement test

5.3.1 Kenmerken geïncludeerde studies

Er werden 69 niet-gepaarde onderzoeken geïncludeerd naar de diagnostische testaccuratesse van navigatie bronchoscopietechnieken bij een populatie met perifere longnoduli waarbij transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie mogelijk was maar conventionele bronchoscopie niet.
In 24 van de onderzoeken werd expliciet vermeld dat conventionele bronchoscopie niet mogelijk was en in de overige onderzoeken ontbrak informatie over het wel of niet mogelijk zijn van conventionele bronchoscopie. Deze onderzoeken zijn wel geïncludeerd omdat het de verwachting is van de experts dat conventionele bronchoscopie geen optie zal zijn geweest. In de klinische praktijk wordt alleen overgegaan tot navigatie bronchoscopietechnieken of transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie als conventionele bronchoscopie niet mogelijk wordt geacht. Achtentwintig onderzoeken evalueerden elektromagnetische navigatiebronchoscopie, 29 virtuele bronchoscopie en drie Cone Beam CT. In negen

onderzoeken werden de verschillende soorten navigatie bronchoscopietechnieken gecombineerd. Er waren in totaal 39 prospectieve onderzoeken, 29 retrospectieve en voor één onderzoek was dit niet vermeld. Het percentage longkanker in de onderzoeken liep uiteen van 24% tot 100% (mediaan 71%) en de gemiddelde of mediane leeftijd lag tussen 51 en 75 jaar. Vijftig (72%) onderzoeken maakten gebruik van EBUS en/of fluoroscopie bij de navigatie bronchoscopietechnieken. Tabel 6 van de systematische review van Cochrane Nederland geeft een overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies (bijlage 2).

5.3.2 Kwaliteit van de geïncludeerde studies

Gebaseerd op de QUADAS-tool werd geconcludeerd dat er kans op vertekening (bias) was. Tabel 7 van de systematische review van Cochrane Nederland geeft een overzicht van de kwaliteit van de afzonderlijke studies. Vierentwintig van de 69 onderzoeken scoorden een hoge kans op vertekening voor het domein *patient selection.* Er waren in totaal 39 prospectieve onderzoeken, 29 retrospectieve en voor één onderzoek was dit niet vermeld. Bij 12 onderzoeken was er een hoge kans op vertekening voor het domein *flow and timing* voor de uitkomst accurate diagnoses en diagnostische opbrengst en voor achttien was er een onduidelijke kans op vertekening. Voor de uitkomst complicaties was voor 48 van de 59 onderzoeken (81%) die naar deze uitkomst keken, de kans op vertekening onduidelijk voor dit domein door het ontbreken van informatie over de gehanteerde methode om complicaties te registreren. Tabel 7 van de systematische review van Cochrane Nederland geeft een overzicht van de kans op vertekening en *applicability concerns* in de onderzoeken.

5.3.3 Effecten test-plus-behandelingsstrategie

5.3.3.1 Resultaten m.b.t. de cruciale uitkomstmaten o.b.v. direct vergelijkend bewijs

De ideale studieopzet voor het bepalen van klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken is idealiter een RCT en voor de complicaties kan gebruik gemaakt worden van observationele (vergelijkende) studies. Er zijn geen RCT's gevonden waarin het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken is onderzocht.

5.3.3.2 Diagnostische accuratesse van de navigatie bronchoscopietechnieken

Van de 69 ingesloten onderzoeken rapporteerden er 37 (2.903 noduli) hoe vaak een nodule werd bereikt. Dat was in 100% van de gevallen (mediaan; IQR 92,1% tot 100%) het geval. Tweeënzestig onderzoeken (4.788 noduli) vermeldden voor welk deel van de noduli een testuitslag werd verkregen en deze diagnostische opbrengst bedroeg 78,7% (mediaan; IQR 67,7% tot 89,8%). Het gemiddeld percentage accurate diagnoses (3.519 noduli) bedroeg 73,4% (95%-BI 69,9% tot 76,6%) en de gemiddelde sensitiviteit (572 noduli) bedroeg 74,9% (95%-BI 64,6% tot 83,0%). De voorspellende waarde van een negatieve testuitslag, gebaseerd op 6 onderzoeken (196 noduli) die patiënten tenminste één jaar volgden om na te gaan of een negatieve testuitslag daadwerkelijk negatief was, was 70,1% (IQR 52,3% tot 83,3%). In tabel 7 worden de resultaten per techniek weergegeven.

Tabel 7. Navigatiesucces, diagnostische opbrengst, accurate diagnoses en sensitiviteit van de navigatie bronchoscopietechnieken

	Navigatiesucces		Diagnostische opbrengst		Accurate diagnoses		Sensitiviteit	
	n studies	median (IQR)	n studies	median (IQR)	n studies	accurate diagnoses (95%CI)	n studies	sensitiviteit (95%CI)
Overall	37	100% (92,1% tot 100,0%)	62	78,7% (67,7% tot 89,8%)	45	73,4% (69,9% tot 76,6%)	3	74,9% (64,6% tot 83,0%)
Elektromagnetische navigatie bronchoscopie	17	100,0% (93,8% tot 100,0%)	26	78,6% (69,0% tot 96,7%)	21	74,6% (68,7% tot 79,7%)	9	70,5% (57,3% tot 81,0%)
Virtuele bronchoscopie	17	94,7% (92,3% tot 100,0%)	27	77,8% (67,9% tot 84,1%)	18	71,1% (65,1% tot 76,5%)	3	75,0% (33,0% tot 94,8%)
Cone Beam CT	1	95,3% (90,3% tot 97,9%)	2	78,4% (74,2% tot 82,6%)	2*	78,7% (71,1% tot 84,8%); 83.0% (69,7% tot 91,5%)	1	94,4% (80,0% tot 99,0%)
* Meta-analyse niet mogelijk								

5.3.3.3 Complicaties van de navigatie bronchoscopietechnieken

- Elektromagnetische navigatie bronchoscopie

Bloedingen en pneumothoraxen zijn de complicaties die door het grootste aantal studies werden gerapporteerd. Met uitzondering van één onderzoek dat bij 32 deelnemers incidenties van 13% en 34% rapporteerde voor graad 2- en graad 1-bloedingen, lagen de mediane incidenties van bloedingen op 4% of lager. Ernstige bloedingen kwamen bij 0,4% of minder van de uitgevoerde procedures voor. Voor hemoptysis lagen de (mediane) incidenties tussen de 1% en 5%. Een pneumothorax trad op bij 3% van de procedures (mediaan; range 0% tot 8%, 21 onderzoeken). De mediane incidentie van pneumothoraxen waarvoor geen interventie nodig was, was 2%.

- Virtuele bronchoscopie

Drie onderzoeken meldden dat er geen (ernstige) complicaties waren opgetreden tijdens of na navigatie bronchoscopie. De complicaties die door de overige onderzoeken gerapporteerd werden, staan in tabel 9 van de systematische review van Cochrane Nederland. De incidentie van bloedingen was 4% of lager, met uitzondering van één onderzoek dat een incidentie vond van 12% voor matige bloedingen gerelateerd aan virtuele navigatie bronchoscopie. Een milde hemoptysis kwam in een onderzoek bij 61% van de procedures voor, terwijl niet nader gespecificeerde hemoptysis over twee onderzoeken een mediane incidentie had van 1%. De incidentie van pneumothorax was vergelijkbaar, met mediane waarden van 1% (niet nader gespecificeerde pneumothorax en pneumothorax waarvoor interventie nodig was) of 2% (pneumothorax waarvoor geen interventie nodig was). Met uitzondering van het optreden van milde hemoptysis (incidentie van 61%) was de (mediane) incidentie van de overige gerapporteerde complicaties maximaal 1%.

- Cone Beam CT

Van de twee onderzoeken naar de diagnostische accuratesse van Cone Beam CT werd het ontstaan van bloedingen door één onderzoek (53 deelnemers) gerapporteerd. De incidentie was 4%. Beide onderzoeken keken naar het optreden van pneumothorax. In het ene onderzoek gebeurde dit bij geen van de 53 deelnemers en bij het andere onderzoek bij 1 van de 20 deelnemers (incidentie 5%). Onduidelijkheid in de manier van patiënten selectie en onduidelijkheid rondom de vastlegging van complicaties zorgden voor kans op vertekening.

5.3.3.4 Resultaten m.b.t. de belangrijke uitkomstmaat kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden welke de kwaliteiten van leven rapporteerden. Hierdoor is het niet bekend of de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken leidt tot een betere kwaliteit van leven.

5.3.3.5 Vergelijkend analyseraam PICOT 2

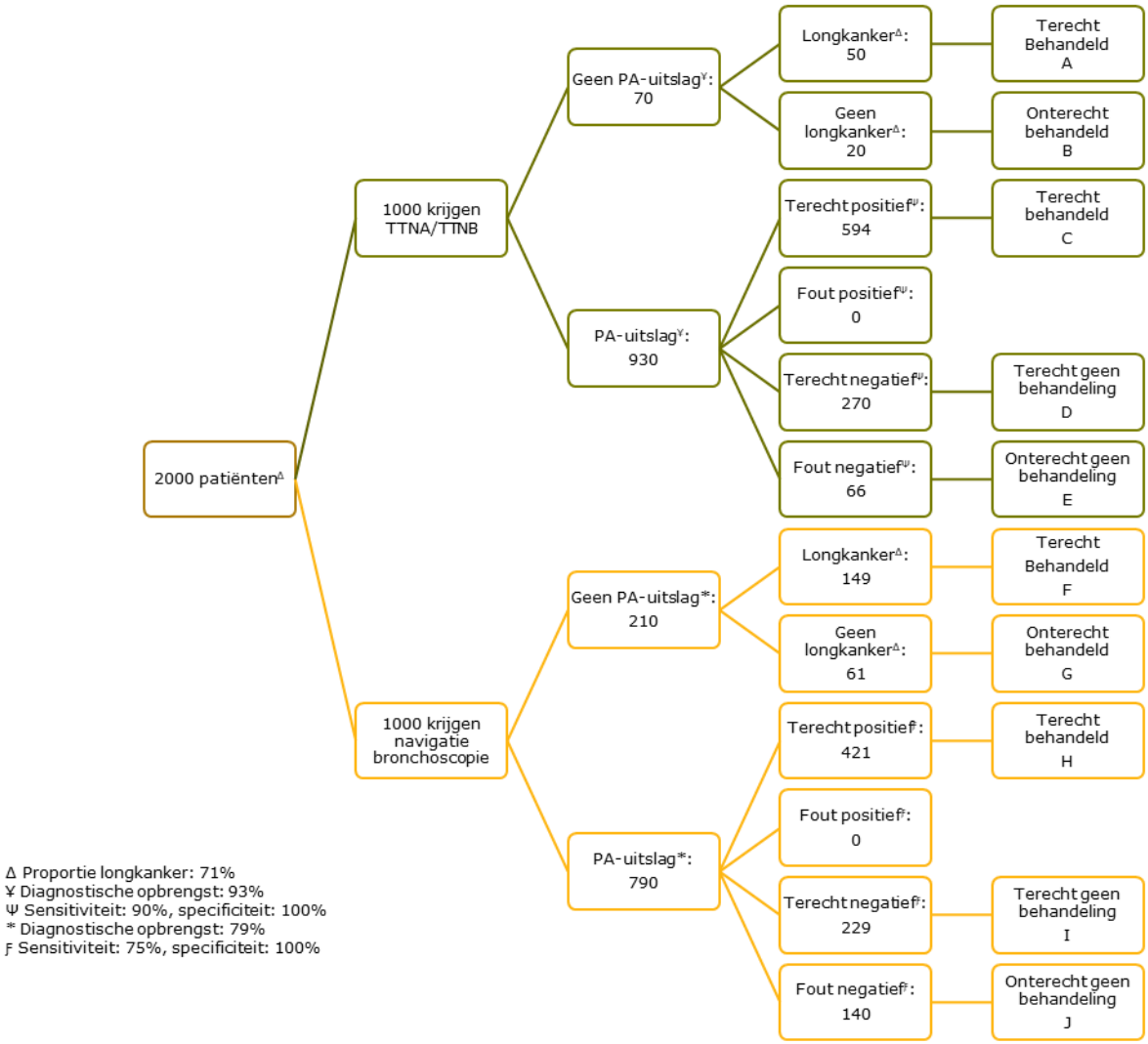
In figuur 5 presenteren we het vergelijkend analyseraam: de huidige test-plus-behandelstrategie wordt vergeleken met de navigatie bronchoscopietechnieken als (replacement) test-plus-behandelstrategie. Er wordt uitgegaan van een hypothetische populatie van 2x 1000 patiënten. Als input voor het vergelijkend analyseraam is gebruik gemaakt van een mediane proportie van longkanker van 71% en een diagnostische opbrengst van 79% voor de navigatie bronchoscopietechniektechniek en een sensitiviteit van 75%. Voor de transthoracale technieken wordt uitgegaan van een diagnostische opbrengst van 93% en sensitiviteit van 90% [9, 10]. Om inzicht te geven hoe we tot de cijfers in het vergelijkend analyseraam zijn gekomen presenteren we in tabel 8 de 2x2-tabel van navigatie bronchoscopietechnieken en in tabel 9 de 2x2-tabel van transthoracale technieken.

Tabel 8. 2x2-tabel behorend bij navigatie bronchoscopietechnieken

	Longkanker	Geen longkanker	Totaal
Positieve testuitslag	421	0	421
Negatieve testuitslag	140	229	369
	561	229	790

Tabel 9. 2x2-tabel behorend bij transthoracale technieken

	Longkanker	Geen longkanker	Totaal
Positieve testuitslag	594	0	594
Negatieve testuitslag	66	270	336
	660	270	930



Figuur 5. Vergelijkend analyseraam wanneer navigatie bronchoscopietechnieken worden ingezet als replacement test[10]

[10] De input van het vergelijkend analyseraam gaat gepaard met enige onzekerheid. Dit wordt toegelicht in hoofdstuk 6.

Huidige situatie
Bij 930 patiënten leidt het inzetten van transthoracale technieken tot een PA-uitslag en bij 70 patiënten is er geen PA-uitslag. Met de inzet van transthoracale technieken worden 644 van de 710 patiënten met longkanker behandeld ('terecht behandeld'). Hiervan worden 594 patiënten ('C') behandeld op basis van een positieve PA-uitslag en 50 patiënten ('A') worden 'bij toeval' terecht behandeld – nadat de transthoracale techniek niet tot een diagnose heeft geleid worden zij vervolgens 'blind' (dus zonder PA-uitslag) terecht behandeld. Daarnaast worden in de huidige situatie 66 patiënten ('E') met longkanker gemist waardoor hun longkanker niet behandeld wordt ('onterecht niet behandeld'). In de huidige situatie worden 270 ('D') van de 290 patiënten zonder longkanker niet behandeld ('terecht niet behandeld') en worden 20 patiënten ('B'[11]) zonder dat zij longkanker hebben toch hiervoor behandeld ('onterecht behandeld').

Nieuwe situatie
Bij 790 patiënten leidt het inzetten van navigatie bronchoscopietechnieken tot een PA-uitslag en bij 210 patiënten is er geen PA-uitslag (tabel 10). In de nieuwe situatie worden 570 van de 710 patiënten met longkanker behandeld ('terecht behandeld'). Hiervan worden 421 patiënten ('H') behandeld op basis van een positieve PA-uitslag en 149 patiënten ('F') worden 'bij toeval' terecht behandeld – nadat de navigatie bronchoscopietechniek niet tot een diagnose heeft geleid worden zij vervolgens 'blind' (dus zonder PA-uitslag) terecht behandeld. Daarnaast wordt in de nieuwe situatie bij 140 patiënten ('J') de diagnose longkanker gemist waardoor hun longkanker niet behandeld wordt ('onterecht niet behandeld'). Er worden in de nieuwe situatie 229 ('I') van de 290 patiënten zonder longkanker niet behandeld ('terecht niet behandeld') en worden 61 patiënten ('G'[12]) zonder dat zij longkanker hebben toch hiervoor behandeld ('onterecht behandeld').

Verschil tussen nieuwe en huidige situatie
Met de inzet van navigatie bronchoscopie wordt bij minder patiënten (n=140) een biopt verkregen waarmee een PA-diagnose mogelijk is. Door de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken worden 74 patiënten méér dan in de oude situatie 'onterecht niet behandeld'. Van de 290 patiënten zonder longkanker worden door de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken 41 patiënten méér dan in de oude situatie toch behandeld voor longkanker en daarmee 'onterecht behandeld'. In de huidige situatie zouden deze patiënten 'terecht niet behandeld' worden.

Tabel 10 beschrijft de voor de patiënt relevante consequenties van beide test-en-behandelstrategieën: het linkerdeel van de tabel betreft de transthoracale technieken en het rechterdeel de nieuwe situatie met navigatie bronchoscopietechnieken als replacement test. De letters corresponderen met figuur 5.

[11] De NVALT heeft tijdens de consultatie van het concept standpunt aangegeven dat uit literatuur blijk dat het vaststellen van een maligne diagnose makkelijker is dan het vaststellen van een specifieke benigne diagnose. Hierdoor is de proportie longkanker in de groep zonder PA-uitslag waarschijnlijk lager, wat tot gevolg heeft dat meer mensen onterecht worden behandeld (blokken 'B' en 'G', in figuur 5). De NVALT kon niet aangeven hoeveel patiënten dit betreft en daarom hebben we dit niet mee kunnen nemen in het analyseraam.

Tabel 10. Consequenties van het inzetten van navigatie bronchoscopietechnieken ten opzichte van de huidige situatie (transthoracale technieken)

Letter	Consequenties inzetten transthoracale technieken	Letter	Consequenties inzetten navigatie bronchoscopietechnieken	Importantie
A n=50	PA-uitslag: Er is geen PA-uitslag Terecht behandeld: De patiënt heeft longkanker en krijgt (min of meer) bij toeval een gerichte behandeling. Complicaties: complicaties ten gevolge van 1) de test. Bloedingen 16%-18%, pneumothorax 3%-7%. 2) de behandeling. Complicaties na chirurgie zijn verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). De herstelperiode kan maanden duren. Complicaties na SABR zijn acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3 in 3,4%. Een gevolg van SABR is vermoeidheid. Onzekerheid: De patiënt is in onzekerheid over de diagnose voorafgaand aan de behandeling. Na chirurgie wordt een PA-uitslag verkregen en weet de patiënt dat de behandeling terecht was. Bij SABR zal de patiënt niet te weten komen dat behandeling terecht was. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft bovengenoemde onzekerheid een negatief effect op de kwaliteit van leven. Ook de niet succesvolle test kan een negatief effect hebben op kwaliteit van leven.	F n=149	PA-uitslag: Er is geen PA-uitslag Terecht behandeld: De patiënt heeft longkanker en krijgt (min of meer) bij toeval een gerichte behandeling. Complicaties: complicaties ten gevolge van 1) de test. Bloedingen en pneumothorax: incidentie 5%. 2) de behandeling. Complicaties na chirurgie zijn verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). De herstelperiode kan maanden duren. Complicaties na SABR zijn acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3 in 3,4%. Een gevolg van SABR is vermoeidheid. Onzekerheid: De patiënt is in onzekerheid over de diagnose voorafgaand aan de behandeling. Na chirurgie wordt een PA-uitslag verkregen en weet de patiënt dat de behandeling terecht was. Bij SABR zal de patiënt niet te weten komen dat behandeling terecht was. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft bovengenoemde onzekerheid een negatief effect op de kwaliteit van leven. Ook de niet succesvolle test kan een negatief effect hebben op kwaliteit van leven.	+ Partijen zijn voorstander van zo veel mogelijk behandelen op basis van longkanker die pathologisch is vastgesteld, ter voorkoming van onnodig behandelen of niet behandelen.

