

WAARDEBEPALING, IMPLEMENTATIE EN BEKOSTIGING VAN VOORSPELENDE TESTEN IN NEDERLAND

EINDRAPPORT

In opdracht van:



Mede gefinancierd door:



Uitgevoerd door:



Datum: 19 november 2019

Auteurs:

Gimon de Graaf

Saskia de Groot

Valerie Wester

Heleen Vellekoop

Matthijs Versteegh

Maureen Rutten-van Mólken

SAMENVATTING

De werkgroep *Methodologie van waardebeoordeling voorspellende testen* van ZonMw heeft iMTA verzocht een onderzoek uit te voeren naar de waardebeoordeling, implementatie en bekostiging van voorspellende testen. Dit is onderzocht aan de hand van een viertal casussen, te weten: het gebruik van whole genome sequencing (WGS) op tumorweefsel, het farmacogenetisch profiel, het Core Panel cardiomyopathie en de MammaPrint. Het voorliggende rapport geeft een overzicht van de methoden en resultaten van dit onderzoek.

De kern van de onderzoeksmethode bestaat uit een serie interviews met relevante stakeholders in elke casus. Om een beeld te krijgen van de stakeholders die betrokken zijn bij de ontwikkeling en implementatie van voorspellende testen in de klinische praktijk zijn zeven gesprekken gevoerd met ontwikkelaars van testen, investeerders in biomedische innovatie en regulerende instanties (ZIN en de NZa). Daarnaast is een literatuuronderzoek verricht naar factoren die relevant zijn voor de waardebeoordeling en implementatie van voorspellende testen. Deze informatie werd gebruikt voor het opstellen van het interviewprotocol dat gebruikt is bij de interviews met de stakeholders. De interviews zijn opgenomen, waarna er een gestructureerde samenvatting van werd gemaakt. Relevante informatie is uit de samenvattingen geëxtraheerd en samengebracht in een overzicht om de vergelijking tussen stakeholders te faciliteren.

De mate waarin van deze testen op dit moment in de klinische praktijk geïmplementeerd zijn varieert sterk. WGS en het farmacogenetisch profiel bevinden zich nog in een vroege fase van implementatie, terwijl de MammaPrint en het Core Panel voor cardiomyopathie bijna volledig of volledig geïmplementeerd zijn. Bij deze testen vonden we veel consensus over welke waarden relevant zijn, hoe die waarde beoordeeld wordt en in hoeverre stakeholders op dit moment overtuigd zijn van de waarde. Bij de testen die in een vroege fase van implementatie zitten was er veel meer verschil van inzicht ten aanzien hiervan. Het Core Panel was de enige casus in ons onderzoek waarin alle stakeholders overtuigd van de meerwaarde op de voor hun relevante waarden.

Een voorwaarde voor acceptatie van alle bestudeerde testen in dit onderzoek is dat zij gezondheidsuitkomsten dienen te verbeteren. De stakeholders die gedurende dit onderzoek hun visie gaven op dit onderwerp dachten echter verschillend over het vereiste niveau van impact waarop het effect van de testen op gezondheidsuitkomsten aangetoond moet worden. Daar komt bij dat stakeholders verschillend denken over het soort bewijslast dat overtuigend is. Het merendeel van de geïnterviewden in de casussen WGS, farmacogenetisch profiel en MammaPrint acht bewijs voor een verbetering van finale uitkomsten (lengte en kwaliteit van leven) noodzakelijk. Tegelijkertijd hadden zij bedenkingen bij de haalbaarheid van het genereren van zulk bewijs. De geïnterviewde experts konden geen concrete voorbeelden geven van haalbare onderzoeken die hun wel overtuigend bewijs zouden opleveren ten aanzien van de effecten van een test op finale gezondheidsuitkomsten. De verschillen tussen stakeholders ten aanzien van het soort bewijslast dat zij overtuigend achten en de schijnbare tegenstelling tussen haalbaar en overtuigend bewijs vormt een zeer belangrijk knelpunt bij de acceptatie en implementatie van de onderzochte voorspellende testen.

Een meerderheid van de geïnterviewden in de WGS casus is op dit moment niet overtuigd van de waarde van WGS op tumorweefsel als voorspellende test, maar wel van de waarde van WGS als instrument voor wetenschappelijk onderzoek. Knelpunten voor het gebruik van WGS voor

wetenschappelijk onderzoek die in ons onderzoek naar boven kwamen zijn een gebrek aan onderzoeksfinanciering en coördinatie van onderzoek.

Naast de visie van stakeholders op de waarden van voorspellende testen en die impact op implementatie, spelen andere factoren een rol. De onderzochte testen in dit onderzoek bevinden zich in een ander stadium van ontwikkeling, met name de mate waarin de patiëntenpopulatie en de plaats van de test zijn afgebakend variëren. Voor WGS is bijvoorbeeld nog niet duidelijk voor welke patiënten, op welk moment in het klinisch traject en voor welke beslissing de test ingezet zou moeten worden. Dit is voor het Core Panel en de MammaPrint vrij duidelijk gedefinieerd. Een definitie van de klinische toepassing is een belangrijke voorwaarde voor het kunnen genereren van de bewijslast ten aanzien van de effecten op gezondheidsuitkomsten die stakeholders nodig hebben om overtuigd te raken van de meerwaarde. Het ontbreken van een eenduidig beeld van een klinische toepassing onder stakeholders is op dit moment het belangrijkste knelpunt voor de implementatie van WGS als voorspellende test.

Uit de gesprekken met experts komt naar voren dat stakeholders moeilijker te overtuigen zijn van de waarde van testen die een zeer grote verandering teweeg brengen. Dit kan zowel zijn in de vorm van hoge kosten of een grote budget impact, of omdat processen en taakverdelingen ingrijpend gewijzigd moeten worden. Dit is het geval bij WGS en het farmacogenetisch profiel, waarbij de stakeholders erkennen dat de kosten op dit moment nog een belemmering vormen voor grootschalig gebruik.

Een gebrek aan genetische kennis onder ziekenhuispersoneel werd verder bij zowel WGS als het farmacogenetisch profiel genoemd als barrière voor brede implementatie van deze testen in de praktijk. Er is onbekendheid onder (huis)artsen en patiënten over het bestaan van doseringsadviezen als gevolg van de uitkomst van farmacogenetisch onderzoek. Ook voor WGS geldt dat onbekendheid met de interpretatie van de uitkomsten van de test zorgt voor terughoudendheid in gebruik. Deze bevinding wordt versterkt door het gebrek aan advies in klinische richtlijnen.

Deze praktische belemmeringen lijken overkomelijk wanneer er consensus is dat testen leiden tot een verbetering van gezondheidsuitkomsten. Artsen vervullen hierin een sleutelrol, en wegen daarbij eveneens de kosten van de test.

OPDRACHTGEVER EN FINANCIERING

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van ZonMw vanuit het Personalised Medicine programma, dat mede gefinancierd wordt door Zilveren Kruis en KWF kankerbestrijding.

INHOUDSOPGAVE

1	Achtergrond en begrip van de opdracht	6
1.1	Onderzoeksvragen	6
2	Globaal overzicht van aanpak.....	7
3	Achtergrond en context voorspellende testen.....	7
3.1	Definitie van voorspellende test.....	7
3.2	Regulering van markttoetreding van voorspellende testen	9
4	Achtergrond concept ‘waarde’	11
4.1	Gangbare waarde-elementen	12
4.2	Aanvullende waarde-elementen	12
5	Vooronderzoek	15
5.1	Interviews met ontwikkelaars, investeerders en regulerende partijen	15
5.2	Literatuuronderzoek naar acceptatiecriteria.....	17
6	Methode stakeholder interviews	18
6.1	Interviewprotocol	18
6.2	Selectie van stakeholders.....	19
6.3	Stakeholder interviews	19
6.4	Verwerking interview data.....	19
7	Resultaten casus Whole genome sequencing op tumorweefsel.....	21
7.1	Achtergrond	21
7.2	Waarden.....	23
7.3	Evidence.....	25
7.4	Knelpunten.....	26
7.5	Stakeholders	27
7.6	Conclusies	28
8	Resultaten casus Farmacogenetisch Profiel	31
8.1	Achtergrond	31
8.2	Waarden.....	34
8.3	Evidence	35
8.4	Knelpunten.....	35
8.5	Stakeholders	37
8.6	Conclusies	38
9	Resultaten casus cardioCHIP – Core Panel Cardiomyopathie	41

9.1	Achtergrond	41
9.2	Waarden.....	43
9.3	Evidence	44
9.4	Knelpunten.....	44
9.5	Stakeholders	45
9.6	Conclusies	46
10	Resultaten Casus MammaPrint.....	46
10.1	Overwegingen bij selectie vierde casus	46
10.2	Achtergrond	47
10.3	Waarden.....	48
10.4	Evidence	50
10.5	Knelpunten.....	52
10.6	Stakeholders	52
10.7	Conclusie	53
11	Conclusies	55
11.1	Huidig stadium van implementatie.....	55
11.2	Verschillen en overeenkomsten in waarden en acceptatie tussen casussen.....	55
11.3	Verklaring voor verschil in implementatie aan de hand van waarden en overtuiging van geïnterviewde stakeholders	56
11.4	Het verschil in implementatie breder beschouwd.....	56
11.5	Algemene knelpunten voor de implementatie van voorspellende testen	58
11.6	Stakeholders	59
11.7	Samenvatting van de belangrijkste gevonden knelpunten voor implementatie	60
12	Referenties.....	63
13	Appendices.....	65
13.1	Appendix 1: Resultaten van het literatuuronderzoek.....	65
13.2	Appendix 2: Interviewprotocol casus Wole Genome Sequencing.....	68
13.3	Appendix 3: Interviewprotocol Farmacogenetisch profiel	71
13.4	Appendix 4: Interviewprotocol CardioCHIP	74
13.5	Appendix 5: Interviewprotocol MammaPrint	77

1 ACHTERGROND EN BEGRIP VAN DE OPDRACHT

Door een behandeling alleen in te zetten bij patiënten die er profijt van hebben kan *personalised medicine* bijdragen aan het vergroten van de gezondheidswinst en het reduceren van uitgaven. Daarvoor is het enerzijds noodzakelijk dat waardevolle voorspellende testen hun weg naar de klinische praktijk vinden, maar anderzijds ook dat het gebruik van niet nuttige testen wordt vermeden.

Verscheidene stakeholders spelen een rol bij het implementeren van nieuwe voorspellende testen in de klinische praktijk en zij hebben niet allen hetzelfde perspectief op de waarde van testen. Impliciet of expliciet hanteren deze stakeholders een aantal criteria om te besluiten of zij een voorspellende test wel of niet gaan inzetten, dan wel of dat zij het gebruik ervan gaan stimuleren of reduceren. Stakeholders hebben behoefte aan goedgeïnformeerde besluitvorming, bijvoorbeeld in de vorm van *evidence*¹ over de klinische meerwaarde, effectiviteit, of gezondheidseconomische waarde van een test. Daarnaast kunnen organisatorische en financiële structuren als barrière of stimulans fungeren bij het implementeren van een nieuwe test, zonder dat dat een bewust doel van een bepaalde stakeholder is. Een voorbeeld hiervan is de segmentatie van financiering die er voor kan zorgen dat de kosten van een voorspellende test uit een ander budget moeten komen dan waar de eventuele besparingen aan ten goede komen. Dit kan zowel op macro/systeem niveau (bijvoorbeeld eerste versus tweede lijn) als op micro/meso niveau (verschillende afdelingen binnen een ziekenhuis) een rol spelen.

De werkgroep *Methodologie van waardebeoordeling voorspellende testen* van ZonMw heeft iMTA verzocht een onderzoek uit te voeren naar de visie op de waardebeoordeling en implementatie van voorspellende testen van een groep relevante stakeholders die betrokken is bij de ontwikkeling en implementatie van voorspellende testen in de klinische praktijk. Dit is onderzocht aan de hand van een viertal casussen, te weten: het gebruik van whole genome sequencing (WGS) op tumorweefsel, het farmacogenetisch profiel, het Core Panel cardiomyopathie en de MammaPrint. Het voorliggende rapport geeft een overzicht van de methoden en resultaten van dit onderzoek.

1.1 ONDERZOEKSVRAGEN

Het onderzoek heeft ten doel voor elk van de casussen antwoord te krijgen op de volgende vragen:

1. Wat is op dit moment de status van de voorspellende test ten aanzien van gebruik, toepassing en bekostiging?
2. Welke stakeholders zijn er betrokken bij de ontwikkeling en implementatie van de voorspellende test?
3. Welke waarden wegen voor stakeholders mee in hun besluit om de voorspellende test wel of niet te willen implementeren?
4. Welke *evidence* vereisen de stakeholders om overtuigd te raken van de meerwaarde van de voorspellende test?
5. Welke barrières ervaren de stakeholders bij de implementatie of het gebruik van de voorspellende test in de klinische praktijk?

¹ De termen 'evidence' als 'bewijslast' zullen in dit rapport gebruikt worden als synoniemen van elkaar.

6. Wat is er nodig om de voorspellende test doelmatig in de klinische praktijk te implementeren of implementatie te optimaliseren?

Deze onderzoeksvragen worden afzonderlijk beantwoord in elk van de vier casussen. In de het conclusiehoofdstuk zullen we de verschillen in implementatie stadium afzetten tegen de gevonden verschillen ten aanzien van de waarde en benodigde evidence.

2 GLOBAAL OVERZICHT VAN AANPAK

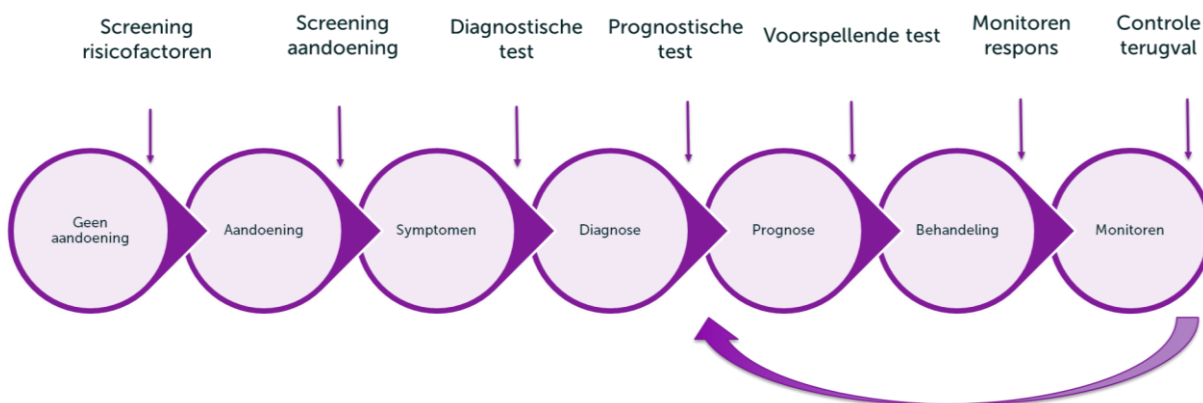
De kern van de onderzoeksmethode bestaat uit een serie interviews met relevante stakeholders in elke casus. Voorafgaand aan deze serie interviews is er een vooronderzoek uitgevoerd bestaande uit: i) gesprekken met ontwikkelaars en experts van regulerende instanties (Zorginstituut Nederland en Nederlandse Zorgautoriteit, zie sectie 5.1) en ii) een beknopte literatuurstudie naar criteria voor de acceptatie en implementatie van testen (zie sectie 5.2). Het doel van dit vooronderzoek was het verkrijgen van een overzicht van de relevante stakeholdergroepen, de relevante wet- en regelgeving waar nieuwe voorspellende testen (mogelijk) mee te maken krijgen en een overzicht van de resultaten van eerder onderzoek naar de acceptatie en implementatie van testen. De kennis uit het vooronderzoek werd gebruikt bij het selecteren van stakeholders voor interviews en het opstellen van het interviewprotocol (zie hoofdstuk 6).

De interviews met de stakeholders duurden elk ongeveer een uur. In de meeste gevallen waren twee onderzoekers aanwezig. De interviews werden opgenomen en samengevat. Voor elke casus zijn vervolgens twee extractie matrices gemaakt: één voor informatie over stakeholders en stakeholderrelatie en één voor informatie over waarden, bewijslast en barrières. Voor elke geïnterviewde stakeholder zijn relevante uitspraken verzameld en gecategoriseerd in de matrices om te onderzoeken op welke aspecten er consensus of verschil van mening was tussen de geïnterviewden (zie hoofdstuk 6).

3 ACHTERGROND EN CONTEXT VOORSPELLENDE TESTEN

3.1 DEFINITIE VAN VOORSPELLENDE TEST

Er is geen duidelijk vaststaande definitie van 'voorspellende test'. De term wordt met verschillende betekenissen gebruikt, zowel binnen de wetenschappelijke literatuur als daarbuiten. Binnen het



Figuur 1: Raamwerk van classificatie van biomarkers en op biomarker gebaseerde testen op basis van hun toepassing in het ziekte-behandel continuüm (bewerking van Buisman et al., 2016 [20])

wetenschappelijke veld van biomarker onderzoek wordt er vaak onderscheid gemaakt tussen voorspellende en prognostische biomarkers (in het Engels respectievelijk *predictive* en *prognostic*). [1] Voorspellende biomarkers geven informatie over de te verwachte effecten van een interventie. Dit kan zowel gaan over de gewenste effecten van een behandeling als ook over de bijwerkingen. Prognostische biomarkers geven informatie over het verloop van een ziekte (ziekteprogressie) onafhankelijk van een te geven interventie. Binnen het raamwerk dat gangbaar is in biomarker onderzoek worden biomarkers gecategoriseerd op basis van de plek in het ziekte-behandel continuüm waar zij gebruikt worden (zie Figuur 1). Dezelfde biomarker kan in verschillende categorieën vallen, afhankelijk van de klinische context waarin deze gebruikt wordt. In de wetenschappelijke literatuur worden de termen *predictive* en *prognostic* steeds vaker met dezelfde betekenis als in biomarker onderzoek gebruikt om testen aan te geven die op dergelijke biomarkers gebaseerd zijn.

Een ander gebruik van de term ‘voorspellende test’ vindt plaats in de context van het screenen voor erfelijke aandoeningen. Daar refereert de term ‘voorspellende test’ aan testen die de genetische predispositie voor een bepaalde aandoening vaststellen (bijvoorbeeld voor de ziekte van Huntington). In het raamwerk van biomarker onderzoek zou deze toepassing ‘risicofactor screening’ genoemd worden (zie Figuur 1). Binnen dit onderzoek gebruiken wij de terminologie uit het biomarker onderzoeksveld, zoals beschreven in Figuur 1.

3.1.1 CLASSIFICATIE VAN TESTEN UIT CASUSSEN

De testen in de casussen in dit onderzoek kunnen op meerdere manieren ingezet worden (zie Tabel 1). WGS op tumorweefsel kan gebruikt worden om een moleculaire diagnose te stellen, ter aanvulling op morfologische en histologische diagnostiek. Daarnaast kan de informatie uit een WGS prognostisch zijn, omdat bij bepaalde kankers sommige genetische varianten geassocieerd zijn met een betere of juist slechtere prognose. Als laatste kan de informatie voorspellend zijn. In dat geval is de behandeling vaak gerelateerd aan het biologisch mechanisme dat beïnvloed wordt door de genetische mutatie (targeted therapy).

De informatie uit het farmacogenetisch profiel wordt voorspellend gebruikt, waarbij vooralsnog hoofdzakelijk wordt gefocust op het voorkomen van (ernstige) bijwerkingen van behandeling (zie

Toepassing test →	<i>Screening risico-factoren</i>	<i>Screening aandoening</i>	<i>Diagnostisch</i>	<i>Prognostisch</i>	<i>Voorspellend</i>	<i>Monitoren respons</i>	<i>Controle terugval</i>
Casus							
↓							
WGS op tumorweefsel							
Farmacogenetisch profiel							
Core panel cardio-myopathie							
Mamaprint							

Tabel 1: Toepassingen van de casus testen

hoofdstuk 8). Wanneer het farmacogenetisch profiel wordt ingezet om een genetische oorzaak van reeds opgetreden bijwerkingen te bevestigen, kan het gezien worden als een diagnostische test.

Het Core Panel cardiomyopathie wordt voornamelijk gebruikt om erfelijke cardiomyopathie te diagnosticeren. In enkele gevallen kunnen de bevindingen van het Core Panel prognostisch of voorspellend worden ingezet (zie hoofdstuk 9). Na diagnose van erfelijke cardiomyopathie worden eerstegraads familieleden van de patiënt doorgaans ook met het Core Panel getest op mutaties die tot cardiomyopathie zouden kunnen leiden. In dit geval wordt het Core Panel als screening test voor risicofactoren toegepast.

De MammaPrint is ontwikkeld als prognostische test en wordt ook zodanig gebruikt. In richtlijnen is expliciet vermeld dat de MammaPrint niet gebruikt kan worden als voorspellende test (om de effecten van adjuvante chemotherapie te voorspellen).

3.2 REGULERING VAN MARKTTOETREDING VAN VOORSPELLENDE TESTEN

Medische technologie is sterk gereguleerd via wet- en regelgeving en procedures. De activiteiten en doelstellingen van stakeholders ten aanzien van het ontwikkelen en implementeren van voorspellende testen worden hierdoor gevormd en/ of ingeperkt. Deze sectie geeft een kort overzicht van relevante regelgeving en procedures in Nederland.

3.2.1 TOELATING TOT DE MARKT

Bij de introductie van een nieuwe voorspellende test krijgen betrokkenen te maken met wet- en regelgeving die hun handelen en het gebruik van de test kunnen inperken. Enige kennis van de relevante regelgeving is daarom essentieel voor het begrijpen van de context waarin stakeholders hun uitspraken over waarde doen en bij het interpreteren van de door de stakeholders genoemde barrières.

Alle medische hulpmiddelen en in-vitro diagnostiek, waaronder voorspellende testen, moeten een Conformité Européenne (CE) markering krijgen voordat ze verkocht mogen worden binnen de EU. De Europese wetgeving hieromtrent is in 2017 aangepast en uiterlijk in 2022 moeten alle producten op de markt voldoen aan strengere eisen om in aanmerking te komen voor markttoelating, waaronder een grotere hoeveelheid klinisch bewijs. Waar de oude regelgeving voor in-vitrodiagnostica (IVD's) gebruik maakte van lijsten met producten die in de 'hoog risico' categorie vielen, worden in de nieuwe regelgeving alle IVD's ingedeeld in verschillende risico-categorieën op basis van hun kenmerken en risico's. De risico-categorieën lopen van A (laagste risico) tot D (hoogste risico). Door middel van een aantal classificatieregels wordt bepaald in welke categorie een hulpmiddel valt.² [2] Voorspellende testen als *companion diagnostics* en andere genetische testen zullen veelal in risico-categorie C vallen. De indeling in risico-categorieën heeft tot gevolg dat een groot deel van de IVD's (namelijk alle IVD's die in risicoklasse B, C of D vallen) nu ook door een Notified Body moeten worden beoordeeld, terwijl dat onder de oude regelgeving niet werd vereist. Enkel producten uit risicoklasse A kunnen door de fabrikant zelf worden goedgekeurd. De Notified Bodies beoordelen of IVD's aan de eisen van de wet voldoen en geven bij positieve beoordeling een CE-certificaat af. De fabrikant dient hiervoor klinisch

² Meer informatie over de classificatieregels is te vinden in het rapport 'Horizonscan Medische Hulpmiddelen – haalbaarheidsstudie' geschreven door Panaxea in opdracht van het ZIN.

bewijs aan te leveren ten aanzien van de algemene veiligheids- en prestatie eisen. Klinisch bewijs gaat in deze context over de kwaliteit van de informatie die ene test geeft in een klinische setting, niet over de klinische effecten die het gevolg zijn van een verandering in behandelstrategie op basis van die informatie (de wijze waarop het ZIN testen beoordeeld). De omvang van de vereisten voor klinisch onderzoek hangt af van de kenmerken van de test. Over het algemeen vereisen in-vitrodiagnostica van hogere klasse intensiever klinisch onderzoek en evaluatie, terwijl in-vitrodiagnostica met een lager risico alleen een literatuuronderzoek met een beperkt onderzoek vereisen. Na het verkrijgen van een CE-markering moeten producenten daarnaast volgens aangescherpte regels actief onderzoek blijven doen naar de producten zolang ze op de markt zijn.

In plaats van gebruik te maken van commercieel beschikbare testen, kunnen diagnostische laboratoria ook zelf diagnostische testen ontwikkelen, de zogeheten *in-house* ontwikkelde IVD's. De nieuwe regelgeving scherpt tevens de regels voor de productie en het gebruik van deze in-house testen aan. Dit houdt onder andere in dat er alleen gebruik gemaakt mag worden van de voor zorginstellingen geldende lichtere regels indien er geen gelijkwaardig alternatief op de markt verkrijgbaar is. Als er wel een alternatief beschikbaar is dienen zorginstellingen zich te houden aan de zwaardere regels die voor fabrikanten gelden.

De exacte implicaties van de nieuwe IVD wetgeving zijn nog niet volledig duidelijk, omdat er nog onduidelijkheid bestaat over hoe de wettekst geïnterpreteerd gaat worden. De rijksoverheid heeft een website waar de volledige wettekst en informatiedocumenten te vinden zijn.³ Deze website wordt regelmatig geüpdatet met nieuwe informatie.

3.2.2 VERGOEDING

Naast toelating tot de markt is vergoeding door ziektekostenverzekeraars een belangrijke voorwaarde voor het daadwerkelijk gebruik van een test in de klinische praktijk. Welke zorg de zorgverzekeraar vergoedt is bepaald in het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). De omschrijving van het basispakket is vastgelegd in de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving - het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Voorspellende testen vallen onder het te verzekeren risico '*geneeskundige zorg*'. Dit deel van het basispakket is in algemene termen omschreven als: '*zorg zoals onder meer huisartsen, medisch specialisten, klinisch psychologen en verloskundigen die plegen te bieden*'. Dit houdt in dat de zorg die de medische beroepsgroep zelf als gepast acht voor een bepaalde patiëntenpopulatie vanzelf ook in het basispakket valt. De wetgever eist wel dat de zorg in het basispakket effectief is. Het criterium dat daarvoor wordt gebruikt is dat de zorg moet voldoen aan de '*stand van wetenschap en praktijk*'.

Bij zorgvormen die in algemene termen omschreven zijn vindt automatische in- en uitstroom plaats. Toetsing voorafgaand aan toelating van het basispakket is daarvoor niet nodig. Een uitzondering hierop vormen de extramurale farmaceutische zorg (alleen de geneesmiddelen geregistreerd in het geneesmiddelenvergoedingssysteem worden vergoed), het rijksvaccinatieprogramma en landelijke bevolkingsonderzoeken. Zorginstituut Nederland (ZIN) heeft de wettelijke taak het pakketbeheer uit te voeren. Dit bestaat uit drie onderdelen: duiding van zorg, advisering aan de Stichting Klachten en

³ <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/medische-hulpmiddelen/nieuwe-wetgeving-medische-hulpmiddelen/meer-informatie-nieuwe-medische-hulpmiddelen>

Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) bij geschillen tussen zorgverzekeraars en verzekerden en advisering over de inhoud van het te verzekeren pakket aan de minister van VWS. Een voorbeeld waarbij een advies werd uitgebracht aan de SKGZ is de MammaPrint. Deze test is beoordeeld door het ZIN naar aanleiding van een geschil tussen een zorgverzekeraar en een patiënt.

Binnen het kader ‘duiding van zorg’ zijn het in eerste instantie de zorgverzekeraars die besluiten of een bepaalde interventie onder de dekking van de polis valt, waarbij zij onder andere nagaan of de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het gaat hierbij om de te verzekeren prestaties waarvan de aard, inhoud en omvang in de Zvw, het Bzv en de Rzv zijn omschreven, en die door zorgverzekeraars zijn vertaald naar verzekerde prestaties. Bij twijfel van een zorgverzekeraar of een bepaalde vorm van zorg aan het pakketcriterium stand van de wetenschap en praktijk voldoet kan het ZIN gevraagd worden om een standpunt innemen. Het gaat hier dan veelal om zorg met een groot kostenbeslag. Het ZIN kan ook ongevraagd een standpunt innemen. Hierbij selecteren zij onderwerpen die een mogelijk risico vormen ten aanzien van de toegankelijkheid van zorg, kostenontwikkelingen en gepast gebruik van zorg. De wijze waarop het ZIN oordeelt of zorg voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk in het algemeen is beschreven in het rapport *‘Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk’* uit 2015 [3], en specifiek voor medische tests in het rapport *‘Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk)’* uit 2011 [4].

Of een verzekeraar of het ZIN op enig moment afwegen of een voorspellende test wel of niet in het basispakket hoort, hangt dus in grote mate af van de kosten van de test en de manier waarop deze kosten gedekt worden. De meeste testen die gebruikt worden in de medisch specialistische zorg worden niet apart in rekening gebracht bij de verzekeraar, maar zijn onderdeel van het afgesproken tarief voor een ‘DBC Op weg naar Transparantie’ (DOT). Nieuwe testen die geen grote kostenstijging binnen een DBC teweeg brengen zullen zodoende relatief eenvoudig hun weg naar de klinische praktijk vinden. Het initiatief hiervoor ligt doorgaans bij de medische beroepsgroep (artsen en ander betrokken medisch personeel). Voor nieuwe testen die wel een substantiële kostenstijging binnen een DBC veroorzaken zal dit lastiger gaan. Mogelijk wordt een DBC door de invoering van een nieuwe test verliesgevend (het tarief dat de verzekeraar betaalt is lager dan de kostprijs voor het ziekenhuis). Een optie is dat het ziekenhuis de kostenstijging draagt en deze kosten dekt met andere inkomsten. Een andere optie is dat het ziekenhuis een hogere prijs weet te onderhandelen voor de DOT met de verzekeraar, of dat de test apart in rekening gebracht wordt bij de verzekeraar. In het laatste geval is het nodig dat de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) een betaaltitel aanmaakt. Bij deze opties zal een verzekeraar beoordelen of de test voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

4 ACHTERGROND CONCEPT ‘WAARDE’

‘Waarde’ is een subjectief concept: welke elementen van waarde worden geacht en hoe verschillende waarde-elementen worden gewogen verschilt per individu/entiteit. Dit hoofdstuk geeft een beknopt overzicht van het wetenschappelijke perspectief op waarde in de gezondheidszorg. De term ‘interventie’, die een aantal keer genoemd wordt in dit hoofdstuk, omvat testen, behandelingen, test-behandel combinaties, en andere vormen van zorg op het continuüm van preventieve tot palliatieve zorg.

