



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan het ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
t.a.v. mevrouw Lammertsma en mevrouw Van Rooyen
Directie Zorgverzekeringen (Z) en Directie Geneesmiddelen en Medische
Technologie (GMT)

2025010957

Datum 2 juni 2025
Betreft Module Beoordeling SWP van predictieve moleculaire diagnostiek in
de precisie oncologie

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

Y. Kusumanto
T +31683156181

Onze referentie

2025010957

Geachte mevrouw Lammertsma en mevrouw Van Rooyen,

Bij deze brief ontvangt u de Module Beoordeling SWP van predictieve moleculaire diagnostiek in de precisie oncologie. In deze module geeft het Zorginstituut nadere invulling aan het verbeteren en verbreden van de toets op het basispakket. Met deze module willen we het begrip over het criterium SWP vergroten en bevorderen dat partijen SWP zelf toepassen.

Zorg mag alleen uit het basispakket worden vergoed als deze voldoet aan de wettelijke eisen. De belangrijkste eis is dat zorg in voldoende mate aangetoond effectief moet zijn. Oftewel: zorg moet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP). Het overgrote deel van de zorg wordt niet vooraf aan deze wettelijke eis getoetst. De wetgever vertrouwt erop dat zorgaanbieders, zorgverleners, zorgverzekeraars en zorgkantoren erop toezien dat aan deze eis wordt voldaan. Dit zorgt voor een toegankelijk en innovatief basispakket.

Moleculaire diagnostiek is een verzamelnaam voor tests die de genetische kenmerken van tumoren bepalen. Een genetisch kenmerk heet een biomarker. Die kenmerken zijn belangrijk voor het voorspellen van de gevoeligheid van een tumor voor bepaalde geneesmiddelen. De medische test helpt om per patiënt te bepalen wat de beste behandeling tegen kanker is en welke behandeling niet nodig is omdat die niet aanslaat. Dit heet precisie-oncologie. De scope van deze module gaat over de inzet van moleculaire diagnostiek met het doel het behandelbeleid 'precies' te richten op die patiënten die gevoelig zijn of juist *niet* gevoelig zijn voor een bepaald precisie-geneesmiddel op basis van moleculaire tumorkenmerken. Moleculaire diagnostiek in de precisie-oncologie gaat dus om het voorkomen van onderbehandeling én overbehandeling. Hiermee wordt passende zorg voor de patiënt bevorderd en niet-passende zorg tegengaan.

Informatie uit de medische test is belangrijk voor de behandelaar en de patiënt, omdat de uitslag richting geeft aan de behandeling. Het is dus belangrijk om te beoordelen of een patiënt door een test beter af is. Bij de evaluatie van bestaande en nieuwe tests beoordeelt het Zorginstituut daarom het hele traject van de test- en behandelingsstrategie. Een medische test heeft klinisch nut als is bewezen dat de test- en behandelingsstrategie leidt tot gezondheidswinst voor de patiënt. Dit

sluit aan bij wat internationaal wordt gezien als state of the art bij de beoordeling van medische tests.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Toetsen aan de wet: kader voor alle zorgpartijen

Om het beoordelen van SWP voor specifieke situaties nader toe te lichten, maakt het Zorginstituut modules bij het Beoordelingskader stand wetenschap en praktijk (SWP). In de bijgaande module over het beoordelen van predictieve moleculaire diagnostiek gaat het om precisiemiddelen die voldoen aan SWP en onderdeel zijn van het basispakket. Er worden steeds meer biomarkers ontdekt en nieuwe testtechnieken ontwikkeld of doorontwikkeld, óók in het geval van al bestaande precisiemiddelen. Deze module geeft meer inzicht op welke manier het beoordelingskader flexibiliteit biedt bij het omgaan met snelle, innovatieve ontwikkelingen in de moleculaire diagnostiek. Input vanuit het veld is meegenomen door middel van een consultatie.

Datum
2 juni 2025

Onze referentie
2025010957

Stappenplan voor werkwijze beoordeling

De module beschrijft welk type onderzoek nodig is om te beoordelen of een moleculaire test klinisch nut heeft. Is een volledige beoordeling van de test- en behandelingsstrategie nodig, of volstaat een verkorte beoordeling? Onderbouwing van de conclusie is uiteraard altijd nodig. Een stappenplan helpt om te bepalen welke wijze van beoordelen passend is. Een nieuwe test kan ook een technische variant zijn, een nieuwe vorm van een test die al in het basispakket zit. Een technische variant hoeft niet altijd opnieuw te worden beoordeeld op effectiviteit. Dit hangt onder andere af van het effect en de veiligheid voor de patiënt en van de kosten. Het stappenplan is gebaseerd op het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: technische variant en aangepast voor de moleculaire diagnostiek.

Kader ook voor nieuwe en andere medische tests

Het beoordelingskader SWP in deze module is uitgewerkt voor de predictieve moleculaire diagnostiek. Maar deze uitwerking is ook toe te passen op nieuwe ontwikkelingen in de moleculaire diagnostiek. Daarnaast is het beoordelingskader toepasbaar op andere medische tests. Met deze module willen we het begrip over het criterium SWP vergroten en bevorderen dat partijen SWP zelf toepassen.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage: *Module Beoordeling SWP van predictieve moleculaire diagnostiek in de precisie oncologie*



Zorginstituut Nederland

Module Beoordeling SWP

Predictieve moleculaire diagnostiek
in de precisie oncologie

Definitief | 28 mei 2025

| Van goede zorg verzekerd |

Inhoudsopgave

	Samenvatting	3
1	Inleiding	5
1.1	Relevantie van beoordeling predictieve moleculaire diagnostiek	5
2	Afbakening	7
2.1	Aandachtspunten	7
2.2	Mogelijke risico's voor pakket	9
3	Beoordeling SWP moleculaire diagnostiek	11
3.1	Formuleren van de claim en PICO(ts)	11
3.2	Passend onderzoeksprofiel	13
3.3	Stappenplan beoordeling	14
3.4	Systematische literatuuronderzoek	17
3.5	Beoordeling kwaliteit van bewijs	18
3.6	Evidence naar conclusie	18
4	Beschouwing	20
	Colofon	21

Samenvatting

Beoordelen SWP in snel veranderende moleculaire diagnostiek

De ontwikkelingen in de precisie-oncologie gaan snel. Er worden steeds meer biomarkers ontdekt. Een biomarker is een genetisch kenmerk dat belangrijk is voor het voorspellen van de gevoeligheid van een tumor voor bepaalde geneesmiddelen tegen kanker. Om de nieuwe biomarkers te bepalen worden testtechnieken ontwikkeld of doorontwikkeld. Het is daarom belangrijk dat betrokken partijen weten hoe ze het 'beoordelingskader stand van wetenschap en praktijk' (SWP) kunnen toepassen in de moleculaire diagnostiek in de precisie-oncologie. In deze module legt het Zorginstituut dat uit.

SWP is het belangrijkste criterium om te bepalen of zorg in het basispakket van de zorgverzekering hoort. Het gaat er om of zorg bewezen veilig en effectief is. En of de behandeling minimaal even goed is als een behandeling die al in het basispakket zit. Voor een beoordeling moeten altijd dezelfde belangrijke vragen worden beantwoord. Daarom is de aanpak die in deze module wordt beschreven ook te gebruiken bij toekomstige innovatieve ontwikkelingen in de moleculaire diagnostiek.

Precisie-oncologie: per patiënt bepalen wat beste behandeling is

Moleculaire diagnostiek is een verzamelnaam voor tests die de genetische kenmerken van tumoren bepalen. Een genetisch kenmerk heet een biomarker. Die kenmerken zijn belangrijk voor het stellen van de diagnose en het voorspellen van het beloop van de ziekte. Ze voorspellen ook de gevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen tegen kanker. De medische tests helpen dus om per patiënt te bepalen: wat is de beste behandeling tegen kanker en van welke behandeling zien we af omdat die niet aanslaat. De scope van deze module gaat over de inzet van moleculaire diagnostiek met het doel het behandelbeleid 'precies' te richten op die patiënten die gevoelig zijn of juist *niet* gevoelig zijn voor een bepaald precisie-geneesmiddel op basis van moleculaire tumorkenmerken. Dit heet precisie-oncologie. Moleculaire diagnostiek in de precisie-oncologie gaat dus om het voorkomen van onderbehandeling én overbehandeling. Hiermee wordt passende zorg voor de patiënt bevorderd en niet-passende zorg tegengaan.

