



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. A. Rådecker
T +31681026765

2023039108

Datum 26 oktober 2023
Betreft Standpunt 'Genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker'

Onze referentie
2023039108

Geachte heer Kuipers,

Hierbij zenden wij u het standpunt 'Genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker'. Het standpunt betreft een indicatie-uitbreiding van de genexpressietest Oncotype DX® en een herbeoordeling van de genexpressietest MammaPrint®.

Eerdere duidingen Zorginstituut

In 2021 concludeerde Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) dat de genexpressietest Oncotype DX® bij vrouwen die ouder zijn dan 50 jaar met vroeg stadium borstkanker waarbij geen okselklieren betrokken zijn (N0) voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.¹ De fabrikant van Oncotype DX® heeft verzocht om de indicatie uit te breiden naar vrouwen met maximaal 3 positieve okselklieren (N1).

In 2010 en 2018 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat de genexpressietest MammaPrint® niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.² Omdat er nieuwe follow-up data beschikbaar zijn, heeft de fabrikant van de MammaPrint® gevraagd om een herbeoordeling te doen voor dezelfde indicaties als de Oncotype DX® (N0 en N1).

Huidige duiding Zorginstituut

In het voorliggende standpunt heeft het Zorginstituut het klinisch nut van de genexpressietest Oncotype DX® bij vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico volgens standaard risicoschatting Adjuvant! Online (AO!) of Predict onderzocht.

¹ [Standpunt Oncotype bij vroeg stadium borstkanker | Standpunt | Zorginstituut Nederland](#)

² [Standpunt MammaPrint® bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker \(herbeoordeling\) | Standpunt | Zorginstituut Nederland](#) en [Standpunt MammaPrint® bij de behandeling van het mammacarcinoom | Standpunt | Zorginstituut Nederland](#)

Daarnaast hebben we het klinisch nut van de genexpressietest MammaPrint® bij vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium kliernegatieve (N0) en tot maximaal 3 klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico volgens standaard risicoschatting Adjuvant! Online (AO!) of Predict onderzocht.

Zorginstituut Nederland

Datum
26 oktober 2023

Onze referentie
2023039108

Uit de beoordeelde studies concluderen we dat:

- Het klinisch nut van de genexpressietest MammaPrint® als aanvulling op de standaard risicoschatting voldoende aannemelijk is bij een subgroep van vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium kliernegatieve (N0) en tot maximaal 3 klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico volgens standaard risicoschatting AO! of Predict. Voor de precieze beschrijving van deze subgroep verwijs ik u naar het standpunt. Deze genexpressietest voldoet bij deze indicatie aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.
- Het klinisch nut van de genexpressietest Oncotype DX® als aanvulling op de standaard risicoschatting voldoende aannemelijk is bij een subgroep van vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico volgens standaard risicoschatting AO! of Predict. Voor de precieze beschrijving van deze subgroep verwijs ik u naar het standpunt. Deze genexpressietest voldoet bij deze indicatie aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Het Zorginstituut concludeert dat de genexpressietest Oncotype DX® en de genexpressietest MammaPrint® bij de genoemde indicaties voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en daarmee bij deze subgroep van vrouwen vergoed kan worden vanuit de basisverzekering.

Voor een nadere toelichting verwijzen wij naar het bijgevoegde standpunt.

Passende Zorg

In het kader van passende zorg zijn er afspraken gemaakt met partijen over de gepaste inzet van de Oncotype DX® en de MammaPrint®. De afspraken gaan over (het updaten van) patiënteninformatie, de gepaste inzet van de testen, revisie van de behandelrichtlijn en borging van gelijke toegankelijkheid voor alle patiënten.

Bij gepaste inzet van de testen kan adjuvante chemotherapie bij vrouwen die voldoen aan de genoemde indicatie veilig achterwege worden gelaten. Als de test wordt ingezet bij de juiste indicatie, komen ongeveer 800 vrouwen per jaar in aanmerking voor één van beide genexpressietesten. Op basis van de uitslag van deze testen kunnen jaarlijks naar verwachting ongeveer 500 vrouwen afzien van aanvullende chemotherapie. Dit voorkomt overbehandeling met belastende chemotherapie en leidt tot een betere kwaliteit van leven. Het voorkomen van overbehandeling leidt bovendien tot minder onnodige zorgkosten en minder inzet van schaars zorgpersoneel.

Het Zorginstituut en de beroepsgroep zullen de internationale literatuur volgen en zo nodig op basis van relevante nieuwe inzichten nieuwe afspraken maken over gepaste inzet van deze genexpressietesten. Het Zorginstituut zal daarnaast in nauwe afstemming met de beroepsgroep monitoren of het inzetten van de twee testen daadwerkelijk leidt tot een afname in adjuvante chemotherapie in de doelgroep.

Wij vertrouwen erop u hierdoor naar behoren te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



Peter Siebers
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Datum
26 oktober 2023

Onze referentie
2023039108



Zorginstituut Nederland

Standpunt Zvw genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker

Herbeoordeling MammaPrint® en indicatie-uitbreiding
Oncotype DX®

Datum 24-10-2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022006448
Volgnummer	2022006461
Contactpersoon	Ingrid de Groot, Angèl Link, Steef Redeker en Yoka Kusumanto
Afdeling Team	Zorg I Pakket en Advies

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—8

- 1.1 Aanleiding—8
- 1.2 Centrale vraag—9

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—10

- 2.1 De procedure in vogelvlucht—10
 - 2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg—10
 - 2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—10
 - 2.1.3 Toetsing medische tests—11
 - 2.1.4 Beoordelingsstappen—11
 - 2.1.5 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—11

3 De te beoordelen interventie en indicatie—13

- 3.1 Achtergronden—13
 - 3.1.1 Aandoening en indicatiegebied—13
 - 3.1.2 Standaardzorg of gebruikelijke risicostratificatie—13
- 3.2 De te beoordelen (nieuwe) interventie—13
- MammaPrint®—14
- 3.3 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen—15
 - 3.3.1 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling—16

4 Methode systematisch literatuuronderzoek—17

- 4.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel—17
 - 4.1.1 PICO—17
 - 4.1.2 Passend onderzoeksprofiel—18
 - 4.1.3 Wanneer is het klinisch nut MammaPrint®/Oncotype DX® aangetoond—18
 - 4.1.4 Toelichting non-inferioriteitsgrens en klinische relevantiegrenzen—21
- 4.2 Zoeken en selecteren van de evidence—22
- 4.3 Samenvatten van de evidence—22
- 4.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence—22

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek—23

- 5.1 Resultaten zoekactie—23
- 5.2 Kenmerken geïncludeerde studies—24
- 5.3 Risico op bias / kwaliteit van de geïncludeerde studie—26
- 5.4 Resultaten MammaPrint®—27
 - 5.4.1 Resultaten van CH/GL, HR+/HER2-, N0/N1 en >50 jaar—27
 - 5.4.1.1 Overall survival (absoluut verschil) - ITT-analyse—27
 - 5.4.1.2 Overall survival (relatief verschil) - ITT-analyse—28
 - 5.4.1.3 Overall survival (absoluut verschil) - PP-analyse—28
 - 5.4.1.4 Overall survival (relatief verschil) - PP-analyse—29
 - 5.4.1.5 Kwaliteit van leven—30
 - 5.5 Effecten Oncotype DX® plus interventie (N1)—34
 - 5.5.1 Kenmerken studie m.b.t. Oncotype DX®—34
 - 5.5.2 Resultaten van subgroep GL, HR+/HER2-, N1, > 50 jaar—36
 - 5.5.2.1 DRFS - ITT-analyse (PP-analyse ontbreekt voor DRFS)—36

- 5.5.2.2 *IDFS – ITT-analyse*—37
- 5.5.2.3 *IDFS – PP-analyse*—38
- 5.5.2.4 Kwaliteit van leven—39

6 Vaststellen eindbeoordeling ‘stand wetenschap en praktijk’—43

- 6.1 Bespreking relevante aspecten—43
 - 6.1.1 Positionering en claim—43
 - 6.1.2 Passend onderzoek—43
 - 6.1.3 MammaPrint®—43
 - 6.1.3.1 Resultaten MammaPrint®—43
 - 6.1.4 Oncotype DX®—45
 - 6.1.4.1 Resultaten Oncotype DX®—45
- 6.2 Afweging overige aspecten—46
- 6.3 Passende zorg—47
- 6.4 Conclusie—48

7 Consequenties voor de praktijk—49

- 7.1 Ingangsdatum standpunt—49
- 7.2 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes—49
- 7.3 Passende zorg—50
- 7.4 Zorgverzekeraars—50
- 7.5 Zorgaanbieders—51
- 7.6 Patiëntenorganisaties—52
- 7.7 Financiële paragraaf—52
- 7.8 Kosteneffectiviteit—53

8 Beoordelingsproces en standpunt—59

- 8.1 Raadpleging partijen—59
 - 8.1.1 Consultatie conceptstandpunt—59
- 8.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—65
- 8.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—66

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving—68

Bijlage 2 – Zoekstrategie—70

Bijlage 3 – Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies—72

Bijlage 4 – Uitgesloten studies—83

Bijlage 5 – Kenmerken geïnccludeerde studies—96

Bijlage 6 – Reacties van partijen op het conceptstandpunt—99

Samenvatting

Standpunt - Genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker

In dit standpunt beoordeelt het Zorginstituut de genexpressietesten MammaPrint® en Oncotype DX®. Deze testen onderzoeken bepaalde genen in de tumor als hulp bij het beslissen of vrouwen met vroeg stadium, hormoongevoelig borstkanker aanvullende chemotherapie nodig hebben of dat het veilig is om van deze behandeling af te zien. Onze conclusie is dat de testen MammaPrint en Oncotype DX voor een subgroep van vrouwen voor vergoeding in aanmerking komen vanuit de basisverzekering. Hieronder leggen wij uit waarom en hoe we dit hebben onderzocht.

Conclusie of MammaPrint en Oncotype DX in het basispakket horen

We hebben geconcludeerd dat vrouwen chemotherapie als aanvullende behandeling na chirurgie veilig achterwege kunnen laten, als dat blijkt uit de uitslag van de testen MammaPrint of Oncotype DX. Onze conclusie is dat MammaPrint en Oncotype DX voor een subgroep van vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium en een klinisch hoog risico volgens de standaardrisicoschatting voor vergoeding uit de basisverzekering in aanmerking komt. Die vrouwen moeten aan de volgende voorwaarden voldoen:

MammaPrint:

- ouder dan 50 jaar; én
- HR+/HER2-/N0; én
- graad 1 tumor met een grootte tussen de 3,1 en 5 cm; óf
- graad 2 met een grootte tussen de 2,1 en 5 cm; óf
- graad 3 met een grootte tussen de 1,1 en 2 cm.

En:

- ouder dan 50 jaar; én
- HR+/HER2-/N1 (1-3 okselkliermetastasen); én
- graad 1 tumor met een tumorgrootte tussen de 2,0 en 5 cm; óf
- graad 2 tumor met een tumorgrootte tussen de 0 en 5 cm.

Oncotype DX:

- ouder dan 50 jaar; én
- ER+/HER2-/N1 (1-3 okselkliermetastasen); én
- graad 1 tumor met een tumorgrootte tussen de 2,0 en 5 cm; óf
- graad 2 tumor met een tumorgrootte tussen de 0 en 5 cm.

Uitleg over MammaPrint en Oncotype DX

MammaPrint en Oncotype DX zijn genexpressietesten. Deze testen helpen het risico op uitzaaiingen te bepalen, aanvullend op de standaardrisicoschatting. In dit standpunt gaat het specifiek over vrouwen boven de 50 jaar met borstkanker in een vroeg stadium. De overleving van deze vrouwen is tegenwoordig hoog: ongeveer 95 procent van de vrouwen is na 10 jaar nog in leven. De behandeling van borstkanker hangt onder meer af van leeftijd, de grootte van de tumor, het soort borstkanker, de agressiviteit en de hormoongevoeligheid. Op basis de standaardrisicoschatting bepaalt de behandelaar aan de hand van deze factoren het risico op uitzaaiingen.

Vrouwen met een vroeg stadium borstkanker die bij diagnose geen uitzaaiingen of

maximaal in drie lymfeklieren hebben, kunnen na hun operatie aanvullende chemotherapie krijgen. Deze chemotherapie wordt voorgeschreven als er een hoog risico is op uitzaaiingen. Het doel ervan is om de groei van uitzaaiingen te voorkomen die bij de diagnose misschien wel aanwezig, maar nog niet zichtbaar zijn. Chemotherapie heeft echter korte- en langetermijnbijwerkingen die mogelijk ernstig en blijvend van aard zijn.