4.1 GANGBARE WAARDE-ELEMENTEN

4.1.1 GEZONDHEIDSUITKOMSTEN

Gezondheidsuitkomsten worden doorgaans gezien als de belangrijkste vorm van waarde in de zorgsector. De belangrijkste gezondheidsuitkomsten zijn lengte van leven en kwaliteit van leven. Omdat het effect van interventies op deze uitkomsten soms lastig is vast te stellen wordt er in onderzoek veel gebruik gemaakt van intermediaire uitkomstmaten, zoals cholesterolwaarde, bloeddruk of verandering in tumoromvang. Om verschillende interventies met elkaar te kunnen vergelijken worden in gezondheidseconomische evaluaties de uitkomsten lengte en kwaliteit van leven doorgaans met elkaar gecombineerd in één uitkomstmaat: de *quality-adjusted life year* (QALY). Dit is ook de standaard uitkomstmaat volgens de *Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties* van het ZIN.

4.1.2 KOSTENEFFECTIVITEIT

Aangezien financiële middelen eindig zijn, zijn ook kosten een belangrijke factor om mee te nemen bij besluitvorming. Zo kan het totale kostenbeslag van een interventie worden berekend met behulp van budget impact analyses. Relevanter voor de waardebeoordeling van gezondheidsinterventies zijn kosteneffectiviteitsanalyses. Hierin wordt de efficiëntie van een interventie onderzocht; hoeveel gezondheid produceert een interventie voor een bepaalde hoeveelheid geld? Door de kosteneffectiviteit van interventies inzichtelijk te maken kunnen verschillende interventies met elkaar vergeleken worden en kunnen er expliciete afwegingen gemaakt kunnen worden over de allocatie van het beschikbare budget.

4.2 AANVULLENDE WAARDE-ELEMENTEN

De *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) richtte de *Value Assessment Framework Special Task Force* op. Deze Special Task Force bestond uit een groep experts die zich bogen over de vraag welke waarde-elementen relevant zouden kunnen zijn bij de prioritering van zorgbudgetten en beperkt worden weergegeven met de gangbare methoden in de gezondheidseconomie (gericht op kosten en QALY's). [5] Hieronder bespreken we een overzicht van de waarden die door de taskforce geïdentificeerd zijn en mogelijk relevant zijn in de context van ons onderzoek naar voorspellende testen.

4.2.1 WAARDE-ELEMENTEN DIE ZICH VERTALEN NAAR MEER GEZONDHEID EN/OF MINDER KOSTEN

Een deel van de waarde-elementen die door de ISPOR task force genoemd werden, hebben niet zozeer waarde op zichzelf, maar hebben waarde doordat ze zich vertalen in betere gezondheidsuitkomsten en/of lagere kosten. Wanneer een test of interventie geëvalueerd wordt op basis van de effecten op finale uitkomsten (lengte en kwaliteit van leven) worden deze waarde-elementen impliciet meegenomen in de evaluatie. In evaluaties die op klinische uitkomsten zijn gebaseerd zijn deze waarde-elementen mogelijk niet altijd voldoende meegenomen.

De accuratesse van een test geeft aan hoeveel mensen een terechte test uitslag krijgen en daarmee indirect hoeveel mensen een gepaste behandeling ontvangen. Als een test veel fout-positieve

uitslagen genereert, worden veel patiënten onnodig behandeld. Als een test veel fout-negatieve uitslagen genereert, wordt veel patiënten een behandeling onthouden. Een nieuwe, accuratere test kan over- en onderbehandeling verminderen en daarmee zorgen voor een gunstigere kosteneffectiviteit.

Ook bijwerkingen of ongewenste effecten die optreden bij het uitvoeren van een test of behandeling (*adverse effects*), de therapietrouw van de patiënt en de richtlijn-trouw van de arts beïnvloeden de uitkomsten van de verleende zorg. Er kan daarom waarde worden toegekend aan interventies met weinig adverse effects en aan interventies die leiden tot hogere therapietrouw.

4.2.2 ANDERSOORTIGE WAARDE-ELEMENTEN VOOR DE PATIËNT

4.2.2.1 COMFORT TIJDENS ZORGVERLENINGSPROCES

Patiënten kunnen verschillende mate van ongemak of juist comfort ervaren tijdens het zorgverleningsproces. Zo kan een patiënt ongemak of pijn ervaren tijdens het toepassen van een test of kan een lange turn-around tijd vervelend zijn (naast de gezondheids- en kosteneffecten die dit kan hebben). Deze ervaringen leiden tot een tijdelijke afname van het welzijn van de patiënt. De effecten zullen in de meeste gevallen te klein zijn om door een generieke uitkomstmaat als de QALY opgepikt te worden, maar kunnen desalniettemin van belang geacht worden.

4.2.2.2 WAARDE VAN WETEN

Het weten van de testuitslag kan waarde hebben naast de waarde van verbeterde gezondheidsuitkomsten door het kiezen van een gepaste behandeling.[6] Deze waarde van weten (*value of knowing*), omvat verschillende aspecten. Zo zouden er psychologische consequenties kunnen zijn voor de patiënt.[7] Dit zouden positieve gevolgen kunnen zijn zoals een gerustgesteld gevoel (bijvoorbeeld als een patiënt een bepaalde risicofactor niet blijkt te hebben), een weggenomen gevoel van onzekerheid (bijvoorbeeld doordat een patiënt eindelijk duidelijkheid heeft over wat er aan de hand is) of een gevoel grip op de eigen gezondheidstoestand te krijgen (bijvoorbeeld als een aandoening wordt gediagnostiseerd die behandelbaar is). Mogelijke negatieve gevolgen zouden angst of bezorgdheid kunnen zijn (bijvoorbeeld doordat de prognose niet goed blijkt te zijn of omdat men vreest dat er misbruik gemaakt kan worden van genetische bevindingen). Bij genetische bevindingen op basis van kiembaan-DNA onderzoek zouden er familiale gevolgen kunnen zijn, zoals het veranderen van familierelaties of het besluit om wel of niet kinderen te krijgen. Het weten van de testuitslag zou ook (sociaal)economische gevolgen kunnen hebben, zoals een veranderde beroepskeuze of veranderde verzekeringspremies.

De waarde van weten en de verschillende aspecten die er onder zouden kunnen vallen, worden momenteel nauwelijks tot niet meegenomen in economische evaluaties. Een mogelijke oorzaak hiervan is dat er naar verwachting grote heterogeniteit bestaat in de waarde van weten voor patiënten en dat gemiddelde uitkomsten daarom weinig zeggen. De informatie die de één een gevoel van grip op de eigen situatie geeft kan bij de ander tot bezorgdheid leiden. Ook vallen (een deel van) deze effecten strikt genomen niet binnen de zorgsector, waardoor deze voor sommige evaluaties buiten het perspectief vallen.

4.2.2.3 WAARDE VAN HOOP

Bij het berekenen van de kosteneffectiviteit van een behandeling wordt vaak van de gemiddelde effecten uitgegaan. Er zouden echter twee interventies met dezelfde gemiddelde effecten kunnen zijn, die een verschillende distributie van effecten over hebben. Waar bij de ene behandeling bijvoorbeeld kleine variatie in overleving bestaat tussen verschillende patiënten, kan de andere behandeling een lange ‘staart’ hebben van een klein aantal patiënten dat een veel langere overleving heeft. Bij de tweede behandeling zou een patiënt van te voren de hoop kunnen koesteren dat hij of zij in de staart met lang-overlevende patiënten terecht zal komen. Aan deze hoop kan extra waarde gehecht worden.

4.2.2.4 REAL OPTION WAARDE

Wanneer een patiënt langer in leven blijft, geeft dit hem of haar de mogelijkheid van eventuele nog te ontwikkelen behandelingen gebruik te maken. Deze mogelijkheid heeft waarde. Impliciet geeft het concept ‘real option waarde’ groter gewicht aan lengte van leven dan aan kwaliteit van leven. Toepassen van het concept ‘real option waarde’ zou kunnen betekenen dat er extra meerwaarde wordt toegekend aan interventies in gebieden waar veel innovatie verwacht wordt.

4.2.3 ANDERSOORTIGE WAARDE-ELEMENTEN VOOR DE SAMENLEVING

4.2.3.1 EERLIJKE VERDELING

Gezondheidsuitkomsten kunnen op individueel niveau bekeken worden, maar ook op populatie niveau. Op populatie niveau (bijvoorbeeld nationaal) is niet alleen de totale gezondheidswinst relevant, maar ook de verdeling van gezondheid. Zo kan men het terugdringen van gezondheidsverschillen tussen verscheidene (bijvoorbeeld sociaaleconomische) groepen, of het voorrang geven aan het behandelen van ziektes die zeer ernstig zijn of aan patiënten die nog maar kort te leven hebben, belangrijk vinden. Ook aan interventies die een gewenst effect hebben op de verdeling van gezondheid kan daarom extra waarde worden gehecht.

4.2.3.2 PRODUCTIVITEIT

Gezondheidsinterventies leiden niet alleen tot betere gezondheidsuitkomsten, maar mogelijk ook tot een hogere productiviteit van de behandelde patiënten op de arbeidsmarkt. Aan deze gewonnen productiviteit kan extra waarde toegekend worden. Dit zou echter kunnen betekenen dat interventies voor werkende mensen waardevoller worden gevonden dan interventies voor gepensioneerden, of (als salaris als een proxy voor productiviteit wordt gebruikt) dat interventies voor mensen die meer verdienen waardevoller worden gevonden dan interventies voor mensen met lage inkomens. Dit roept ethische vraagstukken op.

4.2.3.3 INNOVATIE

Innovatie in de zorgsector heeft niet alleen waarde voor de patiënt (in de vorm van betere zorg en de mogelijkheid tot betere zorg in de toekomst), maar ook voor de samenleving. Zo zou er sprake kunnen zijn van *scientific spillovers* wanneer een bepaalde innovatie leidt tot andere wetenschappelijke ontwikkelingen die zorgen voor meer of betere zorg. Dit zou kunnen betekenen dat er extra waarde wordt gehecht aan een nieuwe interventie waarvan men verwacht dat deze tot meer innovatie zal leiden dan andere nieuwe interventies. Het concept van *scientific spillovers* is echter lastig te kwantificeren, omdat het moeilijk is toekomstige innovatie te voorspellen.

Voor een gezonde burger vormen ziektes een risico. Wanneer er een nieuwe interventie voor een ziekte ontwikkeld worden, heeft dit niet alleen voor de huidige patiënten waarde, maar ook voor gezonde medeburgers. De ziekte wordt immers beter behandelbaar, waardoor het gezondheidsverlies van de gezonde burger kleiner zal zijn als diegene de ziekte krijgt (fysieke risicobescherming). Ook nemen de mogelijkheden om zich financieel te verzekeren tegen de ziekte toe (financiële risicobescherming). Deze twee componenten tezamen vormen de verzekeringswaarde van innovatie.

5 VOORONDERZOEK

5.1 INTERVIEWS MET ONTWIKKELAARS, INVESTEERDERS EN REGULERENDE PARTIJEN

5.1.1 METHODE

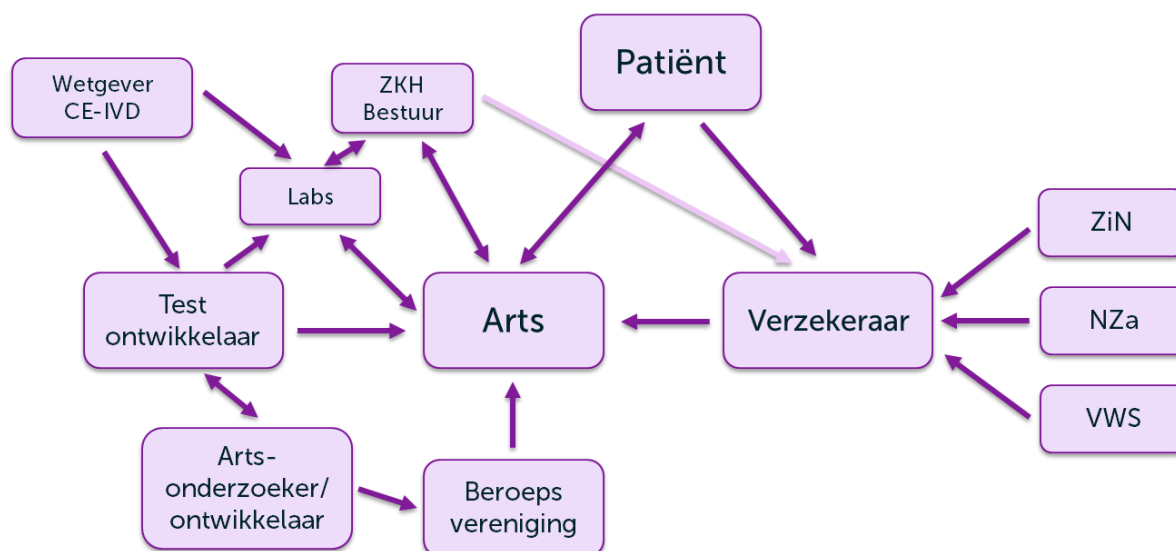
Een vijftal gesprekken werd gevoerd met ontwikkelaars van testen en investeerders in biomedische innovatie (Tabel 2). Het doel van deze gesprekken was om een beeld te krijgen van de stakeholdergroepen die betrokken zijn bij de ontwikkeling en implementatie van voorspellende testen. Daarnaast is een tweetal gesprekken gevoerd met experts van regulerende instanties (ZIN en de NZa). Voor deze gesprekken werd geen interviewprotocol gebruikt. De gesprekken zijn naderhand samengevat door onderzoeker GG.

Organisatie	Contactpersoon
LSP	Felice Verduyn – Investment manager
Inkef Capital	Thijs Cohen Tervaert – Director
Health Innovations	Linze Dijkstra - Partner
Agendia	Sari Neijenhuis - Medical Director EU
AstraZeneca	Bregje van Oorschot – Diagnostics manager oncology
Zorginstituut Nederland	Joost Enzing – Adviseur Ontwikkeling & Wetenschap Carin Nyst - Adviseur hulpmiddelenzorg
Nederlandse Zorgautoriteit	Margot Overgaag - Beleidsmaker

Tabel 2: Lijst met geïnterviewde experts tijdens het vooronderzoek.

5.1.2 RESULTATEN – STAKEHOLDERKAART

Figuur 2 toont de stakeholderkaart gebaseerd op de gesprekken in het vooronderzoek. Centraal in het stakeholderlandschap staan de patiënt, arts en verzekeraar. Op microniveau (in de spreek- of behandelkamer) bepalen de patiënt en de arts welke keuzes er gemaakt worden. De patiënt kan op macroniveau invloed uitoefenen door te kiezen voor een verzekeraar die goede kwaliteit biedt tegen een scherpe prijs en/of bijzondere aandacht geeft aan onderwerpen die hij/zij belangrijk vindt. De zorgverzekeraar heeft invloed op de zorgverleners via de afspraken die zij maken ten aanzien van het leveren van zorg. Daarnaast beoordeeld de zorgverzekering als eerste of een nieuwe test of behandeling voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en daarmee tot het verzekerde pakket behoort. De rol van de zorgverzekeraar en de invloed die zij in het stakeholdernetwerk kan uitoefenen



Figuur 2: Stakeholderkaart op basis van vooronderzoek

worden sterk bepaald door wet- en regelgeving. Het ZIN, de NZa en het ministerie van VWS zijn de voornaamste partijen die dit kader stellen

Naast de invloed van zorgverzekeraars op zorgverleners, zijn er andere stakeholders die invloed uitoefenen op de zorgverlener. De beroepsvereniging stelt richtlijnen op voor de toepassingen van testen en interventies. Als een bepaalde test in een richtlijn wordt aanbevolen of juist afgeraden dan zal dit invloed hebben op het gebruik door artsen. Daarnaast zorgen beroepsverenigingen voor informatie en bijscholing. Artsen en met name arts-onderzoekers die zeer sterk gespecialiseerd zijn in een bepaald onderwerp hebben relatief veel invloed op de inhoud van de richtlijn (voor het deel wat gerelateerd is aan hun expertisegebied). Op die wijze hebben arts-onderzoekers invloed op de standpunten die de beroepsvereniging inneemt.

Zorgverleners werken niet geïsoleerd, maar maken deel uit van een organisatie (bijvoorbeeld een ziekenhuis) waarin andere stakeholders belangen hebben en invloed uitoefenen. De inkomsten die een ziekenhuis ontvangt voor haar prestaties moeten verdeeld worden over verschillende organisatieonderdelen. Naast de klinische afdeling zijn dat bijvoorbeeld laboratoria (voor het verwerken van biopten en het doen van pathologisch onderzoek en andere testen) en de radiologie (voor diagnostische beeldvorming). Wanneer een nieuwe test of interventie de verdeling van werk en kosten tussen de verschillende organisatieonderdelen sterk verandert, moeten de inkomsten die het ziekenhuis ontvangt waarschijnlijk anders verdeeld worden. Ook kan het voorkomen dat door een innovatie bepaalde werkzaamheden buiten het ziekenhuis verplaatst worden, bijvoorbeeld als een test eerst in het ziekenhuis zelf werd uitgevoerd, maar een nieuwe variant door een gespecialiseerd laboratorium gedaan wordt. Het bestuur van een ziekenhuis (of andere zorgorganisaties) heeft een belangrijke rol in het verdelen van de beschikbare (financiële) middelen en het organiseren van de verschillende belangen binnen de organisatie. In academische ziekenhuizen heeft het bestuur ook invloed op de inzet van de middelen die beschikbaar zijn voor wetenschappelijk onderzoek (de 'academische component').

De ontwikkelaar van testen kan invloed uitoefenen via de studies die zij publiceert en de communicatie die zij voert richting andere stakeholders. De communicatie zal in de meeste gevallen voornamelijk

gericht zijn op artsen en andere mogelijke gebruikers van de test, zoals laboratoria. Het is ook mogelijk om communicatie aan patiënten te richten. Ook de ontwikkelaar heeft te maken met een kader van wet- en regelgeving. Met name de regelgeving ten aanzien van het verkrijgen van een CE-markering zijn voor een producent belangrijk (zie sectie 3.2.1).

In Figuur 2 hebben wij getracht het netwerk van de meest relevante stakeholders voor de waardebeoordeling en implementatie van voorspellende testen weer te geven. Er zijn echter nog stakeholders die niet zijn weergegeven die in sommige gevallen een relevante invloed uitoefenen. Een van de belangrijkste daarvan zijn farmaceutische bedrijven. In sommige gevallen kan het gebruik van een nieuwe voorspellende test een grote impact hebben op het aantal patiënten dat een bepaald middel krijgt toegediend. Wanneer een farmaceut een test ziet als een risico voor de omzet zal hij invloed gaan uitoefenen om zijn belang te beschermen.

5.2 LITERATUURONDERZOEK NAAR ACCEPTATIECRITERIA

5.2.1 METHODE

Een pragmatisch literatuuronderzoek werd uitgevoerd in PubMed. De zoekstrategie was opgebouwd uit drie elementen: voorspellende testen, implementatie en bepalende factoren (zie Tekstvak 1). Resultaten werden gesorteerd op relevantie, met behulp van het 'Best Match' filter van PubMed. Relevante publicaties werden geïncludeerd op basis van een beoordeling van hun relevantie na het lezen van titel en abstract. Daarnaast werden de referenties van relevante studies doorzocht op additionele potentiële interessante studies op basis van de titel (sneeuwbalmethode).

(predictive test [tiab] OR prognostic test* [tiab] OR genetic test* [tiab] OR precision medicine [tiab] OR genomic medicine [tiab] OR pharmacogenetics [tiab] OR pharmacogenomics [tiab] OR personalized medicine [tiab] OR personalised medicine [tiab])*

AND

(implement [tiab] OR uptake [tiab] OR clinical practice [tiab] OR clinic [tiab] OR point-of-care [tiab] OR physicians [tiab])*

AND

(determin [tiab] OR factors [tiab] OR barrier* [tiab] OR facilitator* [tiab])*

Tekstvak 1: Zoekstrategie voor literatuurstudie naar acceptatiecriteria

5.2.2 DATA EXTRACTIE

Achttien van de geïncludeerde studies werden door onderzoeker HV doorzocht naar factoren die mogelijk mee zouden kunnen spelen bij de beslissing om voorspellende testen wel of niet in de klinische praktijk te gaan gebruiken. De factoren werden ingedeeld in vier hoofdonderwerpen, geïnspireerd op een studie van Kip et al. (2019), waarin bepalende factoren voor de implementatie van 'point-of-care' testen werden onderzocht. [8] De vier hoofdonderwerpen luiden: *klinische waarde, ervaring van de patiënt, organisatie en samenleving*. De factoren werden in eerste instantie letterlijk overgenomen uit de studies, maar in gevallen van overlap later samengevoegd in een

overkoepelende beschrijving. Ook werden de factoren vertaald vanuit het Engels naar het Nederlands en geformuleerd op een wijze passend bij de context van dit onderzoek.

In latere iteraties van de indeling van factoren werd er onderscheid gemaakt tussen (i) factoren die vooral bepalen of stakeholders überhaupt genoeg *waarde* zien in de klinische toepassing van voorspellende testen en (ii) factoren die een *praktische barrière* zouden kunnen vormen voor implementatie. De indeling van factoren in type en hoofdonderwerp werd gedaan door HV en gecheckt door onderzoekers GG, SG en VW. Bij verschillen van inzicht werd overlegd totdat consensus was bereikt.

Na 18 studies leek een verzadigingspunt bereikt (aanvullende studies leverden geen nieuwe factoren op) en werd data extractie gestaakt. Een overzicht van deze 18 studies is opgenomen in Appendix 1.

5.2.3 RESULTATEN

Het overzicht van de factoren die volgens de literatuur relevant zijn voor de waardebepaling en implementatie van voorspellende testen is weergegeven in Appendix 1. Deze informatie werd gebruikt voor het opstellen van het interviewprotocol. Ook gaf het overzicht de onderzoekers de nodige kennis om antwoorden van interviewkandidaten in de juiste context te kunnen plaatsen en te kunnen doorvragen waar nodig.

6 METHODE STAKEHOLDER INTERVIEWS

6.1 INTERVIEWPROTOCOL

Het interviewprotocol werd opgesteld met in achtneming van de bevindingen uit het vooronderzoek, inclusief het literatuuronderzoek en de aanbevelingen van de werkgroep *Methodologie van waardebepaling voorspellende testen* van ZonMw. De onderzoeksvragen (sectie 1.1) vormden het startpunt van het opstellen van het interviewprotocol. De onderzoeksvragen werden in subvragen uitgesplitst en voor bepaalde voorziene antwoorden werd een vervolgvraag geformuleerd. De leden van het onderzoeksteam werkten gezamenlijk aan de uiteindelijke formulering van de vragen en de format van het interview. In een aantal rondes van feedback en aanscherping.

Het interviewprotocol is opgesplitst in twee onderdelen: waarde en implementatie. Met het onderdeel waarde werd onderzocht wat de geïnterviewde de meer- (of minder) waarde vindt van de voorspellende test. De geïnterviewde werd hier eveneens gevraagd naar zijn of haar visie ten aanzien van de benodigde bewijslast. Met andere woorden, welke bewijslast acht men noodzakelijk alvorens akkoord te zijn met toepassing van de test in de klinische praktijk? Bij het onderdeel implementatie werd onderzocht welke factoren toepassing in de praktijk stimuleren dan wel belemmeren.

Alvorens deze thema's besproken werden, werd de geïnterviewde gevraagd hoe hij/zij het gebruik van de technologie voor zich ziet, zodat de interviewer en geïnterviewde gedurende het interview dezelfde toepassing voor ogen hadden. De verzamelde data uit de interviews ten aanzien van deze thema's leidden tot invulling van de acceptatiematrix. Zie Appendix 2 tot en met 4. voor de interviewprotocollen behorende bij de vier casussen.

6.2 SELECTIE VAN STAKEHOLDERS

Voor iedere casus is een diverse groep aan stakeholders geselecteerd in samenspraak met de begeleidingscommissie van de opdrachtgever, bestaande uit Ilse Custers (ZonMw), Tessel Rigter (RIVM) en Wendy Rodenburg (RIVM). De selectie werd gebaseerd op de eerste versie van de stakeholderkaart, en bestond zodoende uit artsen en arts-onderzoekers, beroepsverenigingen, laboratoriumspecialisten, directieleden van ziekenhuizen, apothekers, producenten, ZIN, zorgverzekeraars en patiëntenverenigingen. Bij de selectie van stakeholders is getracht zo veel mogelijk rekening te houden met de mate van betrokkenheid van stakeholders bij de technologie, zodat niet alleen stakeholders met nauwe betrokkenheid werden geïnterviewd. Leden van de werkgroep *Methodologie van waardebeoordeling voorspellende testen* van ZonMw hebben suggesties ingediend.

Met de geïnterviewde stakeholders is voorafgaand aan het interview afgesproken dat er in de rapportage van het onderzoek geen letterlijke uitspraken aan hen toegeschreven worden. Ons doel was dat specifieke informatie niet herleidbaar zou zijn naar een individu, zodat deze tijdens de interviews zich niet geremd zouden voelen in hun uitspraken. Gaandeweg het onderzoek werd duidelijk dat ook wanneer informatie niet direct aan een geïnterviewde werd toegeschreven dit toch herleidbaar zou zijn uit de context (bijvoorbeeld rol van geïnterviewde binnen een bepaalde casus). Om die reden maakt het overzicht van de geïnterviewde personen in het hoofdonderzoek geen onderdeel uit van deze rapportage.

6.3 STAKEHOLDER INTERVIEWS

Op basis van het interview-protocol werden semigestructureerde interviews afgenomen door twee onderzoekers. Hoofd-interviewer GG was bij alle interviews aanwezig. Het merendeel van de interviews vond face-to-face plaats. De interviews zijn opgenomen voor latere uitwerking.

6.4 VERWERKING INTERVIEW DATA

Van alle interviews is een gestructureerde samenvatting gemaakt aan de hand van de twee vooraf opgestelde thema's, namelijk waarden (uitgesplitst in relevante waarden en bewijslast nodig voor overtuiging) en implementatie (knelpunten). Per casus zijn van op elk onderwerp de relevante uitspraken van elke geïnterviewde geëxtraheerd in een spreadsheet, en daar gegroepeerd per thema. Op basis daarvan zijn de uitspraken van de verschillende geïnterviewden op dezelfde thema's rondom waarden en implementatie met elkaar vergeleken. De uitspraken en consensus en verschil van mening zijn geëvalueerd en besproken binnen het onderzoeksteam. Op basis van de interpretatie van het onderzoeksteam zijn de bevindingen beschreven zoals ze zijn weergegeven in de resultaten hoofdstukken (7 t/m 10). Daarnaast zijn de gestructureerde samenvattingen gebruikt om relevante informatie te verzamelen over de achtergrond en het huidige gebruik van de casus testen, alsmede relevante informatie over de verhoudingen en interacties tussen stakeholdergroepen.

6.4.1 ONTWIKKELING VAN WAARDE RAAMWERK

Op basis van de interviews is een raamwerk ontwikkeld om te beoordelen in hoeverre de geïnterviewde stakeholders overtuigd zijn van de meerwaarde van de test waarover zij zijn geïnterviewd. Uit de interviews bleek dat dat voorspellende testen op verschillende vlakken

meerwaarde kunnen bieden, maar voornamelijk op het gebied van gezondheidsuitkomsten, doelmatigheid, de 'waarde van weten' en als bron van data voor wetenschappelijk onderzoek. Voor de waarde gezondheidsuitkomsten bleken stakeholders verschillende niveaus van impact kijken naar verschillende niveaus van impact. Dit is een belangrijke constatering, omdat het betekent dat verschillende stakeholders het over verschillende zaken kunnen hebben wanneer zij spreken over gezondheidsuitkomsten.

In het raamwerk zijn de waarden en niveaus van impact geoperationaliseerd in claims tot die waarde. Het raamwerk werd vervolgens gebruikt om per geïnterviewde te bepalen 1) welke waarden zij relevant vinden voor de test in kwestie, 2) op welk niveau van impact zij deze waarde beoordelen en 3) van welke claims zij op dit moment overtuigd zijn. In Tabel 3 worden de waarden, niveaus van impact en claims tot die waarden toegelicht.

Waarde	Niveau van impact	Waardeclaim
Gezondheidswinst	<i>Biologische plausibiliteit</i>	Op basis van kennis van biologische mechanismen is het duidelijk dat een wijziging in het klinische proces leidt tot betere gezondheidsuitkomsten.
	<i>Impact op klinische besluitvorming</i>	De uitkomst van de test zal leiden tot betere klinische besluitvorming.
	<i>Intermediaire gezondheidsuitkomsten</i>	Klinische besluiten gebaseerd op de test uitslag resulteren in een verbetering in intermediaire gezondheidsuitkomsten (response, progressievrije overleving, etc.)
	<i>Lengte van leven</i>	Klinische besluiten gebaseerd op de test uitslag resulteren in een verbetering in overleving.
	<i>Kwaliteit van leven</i>	Klinische besluiten gebaseerd op de test uitslag resulteren in een verbetering in kwaliteit van leven.
Doelmatigheid	<i>Doelmatigheid</i>	De techniek leidt tot lagere kosten, of de behaalde gezondheidswinst weegt op tegen de eventuele meerkosten.
Waarde van weten	<i>Waarde van weten</i>	Het weten van de testuitslag heeft waarde naast de verbeterde gezondheidsuitkomsten door het kiezen van een gepaste behandeling.
Wetenschappelijke waarde	<i>Wetenschappelijke waarde</i>	De testresultaten (van een grote groep patiënten) zijn waardevol voor wetenschappelijk onderzoek.

Tabel 3: Waarden van voorspellende testen, niveau van impact en waarde claims

Een stakeholder die nog niet overtuigd is van de waardeclaims behorend bij de niveaus van impact waarop hij een waarde beoordeeld is impliciet een 'non-believer'. Een stakeholder die overtuigd is van alle waardeclaims behorend bij de niveaus van impact waarop hij een waarde beoordeeld is een 'believer'.

De gestructureerde interviewsamenvattingen en de spreadsheet met de geëxtraheerde interview data vormden de basis voor het invullen van het raamwerk. Niet elke waarde en waardeclaim is in elk interview expliciet aan bod gekomen. Bij het invullen van het raamwerk is er een interpretatieslag gemaakt door de interviewers. Hierbij is de interpretatie van de onderzoekers die bij het interview met een bepaalde expert aanwezig waren leidend geweest om uitspraken van een expert die gebruikt zijn voor het invullen van het raamwerk in de context van het gehele interview te interpreteren.

Het raamwerk beoogt de bevindingen van de individuele casussen op een consistente manier te analyseren, wat een vergelijking van de casussen onderling mogelijk maakt. Daarnaast biedt dit

raamwerk de mogelijkheid om te duiden welke verschillen tussen de casussen waarschijnlijk ten grondslag liggen aan het verschil in mate van implementatie.