Afbakening: diagnostiek om patiënten te selecteren

Deze module gaat over het beoordelen van predictieve moleculaire diagnostiek om patiënten te selecteren die voor precisie-middelen in aanmerking komen. Het gaat dan om precisie-middelen die voldoen aan SWP en onderdeel zijn van het basispakket. De beoordeling van diagnostiek bij *instroom* van nieuwe geneesmiddelen in het basispakket wordt uitgewerkt in een aparte werkwijze.

SWP: beoordelen klinisch nut

De SWP-beoordeling van moleculaire diagnostiek volgt dezelfde uitgangspunten en principes als andere medische tests. Dit staat beschreven in het basisbeoordelingskader "Stand van de wetenschap en praktijk"¹ en het "Rapport medische tests"². De gezondheidswinst voor de patiënt moet aannemelijk zijn gemaakt: de behandeling moet effectief zijn en diagnostiek moet dus klinisch nut hebben. In deze module staat beschreven welk type onderzoek hiervoor nodig is.

Beoordeling bij moleculaire diagnostiek

Informatie uit een medische test is belangrijk voor de behandelend arts en de patiënt, omdat dit richting geeft aan de behandeling. Het is dus belangrijk om te beoordelen of een patiënt door een test beter af is. Bij de evaluatie van (nieuwe) tests beoordeelt het Zorginstituut daarom het hele traject van de test- en behandelingsstrategie.

¹ [Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023](#)

² [Medische tests \(beoordeling stand van de wetenschap en praktijk\)](#)

Een medische test heeft klinisch nut als bewezen is dat de test- en behandelingsstrategie leidt tot gezondheidswinst voor de patiënt. Dit sluit aan bij wat internationaal wordt gezien als 'state of the art' bij de beoordeling van medische tests.

Volledige beoordeling of technische variant

Bij een nieuwe interventie is een volledige SWP-beoordeling nodig. Randomised controlled trials (RCT's) van test-plus-behandelstrategieën leveren het beste bewijs voor het klinisch nut van tests. Dergelijke RCT's zijn tijdrovend en logistiek uitdagend.

In het rapport 'Medische tests' staan andere methoden beschreven om het klinisch nut aannemelijk te maken. In sommige gevallen is een studieopzet voldoende waarin wordt gekeken hoe goed de test selecteert. Dat geldt bijvoorbeeld als de nieuwe test net zo precies is als de oude test, maar sneller of gemakkelijker te gebruiken is. De behandelstrategie blijft dan onveranderd en de effectiviteit daarvan is eerder al aangetoond.

Een nieuwe test kan ook een technische variant zijn; een nieuwe vorm voor een test die al in het basispakket zit. Een technische variant hoeft niet altijd opnieuw te worden beoordeeld op effectiviteit. Dit hangt onder andere af van het effect voor de patiënt en van de kosten.

Stappenplan werkwijze beoordeling

Een stappenplan helpt om te bepalen welke wijze van beoordeling passend is. Is een volledige beoordeling van de test- en behandelingsstrategie nodig, of volstaat een beoordeling via een verkorte beoordeling (quick scan)? Onderbouwing van de conclusie is uiteraard altijd nodig. Het stappenplan is gebaseerd op het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: technische variant' en aangepast voor de moleculaire diagnostiek.

Kader ook voor nieuwe en andere medische tests

Het beoordelingskader SWP is in deze module uitgewerkt aan de hand van de predictieve moleculaire diagnostiek. Deze uitwerking is ook toe te passen op nieuwe ontwikkelingen in de moleculaire diagnostiek. Daarnaast is de toepassing van het beoordelingskader ook te gebruiken voor andere medische tests.

1 Inleiding

Het Zorginstituut legt in zijn rol als pakketbeheerder uit hoe het pakketbeoordelingen uitvoert. Daartoe brengt het verschillende producten uit. Deze kunnen ook als basis dienen voor zorgbeoordelingen door andere partijen in de zorg, zoals bijvoorbeeld zorgverzekeraars en zorgverleners.³

Zorg, waaronder oncologische geneesmiddelen én moleculaire tests⁴, wordt getoetst aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' (SWP). SWP is het wettelijke criterium waaraan zorg moet voldoen om in aanmerking te komen voor opname in het basispakket. De beoordelingsmethode is generiek, dat wil zeggen over de hele breedte van de zorg toepasbaar. Dit geldt dus ook voor de beoordeling van moleculaire diagnostiek.

De beoordeling van moleculaire diagnostiek volgt dezelfde uitgangspunten en principes als die van andere medische tests, zoals (generiek) beschreven in het basisbeoordelingskader "Stand van de wetenschap en praktijk"⁵ en het "Rapport medische tests"^{7,7}. De gezondheidswinst voor de patiënt moet aannemelijk zijn gemaakt (oftewel het klinisch nut).

Het Zorginstituut schrijft daarnaast ook aanvullende modules waarin het uitlegt hoe de generieke norm zoals beschreven in de publicatie "Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk" SWP kan worden toegepast bij specifieke (typen van) zorgvormen. Met moleculaire diagnostiek werd van oudsher de kiembaandiagnostiek bedoeld.⁶ De term moleculaire diagnostiek wordt echter nu meer algemeen en breder gebruikt. In deze module bedoelen wij met de term moleculaire diagnostiek de moleculaire *tumordiagnostiek* of moleculaire diagnostiek in de pathologie. Dit is een module gericht op predictieve moleculaire diagnostiek binnen de precisie oncologie.

Deze module gaat over het beoordelen van predictieve moleculaire diagnostiek om patiënten te selecteren die voor precisiemiddelen in aanmerking komen. Het gaat dan om precisie-middelen die voldoen aan SWP en onderdeel zijn van het basispakket. De beoordeling van diagnostiek bij *instroom* van nieuwe geneesmiddelen in het basispakket wordt uitgewerkt in een aparte werkwijze.

1.1 Relevantie van beoordeling predictieve moleculaire diagnostiek

Moleculaire diagnostiek is een verzamelnaam voor tests die de moleculaire eigenschappen (i.e. eigenschappen van het DNA en/of RNA) van tumoren bepalen. Met de term medische tests bedoelen wij alle interventies die worden gebruikt voor diagnose, prognose, voorspelling van beloop van ziekte bij een persoon ten behoeve van het bepalen van de meest optimale behandeling voor de patiënt. Hierbij kunnen patiënten onder andere ingedeeld worden op basis van patiëntkenmerken zoals leeftijd of de mate van fitheid. Maar ook op basis van bepaalde moleculaire kenmerken van de tumor die mede bepalen of de patiënt al dan niet zal reageren op een behandeling. Dit noemen we patiëntenstratificatie. In deze module richten wij ons specifiek op de predictieve diagnostiek in de precisie-oncologie. Er zijn verschillende moleculaire analysetechnieken voor het detecteren van moleculaire afwijkingen ten behoeve van patiëntenstratificatie voor de behandeling van precisie-geneesmiddelen. Deze precisie-geneesmiddelen worden ook wel doelgerichte therapieën genoemd. Doelgerichte therapieën zijn middelen die aangrijpen op afwijkende of tot overexpressie gebrachte eiwitten als gevolg van moleculaire afwijkingen. Op deze manier geeft moleculaire diagnostiek informatie of behandeling ingezet kan worden bij aanwezigheid van moleculaire afwijkingen in de tumor.

³ In het uitvoeringstraject Moleculaire Diagnostiek heeft het Zorginstituut in opdracht van VWS met partijen gewerkt aan de inrichting van een raamwerk voor moleculaire diagnostiek. In het raamwerk heeft het Zorginstituut verhelderd hoe rollen en verantwoordelijkheden zijn toebedeeld conform de inrichting van het Nederlandse zorgstelsel. Zie ook: [Eindbrief uitvoeringstraject moleculaire diagnostiek | Brief | Zorginstituut Nederland](#)

⁴ Klinische genetica valt buiten de scope van deze module

⁵ [Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023](#)

⁶ Kiembaandiagnostiek is voorbehouden aan klinische genetische centra (WBMV zorg).

Dit betekent dat ook dat behandeling achterwege gelaten kan worden indien op basis van de moleculaire tumoreigenschappen geen of weinig respons op doelgerichte therapie wordt verwacht.

Medische tests kunnen fout-negatieve en fout-positieve uitslagen geven. Hierdoor lopen patiënten het risico om onterecht niet behandeld te worden of onterecht wél behandeld te worden. Patiënten die door de test 'gemist' worden (fout-negatieve testuitslag), missen een kans op gezondheidswinst. De groep patiënten die door de uitslag van de test onterecht wordt geselecteerd voor behandeling (fout-positieve uitslag), reageren mogelijk minder goed op de behandeling. De behandeling zal daarom over de hele groep heen een kleiner effect kunnen laten zien dan in de situatie waarin de behandeling alleen beoordeeld wordt in de groep patiënten die terecht wordt geselecteerd voor behandeling. Wel zullen deze patiënten met een fout-positieve uitslag blootgesteld worden aan de mogelijke bijwerkingen van behandeling met het geneesmiddel. Dit aspect dient meegewogen te worden in de beoordeling van het klinisch nut van de test.