Niet alle vrouwen met een hoog risico op uitzaaiingen volgens de standaardrisicoschatting blijken baat te hebben bij chemotherapie. Op basis van MammaPrint of Oncotype DX kunnen vrouwen met een hoog risico volgens de standaardrisicoschatting, maar een laag risico op uitzaaiingen volgens de genexpressietest, mogelijk veilig afzien van chemotherapie. Dit heeft als voordeel dat zij geen (late) bijwerkingen krijgen door chemotherapie en dat hun kwaliteit van leven niet verslechtert door de adjuvante chemotherapie. De genexpressietests zijn daarom een belangrijke aanvulling op de standaardrisicoschatting die artsen samen met de patiënt gebruiken voor besluitvorming over het juiste behandelplan. De genexpressietests worden niet bij alle vrouwen met een hoog risico op uitzaaiingen ingezet. Ze worden specifiek ingezet bij vrouwen bij wie op basis van de standaardrisicoschatting twijfel bestaat over de meerwaarde van aanvullende chemotherapie. Dit betreft een beperkte groep vrouwen met vroeg stadium borstkanker.

Uitleg over ons onderzoek naar het effect van Oncotype DX en MammaPrint

Het Zorginstituut heeft op basis van de beschikbare onderzoeken het 'klinisch nut' getoetst van de inzet van de genexpressietest. Klinisch nut betekent dat de combinatie van de test en weglaten van aanvullende chemotherapie, gezondheidswinst moet opleveren voor de patiënt, in vergelijking met de zorg die nu nog standaard is. De aanname is dat de testen voorspellen dat een deel van de vrouwen vanwege hun lage genetisch risico op uitzaaiingen veilig kunnen afzien van chemotherapie, en dus bespaard blijven van potentieel (blijvende) bijwerkingen en negatieve impact op kwaliteit van leven. Een deel van de vrouwen ervaart namelijk niet tot nauwelijks voordeel van aanvullende chemotherapie. Uit eerdere studies bleek dat vrouwen onder de 50 jaar baat hebben bij chemotherapie. Maar bij vrouwen boven de 50 jaar was de meerwaarde van aanvullende chemotherapie niet consistent aanwezig. Daarom hebben we ons gericht op deze groep. We hebben meerdere studies onderzocht. In deze studies is gekeken of het weglaten van chemotherapie bij de groep vrouwen met een hoog risico volgens de standaard risicoschatting maar met laag risico volgens een van de testen, leidt tot een minimaal verschil in overleving ten opzichte van behandeling met chemotherapie.

Passende Zorg bij inzet genexpressietesten

Het Zorginstituut heeft met veldpartijen afspraken gemaakt over de gepaste inzet van de genexpressietesten MammaPrint en Oncotype DX. Het is belangrijk dat de Nederlandse richtlijnen geüpdatet worden en dat er goede schriftelijke patiënteninformatie komt. Omdat het updaten van richtlijnen niet op korte termijn gerealiseerd is, zal de beroepsgroep een standpunt op haar website publiceren over MammaPrint en Oncotype DX. Dan kunnen patiënten samen met hun arts een goed geïnformeerde beslissing nemen. Als de test wordt ingezet bij de juiste indicatie, komen ongeveer 800 vrouwen per jaar in aanmerking voor een genexpressietest. Op basis daarvan kunnen jaarlijks naar verwachting ongeveer 500 vrouwen afzien van aanvullende chemotherapie. Dit voorkomt overbehandeling met belastende chemotherapie en leidt tot een betere kwaliteit van leven in vergelijking met vrouwen die wel behandeld zijn met chemotherapie. Het voorkomen van overbehandeling leidt bovendien tot minder onnodige zorgkosten en minder inzet van schaars zorgpersoneel.

Monitoren inzet genexpressietesten

Het Zorginstituut zal de voortgang volgen van de richtlijnherziening en het tot stand komen van patiënteninformatie. We doen daarover verslag op onze website. We gaan daarnaast volgen of er sprake is van gepaste inzet van de testen. Dat doen we door twee tot drie jaar na publicatie van dit standpunt op basis declaratiedata te evalueren hoe vaak en of beide testen worden ingezet volgens de beschreven indicatie (>50 jaar), en of per tumor slechts één test wordt toegepast. Daarnaast zal het Zorginstituut in nauwe afstemming met de beroepsgroep evalueren of het inzetten van de twee testen daadwerkelijk leidt tot een afname in aanvullende chemotherapie in de doelgroep. Het Zorginstituut en de beroepsgroep zullen de internationale literatuur volgen en zo nodig op basis van relevante nieuwe inzichten nieuwe afspraken maken over gepaste inzet van deze genexpressietesten.

De stand van de wetenschap en praktijk

De belangrijkste taak van het Zorginstituut is het verduidelijken van de aard, inhoud en omvang van het basispakket, oftewel welke zorg in het basispakket thuishoort. Om effectieve zorg voor iedere burger te garanderen, gaan we nauwkeurig te werk bij het vaststellen van wat wel of geen verzekerde zorg is. De belangrijkste vraag daarbij is of de behandeling of zorg écht werkt. In de wet heet dit: of de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dit wordt beoordeeld aan de hand van gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast luisteren we naar argumenten van betrokken beroeps- en patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars. Die wegen we mee in ons uiteindelijke besluit.

Over de standpunten van het Zorginstituut

Zorginstituut Nederland geeft aan welke zorg in het basispakket zit. Een behandeling of bepaalde zorg is pas verzekerde zorg, als voldoende bewezen is dat die écht werkt. Patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars hebben inspraak tijdens het opstellen van een standpunt. Zij kunnen aangeven welke vragen zij belangrijk vinden om mee te nemen bij de beoordeling. Ook kunnen zij op het standpunt reageren voordat het Zorginstituut dit vaststelt. Uiteindelijk worden alle standpunten van het Zorginstituut zorgvuldig gelezen en besproken door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Hierin zitten onafhankelijke wetenschappers, artsen, apothekers, methodologen en gezondheidseconomen. Zij adviseren de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over het standpunt. Pas na hun advies kan de Raad van Bestuur het standpunt vaststellen en de minister van VWS informeren. Die informatie gaat dan ook naar de koepels van patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars. Ook publiceren we het standpunt op onze website. Alle reacties van betrokken partijen en de WAR zijn daarin opgenomen. En het Zorginstituut beschrijft wat we met die reacties hebben gedaan. Zo krijgt iedereen duidelijkheid en bewaken we met elkaar dat het basispakket zorg van goede kwaliteit bevat, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk. Iedereen moet immers kunnen rekenen op goede en betaalbare zorg, nu en in de toekomst.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Deze beoordeling richt zich zowel op de vergoedingsaanvraag van de MammaPrint® als het verzoek tot indicatie-uitbreiding van de Oncotype DX® voor vrouwen met vroeg stadium¹ borstkanker. Beide testen zijn genexpressietesten die als doel hebben om op basis van specifieke genen in de tumor het genetisch risico op afstandsmetastasen te identificeren. Die informatie dient bij te dragen aan de beslissing of adjuvante chemotherapie van toegevoegde waarde is bij vrouwen of (relatief) veilig achterwege gelaten kan worden. De populatie in deze beoordeling betreft vrouwen ouder dan 50 jaar en/of postmenopauzaal² met hormoonreceptor positief (hierna HR+) en HER2- vroeg stadium borstkanker. In het dossier van de Oncotype DX® wordt gesproken van postmenopauzaal (ouder dan 50 jaar) en in het dossier van de MammaPrint® van vrouwen ouder dan 50 jaar. Deze definities overlappen grotendeels. Daarom hebben we voor de leesbaarheid gekozen om in het standpunt één term te hanteren, namelijk vrouwen ouder dan 50 jaar.

MammaPrint®

In 2018 heeft Zorginstituut Nederland, in het kader van een herbeoordeling, een negatief standpunt uitgebracht over de MammaPrint®. Op basis van de toen beschikbare literatuur (5-jaars resultaten MINDACT) was niet aangetoond dat de behandeling op geleide van de testuitslag gezondheidswinst opleverde ten opzichte van standaardzorg (klinisch nut was niet aangetoond; zie hoofdstuk 2). In 2020 zijn de lange termijn resultaten van de MINDACT-studie over de MammaPrint® gepubliceerd. De groep vrouwen waarvoor nu vergoeding wordt aangevraagd zijn vrouwen ouder dan 50 jaar met HR+/HER2- vroeg stadium N0-1 borstkanker (N0 betekent geen uitzaaiingen en N1 betekent uitzaaiingen in maximaal drie betrokken lymfeklieren) en een klinisch hoog risico volgens de standaard risicoschatting Adjuvant! Online (AO!) of Predict.

Oncotype DX®

In augustus 2021 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat behandeling op basis van de genexpressietest Oncotype DX® tot gezondheidswinst leidt (klinisch nut aangetoond) en kan worden vergoed uit de basisverzekering voor vrouwen met vroeg stadium borstkanker en een klinisch hoog risico volgens AO! of Predict die aan de volgende voorwaarden voldoen:

- ouder dan 50 jaar én;
- HR+/HER2-/N0 én;
- graad 1 tumor met een tumorgrootte tussen de 3.1 en 5 cm óf;
- graad 2 tumor met een tumorgrootte tussen de 2.1 en 5 cm óf;
- graad 3 tumor met een tumorgrootte tussen de 1.1 en 2 cm.

Recent zijn de onderzoeksresultaten gepubliceerd waarin het klinisch nut van de Oncotype DX® is onderzocht bij vrouwen met vroeg stadium klierpositieve (N1) borstkanker. De groep vrouwen waarvoor nu vergoeding wordt aangevraagd betreft postmenopauzale vrouwen met vroeg stadium HR+, HER2-, klierpositieve (N1) borstkanker en een klinisch hoog risico volgens de standaard risicoschatting.

¹ Bij vroeg stadium borstkanker is de kanker beperkt tot de aangedane borst en de dicht bij de borst gelegen lymfeklieren, de ziekte is dan nog niet gemetastaseerd naar andere delen van het lichaam.

²In het dossier van de Oncotype DX® wordt gesproken van postmenopauzaal en in het dossier van de MammaPrint® van vrouwen ouder dan 50 jaar. Deze definities overlappen grotendeels. Daarom hebben we voor de leesbaarheid gekozen om in het standpunt één term te hanteren, namelijk vrouwen ouder dan 50 jaar.

1.2

Centrale vraag

De volgende twee vragen staan centraal in dit standpunt:

- Heeft de genexpressietest MammaPrint® bij vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium kliernegatieve (N0) en tot maximaal 3 klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico volgens standaard risicoschatting AO! of Predict klinisch nut in vergelijking met de standaardzorg en voldoet het daarmee aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'? Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.
- Heeft de genexpressietest Oncotype DX® bij vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico volgens standaard risicoschatting AO! of Predict klinisch nut in vergelijking met volgens standaard risicoschatting AO! of Predict en voldoet het daarmee aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'? Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

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

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

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het erom welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied³.

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

2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

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

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

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2023)*^[1].

³ Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

2.1.3 *Toetsing medische tests*

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

Beoordeling van de genexpressietesten MammaPrint® en Oncotype DX® dient dus te gebeuren op het niveau van klinisch nut. Om te bepalen of sprake is van gezondheidswinst bij toepassing van MammaPrint®/Oncotype DX® is het uitgangspunt dat het klinisch nut van de 'test plus behandeling' voldoende aannemelijk dient te zijn in vergelijking met de standaardzorg.

2.1.4 *Beoordelingsstappen*

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

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

2.1.5 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd⁴.

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en

⁴ Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3 De te beoordelen interventie en indicatie

3.1 Achtergronden

3.1.1 *Aandoening en indicatiegebied*

Het indicatiegebied betreft patiënten met vroeg stadium borstkanker. Bij vroeg stadium borstkanker is de kanker beperkt tot de aangedane borst en de dicht bij de borst gelegen lymfeklieren, de ziekte is dan nog niet gemetastaseerd naar andere delen van het lichaam.

Borstkanker is de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen in de wereld. In Nederland wordt jaarlijks bij ca. 15.000 vrouwen borstkanker gediagnosticeerd. Hoewel de incidentie van borstkanker stijgt, verbetert de prognose van borstkanker: bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker is circa 95% nog in leven 10 jaar na de initiële behandeling^[3]. Dit komt door verbeterde behandel mogelijkheden.

Indien borstkanker terugkomt in de borst of in nabijgelegen lymfeklieren spreken we van een loco- en/of regionaal recidief, welke nog in opzet curatief te behandelen is. Vroeg stadium borstkanker kan metastaseren naar andere plaatsen in het lichaam waardoor de ziekte niet meer in opzet curatief te behandelen is. Om uitgroei van eventueel aanwezige afstandsmetastasen die ten tijde van de diagnose niet zichtbaar zijn te voorkomen, kan adjuvante chemotherapie gegeven worden ná de primaire (initiële) behandeling.

3.1.2 *Standaardzorg of gebruikelijke risicofratificatie*

Vrouwen met vroeg stadium borstkanker worden behandeld met een combinatie van verschillende behandelmodaliteiten: chirurgie en bestraling voor lokale behandeling van de tumor in de borst en/of nabijgelegen oksellymfeklieren. Daarnaast krijgen patiënten op grond van een risicoschatting op basis van de klinische kenmerken van de patiënt zoals leeftijd en comorbiditeit, en pathologische kenmerken van de tumor een advies over adjuvante systemische behandeling (chemotherapie). Het doel van adjuvante chemotherapie is het voorkomen van uitgroei van eventueel aanwezige afstandsmetastasen die ten tijde van de diagnose niet zichtbaar zijn. Om het risico op afstandsmetastasen te bepalen wordt veelal gebruik gemaakt van de test AO!. Dit is een predictieprogramma dat op basis van de klinisch-pathologische kenmerken en patiëntkenmerken een inschatting maakt van de kans op metastasen of overlijden binnen 10 jaar na de primaire (initiële) behandeling. Een hoog risico volgens AO! betekent dat adjuvante chemotherapie geïndiceerd is.