7 RESULTATEN CASUS WHOLE GENOME SEQUENCING OP TUMORWEEFSEL

7.1 ACHTERGROND

7.1.1 DOEL WHOLE GENOME SEQUENCING OP TUMORWEEFSEL

Waar het diagnosticeren en classificeren van verschillende kankers in het verleden voornamelijk op basis van morfologische en histologische kenmerken gebeurde, wordt er de laatste jaren ook gebruik gemaakt van technieken om kankers op moleculair niveau te classificeren. Zo kunnen er genetische testen worden uitgevoerd om de DNA mutaties in tumorweefsel te analyseren. Aangezien er veel variatie bestaat tussen kankers met dezelfde morfologische classificatie wat betreft progressie en respons op behandeling, kan een aanvullende classificatie op basis van genetische mutaties verdere handvatten bieden voor het inzetten van de juiste behandeling.

Met de momenteel meeste gangbare genetische testen wordt er gekeken naar een aantal specifieke genen (panel testen) of naar het exoom (deel van het DNA wat codeert voor eiwitten). Bij het gebruik van WGS, echter, wordt het volledige genoom afgelezen. Door DNA uit tumorcellen te vergelijken met kiembaan-DNA, kunnen alle opgetreden tumormutaties in beeld gebracht worden. Een WGS-test is gegeven de huidige stand van de techniek de meest uitgebreide DNA-test en kan bijdragen aan een gepastere behandelkeuze, gericht op de geïdentificeerde mutaties. Voorsnog wordt WGS voornamelijk gebruikt voor onderzoeksdoeleinden, bijvoorbeeld om mogelijke moleculaire aangrijpingspunten voor toekomstige behandelingen te identificeren.

7.1.2 DOELPOPULATIE

WGS kan in principe op ieder tumorweefsel worden toegepast, hoewel verder onderzoek zal moeten aantonen bij welke kankertypen WGS het meest waardevol is. De Hartwig Medical Foundation, die WGS toepast op uitgezaaide tumoren, houdt een databank bij die representatief is voor de incidentie van de verschillende solide tumortypes in Nederland. Internationale databanken als het International Cancer Genome Consortium (ICGC) en The Cancer Genome Atlas (TCGA) bevatten genoomdata van tientallen kankertypen, waaronder bloedkankers.

7.1.3 GEBRUIK IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

De klinische waarde van het moleculair profileren van tumoren hangt voor een belangrijk deel af van kennis over de klinische significantie van de gevonden genetische mutaties. Genetische varianten worden geclassificeerd volgens een systeem met vijf niveaus van significantie:

- 1) niet pathogeen
- 2) waarschijnlijk niet pathogeen
- 3) onbekend: *variant of unknown significance (VUS)*
- 4) waarschijnlijk pathogeen
- 5) pathogeen

Het genetisch onderzoek is nog niet zo ver gevorderd dat van alle mogelijke varianten de klinische significantie bekend is, waardoor veel varianten voornamelijk als VUS moeten worden bestempeld. In een recente meta-analyse van studies naar genetische testen ingezet bij vrouwen bij wie borstkanker is geconstateerd en die in een hoge risicogroep vallen werd bijvoorbeeld gevonden dat er per gen een kans van 91% is een VUS te vinden. [9] Per patiënt was de kans een VUS te vinden 23%.

De toepassing van WGS op tumorweefsel is voornamelijk geen standaard procedure in de klinische praktijk. Er zijn echter een aantal grootschalige studies gaande in Nederland, waaronder CPCT-02 (Center for Personalized Cancer Treatment) en DRUP (Drug Rediscovery Protocol). CPCT-02 richt zich op patiënten met gemetastaseerde kanker die een standaardbehandeling krijgen. Hoewel er WGS op het tumorweefsel wordt toegepast, worden de bevindingen (in combinatie met klinische data en behandeluitkomsten) enkel gebruikt voor onderzoek. Patiënten voor wie geen standaardbehandeling meer beschikbaar is komen in aanmerking voor de DRUP studie. Voor deze patiënten worden off-label behandelingen gegeven, op basis van de kankercelkenmerken die uit de WGS analyse naar voren komen. In de DRUP studie reageerde één op de drie patiënten die behandeld werd met off-label medicatie (i.e. deze patiënten hadden complete remissie, partiële response waarbij de tumor met meer dan 50% afnam, of stabiele ziekte voor ten minste 16 weken). [10]

Tientallen ziekenhuizen zijn aangesloten bij de CPCT-02 en DRUP studies. Behandelend artsen kunnen WGS analyse aanvragen, waarna er bloed wordt afgenomen en een tumorbiopsie. Het afgenomen materiaal wordt naar de Hartwig Medical Foundation gestuurd, waar de WGS analyse plaatsvindt. Uit het bloed wordt kiembaan-DNA geïsoleerd, wat vervolgens vergeleken kan worden met het DNA uit het tumorweefsel om de somatische mutaties te identificeren. De Hartwig Medical Foundation stuurt de resultaten middels een patiëntrapport inclusief duiding en behandeladvies terug naar de behandelend arts. Op basis van de uitkomsten van de WGS-test presenteren zij mogelijke behandelopties, waarbij zij onderscheid maken tussen passende 'approved' therapieën en, indien die er niet zijn, potentiële off-label medicatie en medicijnen die nog onderzocht worden in klinische trials. Sinds de oprichting van de Hartwig Medical Foundation in 2015 is deze procedure voor ruim 4.000 Nederlandse kankerpatiënten uitgevoerd; een klein deel van de ruim 116.000 jaarlijkse nieuwe kankergevallen.

7.1.4 HUIDIGE DIAGNOSTIEK (COMPARATOR)

Genetische panel testen zijn een relevant alternatief voor WGS. Omdat bij genetische panel testen naar slechts een beperkt aantal genen wordt gekeken, kan er een hoge sequentie-dekking bereikt worden (dit betekent dat de verschillende stukjes DNA vaker kunnen worden afgelezen, wat tot een grotere zekerheid rondom de bevindingen leidt). Ook kunnen panel testen relatief goedkoop en snel worden uitgevoerd. Nadelen van het toepassen van panel testen is dat de bevindingen beperkt zijn tot de specifieke genetische mutaties waar men naar op zoek was en dat bij een complexe combinatie van genetische mutaties een incompleet beeld kan ontstaan. Hierdoor kan het voorkomen dat meerdere testen achter elkaar uitgevoerd moeten worden of dat bepaalde tumoreigenschappen gemist worden. Exoomsequencing kan een redelijk uitgebreid overzicht geven van de opgetreden genetische mutaties. WGS geeft een nog completer beeld, omdat ook de niet-eiwit coderende basenparen afgelezen worden. Tevens biedt WGS een uniformere sequentie-dekking (wat betekent dat de verschillende stukjes DNA ongeveer even vaak worden afgelezen). Ten slotte geeft WGS vergeleken met exoomsequencing de mogelijkheid om langere DNA-fragmenten in één keer te lezen.

WGS is echter relatief kostbaar, heeft doorgaans een langere turn-around time en genereert een enorme hoeveelheid aan data, waarvan van een groot deel de klinische relevantie vooralsnog onbekend is. [11]

Onderzoek dat de meerwaarde van het toepassen van WGS op tumorweefsel moet tonen is gaande in Nederland. Zo is er de TANGO studie (Technology Assessment of Next Generation sequencing in personalized Oncology), onderdeel van CPCT-02, waarin de waarde van WGS ten opzichte van de huidige diagnostiek bekeken wordt specifiek voor patiënten met een vergevorderd stadium niet-kleincellige longkanker en patiënten met een vergevorderd stadium melanoom. Ook is er de WIDE studie (WGS Implementatie in de standaard Diagnostiek voor Elke kankerpatiënt), die als doel heeft inzicht te verkrijgen in de haalbaarheid, kwaliteit, kosten en toegevoegde waarde van WGS (onder andere in termen van additionele actionable findings en de impact van WGS op behandelkeuzes) versus de huidige diagnostiek in 1200 patiënten.

7.1.5 KOSTEN EN VERGOEDING

De huidige prijs van het uitvoeren van WGS analyse voor één patiënt ligt volgens de Hartwig Medical Foundation rond de €4.000 euro. Dit wordt vooralsnog niet door de verzekeraars vergoed. WGS wordt momenteel voornamelijk uitgevoerd met onderzoeksgeld of uit winstgelden van ziekenhuizen.

7.2 WAARDEN

CONSENSUS OVER DE BELANGRIJKSTE WAARDE

Onder de geïnterviewde stakeholders bestaat consensus over de waarden die zij relevant vinden ten aanzien van WGS op tumorweefsel. Zij geven aan dat het moet leiden tot betere gezondheidsuitkomsten in termen van kwaliteit van leven en lengte van leven. Men voorziet dat dit bereikt wordt doordat behandelingen gericht worden gegeven aan de patiënten die waarschijnlijk baat hebben bij deze behandelingen. Onder gericht behandelen worden twee belangrijke aspecten verstaan: enerzijds het niet meer (of minder vaak) behandelen van patiënten die geen tot weinig effecten van de behandeling ondervinden maar wel de bijwerkingen. Een voorbeeld is de KRAS mutatie in patiënten met darmkanker; bij deze patiënten zijn EGFR-remmers niet effectief. Dit resulteert in minder overbehandeling en daarmee een kostenbesparing en het wegnemen van onnodige blootstelling aan bijwerkingen. Het andere aspect van gericht behandelen omvat het vaker behandelen van patiënten met voor hen potentieel effectieve middelen die geïndiceerd zijn voor andere tumor typen.

Voor een enkele geïnterviewde is het inzicht geven in behandelopties als gevolg van de uitkomsten van de WGS-test een waarde op zich.

Naast de beoogde gezondheidswinst, geeft een aantal geïnterviewden aan dat zij verwachten dat gericht behandelen zal leiden tot lagere kosten doordat er minder behandelingen worden gegeven en doordat er minder kosten gemaakt worden voor het behandelen van bijwerkingen.

MERENDEEL VAN DE WAARDE WORDT PAS GEREALISEERD IN DE TOEKOMST

De geïnterviewde stakeholders maken allen een duidelijk onderscheid tussen de waarde van WGS voor de patiënt van *nu* en de waarde die het huidige gebruik van WGS voor de patiënt *in de toekomst*

moet brengen. Er is consensus dat het gebruik van WGS waardevol is voor wetenschappelijk onderzoek en dat dit *in de toekomst* zal leiden tot betere, gerichtere behandelingen.

MENINGEN OVER DE WAARDE VOOR DE PATIËNT OP DIT MOMENT LOPEN UITEEN.

Het merendeel van de geïnterviewden geeft aan dat er op dit moment geen tot zeer beperkte meerwaarde is van het gebruik van WGS ten opzichte van andere bestaande test-technieken. Als beperkte meerwaarde wordt vaak verwezen naar het gebruik van WGS in studieverband, zoals de DRUP studie. Dit biedt een extra behandeloptie voor patiënten voor wie er geen ‘reguliere’ behandeloptie is. Voor een aantal patiënten binnen een dergelijke studie zal de deelname aan die studie leiden tot betere gezondheidswinsten. Hoe groot deze gezondheidswinst is, is echter onduidelijk, omdat de DRUP studie geen controlegroep heeft. Bovendien kan deze gezondheidswinst niet volledig toegeschreven worden aan het gebruik van WGS, omdat een panel test in combinatie met een bepaling van *microsatellite instability* middels PCR ook in staat zou zijn de benodigde informatie te leveren voor een groot deel van de behandelopties in de DRUP studie. Eén geïnterviewde merkte echter op dat op dit moment niet alle relevante biomarkers systematisch worden getest in alle ziekenhuizen (voornamelijk vanwege de hoge complexiteit om steeds nieuwe testen te moeten invoeren, hetgeen veel tijd kost). Geïnterviewden menen bovendien dat met WGS de zogenoemde *innovation gap* verminderd kan worden door snelle integratie van nieuwe biomarkers in het moleculair rapport.

Ten slotte geven twee geïnterviewden aan dat het gebruik van WGS bij huidige patiënten al waarde heeft doordat WGS de mogelijkheid biedt om alle soorten mutaties te identificeren.

WGS KAN KOSTENEFFICIËNTER WORDEN DAN HUIDIGE TESTEN

De meeste geïnterviewden verwachten dat in de komende jaren het aantal *targeted therapies* en de bijbehorende genetische biomarkers sterk gaat groeien. Het is in dat geval te verwachten dat het aantal genen dat onderzocht moet worden om een behandelplan te kunnen opstellen toeneemt. Bij het gebruik van WGS is de prijs niet afhankelijk van het aantal onderzochte genen. Dit is wel het geval bij de nu gebruikte genetische testen (panel testen kosten in de regel meer naargelang er meer genen onderzocht worden). Men verwacht dat er een punt komt waarbij het gebruik van WGS evenveel kost als het gebruik van andere genetische testmethoden. Wanneer dit zal gebeuren hangt af van de prijsontwikkeling van WGS, en het tempo van introductie van nieuwe *targeted therapies* in de klinische praktijk (waardoor panels groter en dus duurder worden).

ANDERE WAARDEN SPELEN BIJ WGS OP TUMORWEEFSEL GEEN NOEMENSWAARDIGE ROL

Andere waarden, zoals bijvoorbeeld de waarde van weten, zijn volgens de geïnterviewden niet relevant in de context van WGS op tumorweefsel. Op het moment dat een patiënt moet kiezen voor het al dan niet ondergaan van een behandeling moet hij/zij daarbij een moeilijke afweging maken tussen de baten van een behandeling (overleving, kankervrije overleving, kwaliteit van leven) en de lasten (bijwerkingen). Volgens de geïnterviewden staat in die fase van het klinisch traject deze keuze en afweging dusdanig centraal in de leefwereld van de patiënt dat kennis over welke genetische variatie ten grondslag ligt aan de kanker patiënt geen aanvullende waarde heeft buiten het bepalen van de tumorbehandeling op dat moment.

7.3 EVIDENCE

BENODIGDE EVIDENCE HANGT AF VAN PLAATS VAN INZET IN BEHANDELTRAJECT

De kosten, risico's voor de patiënt en gezondheidseffecten van WGS hangen af van de plek in het behandeltraject waar het ingezet wordt. Stakeholders zullen daarom naar gelang de toepassing andere eisen stellen aan de evidence voor de meerwaarde van WGS om te bepalen of zij voorstander zijn van het gebruik. In het geval dat WGS ingezet wordt voor de keuze van een laatste behandeloptie (zoals in de DRUP studie) is er sprake van een relatief kleine behandelpopulatie. Ook is er een beperkt risico voor de patiënt, omdat deze geen opties voor een standaardbehandeling heeft en een beperkte levensduur. In deze setting wordt bewijs uit niet-gerandomiseerde en niet-gecontroleerde studies eerder als voldoende overtuigend beschouwd. Een voorbeeld hiervan is de recente afspraak tussen het Zorginstituut, zorgverzekeraars, medisch specialisten en een farmaceut; zij spraken voor één medicijn dat in een deel van de patiënten effectief bleek een nieuwe vergoedingssystematiek af waarbij de farmaceut 16 weken lang de behandeling betaalt. Als de patiënt respondeert op de behandeling wordt hierna doorbehandeld met een vergoeding uit de basisverzekering.

Wanneer WGS ingezet zou gaan worden in een veel vroeger stadium van de behandeling waar er wel standaardbehandelingen zijn die een grote gezondheidswinst kennen (of zelfs curatief zijn) is een sterker bewijs volgens enkele geïnterviewden gewenst (bijvoorbeeld van RCT-niveau⁴). In die toepassing is er namelijk een groter risico dat een verandering in behandelstrategie kan resulteren in slechtere gezondheidssuitkomsten en is de doelpopulatie en daarmee de budget-impact groter.

RCT-NIVEAU BEWIJS GEWENST MAAR COMPLEXITEIT ONDERKEND

Twee geïnterviewden geven aan dat zij behoefte hebben aan wetenschappelijk bewijs van RCT-niveau dat laat zien dat het gebruik van WGS leidt tot gezondheidswinst (langer leven, betere kwaliteit van leven) ten opzichte van de huidige diagnostiek. Het merendeel van de geïnterviewden onderkent dat het doen van dergelijke studies praktisch gezien onhaalbaar of niet wenselijk is. Een reden daarvoor is de tijd die het vergt om dergelijke studies op te zetten en te voltooien. Sommige geïnterviewden achten dit niet wenselijk, omdat het hierdoor langer duurt tot de techniek beschikbaar komt voor patiënten. Men verwacht bovendien dat tegen de tijd dat de eindresultaten van dergelijke studies bekend worden gemaakt de klinische praktijk al dusdanig veranderd is dat de resultaten niet meer relevant zijn. Ook zou het aantal studies dat nodig is om de vele verschillende combinaties van genetische varianten en -therapieën te evalueren te groot zijn. Om deze redenen verwachtten de geïnterviewden niet dat er veel RCTs zullen worden uitgevoerd. Daar komt bij dat de financiering van trials een barrière is; voor farmaceuten is het financieel gezien niet interessant dergelijke studies te bekostigen, omdat de resultaten hoogstwaarschijnlijk leiden tot een verminderd gebruik van geneesmiddelen.

Andere studieontwerpen, al dan niet in de klinische praktijk (mogelijk ongecontroleerd), zullen uitkomst moeten bieden. De geïnterviewden geven aan te verwachten dat er nieuwe studiemethoden of analysemethoden ontwikkeld worden of al ontwikkeld zijn om een hoger niveau evidence te verkrijgen uit niet-gerandomiseerde studies. Het is echter voor veel geïnterviewden lastig aan te

⁴ Met RCT-niveau bewijs bedoelen we de resultaten van een prospectieve gerandomiseerde studie met controle arm.

geven welk soort evidence, of de uitkomsten van welke vorm van onderzoek, zij als overtuigend beschouwen.

7.4 KNELPUNTEN

KOSTEN OP DIT MOMENT BELANGRIJKSTE REDEN OM WGS NIET TE GEBRUIKEN VOOR GEÏNTERVIEWDEN DIE OVERTUIGD ZIJN VAN WAARDE

De geïnterviewde artsen en onderzoekers geven aan dat kosten de belangrijkste reden zijn om op dit moment WGS niet te gebruiken. Ook andere stakeholders erkennen dat de kosten van WGS op dit moment nog een belemmering vormen voor grootschalig gebruik. De meeste geïnterviewden verwachten dat de kosten van WGS in de komende jaren gaan dalen en dat deze een niveau gaan bereiken waarop ze geen barrière vormen voor brede inzet. Een geïnterviewde expert gaf echter aan dat de prijs van NGS de laatste jaren licht gestegen is, ten gevolge van weinig concurrentie op de sequencing markt. Deze expert denkt daarom dat de prijs de komende jaren nog altijd een barrière blijft.

GEBREK AAN KENNIS OVER GENETICA REMT ACCEPTATIE

Geïnterviewde stakeholders met veel kennis over genetica (onderzoekers) geven aan dat het gebrek aan kennis over genetica bij artsen (inclusief de artsen die deelnemen aan richtlijncommissies) het gebruik van WGS tegenhoudt. Artsen zouden terughoudend zijn met het aanvragen van genetische testen, enerzijds omdat ze niet weten wat de mogelijkheden zijn, anderzijds omdat ze niet goed overweg kunnen met de uitslag van een genetische test. Arts-onderzoekers geven aan dat meer nascholing voor artsen noodzakelijk is om dit kennisgebrek te adresseren.

VERDERE STANDAARDISATIE IS NODIG

Een aantal geïnterviewden benoemt dat er nog onvoldoende sturing en standaardisatie is in het WGS veld. Eén expert noemt het huidige gebrek aan een autoriteit en/of standaardprocedure voor het classificeren van genetische varianten in de vijf significantieniveaus (1-5). Ook zegt deze expert dat er geen standaardisatie is omtrent de genetische informatie die wordt doorgegeven naar de behandelend arts en/of patiënt. Verder stelt één van de experts dat de *tumor boards* die in academische ziekenhuizen zijn ingesteld voor multidisciplinair genetisch tumor-overleg vrij *ad hoc* zijn opgezet, met onvoldoende doordachte procedures.

TOEPASSING IN KLINIEK NOODZAKELIJK GEACHT VOOR DOORONTWIKKELING

Een aantal geïnterviewden is voorstander van het gebruik van WGS in de kliniek, ondanks dat zij aangeven dat WGS op dit moment nog geen meerwaarde biedt ten opzichte van de huidige technieken. Zij geven aan dat ze toepassing in de kliniek noodzakelijk achten om genoeg data te kunnen verzamelen voor onderzoek, waarvan de bevindingen toekomstige patiënten kunnen helpen.

FINANCIERING VAN ONDERZOEK IS EEN KNELPUNT

Als WGS in de kliniek ingezet gaat worden om data te kunnen genereren voor onderzoek rijst de vraag hoe dit gefinancierd moet worden. Zorgverzekeraars geven aan dat zij vanuit hun inkomsten uit de premies voor de basisverzekering geen onderzoek mogen financieren. Het is voor zorgverzekeraars dus niet mogelijk de hogere kosten voor het gebruik van WGS in de kliniek te dekken, zolang niet is vastgesteld dat dat leidt tot betere gezondheidsuitkomsten voor de huidige patiënten. Enkele artsen en onderzoekers geven aan dat zij vinden dat verzekeraars publiek geld beheren en dat zij dit ook

zouden moeten inzetten om de patiënten in de toekomst betere zorg te geven. Academische ziekenhuizen zouden het gebruik van WGS kunnen bekostigen uit hun onderzoeksbudgetten, maar doen dit op dit moment niet op grote schaal. De financiering is dan ook een zeer belangrijke barrière voor het gebruik van WGS in de kliniek.

INCIDENTAL FINDINGS WORDEN NIET ALS PROBLEEM GEZIEN

Incidental findings zijn bevindingen die niet verband houden met de behandelbeslissing waarvoor de genetische test is aangevraagd. Dit gaat meestal om bekende genetische afwijkingen die in de kiembaan worden gevonden. Omdat bij WGS op tumorweefsel het genoom van de tumor wordt vergeleken met het kiembaangenoom worden afwijkingen in de kiembaan niet aangemerkt als mutatie. Het is wel mogelijk om het kiembaangenoom te onderzoeken op bekende varianten. Dit zal in overleg met de patiënt moeten plaatsvinden. De geïnterviewde stakeholders geven aan dat zij dit niet als een barrière voor het gebruik van WGS zien.

7.5 STAKEHOLDERS

ARTSEN CENTRALE STAKEHOLDERGROEP

Binnen de casus WGS op tumorweefsel staan de **artsen** en **arts-onderzoekers** als stakeholdergroepen centraal. Artsen, met name die in academische ziekenhuizen, bepalen in sterke mate de richting en de snelheid van de innovatie van de patiëntenzorg. Arts-onderzoekers beschikken in veel gevallen over een grotere hoeveelheid kennis van nieuwe technologieën dan andere artsen. Deze arts-onderzoekers behoren bij de groep klinici die als eerste WGS zijn gaan toepassen in de kliniek. De **beroepsvereniging** (Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, NVMO) speelt een belangrijke rol in het vormen van consensus en het communiceren met de beroepsgroep. Daarnaast geven zorgverzekeraars aan de richtlijnen van verschillende beroepsgroepen te volgen om te bepalen of bepaalde zorg voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

FINANCIERENDE PARTIJEN RELEVANT VOOR CASUS

Omdat de financiering van het gebruik van WGS in de kliniek wordt ervaren als een barrière (zie sectie 7.4) spelen de financierende partijen een relevante rol in deze casus. In grote lijnen zijn er drie stakeholders die de toepassing van WGS kunnen financieren: **zorgverzekeraars**, **academische ziekenhuizen** en overige **partijen die onderzoek financieren**. Zorgverzekeraars zijn beperkt in hun mogelijkheid om te financieren omdat zij onderzoek niet kunnen financieren uit premiegelden ten behoeve van de basisverzekering. De meeste verzekeraars hebben aparte budgetten of organisaties om onderzoek en ontwikkeling te ondersteunen. Academische ziekenhuizen zouden het gebruik van WGS kunnen financieren uit hun onderzoeksbudget. Een van de geïnterviewde **ziekenhuisbestuurders** gaf aan dat de ontwikkeling van de geneeskunde een belangrijke taak van een universitair ziekenhuis is. Als laatste zijn onderzoeksgelden (NWO, ZonMw, Horizon 2020, gezondheidsfondsen, private investeerders etc.) een mogelijke bron van financiering.

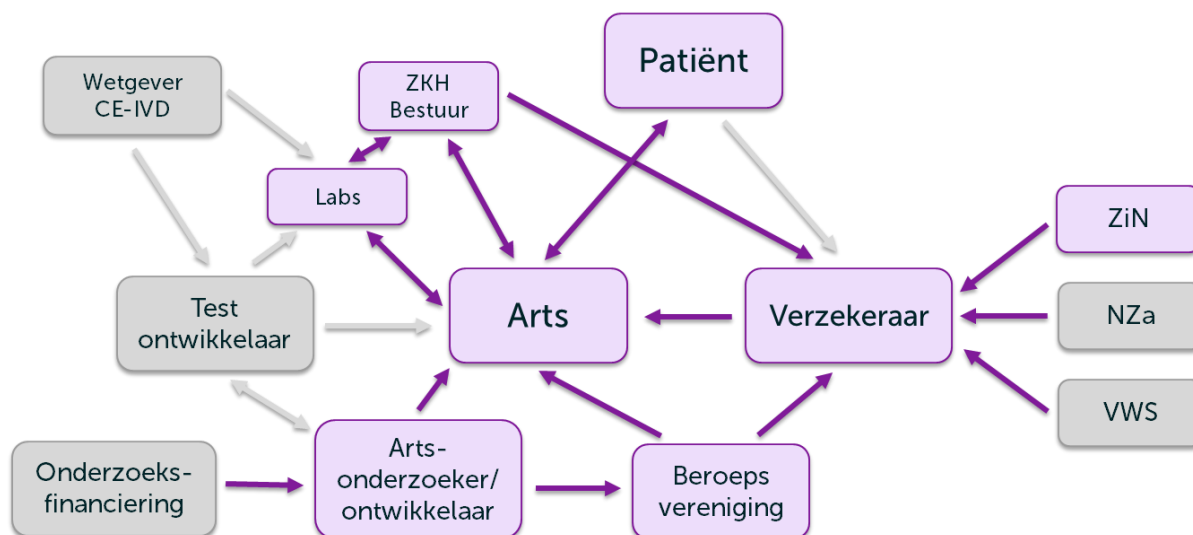
ONDERZOEKERS

Omdat WGS data uit de klinische praktijk een belangrijke bron is voor verder onderzoek naar genen en varianten die ten grondslag liggen aan kanker zal het gebruik van WGS in de klinische praktijk hoe dan ook een onderzoekscomponent met zich meebrengen. Om de data die met WGS in de kliniek gegenereerd wordt optimaal te kunnen gebruiken voor onderzoek zal er in Nederland op nationaal

niveau samengewerkt moeten worden tussen **wetenschappelijk onderzoekers**. Dit vraagt onder andere een standaardisatie van data en dataopslag of een centrale landelijke data opslag en verregaande samenwerking tussen onderzoeksgroepen. Daarvoor kan het een probleem vormen dat er voor onderzoekers veel prikkels zijn om met elkaar te concurreren, bijvoorbeeld voor onderzoeksgelden en publicaties. Een deel van de oplossing ligt mogelijk in het verplicht stellen van het beschikbaar maken van onderzoeksgegevens (door wetenschappelijke tijdschriften en subsidieverstrekkers).

PATIËNTVERTEGENWOORDIGING

Geïnterviewde **patiëntvertegenwoordigers** op het gebied van oncologie geven aan het gevoel te hebben weinig invloed te kunnen uitoefenen op regelgeving. Wel kunnen ze door patiënten te informeren zekere druk uitoefenen, bijvoorbeeld doordat patiënten bepaalde testen vaker aanvragen bij de arts en daarmee het bewustzijn vergroten of doordat patiënten overstappen naar verzekeraars die bepaalde testen aanbieden in aanvullende verzekeringen. Ook kunnen patiëntvertegenwoordigers betrokken worden bij de ontwikkeling van richtlijnen, hoewel dit in de praktijk alleen is voorbehouden aan de grotere verenigingen die beschikken over vrijwilligers met expertise.



Figuur 3: Stakeholderkaart voor de casus WGS op tumorweefsel (paarse velden geven stakeholders aan die geïnterviewd zijn, paarse pijlen geven relaties aan waarover geïnterviewde stakeholders informatie hebben gegeven)

7.6 CONCLUSIES

7.6.1 HUIDIG STADIUM VAN IMPLEMENTATIE

WGS op tumorweefsel wordt op dit moment alleen binnen studieverband gebruikt bij de behandelbeslissing voor patiënten met gemetastaseerde kanker die geen behandelopties meer hebben. Op basis van de uitkomsten van WGS komt een deel van deze patiënten in aanmerking voor een behandeling met een middel dat voor andere kankersoort(en) is geïndiceerd (off-label medicatie). Daarnaast wordt het in andere studies toegepast om data te verzamelen bij patiënten die in een eerder stadium van de ziekte zijn (e.g. TANGO studie [onderdeel van CPCT-02]). Binnen deze studies wordt de behandelbeslissing niet gebaseerd op WGS. De kosten van WGS worden gefinancierd uit onderzoeksgeld.

7.6.2 BELANGRIJKSTE KNELPUNTEN

Een voorwaarde voor acceptatie van WGS is dat gezondheidsuitkomsten verbeteren, een enkeling vindt de bijdrage van WGS aan de wetenschap voldoende voor acceptatie

Het verbeteren van gezondheidsuitkomsten is voor de meeste geïnterviewden de belangrijkste waarde van WGS. Bewijs dat aantoonde dat WGS gezondheidsuitkomsten verbetert is daarom noodzakelijk. Er worden door de geïnterviewden echter verschillende uitkomstmaten gehanteerd om een oordeel te vellen over de invloed van WGS op gezondheidsuitkomsten. De meeste geïnterviewden achten het bewijzen van een verbetering van finale uitkomsten, in dit geval kwaliteit van leven of lengte van leven, noodzakelijk. Naast bewijs ten aanzien van finale uitkomsten, vinden de meeste geïnterviewden het belangrijk dat de impact van WGS op klinische besluitvorming is aangetoond. Dat bewijs alleen volstaat voor de meeste geïnterviewden echter niet. Slechts voor een enkeling is het aantonen van de impact van WGS op klinische besluitvorming (zonder bewijs ten aanzien van de effecten op finale uitkomsten) voldoende om de test te accepteren.

Naast het verbeteren van gezondheidsuitkomsten heeft WGS volgens het merendeel van de geïnterviewden een andere belangrijke waarde, namelijk als bron van data voor wetenschappelijk onderzoek. De waarde van dit wetenschappelijke onderzoek zit in de verwachting dat dit onderzoek zal resulteren in betere gezondheidsuitkomsten in de toekomst. Voor een enkele geïnterviewde is deze waarde op zichzelf belangrijk genoeg op de implementatie van WGS in de klinische praktijk te accepteren zonder dat dat leidt tot betere gezondheidsuitkomsten.