Informatie uit een medische test is belangrijk voor behandelend arts en patiënt, omdat deze informatie richting geeft aan het verdere beleid ten aanzien van verrichtingen en behandelingen. Het is daarom van belang dat beoordeeld wordt of patiënten door het testen beter af zijn. Bij de evaluatie van (nieuwe) tests beoordeelt het Zorginstituut daarom het hele traject van de patiënt - de test-plus-behandeling-strategie - op effectiviteit, ook wel omschreven als klinisch nut. Oftewel, een medische test heeft klinisch nut en voldoet aan SWP als voldoende aannemelijk is gemaakt dat de test-plus-behandeling-strategie leidt tot gezondheidswinst voor de patiënt. Dit sluit aan bij wat internationaal wordt gezien als 'state of the art' bij de beoordeling van medische tests.

Hoewel de werkwijze in deze module beschreven wordt voor de beoordeling van moleculaire diagnostiek voor doelgerichte therapieën, is deze ook van toepassing bij de beoordeling van moleculaire technieken die als doel hebben om de patiënten te stratificeren voor behandelingen anders dan doelgerichte therapieën. Denk hierbij bijvoorbeeld aan genexpressietesten zoals de MammaPrint® of Oncotype DX®. De werkwijze in deze module is gebaseerd op het rapport "Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk" rapport "Medische tests"^{7,24} en kan gezien worden als een aanvulling hierop. Het beoordelingskader is ook toegerust om toekomstige andere nieuwe of innovatieve diagnostiek in de precisie-oncologie te kunnen beoordelen buiten de moleculaire diagnostiek.

⁷ [Medische tests \(beoordeling stand van de wetenschap en praktijk\)](#)

2 Afbakening

De focus van deze module ligt op de beoordeling van de test-plus-behandelstrategie.^{5,7} De ontwikkelingen in de precisie-oncologie gaan snel, er worden steeds nieuwe biomarkers ontdekt. Gegeven de snelle dynamiek worden verschillende predictieve test-technieken ontwikkeld voor het bepalen van deze biomarkers op een accurate, maar ook op een doelmatige en toekomstbestendige manier zoals bijvoorbeeld door het parallel analyseren van meerdere biomarkers op brede genenpanels.

Meestal is de situatie dat het geneesmiddel voldoende bewezen effectief is bevonden (voldoet aan SWP) en al onderdeel is van het verzekerde pakket. De focus van deze module richt zich op de beoordeling van predictieve moleculaire diagnostiek ten behoeve van de patiëntselectie van precisie-middelen die voldoen aan SWP. De risico's van het foutief aanwijzen van de aan- of afwezigheid van een biomarker hebben mogelijk consequenties voor de gezondheidswinst en de veiligheid voor de patiënt. Dit is van belang omdat verschillende test-technieken eigen afkapwaarden voor detectie van moleculaire afwijkingen volgen.

De beoordeling van diagnostiek bij *instroom* van nieuwe geneesmiddelen in het basispakket valt buiten de scope van deze module en wordt uitgewerkt in een aparte werkwijze. Basis hierbij is risico-gericht pakketbeheer. *Wanneer en hoe* integreren we de beoordeling van de (moleculaire) diagnostiek en het geneesmiddelenadvies? De uitkomst is een (interne) werkwijze op basis waarvan het Zorginstituut een inschatting maakt welke risico's er voor het pakket worden voorzien bij instroom van het middel in het basispakket. Op basis van deze risico-gerichte 'screening' zal worden bepaald of de diagnostiek mede beoordeeld moet worden door het Zorginstituut.⁸

2.1 Aandachtspunten

Er zijn aandachtspunten bij de beoordeling van moleculaire tests die om een nadere toelichting vragen. Dit is voor het Zorginstituut aanleiding geweest om in deze module verder uit te werken hoe de beoordeling SWP bij medische tests in het kader van moleculaire diagnostiek voor doelgerichte therapieën plaatsvindt. Het gaat om de volgende aandachtspunten.

Indicatieaanscherping

Zoals hierboven beschreven heeft een moleculaire test klinisch nut en voldoet de test aan SWP als voldoende aannemelijk is gemaakt dat het behandelbeleid volgend op de testuitslag leidt tot gezondheidswinst voor de patiënt in vergelijking met de gebruikelijke test+behandelstrategie.

Gezondheidswinst in het kader van een curatieve of palliatieve behandeling wordt veelal beschouwd als winst in termen van algehele overlevingsduur. Zoals hierboven beschreven gaat het bij patiëntenstratificatie op basis van de moleculaire tumorkenmerken ook om het achterwege laten van behandeling indien op basis van de moleculaire tumoreigenschappen geen of weinig respons op doelgerichte therapie wordt verwacht. Historisch gezien was aanvankelijk de verwachting dat moleculaire diagnostiek vooral patiënten zou aanwijzen die niet of minder responderen op bestaande doelgerichte behandelinterventies. In dit geval is het doel het selecteren van patiënten bij wie de verwachte overlevingswinst niet opweegt tegen de bijwerkingen (ongunstige balans tussen effectiviteit en bijwerkingen).

⁸ In [Eindbrief uitvoeringstraject moleculaire diagnostiek | Brief | Zorginstituut Nederland](#) heeft het Zorginstituut verhelderd hoe rollen en verantwoordelijkheden zijn toebedeeld conform de inrichting van het Nederlandse zorgstelsel. In lijn met hoe het Nederlandse zorgstelsel is ingericht staat ook de rol van het Zorginstituut beschreven in het raamwerk. Het Zorginstituut heeft een wettelijke taak om te beoordelen of zorg ten laste kan komen van het verzekerde pakket. Dat doet het Zorginstituut gevraagd, op verzoek van partijen. Maar het Zorginstituut heeft ook de rol en het mandaat als pakketbeheerder om ongevraagd (eigenstandig) onderwerpen op te pakken en te duiden wanneer risico's voorzien worden. Denk hierbij aan risico's voor de kwaliteit, toegankelijkheid of betaalbaarheid van zorg. Dit mandaat geldt ook voor zorgverzekeraars.

Door toenemende kennis van de onderliggende moleculaire biomarkers is moleculaire diagnostiek ook steeds vaker een rol gaan spelen bij het selecteren van patiënten die juist wél in aanmerking komen voor doelgerichte therapieën met als doel verlenging van algehele overleving. In de kern gaat het bij moleculaire diagnostiek om de selectie, of beter gezegd de stratificatie van patiënten voor het bepalen van de behandeling met de optimale balans tussen gunstige effecten (effectiviteit) en ongunstige effecten (bijwerkingen). De ontwikkelingen in de precisie-oncologie gaan snel, er worden steeds meer biomarkers ontdekt. Dit geldt ook voor nieuwe moleculaire inzichten binnen bestaande behandelinterventies. Denk hierbij aan zowel positief als negatief predictieve markers, ofwel: moleculaire diagnostiek heeft als doel om de best passende doelgerichte therapie te bepalen ofwel hier juist van af te zien. Een moleculaire verandering kan aanleiding kunnen zijn tot het niet geven van andere therapieën zoals immuuntherapie of chemotherapie. Dit wordt de-escalatie genoemd. Een voorbeeld is de 'NRG1-fusie-positieve' patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom reageren in het algemeen niet op chemotherapie, immuuntherapie of doelgerichte therapie. Deze patiënten zouden dan ook geen systeemtherapie moeten krijgen. Dergelijke nieuwe ontwikkelingen kunnen hiermee potentieel leiden tot indicatie aanscherping(en) van bestaande behandelinterventies.

Verskillende testtechnieken

Nieuwe tests komen op de markt om verschillende redenen. Bijvoorbeeld een nieuwe test die dezelfde eigenschap/kenmerk test bij patiënten (een zogeheten me-too test) maar hiervoor een snellere of gemakkelijkere techniek gebruiken (een doorontwikkeling, al dan niet tot een technische variant van een bestaande techniek). Of een nieuwe test die zich binnen dezelfde indicatie kan richten op één specifieke of juist een combinatie van verschillende moleculaire tumorkenmerken. Een nieuwe test kan ook ontwikkeld worden naar aanleiding van nieuwe of voortschrijdende inzichten over een biomarker en daarmee afwijken van de teststrategie die standaard of als referentie werd beschouwd. Een nieuwe test kan ook gebaseerd zijn op nieuwe detectietechnieken die bijvoorbeeld ontwikkeld zijn met behulp van Artificiële Intelligentie. Voor deze nieuwe technieken geldt net zo goed dat het klinisch nut beoordeeld moet worden.