Een goede selectie van patiënten die baat kunnen hebben van de behandeling is belangrijk vanwege bijwerkingen en kosten van deze adjuvante chemotherapie. Hierbij gaat het niet alleen om de acute bijwerkingen zoals verlies van haren, misselijkheid en braken, maar ook om potentiële gevolgen van adjuvante chemotherapie in bredere zin, zoals de gevolgen voor onder andere de cognitie (het denkvermogen), het psychosociale functioneren en de arbeidsdeelname. Daarnaast is er ook een risico op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen die op de lange termijn kunnen ontstaan, in het bijzonder hartfalen of secundaire leukemie ten gevolge van anthracycline bevattende chemotherapie.

3.2 De te beoordelen (nieuwe) interventie

Genexpressieprofielen zijn ontwikkeld om het risico op afstandsmetastasen in te schatten met als doel om die patiënten te identificeren die wel of geen baat hebben

bij adjuvante chemotherapie. MammaPrint® en Oncotype DX® zijn voorbeelden van dergelijke genexpressieprofielen. De overleving van vroeg stadium borstkankerpatiënten is goed; mede ook door de beschikbaarheid van adjuvante chemotherapie. Dit is een belastende behandeling voor patiënten. De veronderstelling is dat een betere selectie van vrouwen, bij wie de voordelen van adjuvante chemotherapie mogelijk niet opwegen tegen de bijwerkingen en late gevolgen van deze therapie, mogelijk is op basis van de inzet van genexpressietesten (als add-on-test) nadat vrouwen op basis van de standaard risicoschatting een hoog risico hebben op het ontwikkelen van afstandsmetastasen. We hebben AO! of Predict als risicoschatting gekozen aangezien deze in de Nederlandse richtlijn worden aanbevolen.

MammaPrint®

Door de activiteit van 70 specifieke genen in de tumor te analyseren geeft de test aan of er een genetisch hoog of laag risico is voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen. Met deze test claimt Agendia dat vrouwen met een klinisch hoog risico op uitzaaiingen op basis van de standaard risicoschatting AO! en een genetisch laag risico op uitzaaiingen volgens MammaPrint® (verder in dit rapport ook wel Clinical High/Genomic Low (CH/GL) genoemd) veilig kunnen afzien van adjuvante chemotherapie. Daarbij gaat Agendia ervan uit dat patiënten die geen adjuvante chemotherapie ondergaan op basis van de MammaPrint® een betere kwaliteit van leven en minder korte en lange termijn bijwerkingen ervaren dan patiënten die wel adjuvante chemotherapie ondergaan.

Er is door Agendia vergoeding van de MammaPrint® aangevraagd voor vrouwen met vroeg stadium borstkanker met de volgende kenmerken: hormoonreceptor positief (ER en/of PR-positief), HER2 negatief (HER2-), ouder dan 50 jaar en lymfkliernegatieve ziekte (N0) of maximaal 1-3 uitzaaiingen in de lymfklieren (N1) en een klinisch hoog risico volgens de standaard risicoschatting AO!/Predict.

Oncotype DX®

Oncotype DX® is eveneens een genexpressietest die de activiteit onderzoekt van specifieke genen in de tumor met als doel te ondersteunen bij het beslissen of adjuvante chemotherapie al dan niet van toegevoegde waarde is bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker.

Oncotype DX® voorspelt volgens de fabrikant Exact Sciences aan de hand van de activiteit van een set van 21 specifieke genen uit tumorweefsel in het individuele geval of adjuvante chemotherapie toegevoegde waarde heeft⁵. De score van Oncotype DX® wordt uitgedrukt in een Recurrence Score (RS) van 0 tot 100. Deze score zegt iets over het risico dat de tumor terugkomt: RS-score ≤11 is een laag risico, RS-score 11-25 is een intermediair risico en RS-score ≥26 is een hoog risico.

Er is door Exact Sciences uitbreiding van de vergoeding van de Oncotype DX® aangevraagd voor postmenopauzale vrouwen (ouder dan 50 jaar) met vroeg stadium HR+, HER2- borstkanker met 1-3 okselkliermetastasen (N1) en een klinisch hoog risico volgens de standaard risicoschatting AO!/Predict.

In het dossier van de Oncotype DX® wordt gesproken van postmenopauzaal (ouder dan 50 jaar) en in het dossier van de MammaPrint® van vrouwen ouder dan 50 jaar. Deze definities overlappen grotendeels. Daarom hebben we voor de leesbaarheid gekozen om in het standpunt één term te hanteren, namelijk 'vrouwen ouder dan 50 jaar'.

⁵ Er lijkt geen overlap te zijn tussen de set genen van beide genexpressietesten^[4].

3.3 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen

In juli 2018 is de deels gereviseerde Nederlandse richtlijn gepubliceerd (met in februari 2020 een redactionele aanpassing)⁶. Hieronder staan de belangrijkste aspecten uit deze richtlijn met betrekking tot de genexpressieprofielen MammaPrint® en Oncotype DX®.

De Nederlandse richtlijn geeft aan dat AO! en Predict gevalideerde predictiemodellen hanteren voor het bepalen van de prognose en de absolute reductie van recidief ziekteactiviteit en sterftেকans bij individuele patiënten door systemische behandeling. Risicoprofilering of prognosestratificatie houdt in dat patiënten met een goede prognose worden onderscheiden van de patiënten met een slechte(re) prognose. Doel hiervan is patiënten met een slechte(re) prognose en dus een hoger risico op recidief en ziekte-gerelateerde sterfte te selecteren. Als een behandeling voor alle risicogroepen eenzelfde procentuele reductie in recidief en sterfte heeft, dan is de winst in ziekte-vrije en totale overleving in absolute zin immers groter bij een hoog risico. De identificatie van patiënten met een goede prognose die geen adjuvante systemische behandeling nodig hebben impliceert echter nog niet dat alle patiënten met een slechtere prognose baat zullen hebben bij behandeling.

Indien er twijfel is over de indicatie voor adjuvante chemotherapie op basis van de klassieke prognostische factoren kan een genexpressieprofiel zoals MammaPrint® of Oncotype DX® als aanvulling op de klassieke prognostische factoren gebruikt worden bij patiënten ouder dan 35 jaar met vroeg stadium borstkanker en maximaal 1 okselkliermetastase (pT1-2N0 of pT1N1) ER positief en HER2 negatief invasief carcinoom niet-speciaal type (NST). In de richtlijn is een tabel opgenomen die globaal aangehouden kan worden om te bepalen of een genexpressieprofiel ingezet zou kunnen worden. Hierbij is met drie klassieke risicofactoren (tumorgrootte, lymfklierstatus en histologische graad) rekening gehouden. De richtlijn stelt dat genexpressieprofielen, zoals MammaPrint® en Oncotype DX®, prognostische betekenis kunnen hebben naast de bekende klassieke klinische en pathologische factoren bij bepaalde subgroepen van vrouwen, maar deze niet kunnen vervangen. De genexpressietesten worden dus toegevoegd (add-on-test) aan de huidige predictiemodellen. De richtlijn stelt dat genexpressieprofielen geen predictieve test vormen voor het effect van adjuvante chemotherapie.

Hieronder is de tabel uit de richtlijn Borstkanker^[5] opgenomen waarin staat beschreven wanneer de NVMO van mening is dat er een indicatie bestaat voor een genexpressieprofiel (tabel 1a).

Tabel 1a: Indicatie voor genexpressieprofiel ter bepaling van de indicatie voor adjuvante chemotherapie bij invasief carcinoom NST volgens de richtlijn

Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus
Graad 1	3-5 cm	pN0
	2-5 cm	pN1 (1 okselkliermetastase)
Graad 2	2-5 cm	pN0
	0-5 cm	pN1 (1 okselkliermetastase)

⁶ In deze richtlijn zijn recente publicaties over Oncotype DX® en MammaPrint® niet verwerkt.

In de richtlijn is tevens een tabel opgenomen wanneer er een *mogelijke* indicatie bestaat voor een genexpressieprofiel, maar waar terughoudendheid is geboden (tabel 1b). Volgens de richtlijnwerkgroep is er nog geen zekerheid over de validiteit van een uitslag van een laag genetisch risico bij graad 3 tumoren en bij 2 of 3 okselkliermetastasen. Volgens de richtlijnwerkgroep dient men zich te realiseren dat het merendeel van de patiënten in de MINDACT-studie (MammaPrint®) 0 of 1 kliermetastase had (respectievelijk 79% en 14%), en dat slechts 4,5% en 2,3% 2 respectievelijk 3 kliermetastasen hadden. Het valt voorts op dat in de MINDACT studie 30% van de graad 3 tumoren een genetisch laag risico had, terwijl dit percentage in de oorspronkelijke studie van de Vijver slechts 12% bedroeg^[6].

Tabel 1b: *Mogelijke* indicatie waarvoor volgens richtlijn terughoudendheid betracht moet worden m.b.t. inzetten van genexpressieprofiel ter bepaling van de indicatie voor adjuvante chemotherapie bij invasief carcinoom NST volgens de richtlijn

Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus
Graad 1	2-5 cm	pN1 (2-3 okselkliermetastase)
Graad 2	0-5 cm	pN1 (2-3 okselkliermetastase)
Graad 3	1-2 cm	pN0

Voor deze beoordeling is het relevant om te vermelden welke adjuvante chemotherapie wordt gegeven in Nederland. De richtlijn geeft het volgende aan: (neo-)adjuvante chemotherapie bij N+/hoog risico N0 patiënten met een tumor **zonder** HER2 overexpressie bestaat uit een anthracycline en een taxaan bevattend derde generatie schema.

3.3.1 *Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling*

- Een genexpressietest wordt alleen ingezet als op basis van AO! of Predict twijfel bestaat over overlevingswinst van adjuvante chemotherapie. Een genexpressietest wordt dus ingezet als add-on-test.
- Op dit moment is Oncotype DX® de enige genexpressietest die vergoed wordt vanuit de basisverzekering bij vrouwen met N0 borstkanker en een klinisch hoog risico op basis van AO! of Predict en:
 - Ouder dan 50 jaar én;
 - HR+/HER2-/N0 én;
 - graad 1 tumor met een tumorgrootte tussen de 3.1 en 5 cm óf;
 - graad 2 tumor met een tumorgrootte tussen de 2.1 en 5 cm óf;
 - graad 3 tumor met een tumorgrootte tussen de 1.1 en 2 cm
- MammaPrint® zal bij voldoende bewezen klinisch nut toegevoegd worden aan het huidige risicoschatting o.b.v. AO! of Predict als add-on-test bij vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium kliernegatieve (N0) en tot maximaal 3 klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker.
- Oncotype DX® zal bij voldoende bewezen klinisch nut toegevoegd worden aan het huidige risicoschatting o.b.v. AO! als add-on-test bij postmenopauzale vrouwen met vroeg stadium klierpositieve (N1; maximaal 1-3 positieve lymfeklieren) HR+/HER2- borstkanker.

4 Methode systematisch literatuuronderzoek

4.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel

De centrale vraag formuleren wij als PICO:

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

Daarnaast bepalen wij:

- De minimale behandel en/of follow-up periode per uitkomst;
- De klinische relevantiegrens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

4.1.1 PICO

Tabel 2 PICO

Populatie	Vrouwen boven de 50 jaar, met vroeg stadium HR+/HER2-borstkanker en een klinisch hoog risico volgens AO! of Predict, met negatieve lymfeklieren (N0 ⁷) of met maximaal 1-3 positieve lymfeklieren (N1).
Interventie	Behandeling op geleide van de uitslag van de genetische test MammaPrint® of Oncotype DX® (toegevoegd aan de standaard risicostratificatie met AO! of Predict (add-on-test)).
Vergelijking (zie paragraaf 4.1.2)	Behandeling op basis van de uitslag van standaard risicostratificatie met AO! of Predict.
Uitkomsten	Cruciale uitkomsten <ul style="list-style-type: none"> • 10 jaar algehele overleving (overall survival, OS) • Kwaliteit van leven (KvL) Idealiter baseren we ons op OS en KvL met 10 jaar follow-up gegevens. We zijn ons ervan bewust dat deze gegevens vaak niet voorhanden zijn. Indien noodzakelijk zullen we surrogaatuitkomsten/korte follow-up termijnen includeren.
Follow-up	Follow-up 10 jaar

⁷ Ten tijde van het schrijven van dit standpunt was Oncotype DX® de enige genexpressietest die vergoed kon worden vanuit het basispakket bij vrouwen met N0 borstkanker en een klinisch hoog risico op basis van AO! of Predict. zie <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/standpunten/2021/08/11/standpunt-oncotype-bij-vroeg-stadium-borstkanker>

Tabel 3 Cruciale uitkomsten, behandelduur/follow-up en klinische relevantiegrens

Cruciale uitkomsten	Follow-up	Non-inferioriteitsgrens of klinische relevantiegrens
Overleving	≥ 10 jaar	Het absolute verschil in 10-jaarsoverleving mag niet groter zijn dan 3% en de hazard ratio voor sterfte niet kleiner dan 0,7 (PASKWIL-criterium voor superioriteit).
Kwaliteit van leven	≥ 10 jaar	Een klinisch relevant verschil in een gevalideerde algehele kwaliteit van leven instrument zoals: <ul style="list-style-type: none"> • Een verschil van minimaal 4 tot 7 punten op de FACT-G • Een verschil groter dan 0,074 op de EQ5D • Een verschil groter dan 10 punten op de EORT

4.1.2

Passend onderzoeksprofiel

Het Zorginstituut toetst interventies op hun relatieve effectiviteit, of in het geval van medische tests, op het klinisch nut van de 'test plus behandeling'.