Er is geen consensus ten aanzien van het verbeteren van gezondheidsuitkomsten door WGS; er wordt daarom verschillend gedacht over implementatie.

Veruit het merendeel van de geïnterviewden beoordeeld de waarde van WGS voor gezondheidsuitkomsten op finale uitkomsten. Het huidige beschikbare bewijs is voor de meeste van deze stakeholders niet voldoende om overtuigd te raken van de meerwaarde van WGS. Alleen bij patiënten voor wie geen standaardbehandeling beschikbaar is bestaat er op dit moment beperkt bewijs (i.e. bewijs met betrekking tot intermediaire uitkomsten in plaats van finale uitkomsten, verzameld in een ongecontroleerde setting) ten aanzien van de meerwaarde van WGS.

Enkele geïnterviewden zijn wél overtuigd van de meerwaarde van WGS. Een enkeling gelooft in de biologische plausibiliteit van WGS en is overtuigd dat WGS van invloed is op klinische besluitvorming, wat voor deze geïnterviewde volstaat om het gebruik van WGS in de praktijk te accepteren. Anderen zijn van mening dat het een gemiste kans is om WGS niet breed toe te passen, gezien de bron van data voor wetenschappelijk onderzoek wat in de toekomst zal leiden tot betere, gerichtere behandelingen. Ook deze geïnterviewden zijn voorstander van implementatie van WGS.

Er is verschil van inzicht ten aanzien van het belang van kosteneffectiviteit

Sommige geïnterviewden vinden naast gezondheidsuitkomsten doelmatigheid belangrijk in het kader van WGS. Zij verschillen echter van inzicht of doelmatigheid aangetoond moet zijn alvorens WGS te accepteren. Diegenen die doelmatigheid wel noodzakelijk achten, zijn op dit moment echter *niet* overtuigd dat WGS kosteneffectief is. Dat geldt voor de toepassing bij patiënten voor wie geen

standaardbehandeling is, maar ook voor het gebruik van WGS voor behandelkeuzen eerder in het behandeltraject.

Ook praktische belemmeringen staan brede implementatie van WGS in de weg

Naast het verbeteren van de gezondheidsuitkomsten van patiënten, zien veel geïnterviewden het gebruik van WGS in de klinische praktijk als een bron van data voor wetenschappelijk onderzoek. Hierbij is de financiering van WGS een knelpunt. Zolang het verzamelen van wetenschappelijke data het belangrijkste resultaat van het gebruik van WGS is en er geen bewezen meerwaarde is voor de gezondheid, is het volgens de huidige wettelijke kaders niet mogelijk om WGS te vergoeden uit de basisverzekering.

7.6.3 OPLOSSINGEN

Verschillende geïnterviewden geven aan dat zij verwachten dat WGS als eerste in de klinische praktijk gebruikt gaat worden in een toepassing (patiëntenpopulatie en behandelkeuze) waar het de meeste meerwaarde kan bieden boven andere diagnostische methoden. Er is tot op heden nog te weinig bewijs aan de hand waarvan bepaald kan worden welke toepassing dit is. Verder onderzoek naar de meerwaarde van WGS in verschillende toepassingen is dan ook nodig voordat WGS in de klinische praktijk toegepast kan worden. Welke onderzoeksopzet nodig is om overtuigend bewijs te leveren hangt af van de toepassing. Bij een toepassing waar op dit moment nog geen (effectieve) standaardbehandeling beschikbaar is zal minder sterk bewijs geaccepteerd worden (bijvoorbeeld respons als uitkomst in een ongecontroleerde studie). In andere gevallen zal bewijs uit een gerandomiseerde en gecontroleerde studie nodig zijn om alle stakeholders te overtuigen. Op het moment dat er duidelijk bewijs is van betere gezondheidsuitkomsten en doelmatigheid in een bepaalde toepassing zal ook de financiering vanuit de basisverzekering mogelijk worden. Er worden op dit moment veel onderzoeken gedaan naar en met WGS, een groot deel daarvan is hoofdzakelijk basaal onderzoek naar genen en varianten. Om het knelpunt van het gebrek aan bewijslast te adresseren zou een groter aantal studies zich moeten richten op het identificeren van doelmatige toepassingen.

Hoe relevant het knelpunt omtrent de kosten van WGS is hangt af van het verschil in kosten tussen WGS en de andere beschikbare methoden om genetische bepalingen die deel uitmaken van de standaardzorg te doen. Hierbij spelen twee factoren een rol: de prijs van WGS en de hoeveelheid aan genetische bepalingen (en kosten daarvan) die gedaan worden bij een bepaalde oncologische indicatie. Wanneer er meer gerichte behandelingen komen die aan de stand van wetenschap en praktijk voldoen zullen er meer genetische bepalingen gedaan moeten worden. Het zou zo kunnen zijn dat er een punt komt waarop WGS een efficiëntere en goedkopere methode wordt om alle genetische bepalingen te doen die onderdeel uitmaken van de standaardzorg. Een merendeel van de geïnterviewden verwacht dat dit op enig moment in de toekomst het geval zal zijn.

Alleen de genetische bepalingen die voor een bepaalde patiëntengroep deel uitmaken van de zorg die voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk worden vergoed. Wanneer deze genetische bepalingen worden gedaan met WGS levert dat naast de informatie voor klinische besluitvorming ook nog additionele informatie op die waardevol is voor wetenschappelijk onderzoek. Het verschil in kosten tussen WGS en de genetische bepalingen die door de verzekeraar vergoed worden kan

bijgelegd worden uit onderzoeksgeld, bijvoorbeeld de academische component van een UMC. Op die manier betaalt de zorgverzekeraar voor de waarde van de klinische informatie uit WGS en wordt de wetenschappelijke waarde uit WGS betaald vanuit onderzoeksfinanciering. Op dit moment zou dat betekenen dat het grootste deel van de kosten voor WGS uit onderzoeksgeld gefinancierd moet worden. Na verloop van tijd, wanneer het aantal gerichte behandelingen in de klinische praktijk toeneemt, zal de hoeveelheid genetische bepalingen die onderdeel uitmaakt van de standaardzorg toenemen. Zodoende zal een steeds groter deel van de kosten voor WGS vanuit de zorgverzekering betaald worden. Wij hebben geen knelpunten geïdentificeerd die dergelijke ‘hybride’ financiering in de weg staan.

8 RESULTATEN CASUS FARMACOGENETISCH PROFIEL

8.1 ACHTERGROND

8.1.1 DOEL FARMACOGENETISCH PROFIEL

De Europese registratieautoriteit European Medicines Agency (EMA) definieert farmacogenetica als het vaststellen of bepalen van variaties in het DNA verband houdend met de reactie op geneesmiddelen. In het farmacogenetisch kompas wordt het doel van farmacogenetisch onderzoek als volgt gedefinieerd: “om te komen tot een geneesmiddelentherapie op maat voor de individuele patiënt, waarbij aspecten als dosering, interactie en/of bijwerkingen beter kunnen worden vastgesteld. Ook kan farmacogenetisch onderzoek een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen”. (Farmacotherapeutisch Kompas 2019)

Met farmacogenetisch onderzoek worden DNA-varianten van genen bepaald die de werking en bijwerking van een geneesmiddel kunnen beïnvloeden, door bijvoorbeeld de enzymactiviteit van bepaalde enzymen die een geneesmiddel omzetten te verhogen of te verlagen, de aanmaak van een afwijkende receptor, of de activiteit van een geneesmiddel transporterend eiwit te beïnvloeden. (NHG-Standpunt Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk 2018)

Farmacogenetisch onderzoek kan zich richten op één relevant enzym, maar kan ook een panel van relevante enzymen zijn. Het Erasmus MC geeft een farmacogenetisch *paspoort* uit bij aanvragen van 3 of meer testen vanuit de huisarts, of 4 of meer testen vanuit een ziekenhuis.

In deze rapportage maken we onderscheid tussen farmacogenetisch onderzoek in het kader van een specifieke behandeling en een farmacogenetisch profiel. Farmacogenetisch onderzoek in het kader van een specifieke behandeling kan toegepast worden bij een patiënt met onverwacht veel bijwerkingen of een onverwacht lage effectiviteit van een geneesmiddel, maar kan ook uitgevoerd worden voorafgaand aan de start van een behandeling met een geneesmiddel. Voor de definitie van het farmacogenetisch profiel sluiten we aan bij de definitie van het Erasmus MC ten aanzien van het farmacogenetisch paspoort; het profiel omvat dus meer testen dan strikt noodzakelijk in het kader van een voorliggend klinisch besluit.

8.1.2 DOELPOPULATIE

Het Geneesmiddel Informatie Centrum, in het bijzonder de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)-werkgroep Farmacogenetica, heeft sinds 2005 voor meer dan 90 geneesmiddelen adviezen opgesteld. Dertig van deze geneesmiddelen wordt regelmatig voorgeschreven in de eerste lijn.

Een Amerikaans onderzoek toonde aan dat 97% van de patiënten tenminste één ‘actionable’ genotype heeft. [12]

8.1.3 GEBRUIK IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

Het merendeel van het farmacogenetisch onderzoek wordt aangevraagd door medisch specialisten. Daarnaast kunnen huisartsen farmacogenetisch onderzoek aanvragen. Apothekers hebben in de eerste lijn een adviserende rol richting voorschrijvers en zij spelen een belangrijke rol in de medicatiebewaking. Ook kunnen patiënten verwezen worden naar één van de poliklinieken Farmacogenetica in Leiden of Rotterdam. Zestien gespecialiseerde laboratoria voeren farmacogenetisch onderzoek uit in Nederland. Voor het onderzoek is bloed, speeksel of wangslimvlies nodig.

Belangrijke toepassingsgebieden van farmacogenetisch onderzoek betreft de behandeling met fluorouracil, capecitabine, tegafur (e.g. bij patiënten met carcinomen van het maag-darmkanaal [waaronder gemetastaseerd colorectaal carcinoom] en patiënten met mammacarcinoom) en abacavir (HIV). Aanpassing van de startdosering van fluorouracil, capecitabine, tegafur, of het niet-starten van de behandeling met abacavir voorkomt (zeer ernstige) toxiciteit. Daarnaast wordt bij het voorschrijven van antidepressiva, antipsychotica en bètablokkers steeds vaker genotypering gedaan.

Het NHG-Standpunt Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk (2018) raadt de huisarts aan farmacogenetisch onderzoek te overwegen bij een patiënt met onverwacht veel bijwerkingen of een onverwacht lage effectiviteit van een geneesmiddel. [13] In het Standpunt is een beslisboom opgenomen die aangeeft in welke specifieke situaties een huisarts farmacogenetisch onderzoek kan overwegen. Het standpunt adviseert onder andere eerst andere factoren te overwegen, zoals therapietrouw, comorbiditeit, interacties, voeding en roken. In uitzonderingssituaties heeft de patiënt baat bij farmacogenetisch onderzoek voorafgaand aan de start van een behandeling, aldus het NHG-standpunt. Voor 20 geneesmiddelen is een doseringsadvies in het huisarts-informatiesysteem aanwezig. Een voorbeeld is de behandeling met antidepressiva, antipsychotica en bètablokkers, die meer bijwerkingen kunnen geven bij personen met een inactief CYP2D6. Deze adviezen zijn opgesteld door de werkgroep Farmacogenetica van de Koninklijke Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP). Een richtlijn farmacogenetica in de psychiatrie is in wording. Het farmacogenetisch *profiel* wordt (nog) niet aanbevolen in klinische richtlijnen.

8.1.4 WAARDE

Farmacogenetisch onderzoek kan bijdragen aan een betere behandeling in termen van werking en bijwerking. Een voorbeeld is de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Een studie door Deenen et al. (2016) liet zien dat het DPYD*2A genotype sterk geassocieerd is met fluoropyrimidine-geïnduceerde ernstige tot levensbedreigende toxiciteit. [14] Een

aangepaste dosering bij dragers van het DPYD*2A genotype verbetert de veiligheid van toepassing van deze chemotherapie; de studie door Deenen et al. liet zien dat, door aangepaste dosering, het risico op graad ≥ 3 toxiciteit bij dragers van het DPYD*2A genotype (1,1% van de patiënten waarvoor fluoropyrimidine geïndiceerd was) afnam van 73% (in historische controles) tot 28%. [14] Daarnaast verminderde de fluoropyrimidine-geïnduceerd overlijden van 10% tot 0%. DPYD genotypering wordt aanbevolen voorafgaande aan behandeling met een fluoropyrimidine in de richtlijn colorectaal carcinoom Medische Oncologie 2017. Deze voorzorg wordt eveneens vermeld in het farmacotherapeutisch kompas.

Een ander voorbeeld is de behandeling van patiënten met een HIV-1-infectie. Het farmacotherapeutisch kompas vermeldt ten aanzien van de behandeling met abacavir dat dit middel niet mag worden gebruikt bij HLA-B*5701-positieve patiënten. Een gerandomiseerde studie toonde aan dat HLA-B*5701 screening het risico op een potentieel levensbedreigende hypersensitiviteitsreactie vermindert. [15] Om die reden wordt farmacogenetisch onderzoek voor aanvang van de behandeling met abacavir aanbevolen.

In Nederland wordt op dit moment onderzoek verricht naar het effect van een verbeterde instelling van tricyclische antidepressiva met behulp van farmacogenetica bij patiënten met een ernstige unipolaire depressieve stoornis (Pharmacogenetics for Individualized Tricyclic Antidepressant dosing [PITA]). Patiënten met een versnelde of vertraagde afbraak van het antidepressivum (kijkend naar twee leverenzymen: CYP2D6 en CYP2C19) worden onderverdeeld in twee groepen; de eerste groep krijgt de behandeling volgens de gangbare praktijk en de tweede groep krijgt de behandeling volgens de doseringsrichtlijnen van de KNMP. In beide groepen wordt de werking en bijwerking van tricyclische antidepressiva geëvalueerd. De primaire uitkomstmaat is de tijd tot het bereiken van de juiste dosering van tricyclische antidepressiva. Secundaire uitkomstmaten omvatten de reductie van depressieve symptomen, bijwerkingen en kosteneffectiviteit.

Bovenstaande voorbeelden betreft farmacogenetisch onderzoek in het kader van een specifieke behandeling. De effectiviteit en kosteneffectiviteit van farmacogenetisch onderzoek waarbij men screent op een panel (en niet alleen op de varianten die voor het specifiek voorgeschreven medicijn relevant zijn) wordt op dit moment onderzocht in zeven landen met de Preventing Adverse Drug Reactions (PREPARE) studie binnen het U-PGx consortium (Horizon2020). Patiënten worden geïnccludeerd als zij één medicijn van 40 veel voorgeschreven medicijnen krijgen. Van deze patiënten wordt een panel van 40 genetische varianten in 13 farmacogenen in kaart gebracht. Voor de helft van de patiënten in de studie wordt de keuze voor medicatie en dosering gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek. De andere helft krijgt de standaarddosering. De primaire uitkomstmaat is de aanwezigheid van ten minste één klinisch relevante bijwerking die wordt veroorzaakt door het middel dat de reden was voor inclusie. Secundaire uitkomstmaten omvatten onder andere kosten als gevolg van adverse events en kwaliteit van leven.

8.1.5 KOSTEN EN VERGOEDING

Volgens het NHG-standpunt verschillen de kosten van farmacogenetisch onderzoek per laboratorium en zijn ze afhankelijk van het aangevraagde onderzoek, maar lopen de kosten uiteen van 55 tot 210 euro *per bepaling (enzym)*. In het Erasmus MC volgen de prijzen per test de NZa tarieven, deze lagen in 2017 rond de € 68 per test. De enzymen waarvoor meer dan acht varianten worden getest vormen

een uitzondering, zoals CYP2D6, CYP3A4 en BChE. Deze prijzen lagen rond de € 174 per test. De totale prijs van een profiel is opgebouwd uit de prijzen van de individuele testen, en dus hoe meer testen, hoe hoger de kosten. De kosten van een profiel van ongeveer 6 testen worden geschat op 250 tot 300 euro.

De vergoeding verschilt per zorgverzekeraar en het aangevraagde onderzoek, maar gericht onderzoek vanwege onverklaarbare bijwerkingen of onverwachte ineffectiviteit van een geneesmiddel wordt doorgaans vergoed. De kosten gaan wel af van het eigen risico van de patiënt. Het is niet altijd duidelijk of farmacogenetisch onderzoek voorafgaand aan de start van een behandeling vergoed wordt.

8.2 WAARDEN

CONSENSUS OVER WAARDE

Alle geïnterviewde stakeholders waren het er over eens dat het gebruik van farmacogenetisch onderzoek moet resulteren in een betere gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. Dit kan doordat op farmacogenetisch onderzoek gebaseerde behandelingen leiden tot minder bijwerkingen en/of dat de behandelingen effectiever zijn. Bijwerkingen zijn in de psychiatrie vaak een reden om te stoppen met behandelingen. De geïnterviewde patiëntvertegenwoordiger geeft aan dat het vermijden van bijwerkingen een zeer grote waarde heeft voor patiënten. Waarden zoals de waarde van weten (al dan niet voor familieleden van de patiënt) spelen geen rol bij farmacogenetisch onderzoek.

BESPARING OP TIJD EN KOSTEN

Een meerderheid van de geïnterviewden verwacht dat het gebruik van farmacogenetisch onderzoek de kosten van behandelen reduceert, maar noemt dit niet de belangrijkste waarde. In de situatie waarin farmacogenetisch onderzoek niet wordt gebruikt vindt er meer *trial-and-error* plaats om uit te vinden welke medicatie het best bij de patiënt werkt in termen van effectiviteit en bijwerkingen. Dit vergt veel tijd van de arts en patiënt en leidt tot hogere zorgkosten. Het verbeteren van de effectiviteit en het verminderen van bijwerkingen kan leiden tot een reductie in zorgkosten.

MOTIVATIE EN THERAPIETROUW

De *trial-and-error* aanpak kan de patiënt weinig vertrouwen geven in de aanpak die de arts voorstelt. Na een aantal medicaties geprobeerd te hebben die niet werken of te veel bijwerkingen hebben zijn patiënten vaak niet gemotiveerd om aan een nieuwe behandeling te beginnen. Om die reden vermoedt een aantal geïnterviewden dat het gebruik van farmacogenetisch onderzoek de motivatie en therapietrouw van patiënten kan verbeteren. Een geïnterviewde expert merkt daarbij wel op dat er tot nu toe geen bewijs hiervoor is gevonden.

ONDERZOEK EN MEDICIJNONTWIKKELING

Het breed inzetten van farmacogenetisch onderzoek (in het bijzonder het farmacogenetisch profiel) kan veel data opleveren over de werking van geneesmiddelen en hun mogelijke interactie. Dit kan de ontwikkeling en toepassing van nieuwe medicijnen helpen. Over de interactie van medicatie is nu zeer weinig bekend en adviezen worden vaak gebaseerd op het voorkomen van een of enkele gevallen van ernstige toxiciteit.

8.3 EVIDENCE

BEWIJS VOOR EFFECTIVITEIT EN KOSTENEFFECTIVITEIT UIT RCT IS BELANGRIJK

Het is relevant onderscheid te maken tussen evidence voor de relatie tussen gen-varianten en de capaciteit van een persoon om een geneesmiddel te metaboliseren enerzijds en de effecten van het gebruik van die informatie in de kliniek op gezondheidsuitkomsten, snelheid van klinische besluitvorming en kosten anderzijds. Voor het eerste is er op dit moment een redelijke hoeveelheid evidence beschikbaar (deze is te vinden in de G-standaard). Voor de impact van de informatie uit farmacogenetische testen op gezondheidsuitkomsten, snelheid van het klinisch proces (instellen op een medicijn) en de kosten, de waarden die de geïnterviewden als belangrijk hebben aangemerkt, is er zeer beperkte evidence.

Op dit moment lopen enkele grote gerandomiseerde studies die de impact van het gebruik van farmacogenetisch onderzoek op klinische uitkomsten en kosten (onder andere PITA en PREPARE [U-PGx]). De geïnterviewde stakeholders erkennen het belang van een dergelijke studie met gerandomiseerde opzet. Er worden echter steeds nieuwe genen en varianten gevonden die niet meegenomen zijn in de lopende studies. Onderzoekers geven aan dat ze het niet zien gebeuren dat er RCT bewijs wordt verzameld voor alle combinaties van gen-variant en geneesmiddel, onder andere vanwege de kosten en de tijd. De geïnterviewde stakeholders denken verschillend over de noodzaak hiervan. Een geïnterviewde gaf aan dat er weinig andere mogelijkheden zijn om op andere manieren bewijs te verzamelen dat sterk genoeg is om te besluiten nieuwe genen aan een farmacogenetisch profiel toe te voegen. Volgens andere deskundigen zijn er alternatieven voor RCTs: soms is het genereren van indirecte of *linked evidence* voor het aantonen van de klinische waarde van een nieuwe medische test ook voldoende.

Meerdere geïnterviewde stakeholders zijn geneigd meerwaarde van nieuwe testen -waar mogelijk- te evalueren aan de hand van surrogaat uitkomsten in plaats van finale uitkomsten. Een optie die meerdere geïnterviewden noemen is om bloedspiegelwaarden als intermediaire uitkomst te gebruiken. Deze corresponderen echter niet een-op-een met de relevante klinische uitkomsten (effectiviteit en bijwerkingen). Sommige geïnterviewden erkennen dit, maar vinden het toch acceptabel om op basis hiervan besluiten nieuwe genen aan een panel toe te voegen. Andere geïnterviewden zeggen hier zeer terughoudend mee te zijn.

Eén geïnterviewde geeft aan het ethisch onverantwoord te vinden om bij behandeling waar vooraf middels farmacogenetica het risico op ernstige toxiciteit ingeschat kan worden dit niet te doen. Ook in andere gevallen, zoals antidepressiva en antipsychotica, waarbij farmacogenetisch onderzoek nog geen standaard praktijk is, vindt deze geïnterviewde het onethisch patiënten een farmacogenetisch paspoort te onthouden, gezien de vermoede directe voordelen voor patiënt en maatschappij.

8.4 KNELPUNTEN

GEBREK AAN BEWIJS VOOR EFFECTIVITEIT BELANGRIJK PROBLEEM

Alhoewel er veel onderzoek wordt verricht naar gen-geneesmiddel interacties, is er op dit moment nog maar beperkt bewijs dat het gebruik van farmacogenetisch onderzoek of het farmacogenetisch profiel voorafgaand aan de behandeling daadwerkelijk resulteert in betere gezondheidsuitkomsten.

Dit is één van de belangrijkste redenen om het nog niet op die manier in de klinische praktijk in te zetten.

Ook voor de inzet bij patiënten die problemen met een behandeling ervaren is er maar beperkt bewijs ten aanzien van het effect op gezondheidsuitkomsten (voor een aantal gen-geneesmiddel combinaties). Meer bewijs dat een andere behandeling of dosering naar aanleiding van een farmacogenetische test resulteert in betere klinische uitkomsten is zeer gewenst door de meeste geïnterviewden. Zij erkennen echter ook dat dergelijke studies zeer kostbaar zijn en lang duren.

KOSTEN BELEMMEREN INZET VOORAFGAAND AAN BEHANDELING

Verschillende geïnterviewden geven aan dat de kosten van farmacogenetisch onderzoek te hoog zijn om dit onderzoek voorafgaand aan een behandeling uit te voeren. Dit is een van de voornaamste redenen waarom een farmacogenetisch test op dit moment pas gedaan wordt als patiënten problemen met een behandeling ervaren. Dit heeft zowel betrekking op de budget impact (door de grote doelpopulatie) alsook op de kosteneffectiviteit (doordat het in een kleine groep een substantiële impact heeft op gezondheidswinst).

VERGOEDING BARRIÈRE VOOR INZET VOORAFGAAND AAN DE BEHANDELING

De geïnterviewde behandelaars geven aan dat de vergoeding van farmacogenetisch onderzoek in het kader van een specifieke behandeling op dit moment goed geregeld is voor patiënten met een medische indicatie (dat wil zeggen: patiënten die problemen met een behandeling ervaren). De vergoeding van farmacogenetisch onderzoek voorafgaand aan de start van een behandeling is niet altijd duidelijk. De zorgverzekeraar geeft aan dat vergoeding afhangt van de effectiviteit, kosteneffectiviteit en budget-impact van de test.

KOSTEN EN BESPARINGEN VALLEN NIET ALTIJD BINNEN ZELFDE BUDGET

Over het implementeren van testen in een ziekenhuis in het algemeen, werd door één van de geïnterviewden nog opgemerkt dat de financiering van nieuwe diagnostische testen vaak moeizaam verloopt. Het kan zo zijn dat de afdeling klinische chemie en laboratoriumgeneeskunde een test invoert en betaalt, die de intensive care 40.000 euro bespaart. Dit belemmert de inzet van de test door de partij uit wiens budget de inzet gefinancierd moet worden. De *return-on-investment* zou ziekenhuisbreed beoordeeld moeten worden merkt deze geïnterviewde op.

GEBREK AAN KENNIS OVER EN BEKENDHEID MET FARMACOGENETICA

Volgens de geïnterviewde experts is de kennis over farmacogenetica in de eerste lijn zeer beperkt. Als gevolg hiervan denken artsen vaak niet of te laat aan de mogelijkheid om farmacogenetisch onderzoek te gebruiken in een behandeltraject. Behandelaars zouden zich ook te weinig realiseren welke voordelen het hun kan bieden in termen van efficiëntie (minder consulten voor het aanpassen van middel of dosis). Richtlijnen spelen een belangrijke rol bij het verbeteren van de kennis bij behandelaars. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft eind 2018 een standpunt farmacogenetica gepubliceerd. De geïnterviewde stakeholders verwachten dat hierdoor, in combinatie met onderwijs aan huisartsen, de kennis bij huisartsen de komende tijd snel toeneemt. Een richtlijn voor farmacogenetica in de psychiatrie is sinds 2014 in ontwikkeling maar nog niet officieel gepubliceerd.

VERTALING NAAR KLINISCHE ACTIES IS NIET EENVOUDIG

Het vertalen van de resultaten van farmacogenetisch onderzoek naar klinische besluiten is niet eenvoudig. De KNMP-werkgroep Farmacogenetica heeft sinds 2005 voor meer dan 90 geneesmiddelen adviezen opgesteld. Hoogstwaarschijnlijk vanwege gebrek aan bewijs ten aanzien van gezondheidsuitkomsten, luidt het advies vaak, pas de dosering aan of schrijf een alternatief voor. Er bestaan geen adviezen over welke van deze mogelijkheden in welke situatie de voorkeur verdient, en indien het laatste, welke medicatie als alternatief de voorkeur verdient. Dit wordt in elk geval door huisartsen als knelpunt ervaren.

TOEGANKELIJKHEID VOOR AANVRAGERS EERSTE LIJN

Huisartsen zijn gewend een groot deel van hun laboratorium diagnostiek bij hetzelfde laboratorium aan te vragen. Farmacogenetisch onderzoek kan echter niet bij eerstelijns laboratoria aangevraagd worden. Er zijn in Nederland 16 gespecialiseerde centra die dit doen. Een van de geïnterviewden geeft aan dat huisartsen daarom vaak niet weten hoe ze farmacogenetisch onderzoek moeten aanvragen.

VAARDIGHEDEN VAN APOTHEKERS

Apothekers hebben normaliter beperkt contact met patiënten. Als de implementatie van het farmacogenetisch profiel zo wordt vormgegeven dat de apothekers verantwoordelijk zijn voor het benutten van de resultaten, zullen zij met de patiënt in overleg treden over het verwerken van deze informatie in een dosering aanpassing. De geïnterviewde apotheker geeft aan dat de counseling vaardigheden van apothekers hiervoor meer ontwikkeld moeten worden.

GOEDE VERANKERING IN KLINISCHE ZORGPADEN GEEN VANZELFSPREKENDHEID

Over het implementeren van testen in een ziekenhuis in het algemeen, werd door één van de geïnterviewden nog opgemerkt dat er vaak nog onvoldoende begrip is ten aanzien van de vereiste operationele excellentie c.q. organisatie van de onderliggende ziekenhuis-brede processen en dienstverlening. Een goede verankering van medische testen in klinische zorgpaden op basis van interdisciplinaire afspraken met de betrokken stakeholders is essentieel voor het creëren van waarde.

8.5 STAKEHOLDERS

VERHOUDING EERSTE- EN TWEDE LIJN

Ook in de casus farmacogenetisch profiel speelt de **medische beroepsgroep** een hoofdrol. Waar de casus WGS op tumorweefsel enkel betrekking heeft op ziekenhuiszorg, kan farmacogenetisch onderzoek ook worden toegepast in de eerstelijnszorg. Niettemin ligt het zwaartepunt vooralsnog bij de **ziekenhuizen**, aangezien farmacogenetische testen niet in **eerstelijns laboratoria** kunnen worden uitgevoerd en er weinig aanvragen voor de testen worden gedaan door huisartsen en apothekers. Het feit dat farmacogenetische profilering meer voorkomt in de tweede lijn wordt vermoedelijk mede veroorzaakt doordat de mate van toxiciteit hier doorgaans groter is en fatale gevolgen kan hebben.

ROL VAN HUISARTS EN APOTHEKER

In de eerste lijn speelt een vraagstuk omtrent de taakverdeling tussen **huisarts** en **apotheker**, wat tussen de **beroepsverenigingen** (NHG en KNMP) nog niet beslecht is, maar op lokaal niveau doorgaans in goede samenspraak wordt opgelost met een grotere rol voor de apotheker. Hoewel de implementatie van farmacogenetisch onderzoek in de eerste lijn nog zeer beperkt is, lijkt er redelijke

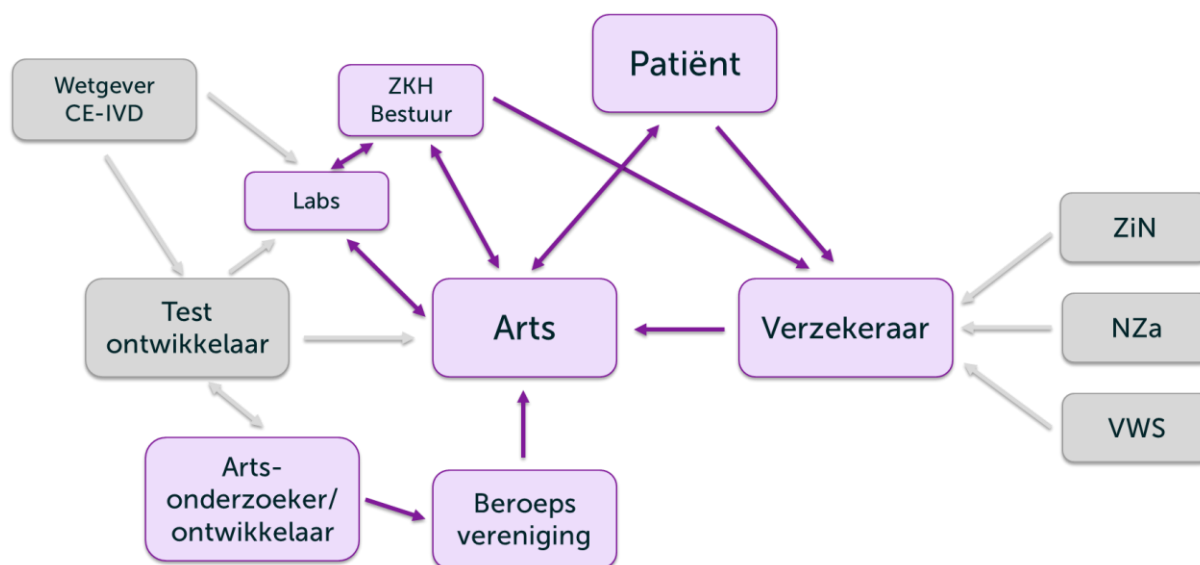
bekendheid van het principe dat genetische testen gedaan kunnen worden om toxiciteit te voorspellen en zijn er verscheidene bottom-up initiatieven vanuit farmacotherapeutische overleggroepen om farmacogenetisch onderzoek te gaan gebruiken in de klinische praktijk.