B n=20	PA-uitslag: Er is geen PA-uitslag Onterecht behandeld: De patiënt heeft geen longkanker en wordt hiervoor onterecht behandeld. Complicaties: complicaties ten gevolge van 1) de test. Bloedingen 16%-18%, pneumothorax 3%-7%. 2) de behandeling. Complicaties na chirurgie zijn verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). De herstelperiode kan maanden duren. Complicaties na SABR zijn acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3 in 3,4%. Een gevolg van SABR is vermoeidheid. Onzekerheid: De patiënt is in onzekerheid over de diagnose voorafgaand aan de behandeling. Na chirurgie wordt een PA-uitslag verkregen en weet de patiënt dat de behandeling onterecht was. Bij SABR zal de patiënt niet te weten komen dat behandeling terecht was. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft bovengenoemde onzekerheid een negatief effect op de kwaliteit van leven. Ook de niet succesvolle test kan een negatief effect hebben op kwaliteit van leven.	G n=61	PA-uitslag: Er is geen PA-uitslag Onterecht behandeld: De patiënt heeft geen longkanker en wordt hiervoor onterecht behandeld. Complicaties: complicaties ten gevolge van 1) de test. Bloedingen en pneumothorax: incidentie 5%. 2) de behandeling. Complicaties na chirurgie zijn verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). De herstelperiode kan maanden duren. Complicaties na SABR zijn acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3 in 3,4%. Een gevolg van SABR is vermoeidheid. Onzekerheid: De patiënt is in onzekerheid over de diagnose voorafgaand aan de behandeling. Na chirurgie wordt een PA-uitslag verkregen en weet de patiënt dat de behandeling onterecht was. Bij SABR zal de patiënt niet te weten komen dat behandeling terecht was. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft bovengenoemde onzekerheid een negatief effect op de kwaliteit van leven. Ook de niet succesvolle test kan een negatief effect hebben op kwaliteit van leven.	++ Longkanker Nederland geeft aan het onethisch te vinden om mensen die geen longkanker te hebben wel te behandelen. Dit door de complicaties op korte en lange termijn, de mentale impact en onnodige zorgkosten die gemaakt worden.
C n=594	PA-uitslag: Er is een PA-uitslag Terecht behandeld: De patiënt heeft longkanker en krijgt een gerichte behandeling Complicaties: complicaties ten gevolge van 1) de test. Bloedingen 16%-18%, pneumothorax 3%-7%. 2) de behandeling. Complicaties na chirurgie zijn verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). De herstelperiode kan maanden duren. Complicaties na SABR zijn acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3 in 3,4%. Een gevolg van SABR is vermoeidheid. Onzekerheid: De patiënt heeft geen onzekerheid over de diagnose voorafgaand aan de behandeling. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk hebben de gerichte behandeling en het zekerheid over de diagnose een positief effect op de kwaliteit van leven.	H n=421	PA-uitslag: Er is een PA-uitslag Terecht behandeld: De patiënt heeft longkanker en krijgt een gerichte behandeling Complicaties: complicaties ten gevolge van 1) de test. Bloedingen en pneumothorax: incidentie 5%. 2) de behandeling. Complicaties na chirurgie zijn verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). De herstelperiode kan maanden duren. Complicaties na SABR zijn acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3 in 3,4%. Een gevolg van SABR is vermoeidheid. Onzekerheid: De patiënt heeft geen onzekerheid over de diagnose voorafgaand aan de behandeling. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk hebben de gerichte behandeling en het zekerheid over de diagnose een positief effect op de kwaliteit van leven.	+ Partijen zijn voorstander van zo veel mogelijk behandelen op basis van longkanker die pathologisch is vastgesteld zodat de juiste behandeling kan worden gegeven. Alle partijen hebben aangegeven dat ze een hoge sensitiviteit wenselijk vinden.

D n=270	PA-uitslag: Er is een PA-uitslag Terecht niet behandeld: De patiënt heeft geen longkanker en wordt hiervoor terecht niet behandeld Complicaties: complicaties van 1) de test. Bloedingen 16%-18%, pneumothorax 3%-7%. 2) de patiënt wordt 2 jaar onterecht gevolgd middels CT-scan. Indien de target nodule bij de eerste controle na de diagnostische procedure is verdwenen is verdere controle niet meer geïndiceerd. Onzekerheid: De patiënt heeft nog geen volledige zekerheid over de diagnose. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft de negatieve PA-uitslag een positief effect op de kwaliteit van leven.	I n=229	PA-uitslag: Er is een PA-uitslag Terecht niet behandeld: De patiënt heeft geen longkanker en wordt hiervoor terecht niet behandeld Complicaties: complicaties van 1) de test. Bloedingen en pneumothorax, incidentie 5%. 2) de patiënt wordt 2 jaar onterecht gevolgd middels CT-scan. Indien de target nodule bij de eerste controle na de diagnostische procedure is verdwenen is verdere controle niet meer geïndiceerd. Onzekerheid: De patiënt heeft nog geen volledige zekerheid over de diagnose. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft de negatieve PA-uitslag een positief effect op de kwaliteit van leven.	+ Partijen zijn voorstander van zo veel mogelijk behandelen op basis van longkanker die pathologisch is vastgesteld, ter voorkoming van onnodig behandelen.
E n=66	PA-uitslag: Er is een PA-uitslag Onterecht niet behandeld: De patiënt heeft longkanker en ontvangt hiervoor geen behandeling. Complicaties: complicaties van 1) de test. Bloedingen 16%-18%, pneumothorax 3%-7%. 2) de patiënt wordt minimaal 2 jaar periodiek gevolgd middels CT-scan, waardoor de longkanker alsnog kan worden ontdekt. Tevens kans op bijwerkingen en complicaties hiervan. Behandeling later ingezet: In een later stadium wordt de patiënt alsnog gediagnosticeerd en krijgt dan een gerichte behandeling. Invloed op overleving: Uitstel van de diagnose stadium I longkanker betekent dat er een verhoogd risico op progressie van ziekte ontstaat met als gevolg dalen van de kans op genezing. Een exacte schatting van dit risico is niet te geven. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft de negatieve PA-uitslag een positief effect op de kwaliteit van leven. Dit verandert wanneer de diagnose later wordt gesteld.	J n=140	PA-uitslag: Er is een PA-uitslag Onterecht niet behandeld: De patiënt heeft longkanker en ontvangt hiervoor geen behandeling. Complicaties: complicaties van 1) de test. Bloedingen en pneumothorax, incidentie 5% 2) de patiënt wordt minimaal 2 jaar periodiek gevolgd middels CT-scan, waardoor de longkanker alsnog kan worden ontdekt. Tevens kans op bijwerkingen en complicaties hiervan, Behandeling later ingezet: In een later stadium wordt de patiënt alsnog gediagnosticeerd en krijgt dan een passende behandeling. Invloed op overleving: Uitstel van de diagnose stadium I longkanker betekent dat er een verhoogd risico op progressie van ziekte ontstaat met als gevolg dalen van de kans op genezing. Een exacte schatting van dit risico is niet te geven. Kwaliteit van leven: Vermoedelijk heeft de negatieve PA-uitslag een positief effect op de kwaliteit van leven. Dit verandert wanneer de diagnose later wordt gesteld.	++ De NVALT stelt dat het onnodig te laat vaststellen van de diagnose longkanker zeer ernstig is en dat het daarom belangrijk is om vroegtijdig, veilig en betrouwbaar de diagnose longkanker vast te stellen.
			Belasting van de test	++ Partijen vinden minder complicaties van de navigatie bronchoscopietechnieken zeer belangrijk.

Scenario analyse

De aantallen 'terecht behandeld', 'onterecht niet behandeld', 'terecht niet behandeld' en 'onterecht niet behandeld' zijn onder meer afhankelijk van de sensitiviteit van de diagnostische test. Daarmee heeft de sensitiviteit ook invloed op de (af)weging van de gunstige en ongunstige effecten van zowel de huidige test-plus-behandelingsstrategie als de nieuwe test-plus-behandelingsstrategie.
Op basis van input van de NVALT kwam naar voren dat de sensitiviteit in een Nederlands expertisecentrum hoger ligt (93%). De sensitiviteit van 93% wordt vermeld in een manuscript over een kosteneffectiviteitsanalyse van navigatie bronchoscopietechnieken op basis van een besliskundig model. Dit manuscript is gesubmit.[12] De sensitiviteit in dit kosteneffectiviteitsartikel is gebaseerd op een diagnostische accuratesse artikel van Verhoeven et al. [23]. In deze prospectieve single-center studie is de learning curve van elektromagnetische navigatie bronchoscopie onderzocht bij een opeenvolgende patiënten met perifere longnoduli (gemiddeld 1,3 cm). De sensitiviteit van 93% is gebaseerd op een subgroep van patiënten bij wie de follow-up minstens 1 jaar was en die waren geïncludeerd nadat de uitvoerder de learning curve doorlopen had. De risk of bias score gebaseerd op de Quadas-2 van de studie van Verhoeven et al. is laag (systematische review Cochrane Nederland bijlage 5a). Het Zorginstituut neemt aan dat dit percentage van 93% de Nederlandse situatie beter reflecteert. Om die reden wordt hieronder een scenario uitgewerkt voor een sensitiviteit van 93%. In dit scenario wordt uitgegaan van dezelfde proportie longkanker in de populatie, de diagnostische opbrengst en specificiteit als in de hoofdanalyse. Zie figuur 6 voor het bijbehorende analyseraam. Om inzicht te geven hoe we tot de cijfers in het vergelijkend analyseraam zijn gekomen presenteren we in tabel 11 de 2x2-tabel behorend bij navigatie bronchoscopietechnieken en in tabel 12 de 2x2-tabel behorend bij de transthoracale technieken.

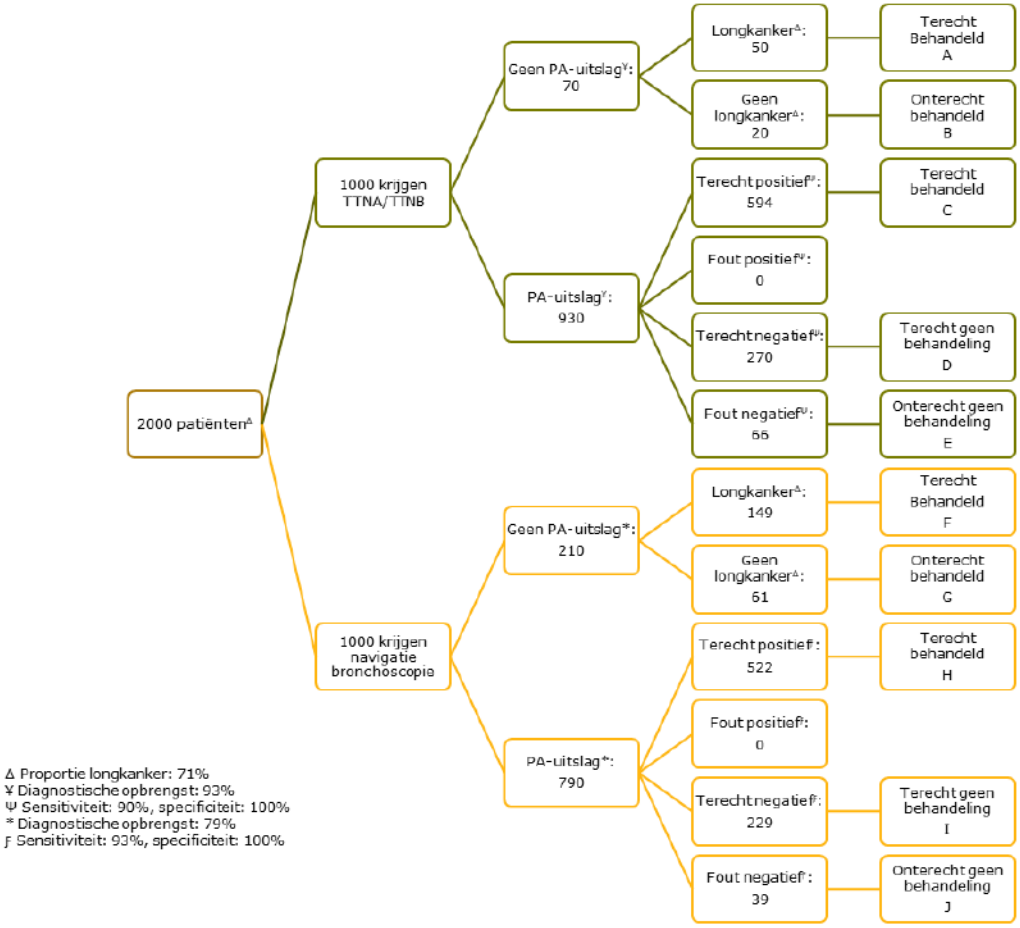
Tabel 11. 2x2-tabel behorend bij navigatie bronchoscopietechnieken

	Longkanker	Geen longkanker	Totaal
Positieve testuitslag	522	0	522
Negatieve testuitslag	39	229	268
	561	229	790

Tabel 12. 2x2-tabel behorend bij transthoracale technieken

	Longkanker	Geen longkanker	Totaal
Positieve testuitslag	594	0	594
Negatieve testuitslag	66	270	336
	660	270	930

[12] S.E.P. Kops, R.L.J. Verhoeven, R.J. Vermeulen, Cone beam CT guided navigation bronchoscopy: a cost-effective alternative to CT guided transthoracic biopsy for diagnosis of peripheral pulmonary nodules. confidential / unpublished data – submitted for publication.



Figuur 6. Vergelijkend analyseraam wanneer navigatie bronchoscopietechnieken worden ingezet als replacement test (scenario bij sensitiviteit van 93%)

<u>Verschil tussen nieuwe en huidige situatie</u>

In dit scenario wordt met de inzet van navigatie bronchoscopie bij minder patiënten (n=140) een biopt verkregen waarmee een PA-diagnose mogelijk is. Door de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken wordt de diagnose longkanker bij 27 minder patiënten gemist ('E' vs. 'J'), terwijl deze patiënten door inzet van transthoracale technieken wel gemist zouden worden en daarmee 'onterecht niet behandeld'.
Van de 290 patiënten zonder longkanker worden door de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken 41 patiënten méér dan in de huidige situatie onterecht behandeld voor longkanker ('B' vs. 'G'). Bij inzet van de transthoracale technieken zouden deze patiënten 'terecht niet behandeld' worden.

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.1 Bespreking relevante aspecten met betrekking tot PICOT 1

6.1.1 Beschrijving werkingsmechanisme

Navigatie bronchoscopietechnieken zijn nieuwe 3D-navigatietechnieken die gebruikt kunnen worden om een biopt te nemen van verdachte noduli, bij patiënten met verdenking op longkanker. Op basis van een PA-uitslag van het biopt kan worden vastgesteld of het longkanker betreft en een gerichte behandeling worden gestart. De nieuwe navigatie bronchoscopietechnieken kunnen worden ingezet wanneer het niet lukt om met de huidige standaard technieken een biopt af te nemen. Dit kan komen door een geringe grootte van de nodule (≤3 cm), de locatie van de nodule (perifeer of bij een bloedvat) of omdat de procedure een te grote belasting is voor een patiënt. Navigatie bronchoscopietechnieken omvat de volgende vormen: elektromagnetische navigatie bronchoscopie, virtuele bronchoscopie en Cone Beam CT-scan.

6.1.2 Positionering en claim

Wanneer navigatie bronchoscopietechnieken als add-on test worden toegevoegd aan het diagnostische pad van patiënten bij wie zowel de conventionele bronchoscopie als de transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie technieken niet mogelijk zijn om een biopt te nemen van een verdachte nodule, zal dit leiden tot minder onterechte behandelingen en minder complicaties, terwijl de hoeveelheid maligniteiten gemist worden beperkt is.

6.1.3 Passend onderzoek en lopende studies

De ideale studieopzet voor het bepalen van het klinisch nut van een behandeling is een RCT. Dit type studie was niet gevonden. In verschillende trial registers zien we dat er geen lopende studies zijn met deze opzet. Daarom is bij deze beoordeling uitgegaan van niet rechtstreeks vergelijkend bewijs.

6.1.4 Effecten van de test-plus-behandelingsstrategie

<u>Diagnostische accuratesse van de navigatie bronchoscopietechnieken</u>
Uit de systematische review van Cochrane Nederland komt naar voren dat de diagnostische opbrengst 70,7% (mediaan; IQR 67,8% tot 91,1%) is en de gemiddelde sensitiviteit is 71,7% (95% BI; 33% tot 92,8%). De voorspellende waarde van een negatieve testuitslag was 65,3% (mediaan; IQR 60,6% tot 66,7%).

<u>Complicaties van de navigatie bronchoscopietechnieken</u>
Ernstige complicaties van navigatie bronchoscopietechnieken zijn grote bloedingen en pneumothoraxen waarvoor een interventie nodig was. De mediane incidentie van grote bloedingen was 0%, 'moderate bloedingen' 3% (range 1%-4%) en ernstige pneumothorax 4% (1%-6%).

<u>Behandelingen</u>
Op basis van het vergelijkend analyseraam hebben we inzicht verkregen in de (hypothetische) uitkomst 'behandeling' (terecht behandeld, terecht niet behandeld, onterecht behandeld, onterecht niet behandeld) van beide test-plus-behandelingsstrategieën en wat dit betekent voor de patiënt. Dit is uitgewerkt voor de mediane proportie van longkanker van 65%.

- Terecht behandeld

In de huidige situatie worden alle patiënten zonder PA-uitslag behandeld. De behandeling is daardoor bij alle 650 patiënten met longkanker bij toeval terecht. In de nieuwe situatie worden minder mensen met longkanker terecht behandeld, namelijk 522. Deze mensen worden blootgesteld aan de mogelijke complicaties van de navigatie bronchoscopie technieken.

- Onterecht behandeld

In de huidige situatie worden 350 patiënten zonder longkanker hier wel voor behandeld en daarmee blootgesteld aan de complicaties en bijwerkingen van deze behandeling. In de nieuwe situatie worden 101 patiënten zonder longkanker onterecht voor longkanker behandeld. Dit is een afname van 249 patiënten. Deze mensen worden ook blootgesteld aan de mogelijke complicaties van de navigatie bronchoscopie technieken.