Voor beide testen geldt dat we in eerste instantie gerandomiseerde studies (hierna RCT's: randomized controlled trials) nodig achten en zullen includeren waarin behandeling op basis van de uitslag van AO! of Predict wordt vergeleken met behandeling op basis van Oncotype DX® of MammaPrint® toegevoegd aan AO! of Predict. Indien er geen RCT's beschikbaar zijn van voldoende kwaliteit, zullen we ook kijken naar andere prospectieve niet-gerandomiseerde vergelijkende studies als ondersteunend bewijs.

N1: Omdat er voor de vrouwen met een N1-status nog geen genexpressietest is opgenomen in de basisverzekering, bepalen we zowel in het geval van de MammaPrint® als de Oncotype DX® het klinisch nut van deze testen als add-on-test aan de standaard risicoschatting ten opzichte van de standaard risicoschatting alleen (AO!-alleen of Predict-alleen).

N0: Het Zorginstituut heeft in 2021 een positief standpunt uitgebracht over het klinisch nut van de Oncotype DX® voor de N0-groep. Hiermee voldoet Oncotype DX® voor N0-groep aan de stand van de wetenschap en praktijk. Ook voor het bepalen van de stand van de wetenschap en praktijk van de MammaPrint® voor de N0-groep, gaan wij na of het behandelbeleid op basis van de MammaPrint® leidt tot relevante meerwaarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling. We includeren om die reden studies waarin het klinisch nut van de MammaPrint® is onderzocht in vergelijking met AO! of Predict. Idealiter zouden we een directe vergelijking maken tussen MammaPrint® en Oncotype DX®. Echter, omdat deze beide testen vrijwel gelijktijdig in onderzoek zijn gegaan, kan een direct vergelijkende studie niet verwacht worden.

4.1.3

Wanneer is het klinisch nut MammaPrint®/Oncotype DX® aangetoond

Klinisch nut

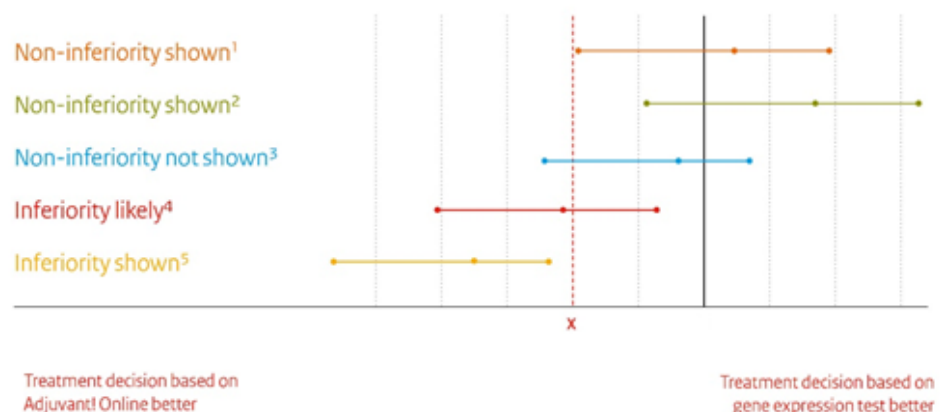
Bij het vaststellen van de eindconclusie over het klinisch nut draait het om de vraag of de gunstige effecten van chemotherapie opwegen tegen de ongunstige effecten.

Zoals bekend gaat adjuvante chemotherapie gepaard met een aanzienlijke belasting voor de patiënt vanwege verscheidene bijwerkingen. Het Zorginstituut is van mening dat er alleen sprake van gezondheidswinst kan zijn bij achterwege laten van adjuvante chemotherapie indien het absolute verlies in overleving erg klein is (en het dus relatief veilig is om af te zien van adjuvante chemotherapie). Indien het verlies in overleving bij achterwege laten van chemotherapie te groot is, zal de balans tussen overleving en kwaliteit van leven negatief uitvallen.

Ook moeten we voldoende vertrouwen hebben dat de gezochte gezondheidswinst ook daadwerkelijk zal optreden; hierbij betrekken we de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs. Het Zorginstituut gaat hierbij uit van een weging op groepsniveau, de individuele weging kan per patiënt anders uitvallen en wordt gemaakt in de spreekkamer in overleg met de patiënt.

Idealiter leidt de inzet van MammaPrint® dan wel Oncotype DX® (en daarmee het achterwege laten van adjuvante chemotherapie voor een aanzienlijk deel van de vrouwen) niet tot een (klinisch relevant) slechtere overleving. Men spreekt dan van non-inferioriteit. In principe is een nieuwe test of behandeling non-inferieur (bijvoorbeeld in termen van overleving) indien de puntschatter inclusief het 95% betrouwbaarheidsinterval de non-inferioriteitsgrens niet overschrijdt.

Een non-inferioriteitsgrens markeert de overgang naar een klinisch relevante verslechtering in overleving, en is weergegeven door de stippellijn bij x in figuur 1. Rechts van stippellijn x is een behandeling gebaseerd op de genexpressietest niet klinisch relevant slechter dan wanneer de behandelkeuze wordt gebaseerd op AO!. Figuur 1 laat zien bij welke resultaten in principe sprake is van aangetoonde non-inferioriteit, wanneer non-inferioriteit niet is aangetoond en wanneer sprake is van (aannemelijke) inferioriteit.



Figuur 1. Theorie non-inferioriteit. De x is de non-inferioriteitsgrens.

Hieronder beschrijven we enkele theoretische situaties van de gunstige (mogelijke winst in kwaliteit van leven) en ongunstige effecten (mogelijke toename in risico op sterfte) in relatie tot klinisch nut.

Situatie 1:

Gezondheidswinst is voldoende aannemelijk indien er bewijs van redelijke of hoge kwaliteit beschikbaar is waaruit blijkt dat na 10 jaar de overleving van de vrouwen

die zijn behandeld op basis van de uitslag van de MammaPrint®/Oncotype DX® non-inferieur is aan de overleving van de vrouwen die zijn behandeld op basis van de uitslag van de standaard risicoschatting (AO!/Predict) zoals in figuur 1 weergegeven met de oranje¹ en groene² lijn. In deze situatie achten we directe gegevens over kwaliteit van leven niet noodzakelijk. Het is algemeen bekend dat de kwaliteit van leven zonder chemotherapie beter is. In dat geval valt de weging van de gunstige en ongunstige effecten positief uit (er is sprake van gezondheidswinst). In deze situatie vinden wij klinisch nut voldoende aangetoond en komt de test in aanmerking voor vergoeding vanuit de basisverzekering.

Situatie 2:

Er is geen sprake van klinisch nut indien er bewijs beschikbaar is (ongeacht de kwaliteit ervan) waaruit de mogelijkheid naar voren komt dat na 10 jaar de overleving van de vrouwen die zijn behandeld op basis van de uitslag van de MammaPrint® dan wel Oncotype DX® klinisch relevant slechter (inferieur) is in vergelijking met vrouwen die zijn behandeld op basis van de uitslag van de standaard risicoschatting (AO!/Predict). Dit is in figuur 1 weergegeven met de rode⁴ en gele⁵ lijn. In dit geval zijn wij van mening dat winst in kwaliteit van leven niet opweegt tegen de (mogelijk aanzienlijke kans op) klinisch relevant slechtere overleving en valt de weging van de gunstige en ongunstige effecten negatief uit. In deze situatie vinden wij klinisch nut van de test niet aangetoond en komt de test niet voor vergoeding in aanmerking vanuit de basisverzekering.

Situatie 3a:

Een andere situatie wordt geschetst door de blauwe lijn in figuur 1. In dit geval is non-inferioriteit in termen van overleving weliswaar niet aangetoond, echter de mate van overschrijding van de non-inferioriteitsgrens is beperkt. Indien er bewijs van redelijke of hoge kwaliteit is dat deze overschrijding beperkt is, kunnen kwaliteit van leven gegevens een doorslaggevende rol spelen. Indien deze situatie zich voordoet kan er alleen sprake van klinisch nut zijn wanneer we er voldoende zeker van kunnen dat dit (mogelijke) verlies in overleving gecompenseerd wordt door een 'afdoende' meerwaarde in kwaliteit van leven op de lange termijn. Om een goede weging te kunnen maken tussen de gunstige en ongunstige effecten dienen we in dit geval te beschikken over kwaliteit van leven gegevens op de langere termijn uit de studie zelf. Het is immers zo dat een deel van de vrouwen tijdens het verloop van de studie recidieven dan wel afstandsmetastasen zullen ontwikkelen. Zij zullen hiervoor een vervolgbehandeling ondergaan, welke van invloed is op de kwaliteit van leven. Ook is uit de literatuur bekend dat de kwaliteit van leven bij borstkankerpatiënten, naast het wel of niet ondergaan van adjuvante chemotherapie, mede bepaald wordt door andere factoren. Zo worden angst voor recidieven en onzekerheid over de behandeluitkomsten als belangrijkste drivers voor een slechte kwaliteit van leven beschreven en hebben patiënten met borstkanker een verhoogd risico op het ontwikkelen van psychologische problemen ^[7-9]. Hierom is het van belang om het nettoverschil in kwaliteit van leven op de lange termijn te weten en dat te wegen ten opzichte van het (mogelijke) verlies in overleving.

Situatie 3b:

Wanneer, in geval van situatie 3 (blauwe lijn), alleen bewijs van (zeer) lage kwaliteit beschikbaar is over overleving, is het (zeer) onzeker of er sprake is van non-inferioriteit en daarmee of het veilig is om af te zien van adjuvante chemotherapie. Indien deze situatie zich voordoet zijn wij van mening dat er geen sprake is van klinisch nut omdat het doen van een extra test in dat geval geen extra zekerheid geeft of adjuvante chemotherapie van toegevoegde waarde is om te besluiten of adjuvante chemotherapie (veilig) achterwege gelaten kan worden.

4.1.4 Toelichting non-inferioriteitsgrens en klinische relevantiegrenzen

Overall survival

Achtergrond non-inferioriteitsgrens

Bij de EUnethTA beoordeling van de MammaPrint® in 2017 is gebleken dat er internationaal geen breed geaccepteerde non-inferioriteitsgrens bestaat om te bepalen waar de overgang naar een klinisch relevante verslechtering ligt. Met andere woorden: de grens wanneer het veilig is om van adjuvante chemotherapie af te zien verschilt van land tot land. De NVMO heeft toen aangegeven van mening te zijn dat een verschil in 10-jaarsoverleving van 3% klinisch relevant is. Deze grens is gebaseerd op de volgende rationale, die wordt toegelicht in een artikel in NTvG naar aanleiding van MammaPrint®: oncologen overwegen adjuvante chemotherapie indien ten minste 3 op 100 vergelijkbare patiënten extra hierdoor na 10 jaar in leven zijn. Een kleinere winst dan 3% weegt niet op tegen het risico op ernstige toxiciteit die gerelateerd is aan adjuvante chemotherapie. Dit risico op ernstige toxiciteit bedraagt circa 2%^[10]. Hoewel deze klinische relevantiegrens van 3% primair opgesteld is om de waarde van nieuwe interventies te bepalen, gebeurt het vaker dat dezelfde grens ook gebruikt wordt om te bepalen of de nieuwe interventie non-inferieur is in termen van overleving ten opzichte van de bestaande interventie. Omdat het hier gaat om de meerwaarde in termen van gezondheidswinst van de test plus behandeling' (klinisch nut) zijn wij van mening dat deze grens ook hier toegepast kan worden als non-inferioriteitsgrens. Eind 2018 heeft de NVMO de aangepaste PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling gepubliceerd. Hierin is opgenomen dat er sprake is van een klinisch relevante verbetering als er een absolute en significante winst is in OS (d.w.z. het percentage patiënten nog in leven) van ten minste 5% versus de controlegroep na een mediane follow-up van minimaal drie jaar of een absolute en significante winst in OS groter of gelijk aan 3% én een HR<0,70 versus de controlegroep na een mediane follow-up van minimaal drie jaar.