PLAATSBEPALING EN FINANCIERING

Momenteel wordt farmacogenetisch onderzoek voornamelijk toegepast wanneer de patiënt (ernstige) bijwerkingen of ongewoon lage effectiviteit ondervindt bij een bepaald geneesmiddel. Hoewel er geen specifieke declaratiecode is voor farmacogenetisch onderzoek, wordt het in de praktijk nagenoeg altijd vergoed door de **zorgverzekeraars** wanneer het toegepast wordt nadat een geneesmiddel niet naar behoren blijkt te werken. Er gaan echter stemmen op om het farmacogenetisch onderzoek toe te passen voorafgaand aan behandeling (bij geneesmiddelen waar informatie over gen interactie bekend is). In dit geval zouden verdere discussies met de zorgverzekeraars nodig zijn.

PATIËNTVERTEGENWOORDIGING

Patiëntvertegenwoordigers lijken een kleine rol te hebben in de casus farmacogenetisch profiel. Patiëntvertegenwoordigers geven aan dat de kennis onder **patiënten** over farmacogenetisch onderzoek beperkt is.



Figuur 4: Stakeholderkaart voor de casus farmacogenetisch profiel (paarse velden geven stakeholders aan die geïnterviewd zijn, paarse pijlen geven relaties aan waarover geïnterviewde stakeholders informatie hebben gegeven)

8.6 CONCLUSIES

8.6.1 HUIDIG STADIUM VAN IMPLEMENTATIE

Het gebruik van farmacogenetisch onderzoek is de laatste jaren toegenomen. Het merendeel van het farmacogenetisch onderzoek wordt aangevraagd door medisch specialisten. In de ziekenhuiszorg is bijvoorbeeld screening op genetische variatie in het DPYD-gen bij patiënten die behandeld gaan worden met fluoropyrimidines de standaard (e.g. patiënten met carcinomen van het maag-darmkanaal [waaronder gemetastaseerd colorectaal carcinoom] en patiënten met mammacarcinoom).

Ook in de huisartsenpraktijk neemt het gebruik van farmacogenetisch onderzoek toe. De NHG heeft vorig jaar (2018) een standpunt uitgebracht over het gebruik van farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk. Een richtlijn over het gebruik van farmacogenetisch onderzoek in de psychiatrie is in de maak.

Het farmacogenetisch profiel wordt (nog) niet aanbevolen in klinische richtlijnen.

8.6.2 BELANGRIJKSTE KNELPUNTEN

Een voorwaarde voor acceptatie van het farmacogenetisch profiel is dat gezondheidsuitkomsten verbeteren, er is verschil van inzicht ten aanzien van de vereiste uitkomstmaten

De belangrijkste waarde van het farmacogenetisch profiel is het verbeteren van gezondheidsuitkomsten. Alle geïnterviewden wensen daarom bewijs dat aantoont dat het farmacogenetisch profiel gezondheidsuitkomsten verbetert. Zij hanteren echter verschillende uitkomstmaten om een oordeel te vormen over de invloed van het profiel op gezondheidsuitkomsten. Veruit het merendeel acht het bewijzen van een verbetering van finale uitkomsten, in dit geval kwaliteit van leven, noodzakelijk. Een enkeling is overtuigd van de meerwaarde van de test als studies aantonen dat intermediaire uitkomsten in plaats van finale uitkomsten verbeteren.

Naast bewijs ten aanzien van intermediaire of finale uitkomsten, vinden de meeste geïnterviewde stakeholders het belangrijk dat de impact van het farmacogenetisch profiel op klinische besluitvorming is aangetoond. Een impact op klinische besluitvorming is een voorwaarde voor het verbeteren van intermediaire of finale uitkomsten. Voor geen enkele geïnterviewde is het aantonen dat het farmacogenetisch profiel impact heeft op klinische besluitvorming (zonder bewijs ten aanzien van de effecten op intermediaire of finale uitkomsten) voldoende om de test te accepteren.

Op dit moment is onbekend of het farmacogenetisch profiel intermediaire dan wel finale uitkomsten verbetert; het farmacogenetisch profiel is daarom nog geen gemeengoed

Alhoewel de biologische plausibiliteit van farmacogenetisch onderzoek door de geïnterviewde stakeholders niet in twijfel wordt getrokken, is geen enkele geïnterviewde op dit moment overtuigd van de claims die hij noodzakelijk acht voor acceptatie van het farmacogenetisch profiel. Met andere woorden, de geïnterviewden zijn van mening dat op dit moment nog niet is aangetoond dat het farmacogenetisch profiel intermediaire dan wel finale uitkomsten verbetert. Er is gebrek aan bewijs ten aanzien van de meerwaarde van het bepalen van additionele genen naast de genen die relevant zijn voor de behandeling in kwestie.

De geïnterviewde stakeholders verschillen van inzicht in hoeverre een verbetering van intermediaire dan wel finale uitkomsten is aangetoond voor farmacogenetisch onderzoek in het kader van een specifieke behandeling. Wanneer we kijken naar de toepassing van farmacogenetisch onderzoek bij een patiënt met onverwacht veel bijwerkingen of een onverwacht lage effectiviteit is nog slechts een enkeling niet overtuigd van de meerwaarde van farmacogenetisch onderzoek ten aanzien van intermediaire of finale uitkomsten. ‘Non-believers’ zijn van mening dat aanpassing van de dosering of het inzetten van alternatieve medicatie ook op andere gronden genomen kan worden. Wanneer de toepassing uitgebreid wordt naar farmacogenetisch onderzoek voorafgaand aan de start van een

behandeling groeit het aantal mensen dat niet overtuigd is van de meerwaarde van farmacogenetisch onderzoek.

Tot op heden beperkt farmacogenetisch onderzoek zich dus nog tot het bepalen van één of een klein aantal genen. Dit hangt samen met het huidige gebruik van farmacogenetica: voorafgaand aan een specifieke behandeling of volgend op slechte resultaten. In die toepassing van farmacogenetica is het logisch om te richten op de genen (en enzymen) die gerelateerd zijn aan de behandeling in kwestie. Het bepalen van een farmacogenetisch profiel heeft potentieel meer toegevoegde waarde wanneer de informatie eerder in het behandelproces gebruikt wordt, namelijk bij de keuze voor een bepaald middel en/of dosering. Naar de gezondheidswinst en doelmatigheid van deze toepassing van farmacogenetica wordt op dit moment onderzoek gedaan (UPGx [PREPARE]). Veel van de geïnterviewde stakeholders wachten op de resultaten van deze studies om hun oordeel over de waarde van het farmacogenetisch profiel te vormen.

Er is verschil van inzicht ten aanzien van overige waarden

Sommige geïnterviewden vinden naast gezondheidswinsten doelmatigheid belangrijk in het kader van het farmacogenetisch profiel. Zij verschillen echter van inzicht of doelmatigheid aangetoond moet zijn alvorens het farmacogenetisch profiel te accepteren. Diegenen die doelmatigheid wel noodzakelijk achten, zijn op dit moment echter *niet* overtuigd dat het farmacogenetisch profiel kosteneffectief is. Geïnterviewde stakeholders zijn eveneens onzeker over de doelmatigheid van farmacogenetisch onderzoek. Geen enkele geïnterviewde gaf aan te weten dat farmacogenetisch onderzoek kosteneffectief is.

Naarmate de inzet van farmacogenetisch onderzoek in tijd verder afstaat van het beoogde doel (verminderen bijwerkingen en verbeteren effectiviteit) lijken de geïnterviewden meer waarde te hechten aan kosten, dit betreft met name de budget impact van het farmacogenetisch onderzoek of profiel.

Een enkele geïnterviewde geeft verder aan de waarde van weten relevant te vinden in het kader van het farmacogenetisch profiel. Geen enkele geïnterviewde stakeholder is echter van mening dat het farmacogenetisch profiel niet geaccepteerd kan worden zonder vast te stellen wat de impact is van het farmacogenetisch profiel op de waarde van weten.

Tot slot vinden sommige geïnterviewden wetenschappelijk onderzoek als waarde van het farmacogenetisch onderzoek relevant. Een enkele geïnterviewde is bovendien van mening dat deze waarde op zich voldoende is voor de acceptatie en implementatie van het farmacogenetisch profiel.

Ook praktische belemmeringen staan brede implementatie van farmacogenetisch onderzoek en het farmacogenetisch profiel in de weg

Als gevolg van het gebrek aan bewijs ten aanzien van intermediaire en finale uitkomsten wordt het farmacogenetisch profiel niet vergoed. Dit vormt een additioneel knelpunt voor brede toepassing.

Met name in de eerste lijn (huisartsenzorg en psychiatrie) vormt de onbekendheid met farmacogenetica onder artsen, evenals de aanvraagprocedure een knelpunt voor de implementatie van farmacogenetisch onderzoek.

8.6.3 OPLOSSINGEN

De officiële publicatie van de richtlijn farmacogenetica in de psychiatrie laat al een aantal jaar op zich wachten. Het is te verwachten dat de publicatie van deze richtlijn de bekendheid van farmacogenetica onder psychiaters verbetert. Het gebruik van farmacogenetica in de eerste lijn is op dit moment in beweging. Een gedetailleerde analyse van het proces van aanvraag en beheer van de informatie uit farmacogenetisch testen viel buiten de reikwijdte van deze studie. Een aantal geïnterviewden geeft aan dat dit nog niet optimaal is en dat dit een knelpunt is voor de implementatie.

Ten aanzien van het gebrek aan bewijs voor betere gezondheidsuitkomsten en doelmatigheid verwachten de geïnterviewde stakeholders veel van de nu lopende studies. Veel studies richten zich echter enkel op gen-geneesmiddel interacties. PITA en PREPARE zijn voorbeelden van studies die (gedeeltelijk) in Nederland worden uitgevoerd en wél gezondheidsuitkomsten bestuderen. PITA richt zich echter alleen op patiënten met een ernstige unipolaire depressieve stoornis. In PREPARE wordt een bredere toepassing getoetst. In deze studie worden patiënten geïnccludeerd als zij één medicijn van 40 veel voorgeschreven medicijnen krijgen voorgeschreven. In PREPARE wordt bovendien niet alleen op de varianten die voor het specifiek voorgeschreven medicijn relevant zijn gescreend. Gezien de beperkte follow-up van PREPARE (minimaal 3 maanden en maximaal 18 maanden) zal de meerwaarde in termen van kosten en effecten van het farmacogenetisch profiel, naar verwachting, slechts gedeeltelijk inzichtelijk gemaakt kunnen worden.

9 RESULTATEN CASUS CARDIOCHIP – CORE PANEL CARDIOMYOPATHIE

9.1 ACHTERGROND

9.1.1 VERSCHIL TUSSEN CARDIOCHIP EN CORE PANEL CARDIOMYOPATHIE

De CardioCHIP is niet meer in gebruik en is vervangen door het Core Panel voor cardiomyopathie. De genen in het Core Panel zijn herzien ten opzichte van de CardioCHIP. De CardioCHIP bevatte een aantal genen gerelateerd aan algemene myopathie. Deze zijn niet meer opgenomen in het Core Panel. Daarentegen zijn er nieuw ontdekte genen en varianten die te maken hebben met cardiomyopathie aan toegevoegd. Ook verschillen de CardioCHIP en het Core Panel qua techniek. CardioCHIP was een *DNA microarray* (biochip). Het Core Panel is louter een vastgestelde lijst met genen die onderzocht moeten worden. Om te bepalen welke varianten in een patiënt voorkomen wordt meestal gebruik gemaakt van *whole exome sequencing* om alle genen te sequencen, waarna er specifiek gekeken wordt naar de genen die in het Core Panel zijn opgenomen. In vergelijking met de CardioCHIP is een bepaling met de Core Panel methode sneller en het is eenvoudiger om de selectie van de genen in het panel aan te passen.

9.1.2 DOEL CORE PANEL VOOR CARDIOMYOPATHIE

Het Core panel voor cardiomyopathie is een doorontwikkeling op de CardioChip, waarbij er op een herziene (minder ‘algemene’ myopathie genen) en uitgebreidere selectie van genen getest wordt. Deze genen zijn gerelateerd aan erfelijke cardiomyopathieën. Met andere woorden, het doel van het Core panel is vaststellen of cardiomyopathie een genetische oorzaak heeft.

9.1.3 DOELPOPULATIE

Patiënten met (potentieel) erfelijke cardiomyopathie, een ziekte van de hartspier waardoor het samentrekken en ontspannen van de hartspier verslechtert en daarmee de pompfunctie afneemt. In Nederland hebben ongeveer 40.000 mensen cardiomyopathie (bron: Hartstichting). Er worden 6 verschillende soorten cardiomyopathieën onderscheiden: 1) Dilaterende cardiomyopathie (DCM), 2) Hypertrofische (obstructieve) cardiomyopathie (HCM), 3) Non-compactiecardiomyopathie (NCC), 4) Restrictieve cardiomyopathie, 5), Aritmogene rechterventrikelcardiomyopathie (ARVC), 6) Takotsubo-cardiomyopathie. De pathogenese van alle varianten kent zowel genetische als niet-genetische componenten. Ook familieleden van patiënten met erfelijke cardiomyopathie behoren tot de doelpopulatie.

9.1.4 GEBRUIK IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

Vijf cardiogenetische centra passen de het Core Panel toe. Er zitten verschillen tussen de centra in welke extra genen zij toevoegen aan het Core Panel. Deze centra opereren ook voor andere (perifere) ziekenhuizen middels satellietlaboratoria, buitenpoli's en multidisciplinair overleg groepen (MDO's). De meeste cardiogenetische centra maken gebruik van whole exome sequencing (WES) voor het bepalen van het Core Panel.

De ziekte van Fabry in relatie tot het Core Panel voor cardiomyopathie

In zeldzame gevallen wordt een cardiomyopathie veroorzaakt door de ziekte van Fabry, een lysosomale stapelingsziekte waar tussen de 200 en 300 mensen in Nederland aan lijden. Deze ziekte wordt veroorzaakt door pathogene varianten in het GLA-gen. Dit gen maakt ook onderdeel uit van het Core Panel. Wanneer via het Core Panel een mutatie in het GLA-gen wordt gevonden kan dit een aanwijzing zijn voor de ziekte van Fabry. Het tijdig diagnosticeren en behandelen van deze ziekte kan mogelijk gezondheidswinst opleveren voor de patiënt (afhankelijk van hoe sterk de ziekte het lichaam heeft aangetast). Ook heeft de diagnose waarde voor het opsporen van de ziekte bij familieleden, omdat bij hen de ziekte zich in een vroeger stadium kan bevinden en dus de gezondheidseffecten van een behandeling mogelijk groter zijn.

Fabry wordt niet veroorzaakt door één specifiek GLA variant. Er is een groot aantal varianten dat Fabry kan veroorzaken, maar er zijn ook niet-pathogene GLA-varianten. De diagnose kan dan ook pas gesteld worden na biochemisch onderzoek. De patiënt dient hiervoor doorverwezen te worden naar het Nederlandse expertisecentrum voor de ziekte van Fabry in het Amsterdam Universitair Medisch Centrum. In het verleden hebben klinisch genetici in sommige gevallen enkel op basis van de uitslagen van de genetische test voorbarige en onjuiste diagnoses gesteld omtrent de ziekte van Fabry, zowel bij cardiomyopathie patiënten als ook in familieonderzoek. Een dergelijke diagnose kan zeer belastend zijn en het is verwarrend als patiënten later te horen krijgen dat deze diagnose niet klopt.

Het expertisecentrum in het Amsterdam UMC behandelt als enige de ziekte van Fabry in Nederland. Omdat zij pas een behandeling inzetten wanneer de diagnose biochemisch bevestigd is zal een onterechte diagnose op basis van een genetische test alleen niet leiden tot een onterechte behandeling (overbehandeling). Om in de toekomst het stellen van onterechte diagnoses te voorkomen wordt er op dit moment gewerkt aan een landelijke verwijfsbrief. Jaarlijks worden er slechts enkele patiënten naar het expertisecentrum doorverwezen op basis van de uitslag van de Core Panel test.

9.1.5 VERGOEDING

De test wordt volledig vergoed bij een genetische verdenking, welke wordt vastgesteld door counseling met de klinisch geneticus nadat de patiënt is doorgestuurd door de cardioloog. Dit geldt ook voor onderzoek bij familieleden van een patiënt met cardiomyopathie die zelf niet symptomatisch zijn.

9.2 WAARDEN

BELANGRIJKSTE WAARDE LIGT BIJ FAMILIE

De geïnterviewde stakeholders zijn het in grote mate er over eens dat de voornaamste waarde van de genetische diagnose van cardiomyopathie ligt bij de familie van de patiënt. In het geval familieleden geen drager zijn van een pathogenetische variant hoeven zij niet of minder regelmatig gescreend te worden op cardiomyopathie. Het weloverwogen kunnen afzien van screening brengt ook een besparing van zorgkosten met zich mee. Als familieleden wel drager zijn kan een adequaat cardiomyopathie screeningsprogramma opgesteld worden. Op basis van deze screening kan op tijd met de behandeling gestart worden. Ook kan er in sommige gevallen relevant leefstijladvies gegeven worden (bijvoorbeeld over intensieve inspanning bij catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [CPTV]). Ook is de kennis over het soort cardiomyopathie relevant voor sociaaleconomische factoren, zoals beroeps- en vestigingskeuze.

IN ENKELE GEVALLEN HEEFT GENETISCHE DIAGNOSE BEHANDELCONSEQUENTIES

Naast de waarde voor de familie erkennen alle geïnterviewden dat er in sommige gevallen relevante behandelconsequenties voortkomen uit de genetische diagnose van de cardiomyopathie. Zo is voor een bepaalde mutatie bij gedilateerde cardiomyopathie een implanteerbare cardioverter-defibrillator geïndiceerd. In zeldzame gevallen is de cardiomyopathie veroorzaakt door een systeemziekte zoals amyloïdose of de ziekte van Fabry. Het diagnosticeren en behandelen van deze ziekte kan gezondheidswinst opleveren voor de patiënt. Ook in dit geval is de waarde vaak groter voor familieleden omdat bij hun de ziekte in veel gevallen zich in een vroeger stadium bevindt.

ZIEKTEPROGNOSE HEEFT WAARDE VOOR PATIËNT

Van sommige genetische varianten is bekend dat zij gerelateerd zijn aan een betere of slechtere prognose. Een voorbeeld hiervan zijn sarcomeermutaties bij hypertrofe cardiomyopathie. De geïnterviewden geven aan dat informatie over de prognose waarde heeft voor de patiënt.

WAARDE VOOR ONDERZOEK

Het gebruik van het Core Panel in de klinische praktijk genereert data die gebruikt kan worden voor onderzoek ten behoeve van de verdere classificatie van varianten. De data van meerdere vergelijkbare casussen samen kan tot nieuwe inzichten leiden.

CLINICI ZIEN RISICOS VAN HET GEBRUIK VAN HET CORE PANEL

De geïnterviewde klinici zien duidelijk een aantal risico's van het gebruik van het Core Panel. Allereerst herkent men het risico dat patiënten onnodig bang gemaakt worden met de uitslag van een genetische test. Dat is allereerst omdat het hebben van een pathogenetische variant niet daadwerkelijk wil zeggen dat een persoon ook een cardiomyopathie ontwikkelt. Daarnaast is de onzekerheid nog groter wanneer de diagnose gesteld wordt op basis van klinische kenmerken, maar een genetische oorzaak

wordt aangenomen op basis van een *variant of unknown significance*. Het kan zijn dat jaren na de diagnose de wetenschappelijke consensus is dat de variant helemaal niet pathogeen is. De schade die patiënten hiervan kunnen ondervinden is niet gering, helemaal als zij belangrijke levenskeuzen hierop baseren. Dit geldt ook voor het stellen van diagnose van bijvoorbeeld de ziekte van Fabry. Omdat die diagnose echter biochemisch bevestigd moet worden is de duur van deze onzekerheid minder lang.

9.3 EVIDENCE

Omdat de genetische diagnose van cardiomyopathie zelden van invloed is op de behandelstrategie is voor veel geïnterviewden bewijslast uit een RCT niet van belang. Wel geeft een enkele geïnterviewde aan dat er meer onderzoek moet komen op eiwit niveau, zodat er meer inzicht komt in het moleculaire mechanisme van mutatie naar fenotype (cardiomyopathie). Ook verwachten de geïnterviewden dat er in de toekomst medicijnen beschikbaar komen die mutatie-specifiek zijn. De effectiviteit van deze medicijnen moet volgens een geïnterviewde wel in een RCT bepaald worden.

9.4 KNELPUNTEN

STANDAARDISATIE VOOR DIAGNOSE FABRY BELANGRIJK

Het is voorgekomen dat klinisch genetici op basis van het fenotype en de uitslag van de genetische test de diagnose Fabry gesteld en aan de patiënt gecommuniceerd hebben. In sommige gevallen was ook bij familieleden de diagnose Fabry gesteld op basis van genetisch onderzoek. Het stellen van de diagnose Fabry wordt echter uitsluitend gedaan op basis van biochemisch onderzoek (metabole diagnostiek). In sommige patiënten is de diagnose onterecht gesteld. Dit resulteert in onnodige stress bij de patiënt en familie en het is lastig om uit te leggen dat een eerder gestelde diagnose niet klopt. De onterechte Fabry diagnoses op basis van het Core Panel hebben niet geleid tot verspilling van dure behandelingen voor Fabry, omdat deze behandeling alleen gegeven wordt na biochemisch onderzoek in het Amsterdam UMC. Om deze problemen in de toekomst te voorkomen wordt er nu gewerkt aan een standaard uitslag en verwijfsbrief voor patiënten bij wie een GLA mutatie wordt gevonden.

WIE MAG EEN CORE PANEL AANVRAGEN?

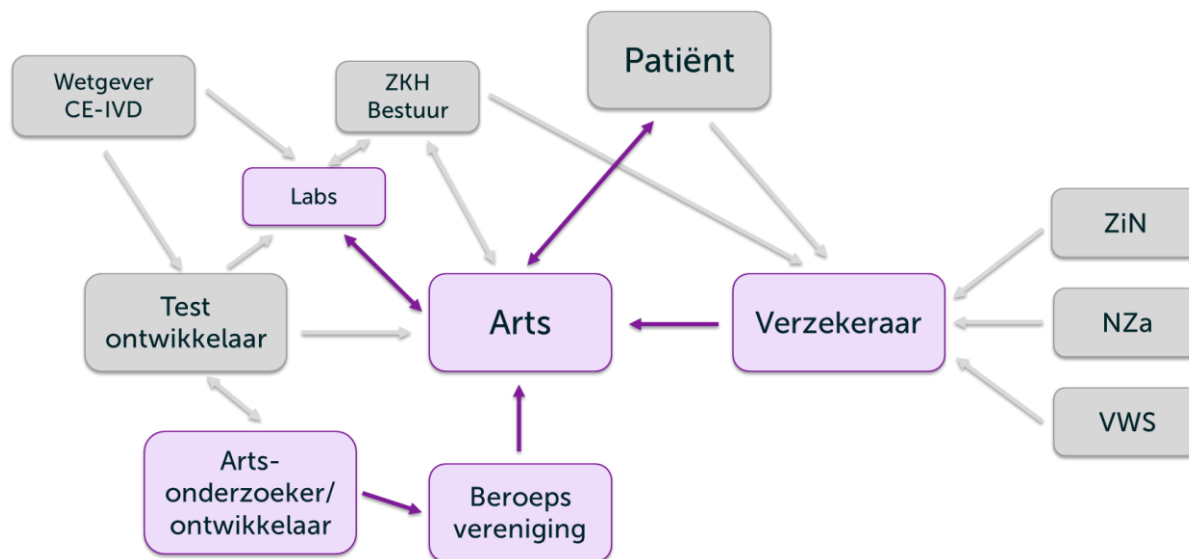
De geïnterviewde stakeholders geven aan dat er een verandering gaande is ten aanzien van de specialist die het Core Panel aanvraagt. In het verleden was het altijd de klinisch geneticus die de aanvraag deed en de resultaten communiceerde aan de patiënt. Deze kon dan ook een eventueel relevant familieonderzoek opstarten. Tegenwoordig is het vaker de cardioloog die de aanvraag doet. Cardiologen zelf zijn daar niet onverdeeld positief over. Het vraagt namelijk ook specifieke kennis van de cardioloog om de uitslag te kunnen interpreteren. Ook blijft de klinisch geneticus altijd verantwoordelijk voor het familieonderzoek. Sinds vorig jaar is er een gezamenlijke werkgroep van de VKGN (Vereniging Klinische Genetica Nederland) en NVVC (Nederlandse Vereniging voor Cardiologie) waarin deze processen uitgewerkt moeten worden. Betrokken stakeholders geven aan dat helderheid en eenduidigheid hierin gewenst is.

SAMENSTELLING PANEL EN CATEGORISERING VAN VARIANTEN

Het Core Panel wordt samengesteld door middel van consensus tussen experts. Er is op dit moment geen vastgesteld protocol om het panel periodiek te herzien. De geïnterviewde stakeholders verschillen van mening over welke genen in het panel zouden moeten. De klinisch genetici zijn geneigd

meer genen en varianten in het panel te willen includeren, ook varianten waar de relevantie nog onduidelijk is. Hun voornaamste drijfveer is zo veel mogelijk mensen te kunnen diagnosticeren en tegelijkertijd meer data te verzamelen om onderzoek te doen naar varianten waarvan de relevantie nog onduidelijk is. Cardiologen geven daarentegen de voorkeur aan het includeren van minder genen, namelijk alleen die genen en varianten waarvan vast staat dat ze relevantie hebben voor de patiënt.

9.5 STAKEHOLDERS



Figuur 5: Stakeholderkaart voor de CardioCHIP - Core Panel cardiomyopathie casus (paarse velden geven stakeholders aan die geïnterviewd zijn, paarse pijlen geven relaties aan waarvoor geïnterviewde stakeholders informatie hebben gegeven)

VOORTREKKERSROL KLINISCH GENETICI

In de casus Core Panel cardiomyopathie spelen de **klinisch genetici** een belangrijke rol. Zo is de samenstelling van de genen op het Core Panel gedaan door een team van genetici uit de **academische ziekenhuizen** in Utrecht, Groningen, Maastricht en Rotterdam. Hoewel er sprake is van enige concurrentie tussen de verschillende academische ziekenhuizen, lijkt er over het algemeen goede samenwerking te bestaan tussen de genetici in verschillende centra.

AANVRAAG DOOR CARDIOLOGEN

Vooralsnog is het aanvragen van het Core Panel voornamelijk voorbehouden aan **cardiogenetici** werkzaam in academische ziekenhuizen en enkele **cardiologen** in perifere ziekenhuizen waar een werkrelatie mee is opgebouwd. Bij aanvragen door cardiologen die bij het lab nog niet bekend zijn, worden doorgaans eerst controles uitgevoerd. Deze rolverdeling staat ter discussie. Enerzijds gaan er stemmen op dat iedere cardioloog het Core Panel zou moeten kunnen aanvragen, anderzijds vrezen sceptici dat niet iedere cardioloog voldoende genetische kennis heeft. Sinds vorig jaar bestaat er een gezamenlijke werkgroep vanuit twee **beroepsverenigingen**, VKGN en NVVC, waar dit vraagstuk bediscussieerd zal worden. Recent heeft het VKGN een online kennisportaal over genetica gelanceerd (artsogenetica.nl) met daarin onder andere informatie over cardiogenetica.

WEIGEREN ERFELIJK ONDERZOEK

Met enige regelmaat weigeren cardiomyopathie **patiënten** een genetische test te ondergaan. Ook **familieleden** willen soms niet meewerken aan familieonderzoek. Patiënten vormen daarmee een relatief onafhankelijke en prominente stakeholdergroep in de casus Core Panel cardiomyopathie.

9.6 CONCLUSIES

9.6.1 HUIDIG STADIUM VAN IMPLEMENTATIE

Een voorwaarde voor acceptatie van het Core Panel is dat het gebruik gezondheidsuitkomsten verbeterd. Er is consensus dat dit met het Core Panel wordt bereikt. Dit heeft er mede toe geleid dat het Core Panel voor cardiomyopathie volledig geïmplementeerd is in de klinische praktijk in Nederland. De geïnterviewden zijn het er grotendeels over eens dat het Core Panel van invloed moet zijn op klinische besluitvorming. Zij zijn bovendien van mening dat dit reeds is aangetoond. Een enkeling is van mening dat het van invloed moet zijn op finale uitkomsten (i.e. kwaliteit van leven). Ook deze geïnterviewde heeft echter geen twijfels over de meerwaarde van het Core Panel.

Alhoewel het Core Panel volledig geïmplementeerd is, betekent dat niet dat er geen aanpassingen worden gedaan. Er is op dit moment overleg tussen de beroepsgroepen van de klinisch genetici en cardiologen om afspraken te maken over wie het Core Panel kan aanvragen. Daarnaast vraagt de voortschrijdende wetenschappelijke kennis om een herziening van het panel. Er is op dit moment geen proces vastgesteld om (periodiek) de samenstelling van het panel te herzien. Dit leidt er toe dat de verschillende cardiogenetica centra zelf meer genen en varianten gaan toevoegen en er daarom alsnog in toenemende mate verschillen gaan ontstaan tussen de zorg in deze centra, terwijl het Core Panel ten doel had de verschillen in Nederland te verkleinen.