- Terecht niet behandeld

In de huidige situatie worden geen patiënten terecht niet behandeld. Door het toevoegen van navigatie bronchoscopietechnieken aan het diagnostisch traject krijgen 248 patiënten zonder longkanker een negatieve PA-uitslag waardoor zij terecht niet worden behandeld. Deze mensen worden blootgesteld aan de mogelijke complicaties van de navigatie bronchoscopietechnieken. Daarnaast worden deze patiënten nog tenminste twee jaar periodiek gevolgd middels CT-scan, tenzij de target nodule bij de eerste controle na de diagnostische procedure is verdwenen.

- Onterecht niet behandeld

In de huidige situatie wordt door het toevoegen van navigatie bronchoscopietechnieken aan het diagnostische traject de diagnose longkanker bij 129 patiënten gemist (fout negatieve testuitslag). Deze patiënten worden onterecht niet behandeld. Zij worden 2 jaar lang gevolgd en kunnen in een later stadium alsnog gediagnosticeerd worden (uitgestelde diagnose) waarna een gerichte behandeling kan worden ingezet. Uitstel van de diagnose stadium I longkanker betekent dat er een verhoogd risico op progressie van ziekte ontstaat met als gevolg dalen van de kans op genezing. Een exacte schatting van dit risico is niet te geven. Deze mensen worden blootgesteld aan de mogelijke complicaties van de navigatie bronchoscopie technieken.

<u>Behandeling en complicaties van de behandelingen</u>

De behandeling van longkanker bestaat voornamelijk uit chirurgie en (stereotactische) radiotherapie. Uit de DICA registratie komt naar voren dat de volgende complicaties na chirurgie voorkomen: verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). Van de patiënten die bestraald worden middels radiotherapie heeft 14% ernstige complicaties (acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3). Bij mensen die SABR hebben ondergaan in het kader van longkanker was dit 3,4%.

6.1.5 Overige overwegingen

Naast een verschil in aantal terechte en onterechte behandelingen van beide strategieën en de effecten hiervan op patiëntrelevante uitkomsten, kunnen ook de volgende overwegingen een rol spelen in onze beoordeling.

Wanneer navigatie bronchoscopietechnieken worden toegevoegd aan het diagnostisch pad kunnen meer patiënten behandeld worden op basis van een PA-uitslag. De diagnostische opbrengst van navigatie bronchoscopietechnieken is 71% (IQR 67,8% tot 91,1%) (bijlage 2). De kwaliteit van het biopt is daarmee in 71%

van voldoende kwaliteit om een PA-uitslag te verkrijgen. Op basis van de PA-uitslag kan niet alleen longkanker vastgesteld worden maar ook andere diagnoses. Uit de Cochrane review bleek dat voor 70% van de patiënten een accurate diagnose gesteld kon worden (tabel 3). Gezien het feit dat bij deze populatie de huidige diagnostische technieken (i.e. conventionele bronchoscopie en transthoracale technieken) niet mogelijk zijn waardoor deze patiënten 'blind' behandeld worden, lijkt dit een grote winst. Uit de scoping is gebleken dat partijen voorstander zijn van zo veel mogelijk behandelen op basis van een diagnose die vóór de behandeling pathologisch is vastgesteld, ter voorkoming van onnodig behandelen of niet behandelen.

Het toevoegen van een diagnostische test aan het pad van een patiënt heeft alleen waarde wanneer het beleid wordt aangepast op basis van de uitslag van de test. Op basis van diagnostische accuratessestudies in de systematische review van Cochrane Nederland werd een negatief voorspellende waarde 65% berekend van navigatie bronchoscopietechnieken bij een proportie van longkanker van 65%. Het is de vraag of behandelaren afzien van de behandeling op basis van een negatieve testuitslag van de navigatiebronchoscopie, wetende dat 35% van die patiënten toch longkanker heeft bij een negatieve testuitslag. De NVALT heeft tijdens de consultatie van het conceptstandpunt aangegeven dat zij inderdaad afzien van verdere behandeling wanneer de test negatief is voor maligniteit en er een plausibele (benigne) verklaring wordt gevonden. Hierbij wordt ook aangegeven dat deze patiënten worden besproken tijdens het MDO en dat het advies toegespitst kan worden op de patiënt.

Het aantal onterechte behandelingen en het aantal gemiste diagnoses is mede afhankelijk van de proportie longkanker in de geteste populatie en de sensitiviteit van de diagnostische test (paragraaf 5.2.3.5). In het analyseraam zijn we uitgegaan van de in de systematische review van Cochrane Nederland gepresenteerde gemiddelde proportie longkanker van 65%. Tijdens de consultatie van het conceptstandpunt werd er door de NVALT aangegeven dat de proportie longkanker van 65% realistisch is.

De gemiddelde sensitiviteit van de navigatie bronchoscopietechnieken in de systematische review van Cochrane Nederland was 72%. Het betrouwbaarheidsinterval rondom de gemiddelde sensitiviteit was breed, gebaseerd op 3 studies (95% BI van 33% tot 93%). Dit is waarschijnlijk het gevolg van verschillen in kenmerken van de populaties tussen de studies zoals leeftijd, prevalentie longkanker, klinische setting, en van de expertise van degene die de navigatie bronchoscopieprocedure uitvoert. De NVALT heeft aangegeven dat in een Nederlands expertisecentrum een sensitiviteit van 93% is bereikt. Het Zorginstituut neemt aan dat deze sensitiviteit beter aansluit bij de Nederlandse situatie. Daarom hebben we ook een scenario uitgewerkt bij een sensitiviteit van 93% voor de navigatie bronchoscopietechnieken. Bij een hogere sensitiviteit is de potentiële winst van het toevoegen van navigatie bronchoscopietechnieken groter. Er worden meer mensen met longkanker terecht behandeld en er zijn minder uitgestelde diagnoses.

Andere aspecten, zoals extra benodigde scholing voor behandelaren, toepasbaarheid van de test en toegankelijkheid van de test dienen ook worden meegenomen in onze beoordeling [2]. In de Nederlandse publicaties van Verhoeven et al. zien we dat de leercurve van het toepassen van navigatie bronchoscopietechnieken van invloed is op de diagnostische accuratesse en daarmee indirect op de effectiviteit. De NVALT heeft aangegeven dat voor het toepassen van navigatie bronchoscopietechnieken specifieke training en competenties nodig zijn en daarom voorbehouden moet zijn aan experts. Ook geven ze aan dat er een specifieke

infrastructuur vereist is.

Tenslotte kijken we nog naar bronnen van onzekerheid met betrekking tot de input van het vergelijkend analyseraam inclusief consequentietabel. Bij voorkeur baseren we een uitspraak over de stand van de wetenschap en praktijk o.b.v. rechtstreeks bewijs uit RCT's aangezien dit de sterkste bewijslast oplevert. RCT's zijn niet gevonden. In verschillende trial registers, waarin lopende studies worden beschreven, zien we dat er momenteel ook geen studies zijn met deze opzet. De vraag is of in de toekomst dergelijke studies te verwachten zijn aangezien er geen sprake lijkt van klinische equipoise. Volgens het equipoise-principe mag een RCT alleen uitgevoerd worden als er een grote onzekerheid (prognose van gelijkwaardigheid) bestaat over de test/interventie die de patiënt ten goede zal komen [23]. Daarnaast zal een behandelaar bij voorkeur een behandeling starten op basis van een PA-uitslag. Bij deze patiënten, bij wie het met de conventionele technieken niet mogelijk is een PA-uitslag te verkrijgen is, zal er grote voorkeur zijn om de test in te zetten.
Omdat er geen RCT's over het klinisch nut van de test zijn gevonden, zijn we in dit standpunt uitgegaan van een indirecte benadering o.b.v. een vergelijkend analyseraam. De informatie m.b.t. diagnostische accuratesse welke in het vergelijkend analyseraam gebruikt is, is afkomstig uit de systematische review van Cochrane Nederland. De systematische review bevat acht studies, waar er vijf een retrospectieve studieopzet hadden en drie studies hadden een follow-up duur van één jaar of langer. Gebaseerd op de QUADAS-tool werd geconcludeerd dat er weinig kans op vertekening (bias) was. Een systematische review van Cochrane Nederland beschouwen we als bron van hoge kwaliteit en de navigatie bronchoscopietechnieken worden gezien als technische variant van de conventionele bronchoscopie. Daarnaast is de consequentietabel opgesteld op basis van richtlijnen, een registratie en bepaalde aannames (die we hebben geconsulteerd). Hierdoor vinden wij dat de input van het analyseraam en de bijbehorende consequentietabel van voldoende kwaliteit zijn om onze besliskundige analyse op te kunnen baseren.

6.1.6 *Afweging relevante aspecten*

Om te bepalen of het inzetten van navigatie bronchoscopietechnieken als add-on test klinisch nuttig is, dient een afweging gemaakt te worden van gunstige en ongunstige effecten van zowel de huidige test-plus-behandelingsstrategie als de nieuwe test-plus-behandelingsstrategie. Bij deze weging spelen de volgende aspecten een cruciale rol:

- Consequenties

Het eventueel toevoegen van navigatie bronchoscopietechnieken komt bij een proportie longkanker van 65% neer op het volgende: het voorkomen van 248 van 350 onterechte behandelingen inclusief consequenties versus het missen van de diagnose longkanker van 129 van de 650 patiënten, inclusief consequenties.
Uit de scoping van de concept-PICOT's hebben we vernomen dat Longkanker Nederland het onethisch vindt om mensen die geen longkanker hebben wel te behandelen. Bij een onterechte behandeling wordt de patiënt ten onrechte blootgesteld aan de complicaties van de behandeling. Dit kan ook nadelige invloed hebben op de kwaliteit van leven.
De NVALT stelt dat het onnodig te laat vaststellen van de diagnose longkanker ernstig is en dat het daarom belangrijk is om vroegtijdig, veilig en betrouwbaar de diagnose longkanker vast te stellen. Hoe later de diagnose gesteld wordt, hoe groter de kans op metastasen en daarmee hoe kleiner de kans dat curatieve behandeling mogelijk is. De NVALT geeft aan dat wanneer er geen biopt kan worden verkregen of wanneer er geen alternatieve verklaring in het benigne spectrum kan worden gevonden voor de verdachte afwijking, een patiënt minimaal 2 jaar periodiek

gevolgd wordt middels een CT-scan. De eerste controle is over het algemeen binnen 6 maanden. Volgens de NVALT worden de follow-up en de intervalfrequentie gekozen conform BTS guideline of Fleischner criteria.

- Alternatieve diagnostische tests

Er is bij deze patiënten geen andere mogelijkheid om een biopt te nemen van de nodule. Hierdoor worden de patiënten 'blind' behandeld. Voor behandelaren en patiënten is het belangrijk dat er zo veel mogelijk wordt behandeld op basis van een diagnose.

Samengevat zien we dat bij de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken als add-on test t.o.v. de huidige situatie een substantiële afname van onterechte behandelingen te verwachten is (circa 71%) bij patiënten bij wie in de huidige situatie geen diagnose gesteld kan worden. Daarnaast is het percentage (en de ernst) van de complicaties laag, in tegenstelling tot een operatie of stereotactische radiotherapie. Daarentegen zijn er uitgestelde diagnoses longkanker welke de genezing negatief beïnvloeden. Wij verwachten echter – uitgaande van het scenario in figuur 4 dat het aantal gemiste diagnoses lager zal zijn dan uit de hoofdanalyse blijkt. Alles afwegende concluderen wij dat de claim over de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken als add-on test voldoende aannemelijk is gemaakt.

- Passende zorg

Het toepassen van navigatie bronchoscopietechnieken is complex, ervaring hiermee heeft een belangrijke invloed op de effectiviteit. Daarom zijn naar het oordeel van het Zorginstituut tripartiete afspraken tussen veldpartijen nodig om garanties voor de effectiviteit te waarborgen en daarmee een kwalitatief hoogwaardige inzet van navigatie bronchoscopietechnieken te garanderen. De volgende aandachtspunten dienen te worden uitgewerkt:

  - De indicatiecriteria en exclusiecriteria van patiënten om in aanmerking te komen voor deze navigatie bronchoscopietechnieken en welke professionals verantwoordelijk zijn voor de selectie van patiënten;
  - De test dient alleen te worden uitgevoerd in daarvoor gespecialiseerde centra, waarbij NVALT aangeeft welke centra dit zijn, en aan welke kwaliteitseisen zij moeten voldoen (bv. volumenorm, infrastructuur, opleiding);
  - Het te ontwikkelen document moet criteria bevatten m.b.t. training/opleiding en certificering. De NVALT heeft tijdens de consultatie aangegeven bereid te zijn om een gestructureerd curriculum te laten ontwikkelen door het Radboud UMC, inclusief certificering;
  - Verder dient in het waarborgendocument te worden opgenomen dat gegevens over o.a. succes/diagnostische opbrengst en complicaties van navigatie bronchoscopietechnieken worden geregistreerd. In het document wordt ook aangegeven welke data wanneer transparant worden gemaakt voor het Zorginstituut Nederland.

In het kader van passende zorg vraagt het Zorginstituut de NVALT de regie te nemen op de ontwikkeling van het waarborgendocument en in samenspraak met zorgverzekeraars, patiëntenorganisaties en de andere beroepsverenigingen (NVT, NVvR, NVRO). Dit document is aangeleverd op 11 juni 2022 (bijlage 5). Bij de implementatie van navigatie bronchoscopietechnieken moet de Leidraad nieuwe interventies in de klinische praktijk gevolgd worden [24].

6.2 Conclusie

Wij concluderen dat het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken voldoende is aangetoond bij volwassen patiënten (>18 jaar), met een nodule (aangetoond met een CT-scan) op een locatie waarbij het multidisciplinaire team inschat dat dat er geen biopt kan worden genomen middels conventionele bronchoscopie, transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie en bij wie de noduli geclassificeerd zijn als verdacht (>10% kans op maligniteit)[13], mits toegepast volgens de voorwaarden zoals beschreven in het waarborgendocument.

Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat navigatie bronchoscopietechnieken bij bovenstaande patiënten behoren tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. Wel verwacht het Zorginstituut dat bovenstaande waarborgendocument met de beschreven items wordt opgesteld voordat de navigatie bronchoscopietechnieken in Nederland worden ingevoerd.

6.3 Bespreking relevante aspecten met betrekking PICOT 2

6.3.1 Beschrijving werkingsmechanisme

Navigatie bronchoscopietechnieken zijn nieuwe 3D-navigatietechnieken die gebruikt kunnen worden om een biopt te nemen van verdachte noduli, bij patiënten met verdenking op longkanker. Op basis van een PA-uitslag van het biopt kan worden vastgesteld of het longkanker betreft en een gerichte behandeling worden gestart. De nieuwe navigatie bronchoscopietechnieken kunnen worden ingezet ter vervanging van transthoracale technieken die een grote kans op ernstige complicaties hebben.

6.3.2 Positionering en claim

Wanneer navigatie bronchoscopietechnieken worden ingezet als replacement test van de transthoracale technieken dan treden er minder ernstige complicaties op, terwijl de hoeveelheid maligniteiten die gemist worden beperkt is.

6.3.3 Passend onderzoek en lopende studies

De ideale studieopzet voor het bepalen van het klinisch nut van een behandeling op basis van de PA-uitslag verkregen middels navigatie bronchoscopietechnieken ten opzichte van een behandeling op basis van de PA-uitslag verkregen middels transthoracale technieken is een RCT. Dit type studie was niet gevonden. Er zijn twee studies gevonden in verschillende trial registers waarin navigatie bronchoscopietechnieken direct worden vergeleken met transthoracale technieken. Het is echter onduidelijk of deze studies aansluiten bij de door ons opgestelde PICOT.

6.3.4 Effecten van de test-plus-behandelingsstrategie

<u>Diagnostische accuratesse van navigatie bronchoscopietechnieken en transthoracale technieken</u>

Uit de systematische review van Cochrane Nederland komt naar voren dat de diagnostische opbrengst 78,7% (mediaan, IQR 67,7% tot 89,8%) is en de gemiddelde sensitiviteit 74,9% (95%BI 69,9% tot 83%). De voorspellende waarde van een negatieve testuitslag is 70,8% (mediaan; IQR 54,25 tot 83,5%). Uit systematische reviews over transthoracale technieken komt naar voren dat de diagnostische opbrengst 93% is en de sensitiviteit 90% [9, 10].

[13] Het multidisciplinaire team kan tot deze inschatting komen bijvoorbeeld omdat dat de nodule te perifeer ligt in de longen, de nodule (nog) te klein is (≤3cm), de nodule naast een bloedvat ligt of omdat de huidige technieken te belastend zijn voor de patiënt vanwege comorbiditeit.

Complicaties van navigatie bronchoscopietechnieken en transthoracale technieken
Ernstige complicaties van navigatie bronchoscopietechnieken zijn grote bloedingen en pneumothoraxen waarvoor een interventie nodig was. De mediane incidentie van 'moderate tot severe bloedingen was 0,4%, 'moderate bloedingen' 12% en ernstige pneumothorax 1%-3% (range 2%-6%). Bij de transthoracale technieken ligt de incidentie van ernstige pneumothorax waarvoor een thorax drain nodig is, tussen de 3% en 7%. De gepoolde incidentie van bloedingen is 16% en van hemoptysis 7%.

Behandelingen
Op basis van het vergelijkend analyseraam hebben we inzicht in de (hypothetische) uitkomst 'behandeling' (terecht behandeld, terecht niet behandeld, onterecht behandeld, onterecht niet behandeld) van beide test-plus-behandelingsstrategieën en wat dit betekent voor de patiënt. Dit is uitgewerkt voor de mediane proportie van longkanker van 71%.

- Terecht behandeld

In de huidige situatie worden 644 van de 710 patiënten met longkanker terecht behandeld. In de nieuwe situatie worden minder mensen met longkanker terecht behandeld, namelijk 570.

- Onterecht behandeld

In de huidige situatie worden 20 patiënten zonder longkanker onterecht voor longkanker behandeld. In de nieuwe situatie worden 61 patiënten zonder longkanker onterecht voor longkanker behandeld. Dit is een toename van 41 patiënten. Longkanker Nederland geeft aan het onethisch te vinden om mensen die geen longkanker te hebben wel te behandelen.

- Terecht niet behandeld

In de huidige situatie krijgen 270 patiënten zonder longkanker een negatieve PA-uitslag waardoor zij terecht niet worden behandeld. Door het inzetten van navigatie bronchoscopietechnieken als vervanging van de transthoracale technieken krijgen 229 patiënten zonder longkanker een negatieve PA-uitslag waardoor zij terecht niet worden behandeld. Dit is een afname van 41 patiënten. Deze patiënten worden minimaal twee jaar periodiek gevolgd middels CT-scan. Indien de target nodule bij de eerste controle na de diagnostische procedure is verdwenen is verdere controle niet meer geïndiceerd.

- Onterecht niet behandeld

In de huidige situatie wordt de diagnose longkanker bij 66 patiënten gemist. Door het inzetten van navigatie bronchoscopietechnieken als vervanging van de transthoracale technieken wordt de diagnose longkanker bij 140 patiënten gemist. Deze patiënten worden onterecht niet behandeld. Zij worden twee jaar lang gevolgd en kunnen in een later stadium alsnog gediagnosticeerd worden waarna een gerichte behandeling kan worden ingezet.