Het ideale onderzoeksdesign vaak niet voorhanden

Optimale selectie van patiënten d.m.v. moleculaire tests is vaak nog niet voldoende onderzocht op het moment dat (doelgerichte) behandelingen op de markt komen. Om verschillende testtechnieken met elkaar te vergelijken levert een Randomised Controlled Trial (RCT) van tests-plusbehandeling-strategieën, mits van goede kwaliteit en voldoende lange duur, het rechtstreekse en potentieel beste bewijs^{9,10,11}. RCT's zijn tijdrovend en vragen veelal complexe logistiek en daarom vaak niet voorhanden.

Ander bewijs dan afkomstig uit RCT's kan soms ook voldoende zijn om het klinisch nut vast te stellen of aannemelijk te maken. Dat geldt bijvoorbeeld voor de situatie waarin verwacht wordt dat de nieuwe test dezelfde accuratesse heeft als een reeds bestaande test, maar bijvoorbeeld gemakkelijker en sneller is in gebruik, toepassing of interpretatie. Het is in dat geval niet nodig om d.m.v. een RCT, waarin deze beide volledige test-plus-behandeling-strategieën direct met elkaar worden vergeleken, aan te tonen dat de nieuwe strategie even effectief is als de oude. De beoordeling naar de accuratesse van de test is in dat geval voldoende. De verdere klinische strategie is immers onveranderd en de effectiviteit daarvan is al eerder aangetoond.

⁹ Tajik P, Zwiderman AH, Mol BW, et al. Trial designs for personalizing cancer care: a systematic review and classification. Clin Cancer Res. 2013 Sep 1;19(17):4578-88. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3722. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23788580.

¹⁰ Lijmer JG, Bossuyt PM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. J Clin Epidemiol. 2009 Apr;62(4):364-73. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.06.017. Epub 2008 Oct 21. PMID: 18945590.

¹¹ Merlin T, Farah C, Schubert C, et al. Assessing personalized medicines in Australia: a national framework for reviewing codependent technologies. Med Decis Making. 2013 Apr;33(3):333-42. doi: 10.1177/0272989X12452341. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22895559; PMCID: PMC3757917.

Er zijn verschillende niveaus waarnaar kan worden gekeken om de accuratesse van een test te onderzoeken. Zo kan men kijken naar de analytische en klinische prestaties van een test om klinisch nut te demonstreren, mits het dezelfde meetresultaten heeft als de test waarvan het klinisch nut al is aangetoond.^{12,13}

Plaatsbepaling moleculaire tests onduidelijk

Daarnaast is niet altijd duidelijk *wanneer* de tests idealiter afgenomen moeten worden bij deze patiënten. Dit noemen we plaatsbepaling. Er zijn verschillende soorten predictieve tests. Naast moleculaire tests wordt van ook immunohistochemie toegepast als in de predictieve diagnostiek. Een smalle test kijkt gericht naar een klein gedeelte van het DNA of de eiwitexpressie daarvan. Zo kan er gericht naar bepaalde biomarkers gezocht worden met smalle tests. Dit gebeurt vaak sequentieel (meerdere smalle tests achtereenvolgens) in het kader van stepped care. Een andere manier is om meerdere biomarkers tegelijkertijd te analyseren. Dit kan door brede panel tests of uitgebreide tests. Brede tests kijken naar een groter gedeelte van het DNA (of RNA). Er zijn ook specifieke vormen van brede tests, zoals *whole genome sequencing*, om het hele DNA in beeld te brengen. De organisatie van zorg moet zodanig ingericht zijn dat de juiste patiënt op het juiste moment, binnen optimale tijdslijnen, de juiste diagnostiek en behandeling krijgt. Er kan reden zijn voor eerdere tumordiagnostiek ten bate van klinisch genetische vraagstelling. Daarom moet bij een beoordeling aandacht zijn voor de plaatsbepaling van de tests.

2.2 Mogelijke risico's voor pakket

Het testen van patiënten kan potentiële risico's met zich meebrengen vanuit het perspectief van pakketbeheer.¹⁴ Hieronder lichten we deze punten toe.

- Als de 'Standard of Care test' (SOC-test) in Nederland afwijkt van die in de registratiestudie is gebruikt, dan is het niet zeker of dezelfde patiënt wordt geselecteerd voor de behandeling. Dit kan een risico zijn voor de kwaliteit en toegankelijkheid van de zorg. Zoals eerder beschreven is de accuratesse van een medische test medebepalend voor de effectiviteit van de op geleide van de test ingezette behandeling. Afhankelijk van de mate van fout-negatieve en fout-positieve uitslagen is er een potentieel risico dat patiënten onderbehandeld-respectievelijk overbehandeld worden.¹⁵
- Voor bepaalde biomarkers zijn verschillende testtechnieken ontwikkeld. Vaak zijn deze specifiek gekoppeld aan één bepaald geneesmiddel binnen een bepaalde tumortype. Dit betekent dat de uitkomsten van de test niet automatische gelden voor andere middelen. Evenmin geldt dat de uitkomsten te extrapoleren zijn van het ene tumortype naar het andere tumortype.
- Het testen van patiënten kan potentiële risico's voor de uitvoerbaarheid in de praktijk hebben. In het bijzonder rondom betaalbaarheid en organisatie van zorg bij een hoge number needed to test (NNT). Dit betekent dat heel veel patiënten getest dienen te worden om één patiënt te detecteren die een specifieke aberratie in een biomarker heeft. Moleculaire diagnostiek is over het algemeen duur, waardoor de kosten bij een hoge NNT kunnen oplopen en er potentieel sprake kan zijn van verdringing en mogelijk verminderde toegankelijkheid van zorg.
- Daarnaast is van belang om te weten of in de uitvoeringspraktijk dezelfde teststrategie gevolgd wordt als in de registratie studie(s) van het geneesmiddel en wat de onderliggende rationale is wanneer hiervan wordt afgeweken. De situatie kan zich voordoen dat het testarsenaal nog ingericht moet worden op het moment dat een nieuw middel opgenomen wordt in het basispakket.

¹² Rechtstreeks bewijs kan dus ook verkregen worden uit niet gerandomiseerd vergelijkend onderzoek, een cohortstudie of anderszins. Dit zijn studies met een lager niveau van bewijskracht dan een RCT. Ook deze kunnen in voorkomende gevallen voldoende zijn voor beoordeling van het klinisch nut van een bepaalde test-plus-behandeling-strategie.

¹³ [GRADE-methodiek-voor-diagnostische-tests-en-teststrategieen-2015.pdf \(gradeworkinggroup.org\)](#)

¹⁴ Het Zorginstituut is voornemens deze risico's en hoe we daarmee moeten omgaan nader uit te werken in een apart traject.

¹⁵ Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al.. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016 Nov 14;6(11):e012799. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799. PMID: 28137831; PMCID: PMC5128957.

De testen moeten worden aangeschaft of doorontwikkeld. Dit wordt ook wel 'implementatiegap' genoemd. Hier is het risico dat een geneesmiddel niet beschikbaar is voor de patiënt omdat de daarbij behorende moleculaire diagnostiek lokaal nog niet uitgevoerd kan worden. Vroegtijdige afstemming met de beroepsgroep van pathologen en klinisch moleculaire biologen in de pathologie is essentieel.

Potentiële risico's voor het verzekerde pakket op bovengenoemde punten kunnen bij een beoordeling aandacht krijgen in de paragrafen *evidence to conclusion*, *financiële paragraaf* en *de paragraaf over de uitvoerbaarheid voor de praktijk*.