9.6.2 BELANGRIJKSTE KNELPUNTEN

Omdat het Core Panel als volledig geïmplementeerd wordt beschouwd zijn er geen knelpunten die implementatie in de weg staan. Een mogelijkheid tot verbetering van het aanvraagproces wordt op dit moment opgepakt door de klinisch genetici en cardiologen. Het feit dat er geen duidelijk proces is voor de herziening van het panel kan in de toenemende mate een knelpunt worden, omdat daardoor het Core Panel minder relevant wordt binnen de cardiogenetische diagnostiek.

9.6.3 OPLOSSINGEN

Om ervoor te zorgen dat het Core Panel relevant blijft verdient het de aanbeveling om een partij aan te wijzen die verantwoordelijk is voor dit proces en vast te leggen dat dit periodiek gebeurt. Dit zou bijvoorbeeld een commissie van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) kunnen zijn.

10 RESULTATEN CASUS MAMMAPRINT

10.1 OVERWEGINGEN BIJ SELECTIE VIERDE CASUS

In het onderzoeksvoorstel was vastgelegd dat het onderwerp van de vierde casus gedurende het onderzoek vastgesteld zou worden. De eerste informatie van de andere casussen kon dan gebruikt

worden om te zorgen dat de vierde casus op relevante aspecten zou verschillen van de andere drie, om zo additionele informatie en inzichten te bieden.

In samenspraak met de opdrachtgever (ZonMw) heeft het onderzoeksteam vier voorstellen voor de vierde casus aan de werkgroep gedaan. Dit waren: polygene risicoscores, de MammaPrint, *microsatellite instability* en organoïden. Van deze alternatieven werd door het onderzoeksteam een overzicht opgesteld met daarin een omschrijving en enkele voor- en nadelen van de alternatieven ten aanzien van het onderzoek. Dit overzicht is gedeeld met de werkgroep en gepresenteerd tijdens een voortgangsbijeenkomst in mei.

In samenspraak met de werkgroep is gekozen de MammaPrint te behandelen als vierde casus. De MammaPrint is als technologie en als klinische toepassing zeer ver ontwikkeld en wordt al enige tijd gebruikt in de kliniek. De knelpunten die de MammaPrint ondervindt bij de acceptatie en implementatie doen zich ook voornamelijk in dit late stadium van ontwikkeling voor (bijvoorbeeld rondom de vergoeding). Dit is in contrast met zowel de andere casussen in het onderzoek, als ook de overige alternatieven voor de vierde casus. De verwachting was daarom dat van alle alternatieven de MammaPrint de meest interessante additionele inzichten zou opleveren.

10.2 ACHTERGROND

10.2.1 DOEL VAN DE MAMMAPRINT

Adjuvante chemotherapie bij borstkanker is er op gericht de uitgroei van afstandsmetastasen die niet ontdekt waren tijdens de diagnose te voorkomen. Dergelijke chemotherapie heeft echter ook veel bijwerkingen, zowel op de korte termijn (braken, misselijkheid, verlies van haren), als ook op de lange termijn (neuropathie, cognitieve problemen, vermoeidheid). Er moet dus een afweging gemaakt worden tussen de potentiële baten en lasten van adjuvante chemotherapie. Een veelgebruikte klinische beslisregel is dat adjuvante chemotherapie wordt geadviseerd indien deze therapie, naar verwachting, de sterftekans met 4 tot 5% reduceert. Een kleiner verschil weegt volgens klinici niet op tegen het risico van ernstige toxiciteit dat circa 2 tot 3% bedraagt. Omdat deze klinische beslisregel op een risicoschatting is gebaseerd (basisrisico op afstandsmetastasen) wordt er gebruik gemaakt van prognostische testen om een behandelbeslissing te nemen. De MammaPrint is een prognostische test die het risico op afstandsmetastasen inschat op basis van een expressieprofiel van 70 genen. De MammaPrint is ontworpen om onderscheid te maken tussen patiënten met een 5-jaars risico op afstandsmetastasen hoger of lager dan 10%.

10.2.2 DOELPOPULATIE

De MammaPrint is geïndiceerd voor patiënten met vroeg stadium borstkanker. Dat wil zeggen dat alleen de borst en de omliggende lymfeklieren aangedaan zijn. In Nederland worden jaarlijks 14.000 vrouwen met borstkanker gediagnosticeerd.

10.2.3 GEBRUIK IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

Het risico op afstandsmetastasen wordt primair ingeschat op basis van klinische risicofactoren (bijv. leeftijd, tumoromvang en –graad, hormoongevoeligheid). Middels risicofuncties worden deze factoren vertaald in een risico. Wanneer op basis van klinische risicofactoren wordt ingeschat dat er

een heel laag of heel hoog risico is op afstandsmetastasen, wordt er op basis van die prognose een behandelbeslissing genomen. Wanneer er een intermediair risico geschat wordt, kan het zinvol gevonden worden om daarnaast de MammaPrint in te zetten. Wanneer dat gebeurt, is de predictie van de MammaPrint leidend in het behandeladvies (bij hoog klinisch risico en laag genetisch risico volgt het advies om geen adjuvante chemotherapie in te zetten).

De verwerking van de samples en genetische analyse worden bij de producent (Agendia) gedaan. Het pathologielaaboratorium van het ziekenhuis waar de patiënt in behandeling is prepareert het biopt en stuurt deze op.

10.2.4 ANDERE PROGNOTISCHE TESTEN

Er bestaan meerdere prognostische testen voor het inschatten van het absolute sterfterisico en het risico op afstandsmetastasen bij borstkanker. Deze zijn onder te verdelen in twee categorieën: testen op basis van klinisch risico en testen op basis van genetisch risico.

Adjuvant! Online was een veelgebruikte online risicocalculator op basis van klinische factoren. Deze werd ook gebruikt als comparator in de MINDACT studie en de beoordeling van de MammaPrint door het ZIN. Adjuvant! Online is niet meer beschikbaar, omdat er gewerkt wordt aan een nieuwe versie met daarin de HER2 status als risicofactor. Een andere klinische risicocalculator die op dit moment in de praktijk wordt gebruikt is PREDICT.

Naast de MammaPrint bestaan er nog een aantal andere prognostische testen op basis van genetische informatie. De bekendste daarvan is Oncotype Dx. Dit is een gen-profiel test, waar de MammaPrint een genexpressie test is. Met de Oncotype Dx zijn zowel prognostische validatie studies gedaan (waarin de onderzocht is hoe accuraat de prognose op basis van Oncotype Dx is), als studies waar een behandelbeslissing is gebaseerd op de uitslag. Daarnaast bestaan er nog drie genetische testen die alleen prognostisch geëvalueerd zijn: Breast Cancer Index, Prosigna en Endopredict. [16]

10.2.5 KOSTEN EN VERGOEDING

De kosten van de MammaPrint bedragen €2.675. Testen zoals de MammaPrint vallen onder het te verzekeren risico 'geneeskundige zorg'. Dit deel van het basispakket is generiek omschreven en nieuwe testen worden niet standaard door het ZIN beoordeeld (zie sectie 3.2.2). Naar aanleiding van een geschil tussen een patiënt en een verzekeraar (SKGZ geschil) is het ZIN gevraagd een oordeel te geven over de MammaPrint. Het ZIN heeft geoordeeld dat het afzien van adjuvante therapie op basis van de MammaPrint leidt tot extra sterfte die niet opweegt tegen de voordelen van het afzien van therapie. Zodoende voldoet de MammaPrint niet aan het criterium stand van wetenschap en praktijk en behoort de MammaPrint niet tot het basispakket. De meeste zorgverzekeraars vergoeden de MammaPrint uit de aanvullende verzekering. Een uitzondering is DSW, die de MammaPrint niet vergoed.

10.3 WAARDEN

VERSCHIL VAN INZICHT OVER RELATIEVE BELANG LENGTE EN KWALITEIT VAN LEVEN

Drie van de vier geïnterviewden vonden gezondheidsuitkomsten verreweg de belangrijkste waarde. Er was echter een verschil tussen de geïnterviewden ten aanzien van hun afweging tussen de effecten

op lengte en kwaliteit van leven. Omdat de behandeling van borstkanker zonder afstandsmetastasen in principe een curatieve behandeling is, is het ZIN van mening dat lengte van leven de belangrijkste gezondheidsuitkomst is. Twee geïnterviewden gaven echter aan kwaliteit van leven belangrijker te vinden. De vierde en laatste geïnterviewde vond beide uitkomsten even belangrijk. Wanneer er voor gekozen wordt adjuvante chemotherapie in te zetten zijn de negatieve gevolgen van de behandeling op de kwaliteit van leven zo goed als zeker en vrijwel onmiddellijk. De baten in de vorm van betere overleving zijn echter onzeker, relatief klein en verder in de toekomst. Dit kunnen redenen zijn om de effecten op kwaliteit van leven zwaarder mee te wegen in een keuze dan de effecten op lengte van leven.

Alle geïnterviewden zijn het er over eens dat het gebruik van de MammaPrint in de keuze voor adjuvante chemotherapie hoogstwaarschijnlijk leidt tot een vermindering van het aantal patiënten dat voor adjuvante chemotherapie kiest en dat dat vervolgens zal leiden tot een verlies van lengte van leven en een winst in kwaliteit van leven. Of een stakeholder vindt dat de MammaPrint meerwaarde heeft in termen van gezondheidsuitkomsten hangt dus mede af van de manier waarop die stakeholder lengte en kwaliteit van leven tegen elkaar weegt. De constatering dat de geïnterviewde stakeholders anders denken over de relatieve waarde van lengte en kwaliteit van leven verklaart deels het verschil in oordeel over de meerwaarde van de MammaPrint.

WAARDE VAN WETEN ZEER BELANGRIJK VOOR PATIËNT

Voor de geïnterviewde patiënt is de waarde van weten zeer belangrijk. Er zijn verschillende manieren waarop de waarde van weten zich manifesteert in deze casus. Allereerst is het krijgen van de diagnose borstkanker en de behandelkeuzes die vervolgens gemaakt moeten worden een stressvolle ervaring voor een patiënt. Er is inherent veel onzekerheid ten aanzien van de te verwachte uitkomsten van een behandeling. Die onzekerheid op zichzelf is een bron van psychologische stress. Patiënten zoeken naar informatie om zich zekerder te voelen bij een bepaalde keuze. Daarnaast ervaart de geïnterviewde patiënt de informatie uit de MammaPrint anders dan die uit een klinisch risicoprofiel, omdat de test gebaseerd is op genetisch lichaamsmateriaal. Als laatste wordt de het aanbieden van de MammaPrint door een zorgverlener door de patiënt ervaren als een vorm van persoonlijke aandacht en een indicatie dat de betreffende behandelaar werkt met de nieuwste technologieën en erop gericht is een persoonlijk behandelplan op te stellen. Ook dit neemt onzekerheid en stress weg die patiënten ervaren bij hun keuze voor behandeling en behandelaar. De andere ondervraagde stakeholders geven aan dat de waarde van weten voor hen niet relevant is, of dat deze ondergeschikt is aan de gezondheidsuitkomsten.

DOELMATIGHEID BELANGRIJKE WAARDE VOOR PAKKETBEHEER

Het ZIN was de enige stakeholder die in deze casus expliciet waarde hechtte aan de doelmatigheid. Daarbij werd wel opgemerkt dat deze waarde ondergeschikt is aan de gezondheidsuitkomsten (effectiviteit). Dit komt omdat effectiviteit een wettelijk criterium is voor pakketbeheer (de premiegelden voor de basisverzekering mogen alleen gebruikt worden om bewezen effectieve zorg te verlenen), terwijl kosteneffectiviteit dat niet is.

10.4 EVIDENCE

MINDACT STUDIE

De belangrijkste bewijslast over de effecten van het gebruik van de MammaPrint in de klinische praktijk is de MINDACT studie. [17] De gegevens uit deze studie stonden ook centraal in de beoordeling van de MammaPrint door het ZIN. In de MINDACT studie werd het risico op afstandsmetastasen bij patiënten zowel met de MammaPrint als met Adjuvant! Online ingeschat. De groep patiënten die een hoog risico had op basis van Adjuvant! Online en een laag risico op basis van de MammaPrint (de discordante groep) werd gerandomiseerd tussen twee behandelstrategieën: wel of geen adjuvante chemotherapie. De uitkomstmaten in de MINDACT studie waren: algehele overleving, ziektevrije overleving en metastasevrije overleving. Kwaliteit van leven werd alleen bij een subgroep gemeten tijdens een periode rondom de klinische besluitvorming. In 2016 zijn de resultaten van 5 jaar follow-up gepubliceerd. Een publicatie met de resultaten na 9 jaar follow-up wordt verwacht.

In de groep met hoog klinisch en laag genetisch risico die wel adjuvante chemotherapie ontvingen (n = 592) was na 5 jaar 98,8% in leven en 96,7% in leven zonder afstandsmetastasen. In de groep die geen adjuvante chemotherapie ontving (n = 636) was dit respectievelijk 97,3% en 94,8%. Dit betekent dat het gebruik van adjuvante chemotherapie over een periode van 5 jaar een absolute risicoreductie van 1,5% op algehele overleving en 1,9% op afstandsmetastasevrije overleving realiseert. Tijdens de trial was er een periode waarin tijdelijk de risicoclassificatie van de MammaPrint veranderde doordat er een andere oplossing werd gebruikt voor de RNA extractie. Als gevolg daarvan zijn 162 patiënten later van hoog genetisch risico naar laag risico geclassificeerd. De hoofdanalyse in de publicatie van de MINDACT studie bevat alle patiënten (*per protocol analysis*). Er is een scenarioanalyse uitgevoerd waarin de opnieuw geclassificeerde patiënten niet zijn meegenomen. Het ZIN heeft in haar beoordeling primair de resultaten uit deze scenarioanalyse gebruikt, omdat deze minder risico op bias heeft en een conservatievere schatting is. In die populatie is de absolute risicoreductie van chemotherapie iets groter (1,8% op algehele overleving en 2,5% op metastasevrije overleving).

VOORKEUR VOOR FINALE UITKOMSTMATEN

De meerderheid van de geïnterviewde stakeholders geeft aan een voorkeur te hebben voor bewijslast in de vorm van finale uitkomstmaten (overleving en gemeten kwaliteit van leven). Een geïnterviewde had hier geen duidelijke mening over. Wel verschillen de geïnterviewden over de tijdhorizon die zij relevant vinden. Het ZIN geeft aan een oordeel te willen vormen op basis van de effecten na 10 jaar. Andere geïnterviewde stakeholders geven aan dat klinische besluitvorming gebaseerd wordt op effecten na 5 jaar. Het afkappunt op de MammaPrint is ook gekozen om een onderscheid te maken op 5-jaars overleving. De geïnterviewde stakeholders geven aan dat zij zich realiseren dat de finale uitkomstmaten die zij graag beoordelen in de praktijk niet altijd beschikbaar zullen zijn. Zo is er in de setting van adjuvante therapie bij borstkanker een grote studiepoulatie nodig om effecten op algehele overleving te meten, omdat het sterfterisico laag is. In die gevallen zijn de geïnterviewden bereid surrogaatuitkomsten te accepteren, mits er is aangetoond dat er een sterke relatie is tussen de surrogaatuitkomsten en de finale uitkomsten.

RCT IS GEEN HARDE EIS

Geen van de geïnterviewde stakeholders stelt dat een RCT de enige studieopzet is waarmee voldoende bewijs kan worden verkregen om een oordeel over de waarde van een prognostische test te vormen. Twee geïnterviewden geven wel aan dat bewijs uit een RCT zeer gewenst is voor prognostische testen waar een behandelbeslissing op gebaseerd wordt, zoals de MammaPrint. In haar beoordelingen evalueert het ZIN de kwaliteit van de beschikbare bewijslast aan de hand van de GRADE systematiek. Daarmee zal bewijs uit een gerandomiseerde studies in veel gevallen van hogere kwaliteit geacht worden dan bewijs uit observationele studies.

Twee geïnterviewden gaven aan dat een RCT op harde uitkomstmaten die het ZIN hanteert (10-jaars overleving) in het geval van de MammaPrint niet eenvoudig te realiseren is. Doordat het absolute sterfterisico in beide groepen van de studie erg laag is, is er een zeer grote studiepopulatie nodig om een eventueel verschil aan te tonen, dan wel om met voldoende zekerheid aan te tonen dat de MammaPrint non-inferieur is. De vereiste omvang zou volgens deze geïnterviewden veel malen groter zijn dan de jaarlijkse doelpopulatie voor MammaPrint in Nederland. Een geïnterviewde geeft aan dat een modelstudie een alternatief kan zijn. In een dergelijke studie kan het bewijs uit prognostische studies gecombineerd worden met bewijs over de effectiviteit van adjuvante chemotherapie. Zodoende kan voor iedere risicogroep ingeschat worden wat de effecten zijn van adjuvante chemotherapie. Een dergelijke aanpak vereist het maken van de assumptie dat eerder gevonden effecten van chemotherapie ook van toepassing zijn op de doelpopulatie van de MammaPrint.

RELATIEVE VERSUS ABSOLUTE UITKOMSTMATEN

Eenzijds is er verschil van inzicht over relatieve belang lengte en kwaliteit van leven, daarnaast kijken geïnterviewden verschillend naar de manier waarop de impact op lengte van leven uitgedrukt zou moeten worden. In haar beoordeling geeft het ZIN veel aandacht aan maten van relatieve risico (hazard ratio [HR] of relatief risico) en geeft aan deze te prefereren boven een absolute risicoreductie, omdat *“het voordeel van het gebruik van de HR is dat de HR een gemiddeld effect over de gehele follow-up duur weergeeft in plaats van alleen één meetpunt zoals bij een verschil in bijvoorbeeld 5-jaars overleving uitgedrukt in percentages”*. De overige geïnterviewden laten merken dat zij bij het beoordelen van de effecten met name kijken naar het effect van adjuvante chemotherapie op het absolute sterfte risico. Vanuit klinisch perspectief vinden wij dit logisch verklaarbaar, omdat ook de nadelen van adjuvante chemotherapie in een absolute maat worden uitgedrukt (incidentie). Op die manier kan er een afweging gemaakt worden tussen de kosten (bijwerkingen) en baten (minder sterfte). In de doelpopulatie voor de MammaPrint is er een laag absoluut sterfte risico. Bij een laag absoluut risico kan een klein, klinisch irrelevant verschil in absoluut risico als gevolg van een behandeling resulteren in een groot relatief risico.

In de beoordeling van het ZIN wordt de 5-jaars metastasevrije overleving beschouwd als de belangrijkste surrogaat uitkomst voor 10-jaars algehele overleving. Voor de absolute uitkomst (absolute risicoreductie) oordeelt het ZIN dat non-inferioriteit van het kiezen voor adjuvante chemotherapie op basis van de MammaPrint ten opzichte van de klinische risicoscore alleen *‘questionable’* is, omdat de puntschatting weliswaar binnen de non-inferioriteitsmarge ligt (-2,5%) maar het betrouwbaarheidsinterval over de non-inferioriteitsgrens heen gaat (-5,3% tot 0,3%). Voor de relatieve uitkomst (hazard ratio) oordeelt het ZIN echter dat inferioriteit waarschijnlijk is

(*inferiority likely*), omdat de puntschatter ver onder de non-inferioriteitsgrens ligt (HR 0,60).⁵ Dit geeft aan dat verschillende stakeholders een ander oordeel kunnen vellen over de waarschijnlijkheid dat de MammaPrint non-inferieur is, afhankelijk van welke uitdrukking (absoluut of relatief) van de uitkomstmaat zij relevant achtten.

10.5 KNELPUNTEN

GEEN KNELPUNT RONDOM VERGOEDING ERVAREN

Het feit dat de MammaPrint niet in het basispakket zit heeft volgens de geïnterviewden geen effect op het gebruik. De geïnterviewde arts kon geen geval herinneren waarbij een patiënt die in aanmerking kwam voor de MammaPrint deze zelf moest betalen, of om die reden weigerde. Het is in ons onderzoek echter niet duidelijk geworden wat de beweegredenen zijn van verzekeraars om de MammaPrint te vergoeden vanuit de aanvullende verzekering. Het is daardoor moeilijk te beoordelen of de zorgverzekeraars anders om zullen gaan met de MammaPrint na de ZIN beoordeling van eind 2018. In alle interviews met stakeholders hebben wij gevraagd of zij weten, dan wel signalen hebben opgevangen dat verzekeraars van plan zijn de MammaPrint niet langer te vergoeden uit de aanvullende verzekering. Geen van de geïnterviewden gaf aan dit te weten of dergelijke signalen te hebben opgevangen. Desondanks is het mogelijk dat in de toekomst minder of geen verzekeraar de MammaPrint vergoeden uit de aanvullende verzekering. Het is onze inschatting dat het gebruik van de MammaPrint sterk zal afnemen als deze niet langer vergoed wordt. Een deel van de geïnterviewde stakeholders zal dit als een knelpunt beschouwen, omdat zij overtuigd zijn van de meerwaarde van de MammaPrint. Anderen (het ZIN) zouden dat geen knelpunt vinden, aangezien zij geen voorstander van het gebruik zijn.

ONDUIDELIJKE EISEN TEN AANZIEN VAN BEOORDELING

De producent van de MammaPrint is van mening dat de wijze van beoordeling van een test zoals de MammaPrint niet vooraf duidelijk was en sterk verschilt tussen landen, wat het verzamelen van bewijs bemoeilijkt.

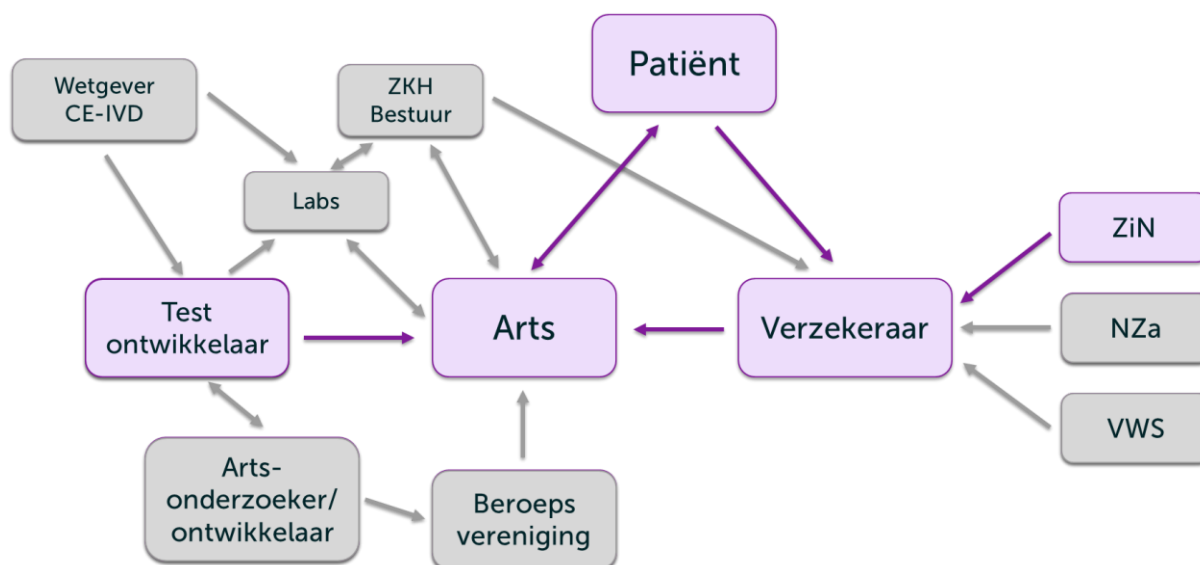
10.6 STAKEHOLDERS

VEEL VERSCHILLENDE STAKEHOLDERS HADDEN ELK HUN EIGEN ROL BIJ IMPLEMENTATIE VAN DE MAMMAPRINT

De **beroepsgroep**, in de hoedanigheid van het National Borstkanker Overleg Nederland (NABON) heeft een belangrijke rol gespeeld bij de implementatie van de MammaPrint door deze in 2008 op te nemen in de richtlijn. Individuele **artsen** hebben een rol doordat zij zelf kunnen besluiten de MammaPrint wel of niet aan te bieden. **Patiënten** oefenen daar invloed op uit doordat zij soms zelf vragen naar de mogelijkheid om de MammaPrint te gebruiken. Dit is deels te verklaren doordat de Borstkankervereniging Nederland in haar informatiemateriaal voor patiënten veelvuldig de MammaPrint onder de aandacht heeft gebracht. **Ziekenhuizen** gebruikten de MammaPrint in hun communicatie, omdat het aanbieden ervan gezien wordt als een indicator van goede kwaliteit van zorg en persoonlijke aandacht voor de patiënt. De meeste **zorgverzekeraars** vergoeden de

⁵ Voor de hazard ratio was de groep die geen adjuvante chemotherapie kreeg (behandeling op basis van MammaPrint) gedefinieerd als de controlegroep. En hazard ratio lager dan 1 geeft dus aan dat de hazard rate (dus sterfte) hoger was in de groep die geen behandeling kreeg.

MammaPrint vanuit de aanvullende verzekering of via een coulance regeling. **Het ZIN** werd als stakeholder pas betrokken toen de implementatie al in een vergevorderd stadium was, naar aanleiding van een SKGZ geschil.



Figuur 6: Stakeholderkaart voor de casus MammaPrint (paarse velden geven stakeholders aan die geïnterviewd zijn, paarse pijlen geven relaties aan waarover geïnterviewde stakeholders informatie hebben gegeven)

10.7 CONCLUSIE

10.7.1 HUIDIG STADIUM VAN IMPLEMENTATIE

De MammaPrint wordt op dit moment gebruikt in de klinische praktijk in Nederland bij vrouwen met borstkanker. Het percentage van de vrouwen die in aanmerking komen voor het gebruik van de MammaPrint dat daadwerkelijk gebruik maakt van de test is niet bekend. Wij hebben echter geen signalen opgevangen dat patiënten geen toegang hebben tot de test, anders dan dat zij op basis van klinische kenmerken daar niet voor in aanmerking komen. Het ZIN is de enige van de geïnterviewde stakeholders die niet overtuigd is van de meerwaarde van de MammaPrint. Dit feit heeft echter geen effect gehad op de implementatie van de test. Het zou kunnen zijn dat in de toekomst zorgverzekeraars op basis van het oordeel van het ZIN besluiten de test niet langer te vergoeden. De geïnterviewde stakeholders geven echter aan dat zij geen aanwijzing hebben dat dit in de voorziene toekomst zal gebeuren.

Op basis van onze observaties concluderen we dat het opnemen van een test als de MammaPrint in het basispakket geen noodzakelijke voorwaarde is voor de succesvolle implementatie ervan. Er zijn onzes inziens twee wijzen waarop een test zonder opname in het basispakket succesvol geïmplementeerd kan worden. De eerste is dat de zorgverlener geen extra vergoeding vraagt voor het toepassen van de test. Dit kan zijn omdat het gebruik van de test zo goedkoop is dat het niet tot een noemenswaardige kostenstijging leidt (ofwel omdat de test zelf erg goedkoop is, dan wel omdat het gebruik van de test leidt tot directe kostenbesparingen voor de zorgverlener). De andere wijze is dat de vergoeding uit een andere bron komt dan de basisverzekering. Dit kan de aanvullende verzekering zijn of een coulanceregeling, zoals nu voor de MammaPrint het geval is. Hiervoor zal het noodzakelijk zijn dat de zorgverzekering een waarde ziet in het vergoeden van de test, bijvoorbeeld doordat het

verwacht dat de test leidt tot kostenbesparing, of dat het aanbieden van de vergoeding voor marketingdoeleinden gebruikt kan worden.

10.7.2 BELANGRIJKSTE KNELPUNTEN

De geïnterviewde stakeholders lijken geen grote bezwaren te hebben ten aanzien van de huidige situatie. De gebruikers van de MammaPrint geven aan dat de toegang voor patiënten op dit moment geen probleem is. Het voornaamste belang van het ZIN is dat het geld uit de basisverzekering alleen besteed wordt aan effectieve en doelmatige zorg. Nu dat de MammaPrint niet uit de basisverzekering wordt vergoed is dat geen obstakel.

Dit wil echter niet zeggen dat de stakeholders de huidige situatie optimaal vinden. Het ZIN heeft geoordeeld dat het toevoegen van de MammaPrint aan Adjuvant! Online tot slechtere gezondheidsuitkomsten voor patiënten leidt. Het instituut geeft aan dat de keuze voor het al dan niet nemen van adjuvante chemotherapie altijd aan de patiënt is, maar vindt wel dat deze goed geïnformeerd moet zijn over de risico's en effecten.

De producent van de MammaPrint ziet een knelpunt in de verschillen in regelgeving die door regulerende instanties in verschillende landen wordt gehanteerd. Deze verschillen bemoeilijken het verzamelen van de gevraagde bewijslast.

Als onderdeel van een beoordeling belegt het ZIN een scopingsbijeenkomst waarin de klinische toepassing van de test ('PICOT') en relevante uitkomstmaten worden besproken. In het geval van de MammaPrint waren daarbij de medische beroepsgroep (NVMO, NABON) en patiëntvertegenwoordigers (borstkankervereniging Nederland en Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties) betrokken. De uitkomstmaten die het ZIN heeft gehanteerd zijn op basis van deze bijeenkomst vastgesteld. Toch observeren wij in ons onderzoek dat stakeholders anders denken dan het ZIN over de relevantie van bepaalde uitkomstmaten (met name de relevantie van de relatieve effectmaat) en over de uitwisseling van kwaliteit en lengte van leven. Als gevolg daarvan komen deze stakeholders tot een ander oordeel over de meerwaarde van de MammaPrint dan het ZIN.

10.7.3 OPLOSSINGEN

Omdat de MammaPrint nu alsnog vergoed wordt zijn er geen oplossingen aan te dragen voor de verdere implementatie van de MammaPrint. De hiervoor genoemde knelpunten kunnen echter bij andere vergelijkbare testen een rem op de implementatie vormen.

Het is aan het ZIN om te bepalen aan de hand van welke uitkomsten het criterium 'stand van wetenschap en praktijk' wordt beoordeeld. Echter, als andere stakeholders het niet eens zijn met deze keuze kan dat potentieel leiden tot onbegrip over het oordeel van het ZIN, zoals we zien in de MammaPrint casus. We moeten vaststellen dat het betrekken van de relevante stakeholders bij de scopingsbijeenkomst geen garantie is dat er draagvlak is voor de gekozen beoordelingsmethodiek.

We observeren dat het ZIN voor haar beoordelingen van de 'stand van wetenschap en praktijk' zoekt naar directe bewijslast uit klinische studies. Om dergelijk bewijs te genereren moeten er klinische studies opgezet worden naar de effecten van het gebruik van de test op gezondheidsuitkomsten. Een

alternatieve strategie kan zijn om eerst de bestaande bewijslast uit verschillende bronnen bij elkaar te brengen in een besliskundig model (in het geval van de MammaPrint bewijs uit prognostische studies en uit studies naar de effectiviteit van adjuvante chemotherapie). Op basis van de uitkomsten van een studie met een besliskundig model kan bepaald worden of additionele directe bewijslast noodzakelijk is om een beslissing te maken. Op die manier hoeft er geen klinische studie op gezet te worden als het bewijs daaruit geen additionele inzichten oplevert en kunnen patiënten mogelijk sneller toegang krijgen tot een nieuwe test.