Behandeling en complicaties van de behandelingen
De behandeling van longkanker bestaat voornamelijk uit chirurgie en (stereotactische) radiotherapie. Uit de DICA registratie komt naar voren dat de volgende complicaties na chirurgie voorkomen: verlengde luchtlekkage >5 dagen (9,5%), bronchopneumonie (9,9%), nabloeding waarvoor reïnterventie (1,5%) en 30 dagen mortaliteit (1,6%). Van de patiënten die bestraald worden middels radiotherapie heeft 14% ernstige complicaties (acute niet hematologische toxiciteit en complicaties <90 dagen graad ≥3). Bij mensen die SABR hebben ondergaan in het kader van longkanker was dit 3,4%.

6.3.5 *Overige overwegingen*

Naast een verschil in aantal terechte en onterechte behandelingen van beide strategieën en de effecten hiervan op patiëntrelevante uitkomsten, kunnen ook de volgende overwegingen een rol spelen in onze beoordeling.

Wanneer de transthoracale technieken worden vervangen door de navigatie bronchoscopietechnieken worden minder patiënten behandeld op basis van een PA-uitslag. De diagnostische opbrengst van transthoracale technieken is 93% en de diagnostische opbrengst van navigatie bronchoscopietechnieken 79%. Op basis van de PA-uitslag kan niet alleen longkanker vastgesteld worden maar ook andere diagnoses. In hoeverre de kwaliteit van het biopt voldoende is voor moleculaire diagnostiek is niet onderzocht. Uit de scoping is gebleken dat partijen voorstander zijn van zo veel mogelijk behandelen op basis van longkanker die pathologisch is vastgesteld, ter voorkoming van onnodig behandelen of niet behandelen.

Het aantal onterechte behandelingen en het aantal gemiste diagnose is mede afhankelijk van de sensitiviteit van de diagnostische test. In de systematische review van Cochrane Nederland werd een de gemiddelde sensitiviteit van de navigatie bronchoscopietechnieken gevonden van 75% (95% BI 64,6% tot 83,0% De NVALT heeft aangegeven dat in een Nederlands expertisecentrum een sensitiviteit van 93% is gevonden. Het Zorginstituut vindt dat deze sensitiviteit beter aansluit bij de Nederlandse situatie. Daarom hebben we ook een scenario uitgewerkt bij een sensitiviteit van 93% voor de navigatie bronchoscopietechnieken. Bij een hogere sensitiviteit is de potentiele winst van het vervangen van transthoracale technieken door navigatie bronchoscopietechnieken groter dan bij een lagere sensitiviteit. Er worden meer mensen met longkanker terecht behandeld en er zijn minder uitgestelde diagnoses.

De NVALT geeft aan elke complicatie die vermeden kan worden waardevol te vinden. De NVVR geeft aan dat een pneumothorax met enige regelmaat voor komt bij een transthoracale punctie maar dat deze zelden klinisch relevant is. De patiënt blijft niet langer opgenomen en ondervindt er geen hinder van. Hierdoor is het volgens de NVVR van belang om onderscheid te maken tussen klinisch relevante en klinisch niet-relevante complicaties. Het percentage klinisch relevante, ernstige en matige complicaties moet op zijn minst vergelijkbaar zijn. In de grote meerderheid van de onderzoeken was het onduidelijk of er systematisch gezocht werd naar complicaties of dat enkel complicaties met een klinische manifestatie genoteerd werden. Het is aannemelijk dat ernstige complicaties die klinisch van belang zijn en een interventie behoeven over het algemeen wel gerapporteerd zijn. Dit is ook zoals het in de praktijk gaat. Daarnaast is het niet duidelijk of de populaties in de systematische review van navigatie bronchoscopietechnieken en de systematische review over transthoracale technieken vergelijkbaar zijn. Dit kan invloed hebben op de kans op complicaties.

Andere aspecten, zoals extra benodigde scholing voor behandelaren, toepasbaarheid van de test en toegankelijkheid van de test dienen ook worden meegenomen in onze beoordeling [2]. In de Nederlandse publicaties van Verhoeven et al. zien we dat de leercurve van het toepassen van navigatie bronchoscopietechnieken van invloed is op de diagnostische accuratesse en daarmee indirect op de effectiviteit. De NVALT heeft aangegeven dat voor het toepassen van navigatie bronchoscopietechnieken specifieke training en competenties nodig zijn en daarom voorbehouden moet zijn aan experts. Ook geven ze aan dat er een specifieke infrastructuur vereist is.

Tenslotte kijken we nog naar bronnen van onzekerheid met betrekking tot de input van het vergelijkend analyseraam inclusief consequentietabel. Bij voorkeur baseren we een uitspraak over de stand van de wetenschap en praktijk o.b.v. rechtstreeks bewijs uit RCT's aangezien dit de sterkste bewijslast oplevert. Er zijn geen RCT's gevonden. Omdat er geen RCT's over het klinisch nut van de test zijn gevonden, zijn we in dit standpunt uitgegaan van een indirecte benadering op basis van een vergelijkend analyseraam. De informatie m.b.t. diagnostische accuratesse welke in het vergelijkend analyseraam gebruikt is, is afkomstig uit de systematische review van Cochrane Nederland welke wordt beschouwd als bron van hoge kwaliteit. Voor gegevens over diagnostische opbrengst, sensitiviteit en complicaties van de huidige transthoracale technieken hebben wij recente systematische reviews gebruikt van redelijke kwaliteit [9-12]. De systematische review van Cochrane Nederland bevat 69 studies waarvan er 39 prospectieve studieopzet hadden, 29 een retrospectieve opzet en van een was het onbekend. Gebaseerd op de QUADAS 2-tool werd geconcludeerd dat er kans is op vertekening (bias) omdat een groot deel van de studies een retrospectief studiedesign had waarbij het onduidelijk was of de patiënten opeenvolgend geïncludeerd waren. Daarnaast had een groot deel van de studies een follow-up duur van minder dan één jaar. Voor de uitkomst complicaties was de kans op vertekening onduidelijk door het ontbreken van informatie over de gehanteerde methode om complicaties te registreren, dit geldt voor zowel de navigatie bronchoscopietechnieken als de transthoracale technieken. Echter, het is aannemelijk dat ernstige complicaties die klinisch van belang zijn en een interventie behoeven, over het algemeen wel gerapporteerd zullen zijn, zonder dat er systematisch naar gezocht is.

6.3.6 *Afweging relevante aspecten*

Om te bepalen of het inzetten van navigatie bronchoscopietechnieken als replacement test klinisch nuttig is, dient een afweging gemaakt te worden van gunstige en ongunstige effecten van zowel de huidige test-plus-behandelingsstrategie als de nieuwe test-plus-behandelingsstrategie.

Bij deze weging spelen de volgende aspecten een cruciale rol:

- Consequenties

Het eventueel vervangen van de transthoracale technieken door navigatie bronchoscopietechnieken komt neer op de volgende afweging van gunstige en ongunstige effecten: mogelijk minder kans op ernstige complicaties maar versus 41 meer patiënten die onterechte behandeld worden en 74 méér patiënten met een uitgestelde diagnose longkanker.

Kijkend naar de ernstige complicaties lijkt het verschil tussen de twee technieken klein. De NVALT interpreteert dit verschil in complicaties als klinisch relevant en van waarde bij deze beoordeling. Ook andere partijen vinden het vermijden complicaties zeer belangrijk.
Uit de scoping van de concept-PICOT's hebben we vernomen dat Longkanker Nederland het onethisch vindt om mensen die geen longkanker hebben wel te behandelen. Dit door de complicaties op korte en lange termijn, de mentale impact en onnodige zorgkosten die gemaakt worden.
De NVALT stelt dat het onnodig te laat vaststellen van de diagnose longkanker zeer ernstig is en dat het daarom belangrijk is om vroegtijdig, veilig en betrouwbaar de diagnose longkanker vast te stellen. Hoe later de diagnose gesteld wordt, hoe groter de kans op metastasen en daarmee hoe kleiner de kans dat curatieve behandeling mogelijk is. De NVALT geeft aan dat wanneer er geen biopt kan worden verkregen of wanneer er geen alternatieve verklaring in het benigne spectrum kan worden gevonden voor de verdachte afwijking, een patiënt minimaal 2 jaar periodiek

gevolgd wordt middels een CT-scan. De eerste controle is over het algemeen binnen 6 maanden.

- Mate van onzekerheid

Er is grote onzekerheid of de populaties tussen de navigatie bronchoscopietechnieken en de transthoracale technieken hetzelfde zijn en hierdoor zijn de mogelijke verschillen in complicaties, accuratesse en sensitiviteit ook onzeker. Een RCT of anderszins direct vergelijkende studie is nodig en mogelijk om deze onzekerheid weg te nemen.

- Alternatieve diagnostische tests

Bij deze patiënten is het mogelijk om een biopt te verkrijgen van de nodule middels de transthoracale technieken. Op basis van dit biopt kan een passend behandeltraject worden gestart.

Samengevat: we zijn zeer onzeker of de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken ter vervanging van de transthoracale technieken tot een relevante reductie van ernstige complicaties leidt. Daarnaast lijken meer patiënten onterecht behandeld te worden en meer uitgestelde diagnoses. Dit kan de genezing negatief beïnvloeden.

Alles afwegende concluderen wij dat de claim over de inzet van navigatie bronchoscopietechnieken als replacement test niet voldoende aannemelijk is gemaakt.

6.4 Conclusie

Wij concluderen dat het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken niet is aangetoond bij volwassen patiënten (>18 jaar), met een nodule (aangetoond met een CT-scan) op een locatie waarbij het multidisciplinaire team inschat dat er geen biopt kan worden genomen middels conventionele bronchoscopie, maar wel middels transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie en bij wie de noduli zijn geclassificeerd als verdacht (>10% kans op maligniteit)[14].

Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat navigatie bronchoscopietechnieken bij bovenstaande patiënten behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

[14] Het multidisciplinaire team kan tot deze inschatting komen bijvoorbeeld omdat de nodule te perifeer ligt in de longen.

7 Beoordelingsproces en standpunt

7.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd:

- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Longfonds
- Patiëntenfederatie Nederland
- Patiëntenvereniging Longkanker Nederland
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

7.1.1 Voortraject

Wij hebben de concept claims en concept PICOT's behorend bij het te nemen standpunt over navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking op longkanker voorgelegd aan bovengenoemde partijen.

Van de volgende partijen hebben wij een algemene dan wel inhoudelijke reactie ontvangen op de concept claims en concept PICOT's:

- Longfonds
- Patiëntenfederatie Nederland
- Longkanker Nederland
- NVALT
- NVT
- NVvR
- ZN

Longfonds en Patiëntenfederatie Nederland gaven aan dat Longkanker Nederland beter van dienst kan zijn bij dit vraagstuk en zien af van een inhoudelijke reactie. NVALT, NVT, NVvR, Longkanker Nederland en ZN hebben inhoudelijk gereageerd.

Aan de hand van de ontvangen feedback zijn de definitieve claims en PICOT's voor de beoordeling van navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking op longkanker opgesteld.

7.1.2 Consultatie conceptstandpunt

Het conceptstandpunt hebben wij ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen. Een reactie daarop hebben wij ontvangen van:

- Longkanker Nederland
- NVALT
- NVT
- NVvR
- NVRO
- ZN

Hierna geven wij de reacties van partijen en ons commentaar daarop weer. In bijlage 6 zal de integrale tekst van de ontvangen reactie worden opgenomen.

De NVvR kan zich vinden in het conceptstandpunt en heeft geen verdere aanvullingen of opmerkingen. ZN heeft geen commentaar op het conceptstandpunt. De NVRO geeft aan, vanuit het Landelijk Platform voor Radiotherapie bij Longtumoren, het eens te zijn met het opgesteld document en akkoord te gaan. Longkanker Nederland vindt de vragen die voorliggen dusdanig van medisch inhoudelijk/technisch aard zijn dat zij daar inhoudelijk geen antwoord op kunnen geven. Zij verwijzen naar de NVALT voor inhoudelijk commentaar.

De NVT pleit voor opname van deze navigatie bronchoscopietechnieken in het verzekerde pakket en geeft aan dat het onderscheid in populaties (PICOT1 en PICOT2) in de praktijk nauwelijks te maken is. Daarom stelt de NVT voor om oordeelsvorming m.b.t. het gebruik van de navigatie bronchoscopietechnieken over te laten aan het multidisciplinaire team, waarin de diagnostiek en behandeling van een patiënt met een verdachte nodule wordt vastgesteld.

De NVALT is het eens met de conceptconclusie dat het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken voldoende is aangetoond m.b.t. de populatie beschreven bij PICOT 1. Met de conceptconclusie dat het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken niet voldoende is aangetoond m.b.t. de populatie beschreven bij PICOT 2 is de NVALT het niet eens.

De NVALT geeft aan dat, wanneer er geen PA-uitslag bekend is, en de kans op longkanker wordt geschat tussen de 10% en 70%, er meerdere criteria meegenomen worden voor de individuele inschatting voor het direct behandelen. Vaak zullen patiënten met een risico in het lagere bereik van dit spectrum vervolgd worden met controle CT's. Bij sterk verhoogd risico zal overgegaan worden tot curatieve behandeling. Bij de patiëntenpopulatie beschreven in deze beoordeling zijn over het algemeen meerdere CT-scans afgenomen of hebben een aanvullende PET scan gehad hierdoor zal de incidentie van kanker in de geselecteerde populatie hoger zijn. De NVALT geeft aan dat de proportie longkanker rond de 70% is, wat overeenkomst met de mediane proporties beschreven in de systematische review van Cochrane Nederland. Daarom heeft het Zorginstituut besloten om in het definitieve standpunt uit te gaan van de gerapporteerde prevalentie in het rapport van Cochrane Nederland en zijn de andere scenario's uit het conceptstandpunt verwijderd.

Patiënten bij wie een negatieve PA-uitslag is gevonden worden in de praktijk alleen middels CT-scan gevolgd wanneer de verdachte afwijking zichtbaar blijft en er geen alternatieve verklaring in het benigne spectrum wordt gevonden. In de dagelijkse praktijk zullen dus meerdere criteria gewogen worden voor de individuele follow-up, deze zullen ook de frequentie van controle bepalen. Volgens de NVALT worden de follow-up en de intervalfrequentie gekozen conform BTS guideline of Fleischner criteria en wordt minimaal 2 jaar aangehouden.
Uitstel van de diagnose longkanker betekent dat er een verhoogd risico op progressie van ziekte ontstaat met als gevolg dalen van de kans op genezing. Hierdoor wordt de eerste CT-scan veelal na 6 maanden uitgevoerd. Een exacte schatting van dit risico is volgens de NVALT niet te geven. Het Zorginstituut heeft dit verwerkt in het analyseramen, de bijbehorend consequentie tabellen en meegenomen in de overwegingen.

De NVALT geeft aan dat het analyseraam een mooie vereenvoudigde optische weergave van de klinische praktijk is, maar dat het echter ook belangrijk is om te benadrukken dat het alleen een versimpelde weergave is. Één belangrijke notitie is dat de verwachting dat de proportie longkanker gelijk blijft tussen de groepen geen en wel PA uitslag erg onwaarschijnlijk is. Uit literatuur van zowel TTNB als

navigatiescopiën is overtuigend aangetoond dat het vaststellen van een maligne diagnose makkelijker is dan het vaststellen van een specifieke benigne diagnose. Het is daarom waarschijnlijk dat de proportie longkanker in de groep zonder PA-uitslag lager is. Het Zorginstituut laat dit aan bod komen in de overwegingenparagraaf.
Omdat in de praktijk een negatieve diagnose bij een verhoogde kans op maligniteit nauwgezet wordt gevolgd, en daarna alsnog een diagnose op een later tijdstip gesteld kan worden, spreekt de NVALT liever van een uitgestelde diagnose. Het Zorginstituut heeft dit in het rapport meer genuanceerd weergegeven.
Met betrekking tot de importantie van de consequenties, geeft de NVALT aan dat ze zich hierin kunnen vinden. Alle uitkomsten zijn belangrijk en het vermijden van complicaties door de veiligere methode van navigatiebronchoscopie in verhouding tot TTNB wordt door de NVALT als zeer belangrijk gewaardeerd.

De NVALT herkent uit de klinische praktijk dat de accuraatheid van TTNB – zoals beschreven in de literatuur - overschat wordt. Het model gaat voorts ook voorbij aan de mogelijkheid van de kennis en ervaring van de specialist om de meest doelmatige veilige route te kiezen voor elke patiënt, en maakt dus geen onderscheid tussen verschillende technieken van navigatie bronchoscopie. Het overlaten aan een MDO zou in de dagelijkse praktijk betekenen dat de kennis en ervaring van een specialist of MDO zal bijdragen aan selectie van hoger risico nodules en optimaliseren van de keuze welke diagnostische test gehanteerd kan worden. Tijdens een gesprek met de expert hebben ze aangegeven dat er in een expertisecentrum een sensitiviteit van 93% werd gevonden. Dit ligt volgens het Zorginstituut dichterbij de Nederlandse praktijk. De scenario’s op basis van deze hogere sensitiviteit zijn toegevoegd en het Zorginstituut gaat er vanuit dat, wanneer er aan voorwaarden wordt voldaan, dit ook bereikt kan worden in andere Nederlandse centra.

Daarnaast stelt de NVALT dat klinisch relevante complicaties wel degelijk meer voorkomen bij inzet van de transthoracale technieken vergeleken met het inzetten van de navigatie bronchoscopietechnieken. In het conceptstandpunt was beschreven dat de complicaties, samengaand met transthoracale technieken overeenkomstig waren met de navigatie bronchoscopietechnieken. Het Zorginstituut heeft hier nog een keer goed naar gekeken en heeft het genuanceerd in het definitieve standpunt. In het voorliggende rapport is beschreven dat op basis van de indirecte vergelijking met betrekking tot de complicaties dat de verschillen klein zijn tussen de technieken maar iets gunstiger voor navigatie bronchoscopietechnieken lijken.

De reactie van de NVALT met betrekking tot de financiële paragraaf is verwerkt.

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR. In het kader van PICOT 1 gaf de WAR aan dat het belangrijk is om patiënten zo veel mogelijk te behandelen op basis van een diagnose. Er is voor deze patiënten geen andere mogelijkheid om een biopt te verkrijgen. Er is enige mate van onzekerheid over de gerapporteerde resultaten in verband met het indirecte bewijs, maar een directe vergelijking zal er waarschijnlijk in de toekomst ook niet komen omdat er geen sprake is van klinische equipoise. De WAR ondersteund de positieve conclusie van het conceptstandpunt ten aanzien van PICOT 1. De WAR onderschrijft het belang van het waarborgendocument voor gepast gebruik en ziet graag dat het voor patiënten duidelijk is waar ze terecht kunnen voor deze zorg .

In het kader van PICOT 2 gaf de WAR aan dat de verschillen in complicaties klein

zijn en dat er te grote onzekerheid is over de gerapporteerde resultaten in verband met het indirecte bewijs. Er is grote onzekerheid of de populaties tussen de navigatie bronchoscopietechnieken en de transthoracale technieken hetzelfde zijn en hierdoor zijn de mogelijke verschillen in complicaties, accuratesse en sensitiviteit ook zeer onzeker. Een RCT of anderszins direct vergelijkende studie is hier echt nodig om bovenstaande problemen/onzekerheid weg te nemen. Bovendien kunnen patiënten geïncludeerd voor PICOT 2 in de huidige situatie wel al behandeld worden op basis van een diagnose. De WAR adviseert bij PICOT 2 om een negatief standpunt in te nemen.