3 Beoordeling SWP moleculaire diagnostiek

3.1 Formuleren van de claim en PICO(ts)

Elke pakketbeoordeling start met het achterhalen van de doelstelling van de interventie/test, ook wel de claim genoemd en de plaatsbepaling ervan. Het doel van een test in het algemeen is uit een bepaalde patiëntenpopulatie patiënten te selecteren voor een bepaalde behandelstrategie (een vervolgbehandeling of juist het achterwege laten van een dergelijke behandeling). Bij een moleculaire test draait de claim om het identificeren van bepaalde biomarkers bij een specifieke patiëntgroep voor wie een bepaalde behandelstrategie mogelijk aangewezen is of juist achterwege gelaten kan worden. De claim wordt in nauw overleg met de relevante partijen geformuleerd. Wanneer de claim bekend is, formuleert het Zorginstituut de pakketvraag. In de beoordeling staat deze pakketvraag centraal: om te kunnen beoordelen of een interventie voor vergoeding vanuit het basispakket in aanmerking komt, toetsen we of de interventie (meer)waarde heeft t.o.v. de standaard of meest gebruikelijke zorg (die al in het basispakket zit). De pakketvraag is een passende onderzoeksvraag die in één of meer zogenoemde PICO(ts)-vragen wordt uitgewerkt. Zo wordt gestructureerd duidelijk gemaakt welke aspecten relevant zijn om de relatieve effectiviteit van de te beoordelen moleculaire test-plus-behandel-strategie te bepalen ten opzichte van de gebruikelijke test-plus-behandel-strategie.⁵

De PICO(ts) staat voor:

- Patient: de populatie/doelgroep waarop de test-plus-behandelstrategie zich op richten;
- Intervention: de nieuwe (in veel gevallen een brede(re)) test plus behandelstrategie;
- Comparison: de gebruikelijke test plus behandelstrategie;
- Outcomes: de uitkomsten die cruciaal zijn en betrokken worden in de vergelijking, waarbij vooraf wordt bepaald wat het verschil per uitkomst minimaal moet zijn om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken, ook wel de klinische relevantiegrens genoemd;
- Time: de minimaal benodigde follow-up periode;
- Setting: de context waarin de zorg wordt geleverd, wanneer dit voor het effect van de moleculaire test en behandelstrategie uit kan maken. Denk hierbij bijvoorbeeld aan de curatieve setting of palliatieve setting. Veelal worden andere klinische relevantiegrenzen gehanteerd afhankelijk van de setting.

Naast het formuleren van de claim en de vraagstelling in de vorm van PICO(ts)-vragen is het voor de beoordeling van belang een inschatting te maken van de onderzoeksdesigns waarmee deze PICO(ts)-vragen idealiter onderzocht worden en de praktische haalbaarheid van dergelijke onderzoeksdesigns. Tests zullen in een rap tempo doorontwikkeld worden. Bij aanvang van een beoordeling moet onderzocht worden of de te beoordelen test beschouwd kan worden als een doorontwikkeling (technische variant) van een bestaande interventie. Als dat zo is dan kan de beoordeling toegespitst worden op het beoordelen specifieke aspecten waarin de tests verschillen. Vervolgens moet worden afgewogen of de technische variant qua effectiviteit (lees in het geval van een medische test 'klinisch nut' op één lijn te stellen is met de interventie waarop de interventie een technische variant is).¹⁶

Bij de beoordeling van moleculaire tests zijn er specifieke aspecten van belang bij de formulering van de claim en de PICO(ts). Deze lichten we hieronder nader toe.

Patient (P)

De P beschrijft de patiëntenpopulatie zo specifiek mogelijk op relevante kenmerken. Relevante kenmerken kunnen zijn: een specifiek tumortype, om welke biomarkers het gaat, welk stadium van de ziekte, en welke voorafgaande behandeling(en) hebben er plaatsgevonden (plaatsbepaling).

¹⁶ [Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk': technische variant | Rapport | Zorginstituut Nederland](#)

Als voorbeeld: Patiënten met niet-kleincellig longkanker (NSCLC) stadium IIIB/IV met mogelijk moleculaire afwijkingen zoals EGFR, BRAF of ALK-mutaties, bij wie een voorafgaande behandeling met middel X niet is aangeslagen.

Intervention (I)

De interventie wordt ook nauwkeurig beschreven; in dit geval is dat de nieuwe test (in geval van een nieuwe biomarker) of doorontwikkelde test (vaak bredere of meer complexe moleculaire test) en de daaropvolgende behandelstrategie.

Nb. Nieuwe tests komen op de markt om verschillende redenen. Bijvoorbeeld een nieuwe test die dezelfde eigenschap/kenmerk test bij patiënten (een zogeheten me-too test) maar hiervoor een snellere of gemakkelijkere techniek gebruiken (een doorontwikkeling, al dan niet tot een technische variant van een bestaande techniek). Van geval tot geval zal moeten worden gezien of sprake is van een technische variant en of deze op één lijn gesteld kan worden met de interventie waarop het een technische variant is. Een bestaande techniek kan ook ingezet worden voor het bepalen van een bekende biomarker in een andere tumortype. Hiervoor geldt eveneens dat de test niet automatisch op één lijn gesteld kan worden en dat extrapolatie naar toepassing in ander tumortype niet vanzelfsprekend is.

Comparison (C)

Hier gaat het om de 'gebruikelijke' test (vaak een specifiek gerichte smalle paneltest of sequentieel testen of geen test) en de daaropvolgende behandelstrategie. Hierbij zal 'de smalle test' soms meerdere smalle tests betreffen (sequentieel) om in zijn totaliteit voor dezelfde markers te testen als de brede(re) test.

NB: Het onderscheid tussen een brede test en een smalle test is niet altijd te maken, omdat er geen algemene definitie is. Zo kan de NGS paneltest een klein aantal genen omvatten, maar ook complexe genen een groot aantal genen. Daarnaast richten veel smalle testen, zich op één of enkele genen. Het onderscheid tussen de Comparison en de Intervention, en daarmee dus vaak tussen smalle en brede tests, moet bij het opstellen van de PICO(ts) wél duidelijk zijn; het kan dan handig zijn om hiervoor afkapwaarden op te stellen voor het aantal geteste genen.

Indien een brede test meer mutaties detecteert dan een smalle test, dan kan niet worden vastgesteld of dit een fout-positief resultaat is, of dat de brede test gevoeliger is en daarom meer mutaties oppikt. Daarom is concordantie (overeenstemming van uitslag van de te vergelijken tests) een meer gepaste uitkomstmaat, omdat bij hoge concordantie aangenomen kan worden dat de accuratesse van beide testen vergelijkbaar is, en de nieuwe, brede, test dus vergelijkbaar is met de huidige smalle testen.

Voor het kiezen van de juiste vergelijkende test(s) en afkapwaarden voor (dis)cordanties worden de richtlijnen, standaarden of standpunten geraadpleegd. Indien deze niet beschikbaar zijn, worden de relevante beroepsgroepen geraadpleegd.

Outcome (O) (uitkomsten, uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen)

Bij de beoordeling van oncologische geneesmiddelen worden vaak overleving, complicaties/bijwerkingen en kwaliteit van leven als cruciale patiënt-relevante uitkomsten beschouwd. Bij het beoordelen van het klinisch nut van een test-plus-behandeling-strategie wordt daarom gekeken naar dezelfde patiënt-relevante uitkomsten.

Als er een referentiestandaard is om mee te vergelijken, kan de accuratesse van de te onderzoeken test worden beschreven.¹⁷ De accuratesse wordt uitgedrukt in sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarden of concordantie (overeenstemming van uitslag van de te vergelijken tests) en discordantie (geen overeenstemming)¹⁸.

Per uitkomst wordt vastgesteld welk verschil in effect van behandeling ten minste gevonden moet worden om van een klinisch relevant effect te kunnen spreken. We volgen daarin vastgestelde 'minimal important differences' (MIDs) door beroepsgroepen of wetenschappelijke literatuur. Ook voor de accuratesse van tests worden soms specifieke verwachtingen geformuleerd. Dit wordt hieronder uitgewerkt bij stappenplan beoordeling en niveau van beoordeling.

3.2 Passend onderzoeksprofiel

Randomised controlled trials (RCT's) van test-plus-behandelstrategieën, mits van goede kwaliteit en voldoende lange duur, leveren het meest rechtstreekse en potentieel beste bewijs voor het klinisch nut van tests. In het rapport 'Medische tests' staan ook alternatieve benaderingen beschreven waarmee het klinisch nut aannemelijk gemaakt kan worden. In sommige gevallen kan een studieopzet voldoende zijn waarin gekeken werd naar hoe goed de test selecteert, ook wel de diagnostische accuratesse genoemd. Dat geldt bijvoorbeeld voor de situatie waarin de nieuwe test dezelfde accuratesse heeft als de oude test, maar gemakkelijker is in gebruik, toepassing of interpretatie of een kortere doorlooptijd kent. Het is in dat geval niet nodig om d.m.v. een RCT, waarin deze beide volledige test-plus-behandeling-strategieën direct met elkaar worden vergeleken, aan te tonen dat de nieuwe strategie even effectief is als de oude. In dit rapport is een checklist opgenomen welke in deze module voor de moleculaire diagnostiek is aangepast. Hierbij zijn enkele criteria van de Europese In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR) opgenomen.¹⁹ Met deze checklist wordt bepaald of de voorliggende test beschouwd kan worden als een technische variant op een SOC-test die al tot het verzekerde pakket behoort. Een verdere toelichting volgt onder "Stappenplan beoordeling" en "Werkwijze van beoordelen".