11 CONCLUSIES

11.1 HUIDIG STADIUM VAN IMPLEMENTATIE

In dit onderzoek naar de waardebeoordeling, implementatie en bekostiging van voorspellende testen in Nederland stonden vier testen centraal. De mate waarin van deze testen op dit moment in de klinische praktijk geïmplementeerd zijn varieert sterk. We hebben twee casussen onderzocht waar de implementatie zich nog in een vroege fase bevindt (WGS en farmacogenetisch profiel) en we hebben twee casussen onderzocht die bijna volledig of volledig geïmplementeerd zijn (MammaPrint en het Core Panel). WGS is van alle casussen het minst ver geïmplementeerd. Op dit moment wordt het alleen binnen studieverband toegepast en is er nog geen consensus tussen stakeholders over de toepassing van de test in de klinische praktijk. Datzelfde geldt voor het farmacogenetisch profiel. We zien echter wel dat farmacogenetisch testen op enkele plekken in de tweede lijn standaard praktijk is geworden. In de eerste lijn zijn er nog geen toepassingen waar het standaard zorg is, maar het gebruik van farmacogenetisch testen begint toe te nemen. Aan de andere kant van het spectrum vinden we de MammaPrint en het Core Panel voor cardiomyopathie. De MammaPrint is geaccepteerd door artsen, patiënten en verzekeraars en wordt gebruikt in de klinische praktijk. Men zou echter kunnen stellen dat de implementatie niet volledig is omdat het niet onder de verzekerde zorg van het basispakket valt. Het Core Panel ten slotte is de standaard test voor het bepalen van erfelijke cardiomyopathie en er is overeenstemming onder de door ons geïnterviewde stakeholders over de toepassing en de waarde van de test. Wij beschouwen deze test als volledig geïmplementeerd.

11.2 VERSCHILLEN EN OVERENKOMSTEN IN WAARDEN EN ACCEPTATIE TUSSEN CASUSSEN

Een voorwaarde voor acceptatie van alle bestudeerde testen in dit onderzoek is dat zij gezondheidsuitkomsten dienen te verbeteren. Geïnterviewde stakeholders verschillen ten aanzien van het niveau van impact waarop zij gezondheidsuitkomsten beoordelen. Daardoor zullen de zij verschillend denken over het soort bewijs (in termen van uitkomstmaten) dat zij overtuigend vinden. Binnen een bepaald niveau van impact kunnen stakeholders ook nog verschillen ten aanzien van het soort studie dat zij overtuigend bewijs vinden leveren. Deze verschillen werden niet alleen tussen de testen waargenomen, maar ook binnen één test. Desondanks geldt voor WGS, het farmacogenetisch profiel en de MammaPrint dat veruit het merendeel van de geïnterviewde stakeholders het bewijzen van een verbetering van finale uitkomsten, ofwel kwaliteit van leven ofwel lengte van leven, noodzakelijk acht. Alleen bij het Core Panel waren de stakeholders het er grotendeels over eens dat bewijs ten aanzien van de impact op klinische besluitvorming volstaat om de test te accepteren.

Terwijl er bij het Core Panel consensus is ten aanzien van de impact op klinische besluitvorming, is die consensus er bij de andere drie testen niet. Met andere woorden, er is geen consensus dat de testen leiden tot een verbetering van gezondheidsuitkomsten, en er wordt daarom verschillend gedacht over implementatie. Daar komt bij dat geïnterviewde stakeholders verschillend denken over de benodigde bewijslast. Waar sommigen bewijslast van het hoogste niveau wensen, hebben anderen een meer pragmatische visie gezien de haalbaarheid van dit niveau van bewijs.

11.3 VERKLARING VOOR VERSCHIL IN IMPLEMENTATIE AAN DE HAND VAN WAARDEN EN OVERTUIGING VAN GEÏNTERVIEWDE STAKEHOLDERS

We observeren dat bij de testen die in verdere mate geïmplementeerd zijn een groter deel van de geïnterviewden overtuigd is van de waarden die zij relevant achtten en er meer consensus is over welke waarden relevant zijn. In de casus Core Panel zagen we een hoge mate van consensus ten aanzien van de relevante waarden en waren alle geïnterviewden overtuigd dat de test meerwaarde had. Bij de MammaPrint was het ZIN de enige stakeholder die aangaf andere niveaus van impact relevant te vinden en was als enige niet overtuigd van de meerwaarde van de test. Deze discordante mening heeft uiteindelijk maar beperkte invloed op de implementatie van de test gehad. Bij WGS zagen we dat de geïnterviewden in grote lijnen dezelfde waarden relevant vonden (gezondheidswinst en waarde voor wetenschappelijk onderzoek), maar dat de geïnterviewden verschilden in de relatieve weging van deze twee waarden. Daarnaast zagen we ook verschillen tussen geïnterviewde stakeholders ten aanzien van niveaus van impact die waarop zij gezondheidsuitkomsten beoordelen. Deze verschillen resulteren in een verschil in acceptatie tussen geïnterviewden; ongeveer de helft is op dit moment niet overtuigd van de meerwaarde van WGS en accepteert het gebruik in de klinische praktijk dus niet. Dit kan een verklaring zijn voor het huidige stadium van implementatie van WGS. Bij het farmacogenetisch profiel zagen we juist veel consensus over welke waarde relevant is (gezondheidswinst) en in welke uitkomstmaten de geïnterviewde stakeholders dat uitdrukken (met name impact op klinisch besluit en kwaliteit van leven). Geen van de geïnterviewde stakeholders is op dit moment overtuigd van de meerwaarde van het farmacogenetisch profiel. Het feit dat het profiel nauwelijks in de klinische praktijk gebruikt wordt zal dan geen verrassing zijn.

11.4 HET VERSCHIL IN IMPLEMENTATIE BREDER BESCHOUWD

ONTWIKKELING VAN TOEPASSING VAN TEST HELPT ACCEPTATIE EN IMPLEMENTATIE

De onderzochte testen in dit onderzoek bevinden zich in een ander stadium van ontwikkeling, met name de ontwikkeling van de toepassing varieert. Voor WGS is het nog niet duidelijk voor welke patiënten, op welk moment in het klinisch traject en voor welke beslissing de test ingezet zou moeten worden. Dit is voor het Core Panel en de MammaPrint vrij duidelijk gedefinieerd. Het farmacogenetisch profiel zit daar tussenin: het is wel duidelijk bij welke patiënten (bij welke behandeling) de test relevant is, maar nog niet op welk moment en voor welk klinisch besluit. In de casussen met testen die in een ver stadium van ontwikkeling zitten (Core Panel en MammaPrint) was er een gemeenschappelijk beeld bij de geïnterviewde stakeholders ten aanzien van de toepassing van de test. In de casussen over testen waarbij de toepassing nog niet volledig ontwikkeld is (WGS en farmacogenetisch profiel) hadden de geïnterviewde stakeholders verschillende ideeën over de meest waarschijnlijke toepassing. Het verschil in hun oordeel over de waarde van de test is in dat geval niet alleen ingegeven door een verschil in relevante waarde en noodzakelijk bewijs om overtuigd te raken,

maar ook doordat hun uitspraken over waarde en overtuiging over verschillende toepassingen gaan. Dit vormt niet alleen een complicerende factor in ons onderzoek, maar vormt ook een barrière voor de implementatie van de test. Wanneer er geen toepassing is gedefinieerd voor een test is het niet mogelijk het bewijs te verzamelen die verschillende stakeholders nodig hebben voor acceptatie. [18,19] Ook belemmert het de communicatie en potentiële samenwerking en veroorzaakt het onbegrip tussen stakeholders als zij geen gemeenschappelijk beeld hebben van de toepassing van een test, of zich er niet van bewust zijn dat andere stakeholders trachten de test in een andere toepassing te implementeren.

DISRUPTIVITEIT SPEELT WAARSCHIJNLIJK EEN ROL

Ons onderzoek was er vooral op gericht om te achterhalen welke waarden stakeholders relevant vinden in elke casus en welke bewijs zij nodig achten om overtuigd te raken dat een test die waarden realiseert. In de interviews is maar beperkt ruimte geweest alle achterliggende redenen die stakeholders hebben voor hun mening over waarde te belichten. Toch komt uit de gesprekken met experts een beeld naar voren dat er op wijst dat de mate waarin een nieuwe test de bestaande situatie verandert (de 'disruptiviteit') een factor is bij het vormen van hun standpunt. Stakeholders zijn moeilijker te overtuigen van de waarde van testen die een zeer grote verandering teweeg brengen. Dit kan zowel zijn in de vorm van hoge kosten of een grote budget impact, of omdat processen en taakverdelingen ingrijpend gewijzigd moeten worden. Dit is het geval bij WGS en het farmacogenetisch profiel, waarbij de geïnterviewde stakeholders erkennen dat de kosten op dit moment nog een belemmering vormen voor grootschalig gebruik. Dit wordt deels veroorzaakt door het feit dat deze testen niet vergoed worden vanwege het gebrek aan bewijs ten aanzien van de impact op gezondheidsuitkomsten. Uit de interviews blijkt dat experts hogere eisen stellen aan de bewijslast om overtuigd te raken van testen die ingrijpende veranderingen teweeg brengen, zoals WGS en het farmacogenetisch profiel, dan aan testen die beperkte verandering teweeg brengen, zoals het Core Panel.

RISICO-AVERSE VERSUS RISICO-NEMENDE STAKEHOLDERS

In de casussen WGS en farmacogenetisch profiel verschillen de geïnterviewde stakeholders in de mate waarin zij op dit moment overtuigd zijn dat de testen meerwaarde bieden op de door hun relevant gevonden waarden. Uit de gesprekken komt het beeld naar voren dat sommige geïnterviewden een positievere uitgangspositie hebben ten aanzien van mogelijke effecten van WGS op gezondheidsuitkomsten. In afwezigheid van bewijs over de effecten zijn zij overtuigd van de waarde van WGS ten aanzien van gezondheidsuitkomsten. Als gevolg daarvan zijn ze bereid meer risico te nemen door de technologie te implementeren zonder bewijs op finale uitkomsten. Doordat zij overtuigd zijn van de meerwaarde zien zij het als een probleem dat patiënten nu en in de nabije toekomst geen gebruik kunnen maken van de test. Anderzijds zien we personen die meer sceptisch zijn en daarom niet overtuigd zijn van de meerwaarde op het moment dat er weinig bewijs beschikbaar is. Zij zien het implementeren van WGS in afwezigheid van bewijs op finale uitkomsten als een risico, omdat dit zou kunnen leiden tot slechtere gezondheidsuitkomsten of het verspillen van een aanzienlijke hoeveelheid financiële middelen die elders meer baten had kunnen realiseren. De uitgangspositie van de stakeholder (hoopvol of sceptisch) kan er toe leiden dat hetzelfde beschikbare bewijs leidt tot een verschil in overtuiging en acceptatie tussen stakeholders.

11.5 ALGEMENE KNELPUNTEN VOOR DE IMPLEMENTATIE VAN VOORSPELLENDE TESTEN

In ons onderzoek spraken we met stakeholders ook over ondervonden of voorziene knelpunten voor de implementatie van voorspellende testen. De genoemde knelpunten verschilden sterk tussen de casussen (zie de resultaten hoofdstukken 7 t/m 10). Twee knelpunten kwamen in meerdere casussen naar boven: gebrek aan kennis en bekostiging.

KENNISGEBREK ALS KNELPUNT

Een gebrek aan genetische kennis onder ziekenhuispersoneel werd bij zowel WGS als het farmacogenetisch profiel genoemd als barrière voor brede implementatie van deze testen in de praktijk. Er is onbekendheid onder (huis)artsen en patiënten over het bestaan van doseringsadviezen als gevolg van de uitkomst van farmacogenetisch onderzoek. Ook voor WGS geldt dat onbekendheid met de interpretatie van de uitkomsten van de test zorgt voor terughoudendheid in gebruik. Deze bevinding wordt versterkt door het gebrek aan advies in klinische richtlijnen. Mogelijk verbetert dit op korte termijn voor farmacogenetisch testen naar aanleiding van het in 2018 uitgebrachte NHG standpunt ten aanzien van farmacogenetisch onderzoek in de huisartspraktijk en de richtlijn farmacogenetica in de psychiatrie die op dit moment in wording is. Ook de impact op het huidige werkproces vormt op dit moment een barrière bij de implementatie van voorspellende testen. Een voorbeeld is de benodigde uitleg aan de patiënt ten aanzien van de test en de mogelijke uitkomsten van de test. Dit lijkt voornamelijk bij WGS een rol te spelen; uitleg geven kost tijd en die tijd hebben medisch specialisten niet altijd tijdens een consult.

BEKOSTIGING ALS KNELPUNT

In de casussen WGS en farmacogenetisch profiel werd de bekostiging als knelpunt genoemd. Hierbij gaat het er vaak om dat het budget van de stakeholder die de test moet betalen (zou deze in de huidige situatie gebruikt worden) niet toereikend is. In veel gesprekken kwam naar voren dat vergoeding uit het basispakket vaak wordt gezien als de ultieme oplossing voor een gebrek aan bekostiging. Echter, het niet-vergoeden van een test hoeft niet altijd een knelpunt te vormen bij implementatie, zo blijkt uit de MammaPrint casus. Deze test wordt niet vergoed, maar de test wordt desondanks in de klinische praktijk gebruikt. Daarbij lijkt de arts samen met de patiënt een sleutelrol te vervullen. Dankzij hun overtuiging van de baten wordt de test ingezet, ondanks het feit dat de test niet vergoed wordt uit de basisverzekering. Hun overtuiging hebben ertoe geleid dat zorgverzekeraars de MammaPrint opnamen in de aanvullende verzekering of coulance regelingen troffen.

Naast de mogelijkheid dat een test alsnog door de verzekering wordt vergoed ondanks dat deze niet in het basispakket zit, zijn er andere vormen van financiering die dit knelpunt kunnen verhelpen. De meest voor de hand liggende daarvoor is onderzoeksfinanciering. Het gebrek aan bewijs voor effectiviteit van een test ligt in veel gevallen ten grondslag aan het niet opnemen van die test in het basispakket. Het doen van onderzoek is dan een logische stap. Daarnaast hebben sommige testen naast klinische waarde vooral waarde voor wetenschappelijk onderzoek (in dit onderzoek WGS). Het is dan voor de hand liggend dat die waarde ook gefinancierd wordt uit een bron die dat doel nastreeft. Bij WGS zou bijvoorbeeld de klinische waarde gefinancierd kunnen worden vanuit de zorgverzekering via de DBC. Die vergoedt dan de kosten van de relevante genetische bepaling tegen een tarief dat de meest kosteneffectieve methode van bepaling dekt. De meerkosten van WGS zijn dan impliciet de wetenschappelijke waarde, welke gefinancierd kan worden uit onderzoeksgelden (zij het de

academische component van een UMC, dan wel een andere externe financiering). In ons onderzoek zijn wij geen barrières tegengekomen die een dergelijke hybride financiering niet mogelijk maken.

OVERTUIGING VAN STAKEHOLDERS GROTERE KRACHT DAN KNELPUNTEN

Op basis van alle informatie die in dit onderzoek verzameld is concluderen de onderzoekers dat het gebrek aan overtuiging dat een voorspellende test meerwaarde heeft een grotere invloed heeft op de implementatie van voorspellende testen dan de genoemde knelpunten. Als invloedrijke stakeholders niet overtuigd zijn van de meerwaarde zullen zij de test niet accepteren (lees, niet gebruiken of het gebruik zelfs actief tegenwerken). Pas als alle benodigde stakeholders overtuigd zijn kunnen knelpunten implementatie in de weg staan. Bovendien zijn een aantal van de in hoofdstuk 7 t/m 10 genoemde knelpunten (deels) het gevolg van het gebrek aan acceptatie van bepaalde stakeholders. Zo stellen we in de vorige alinea dat het opnemen van een test in de richtlijn een oplossing is voor het kennisgebrek. Het uitblijven van een officiële publicatie van de richtlijn over farmacogenetica in de psychiatrie zal deels te maken hebben met het gebrek aan acceptatie van de test. Ook het knelpunt van het gebrek aan bekostiging (al dan niet uit de basisverzekering) is voor een deel terug te herleiden naar een gebrek aan overtuiging van stakeholders die invloed uitoefenen op de besteding van financiële middelen.

11.6 STAKEHOLDERS

Van alle stakeholders die in dit onderzoek ondervraagd zijn lijken artsen een sleutelrol te vervullen in de mate waarin voorspellende testen geïmplementeerd worden. De manier waarop zorg geleverd wordt aan patiënten en welke technologieën daarbij gebruikt worden wordt primair bepaald door de zorgverlener. Als artsen niet overtuigd zijn van de meerwaarde van een methode (test, behandeling of anderszins) zullen zij deze niet gebruiken. Deze sleutelpositie wordt ook erkend door andere stakeholders. Het ZIN heeft de te verzekeren prestaties in de geneeskundige zorg gedefinieerd als ‘zoals medisch-specialisten die plegen te bieden’. De verzekeraars geven aan dat zij het aan de zorgverleners vinden om, binnen de brede kaders die zij stellen, te bepalen hoe goede zorg eruit ziet, en zijn over het algemeen huiverig om ‘op de stoel van de arts te gaan zitten’. Vanzelfsprekend kunnen stakeholders wel invloed uitoefenen die mogelijk leidt tot de overtuiging van artsen. Toch hebben zij zo goed als geen instrumenten om gebruik van een bepaalde methode te forceren. Een voorbeeld is de casus MammaPrint, waarin het ZIN negatief oordeelt over de meerwaarde van de test, maar waar artsen wél overtuigd zijn. In de praktijk zien we dat bij deze casus het oordeel van artsen leidend is geweest in de implementatie van de test. Andersom geldt ook dat wanneer artsen overtuigd zijn van het nut van een bepaalde methode het lastig is deze uit de praktijk te weren. Denk daarbij bijvoorbeeld aan de ‘beter niet doen’ lijsten, waarbij er een lange tijd overheen gaat voordat deze praktijken uit de kliniek verdwijnen.

Bij bovenstaande constatering moet natuurlijk rekening gehouden worden met het feit dat ‘de artsen’ beslist geen homogene groep zijn. Uit ons onderzoek blijkt ook dat verschillende artsen anders oordelen over de meerwaarde van testen. Zogenaemde ‘early adopters’ kunnen ondanks gebrek aan bewijs ten aanzien van de impact van de test op gezondheidsuitkomsten overtuigd zijn van de meerwaarde van de test. In het kader van WGS zagen we bijvoorbeeld dat een enkele geïnterviewde WGS als bron van data voor wetenschappelijk onderzoek zwaar weegt, en deze waarde op zich voldoende vindt om het gebruik van WGS in de klinische praktijk te accepteren. Ook zal het in de praktijk zo zijn dat er vaak een ‘stille meerderheid’ is van artsen die geen sterke mening heeft over de

waarde van een test, omdat ze nog niet goed bekend zijn met de effecten ervan. In die gevallen zullen stakeholders die artsen beïnvloeden een grotere rol spelen in de implementatie van de test doordat zij deze 'stille meerderheid' kunnen informeren en overtuigen (bijvoorbeeld de beroepsvereniging die een standpunt uitbrengt, of de producent die zich met studies en andere informatie tot de artsen richt). Zodoende zal een groot deel van de invloed van andere stakeholders in het veld zich uiteindelijk via de arts manifesteren.

11.7 SAMENVATTING VAN DE BELANGRIJKSTE GEVONDEN KNELPUNTEN VOOR IMPLEMENTATIE

11.7.1 GEBREK AAN CONSENSUS OVER EEN KLINISCHE TOEPASSING

In ons onderzoek vonden wij dat stakeholders overtuigd moeten zijn dat het gebruik van testen leidt tot een verbetering van gezondheidsuitkomsten, maar dat zij verschillende niveaus van impact hanteren om gezondheidsuitkomsten te beoordelen. Ook verschilden de geïnterviewden ten aanzien van het soort bewijslast dat zij nodig hebben om overtuigd te raken. Er zullen echter altijd studies gedaan moeten worden om enige bewijslast te verzamelen. Om onderzoek naar de gezondheidsuitkomsten van een test te kunnen doen is het een voorwaarde dat er een klinische toepassing van de test gespecificeerd is: wanneer wordt de test ingezet, bij welke patiëntenpopulatie, voor welk klinisch besluit?

We hebben geconstateerd dat voor het gebruik van WGS op tumorweefsel er geen eenduidig beeld is onder de geïnterviewden ten aanzien van de meest waarschijnlijke of meest nuttige klinische toepassing. We constateren ook dat een groot deel van de wetenschappelijke onderzoeken met WGS op tumorweefsel die nu gedaan worden niet gericht zijn op het ontwikkelen van een klinische toepassing, maar op het vinden van targets voor nieuwe behandelingen, of het vinden van nieuwe toepassingen van bestaande behandelingen. De resultaten van dergelijk onderzoek zijn de basis van de ontwikkeling van een klinische toepassing. Vervolgens moet er een gemeenschappelijk beeld onder onderzoekers en klinici ontstaan over welke klinische toepassing het meest veelbelovend is, waarna er onderzoek gedaan kan worden om bewijslast te verzamelen dat het gebruik van WGS in die toepassing leidt tot betere gezondheidsuitkomsten. Op basis van de verzamelde informatie uit de interviews concluderen wij dat dit de stappen zijn om de betrokken stakeholders WGS te laten accepteren. Welke bewijslast stakeholders nodig hebben voor acceptatie en met welke studieopzet die verkregen moet worden hangt mede af van de gekozen toepassing (bijvoorbeeld of het in een palliatieve setting of in een curatieve setting is).

Ook bij het farmacogenetisch profiel is een gebrek aan een gemeenschappelijk beeld van een klinische toepassing een knelpunt voor implementatie. Het gaat dan om twee aspecten: 1) wat is de omvang en samenstelling van het profiel en 2) wat is de doelpopulatie en het moment van opstellen van het profiel (bijv. hielprik, opportuun bij eerste gebruik van een geneesmiddel waar een dosisadvies voor bestaat, of anders). In tegenstelling tot WGS wordt er voor het farmacogenetisch profiel op dit moment wel onderzoek gedaan naar de klinische toepassing en bewijslast gegenereerd voor de gezondheidsuitkomsten van het gebruik in die toepassing.

11.7.2 GEBREK AAN OVERTUIGEND BEWIJS VOOR GEZONDHEIDSEFFECTEN EN DOELMATIGHEID

Een groot deel van de geïnterviewden voor de casussen WGS en farmacogenetisch profiel zijn op dit moment niet overtuigd dat het gebruik van de test resulteert in betere gezondheidsuitkomsten en dat het doelmatig is. Het genereren van overtuigend bewijs hiervoor is noodzakelijk voor acceptatie van de test bij stakeholders. Zoals al besproken is een gemeenschappelijk beeld onder stakeholders ten aanzien van de klinische toepassing van een voorspellende test een belangrijke voorwaarde daar voor. In ons onderzoek observeerden we echter nog een aantal andere knelpunten die het genereren van noodzakelijk bewijs bemoeilijkt.

Allereerst verschillen stakeholders ten aanzien van de uitkomsten die zij overtuigend vinden. Waar sommige geïnterviewden aangeven overtuigd te zijn wanneer is aangetoond dat de test effecten heeft op intermediaire uitkomsten, geven anderen aan dat zij bewijs voor effecten op finale uitkomsten (lengte en kwaliteit van leven) nodig hebben om overtuigd te worden. Daarnaast verschillen stakeholders ook ten aanzien van het soort bewijs (in termen van studieopzet) dat zij voor een bepaald eindpunt overtuigend vinden (bijvoorbeeld gerandomiseerd versus observationeel onderzoek). Deze verschillen maakt het lastig om een onderzoek op te zetten dat leidt tot bewijslast die alle stakeholders overtuigt. Een bijkomende complicerende factor die wij in het onderzoek tegenkwamen, is dat de geïnterviewden het zeer lastig vonden om aan te geven welke evidence zij wel en welke zij niet overtuigend vinden. Veel geïnterviewden gaven aan zich te realiseren dat het onrealistisch is om voor elke gen-behandel combinatie een prospectief gerandomiseerd onderzoek op finale uitkomsten op te zetten. Anderzijds verwachtten zij wel bewijslast met de kwaliteit van gerandomiseerd onderzoek om overtuigd te raken van de meerwaarde van een test. De geïnterviewden konden geen concrete voorbeelden geven van een onderzoeksopzet die deze schijnbare tegenstelling kan oplossen.

11.7.3 GEBREK AAN ONDERZOEKSFINACIERING EN COORDINATIE BELEMMERT GEBRUIK VAN WGS VOOR WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Een groot deel van de geïnterviewden in de WGS casus is op dit moment nog niet overtuigd dat WGS resulteert in betere gezondheidsuitkomsten, maar wel overtuigd van de waarde van WGS voor wetenschappelijk onderzoek. Dergelijk onderzoek is cruciaal in het ontwikkelen van een klinische toepassing van WGS. Uit de gesprekken met experts komen twee belangrijke knelpunten naar voren. Allereerst de beschikbare hoeveelheid onderzoeksfinanciering. De beoogde onderzoeken vergen grote groepen patiënten en het uitvoeren van WGS is op dit moment nog kostbaar. Daarnaast geven experts aan dat het onderzoek te gefragmenteerd is over verschillende onderzoeksgroepen. Onderzoek zou effectiever en efficiënter kunnen als er meer samengewerkt wordt en bijvoorbeeld meer data gedeeld wordt. Onderzoeksgroepen zijn in concurrentie met elkaar voor onderzoeksgelden en onderzoekers worden deels op individuele prestaties beoordeeld. Dit leidt volgens de geïnterviewden tot meerdere afzonderlijke onderzoeksinitiatieven, waar een groter gezamenlijk initiatief meer resultaat voor de samenleving kan opleveren. Ten aanzien van dit knelpunt zien wij een rol weggelegd voor organisaties die onderzoek financieren, bijvoorbeeld door grotere (landelijke) projecten te financieren en een coördinerende rol op zich te nemen die concurrentie prikkels wegneemt.

11.7.4 NIET-NUTTIGE TESTS KUNNEN MOGELIJK BREED GEIMPLEMENTEERD WORDEN

In de offerteaanvraag voor dit onderzoek werd de relevantie van het onderzoek onder meer als volgt onderbouwd: *‘Om de kwaliteit van de zorg te waarborgen moet voorkomen worden dat niet-nuttige tests in worden gezet en gestimuleerd worden dat nuttige tests worden gebruikt bij de juiste personen/patiënten op het juiste moment’*. Wat precies onder nuttig verstaan wordt en wie daarover kan oordelen is niet verder gespecificeerd. Nuttig zou hier als effectief of als kosteneffectief geïnterpreteerd kunnen worden. In ons onderzoek, met name in de casus MammaPrint, hebben wij geconstateerd dat een test waarvan sommige geïnterviewde stakeholders oordelen dat deze niet effectief is en waarvan de kosteneffectiviteit niet is aangetoond toch geïmplementeerd is in de klinische praktijk. We constateerden dat het oordeel van de zorgverlener in deze casus een grotere rol speelt bij de implementatie en het gebruik van de test dan het oordeel van andere stakeholders. Dit komt mede doordat de zorgverlener primair de partij is die bepaalt wat gepaste zorg is en hoe deze verleend dient te worden. Als het voor zorgverleners geen vereiste is voor gebruik van een test dat de effectiviteit en kosteneffectiviteit van zijn aangetoond en als verzekeraars niet in twijfel trekken dat de betreffende test voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk, is het binnen het huidige proces van waardebeoordeling, implementatie en bekostiging mogelijk dat niet-nuttige tests in de praktijk worden ingezet en vergoed.

12 REFERENTIES

- [1] FDA-NIH Biomarker Working Group. Understanding Prognostic versus Predictive Biomarkers. BEST (Biomarkers, EndpointS, other Tools) Resour., Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016, p. 1–6.
- [2] Panaxea. Horizonscan Medische Hulpmiddelen: Een haalbaarheidsstudie. 2019.
- [3] Staal P, Heymans J, Ligtenberg G, Derksen J, Couwenbergh B. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. 2015.
- [4] Derksen JTM, Staal PC, Ligtenberg G. Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk). 2011.
- [5] Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value Heal* 2018;21:131–9. doi:10.1016/J.JVAL.2017.12.007.
- [6] Annemans L, Redekop K, Payne K. Current Methodological Issues in the Economic Assessment of Personalized Medicine. *Value Heal* 2013;16:S20–6. doi:10.1016/J.JVAL.2013.06.008.
- [7] Foster MW, Mulvihill JJ, Sharp RR. Evaluating the utility of personal genomic information. *Genet Med* 2009;11:570–4. doi:10.1097/GIM.0b013e3181a2743e.
- [8] Kip MMA, Hummel JM, Eppink EB, Koffijberg H, Hopstaken RM, IJzerman MJ, et al. Understanding the adoption and use of point-of-care tests in Dutch general practices using multi-criteria decision analysis. *BMC Fam Pract* 2019;20:8. doi:10.1186/s12875-018-0893-4.
- [9] van Marcke C, Collard A, Vikkula M, Duhoux FP. Prevalence of pathogenic variants and variants of unknown significance in patients at high risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of gene-panel data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:138–44. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.09.009.
- [10] van der Velden D, Hoes L, van der Wijngaart H, Bloemendal H, Grunberg K, Huitema A, et al. Expanding the use of approved drugs: The CPCT's Drug Rediscovery Protocol (DRUP). *Ann Oncol* 2017;28. doi:10.1093/annonc/mdx440.075.
- [11] Horak P, Fröhling S, Glimm H. Integrating next-generation sequencing into clinical oncology : strategies , promises and pitfalls 2016. doi:10.1136/esmooopen-2016-000094.
- [12] Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, Caudle KE, Broeckel U, Howard SC, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:89–106. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124835.
- [13] Hooymans C, Verduijn M, Burgers J. NHG-Standpunt Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Wet* 2018;61:54–60. doi:10.1007/s12445-018-0354-2.
- [14] Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:227–34. doi:10.1200/JCO.2015.63.1325.
- [15] Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568–79. doi:10.1056/NEJMoa0706135.