7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 - dat het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken voldoende is aangetoond bij volwassen patiënten (>18 jaar), met een nodule (aangetoond met een CT-scan) op een locatie waarbij het multidisciplinaire team inschat dat dat er geen biopt kan worden genomen middels conventionele bronchoscopie, transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie en bij wie de noduli geclassificeerd zijn als verdacht (>10% kans op maligniteit) (PICOT 1).

Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', mits toegepast volgens de voorwaarden zoals beschreven in het waarborgendocument. Om de effectiviteit te garanderen en voor een gepaste uitvoering van de zorg en om te waarborgen dat de resultaten van het expertisecentrum ook in andere centra worden behaald dienen een aantal onderwerpen te worden uitgewerkt in een waarborgendocument, zoals beschreven in paragraaf 6.3.
Deze punten dienen te worden uitgewerkt in een waarborgendocument, welke wordt opgesteld door de beroepsgroep in samenspraak met de patiëntenvereniging en Zorgverzekeraars Nederland. Dit waarborgendocument garandeert naar de mening van het Zorginstituut dat uitvoering van zorg medisch verantwoord en doelmatig zal zijn.

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 - dat het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken dat het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken niet is aangetoond bij volwassen patiënten (>18 jaar), met een nodule (aangetoond met een CT-scan) op een locatie waarbij het multidisciplinaire team inschat dat er geen biopt kan worden genomen middels conventionele bronchoscopie, maar wel middels transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie en bij wie de noduli zijn geclassificeerd als verdacht (>10% kans op maligniteit) (PICOT 2).

Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat navigatie bronchoscopietechnieken bij bovenstaande patiënten behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

8 Consequenties voor de praktijk

8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via de DBC-systematiek. Voor navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking op longkanker zijn nog geen ZA-codes beschikbaar. Wanneer het standpunt positief is kunnen deze ZA-codes door de beroepsgroep worden aangevraagd bij de NZa.

8.2 Zorgverzekeraars; modelovereenkomst en inkoop

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen. Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken. Wij adviseren zorgverzekeraars dan ook de in dit standpunt en het waarborgendocument genoemde elementen als handvat te gebruiken bij de inkoop van deze zorg.

Ook de modelovereenkomst is een instrument voor de zorgverzekeraar om op dit punt te sturen.
Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle zorgverzekeringen is de voorwaarde opgenomen dat zorg - wil deze onder dekking van de zorgverzekering vallen - in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg bij een bepaalde indicatie wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in alle individuele zorgverzekeringen. Aanpassing van de zorgverzekeringen is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in deze duiding vervatte standpunt navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking op longkanker. Deze behandeling kan worden verstrekt dan wel vergoed ten laste van de basisverzekering. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking danwel vergoeding van deze behandeling. Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen.

8.3 Zorgaanbieders

Het toepassen van navigatie bronchoscopietechnieken is complex, ervaring hiermee heeft een belangrijke invloed op de effectiviteit. Daarom zijn naar het oordeel van het Zorginstituut tripartiete afspraken tussen veldpartijen nodig om garanties voor de effectiviteit te waarborgen en daarmee een kwalitatief hoogwaardige inzet van navigatie bronchoscopietechnieken te garanderen. De volgende aandachtspunten dienen te worden uitgewerkt:
- De indicatiecriteria en exclusiecriteria van patiënten om in aanmerking te komen voor deze navigatie bronchoscopietechnieken en welke zorgverleners verantwoordelijk zijn voor de selectie van patiënten;
- De test dient alleen te worden uitgevoerd in daarvoor gespecialiseerde centra, waarbij NVALT aangeeft welke centra dit zijn, en aan welke kwaliteitseisen zij moeten voldoen (bv. volumenorm, infrastructuur, opleiding);

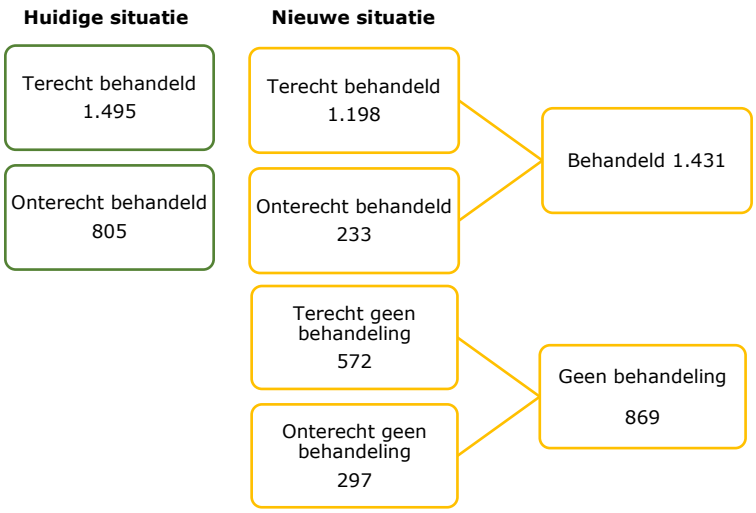
- Het te ontwikkelen document moet criteria bevatten m.b.t. training/opleiding en certificering. De NVALT heeft tijdens de consultatie aangegeven bereid te zijn om een gestructureerd curriculum te laten ontwikkelen door het Radboud UMC, inclusief certificering;
- Verder dient in het waarborgendocument te worden opgenomen dat gegevens over o.a. succes/diagnostische opbrengst en complicaties van navigatie bronchoscopietechnieken worden geregistreerd. In het document wordt ook aangegeven welke data wanneer transparant worden gemaakt voor het Zorginstituut Nederland.

Het Zorginstituut vraagt de NVALT de regie te nemen op de ontwikkeling van het waarborgendocument en in samenspraak met zorgverzekeraars, patiëntenorganisaties en de beroepsverenigingen (NVT, NVvR, NVRO). Dit document is aangeleverd op 11 juni 2022. Bij de implementatie van navigatie bronchoscopietechnieken moet de Leidraad nieuwe interventies in de klinische praktijk gevolgd worden [24].

8.4 Financiële paragraaf

PICOT 1: Navigatie bronchoscopietechnieken als add-on test

Raming budget impact
De longartsen verwachten dat er jaarlijks circa 2.500 patiënten in Nederland in aanmerking komen voor navigatie bronchoscopietechnieken.[15] Voor de berekening van de budget impact nemen wij aan dat er 2.300 patiënten, met (verdenking op) longkanker, per jaar in aanmerking komen voor navigatie bronchoscopietechnieken als add-on test (PICOT 1). Van de overige 200 patiënten nemen wij aan dat zij in aanmerking komen voor navigatie bronchoscopietechnieken als replacement test (PICOT 2).[16]



Figuur 7. Huidige situatie t.o.v. nieuwe situatie op basis van 2.300 patiënten, gebaseerd op figuur 3

[15] Aantallen bepaald op basis van schriftelijke mededeling NVALT, per email van 21 mei 2021 en 11 maart 2022.
[16] Aantallen bepaald op basis van NZa: Opendisdata.nl: zorgactiviteit 032686, diagnostische transthoracale longpunctie, in de jaren 2016-2019.

In de huidige situatie worden alle 2.300 patiënten behandeld. Van deze patiënten wordt 49% (n=1.127) behandeld middels radiotherapie, 42% (n=966) middels chirurgie en van 9% (n=207) is de behandeling onbekend.[17] In de nieuwe situatie krijgen alle 2.300 patiënten diagnostisch onderzoek middels navigatie bronchoscopietechnieken en worden 1.431 patiënten behandeld. Daarvan worden er 701 (49%) behandeld middels radiotherapie, 601 (42%) middels chirurgie en van 129 (9%) patiënten is de behandeling onbekend. De overige 869 patiënten worden niet behandeld omdat ze een negatieve PA-uitslag hebben.

Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van de aantallen en bedragen uit tabel 13.

Tabel 13. Directe kosten huidige situatie versus nieuwe situatie

Directe kosten	Prijs	Aantal[1]	Huidige situatie	Aantal[1]	Nieuwe situatie
Navigatie bronchoscopie[2]	€ 3.000	0	€ 0	2.300	€ 6.900.000
Radiotherapie[3]	€ 10.875	1.127	€ 12.256.125	701	€ 7.625.441
Chirurgie[4]	€ 10.995	966	€ 10.621.170	601	€ 6.608.215
Overig[5]	€ 0	207	€ 0	129	€ 0
Totaal			**€ 22.877.295**		**€ 21.133.656**

[1] Zie figuur 7
[2] Kosten bepaald op basis van schriftelijke mededeling NVALT, per email van 21 mei 2021 en 11 maart 2022.
[3] NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990061010 (2021), maart 2022.[18]
[4] NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 029099029 (2021), maart 2022.[19]
[5] Van de overige 9% is de gemiddelde verkoopprijs niet bekend.

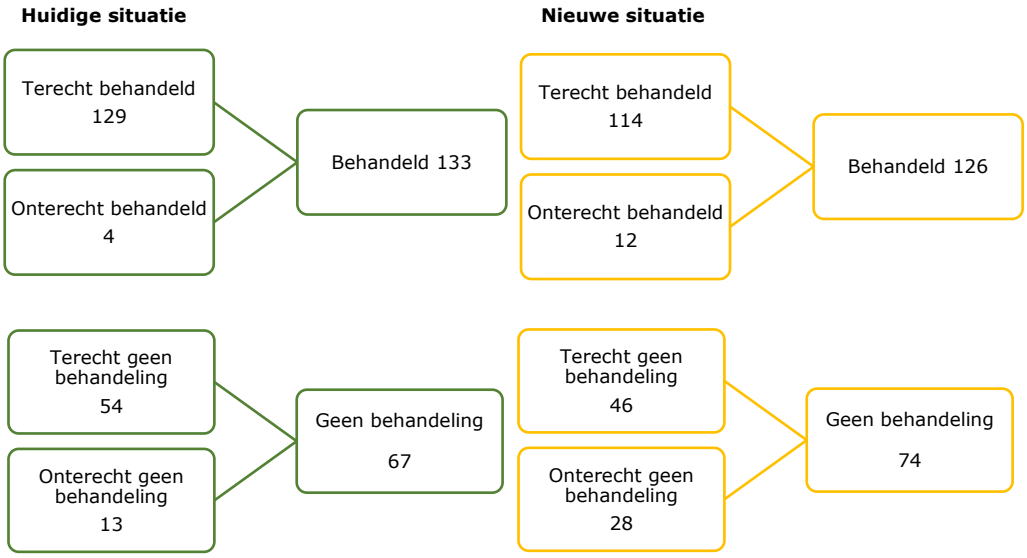
Op basis van bovenstaande tabel komen de totale besparingen naar schatting uit op € 1,7 miljoen (€ 22,8 miljoen - € 21,1 miljoen) per jaar.

Uitbreiding van het basispakket met navigatie bronchoscopietechnieken als add-on test bij patiënten met (verdenking op) longkanker bespaart naar schatting maximaal € 1,7 miljoen per jaar. Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze berekening geen rekening gehouden is met 869 patiënten, die in de nieuwe situatie geen behandeling krijgen, eventuele complicaties en indirecte kosten omdat precieze gegevens hierover ontbreken.

[17] https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/registratie/behandeling, februari 2022.
[18] NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990061010, brachytherapie (inwendige bestraling) waarbij het radioactief materiaal d.m.v. stereotaxie wordt ingebracht.
[19] NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 029099029, operatief verwijderen van een gedeelte van de long(en) tijdens een ziekenhuisopname bij goedaardig of kwaadaardig gezwel van het ademhalingsstelsel of van andere organen in de borstkas. Zorgproduct bepaald op basis van schriftelijke mededeling NVALT, per email van 11 maart 2022.

PICOT 2: Navigatie bronchoscopietechnieken als replacement test

Raming budget impact
Voor de berekening van de budget impact nemen wij aan dat er 200 patiënten, met (verdenking op) longkanker, per jaar in aanmerking komen voor navigatie bronchoscopietechnieken als replacement test voor TTNA/TTNB.[2]



Figuur 8. Huidige situatie t.o.v. nieuwe situatie op basis van 200 patiënten, gebaseerd op figuur 5

In de huidige situatie krijgen alle 200 patiënten diagnostisch onderzoek middels transthoracale technieken en worden 133 patiënten behandeld. Van deze patiënten wordt 49% (n=65) behandeld middels radiotherapie, 42% (n=56) middels chirurgie en van 9% (n=12) is de behandeling onbekend.[3] De overige 67 patiënten worden niet behandeld omdat ze een negatieve PA-uitslag hebben.

In de nieuwe situatie krijgen alle 200 patiënten diagnostisch onderzoek middels navigatie bronchoscopietechnieken en worden 126 patiënten behandeld. Daarvan worden er 62 (49%) behandeld middels radiotherapie, 53 (42%) middels chirurgie en van 11 (9%) patiënten is de behandeling onbekend.[3] De overige 74 patiënten worden niet behandeld omdat ze een negatieve PA-uitslag hebben.

Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van de aantallen en bedragen uit tabel 14.

Tabel 14. Directe kosten huidige situatie versus nieuwe situatie

Directe kosten	Prijs	Aantal[1]	Huidige situatie	Aantal[1]	Nieuwe situatie
Transthoracale techniek[2]	€ 1.650	200	€ 330.000	0	€ 0
Navigatie bronchoscopie[3]	€ 3.000	0	€ 0	200	€ 600.000
Radiotherapie[3]	€ 10.875	65	€ 708.724	62	€ 671.423
Chirurgie[3]	€ 10.995	56	€ 614.181	53	€ 581.855
Overig[3]	€ 0	12	€ 0	11	€ 0
Totaal			**€ 1.652.904**		**€ 1.853.278**

[1] Zie figuur 8

[2] NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 029099007 (2021), maart 2022.[20]
[3] Zie tabel 13

Op basis van bovenstaande tabel komt de totale (theoretische) besparing naar schatting uit op € 200.373 (€ 1,9 miljoen - € 1,7 miljoen) per jaar.

Het oordeel dat navigatie bronchoscopietechnieken als replacement test bij patiënten met (verdenking op) longkanker geen te verzekeren prestatie is, bespaart theoretisch naar schatting maximaal € 200.373 aan zorgkosten per jaar. Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze berekening geen rekening gehouden is met de patiënten, die zowel in de oude situatie (n=67) als in de nieuwe situatie (n=74) geen behandeling krijgen, eventuele complicaties en indirecte kosten omdat precieze gegevens hierover ontbreken.

De totale budget impact voor navigatie bronchoscopie komt hiermee naar schatting uit op € 1.944.012 (€ 1.743.639 + € 200.373) per jaar. In deze raming van de budget impact zijn eventuele complicaties en de indirecte kosten niet meegenomen.

8.5 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties volgen over navigatie bronchoscopietechnieken. Indien de toekomstige data daar aanleiding toegeven, zullen wij een herbeoordeling overwegen.

8.6 Ingangsdatum standpunt

De ingangsdatum van dit standpunt is 28 juni 2022.

[20] NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 029099007, onderzoek(en) en/of behandeling(en) bij goedaardig of kwaadaardig gezwel van het ademhalingsstelsel of van andere organen in de borstkas.

9 Referenties

1. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2015.Website: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk.
2. Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk)2011. Available from: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2011/01/20/medische-tests-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk.
3. Longkanker. Kanker.nl.Website: https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/wat-is-longkanker#show-menu.
4. Incidentie longkanker. Integraal Kankercentrum Nederland.Website: https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/registratie/incidentie.
5. Richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom. Federatie van Medisch Specialisten.Website: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet-kleincelling_longcarcinoom.html.
6. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med. 2020;382(6):503-13.
7. Williams MD, Sandler AB. The epidemiology of lung cancer. Cancer Treat Res. 2001;105:31-52.
8. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest. 2005;128(4):2490-6.
9. Han Y, Kim HJ, Kong KA, Kim SJ, Lee SH, Ryu YJ, et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(1):e0191590.
10. Kim J, Chee CG, Cho J, Kim Y, Yoon MA. Diagnostic accuracy and complication rate of image-guided percutaneous transthoracic needle lung biopsy for subsolid pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 2021;94(1127):20210065.
11. Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJ, Vliegenthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. Eur Radiol. 2017;27(1):138-48.
12. Huo YR, Chan MV, Habib AR, Lui I, Ridley L. Pneumothorax rates in CT-Guided lung biopsies: a comprehensive systematic review and meta-analysis of risk factors. Br J Radiol. 2020;93(1108):20190866.
13. Behandeling longkanker. Integraal Kankercentrum Nederland.Website: https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/registratie/behandeling.
14. Dutch Lung Cancer Audit. Available from: https://dica.nl/dlca.
15. Ik heb longkanker zonder uitzaaiingen (stadium I of II). Thuisarts.nl.Website: https://www.thuisarts.nl/longkanker/ik-heb-longkanker-zonder-uitzaaiingen-stadium-i-of-ii#in-het-kort.
16. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: technische variant. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2019.Website: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2019/04/29/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk-technische-variant.

17. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. Thorax. 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54.
18. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 62 (updated February 2021): Cochrane; 2021.Website: www.training.cochrane.org/handbook.
19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.
20. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155(8):529-36.
21. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.
22. Richtlijn kleincellig longcarcinoom. Federatie van Medisch Specialisten.
23. Verhoeven RLJ, van der Sterren W, Kong W, Langereis S, van der Tol P, van der Heijden E. Cone-beam CT and Augmented Fluoroscopy-guided Navigation Bronchoscopy: Radiation Exposure and Diagnostic Accuracy Learning Curves. J Bronchology Interv Pulmonol. 2021;28(4):262-71.
24. Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische Praktijk. Kennisinstituut van Medisch Specialisten; 2014.Website: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2014/10/15/leidraad-nikp-nieuwe-interventies-in-de-klinische-praktijk.

Bijlage 1 – Wet– en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) - is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Artikel 10 Zorgverzekeringswet
Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan: a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden.

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering 2.
De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering
1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch–specialisten, klinisch–psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen–met–rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6.

Bijlage 2 – Systematische review Cochrane Nederland

Zie document definitief rapport Cochrane Nederland.

Bijlage 3 - Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies
Cochrane Nederland heeft de zoekactie naar systematische reviews uitgevoerd op 28 juni 2021 (Epistemonikos) en op 6 juli 2021 (Cochrane Library). Ter aanvulling op de geïdentificeerde systematische reviews werd in MEDLINE (9 juli 2021) en Embase en het Cochrane register CENTRAL (12 juli 2021) gezocht naar primaire observationele onderzoeken.

De gebruikte zoekstrategieën staan in bijlage 1 van de systematische review van Cochrane Nederland.