Het Zorginstituut kan zich vinden in de rationale van de beroepsgroep. We hanteren voor de beoordeling van MammaPrint® en Oncotype DX® de PASKWIL-criteria voor OS uit 2018. We vinden deze conservatievere grens van 3% gerechtvaardigd omdat het hierbij gaat om het weglaten van een mogelijk curatieve behandeling. We gaan, conform de PASKWIL-criteria, daarom uit van 3% (minder patiënten in leven na 10 jaar) én een HR>0,70 (risico op sterfte) als non-inferioriteitsgrenzen. Deze grenzen zijn ook toegepast bij de GRADE-bepaling of er sprake is van onnauwkeurigheid. We baseren onze conclusie zowel op het verschil in overleving (OS) uitgedrukt in percentage als op het risico op sterfte uitgedrukt in hazard ratio's. Ondanks dat recent nieuwe PASKWIL-criteria zijn gepubliceerd (mei 2023), houden we vanwege bovenstaande argumenten de non-inferioriteitsgrens van 3% (absoluut verschil) en 0,7 (relatief verschil) aan.

Kwaliteit van leven

Indien non-inferioriteit voor 10-jaarsoverleving van MammaPrint® en Oncotype DX® is aangetoond (oranje¹ en groene lijn²), uitgaande van bewijs van voldoende kwaliteit, spreken we van klinisch nut omdat het algemeen bekend is dat kwaliteit van leven van patiënten zonder adjuvante chemotherapie beter is dan van patiënten die adjuvante chemotherapie ondergaan. Wanneer zowel non-inferioriteit als inferioriteit niet is aangetoond (blauwe lijn³), kan er alleen sprake zijn van klinisch nut wanneer we er voldoende zeker van zijn dat dit (mogelijke) verlies in overleving gecompenseerd wordt door een 'afdoende' meerwaarde in termen van kwaliteit van leven op de lange termijn, dat wil zeggen een verschil (aanzienlijk) groter dan 0,074 op EQ5D, 10 op EORTC, 4-7 FACT-G.

4.2 Zoeken en selecteren van de evidence

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

De zoekstrategie voor MammaPrint® en Oncotype DX® is uitgevoerd op 2 november 2022. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 2.

Er is gezocht naar (gerandomiseerde) prospectieve vergelijkende onderzoeken waarbij OS (of een surrogaat), kwaliteit van leven of bijwerkingen van adjuvante chemotherapie zijn meegenomen. In eerste instantie zijn alleen RCT's geïnccludeerd, maar toen duidelijk werd dat er maar één RCT beschikbaar was, is ook gekeken of andere prospectieve studies als ondersteunend bewijs geïnccludeerd konden worden.

Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze staan beschreven in bijlage 3.

4.3 Samenvatten van de evidence

Per cruciale (of surrogaat) uitkomst worden de resultaten (puntschatting en 95% betrouwbaarheidsinterval) van de geïnccludeerde studie weergegeven.

4.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksozpet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias checklist ^[11].

De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn. Onder kwaliteit van bewijs verstaan we het vertrouwen dat we hebben dat de beoordeelde interventie, in vergelijking met de standaard- of gebruikelijke behandeling, bij de doelgroep leidt tot klinisch relevante effecten op een bepaalde uitkomst. Met behulp van deze methode kan een inschatting van de kwaliteit van het in totaal verzamelde bewijs worden gegeven.

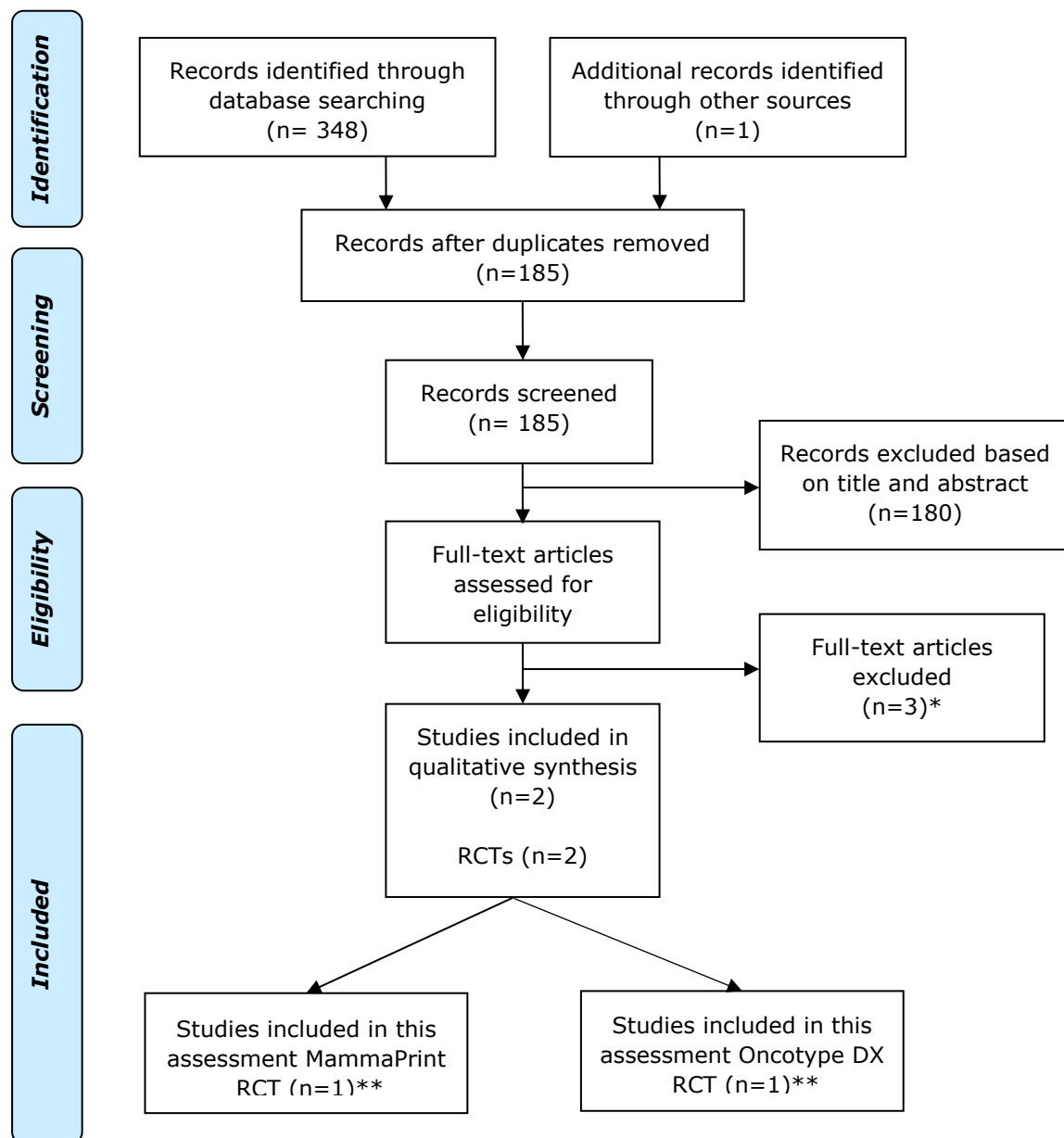
Startpunt voor de gradering is de onderzoeksozpet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCT's als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt-controleonderzoeken, patiëntenseries) starten als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistentie of onnauwkeurigheid, indirect bewijs en publicatiebias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence. Voor observationele studies zonder beperkingen in opzet en uitvoering van de studie kunnen een sterk effect, een dosis-respons relatie en overwegingen over de richting van vertekening van de resultaten leiden tot opwaardering. Voor een uitgebreide beschrijving van deze methode verwijzen wij naar het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2023^[11]).

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

5.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie van november 2022 heeft geresulteerd in 185 nieuwe referenties ten opzichte van de search uit 2018 en 2020. Vier referenties voldeden aan de inclusiecriteria. Het betrof de 9-jaars follow-up resultaten van de MINDACT-studie (RCT) met twee supplementen (MammaPrint®) en 5-jaars follow-up resultaten van de RxPONDER-studie (Oncotype DX®). Er zijn geen direct vergelijkende studies gevonden tussen MammaPrint® en Oncotype DX® waarbij werd voldaan aan de PICO.

Omdat lange termijn kwaliteit van leven niet direct is gemeten in de MINDACT en de kwaliteit van leven data van de RxPONDER-studie nog niet zijn gepubliceerd, hebben we gekeken of er bewijs beschikbaar is uit andere studies en/of wetenschappelijke literatuur over het effect van het gebruik van de MammaPrint® of Oncotype DX® op de kwaliteit van leven. Er zijn geen studies gevonden die aansluiten op de PICO (kwaliteit van leven specifiek bij 50+/postmenopauzale vrouwen).



Figuur 2 Flowchart

*Zie: bijlage 4; ** Zie: bijlage 5.

5.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Het klinisch nut van de MammaPrint® is onderzocht in één gepubliceerde RCT (MINDACT)^[12].

De MINDACT is een internationale, open-label RCT waarin vroeg stadium borstkankerpatiënten (n=6.693, mediane follow-up 8,7 jaar) die behandeling ontvingen op basis van het klinisch risico bepaald door AO! zijn vergeleken met patiënten die behandeling ontvingen overeenkomstig de uitslag van de MammaPrint® toegevoegd aan AO!. In de periode tussen 2007 en 2011 hebben 112 ziekenhuizen uit negen Europese landen meegedaan aan de MINDACT. Vrouwelijke patiënten tussen de 18 en 70 jaar oud met stadium T1, T2, of resectabel T3, zonder tumorpositieve lymfeklieren (N0) werden geïncludeerd. Vanaf 25 april 2008 werden de inclusiecriteria uitgebreid. Vanaf dat moment werden ook vrouwen met maximaal

drie tumorpositieve lymfeklieren (N1) geïnccludeerd. In totaal waren er 3356 met een klinisch hoog risico (CH). Hiervan hadden 1.551 (46%) vrouwen een genetisch laag risico (CHGL-profiel)⁸, waarvan 1.497 zijn gerandomiseerd. Hiervan waren 894 vrouwen HR+/HER2-, CHGL, N0/N1 >50 jaar, van deze 894 vrouwen hadden 7,7% een tumorgraad 1 (n=69), 65,5% (n=586) graad 2 en was er sprake van graad 3 bij 26,1% (n=233) van de vrouwen. In de totale CHGL-groep (alle leeftijden) zijn 52,3% vrouwen lymfeklier negatief (N0) (n=811), 32,7% van de vrouwen hebben 1 positieve lymfeklier (N1) (n=507), 10,1% heeft 2 positieve lymfeklieren (n=157), 4,4% heeft 3 positieve lymfeklieren (n=69) en 0,4% van de vrouwen heeft 4 positieve lymfeklieren (n=6). Van de 894 vrouwen in de CHGL, N0/N1, 50+ groep zijn 51,8% lymfeklier negatief (463) en 48,1% lymfeklier positief (430). In de totale CHGL-groep had 48,5% adjuvante chemotherapie ondergaan. Van deze groep ontving 47,8% een adjuvante chemotherapie die taxaan bevatte. De chemotherapieschema's specifiek voor de 50+ groep zijn niet gerapporteerd.

In de MINDACT-studie zijn drie secundaire analyses gepland, waarvan de eerste relevant is voor deze beoordeling. De eerste secundaire analyse evalueerde patiëntuitkomsten in de discordante risicogroepen⁹ (CHGL en CLGH¹⁰) tussen de groepen die gerandomiseerd behandeling ontvingen overeenkomstig AO! of de behandeling overeenkomstig MammaPrint®. Er is een post hoc analyse uitgevoerd voor de 50+ groep. Deze was gebaseerd op aanwijzingen in de literatuur dat het effect van adjuvante chemotherapie kleiner is voor vrouwen ouder dan 50 jaar ^[13].

Voor onze beoordeling hebben wij aanvullende informatie opgevraagd bij Agendia over de specifieke subgroep van vrouwen: CHGL, HR+/HER2-, N0 en/of N1, 50+ jaar. De mediane follow up van de MINDACT-publicatie was 8,7 jaar. Omdat het aantal vrouwen met een follow-up van 10 jaar zeer beperkt was (minder dan 20%), en Agendia in haar dossier om die reden ook de data met een follow-up van 8 jaar heeft gerapporteerd, hebben we voor de aanvullende informatie ook de resultaten met een follow-up van 8 en 10 jaar opgevraagd. We hebben het aantal events en de hazard ratio's inclusief betrouwbaarheidsintervallen opgevraagd voor Overall Survival (OS), Invasive disease free survival (IDFS), Disease free survival (DFS) en Distant metastasis free survival (DMFS), voor de N0/N1 samen (PP- en ITT-populatie). Deze data zijn aangeleverd. Ook hebben wij de baselinekarakteristieken van de CH-patiënten ouder dan 50 jaar opgevraagd.¹¹

In de MINDACT-studie waren er problemen bij de risicobepaling van patiënten vanwege assay problemen in de periode van 24 mei 2009 tot 30 januari 2010 waardoor deze in meer of mindere mate gebiased was. Naast de vooraf geplande per protocol (PP) analyse is in de MINDACT-publicatie met een follow-up van 5 jaar een per protocol sensitiviteitsanalyse (PPS) gepresenteerd. De PPS-analyse is een analyse zonder de foutieve risicobepaling, waarin de patiënten waarbij problemen bij de risicobepaling waren opgetreden buiten beschouwing waren gelaten. In de beoordeling in 2018 is uitgegaan van deze PPS-analyse omdat deze de meest conservatieve analyse gaf ^[14]. In de huidige beoordeling hebben de assayproblemen minder invloed op de uiteindelijke resultaten. Bij de 5-jaars data had slechts 50%

⁸ Vrouwen met een CHGL-profiel krijgen volgens het standaardbeleid, gebaseerd op alleen de AO! uitslag, chemotherapie, maar wanneer zij met MammaPrint® aanvullend op AO! een genetisch laag score krijgen, kunnen zij mogelijk veilig afzien van chemotherapie.