¹⁷ Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016 Nov 14;6(11):e012799. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799. PMID: 28137831; PMCID: PMC5128957.

¹⁸ Bij een hoge concordantie kan aangenomen worden dat de accuratesse van beide testen vergelijkbaar is, en de nieuwe, brede test dus vergelijkbaar is met de huidige smalle testen.

¹⁹ De FMS heeft deze kenmerken onlangs overgenomen in een handreiking.

3.3 Stappenplan beoordeling

Werkwijze van beoordelen

Zoals hierboven beschreven leveren Randomised controlled trials (RCT's) van test-plus-behandelstrategieën, mits van goede kwaliteit en voldoende lange duur, het meest rechtstreekse en potentieel beste bewijs voor het klinisch nut van tests. Rechtstreeks bewijs kan ook verkregen worden uit niet gerandomiseerd vergelijkend onderzoek, een cohortstudie of anderszins. Dit zijn studies met een lager niveau van bewijskracht dan een RCT. Ook deze kunnen in voorkomende gevallen voldoende zijn voor beoordeling van het klinisch nut van een bepaalde test-plus-behandeling-strategie. In dat geval zal beargumenteerd moeten worden waarom er genoeg wordt genomen met een lager niveau van bewijskracht zoals diagnostische accuratessestudies. Tabel 1. Beschrijft de stappen die volgordelijk genomen moeten worden om een passend niveau van beoordeling te bepalen. Daarna lichten we de afzonderlijke stappen toe.

Tabel 1. Overzicht stappen ter bepaling passend niveau van beoordeling

<p>Stap 1. Bepaal o.b.v. onderzoek bij de geselecteerde populatie met aangetoonde aanwezigheid/afwezigheid van de biomarker, of de (doelgerichte) therapie/interventie (die ingezet of weggelaten wordt), voldoende bewezen effectief is ten opzichte van de standaardbehandeling.</p>	
<p>Ja: Is dit het geval; de interventie voldoet aan SWP of er is geen discussie over de effectiviteit van de interventie. Dit is een reden om het klinisch nut van de test te onderzoeken. Een beoordeling van klinisch nut van de test is aangewezen. ga naar stap 2.</p>	<p>Nee: Is dit niet het geval (de interventie voldoet niet aan SWP of er is discussie over de effectiviteit van het middel), dan is een beoordeling van alleen de test die patiënten hiervoor selecteert niet opportuun. De test-plus-behandeling-strategie zal in dit geval mogelijk niet tot gezondheidswinst leiden. Stop hier: Een beoordeling van klinisch nut van de test is niet aangewezen.</p>
<p>Stap 2 Bepaal of er sprake is van een me-too test/technische variant t.o.v. SOC-test</p>	
<p>Ja: De test is een technische variant. Ga door: Het minimale niveau van beoordeling om klinisch nut aannemelijk te maken is het beoordelen van accuratesse/concordantie van de nieuwe t.o.v. de standaard of care test (conform de rapporten SWP en medische tests).</p>	<p>Nee: De test is geen technische variant. Ga door: Beoordeling van klinisch nut van nieuwe test-plus-behandeling-strategie versus gebruikelijke test-plus-behandeling-strategie is nodig (conform de rapporten SWP en medische tests).</p>

Stap 1. Bepaal o.b.v. onderzoek bij de geselecteerde populatie met aangetoonde aanwezigheid/afwezigheid van de biomarker, of de (doelgerichte) therapie/interventie (die ingezet of weggelaten wordt), voldoende bewezen effectief is ten opzichte van de standaardbehandeling.

Voorafgaand aan de beoordeling wordt aan de hand van de opgestelde PICO(ts) eerst de vraag gesteld óf een beoordeling überhaupt aan de orde is of niet.

Beoordeling is alleen aan de orde als de in te zetten doelgerichte therapie voldoende bewezen effectief is ten opzichte van de standaardbehandeling bij de geselecteerde populatie.

Is dat niet geval dan is beoordeling niet aan de orde. De test-plus-behandeling-strategie leidt in dat geval niet tot gezondheidswinst voor de patiënt.

Kijk of er een (positief) advies of standpunt over de doelgerichte therapie is gepubliceerd door de CieBOM²⁰, CieBAG²¹ en/of het Zorginstituut.

Stap 2. Bepaal of er sprake is van een me-too test/technische variant t.o.v. SOC-test

Is de in te zetten doelgerichte therapie wél voldoende bewezen effectief dan moet bekeken worden of de nieuwe test een technische variant is van een reeds bestaande SOC-test aan de hand van een checklist (zie hieronder). In het geval dat een nieuwe behandeling vraagt om het vroeger inzetten van een bepaalde test in het zorgpad, dan is de SOC-conditie 'niet-testen'. De beoordeling of er sprake is van een technisch variant gaat dan niet op. Bij de beoordeling of het gaat om een technische variant moet voor een aantal kenmerken de overeenkomsten en verschillen in kaart worden gebracht van de nieuwe en de bestaande moleculaire test. De checklist uit het rapport "Technische variant" is voor de moleculaire diagnostiek aangepast. Hierbij zijn enkele criteria van de Europese In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR) opgenomen.²² Met deze checklist wordt bepaald of de voorliggende test beschouwd kan worden als een Technische variant op een SOC-test die al tot het verzekerde pakket behoort. De checklist bevat klinische en technische criteria waarop de testen met elkaar vergeleken moeten worden. Op basis van de geïdentificeerde overeenkomsten en verschillen wordt dan vervolgens beargumenteerd waarom de te beoordelen test wel/niet beschouwd kan worden als technische variant.

Tabel 2 Checklist bepalen of sprake is van een me too/technische variant

Criteria	Overeenkomsten	Verschillen	Toelichting
KLINISCH			
<i>Type test</i>			
<i>Indicatiegebied</i>			
<i>Doel van teststrategie²³</i>			
<i>Type behandelstrategie</i>			
TECHNISCH			
<i>Welke biomarker(s)?</i>			
<i>Materiaalgebruik</i>			
<i>Input</i>			
<i>Aantal of % genome en genen</i>			
<i>Frequentie van testen en test strategie</i>			
<i>Belasting voor patiënt</i>			
<i>Werkingsmechanisme/ analyse techniek</i>			
<i>Biologische parameters²⁴</i>			

²⁰ De commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) is in oktober 1999 door het NVMO-bestuur ingesteld met de opdracht 'de klinische waarde van nieuwe geregistreerde geneesmiddelen, behandelmethoden en behandelindicaties op het gebied van de medische oncologie te beoordelen, met het doel te komen tot een betere landelijke afstemming binnen de beroepsgroep aangaande het toepassen van nieuwe en vaak kostbare geneesmiddelen in de oncologische praktijk'.

²¹ Zorgverzekeraars hebben de maatschappelijke rol om de zorg betaalbaar te houden en, vanuit de wet- en regelgeving, gelijke toegankelijkheid te garanderen voor alle verzekerden in Nederland. Om geneesmiddelen nu én in de toekomst beschikbaar te houden voor verzekerden, zetten zorgverzekeraars in op een actief beleid. De Commissie Add-on Geneesmiddelen (CieBAG) van ZN heeft hierbij een belangrijke rol.

²² De FMS heeft deze kenmerken onlangs overgenomen in een handreiking.

²³ Bijvoorbeeld: de oorspronkelijke interventie en de variant hebben eenzelfde behandelgoal, namelijk in beide gevallen wordt bepaald of inzet van een doelgerichte therapie aangewezen is.

²⁴ Bijvoorbeeld: het gebruik van dezelfde biologische actieve materialen in contact met dezelfde weefsels.

Validatie bij nieuwe biomarkers ²⁵			
Doorlooptijd tot uitslag			

Ja: De test is een technische variant.

Als de test een technische variant is, wordt bepaald op welk niveau van beoordeling minimaal nodig is om een conclusie te kunnen trekken over klinisch nut.

Het rapport Medische tests beschrijft dat er verschillende niveaus van testprestaties zijn waarmee het klinisch nut – in bepaalde gevallen - aannemelijk kan worden gemaakt bij ontbreken van direct bewijs uit RCT's van test plus behandelstrategie. Het gaat om:

- o niveau van analytische prestatie;
- o niveau van klinische prestatie;
- o niveau van patiëntuitkomsten c.q. gezondheidsuitkomsten.