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies
Het Zorginstituut Nederland heeft de websites van de volgende organisaties gescreend op standpunten en richtlijnen over navigatie bronchoscopietechnieken en perifere longnodules: Pubmed, Guidelines International Network (GIN), NICE, AETNA, CIGNA, AWMF, Dynamed, ANTHEM, ASERNIP-S, EUnetHTA, KCE, NHS Scotland, Regence Group, RIZIV, WHO guidelines, Domus Medica, GAIN, Alberta Medical Association Tops, British Columbia guidelines, CMA, NCCN, Ministry of Health (NZ), NSW health (Australia), AWMF (Duitsland), MediX (Zwitserland), Nationale VersorgungsLeitlinien, ICSI, Blue Cross, CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services), Premera Blue Cross, FDA, AIHTA, G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss), HAS (Haute Autorité de Santé), ICER (Institute for Clinical and Economic Review), INAHTA, IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) en MDS (Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes der Krankenkassen)

Op de websites Clinical trials.gov, EU clinical trials register, clinicaltrialsregister.eu en WHO trialregister is met de volgende zoektermen gezocht naar lopende klinische trials: electromagnetic navigation bronchoscopy, virtual bronchoscopy en Cone Beam CT en pulmonary peripheral nodules.

Bijlage 4 – Internationale standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Overzicht standpunten in het buitenland

Organisatie	**Omschrijving**	**Standpunt**	**Datum (last updated)**
Aetna[21]	Amerikaanse zorgverzekeraar	Aetna considers electromagnetic navigation (EN)-guided bronchoscopy for the management of peripheral lung lesions experimental and investigational because of insufficient evidence of its effectiveness. Aetna considers EN bronchoscopy-guided microwave ablation experimental and investigational for the treatment of pulmonary nodules because the effectiveness of this approach has not been established.	Last review: 11/11/2020 Next Review: 09/09/2021
Anthem Blue Cross[22]	Amerikaanse zorgverzekeraar	Electromagnetic navigational bronchoscopy is considered investigational and not medically necessary for all applications.	Publish Date: 10/06/2021 Last Review: 08/12/2021
CIGNA[23]	Amerikaanse zorgverzekeraar	There is insufficient data currently available to generate appropriateness criteria for the use of virtual bronchoscopy, and this procedure should be considered investigational at this time.	Effective November 15, 2018

[21] https://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0776.html
[22] https://www.anthem.com/dam/medpolicies/abc/active/policies/mp_pw_b099010.html
[23] https://www.aapc.com/codes/webroot/upload/general_pages_docs/document/mm_0492_coveragepositioncriteria_electromagnetic_navigation_bronchoscopy.pdf

Overzicht richtlijnen in het buitenland

Organisatie	**Richtlijn**	**Datum**
British Thoracic Society	Hierin staan de volgende aanbevelingen: • Overweeg om de opbrengst van bronchoscopie te vergroten met behulp van ofwel radiale endobronchiale echografie, fluoroscopie of elektromagnetische navigatie. • Overweeg het gebruik van andere beeldvormende technieken zoals C-arm Cone Beam CT en Multi Planar Reconstruction (MPR) om de diagnostische nauwkeurigheid te verbeteren.	August 2015 Volume 70 Supplement 2

Lopende klinische studies

Electromagnetic navigation bronchoscopy			
Titel, nummer, land	**Beschrijving studie**	**Status**	**Opmerking**
Electromagnetic Navigation Versus CT Guided TTNA in the Diagnosis of Early Peripheral Lung Cancer **NCT03802266** China	The purpose of this study is to compare Electromagnetic navigation guided with CT-guided transthoracic needle aspiration (TTNA) in the diagnosis of pulmonary peripheral nodule. *Primary outcomes:* Diagnostic rate. *Secondary outcomes* : operating time, adverse events	Recruitment Status: Unknown Verified January 2019 Recruitment status was: Recruiting First Posted: January 14, 2019 Last Update Posted: January 14, 2019	De studie kan eventueel gebruikt worden voor de diagnostische accuratesse en complicaties van PICOT 2. Echter, patiënten met pure ground glass opacity worden geëxcludeerd, evenals patiënten bij wie grote bloedvaten of belangrijke structuren op de route naar de nodule liggen.
The Efficacy of Combining Endoscopic Modalities for the Diagnosis of Solitary Pulmonary Lesions	This study aims to determine whether a combination of rEBUS and ENB is superior to ENB alone in biopsy sampling. The study will be conducted as a non-blinded RCT. Furthermore,	Recruitment Status: Not yet recruiting First Posted: September 17, 2020 Last Update Posted: September	Diagnostische accuratesse en complicaties. Er ontbreekt informatie over

NCT04553809 Denemarken	we will make an estimate of the hospital costs of the entire diagnostic work up for lung cancer when combining ENB and rEBUS compared to ENB alone. *Primary outcome*: Total diagnostic yield, being defined as a tissue biopsy allowing a definite diagnosis of either a malignant or benign condition in the lung in proportion to the total number of procedures performed. *Secondary outcomes*: complications, discomfort, patient satisfaction, costs	17, 2020	het wel of niet mogelijk zijn van conventionele bronchoscopie.
Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Nodules: a Real World Study **NCT03716284** China	The study is designed as a multi-center prospective trial of ENB for the diagnosis of peripheral pulmonary nodules in the real world. The purpose of the study is to identify the optimal method of using ENB. *Primary outcome:* Diagnostic yield is defined as proportion of true positive and true negative. The primary endpoint is diagnostic yield of ENB with/without other guided bronchoscopy techniques or ROSE. *Secondary outcomes ENB [Time Frame: One year]:* The difference of diagnostic yield among groups of different methods of using ENB will be performed with/without other guided bronchoscopy techniques and/or ROSE. Factors affecting diagnostic yield The difference of diagnostic yield among groups	Recruitment Status: Unknown Verified August 2019. Recruitment status was: Recruiting First Posted: October 23, 2018 Last Update Posted: August 21, 2019	Diagnostische accuratesse en complicaties.

	using different locatable guides Operation time Incidence of complications Complications mean a composite of operation-related serious adverse events (pneumothorax, bleeding, etc.) during and after the operation.		
Navigational Bronchoscopy Vs. Transthoracic Needle Biopsy for the Sampling of Peripheral Lung Nodules: Comparison of Outcomes and Costs in a Public Healthcare System **NCT02651506** Canada	This Phase II pilot feasibility trial will utilize randomized methodology to gather the preliminary data that is required for the successful completion of a Phase III randomized controlled trial to compare lung biopsy with ENB versus TTNB. *Primary outcome:* Feasibility to conduct a subsequent, large-scale Phase III randomized controlled trial. [Time Frame: Through study completion, an average of 2 years] Secondary Outcome Measures [Time Frame: Through study completion, an average of 2 years]: Diagnostic yield rate Complication rates: Number of complications, e.g. pneumothorax, hemoptysis, infection, hemothorax, air embolism. Difference in wait times between Electromagnetic Navigation Bronchoscopy and Transthoracic Needle Biopsy. Difference in cost between the Electromagnetic Navigation Bronchoscopy and Transthoracic Needle Biopsy as measured by the costs associated with each type of biopsy procedure	Recruitment Status: Withdrawn First Posted: January 11, 2016 Last Update Posted: May 12, 2016	De studie kan eventueel gebruikt worden voor de diagnostische accuratesse en complicaties van PICOT 2. Echter, deze studie is gestopt.

	Quality of life Pain assessment		
Role of Bronchoscopy Assisted by Electromagnetic Navigation (EMN) in the Diagnosis of Small Pulmonary Nodules of Indeterminate Nature. A Prospective Study by the European Lung Cancer Working Party. **NCT01779388** België	Due to CT screening, a lot of peripheral nodule not accessible to conventional endoscopy will be found. Electromagnetic navigation directed bronchoscopy (ENB) is a new technique needing validation. The primary aim of the study is to compare ENB to radiologically guided bronchoscopy, considered the standard comparator. *Primary Outcome Measures:* Capability of diagnosing lung nodule with ENB (Sensitivity) *Secondary Outcome Measures:* Prediction of malignancy	Recruitment Status: Active, not recruiting First Posted: January 30, 2013 Last Update Posted: August 23, 2021	Diagnostische accuratesse van de navigatie bronchoscopie techniek- arm.
Comparing Diagnostic Yield of Electromagnetic Navigational Bronchoscopy Guided With Real Time Cone Beam Computer Tomography Compared to Standard Fluoroscopy Guidance for Peripheral and Central Lung Lesions **NCT04194333** USA	Electromagnetic navigation bronchoscopy (ENB) is used to access peripheral and central parenchymal lung lesions via endobronchial and transbronchial approach. With this study, we want to examine the effect of Cone Beam CT with 3D reconstruction on the diagnostic yield and sensitivity of Electromagnetic Navigational Bronchoscopic biopsy of the lung lesions. *Primary outcomes:* Sensitivity for malignancy Diagnostic Yield	Recruitment Status: Completed First Posted: December 11, 2019 Last Update Posted: November 24, 2020	Er worden patiënten geïncludeerd met perifere en centrale laesies. Wanneer de resultaten voor de subgroep perifere laesies worden weergegeven dan is het relevant voor diagnostische accuratesse en complicaties van de navigatie bronchoscopie techniek- arm.

	Secondary Outcome Measures: Procedural Complications Procedure Time Radiation Exposure		

Virtual bronchoscopy			
Titel, nummer, land	**Beschrijving studie**	**Status**	**Opmerking**
Usefulness of bronchoscopy in combination with endobronchial ultrasonography, ultrafast papanicolaou stain, and virtual bronchoscopic navigation **JPRN-UMIN000014289** Japan	Primary Outcome(s): diagnostic yield Secondary Outcome(s): examination time, number of biopsy, complications	Date of registration: 17/06/2014 Date of first enrolment: 2014/06/17 Last refreshed on: 2 April 2019	Diagnostische accuratesse en complicaties.
Fraxinus- Assessment of an Open Source Virtual Bronchoscopic Navigation System **NCT03745859** Norway	Multi-center study. The study explores Fraxinus which is an open source, software only, simple guiding system for bronchoscopy. The system provides 3D maps with centerline-to-target information extracted from preoperative computed tomography. The ability of the system to guide a user to a peripheral target lesion will be evaluated. During bronchoscopy any established method for diagnostic sampling is allowed. User Evaluation will be essential to decide if the Fraxinus VBN System is beneficial in a clinical setting.	Recruitment Status: Recruiting First Posted: November 19, 2018 Last Update Posted: December 1, 2020	Diagnostische accuratesse en complicaties.

	Primary Outcome Measures: Evidence if the Fraxinus VBN System has a role in the assessment of peripheral pulmonary lesions Secondary Outcome Measures: Diagnostic yield Diagnostic success defined as cytology or biopsy with pathology Duration of procedure Adverse events Procedure related adverse events or unexpected incidents registrated Operators-reported satisfaction		

Cone beam CT			
Titel, nummer, land	**Beschrijving studie**	**Status**	**Opmerking**
Cone Beam Computed Tomography - Guided Navigation Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Nodules: A Randomized Trial **NCT04758403** USA	The purpose of this study is to determine if the Cone Beam computed tomography (CBCT)-guided navigation bronchoscopy is better in diagnosing lung nodules compared to navigation bronchoscopy alone. *Primary outcomes*: Overall Diagnostic Yield [Time Frame: 6 months] *Secondary outcomes* [Time Frame: 6 Months]: Overall incidence of procedure-related complications.	Recruitment Status: Recruiting First Posted: February 17, 2021 Last Update Posted: March 24, 2021	Diagnostische accuratesse.

	Additional diagnostic procedures in navigational bronchoscopy alone and CBCT guided bronchoscopy. Navigational time in bronchoscopy alone and CBCT guided bronchoscopy.		
Comparing Diagnostic Yield of Electromagnetic Navigational Bronchoscopy Guided With Real Time Cone Beam Computer Tomography Compared to Standard Fluoroscopy Guidance for Peripheral and Central Lung Lesions **NCT04194333** USA	To examine the effect of Cone Beam CT with 3D reconstruction on the diagnostic yield and sensitivity of Electromagnetic Navigational Bronchoscopic biopsy of the lung lesions. *Primary outcomes*: Sensitivity for malignancy [Time Frame: 1 year Follow up.] Percentage of malignant lesions accurately diagnosed on biopsy Diagnostic Yield [Time Frame: 1 year Follow up] Percentage of correct underlying diagnosis	Recruitment Status: Completed First Posted: December 11, 2019 Last Update Posted: November 24, 2020	Diagnostische accuratesse en complicaties, voor de navigatie bronchoscopietechniek - arm
Cone Beam Computed Tomography - Guided Navigation Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Nodules: A Randomized Trial **NCT04758403** USA	The purpose of this study is to determine if the Cone Beam computed tomography (CBCT)-guided navigation bronchoscopy is better in diagnosing lung nodules compared to navigation bronchoscopy alone.	Recruitment Status: Recruiting First Posted: February 17, 2021 Last Update Posted: March 24, 2021	Diagnostische accuratesse en complicaties.

Bijlage 5 – Waarborgendocument voor passende zorg

Zie document waarborgendocument NB NVALT-ZIN-ZN-KN.

Bijlage 6 - Reacties van partijen op het conceptstandpunt

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Van: Secretariaat - NVRO
Verzonden: vrijdag 18 maart 2022 17:05
Aan: Beusekom, mw. I. van; Groot, mw. I.B. de (Ingrid)
CC: Commissie Kwaliteit - NVRO
Onderwerp: RE: Consultatie conceptstandpunt navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking longkanker

Goedemiddag,

Zie onderstaande reactie vanuit de NVRO:

Vanuit het LPRL bestuur zijn we het eens met opgesteld document en gaan wij akkoord.

Vriendelijke groeten,
Ellen van Reij secretaris LPRL

Met vriendelijke groet,

Annika Piël
Secretariaat Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Aanwezig: maandag, dinsdag, woensdag en vrijdag

Nederlandse Vereniging voor
Radiotherapie en Oncologie

A Transistorstraat 71 M, 1322 CK Almere
T 085 - 06 40 353
M secretariaat@nvro.nl
I www.nvro.nl

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Van: Karin Flobbe
Verzonden: dinsdag 22 februari 2022 10:55
Aan: Beusekom, mw. I. van
Onderwerp: reactie NVvR conceptstandpunt navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking longkanker

Opvolgingsvlag: Opvolgen
Vlagstatus: Met vlag

Beste mw Beusekom,

De NVvR kan zich vinden in het concept-standpunt en heeft geen verdere aanvullingen of opmerkingen.

Met vriendelijke groet,
Karin Flobbe

senior beleidsadviseur kwaliteit & wetenschap NVvR
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Telefoon (088) 110 2504
Web www.radiologen.nl

Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie

Van: Secretariaat NVT
Verzonden: woensdag 9 maart 2022 11:03
Aan: Beusekom, mw. I. van
Onderwerp: 22025 - ZINL - Consultatie conceptstandpunt navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking longkanker

Geachte Ilse van Beusekom,

Onder verwijzing naar het "conceptstandpunt navigatie bronchoscopie technieken bij verdenking longkanker", zou de NVT met nadruk positief willen adviseren ten aanzien van opname van deze navigatie bronchoscopie technieken in de lijst van te verzekeren prestaties vallende onder de Zorgverzekeringswet.
In bovengenoemd document wordt onderscheid gemaakt in een PICOT 1 en PICOT 2. Omdat het onderscheid, zoals wordt beschreven in de conclusie van PICOT 1 en PICOT 2, in de praktijk nauwelijks te maken is, stelt de NVT voor om oordeelsvorming m.b.t. het gebruik van de navigatie bronchoscopie technieken over te laten aan het multidisciplinaire team, waarin de diagnostiek en behandeling van een patiënt met een verdachte nodule wordt vastgesteld.
Hierbij kan het multidisciplinaire team in zijn afweging voor de keuze voor een transthoracale punctie dan wel een navigatie bronchoscopie, ter vaststelling van een diagnose, immers de lokaal beschikbare technieken en expertise laten meewegen, in aanvulling op de anatomische locatie van de nodule.
Ofwel, de NVT stelt voor om geen hiërarchie aan te brengen in de keuze voor de ene versus de andere genoemde techniek, maar dit over te laten aan het multidisciplinaire team.
Hopelijk kan op deze wijze het aantal patiënten dat met verdenking op longkanker, maar zonder vastgestelde diagnose, een behandeling ondergaat worden gereduceerd.

Met vriendelijke groet,
namens het bestuur

Karin Averink
Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie

Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
tel: 030-899 06 40

E-mail: secretariaat@nvtnet.nl
Website: www.nvtnet.nl

Bereikbaar op:
Maandag en Woensdag van 9.00 tot 17.00 uur
Donderdag van 9.00 tot 13.00 uur

Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Longziekten en Tuberculose

---

Van: Ingrid van der Gun
Verzonden: vrijdag 11 maart 2022 14:32
Aan: Beusekom, mw. I. van; Groot, mw. I.B. de (Ingrid)
CC: Erik van der Heijden; Hans-Jurgen Mager; Noortje Weerts
Onderwerp: Reactie NVALT Consultatie conceptstandpunt navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking longkanker
Bijlagen: BST-SON 22 716 Consultatie conceptstandpunt navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking longkanker ZIN.pdf

Geachte mevrouw van Beusekom,

Hartelijk dank voor onderstaand verzoek aan onze vereniging. Zoals door u gevraagd is uw verzoek om tot een inhoudelijke reactie op het conceptstandpunt navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking van longkanker te komen, aan de betreffende secties van de NVALT voorgelegd. De secties hebben dit standpunt nauwkeurig bestudeerd en komen met bijgaande reactie welke gesteund wordt door het NVALT-bestuur.

Wij worden graag geïnformeerd over de uiteindelijke uitkomsten. Mocht u vragen hebben, dan zijn wij uiteraard bereid tot toelichting.

Met vriendelijke groet,

Ingrid van der Gun, MSc.
Directeur NVALT

Aanwezig op:maandag, dinsdag, donderdag, vrijdag

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Secretariaat: *Luijbenstraat 15*
5211 BR 's-Hertogenbosch
tel.: 073 - 612 61 63
e-mail: secretariaat@nvalt.nl

Secretaris: *dr. J.J. Mager, Longarts*
Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Bestuur

Zorginstituut Nederland
Team Pakket en Kwaliteit, Afdeling Zorg
T.a.v. mevrouw I. van Beusekom
Per mail: ibeusekom@zinl.nl

's-Hertogenbosch, 11 maart 2022

kenmerk: BST/SON/2022/716

betreft: Consultatie conceptstandpunt navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking longkanker

Geachte mevrouw Van Beusekom,

Dank voor uw grondige evaluatie van ons verzoek tot opname van navigatie bronchoscopie als technische variant in het verzekerde pakket.
We hebben uw rapport en de analyse van Cochrane Nederland met belangstelling gelezen.