⁹ Discordante risicogroepen zijn de groepen vrouwen waarbij de het klinisch risico op basis van AO! verschilt met genetisch risico op basis van de genexpressietest: dit zijn CLGH (clinical low en genomic high) en CHGL-groepen (clinical high en genomic low).

¹⁰ Patiënten met een CLGH-profiel (klinisch laag / genetisch hoog) vallen buiten de doelgroep van dit standpunt.

¹¹ Hoewel dit niet gepubliceerde gegevens betreft, zijn we van mening dat we deze wel kunnen gebruiken omdat het om aanvullende gegevens gaat van een peer reviewed en gepubliceerde studie.

van de patiënten een follow-up van 5 jaar bereikt. Bij de data waar deze beoordeling op is gebaseerd, heeft 70% van de patiënten een follow-up van 8,7 jaar bereikt. Bij een lager percentage follow-up data heeft een enkel event een grotere invloed op de effectschatter. Vandaar dat in 2016 de PPS-analyse meer aangewezen was dan nu het geval is. In deze beoordeling baseren we ons in eerste instantie op de ITT-analyse; indien deze non-inferioriteit aantoont, kijken we of deze wordt bevestigd in de PP-analyse.

De belangrijkste kenmerken van de studie staan beschreven in bijlage 5.

5.3

Risico op bias / kwaliteit van de geïncludeerde studie

Wij hebben het risico op bias van de MINDACT beoordeeld m.b.v. de Cochrane Risk of Bias tool. In tabel 4 is de samenvatting van de risico op bias beoordeling weergegeven. Het risico op selectiebias is als laag risico beoordeeld; net als het risico op performance bias en detection bias. Hoewel behandelaar, patiënt en effectbeoordelaar niet geblindeerd waren, is dit van minder belang bij een 'harde' uitkomst als overall survival. Er is een risico op attrition bias omdat een aanzienlijk deel van de patiënten (N0/N1-groep 25% in de chemotherapie-arm en 9% in de geen-chemotherapie-arm) na de randomisatie niet de toegewezen behandeling kregen. Daarnaast is er een risico op attrition bias vanwege loss-to-follow up van 13,6%. Het risico op reporting bias achten we minder aanwezig. Tot slot is van belang te melden dat de MINDACT-studie niet gepowered was om non-inferioriteit aan te tonen ten opzichte van AO!.

Tabel 4 Risico op bias MINDACT-studie

Selectiebias	
Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja, de toewijzing was gerandomiseerd en werd gecentraliseerd uitgevoerd.
Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Niet beschreven
Performance bias	
Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee, patiënten en zorgverleners waren niet geblindeerd. Voor 'harde' uitkomst OS is dit echter minder relevant.
Attrition bias	
Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Van de patiënten in de adjuvante chemotherapie arm (N=441) werden 111 (25%) patiënten niet geïncludeerd in de PP-analyse. Van de patiënten in de arm zonder adjuvante chemotherapie (N=453), werden 43 (9%) patiënten niet geïncludeerd in de PP-analyse. Daarnaast was er in de totale onderzoekspopulatie van de MINDACT-studie na 8,7 jaar sprake van loss-to-follow-up van 13,6%.
Detection bias	
Waren de	De onderzoekers waren niet geblindeerd. Voor

onderzoekers/evaluatoren geblindeerd?	de 'harde' uitkomst OS is dit echter minder relevant.
Reporting bias	
Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja, de primaire uitkomsten zijn gerapporteerd zoals voor aangekondigd op clinicaltrials.gov .
Overig	
Andere punten	De studie was niet gepowerd om non-inferioriteit aan te tonen voor de gehele groep en ook niet voor de subgroep van 50-plussers. Daarnaast is de studieopzet gedurende de studie gewijzigd; twee jaar later werd de studie ook opengesteld voor klierpositieve vrouwen.

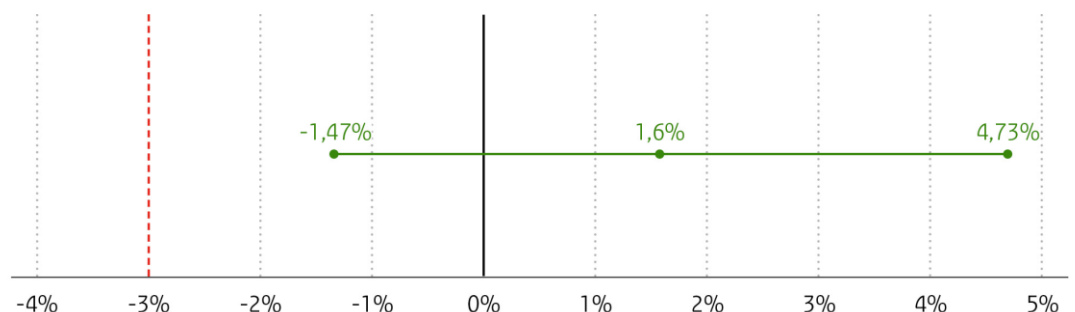
5.4 Resultaten MammaPrint®

5.4.1 Resultaten van CH/GL, HR+/HER2-, N0/N1 en >50 jaar

In de publicatie uit 2020 zijn de resultaten van de MINDACT met een mediane follow-up van 8,7 jaar gepubliceerd. Minder dan 20% van de patiënten kende een follow up van 10 jaar. Daarom hebben we ervoor gekozen in de beoordeling primair uit gaan van de 8-jaarsdata, waarbij 70,4% een minimale follow up van 8,7 jaar kende. In tabel 5 staan de resultaten van de ITT- en PP-analyse van vrouwen met HR+/HER2-, N0/N1 en ouder dan 50 jaar.

5.4.1.1 Overall survival (absoluut verschil) – ITT-analyse

De groep van CH/GL-vrouwen die adjuvante chemotherapie ontvingen had een 8-jaars OS van 93,9% (95% BI 91,9 tot 95,9). De CH/GL-vrouwen die geen adjuvante chemotherapie ontvingen hadden een OS van 95,6% (95% BI 93,0 tot 97,2). Het absolute overlevingsverschil is 1,6% (95% BI -1,47% tot 4,73%) hoger bij vrouwen waarbij de behandelkeuze is gebaseerd op MammaPrint® (geen adjuvante chemotherapie) toegevoegd aan AO!. Het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de verschillscore doorkruist de non-inferioriteitsgrens van 3% niet (zie figuur 3).



Treatment decision based on
Adjuvant! Online better

Treatment decision based on
MammaPrint better

Figuur 3: Absoluut verschil in OS op 8 jaar.

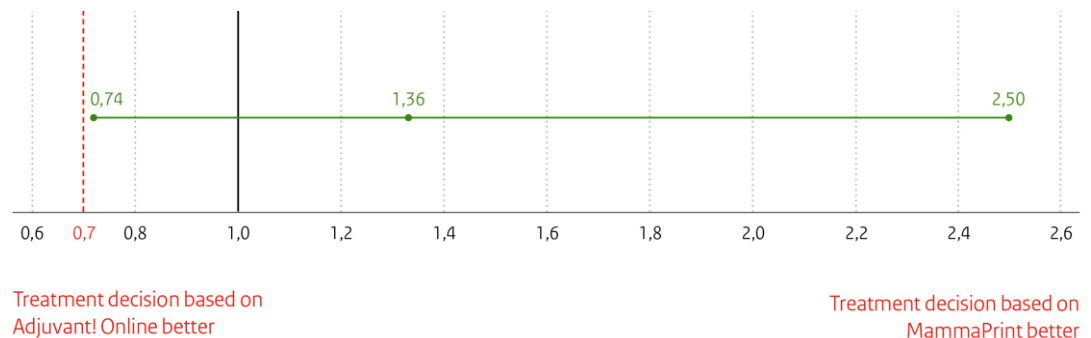
We hebben in totaal één keer gedowngraded voor risico op bias en indirect bewijs. De kwaliteit van bewijs komt daarmee op redelijk, zie voor uitgebreide toelichting de voetnoten van de GRADE-tabel.

Conclusie: Behandeling op geleide van MammaPrint® toegevoegd aan AO! (weglaten van chemotherapie) is waarschijnlijk non-inferieur aan behandeling op basis van AO!-alleen (behandeling met chemotherapie) (bewijs van redelijke kwaliteit).

5.4.1.2

Overall survival (relatief verschil) – ITT-analyse

Voor de ITT-populatie bedraagt de hazard ratio voor de CH/GL-vrouwen 1,36 (95% BI 0,74 tot 2,50). Een hazard ratio groter dan 1 betekent dat het risico op sterfte kleiner is wanneer de behandelkeuze gebaseerd is op MammaPrint® toegevoegd aan AO!. Het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de verschillscore ligt binnen de non-inferioriteitsgrens van 0,7 (zie figuur 4).



Figuur 4: Hazard ratio voor risico op sterfte op 8 jaar.

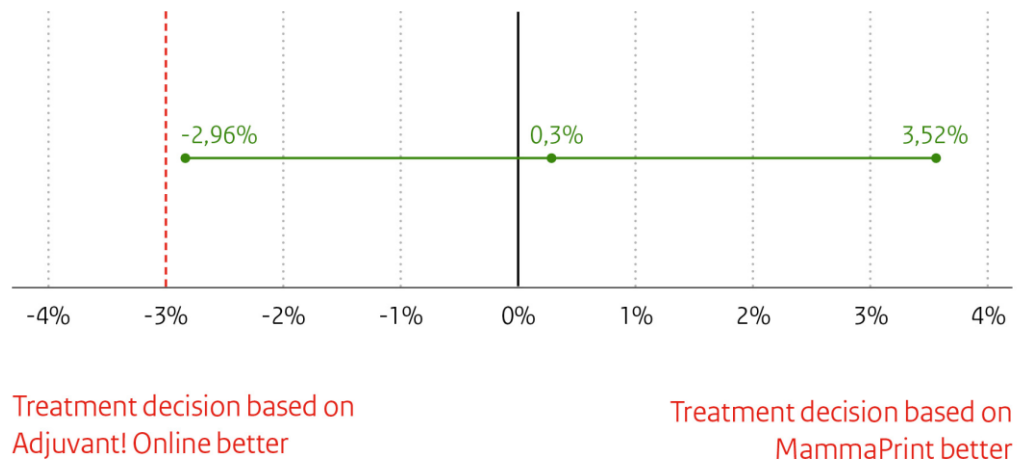
We hebben in totaal één keer gedowngraded voor risico op bias en indirect bewijs. De kwaliteit van bewijs komt daarmee op redelijk, zie voor uitgebreide toelichting de voetnoten van de GRADE-tabel.

Conclusie: Behandeling op geleide van MammaPrint® toegevoegd aan AO! (weglaten van chemotherapie) is waarschijnlijk non-inferieur aan behandeling op basis van AO!-alleen (behandeling met chemotherapie) (bewijs van redelijke kwaliteit).

5.4.1.3

Overall survival (absoluut verschil) – PP-analyse

De groep van CH/GL-vrouwen die adjuvante chemotherapie ontvingen had een 8-jaars OS van 95,1% (95% BI 92,0 tot 97,0). De CH/GL-vrouwen die geen adjuvante chemotherapie ontvingen hadden een OS van 95,4% (95% BI 92,7 tot 97,1). Het absolute overlevingsverschil is 0,3% (95% BI -2,96% tot 3,52%) hoger bij vrouwen waarbij de behandelkeuze is gebaseerd op MammaPrint® (geen adjuvante chemotherapie). Het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de verschillscore doorkruist de non-inferioriteitsgrens van 3% niet (zie figuur 5).



Figuur 5: Absoluut verschil in OS op 8 jaar.

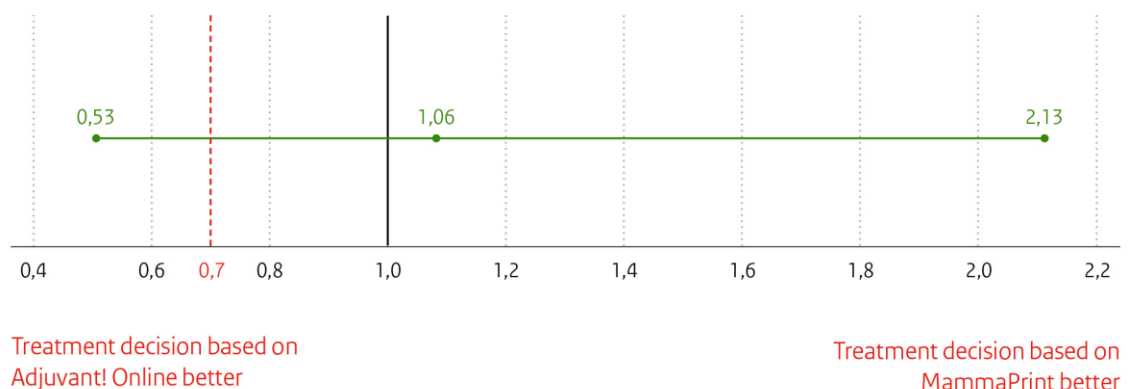
We hebben in totaal één keer gedowngraded voor risico op bias en indirect bewijs. De kwaliteit van bewijs komt daarmee op redelijk, zie voor uitgebreide toelichting de voetnoten van de GRADE-tabel.