- [16] Varga Z, Sinn P, Seidman AD. Summary of head-to-head comparisons of patient risk classifications by the 21-gene Recurrence Score® (RS) assay and other genomic assays for early breast cancer. *Int J Cancer* 2019;145:882–93. doi:10.1002/ijc.32139.
- [17] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717–29. doi:10.1056/NEJMoa1602253.
- [18] Horvath AR, Lord SJ, StJohn A, Sandberg S, Cobbaert CM, Lorenz S, et al. From biomarkers to medical tests: The changing landscape of test evaluation. *Clin Chim Acta* 2014;427:49–57. doi:10.1016/j.cca.2013.09.018.
- [19] Van den Bruel A, Cleemput I, Aertgeerts B, Ramaekers D, Buntinx F. The evaluation of diagnostic tests: evidence on technical and diagnostic accuracy, impact on patient outcome and cost-effectiveness is needed. *J Clin Epidemiol* 2007;60:1116–22. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.03.015.
- [20] Buisman LR, Rutten-van Mólken MPMH, Postmus D, Luime JJ, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. THE EARLY BIRD CATCHES THE WORM: EARLY COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF NEW MEDICAL TESTS. *Int J Technol Assess Health Care* 2016;32:46–53. doi:10.1017/S0266462316000064.

13 APPENDICES

13.1 APPENDIX 1: RESULTATEN VAN HET LITERATUURONDERZOEK

Onderwerp →	<i>Klinische waarde</i>	<i>Ervaring van de patiënt</i>	<i>Organisatie</i>	<i>Samenleving</i>
Type ↓				
Waardebepaling	Validiteit van de test (accuratesse)	Belasting van de testprocedure <i>(bijv. pijn of ongemak bij afnemen sample, turn-around time testresultaten)</i>		Kosteneffectiviteit
	Impact op het behandeltraject en gezondheidsuitkomsten	Belasting van de testresultaten <i>(bijv. geïnformeerd worden over mogelijke kiembaanmutaties)</i>		Budget impact
	Risico's voor de patiënt <i>(bijv. impact foutieve resultaten, veiligheid van procedure)</i>			Ethische bezwaren <i>(bijv. mogelijkheid dat overheid in databank zou kunnen ingrijpen om criminelen op te sporen)</i>
	Overtuigingskracht van het klinisch bewijs			Nieuwe wetenschappelijke kennis
Praktische overweging			Acceptatie en medewerking van ziekenhuispersoneel dat in de dagelijkse praktijk met WGS te maken kan krijgen	Acceptatie en medewerking van stakeholders op nationaal niveau <i>(bijv. politieke besluitvormers en beroeps- en patiëntenverenigingen)</i>
			Impact op het huidige werkproces (van diagnostiek en opstellen behandelplan)	Gebrek aan advies in klinische richtlijnen
			Capaciteit laboratoria	Financiering
			Genetische kennis van betrokken ziekenhuispersoneel	Gebrek aan relevante wet- en regelgeving <i>(bijv. omtrent gegevensbescherming en toezichthouding)</i>
			Beschikbaarheid van beslisondersteuning voor behandelend arts	
			Integratie van testaanvraag en -resultaten in bestaande elektronische omgeving	
			Dataopslag en -beveiliging	

13.1.1 OVERZICHT VAN STUDIES UIT LITERATUURONDERZOEK

Onderstaande studies zijn gebruikt voor het opstellen van het overzicht op de vorige pagina.

Burke W, Korngiebel DM. Closing the Gap between Knowledge and Clinical Application: Challenges for Genomic Translation. *PLoS Genetics* 2015;11(2):e1004978.

Ciarleglio AE. Precision Medicine Through the Use of Pharmacogenomics: Current Status and Barriers to Implementation. *Hawaii Journal of Medicine & Public Health* 2017;76(9).

Delaney SK, Hultner ML, Jacob HJ, Ledbetter DH, McCarthy JJ, Ball M, et al. Toward clinical genomics in everyday medicine: perspectives and recommendations. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2016;16(5):521-32.

Haga SB. Challenges of development and implementation of point of care pharmacogenetic testing. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2016;16(9):949-60.

Hamilton AB, Oishi S, Yano EM, Gammage CE, Marshall NJ, Scheuner MT. Factors influencing organizational adoption and implementation of clinical genetic services. *Genetics in Medicine* 2014;16(3):238.

Hess GP, Fonseca E, Scott R, Fagerness J. Pharmacogenomic and pharmacogenetic-guided therapy as a tool in precision medicine: current state and factors impacting acceptance by stakeholders. *Genetics Research* 2015;97.

Higgs J, Gambhir N, Ramsden SC, Poulton K, Newman WG. Pharmacogenetic Testing in the United Kingdom Genetics and Immunogenetics laboratories. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2010;14(1):121-5.

Ikediodi ON, Shin J, Nussbaum RL, Phillips KA, UCSF Center for Translational and Policy Research on Personalized Medicine. Addressing the Challenges of the Clinical Application of Pharmacogenetic Testing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2009;86(1):28-31.

Johnson JA, Burkley BM, Langae TY, Clare - Salzler MJ, Klein TE, Altman RB. Implementing Personalized Medicine: Development of a Cost - Effective Customized Pharmacogenetics Genotyping Array. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2012;92(4):437-9.

Johnson JA. Pharmacogenetics in clinical practice: how far have we come and where are we going?. *Pharmacogenomics* 2013;14(7):835-43.

Kapoor R, Tan-Koi WC, Teo YY. Role of pharmacogenetics in public health and clinical health care: a SWOT analysis. *European Journal of Human Genetics* 2016;24(12):1651.

Krier JB, Kalia SS, Green RC. Genomic sequencing in clinical practice: applications, challenges, and opportunities. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2016;18(3):299.

Lesko LJ, Schmidt S. Clinical implementation of genetic testing in medicine: a US regulatory science perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2014;77(4):606-11.

Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, Roden DM, Williams MS, Wilson R, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genetics in Medicine* 2013;15(4):258.

Moyer AM, Caraballo PJ. The challenges of implementing pharmacogenomic testing in the clinic. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2017;17(6):567-77.

Owusu Obeng A, Fei K, Levy K, Elsey A, Pollin T, Ramirez A, et al. Physician-Reported Benefits and Barriers to Clinical Implementation of Genomic Medicine: A Multi-Site IGNITE-Network Survey. *Journal of Personalized Medicine* 2018;8(3):24.

Pereira NL, Weinshilboum RM. The Impact of Pharmacogenomics on the Management of Cardiac Disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011;90(4):493-5.

Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genetics in Medicine* 2011;13(12):987.

13.2 APPENDIX 2: INTERVIEWPROTOCOL CASUS WOLE GENOME SEQUENCING

INZET VAN CASUS TECHNOLOGIE

1. Hebt u een idee over hoe WGS op tumor weefsel gebruikt kan worden bij patiënten?
 - a. **Zo ja**, kunt u een beeld schetsen van hoe u een klinische toepassing van WGS op tumor weefsel voor u ziet?

Let op de volgende items in de beschrijving van toepassing, of vraag ernaar als deze niet genoemd worden:

- i. Bij welke patiënten zou het gebruikt kunnen worden (doelpopulatie)? Alle patiënten; zij die een zeldzame vorm hebben; zij die een slechte response hebben op de behandeling?
 - ii. Op welk moment van diagnose en behandeling zou WGS ingezet worden? Op het moment dat een behandeling niet aanslaat? Of op moment van diagnose bij elke patiënt?
 - iii. Wat wordt er gedaan met de informatie uit WGS? Op welke klinische besluiten zou die informatie invloed hebben?
 - iv. Hoe worden die besluiten nu genomen? Op welke manier verandert de zorg als WGS zijn intrede doet?
 - b. **Zo nee**: *omschrijving van de casus geven en het verdere gesprek op basis van de door ons geschetste casus houden.*
2. Hebt u zelf ervaring met het gebruik van WGS in de klinische praktijk? Zo ja, welke?

WAARDE EN ACCEPTATIECRITERIA

3. Als u zich de net besproken toepassing van WGS in de klinische praktijk voorstelt, wat zijn voor u dan beweegredenen om deze techniek in de praktijk te gaan gebruiken?

Vraag door naar achterliggende doelstellingen (waarom is genoemde beweegreden belangrijk voor geïnterviewde?).

4. Als u zich het net besproken gebruik van WGS in de klinische praktijk voorstelt, heeft WGS volgens u een meerwaarde in vergelijking met de huidige mogelijkheden? (Waarde kan zijn voor de patiënt, maar ook voor de behandelaar of de samenleving (kosten), of een andere relevante belanghebbende.)
 - a. **Zo ja**, waarom heeft WGS volgens u meerwaarde?
 - i. Op welke manier wordt de waarde van WGS gerealiseerd (via welk mechanisme van impact)?
 - b. **Zo nee**, waarom heeft WGS geen meerwaarde?
 - i. Kunt u uitleggen wanneer u een voorspellende test wel waardevol vindt?
 - c. *Let in beide gevallen op de volgende aspecten in het antwoord:*

Als de geïnterviewde vooral directe impact beschrijft (bijvoorbeeld accuratere test uitslag/ betere keuze voor behandeling):

- i. Kunt u uitleggen hoe deze impact precies waarde heeft? Waarom is wat u beschrijft waardevol? (*n.b. doel is hier te achterhalen wat het onderliggende idee over waarde is, bijvoorbeeld: snellere test = betere gezondheidsuitkomsten*)

5. Zijn er voor u ook redenen om WGS juist niet te gaan gebruiken?
 - a. Ziet u bepaalde risico's van het gebruik van WGS die u terughoudend maken ten aanzien van het gebruik in de klinische praktijk?
6. Ziet u mogelijke problemen bij de implementatie van WGS in praktische zin? Welke? (*bijvoorbeeld moeilijk in te passen in bestaande work-flow etc.*)

EVIDENCE

7. Bent u op dit moment overtuigd van de meerwaarde van WGS in de klinische praktijk? Met andere woorden: zou u willen dat het gebruik van WGS in de toepassing zoals we eerder bespraken een standaard procedure is?
 - a. **Zo ja**, door welke informatie bent u daarvan overtuigd?
 - i. Welk type studies (level of evidence) is voor u nodig om overtuigd te raken van het nut van WGS?
 - ii. Speelt de mate waarin gebruik van WGS in andere klinische toepassingen geaccepteerd is een rol voor u?
 - b. **Zo nee**, welke bewijzen missen er voor u om hiervan overtuigd te zijn?
 - i. Denkt u dat het mogelijk is om dergelijk bewijs te verkrijgen voor deze toepassing van WGS (zowel methodologisch als organisatorisch)?
 1. **Zo ja**, waarom is dit bewijs er dan nu nog niet?
 2. **Zo nee**, hoe kijkt u tegen dit probleem aan? Is er een oplossing? Is het acceptabel dat we dan WGS niet gaan gebruiken?
 - ii. Wie heeft volgens u de taak om ervoor te zorgen dat deze evidence er komt?
8. Als verschillende waarden/ beweegredenen tot verschillende hoogte bewezen zijn, hoe kom je dan tot een besluit? (*Hoe worden de verschillende waardes tegen elkaar gewogen als niet voor alle waarden evidence is of in het geval er sprake is van zowel meer- als minderwaarde*)
9. Heeft de snelle toename van kennis van genetische oorzaken van kanker en bijbehorende targeted therapies invloed op de waardering van evidence voor WGS?
 - a. Is het voor u wenselijk om voor elke combinatie van gen-variant en behandeling hard bewijs van de meerwaarde te verkrijgen? (*meerwaarde/ level of evidence zoals eerder aangegeven door geïnterviewde*)
 - i. **Zo ja**, is dit praktisch mogelijk? Bent u bereid WGS alleen in te zetten voor die toepassingen waarvoor duidelijk bewijs is geleverd? Of is er een andere oplossing?
 - ii. **Zo nee**, welke onzekerheid accepteert u? Welke vorm van bewijs/ welk type onderzoek is afdoende voor u om overtuigd te raken? Is dit anders dan voor andere innovaties? Zo ja, waarom?

BARRIÈRES

Als geïnterviewde voorstander is van het gebruik van WGS:

10. Waarom wordt WGS op dit moment nog niet veelvuldig toegepast in de klinische praktijk volgens u?
 - a. Zijn er bepaalde stakeholders in het veld die het gebruik van WGS tegenhouden volgens u? *Gebruik stakeholder map.*
 - i. **Zo ja**, welke stakeholders zijn dit?

- ii. Waarom zijn zij volgens u geen voorstander van het gebruik? Welke criteria hanteren zij? Welke problemen zien zij met het gebruik?
- iii. Hebt u een idee hoe deze stakeholders overtuigd zouden kunnen worden?
- b. Zijn er barrières die niet te maken hebben met de acceptatie door andere stakeholders, maar die hun oorsprong hebben in bijvoorbeeld organisatiestructuren of het vergoedingssysteem?
 - i. Wat zou er nodig zijn om de genoemde barrières op te lossen?

Als geïnterviewde geen voorstander is van het gebruik van WGS:

11. Denkt u dat er veel stakeholders zijn die wel graag WGS in de klinische praktijk willen toepassen?

- a. **Zo ja**, waarom denkt u dat deze stakeholders wel overtuigd zijn van het nut? Wat zijn hun beweegredenen om het wel te willen gebruiken?

Stelt u zich voor dat u wel overtuigd raakt van het nut van WGS, gaat het dan geaccepteerd worden in de praktijk, of zijn er nog andere barrières die dit voorkomen?

13.3 APPENDIX 3: INTERVIEWPROTOCOL FARMACOGENETISCH PROFIEL

INZET VAN CASUS TECHNOLOGIE

1. Heeft u een idee over hoe het farmacogenetisch profiel gebruikt kan worden in de kliniek?
 - a. **Zo ja**, kunt u een beeld schetsen van hoe u een klinische toepassing van het farmacogenetisch profiel in de kliniek voor u ziet?

Let op de volgende items in de beschrijving van toepassing, of vraag ernaar als deze niet genoemd worden:

- i. Op welk moment van diagnose en behandeling zou het farmacogenetisch profiel ingezet worden? Op het moment dat er problemen worden geconstateerd na aanvang behandeling? Voordat de behandeling gestart wordt? Of moet er van iedereen die met de zorg te maken krijgt een profiel beschikbaar zijn?
 - ii. Wat wordt er gedaan met de informatie uit het farmacogenetisch profiel? Op welke klinische besluiten zou die informatie invloed hebben?
 - iii. Wie moet de beheerder van de informatie zijn? Huisarts, specialist, of apotheker?
 - iv. Hoe worden die besluiten nu genomen? Op welke manier verandert de zorg als het farmacogenetisch profiel zijn intrede doet?
 - b. **Zo nee**: omschrijving van de casus geven en het verdere gesprek op basis van de door ons geschetste casus houden.
2. Heeft u zelf ervaring met het gebruik van het farmacogenetisch profiel in de klinische praktijk? Zo ja, welke?

WAARDE EN ACCEPTATIECRITERIA

3. Als u zich de net besproken toepassing van het farmacogenetisch profiel in de klinische praktijk voorstelt, wat zijn voor u dan beweegredenen om deze techniek in de praktijk te gaan gebruiken?

Vraag door naar achterliggende doelstellingen (waarom is genoemde beweegreden belangrijk voor geïnterviewde?).

4. Als u zich het net besproken gebruik van het farmacogenetisch profiel in de klinische praktijk voorstelt, heeft het farmacogenetisch profiel volgens u een meerwaarde in vergelijking met de huidige mogelijkheden? (Waarde kan zijn voor de patiënt, maar ook voor de behandelaar of de samenleving (kosten), of een andere relevante belanghebbende.)
 - a. **Zo ja**, waarom heeft het farmacogenetisch profiel volgens u meerwaarde?
 - i. Op welke manier wordt de waarde van het farmacogenetisch profiel gerealiseerd (via welk mechanisme van impact)?
 - b. **Zo nee**, waarom heeft het farmacogenetisch profiel geen meerwaarde?
 - i. Kunt u uitleggen wanneer u een voorspellende test wel waardevol vindt?
 - c. *Let in beide gevallen op de volgende aspecten in het antwoord:*

Als de geïnterviewde vooral directe impact beschrijft (bijvoorbeeld accuratere test uitslag/ betere keuze voor behandeling):

- i. Kunt u uitleggen hoe deze impact precies waarde heeft? Waarom is wat u beschrijft waardevol? (*n.b. doel is hier te achterhalen wat het onderliggende idee over waarde is, bijvoorbeeld: snellere test = betere gezondheidsuitkomsten*)
- 5. Zijn er voor u ook redenen om het farmacogenetisch profiel juist niet te gaan gebruiken?
 - a. Ziet u bepaalde risico's van het gebruik van het farmacogenetisch profiel die u terughoudend maken ten aanzien van het gebruik in de klinische praktijk?
- 6. Ziet u mogelijke problemen bij de implementatie van het farmacogenetisch profiel in praktische zin? Welke?

EVIDENCE

- 7. Bent u op dit moment overtuigd van de meerwaarde van het farmacogenetisch profiel in de klinische praktijk? Met andere woorden: zou u willen dat het gebruik van het farmacogenetisch profiel in de toepassing zoals we eerder bespraken een standaard procedure is?
 - c. **Zo ja**, door welke informatie bent u daarvan overtuigd?
 - i. Welk type studies (level of evidence) is voor u nodig om overtuigd te raken van het nut van het farmacogenetisch profiel?
 - ii. Speelt de mate waarin gebruik van het farmacogenetisch profiel in andere klinische toepassingen geaccepteerd is een rol voor u?
 - d. **Zo nee**, welke bewijzen missen er voor u om hiervan overtuigd te zijn?
 - i. Denkt u dat het mogelijk is om dergelijk bewijs te verkrijgen voor deze toepassing van het farmacogenetisch profiel (zowel methodologisch als organisatorisch)?
 - 1. **Zo ja**, waarom is dit bewijs er dan nu nog niet?
 - 2. **Zo nee**, hoe kijkt u tegen dit probleem aan? Is er een oplossing? Is het acceptabel dat we dan het farmacogenetisch profiel niet gaan gebruiken?
 - ii. Wie heeft volgens u de taak om ervoor te zorgen dat deze evidente er komt?
- 8. Als verschillende waarden/ beweegredenen tot verschillende hoogte bewezen zijn, hoe kom je dan tot een besluit? (weging – gebrek aan evidence voor klinische uitkomsten, wel overtuigd van andere meerwaarde, wat doe je dan?)

BARRIÈRES

Als geïnterviewde voorstander is van het gebruik van het farmacogenetisch profiel:

- 9. Waarom wordt het farmacogenetisch profiel op dit moment nog niet veelvuldig toegepast in de klinische praktijk volgens u?
 - a. Zijn er bepaalde stakeholders in het veld die het gebruik van het farmacogenetisch profiel tegenhouden volgens u? *Gebruik stakeholder map.*
 - i. **Zo ja**, welke stakeholders zijn dit?
 - ii. Waarom zijn zij volgens u geen voorstander van het gebruik? Welke criteria hanteren zij? Welke problemen zien zij met het gebruik?
 - iii. Heeft u een idee hoe deze stakeholders overtuigd zouden kunnen worden?
 - b. Zijn er barrières die niet te maken hebben met de acceptatie door andere stakeholders, maar die hun oorsprong hebben in bijvoorbeeld organisatiestructuren of het vergoedingssysteem?

- i. Wat zou er nodig zijn om de genoemde barrières op te lossen?

Als geïnterviewde geen voorstander is van het gebruik van het farmacogenetisch profiel:

10. Denkt u dat er veel stakeholders zijn die wel graag het farmacogenetisch profiel in de klinische praktijk willen toepassen?
 - a. **Zo ja**, waarom denkt u dat deze stakeholders wel overtuigd zijn van het nut? Wat zijn hun beweegredenen om het wel te willen gebruiken?
11. Stelt u zich voor dat u wel overtuigd raakt van het nu van het farmacogenetisch profiel, gaat het dan geaccepteerd worden in de praktijk, of zijn er nog andere barrières die dit voorkomen?

13.4 APPENDIX 4: INTERVIEWPROTOCOL CARDIOCHIP

INZET VAN CASUS TECHNOLOGIE

1. Heeft u een idee over hoe het Core Panel gebruikt kan worden in de kliniek?
 - a. **Zo ja**, kunt u een beeld schetsen van hoe u een klinische toepassing van het Core Panel in de kliniek voor u ziet?

Let op de volgende items in de beschrijving van toepassing, of vraag ernaar als deze niet genoemd worden:

- i. Bij welke patiënten zou het gebruikt kunnen worden (doelpopulatie)? Alle patiënten, zij die een zeldzame vorm hebben, zij die een slechte response hebben op de behandeling?
 - ii. Op welk moment van diagnose en behandeling zou het Core Panel ingezet worden? Op het moment dat een behandeling niet aanslaat? Of op moment van diagnose longbehandeling bij elke patiënt?
 - iii. Wat wordt er gedaan met de informatie uit het Core Panel? Op welke klinische besluiten zou die informatie invloed hebben?
 - iv. Hoe worden die besluiten nu genomen? Op welke manier verandert de zorg als het Core Panel zijn intrede doet?
 - b. **Zo nee**: omschrijving van de casus geven en het verdere gesprek op basis van de door ons geschetste casus houden.
2. Heeft u zelf ervaring met het gebruik van het Core Panel in de klinische praktijk? Zo ja, welke?

WAARDE EN ACCEPTATIECRITERIA

3. Als u zich de net besproken toepassing van het Core Panel in de klinische praktijk voorstelt, wat zijn voor u dan beweegredenen om deze techniek in de praktijk te gaan gebruiken?

Vraag door naar achterliggende doelstellingen (waarom is genoemde beweegreden belangrijk voor geïnterviewde?).

4. Als u zich het net besproken gebruik van het Core Panel in de klinische praktijk voorstelt, heeft het Core Panel volgens u een meerwaarde in vergelijking met de huidige mogelijkheden? (Waarde kan zijn voor de patiënt, maar ook voor de behandelaar of de samenleving (kosten), of een andere relevante belanghebbende.)
 - a. **Zo ja**, waarom heeft het Core Panel volgens u meerwaarde?
 - i. Op welke manier wordt de waarde van het Core Panel gerealiseerd (via welk mechanisme van impact)?
 - b. **Zo nee**, waarom heeft het Core Panel geen meerwaarde?
 - i. Kunt u uitleggen wanneer u een voorspellende test wel waardevol vindt?
 - c. *Let in beide gevallen op de volgende aspecten in het antwoord:*

Als de geïnterviewde vooral directe impact beschrijft (bijvoorbeeld accuratere test uitslag/ betere keuze voor behandeling):

- i. Kunt u uitleggen hoe deze impact precies waarde heeft? Waarom is wat u beschrijft waardevol? (*n.b. doel is hier te achterhalen wat het onderliggende*

idee over waarde is, bijvoorbeeld: snellere test = betere gezondheidsuitkomsten)

5. Zijn er voor u ook redenen om het Core Panel juist niet te gaan gebruiken?
 - a. Ziet u bepaalde risico's van het gebruik van het Core Panel die u terughoudend maken ten aanzien van het gebruik in de klinische praktijk?
6. Ziet u mogelijke problemen bij de implementatie van het Core Panel in praktische zin? Welke?

EVIDENCE

7. Bent u op dit moment overtuigd van de meerwaarde van het Core Panel in de klinische praktijk? Met andere woorden: zou u willen dat het gebruik van het Core Panel in de toepassing zoals we eerder bespraken een standaard procedure is?
 - e. **Zo ja**, door welke informatie bent u daarvan overtuigd?
 - i. Welk type studies (level of evidence) is voor u nodig om overtuigd te raken van het nut van het Core Panel?
 - ii. Speelt de mate waarin gebruik van het Core Panel in andere klinische toepassingen geaccepteerd is een rol voor u?
 - f. **Zo nee**, welke bewijzen missen er voor u om hiervan overtuigd te zijn?
 - i. Denkt u dat het mogelijk is om dergelijk bewijs te verkrijgen voor deze toepassing van het Core Panel (zowel methodologisch als organisatorisch)?
 1. **Zo ja**, waarom is dit bewijs er dan nu nog niet?
 2. **Zo nee**, hoe kijkt u tegen dit probleem aan? Is er een oplossing? Is het acceptabel dat we dan het Core Panel niet gaan gebruiken?
 - ii. Wie heeft volgens u de taak om ervoor te zorgen dat deze evidente er komt?
8. Als verschillende waarden/ beweegredenen tot verschillende hoogte bewezen zijn, hoe kom je dan tot een besluit? (weging – gebrek aan evidence voor klinische uitkomsten, wel overtuigd van andere meerwaarde, wat doe je dan?)

BARRIÈRES

Als geïnterviewde voorstander is van het gebruik van het Core Panel:

9. Waarom wordt het Core Panel op dit moment nog niet veelvuldig toegepast in de klinische praktijk volgens u?
 - a. Zijn er bepaalde stakeholders in het veld die het gebruik van het Core Panel tegenhouden volgens u? *Gebruik stakeholder map.*
 - i. **Zo ja**, welke stakeholders zijn dit?
 - ii. Waarom zijn zij volgens u geen voorstander van het gebruik? Welke criteria hanteren zij? Welke problemen zien zij met het gebruik?
 - iii. Heeft u een idee hoe deze stakeholders overtuigd zouden kunnen worden?
 - b. Zijn er barrières die niet te maken hebben met de acceptatie door andere stakeholders, maar die hun oorsprong hebben in bijvoorbeeld organisatiestructuren of het vergoedingssysteem?
 - i. Wat zou er nodig zijn om de genoemde barrières op te lossen?

Als geïnterviewde geen voorstander is van het gebruik van het Core Panel:

10. Denkt u dat er veel stakeholders zijn die wel graag het Core Panel in de klinische praktijk willen toepassen?

- a. **Zo ja**, waarom denkt u dat deze stakeholders wel overtuigd zijn van het nut? Wat zijn hun beweegredenen om het wel te willen gebruiken?
11. Stelt u zich voor dat u wel overtuigd raakt van het nu van het Core Panel, gaat het dan geaccepteerd worden in de praktijk, of zijn er nog andere barrières die dit voorkomen?

13.5 APPENDIX 5: INTERVIEWPROTOCOL MAMMAPRINT

INZET VAN DE CASUS TECHNOLOGIE

Bij welke patiënten en op welk moment in het klinische praktijk wordt de MammaPrint ingezet, of zou deze ingezet kunnen worden?

WAARDE EN ACCEPTATIECRITERIA

1. Als u zich de hierboven genoemde toepassing van de MammaPrint in de klinische praktijk voorstelt, wat zijn voor u dan beweegredenen om deze techniek in de praktijk te gaan gebruiken?

Vraag door naar achterliggende doelstellingen (waarom is genoemde beweegreden belangrijk voor geïnterviewde?).

2. Als u zich het net besproken gebruik van de MammaPrint in de klinische praktijk voorstelt, heeft de MammaPrint volgens u een meerwaarde in vergelijking met de huidige mogelijkheden? (Waarde kan zijn voor de patiënt, maar ook voor de behandelaar of de samenleving (kosten), of een andere relevante belanghebbende.)
 - a. **Zo ja**, waarom heeft de MammaPrint volgens u meerwaarde?
 - i. Op welke manier wordt de waarde van de MammaPrint gerealiseerd (via welk mechanisme van impact)?
 - b. **Zo nee**, waarom heeft de MammaPrint geen meerwaarde?
 - i. Kunt u uitleggen wanneer u een voorspellende test wel waardevol vindt?
 - c. *Let in beide gevallen op de volgende aspecten in het antwoord:*

Als de geïnterviewde vooral directe impact beschrijft (bijvoorbeeld accuratere test uitslag/ betere keuze voor behandeling):

- i. Kunt u uitleggen hoe deze impact precies waarde heeft? Waarom is wat u beschrijft waardevol? (*n.b. doel is hier te achterhalen wat het onderliggende idee over waarde is, bijvoorbeeld: snellere test = betere gezondheidsuitkomsten*)
3. Zijn er voor u ook redenen om de MammaPrint juist niet te gaan gebruiken?
 - a. Ziet u bepaalde risico's van het gebruik van de MammaPrint die u terughoudend maken ten aanzien van het gebruik in de klinische praktijk?
4. Ziet u mogelijke problemen bij de implementatie van de MammaPrint in praktische zin? Welke?

EVIDENCE

5. Bent u op dit moment overtuigd van de meerwaarde van de MammaPrint in de klinische praktijk? Met andere woorden: zou u willen dat het gebruik van de MammaPrint in de toepassing zoals we eerder bespraken een standaard procedure is?
 - g. **Zo ja**, door welke informatie bent u daarvan overtuigd?
 - i. Welk type studies (level of evidence) is voor u nodig om overtuigd te raken van het nut van de MammaPrint?
 - ii. Speelt de mate waarin gebruik van de MammaPrint in andere klinische toepassingen geaccepteerd is een rol voor u?

- h. **Zo nee**, welke bewijzen missen er voor u om hiervan overtuigd te zijn?
 - i. Denkt u dat het mogelijk is om dergelijk bewijs te verkrijgen voor deze toepassing van de MammaPrint (zowel methodologisch als organisatorisch)?
 - 1. **Zo ja**, waarom is dit bewijs er dan nu nog niet?
 - 2. **Zo nee**, hoe kijkt u tegen dit probleem aan? Is er een oplossing? Is het acceptabel dat we dan de MammaPrint niet gaan gebruiken?
 - ii. Wie heeft volgens u de taak om ervoor te zorgen dat deze evidente er komt?
- 6. Als verschillende waarden/ beweegredenen tot verschillende hoogte bewezen zijn, hoe kom je dan tot een besluit? (weging – gebrek aan evidence voor klinische uitkomsten, wel overtuigd van andere meerwaarde, wat doe je dan?)

BARRIÈRES

Als geïnterviewde voorstander is van het gebruik van de MammaPrint:

- 7. Waarom wordt de MammaPrint op dit moment nog niet veelvuldig toegepast in de klinische praktijk volgens u?
 - a. Zijn er bepaalde stakeholders in het veld die het gebruik van de MammaPrint tegenhouden volgens u? *Gebruik stakeholder map.*
 - i. **Zo ja**, welke stakeholders zijn dit?
 - ii. Waarom zijn zij volgens u geen voorstander van het gebruik? Welke criteria hanteren zij? Welke problemen zien zij met het gebruik?
 - iii. Heeft u een idee hoe deze stakeholders overtuigd zouden kunnen worden?
 - b. Zijn er barrières die niet te maken hebben met de acceptatie door andere stakeholders, maar die hun oorsprong hebben in bijvoorbeeld organisatiestructuren of het vergoedingssysteem?
 - i. Wat zou er nodig zijn om de genoemde barrières op te lossen?

Als geïnterviewde geen voorstander is van het gebruik van de MammaPrint:

- 8. Denkt u dat er veel stakeholders zijn die wel graag de MammaPrint in de klinische praktijk willen toepassen?
 - a. **Zo ja**, waarom denkt u dat deze stakeholders wel overtuigd zijn van het nut? Wat zijn hun beweegredenen om het wel te willen gebruiken?
- 9. Stelt u zich voor dat u wel overtuigd raakt van het nu van de MammaPrint, gaat het dan geaccepteerd worden in de praktijk, of zijn er nog andere barrières die dit voorkomen?