Algemeen:
In de inleiding van uw conceptstandpunt (paragraaf 1,1, pagina 9) stellen we een kleine tekstuele wijziging voor (om de lezer direct op het juiste spoor te helpen):
"Navigatie bronchoscopietechnieken zijn nieuwe 3D-navigatietechnieken die gebruikt kunnen worden om een biopt te nemen van verdachte noduli (knobbels), bij patiënten met verdenking longkanker. Op basis van een pathologische uitslag (PA-uitslag) van het biopt kan worden vastgesteld of het longkanker betreft en een gerichte behandeling worden gestart. De nieuwe navigatie bronchoscopietechnieken kunnen worden ingezet wanneer het niet lukt om met de huidige standaard bronchoscopie een biopt af te nemen. Dit kan komen door een geringe grootte van de nodule (≤3 cm) en de locatie van de nodule (perifeer – 'diep in de long', buiten het zicht van een gewone bronchoscoop). Daarnaast kunnen de navigatie bronchoscopietechnieken worden ingezet ter aanvulling of ter vervanging van transthoracale naaldbiopsie en transthoracale naaldaspiratie, die een grote kans op complicaties hebben en derhalve niet voor alle patiënten inzetbaar zijn."
(in bijlage uw conceptstandpunt met gemarkeerde wijzigingen, deze formulering komt ook terug in paragraaf 6,1,1).

Conceptstandpunt
Op basis van de systematische review hebben wij twee onderbouwde conceptconclusies geformuleerd. Deze treft u aan in het conceptstandpunt.

PICOT 1
Onze voorlopige conclusie is dat het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken *voldoende is aangetoond* bij volwassen patiënten (>18 jaar), met een nodule (aangetoond middels een CT-scan) op een locatie waarbij het multidisciplinaire team inschat dat dat er geen biopt kan worden genomen middels conventionele bronchoscopie, transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie en bij wie de noduli geclassificeerd zijn als verdacht (>10% kans op maligniteit). Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. [1]

[1] Het multidisciplinaire team kan tot deze inschatting komen bijvoorbeeld omdat dat de nodule te perifeer ligt in de longen, de nodule (nog) te klein is (<3cm), de nodule naast een bloedvat ligt of omdat de huidige technieken te belastend zijn voor de patiënt vanwege comorbiditeit.

- *Reactie NVALT. Eens en akkoord. Wij zijn erg blij met uw conclusie dat ons voorstel dat inzet van navigatie bronchoscopie (NB) klinisch nuttig is voor patiënten waarbij geen TTNB kan worden uitgevoerd. Naar onze mening is dat in een belangrijk deel van de patiënten het geval, en kunnen we met dit advies hen beter helpen en hiermee complicaties en onnodige ingrepen of behandelingen gaan voorkomen aangezien een groot deel van de patiënten waar nu geen diagnostiek beschikbaar is verwezen worden voor chirurgie zonder PA vooraf, radiotherapie zonder PA bewijs of langdurig vervolgd worden.*

PICOT 2
Onze voorlopige conclusie is dat het klinisch nut van navigatie bronchoscopietechnieken *niet is aangetoond* bij volwassen patiënten (>18 jaar), met een nodule (aangetoond middels een CT-scan) op een locatie waarbij het multidisciplinaire team inschat dat er geen biopt kan worden genomen middels conventionele bronchoscopie, maar wel middels transthoracale naaldaspiratie of transthoracale naaldbiopsie en bij wie de noduli zijn geclassificeerd als verdacht (>10% kans op maligniteit). Deze interventie voldoet bij deze indicatie daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. [2]

[2] Het multidisciplinaire team kan tot deze inschatting komen bijvoorbeeld omdat de nodule te perifeer ligt in de longen.

Reactie NVALT: Helaas kunnen wij het niet met dit standpunt eens zijn. Wij zijn van mening dat het "klinisch nut" van navigatie bronchoscopie als alternatieve diagnostische methode voldoende aantoonbaar is.

Accuratesse
Ook in deze subgroep beschrijft de uitgebreide analyse van Cochrane in een groot aantal studies dat de diagnostische accuratesse van de navigatie bronchoscopie hoog is (en zelfs iets beter dan in de analyse voor de PICOT 1 subgroep). De analyse van Cochrane komt op 79% diagnostische accuratesse tegenover ~90% van TTNB. Er wordt in uw concept standpunt beschreven dat de retrospectieve aard van veel van de TTNB onderzoeken een overschatting waarschijnlijker maakt. Wanneer een non-inferiority test van de diagnostische opbrengst van navigatiebronchoscopie in verband met TTNB zou worden uitgevoerd zou dit verschil mogelijk niet statistisch relevant zijn. U benoemt zelf ook dat het verschil niet in cijfers uit te drukken is met de huidige bewijslast.
Zoals u zelf aanhaalt is een RCT helaas niet beschikbaar, maar zal deze er ook onwaarschijnlijk komen vanwege het benodigde grootschalige, kostbare onderzoek wat nodig is om voor de grote heterogeniteit in de populatie te corrigeren.

Complicaties

Claim 2 spitst zich toe op de stelling dat door het beschikbaar stellen van NB als alternatieve test, er onnodige complicaties van een diagnostische test bij deze asymptomatische patiënten kunnen worden voorkomen terwijl het aantal gemiste maligniteiten beperkt blijft. In het huidige concept standpunt beargumenteert u dat met de huidige bewijslast het verschil in complicaties tussen de navigatie bronchoscopie en TTNB niet significant genoeg is. Ook de Nederlandse Vereniging voor Radiologie benoemt hierin dat het percentage ernstige complicaties en pneumothoraxen als gevolg van TTNB waarbij drain plaatsing (en dus klinische opname) nodig is verwaarloosbaar is. In die conclusie kunnen wij – onderbouwd met enige literatuur – ons niet vinden.

In een recente systematische review van Heerink in een grote populatie [Eur Radiol (2017) 27:138–148] werd er gekeken naar complicatie risico's bij TTNB en TTNA. Overall wordt er bij zo'n 19-25% van alle patiënten een pneumothorax ten gevolge van de TTNB gevonden maar ook longbloedingen frequent gemeld worden. Hierin wordt gerapporteerd dat ong. 5% van alle patiënten een pneumothorax ontwikkeld waarvoor een thoraxdrain nodig is. Het totaal gerapporteerde aantal complicaties van TTNB (TTNB wordt in >95% van de gevallen uitgevoerd) komt op ~39%.

Zie hieronderstaand de tabel uit deze publicatie:

Table 5 Pooled complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy

	Complication rates (95 % confidence intervals)		Odds ratio[a]	*p*-value
	Core biopsy	FNA		
Pneumothorax	25.3 % (22.2–28.6 %)	18.8 % (14.6–23.9 %)	0.69 (0.50–0.96)	0.027
Pneumothorax intervention	5.6 % (4.3–7.3 %)	4.3 % (2.7–7.0 %)	0.76 (0.48–1.37)	0.430
Pulmonary haemorrhage	18.0 % (13.4–23.8 %)	6.4 % (2.5–15.2 %)	0.33 (0.15–0.72)	0.005
Hemoptysis	4.1 % (2.8–6.1 %)	1.7 % (0.9–3.1 %)	0.38 (0.17–0.85)	0.019
Overall complications	38.8 % (34.3–43.5 %)	24.0 % (18.2–30.8 %)	0.50 (0.35–0.73)	<0.001
Major complication	5.7 % (4.4–7.4 %)	4.4 % (2.7–7.0 %)	0.80 (0.48–1.36)	0.416

[a] Core biopsy is reference

Hier tegenover staat een grote meta-analyse van elektromagnetische navigatie bronchoscopie door Folch [CHEST 2020; 158(4):1753-1769]. Vanuit technisch oogpunt verwachten we dat de complicaties met deze techniek vergelijkbaar zullen zijn aan de andere technische varianten van navigatie bronchoscopie. In deze publicatie was het totaal aantal gevonden pneumothoraxen 2%, in een onderzochte populatie van 3342 patiënten. (tegenover 25% bij TTNB) zie figuur uit deze publicatie:

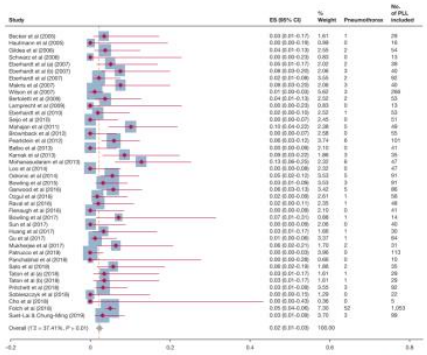


Figure 3 – Forest plot. Risk of pneumothorax after electromagnetic navigation bronchoscopy. PPL = peripheral pulmonary lesion. See Figure 2 legend for expansion of other abbreviation.

3

*De literatuur geeft niet ondubbelzinnig aan wat het aandeel patiënten met deze complicatie na navigatie bronchoscopie patiënten is dat drainage nodig heeft, maar vanuit fysiologisch aspect zal dat kleiner zijn, aangezien de pleura niet van buitenaf doorboort wordt. Maar stel dat dit in de hierboven genoemde studie in een vergelijkbare verhouding zou zijn met TTNB dan komt het aandeel pneumothoraxen waar drainage nodig is op 0,2*2%= 0,4%. Helaas blijkt ook uit de uitgebreide analyse door Cochrane, dat de literatuur met betrekking tot NB op het punt van complicaties onvoldoende scherp is gedefinieerd om een zekere uitspraak mogelijk te maken over de relevantie in vergelijking tot TTNB. De gevonden data in het rapport van Cochrane suggereert weliswaar dat het complicatierisico van NB in dezelfde range zit als uit een tweetal systematische reviews over TTNB, maar wij willen erop wijzen dat deze data over NB uit een populatie komt waar TTNB overwegend NIET mogelijk was als gevolg van selectie. Het is zeer aannemelijk dat deze populatie patiënten juist een hoger complicatie-risico heeft op het krijgen van een pneumothorax (door COPD/emfyseem). Zelfs met deze achtergrond vermeld het Cochrane rapport dat de incidentie van een pneumothorax waarvoor drainage nodig is zeer laag is (1-3% (tabel 8-10)). Dit getal is dus lager dan in de TTNB serie beschreven in een populatie met laag risico op pneumothorax.*

Wij interpreteren het verschil in complicaties als klinisch relevant en van waarde bij de beoordeling van het klinisch nut van NB in deze context. Mede gelet op de hoge diagnostische accuratesse die de Cochrane analyse in deze populatie gevonden heeft willen we u dringend adviseren om navigatiebronchoscopie als alternatief mogelijk te maken en claim 2 toe te kennen. De NVALT adviseert de beslisvorming plaats te laten vinden door het MDO. Het MDO kan naar onze mening het beste de afweging maken over welke patiënt welke vorm van diagnostiek (TTNB of NB) ondergaat, omdat deze op individueel patiënt-niveau een risico inschatting kan maken en er ook rekening gehouden kan worden met lokale expertise. In tegenstelling tot uw conclusie in paragraaf 6,4 vinden we de inzet van NB in deze situatie als alternatieve diagnostische mogelijkheid zowel klinisch nuttig en doelmatig.

Kosten-effectiviteit
Zeer recent onderzoek naar kosten-effectiviteit van cone-beam CT gestuurde navigatie bronchoscopie laat zien dat navigatiebronchoscopie ook in directe vergelijking met CT-geleide transthoracale biopsie kosteneffectief lijkt te zijn met incrementele kosteneffectiviteits ratio van €16.190/QALY (ofwel +€433 extra per patiënt met +0,027 QALY). Inn het scenario van PICOT 1 is CBCT-NB dominant in het model (kosten NB -€1316 goedkoper per patiënt met +0,103 QALY) in vergelijking met direct behandeling bij patiënten waarbij TTNB niet mogelijk is) [Kops, Verhoeven, Vermeulen, Rovers, Van der Heijden, Govers, Cone beam CT guided navigation bronchoscopy: a cost-effective alternative to CT guided transthoracic biopsy for diagnosis of peripheral pulmonary nodules. 2022, Submitted for publication]. Dit onderzoek ondersteunt de stelling dat navigatiebronchoscopie een nuttig en kosten-effectief alternatief is voor TTNB.

Doelstelling en beoordelingscriteria
We realiseren ons dat er geen scherpe grens te geven is waar en wanneer welke diagnostische test het meest geschikt is. Het is zeker niet de bedoeling van de NVALT om alle perifere long nodules uitsluitend voor navigatiebronchoscopie aan te bieden en daarmee geen TTNB meer te ondersteunen of toe te staan; ons doel is om het alternatief beschikbaar en toegankelijk te maken. Het criterium welke nodus/patiënt combinatie wel of niet geschikt is voor TTNB of NB is zonder naar de individuele patiënt te kijken moeilijk te kwantificeren. We zouden willen suggereren om hierin de expertise van de bij het MDO aanwezige radioloog en longarts leidend te laten zijn om dit in te kunnen schatten en het meest doelmatige onderzoek te kiezen. Om kosteneffectief te zijn is een hoog niveau van expertise nodig, zoals ook blijkt uit de hierboven

gerefereerde studie welke in submissie is. De NVALT wil ervoor pleiten dat in elk regionaal longkankernetwerk zich expertisecentra ontwikkelen die deze techniek kunnen aanbieden als alternatief voor alle patiënten waarbij het MDO oordeelt dat TTNB wel of niet kan, of, niet veilig kan worden uitgevoerd.

Conclusie - PICOT 2
De NVALT voorziet aan de hand van longkanker incidentie prognoses (WHO) dat de noodzaak voor weefseldiagnostiek van long-nodules gaat toenemen ongeacht invoering van landelijke CT screening. Om dit behapbaar te houden voor de gezondheidszorg is het van essentieel belang dat we voor betaalbaar en effectief beter gaan. In tegenstelling tot uw conclusie in paragraaf 6.4 vinden we inzet van NB in deze situatie als alternatieve diagnostische mogelijkheid als klinisch nuttig waardevol en doelmatig (en zeer waarschijnlijk kosteneffectief afgaande op de studie en het model van het Radboudumc). Derhalve willen we u dringend adviseren om navigatie als alternatief mogelijk te maken en naast claim 1 ook claim 2 toe te kennen. De NVALT adviseert dan dat het besluit welke methode van diagnostiek wordt gekozen als eerste keuze voor de individuele patiënt aan de expertise over te laten die lokaal beschikbaar is en volgens het MDO het veiligst en meest doelmatig is voor die patiënt.

Ons verzoek
In de bijlage treft u vertrouwelijk het conceptstandpunt aan. Het Zorginstituut acht het van belang dat zowel wetenschappelijke verenigingen, patiëntenorganisaties als zorgverzekeraars dit conceptstandpunt van commentaar voorzien. Daarom willen we u vragen het conceptstandpunt nauwkeurig te lezen en aan te geven, waar u denkt dat aanvullingen of verbeteringen nodig zijn, en deze aanvullingen/verbeteringen ook van een nadere onderbouwing te voorzien. Uw reactie zal worden meegenomen in de uiteindelijke vaststelling van het standpunt.

We hebben een aantal specifieke vragen:

- Wanneer er geen PA-uitslag bekend is, en de kans op longkanker wordt geschat tussen de 10% en 70%, klopt de aanname dat alle patiënten behandeld worden? Of zijn er ook patiënten die alleen klinisch worden gevolgd middels CT-scan? Zo ja, welke patiënten worden gevolgd en hoeveel zijn dat er (als percentage van alle patiënten zonder PA-uitslag)?

➢ *Reactie NVALT:*
In de dagelijkse praktijk zullen meerdere criteria gewogen worden voor de individuele inschatting van het risico op kanker. Hierbij wordt m.n. rekening gehouden met aanwijzingen van groei (bij voorkeur in volume) en specifieke kenmerken van de nodule op de CT (spiculatie, positie, aspect van longparenchym).
*Vaak zullen patiënten met een risico in het lagere bereik van dit spectrum vervolgd worden met controle CT's. Zoals ook in het rapport van Cochrane wordt beschreven is de prevalentie van kanker in alle gepubliceerde artikelen hoog (>60%). Ook in de populatie van patiënten die een navigatie bronchoscopie hebben ondergaan in het Radboudumc (N>550) is de prevalentie van maligniteit ~70% (persoonlijke communicatie). Voorts heeft eerder wetenschappelijk onderzoek aangetoond dat de inschatting van de kans op maligniteit door een ervaren arts vaak beter is dan van modellen [Tanner, CHEST 2017; 152(2):263-270]. Uit de dagelijks chirurgische praktijk in NL [Ghamati, J Thorac Dis, 2021. **13**(10): p. 5765-5775] en registratie in DICA blijkt echter dat bij een risico wat zich in het hogere segment van dit spectrum bevindt vaak zonder PA (35-40%) bewijs gestart wordt aan een chirurgisch traject [Ghamati] en zonder diagnose een curatieve stereotactische radiotherapie (SABR) behandeling wordt gegeven (~60%). Hierbij zullen ongetwijfeld ook niet-longkanker patiënten*

5

behandeld worden maar zal dat in de SABR behandelde groep nooit meer aangetoond kunnen worden als vooraf geen weefseldiagnose is verkregen.

- Wanneer er geen PA-uitslag bekend is, en de kans op longkanker wordt geschat op meer dan 70%, klopt de aanname dat alle patiënten behandeld worden? Of zijn er ook patiënten die alleen klinisch worden gevolgd middels CT-scan? Zo ja, welke patiënten worden gevolgd en hoeveel zijn dat er (als percentage van alle patiënten zonder PA-uitslag)?

➢ *Reactie NVALT:*
In de dagelijkse praktijk zullen meerdere criteria gewogen worden voor de individuele inschatting van het risico. Bij sterk verhoogd risico zal overgegaan worden tot curatieve behandeling zoals ook hierboven beschreven is, en herkenbaar is in de DICA registraties van chirurgie en SABR zonder PA diagnose vooraf. Dit zal dan in sommige gevallen niet de meest optimale behandeling zijn.

- Klopt de aanname dat een patiënt met een negatieve PA-uitslag 2 jaar gevolgd wordt middel CT-scan? Zo ja, hoe frequent wordt de patiënt onderzocht?

➢ *Reactie NVALT:*
Dat klopt alleen voor patiënten waar de voor longkanker verdachte afwijking zichtbaar blijft en waarbij geen alternatieve verklaring in het benigne spectrum (infectie, granulomateuze ziekte, benigne tumoren, etc) wordt gevonden. Indien de target nodule bij de eerste controle na de diagnostische procedure is verdwenen (met of zonder behandeling van een mogelijk alternatieve verklaring) is verder controle vanzelfsprekend niet meer geïndiceerd. In de dagelijkse praktijk zullen dus meerdere criteria gewogen worden voor de individuele follow-up, deze zullen ook de frequentie van controle bepalen. Voor longkanker diagnostiek en follow-up zullen ruime intervallen worden gekozen conform BTS guideline of Fleischner criteria. Deze richtlijnen schrijven voor dat gedurende tenminste 2 jaar vervolg nodig is om betrouwbaar groei te kunnen meten. Voor deze totale groep zal dus gelden dat de noodzaak tot follow-up van tumor-negatieve sampling gemiddeld significant korter zal zijn dan de door u gestelde 2 jaar als gevolg van de case-mix.

- Klopt de aanname dat, wanneer een patiënt met stadium I longkanker een negatieve testuitslag krijgt en op een later moment (binnen 2 jaar) gediagnosticeerd wordt, dit een gering effect heeft op de overleving van de patiënt?