Conclusie: Behandeling op geleide van MammaPrint® toegevoegd aan AO! (weglaten van chemotherapie) is waarschijnlijk non-inferieur aan behandeling op basis van AO!-alleen (behandeling met chemotherapie) (bewijs van redelijke kwaliteit).

5.4.1.4

Overall survival (relatief verschil) – PP-analyse

Voor de PP-populatie bedraagt de hazard ratio voor de CH/GL-vrouwen 1,06 (95%BI 0,53 tot 2,13). Een hazard ratio groter dan 1 betekent dat het risico op sterfte kleiner is wanneer de behandelkeuze gebaseerd is op MammaPrint® toegevoegd aan AO!. Het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de verschillscore doorkruist de non-inferioriteitsgrens van 0,7 (zie figuur 6).



Figuur 6: Hazard ratio voor risico op sterfte op 8 jaar.

We hebben in totaal twee keer gedowngraded voor risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid. De kwaliteit van bewijs komt daarmee op laag, zie voor uitgebreide toelichting de voetnoten van de GRADE-tabel.

Conclusie: Er is mogelijk geen sprake van non-inferioriteit van behandeling conform de MammaPrint® toegevoegd aan AO! (weglaten van chemotherapie) ten opzichte van behandeling conform AO!-alleen (behandeling met chemotherapie) (bewijs van lage kwaliteit).

5.4.1.5 Kwaliteit van leven

Er zijn in de MINDACT-studie geen kwaliteit van leven gegevens verzameld.

Tabel 5: GRADE-beoordeling MammaPrint® subgroep: CH/GL, HR+/HER2-, N0/N1 en >50 jaar

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	MammaPrint®	Adjuvant!Online	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overall Survival ITT-analyse (follow-up: 8 jaar; vastgesteld met: Overall Survival; absoluut verschil)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet ernstig ^d	niet gevonden	18 / 453	24 / 441		1,6% (-1,47% tot 4,73%)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^e	CRUCIAAL
Overall Survival ITT-analyse (follow-up: 8 jaar; vastgesteld met: Overall Survival; hazard ratio)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet ernstig ^f	niet gevonden	18 / 453	24 / 441	1,36 (0,74 tot 2,50)		⊕⊕⊕○ Redelijk ^e	CRUCIAAL
Overall Survival PP-analyse (follow-up: 8 jaar; vastgesteld met: Overall Survival; absoluut verschil)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet ernstig ^d	niet gevonden	17 / 410	15 / 330		0,3% (-2,96% tot 3,52%)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^e	CRUCIAAL
Overall Survival PP-analyse (follow-up: 8 jaar; vastgesteld met: Overall Survival; hazard ratio)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^c	ernstig ^g	niet gevonden	17 / 410	15 / 330	1,06 (0,53 tot 2,13)		⊕⊕○○ Laag ^h	CRUCIAAL
Kwaliteit van Leven (vastgesteld met: -)												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRUCIAAL

CI: Confidence interval;

- a. Van de patiënten in de adjuvante chemotherapie arm (N=441) werden 111 (25%) patiënten niet geïncludeerd in de PP-analyse. Van de patiënten in de arm zonder adjuvante chemotherapie (N=453), werden 43 (9%) patiënten niet geïncludeerd in de PP-analyse. Selectieve uitval kan niet worden uitgesloten. De uitval tijdens de follow-up periode was 13,6%. De analyse voor de 50+-groep is een post hoc analyse en de studie-opzet is na twee jaar gewijzigd (opengezet voor klierpositieve vrouwen). Daarnaast was de studie niet gepowerd om non-inferioriteit aan te tonen ten opzichte van AO!.
- b. Er is 1 studie beschikbaar dus geen sprake van inconsistentie
- c. De follow-up is 8 jaar i.p.v. 10 jaar. Taxaangebruik in de studie wijkt substantieel af van de richtlijnen in Nederland (in de totale populatie is dit 47,8%). Echter, de NVMO heeft in een consultatiereactie bij een eerdere beoordeling aangegeven dat in een klein percentage (<10%) een taxaan vaker wordt weggelaten, bijvoorbeeld bij oudere vrouwen of vrouwen met co-morbiditeit. Hierdoor zal de studiepopulatie mogelijk iets meer lijken op de Nederlandse situatie, maar komt het taxaangebruik in de studie nog steeds niet geheel overeen met de Nederlandse populatie. Indien het taxaangebruik in de studie vergelijkbaar zou zijn geweest met de Nederlandse praktijk zou mogelijk de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval enigszins opschuiven in het voordeel van AO! (betere overleving in de adjuvante chemotherapie-arm). De grootte van dit effect is onduidelijk. Daarnaast zijn er vrouwen in de studie geïncludeerd met grote graad 3 tumoren (tussen de 2,1 en 5 cm), die volgens de Nederlandse richtlijn niet in aanmerking komen voor genexpressietesten (het precieze percentage is niet gerapporteerd). Deze patiënten hebben een slechtere prognose. Wanneer deze patiënten niet geïncludeerd zouden zijn, is de verwachting dat de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval enigszins opschuiven in het voordeel van MammaPrint® (betere overleving in de geen-chemotherapie-arm). Mogelijk heffen de effecten elkaar op: het ene punt is in voordeel van AO!, het andere in het voordeel van MammaPrint®, echter de grootte van deze effecten is onduidelijk.
- d. Betrouwbaarheidsinterval van het absolute verschil valt binnen de 3% non-inferioriteitsgrens.
- e. Er is in totaal één keer gedowngraded voor risico op bias en indirect bewijs tezamen en daarmee is het bewijs van redelijke kwaliteit.
- f. Betrouwbaarheidsinterval van het relatieve verschil valt binnen de 0,7 non-inferioriteitsgrens.
- g. Betrouwbaarheidsinterval van het relatieve verschil overschrijdt de 0,7 non-inferioriteitsgrens.
- h. Er is in totaal twee keer gedowngraded voor risico of bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid tezamen en daarmee is het bewijs van lage kwaliteit.

5.5 Effecten Oncotype DX® plus interventie (N1)

5.5.1 Kenmerken studie m.b.t. Oncotype DX®

De studie van Kalinsky et.al. (2021)^[15] betreft een internationale multicenter gerandomiseerde studie (RxPONDER-studie), met als doel het vergelijken van het effect van endocriene therapie plus adjuvante chemotherapie vs. endocriene therapie-alleen op afwezigheid van invasieve recidieven én het bepalen van de omvang van het voordeel van adjuvante chemotherapie afhankelijk van de Oncotype DX® recurrence score (RS). Deze studie includeerde vrouwen (>18 jaar) met vroeg stadium HR+/HER2-, klierpositieve (1-3 positieve klieren) borstkanker zonder afstandmetastasen en Oncotype DX® RS van 0-25 (laag genetisch risico). De vrouwen hadden de primaire chirurgische ingreep of een schildklierwachtklierprocedure ondergaan en kwamen in aanmerking voor een chemotherapie-regime dat een taxaan, een anthracycline of beide bevatte. Ze werden gerandomiseerd naar chemo-endocriene therapie (CET, n = 2.547) of alleen endocriene therapie (ET, n = 2.536). In de CET-groep ondergingen 96% van de 50+-vrouwen een chemo-endocriene behandeling met een taxaan, waarvan 57% taxaan plus cyclofosfamide en 39% anthracycline en taxaan. Primaire uitkomstmaat van dit onderzoek was 'invasieve disease-free survival' (IDFS)¹². IDFS is de tijdsduur (nadat de primaire behandeling voor een kanker is beëindigd) dat de patiënt overleeft zonder tekenen of symptomen van die kanker. Hierin zijn de verschillende recidievormen, afstandsmetastasen en overlijden meegenomen. Secundaire uitkomstmaten waren 'distant relapse-free survival' (DRFS)¹³ en 'overall survival' (OS). DRFS wordt ook wel afstandsmetastasevrije-overleving genoemd, waarbij overlijden ongeacht de oorzaak en afstandsmetastasen zijn meegenomen.

In de totale groep was de mediane leeftijd 57,5 jaar (range 18,3–87,6) en was 75,6% ouder dan 50 jaar. In de CET-groep waren 1.658 vrouwen postmenopauzaal en in de ET-groep 1671. In de postmenopauzale groep had 65,6% één positieve klier, 25,1% twee positieve klieren en 9,3% drie positieve klieren. De tumorgrootte in deze groep was in 59,2% T1 (< 2 cm), 36,4% T2 (2-5 cm) en 4,4% T3 (> 5 cm) en tumorgraad was 1 in 25,6%, graad 2 62,6% en graad 3 bij 10,4%. Tweeëntachtig procent (n=2.755) van alle postmenopauzale vrouwen had een hoog klinisch risico (gedefinieerd als patiënten die *niet* een graad 1 tumor < 2 cm hadden) en 18% een laag klinisch risico. Na randomisatie zagen 300 vrouwen in de CET-groep (18,1%) en 79 in de ET-groep (4,7%) af van de behandeling. De mediane follow-up duur was 5,3 jaar. De studie rapporteert geen uitkomsten voor OS.

Wij hebben het risico op bias van de RxPONDER beoordeeld m.b.v. de Cochrane Risk of Bias tool. In tabel 7 is de samenvatting van de risico op bias beoordeling weergegeven. Het risico op selectiebias is als laag risico beoordeeld; net als het risico op detection bias. Er is mogelijk sprake van risico op performance bias omdat er kans is op enige mate van subjectiviteit bij het bepalen van DRFS en IDFS door de behandelaar vanwege geen blinding van behandelaar, patiënt en effectbeoordelaar. Er is ook een risico op attrition bias omdat veel patiënten (18% (chemotherapie-arm) en 4,7% (niet-chemotherapie-arm)) na de randomisatie niet de toegewezen behandeling kregen. Een risico op reporting bias achten we minder aanwezig.

Tabel 7 Risico op bias

Selectiebias	
Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja, de toewijzing was gerandomiseerd in een 1:1 verhouding.
Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Niet beschreven
Performance bias	
Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee, behandelaar, patiënt en effectbeoordelaar waren niet geblindeerd. Er is hierdoor mogelijk sprake van risico op performance bias omdat er kans is op enige mate van subjectiviteit bij het bepalen van DRFS en IDFS.
Attrition bias	
Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ten aanzien van de toegewezen behandeling: in de CET-groep heeft 18,1% afgezien van de adjuvante chemotherapie behandeling en in de ET-groep heeft 4,7% de aangewezen therapie niet gevolgd. Selectieve uitval kan niet worden uitgesloten, omdat de baseline-karakteristieken van de PP-populatie niet zijn gerapporteerd. De studie geeft geen informatie over de proportie van eventuele loss-to-follow-up.
Detection bias	
Waren de onderzoekers/evaluatoren geblindeerd?	Dit is niet beschreven. Voor de 'harde' uitkomst OS is dit echter minder relevant.
Reporting bias	
Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Op clinicaltrials.gov zien we dat er wijzigingen hebben plaatsgevonden in de primaire uitkomstmaat. De - in het artikel gepresenteerde - primaire uitkomstmaat komt overeen met de initiële primaire uitkomstmaat.
Overig	
Andere punten	De studie had geen non-inferioriteitsdesign. De analyse betreft een interim-analyse.

5.5.2 *Resultaten van subgroep GL, HR+/HER2-, N1, > 50 jaar*

In 2021 zijn de resultaten gepubliceerd van Oncotype DX® van de RxPONDER-trial met een mediane follow-up van 5,3 jaar.

Surrogaatuitkomsten

Idealiter zouden we beschikking hebben over 10 jaar follow-up van OS. Omdat een periode van 5-jaar follow-up niet in zijn geheel de periode beslaat waarin de belangrijkste events verwacht worden. De meerderheid van de tumoren in vroeg stadium HR+/HER2- borstkanker zijn namelijk van het 'luminal' type. Deze hebben een recidiefrisico dat aanhoudt na 5 jaar (late recurrences), en om deze reden is een observatie (follow-up) van 10 jaar gewenst/cruciaal. Een ander argument voor een 10 jaar observatieperiode is dat AO! gevalideerd is voor een follow-up periode van 10 jaar. Omdat de beschikbare follow-up 5,3 jaar is in plaats van 10 jaar hebben we onze beoordeling gebaseerd op surrogaatuitkomsten. De primaire uitkomstmaat van RxPONDER-studie was IDFS en de secundaire uitkomstmaat was DRFS op 5,3 jaar. Kijkend naar de STEEP-criteria 2.0, zien we dat bij DRFS afstandsmetastasen zijn meegenomen die in opzet niet curatief te behandelen zijn. Kijkend naar de relatie tussen 5-jaars DRFS en 10-jaars OS, is het bekend dat als afstandsmetastasen zijn gevonden, twee van de drie vrouwen binnen 10 jaar komen te overlijden. Om die reden is 5-jaars DRFS een goede voorspeller voor 10-jaars OS en dus een acceptabele surrogaat voor 10-jaars OS ^[16].