Hieronder volgt een toelichting van deze niveaus waarop klinisch nut van een test aannemelijk kan worden gemaakt van laag naar hoog bewijs.

- Analytische prestaties verwijzen naar de meeteigenschappen van een bepaalde test-techniek/assay (hoe wordt iets gemeten/met welke techniek). Zijn die vergelijkbaar tussen de te vergelijken tests. Als een nieuw assay hetzelfde beoogt te meten en ook hetzelfde meetresultaat oplevert als een bestaand SOC-assay, waar het klinisch nut van vaststaat, dan is klinisch nut van het nieuwe assay aannemelijk. Er is hierbij wel een voorbehoud. Het voorbehoud betreft 'bredere' panels of platforms. Als een platform niet alleen het bestaande meetresultaat (biomarkers) oplevert, maar ook andere resultaten, dan moet worden nagegaan wat er met die andere resultaten gebeurt. Het is denkbaar dat b.v. (voorbarig) handelen op basis van die andere resultaten niet effectief of zelfs schadelijk is. Denk bijvoorbeeld ook aan de afwijkingen in de tumor die kunnen wijzen op een erfelijke aanleg. In de praktijk kan een brede test bijvoorbeeld ook leiden tot de noodzaak tot kiembaan diagnostiek. Dit kan belangrijke consequenties hebben voor de toegang tot klinisch genetische diagnostiek en zorg.
- Klinische prestaties: verwijst naar de testeigenschappen (sensitiviteit/specificiteit/negatief of positief voorspellende waarde) om tot een juiste classificatie te komen met de biomarker. Als een nieuw assay dezelfde classificatie oplevert als een bestaand SOC-assay, en als die classificatie aangetoond klinisch nut heeft, dan is klinisch nut ook voor het nieuwe assay aannemelijk, óók als het nieuwe assay dat doet aan de hand van een andere measurand (wat wordt gemeten).
- prestatie op patiëntuitkomsten: er wordt gekeken naar de mate van gezondheidswinst bij de patiënt bij het op geleide van de test gekozen behandelbeleid t.o.v. de SOC-test en behandelbeleid. Bij het ontbreken van rechtstreeks bewijs wordt een analyse raam opgesteld (linked-evidence).

Quick scan

In het geval de test een technische variant van de SOC-test is, dan kan het in sommige gevallen afdoende zijn om de (technische /analytische) accuratesse te beoordelen, als de verdere klinische behandelstrategie onveranderd is en de effectiviteit daarvan al eerder is aangetoond.

- Omdat het een technische variant betreft kan worden volstaan met een 'quick scan' van de literatuur die de accuratesse studies beschrijft. Het gaat hier in feite om een inschatting van wat in de GRADE methodiek 'indirectness' wordt genoemd.

Voor een uitgebreide beschrijving van het samenvatten van resultaten en beoordeling van testaccuratesse studies verwijzen we naar [Rapport GRADE-methodiek voor diagnostische tests en teststrategieën - 8 september 2015 \(gradeworkinggroup.org\)](#)

- Vervolgens is van belang om te beoordelen of de nieuwe test (I) dezelfde patiënten selecteert als de SOC-test (C).

²⁵ Bijvoorbeeld: de variant is technisch meer complex en/of vergt andere (meer) technische vaardigheden van behandelaar dan de oorspronkelijke interventie. Ander voorbeeld: de variant heeft/claimt ander (meer) gebruiksgemak en/of vergt andere (meer) vaardigheden van patiënt dan oorspronkelijke interventie.

Hiervoor moet onderzocht zijn of de nieuwe test voldoende concordant is aan de SOC-test. Omdat het een technische variant betreft kan worden volstaan met een quick scan van de literatuur die aanwijzingen levert voor concordantie als ondersteunend argument voor veilige inzet van de nieuwe test. Een ondersteunend argument kan ook zijn de (bij voorkeur) op evidence-gebaseerde beargumenteerde opvatting van de relevante beroepsgroep(en).

Nb. Binnen de moleculaire diagnostiek is er vaak geen referentiestandaard waarmee de prestaties van de moleculaire testen vergeleken kunnen worden. Bij een hoge concordantie kan aangenomen worden dat de accuratesse van beide testen vergelijkbaar is, en de nieuwe, brede test dus vergelijkbaar is met de huidige smalle testen. Per casus wordt vastgesteld welke mate van concordantie minimaal aangetoond dient te zijn om de nieuwe test klinisch veilig toe te kunnen passen. We volgen daarin door beroepsgroepen of wetenschappelijke literatuur vastgestelde drempelwaarden. Indien deze niet aanwezig zijn consulteren we hierover de beroepsgroep.

Nee: De test is geen technische variant.

De test is geen me-too test maar een test voor de bepaling van een nieuwe biomarker (er is dan ook geen SOC-test). Evenmin is er sprake van een technische variant als het gaat om een bekende biomarker maar bij toepassing eerder in het ziektebeloop, of in een andere tumortype. In deze gevallen dat de test geen me-too of technische variant van de SOC-test is, dan is bij de beoordeling een evaluatie van het hele traject - de test-plus-behandelingstrategie - op effectiviteit nodig, ook wel omschreven als een volledige beoordeling van klinisch nut. Het gaat hier om relatieve effectiviteit van de nieuwe test ten opzichte van de 'gebruikelijke' test of teststrategie (vaak een specifiek gerichte smalle paneltest of meerdere smalle tests sequentieel uitgevoerd) en de daaropvolgende behandelstrategie. Bij sequentieel testen beoogt de sequentiële teststrategie om in zijn totaliteit voor dezelfde markers te testen als de brede(re) test. Op basis van vergelijkend onderzoek tussen de gebruikelijke ('oude') en de voorgestelde ('nieuwe') test-plus-behandelingstrategie kan het klinisch nut worden bepaald. Dergelijk rechtstreeks bewijs ontbreekt echter vaak. In dat geval kan door middel van de constructie van een *vergelijkend analyseeraam* nagegaan worden of niet rechtstreeks bewijs behulpzaam kan zijn voor beantwoording van de vraag naar het klinisch nut. Dit is uitgebreider toegelicht in het rapport medische tests⁷.

3.4 Systematische literatuuronderzoek

In het literatuuronderzoek wordt op systematische wijze gezocht naar beschikbare relevante klinische studies die zoveel mogelijk aansluiten op de PICO(ts). Er wordt gekeken naar gerandomiseerde studies, niet-gerandomiseerd vergelijkend cohortonderzoek of cross-sectioneel vergelijkend onderzoek. De beoordeling wordt gebaseerd op die studies die het grootste vertrouwen geven over het al dan niet optreden van klinisch relevante effecten op de cruciale uitkomsten in de beschreven doelgroep:

- Kijk of er direct vergelijkende klinisch nut studies zijn, waarin de nieuwe moleculaire test plus behandelstrategie (I) wordt vergeleken met de standaard moleculaire test plus behandelstrategie (C). Soms bestaat er twijfel over de relatie tussen biomarker en geneesmiddelenrespons op basis van de test die gebruikt is in de registratiestudie. Er bestaan verschillende RCT-designs om deze causale relatie te onderzoeken^{10,11}. Maar niet alle designs zijn even geschikt om de meerwaarde van de test aan te tonen. In dat geval is een fulldress beoordeling van de medische test plus behandelstrategie aangewezen. Hierbij kan het beoordelingskader "Stand van de wetenschap en praktijk"²⁶ en het "Rapport medische tests" gevolgd worden. Omdat niet alle RCT's even geschikt zijn om een directe vergelijking van de teststrategieën te maken zal hier rekening mee moeten worden gehouden in de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs (zie verderop).
- Wanneer er geen direct vergelijkende klinisch nut studies zijn, zoek dan naar concordantiestudies²⁷.

²⁶ [Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023](#)

²⁷ Als de brede test een me-too-test is én een technische variant kan ook op basis van concordantiestudies inzicht worden verkregen van het klinisch nut van de brede test.

Beoordeel de concordantie tussen de nieuwe test (I) en de standaard test (C). Binnen de moleculaire diagnostiek is er vaak geen referentiestandaard waarmee de prestaties van de moleculaire testen vergeleken kunnen worden. Indien een brede test meer mutaties detecteert dan een smalle test, dan kan dus niet worden vastgesteld of dit een fout-positief resultaat is, of dat de brede test gevoeliger is en daarom meer mutaties goed oppikt. In dat geval kan er worden gekeken naar concordantie (overeenstemming van uitslag van brede test t.o.v. de smalle test) en discordantie (geen overeenstemming). Bij een hoge concordantie kan aangenomen worden dat de accuratesse van beide testen vergelijkbaar is, en de nieuwe, brede test dus vergelijkbaar is met de huidige smalle testen.