➢ *Reactie NVALT:*
Deze aanname klopt niet en verdient nuancering. Uitstel van de diagnose stadium I longkanker betekent dat er een verhoogd risico op progressie van ziekte ontstaat met als gevolg dalen van de kans op genezing. Een exacte schatting van dit risico is niet te geven, maar als we kijken naar de analyse van collega Ten Haaf [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 2015;24(1):154-61] *uit het ErasmusMC blijkt dat voor meest voorkomende subtype longkanker (adenoca) de doorlooptijd van preklinische fase stadium Ia ongeveer 1,8 jaar is maar voor stadium Ib nog slechts 0,6 jaar bij mannen en 0,8 jaar bij vrouwen. U haalt deze studie ook aan op pagina 49 (par. 6.1.6). Uiteraard is het voor de individuele patiënt niet vast te stellen waar men zich bevindt in deze tijdspanne, maar een gemiste diagnose longkanker als gevolg van een CT punctie die niet succesvol was of niet werd uitgevoerd, of een gemiste navigatie bronchoscopie zal vaak tot gevolg hebben dat een controle CT wordt gemaakt na 6 maanden. In uw redenatie op pagina 49 gaat u uit dat de eerste diagnostische test aan het begin van deze 2 jaar zou moeten worden verondersteld. Dat is zeer onwaarschijnlijk, en*

statistisch zal de kans op ontdekking in deze pre-klinische fase dus waarschijnlijk ergens in het midden van die tijdspanne liggen. Dientengevolge is er, aangezien de doorlooptijd van elke latere fase korter wordt, dus een gerede kans op progressie van tumor en progressie van stadium van ziekte. In de eerdergenoemde (nog niet gepubliceerde) studie over kosteneffectiviteit van CBCT-navigatie bronchoscopie in verband met TTNB [Kops] wordt beschreven dat uitstel van 6 maanden zal leiden tot een herverdeling van oorspronkelijk st Ia/Ib/II = 47,6%/23,8%/28,6% naar st Ia/Ib/II/IIIa/IIIb/IV = 42,2%/18,6%/20,5%/14,0%/3,6%/0,9%. Met andere woorden; in plaats van een curabel vroeg stadium longkanker is het aannemelijk dat 18,5% van hen na 6 maand uitstel de ziekte niet meer in locoregionaal beperkt is. Daarnaast is lokale groei van de primaire tumor geassocieerd met een slechtere prognose. Indien een tumor van 1-2 cm groeit tot een grote tussen de 2-3 (stadium IA2 -> IA3), daalt de 5-jaars overleving met 5% terwijl beide stadia nog onder vroeg stadium longkanker vallen (goldstraw IASLC TNM 8th).
Mede daarom is het van belang dat de MDO's en de regionale longkanker centra in NL kunnen beschikken over meerdere diagnostische methoden, en niet alleen een CT punctie of de keuze voor directe chirurgische evaluatie

- We hebben aangenomen dat de proportie longkanker in de populatie behorend bij PICOT 1 rond de 40 procent, zoals de Nelson studie liet zien. Bent u het eens met deze aanname?

➢ *Reactie NVALT:*
U vraagt naar de prevalentie van longkanker in een populatie met een of meerdere perifere long-nodules waarbij een MDO de kans op kanker verhoogd vindt? In dat geval klopt uw aanname niet en is uw schatting te laag. De populatie in PICOT 1 zal doorgaans meerdere CT's gehad hebben of een aanvullende PET scan waardoor de incidentie van kanker in de geselecteerde populatie hoger zal zijn. Naar onze ervaring is, in lijn met de rapportage door Cochrane in zowel de populatie van PICOT 1 en 2, de prevalentie van kanker in deze populaties rond de 70%. Zoals eerder beschreven in onze reactie; eerder wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat de inschatting van de kans op maligniteit door een ervaren arts vaak beter is dan van modellen [Tanner, CHEST 2017; 152(2):263-270].

- Voor het klinisch nut is uitgegaan van een vergelijkend analyseraam (figuur 3 en figuur 6). In de tabel 4 en tabel 6 hebben we de consequenties van een bepaalde testuitslag voor de patiënt weergegeven. Zijn dit de juiste consequenties voor de patiënt, of zijn er andere consequenties die moeten worden opgenomen in deze tabel?

➢ *Reactie NVALT:*
Het analyseraam is een mooie vereenvoudigde optische weergave van de klinische praktijk. Het is echter ook belangrijk om te benadrukken dat het alleen een versimpelde weergave is met de door Cochrane in de literatuur gevonden prevalentie longkanker van 65% als uitgangswaarde en de gevonden diagnostische opbrengst en sensitiviteit. Het is moeilijk om te verifiëren dat de uitkomsten (en de proportie patiënten per uitkomst) overeenkomen met de dagelijkse praktijk en de individuele patiënt. Één belangrijke notitie is dat de verwachting dat de proportie longkanker gelijk blijft tussen de groepen geen en wel PA uitslag erg onwaarschijnlijk is. Uit literatuur van zowel TTNB als navigatiescopiën is overtuigend aangetoond dat het vaststellen van een maligne diagnose makkelijker is dan het vaststellen van een specifieke benigne diagnose. Het is daarom waarschijnlijk dat de proportie longkanker in de groep zonder PA uitslag lager is. Daarnaast wordt in dit telraam maar ook in tabel 4 en 6 de noemer fout negatief doorverwezen naar onterecht geen behandeling. In de praktijk zal een negatieve diagnose bij een verhoogde kans op maligniteit nauwgezet gevolgd worden na index procedure, waarna alsnog een diagnose op een later tijdstip waarschijnlijk is. Een

betere benoeming zou dan zijn: uitgestelde diagnose. Belangrijk om te realiseren is dat het inzetten van een test reeds een patiëntselectie veroorzaakt. Indien er immer nog een hoge kans op maligniteit is na deze test (met negatieve uitslag) zal de specialist doorverwijzen voor behandeling. Indien de procedurele uitslag negatief was en de kans op maligniteit laag zal er meer afwachtend gereageerd worden. Hierdoor zal er een proportioneel groter deel van patiënten die worden aangeboden voor chirurgie of SABR daadwerkelijk kanker hebben. (Zie ook voor een uitgebreider overzicht van consequenties het met u gedeelde manuscript van Kops et al. (2022, in submissie)).

- *Het variëren van de prevalentie in de populatie zoals u verwoordt in figuur 4 en 5, zal ook de test-accuratesse van alle vormen van diagnostiek beïnvloeden. Vele artikelen hebben laten zien dat de diagnostische opbrengst van TTNB en navigatie bronchoscopie hoger is in een subpopulatie met longkanker dan in een subpopulatie met benigne long-afwijkingen.*

- *Specifiek ten aanzien van figuur 6 en tabel 6:*
  PICOT 2 en daaruit voortvloeiend deze figuren en analyse zijn bedoeld ter onderbouwing van claim 2 dat door het inzetten van NB als alternatieve optie (replacement) het aantal complicaties agv het diagnostisch traject zal afnemen. In deze figuren en analyses komt dit echter niet naar voren en wordt slechts gefocust op de in de literatuur beschreven diagnostische waarde. Het verschil in diagnostische waarde wordt door uzelf in het document beschreven als niet uit te drukken in letterlijke getallen, omdat er een mogelijke bias is aan de kant van TTNB (paragraaf 6.3.5., pagina 52). In het telraam wordt dit echter wel gedaan om de toegevoegde waarde te bepalen, omdat een RCT alternatief niet beschikbaar is. Vanuit de NVALT vragen wij ons af of dat deze letterlijke vergelijking dan gerechtvaardigd is met de eerdere notitie die u heeft geplaatst. Dit ook omdat we uit onze eigen klinische praktijk herkennen dat de accuraatheid van TTNB – zoals beschreven in de literatuur - overschat wordt. Het model gaat voorts ook voorbij aan de mogelijkheid van de kennis en ervaring van de specialist om de meest doelmatige veilige route te kiezen voor elke patiënt, en maakt dus geen onderscheid tussen verschillende technieken van navigatie bronchoscopie.
  Het overlaten aan een MDO zou in de dagelijkse praktijk betekenen dat de kennis en ervaring van een specialist of MDO zal bijdragen aan selectie van hoger risico nodules en optimaliseren van de keuze welke diagnostische test gehanteerd kan worden. Naar onze mening zal dit effect veel zwaarder wegen dan de eventuele invloed van prevalentie van kanker in de populatie in het theoretische model van deze figuren zoals u formuleert op pagina 48 (par 6.1.5).

- Ook hebben we de importantie van de consequenties weergegeven door middel van een -, + of ++). Deze importantie hebben we bepaald op basis van de input van partijen tijdens de scoping van de concept PICOT's. Kunt u zich hierin vinden voor PICOT 1 en PICOT 2?

- *Reactie NVALT:*
  Tabel 4 en 6:
  Geen aanvullend commentaar, alle partijen achten de uitkomsten belangrijk. Het vermijden van complicaties door de veiligere methode van navigatiebronchoscopie in verhouding tot TTNB wordt als zeer belangrijk gewaardeerd.

- Het toevoegen van een diagnostische test aan het pad van een patiënt heeft alleen waarde wanneer het beleid wordt aangepast op basis van de uitslag van de test. Zijn behandelaren bereid af te zien van de behandeling op basis van een negatieve testuitslag van de navigatiebronchoscopie, wetende dat 35% van die patiënten toch longkanker heeft bij een negatieve testuitslag? En hoe is dit wanneer de negatief voorspellende waarde 84% is?

➢ *Reactie NVALT:*
Indien een test negatief is voor maligniteit en er een plausibele (benigne) verklaring wordt gevonden in het biopt zal inderdaad afgezien worden van verdere behandeling.
Ook hierbij speelt naar onze mening het MDO een centrale rol en is het voordeel van de beeld gestuurde technieken (zowel TTNB als CBCT gestuurde navigatie bronchoscopie) dat zichtbaar is of de doel-lesie daadwerkelijk is bereikt, zodat het MDO haar advies kan individualiseren.

- Zijn er nog argumenten (onderbouwd met literatuur) die kunnen leiden tot een ander inzicht?

➢ *Reactie NVALT:*
Er zijn continue nieuwe resultaten van wetenschappelijk onderzoek beschikbaar. Zo ook van de kosteneffectiviteit in een model in de NL situatie en risico op complicatie zoals ook aangeven in ons antwoord op uw concept besluit nav PICOT2 (welke u ook recentelijk vertrouwelijk toegestuurd is). Op grond hiervan is ons advies om navigatie bronchoscopie ook als alternatief voor patiënten waarbij wel een TTNB mogelijk zou zijn beschikbaar te stellen en dit aan het MDO over te laten om voor individuele patiënten een keuze te kunnen maken.

- Tijdens de scoping van de PICOT's is er aangegeven dat voor het toepassen van navigatie bronchoscopietechnieken specifieke training en competenties nodig zijn en daarom voorbehouden moet zijn aan experts. Ook werd aangegeven dat er een specifieke infrastructuur vereist is. Kunt u aangeven hoe u de praktische uitvoering van deze punten ziet?

➢ *Reactie NVALT:*
De NVALT wil ervoor pleiten dat in elk regionaal longkankernetwerk zich expertisecentra ontwikkelen die deze techniek kunnen aanbieden als alternatief. Om kosteneffectief te zijn is een hoog niveau van expertise nodig zoals nu in het Radboudumc is bereikt. Om dit te bereiken is het wenselijk om voor invoering van navigatie bronchoscopie in Nederland training en begeleiding vanuit expertisecentra aan te bieden en een kwaliteitsmonitoring van deze diagnostiek als item toe te voegen aan DICA registratie.
Het team in het Radboudumc heeft inmiddels ook al trainingen geïnitieerd (een webinar onder auspiciën van de World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology), en heeft aan individuele collega longartsen uit binnen en buitenland ook persoonlijke trainingen gegeven. Zij zijn bereid om dit onder auspiciën van de NVALT in een gestructureerd curriculum om te zetten waarbij ook de inzet van klinisch technologen in deze zorg sterk wordt geadviseerd.
Ten aanzien van apparatuur is wanneer gekozen wordt voor cone-beam CT gestuurde navigatie in de Nederlandse ziekenhuizen de infrastructuur beschikbaar op veel (interventie-) radiologie afdelingen en hybride OK's maar nog niet altijd toegankelijk voor de longartsen, voor andere navigatie technieken is de aanschaf van specifieke apparatuur nodig.

Vragen in verband met de financiële paragraaf:

- U schat de kosten van een diagnostische navigatie bronchoscopie procedure in op gemiddeld € 3.000 per patiënt. Daarnaast adviseert u om deze diagnostische navigatie bronchoscopie af te leiden naar een zorgproduct dat overeenkomt met de huidige therapeutische bronchoscopie (ZA-code 032485). In dit geval leidt zorgactiviteit 032485 af naar zorgproduct 029099086. Hiervan bedragen de gemiddelde kosten in 2020 € 5.500. Welk bedrag is juist en kunnen wij opnemen in onze budgetimpact analyse?

➢ *Reactie NVALT:*
De NVALT stelt voor om voor een diagnostische navigatie bronchoscopie een bedrag van €3.000 per patiënt in de budgetimpact analyse op te nemen.
Wanneer u dit getal gebruikt in uw rekentabel in paragraaf 8,4 komen de totale kosten met navigatie bronchoscopie uit op €19.929.240 en zijn die dan lager dan in de huidige situatie.
Het NZA heeft ons laten weten dat ons wijzigingsverzoek - onder voorwaarde van uw goedkeuring - gehonoreerd zal worden (persoonlijk bericht mw Y Heijmans, beleidsmedewerker tweedelijns somatische zorg).

- Hoeveel van de 2.500 patiënten komen in aanmerking voor navigatie bronchoscopietechnieken als deze worden toegevoegd aan het diagnostisch pad (PICOT 1)? En hoeveel komen in aanmerking voor navigatie bronchoscopietechnieken als vervanging van de transthoracale technieken?

➢ *Reactie NVALT:*
Eerder gaven we aan u in schriftelijke communicatie aan dat we verwachten dat er jaarlijks zo'n 2500 patiënten met vroegstadium longkanker in aanmerking zouden komen voor de minimale invasieve diagnostiek (NB danwel TTNB) onder PICOT 1 en 2 samen. Dit is gebaseerd op prevalentie stadium I en II longkanker. In combinatie met een minimale 50% kans op maligniteit betekent dit dat er maximaal 5000 patiënten in aanmerking zouden komen voor minimaal invasieve diagnostiek. Indien een 70% kans op maligniteit aan wordt gehouden – een getal wat meer realistisch is gezien de gepubliceerde literatuur - betreft dit 3570 patiënten. Het is voor ons zeer lastig accuraat te bepalen welke fractie in aanmerking zal komen voor navigatie bronchoscopie maar niet voor TTNA (PICOT 1). Ondanks dat de nationale database van chirurgie en radiotherapie laat zien dat er zo'n 40-60% van de patiënten zonder diagnose behandeld wordt, is er met deze getallen nog steeds geen accurate inschatting/berekening te maken vanwege een verschil in populatie wat ons weerhoudt van terugrekenen. Dit is voor de NVALT ook een van de hoofdredenen om het MDO leiden te laten zijn in het beslisproces. De NVALT verwacht dat wanneer navigatie bronchoscopie als een alternatief beschikbaar zou zijn dit zeker niet zal worden ingezet wanneer eenvoudiger methoden zoals EBUS of een veilige en effectieve TTNB kunnen worden uitgevoerd.
In onze beredenering lijkt een aantal van 2500 procedures per jaar voor heel Nederland realistisch zolang er geen longkanker screening implementatie is.

- Als u daarnaast nog opmerkingen, aanvullende argumenten enz. heeft, relevant voor de budgetimpact analyse, horen wij dat ook graag.

➢ *Reactie NVALT:*
Zie eerder: Het model ten aanzien van kosteneffectiviteit wat her Radboudumc heeft ontwikkeld laat zien dat invoeren van CBCT gestuurde navigatie bronchoscopie kosteneffectief kan zijn in beide PICOT scenario's. In PICOT 2 kosteneffectief, en in PICOT 1 dominant. Dit wetende zouden we zoals hierboven reeds uitvoerig toegelicht willen pleiten om navigatie bronchoscopie als alternatieve diagnostische test beschikbaar te maken voor alle patiënten in Nederland.

Significante 2e opmerking ten aanzien van uw budget impact berekening: In paragraaf 8.4 houdt u rekening met kosten van chirurgie van 6.270 euro. Onze inschatting is dat deze prijs niet correspondeert met de realiteit en dat hier een ander zorgproduct gebruikt zou moeten worden: zorgproduct 029099029 (op opendisdata.nl twv 10.870,00 euro).

Wanneer we dan beide prijswijzigingen doorvoeren komen wij tot deze budget impact analyse:

Directe kosten	*Prijs*	*Aantal*	*Huidige situatie*	*Aantal*	*Nieuwe situatie*
Navigatie bronchoscopie	*€ 3.000*	*0*	*€ 0*	*2.500*	*€ 7.500.000*
Radiotherapie (49%)	*€ 10.930*	*1.225*	*€ 13.389.250*	*762*	*€ 8.328.660*
Chirurgie (42%)	*€ 10.870*	*1.050*	*€ 11.413.500*	*654*	*€ 7.108.980*
Overig (9%)	*€ 0*	*225*	*€ 0*	*140*	*€ 0*
Totaal			*€ 24.802.750*		*€ 22.937.640*

Met vriendelijke groet,

p/o

Dr. H.F.M. (Erik) van der Heijden
Namens de sectie SON en SPI van de NVALT

Zorgverzekeraars Nederland

Van: Christine Ritoe
Verzonden: dinsdag 15 maart 2022 11:32
Aan: Beusekom, mw. I. van; Groot, mw. I.B. de (Ingrid)
CC: Christine Ritoe
Onderwerp: RE: Consultatie conceptstandpunt navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking longkanker

Beste mevrouw Beusekom en mevrouw Groot,

Inmiddels heb ik dit conceptstandpunt voorgelegd aan onze leden.

Zij hebben geen commentaar.

Met vriendelijke groet,

Mevr. dr. Christine Ritoe
Adviserend Geneeskundige

030-6988289

Zorgverzekeraars Nederland
Sparrenheuvel 16 | 3708 JE ZEIST

Longkanker Nederland

Van:	Lidia Barberio
Verzonden:	vrijdag 18 maart 2022 09:28
Aan:	Groot, mw. I.B. de (Ingrid); Beusekom, mw. I. van
CC:	Erik van der Heijden; Susan van 't Westeinde
Onderwerp:	Consultatie conceptstandpunt navigatie bronchoscopietechnieken bij verdenking longkanker

Beste Ilse en Ingrid,

Dank voor de mogelijkheid om wederom input te leveren op dit onderwerp.
De vragen die nu voorliggen zijn dusdanig medisch inhoudelijk/technisch van aard dat wij hier geen antwoord op kunnen geven.

Wij zouden willen adviseren Erik van der Heijden en Susan van 't Westeinde om input te vragen, mocht dit nog niet gedaan zijn.

Hartelijke groeten,

Longkanker Nederland
Drs. Lidia Barberio, directeur
Aanwezig maandag tot en met donderdag

https://www.longkankernederland.nl/

Help mee en doe een donatie:
https://www.longkankernederland.nl/steun-longkanker-nederland/wordvriend/