3.5 Beoordeling kwaliteit van bewijs

Ongeacht de in de beoordeling geïncorporeerde studietypes en wijze van vergelijken zal steeds, per uitkomst, worden beoordeeld wat de kwaliteit van bewijs is. Dit kan dus ook per uitkomst verschillen. De kwaliteit van bewijs wordt in kaart gebracht middels GRADE (zie rapport beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023). Zoals boven beschreven is direct bewijs uit RCT's van tests-plusbehandeling-strategieën slechts sporadisch aanwezig. Indien direct bewijs wel aanwezig is dan kan de GRADE systematiek voor interventies gevolgd worden. Voor situaties dat er geen direct bewijs voorhanden is kunnen de resultaten van accuratessestudies gebruikt worden om een schatting van de gezondheidswinst te maken. Voor de beoordeling van testaccuratesse studies is GRADE voor diagnostiek ontwikkeld¹³. Ongeacht de aanwezigheid of afwezigheid van studies met direct bewijs voor het klinische is het belangrijk dat in de beoordeling van het geneesmiddel ook gekeken wordt naar de testaccuratesse van de diagnostiek. Afhankelijk van de mate van fout-negatieve en fout-positieve uitslagen is er een potentieel risico dat patiënten onderbehandeld-respectievelijk overbehandeld worden. Het is daarom belangrijk om de gezondheidsuitkomsten van een bepaalde doelgerichte therapie in relatie tot de accuratesse van de moleculaire test te beoordelen. Dit is een belangrijk onderdeel van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs. Onder kwaliteit van bewijs verstaan we het vertrouwen dat we hebben dat de beoordeelde interventie, in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling, bij de doelgroep leidt tot klinisch relevante effecten op een bepaalde uitkomst.

3.6 Evidence naar conclusie

Om voor vergoeding vanuit de basisverzekering in aanmerking te komen dient het klinisch nut van de test aangetoond te zijn. Dit houdt in dat het inzetten van de test plus de behandelbeleid die daaruit volgt (i.e. de behandeling die daaruit volgt of juist achterwege gelaten wordt) tot gezondheidswinst leidt in vergelijking met de inzet van de standaardtest. In de kern gaat het bij moleculaire diagnostiek in de oncologie om het bepalen van de behandeling met de meest optimale balans tussen gunstige effecten (effectiviteit) en ongunstige effecten (bijwerkingen) voor de patiënt. Hoe tot een conclusie over klinisch nut wordt gekomen is een afweging waarbij de grootte van de geschatte effecten op de gunstige en ongunstige cruciale uitkomsten en de kwaliteit van bewijs op deze uitkomsten (effectiviteitsargumenten) tezamen met contextuele factoren worden gewogen. De contextuele factoren kunnen bijvoorbeeld gaan over medische argumenten en/of voortkomen uit de inschatting of aanvullend onderzoek haalbaar en noodzakelijk is. Daarnaast speelt bij beoordelingen van moleculaire diagnostiek uitvoerbaarheid een belangrijk rol in de overwegingen. Voor moleculaire diagnostiek zijn hierbij de volgende aspecten van belang:

- Haalbaarheid: borging centrale data-opslag en data-deling, interpretatie van resultaten, biopsie methode (moet haalbaar/uitvoerbaar zijn);
- Testtraject: doorlooptijd, aantal benodigde biopten, type biopt, historisch of vers biopt of andere materialen zoals plasma, bewerking en opslag, compleetheid resultaten;
- Implicaties diagnostische resultaat: belang identificeren negatieve voorspellende markers, belang om erfelijke componenten mee te nemen, belang om bredere farmacogenetische profielen inzichtelijk te krijgen;
- Organisatie van labs: belang borgen gelijke toegang en uniformiteit en belang van toekomstbestendigheid; data-beschikbaarheid voor heranalyse.
- Kostenconsequenties, gemoeid met hoge number-needed-to-test.

Daarbij is het ook belangrijk dat wordt onderzocht hoeveel patiënten getest moeten worden om één patiënt terecht te selecteren of uit te sluiten voor een doelgerichte therapie (number needed to test (NNT)²⁸).

Bij resterende onzekerheden over klinisch nut/effectiviteit worden veelal waarborgen voor gepaste inzet zorg gevraagd van relevante partijen (zie verderop). Het is van belang om deze te monitoren en evalueren.

Alle argumenten worden in deze stap tezamen gewogen. De afweging is sterk context afhankelijk. Argumenten kunnen elkaar daarbij versterken of verzwakken. Dit betekent ook dat argumenten die in de ene casus wel (doorslaggevend) van invloed kunnen zijn in een beslissing over SWP, dat in een andere casus *niet* noodzakelijkerwijs ook zijn. In het algemeen kunnen we stellen dat hoe lager de kwaliteit van bewijs is, hoe overtuigender de overige argumenten – waaronder passend onderzoek en de medische context – moeten zijn om toch nog tot een positieve conclusie SWP te kunnen komen.

Aanvullende randvoorwaarden

Een beoordeling kan aanleiding geven om aanvullende afspraken te maken over een gepaste inzet van de zorg. Dit kan bijvoorbeeld relevant zijn als er nog onzekerheden zijn over het klinisch nut van de test, of over een mogelijke kiembaanvariant waardoor betrokkenheid van de klinische genetica vereist is. Er kan ook ruimte zijn om de zorg passender en doelmatiger in te zetten. In dat geval wordt er bij de zorgprofessionals een verzoek ingediend om een waarborgendocument te schrijven, afgestemd met de zorgverzekeraars en de patiëntenorganisatie (tripartiet). In een waarborgendocument kan aandacht zijn voor:

- aanscherping en verduidelijking van de indicatiecriteria;
- verduidelijking patiënteninformatie over de voor- en nadelen;
- afspraken over opleidingseisen die gesteld worden aan de behandelaar;
- afspraken over de manier waarop gegevens worden verzameld en gemonitord in de praktijk;
- Vastgelegde nauwe samenwerking tussen klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP) en laboratorium specialist klinische genetica (LSKG) bij mogelijke erfelijke varianten.

In het kader van cyclisch pakketbeheer kan er bij resterende onzekerheden aanleiding zijn om een herbeoordeling te doen.

²⁸ Wanneer en óf er sprake is van een hoge NNT hangt af van verschillende factoren zoals: prevalentie van de biomarker, accuratesse van de test, kosten die hieraan gerelateerd zijn en de effectiviteit (en kosten) van het middel. Dit dient per casus bekeken te worden.

4 Beschouwing

De beoordeling van moleculaire diagnostiek volgt dezelfde uitgangspunten en principes als die van andere medische tests, zoals (generiek) beschreven in het basisbeoordelingskader SWP, Medische tests, en Technische variant. De gezondheidswinst voor de patiënt moet aannemelijk zijn gemaakt (oftewel het klinisch nut).

Kernoverweging bij de beoordeling van brede moleculaire diagnostiek is dat de vervolgbehandeling effectief en hetzelfde is als de behandeling die volgt op de SOC-test. Om te bepalen welke benadering nodig is om het klinisch nut aannemelijk te maken, moet eerst onderzocht worden of de brede moleculaire diagnostiek een technische variant is van de SOC-test. Daarnaast speelt bij beoordelingen van moleculaire diagnostiek uitvoerbaarheid een belangrijk rol in de overwegingen.

Mocht brede moleculaire diagnostiek in de toekomst meer gemeengoed worden, zal dit ook invloed hebben op de uitvoerbaarheid. Bijvoorbeeld brede testen worden aantrekkelijker naarmate er getest moet worden op meerdere biomarkers. Het beoordelingskader is erop toegerust om ook op deze wijze brede diagnostiek te kunnen beoordelen. Het beoordelingskader is ook toegerust om toekomstige andere nieuwe of innovatieve diagnostiek te kunnen beoordelen.

Het Zorginstituut heeft in deze module predictieve moleculaire diagnostiek als uitgangspunt genomen. Hoewel er aspecten zijn die specifiek voor moleculaire diagnostiek van toepassing zijn, is deze uitwerking van het beoordelingskader meer in het algemeen ook van toepassing op andere medische tests, zoals genexpressieprofielen MammaPrint en Oncotype DX.

Colofon

Projectleider
Volgnummer
Contactpersoon

Yoka Kusumanto
2025004636
Y. Kusumanto
+31683156181

Auteur(s)

Ingrid de Groot, Steef Redeker, Ilse Verstijnen

Afdeling

Team pakket en kwaliteit