Bij IDFS worden recidieven meegenomen die in opzet nog curatief te behandelen zijn. Daarom heeft DRFS een directere relatie met de cruciale uitkomstmaat OS zoals is bepaald in onze PICO dan IDFS.

Wij baseren ons daarom primair op de DRFS, maar betrekken daarbij de resultaten van de uitkomstmaat IDFS, omdat het aantal events bij IDFS hoger is en daarmee bekijken we de consistentie van DRFS. De studie rapporteert geen OS-data, omdat deze ten tijde van de analyse nog niet 'matuur' genoeg geacht werden.

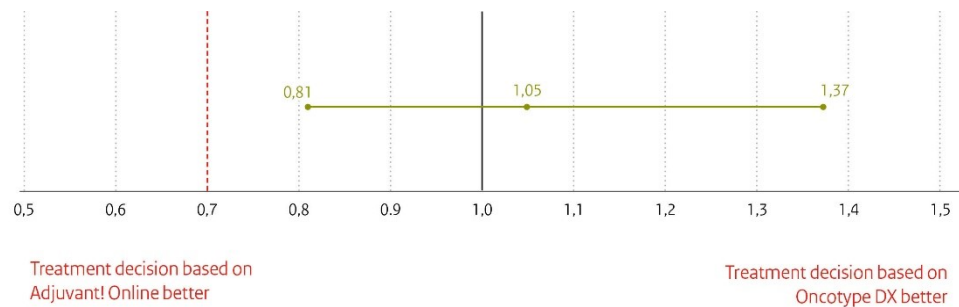
Het dossier van Exact Sciences beschrijft de resultaten van postmenopauzale vrouwen met een klinisch hoog (82,2%) en een klinisch laag risico (17,8%) tezamen. Voor de uitkomstmaat IDFS (hazard ratio) wordt het resultaat gegeven van alleen de klinisch hoog risicogroep.

Bij de RxPONDER-studie zien we dat 18,1% heeft afgezien van de adjuvante chemotherapie behandeling in de CET-groep en in de ET-groep heeft 4,7% de aangewezen therapie niet gevolgd. Deze uitval is aan de hoge kant. Selectieve uitval kan niet worden uitgesloten, mede omdat de baseline karakteristieken van de PP-populatie ontbreken. We beoordelen daarom de uitkomsten van zowel ITT-analyse en PP-analyse.

5.5.2.1 *DRFS – ITT-analyse (PP-analyse ontbreekt voor DRFS)*

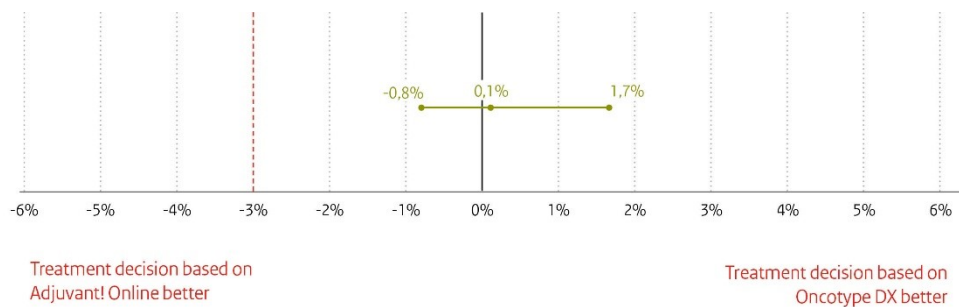
Voor de ITT-analyse bedraagt de hazard ratio voor DRFS 1,05 (95% BI 0,81 tot 1,37). Een hazard ratio groter dan 1 betekent dat het risico op sterfte kleiner is wanneer de behandelkeuze gebaseerd is op Oncotype DX®. De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval valt binnen de non-inferioriteitsgrens van 0,7 (zie: figuur 5).

De DRFS uitgedrukt in een hazard ratio is niet gerapporteerd voor de PP-analyse.



Figuur 7 Hazard Ratio voor risico op sterfte op mediaan 5,3 jaar, geschat met surrogaatuitkomst DRFS (ITT-analyse)

In geval van de ITT-analyse hadden de patiënten die adjuvante chemotherapie ontvingen een 5,3-jaars DRFS van 94,4%. De patiënten die geen adjuvante chemotherapie ontvingen, hadden een 5,3-jaars DRFS van 94,4%. Het absolute verschil is 0,1% (95% BI -0,8 tot 1,7) hoger bij vrouwen waarbij de behandelkeuze is gebaseerd op Oncotype DX® (geen adjuvante chemotherapie). Het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de verschillscore valt binnen de non-inferioriteitsgrens van 3%.



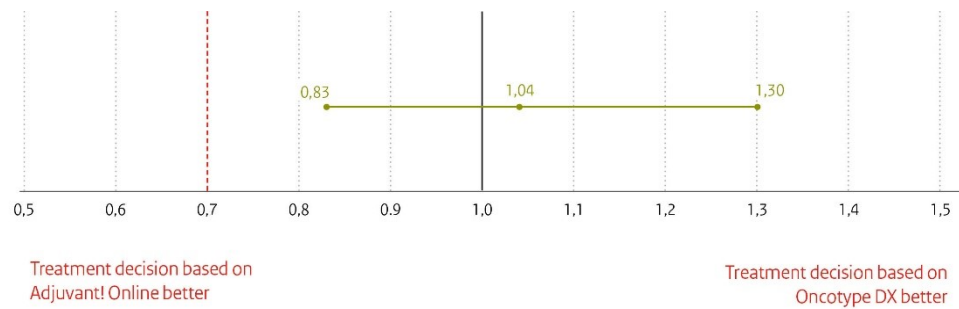
Figuur 8 Absoluut verschil voor OS op mediaan 5,3 jaar geschat met surrogaatuitkomst DRFS (ITT-analyse)

We hebben in totaal één keer gedowngraded voor risico op bias en indirect bewijs. De kwaliteit van bewijs komt daarmee op redelijk, zie voor uitgebreide toelichting de GRADE-tabel.

Conclusie: Behandeling op geleide van Oncotype DX® toegevoegd aan AO! (weglaten van chemotherapie) is waarschijnlijk niet-inferieur aan behandeling op geleide van AO!-alleen (behandeling met chemotherapie) (bewijs van redelijke kwaliteit).

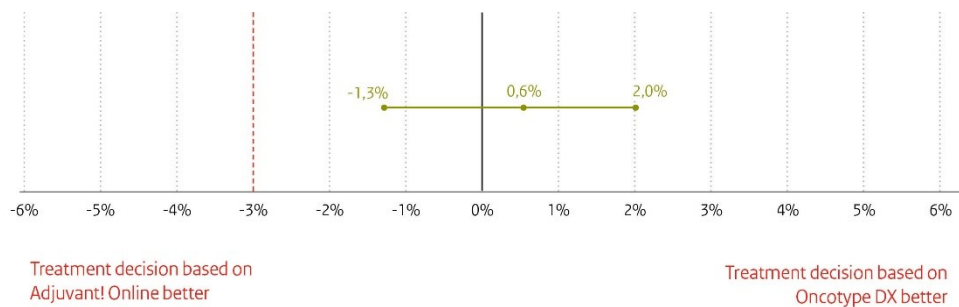
5.5.2.2 IDFS – ITT-analyse

Voor de ITT-populatie bedraagt de hazard ratio voor de alleen klinisch hoog risicogroep IDFS 1,04 (95% BI 0,83 tot 1,30). Een hazard ratio groter dan 1 betekent dat het risico op sterfte kleiner is wanneer de behandelkeuze gebaseerd is Oncotype DX®. Het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de verschillscore ligt binnen de non-inferioriteitsgrens van 0,7 (zie: figuur 7).



Figuur 9 Hazard Ratio voor risico op sterfte op mediaan 5,3 jaar, geschat met surrogaatuitkomst IDFS (ITT-analyse)

In geval van de ITT-populatie had de groep patiënten die adjuvante chemotherapie ontvingen na randomisatie een 5,3-jaars IDFS van 91,3%. De patiënten die geen adjuvante chemotherapie ontvingen hadden een IDFS van 91,9%. Het absolute verschil is 0,6% (95% BI -1,3 tot 2,0) hoger bij vrouwen waarbij de behandelkeuze is gebaseerd op Oncotype DX® (geen adjuvante chemotherapie). Het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de verschillscore valt binnen de non-inferioriteitsgrens van 3%.



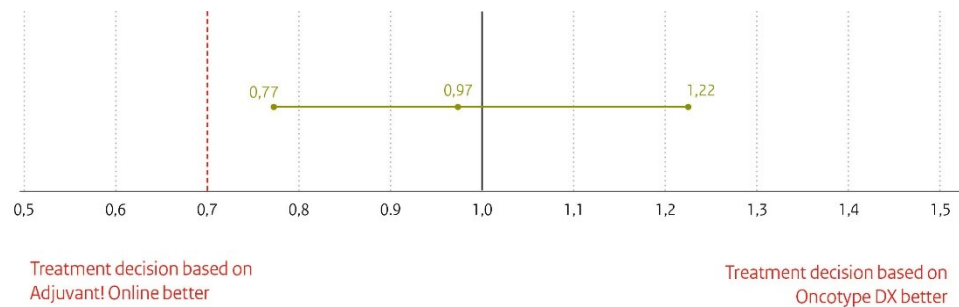
Figuur 10 Absoluut verschil voor OS op mediaan 5,3 jaar geschat met surrogaatuitkomst IDFS (ITT-analyse)

We hebben in totaal één keer gedowngraded voor risico op bias en indirect bewijs. De kwaliteit van bewijs komt daarmee op redelijk, zie voor uitgebreide toelichting de GRADE-tabel.

Conclusie: Behandeling op geleide van Oncotype DX® toegevoegd aan AO! (weglaten van chemotherapie) is waarschijnlijk niet-inferieur aan behandeling op geleide van AO! alleen (behandeling met chemotherapie) (bewijs van redelijke kwaliteit).

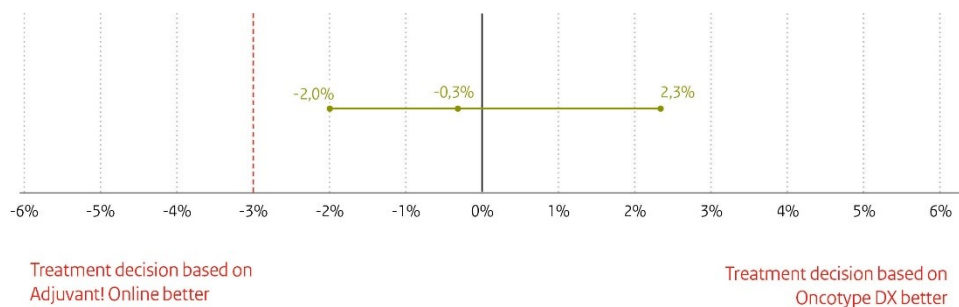
5.5.2.3 IDFS – PP-analyse

Voor de PP-analyse bedraagt de hazard ratio voor IDFS 0,97 (95% BI 0,77 tot 1,22). Een hazard ratio lager dan 1 betekent dat het risico op sterfte groter is wanneer de behandelkeuze gebaseerd is op Oncotype DX®. De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval valt binnen de non-inferioriteitsgrens van 0,7 (zie: figuur 9).



Figuur 11 Hazard ratio voor risico op sterfte op mediaan 5,3 jaar, geschat met surrogaatuitkomst IDFS (PP-analyse)

In geval van de PP-populatie heeft de subgroep van patiënten die adjuvante chemotherapie ontvingen een 5,3-jaars IDFS van 92,0%. De patiënten die geen adjuvante chemotherapie ontvingen hadden een IDFS van 91,7%. Het absolute verschil is 0,3% (95% BI -2,3 tot 2,0) lager bij vrouwen waarbij de behandelkeuze is gebaseerd op Oncotype DX® (geen adjuvante chemotherapie). Het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de verschillenscore valt binnen de non-inferioriteitsgrens van 3%, zie figuur 10. De resultaten van de PP-analyse komen dus grotendeels overeen met de resultaten van de ITT-analyse.



Figuur 12 Absoluut verschil voor OS op mediaan 5,3 jaar geschat met surrogaatuitkomst IDFS (PP-analyse)

We hebben in totaal één keer gedowngraded voor risico op bias en indirect bewijs. De kwaliteit van bewijs komt daarmee op redelijk, zie voor uitgebreide toelichting de GRADE-tabel.

Conclusie: Behandeling op geleide van Oncotype DX® toegevoegd aan AO! (weglaten van chemotherapie) is waarschijnlijk niet-inferieur aan behandeling op geleide van AO!-alleen (behandeling met chemotherapie) (bewijs van redelijke kwaliteit).

5.5.2.4

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is wel opgenomen in het protocol van deze studie, maar niet gerapporteerd in het artikel van Kalinsky (2021). Voor zover bekend zijn deze resultaten nog niet gepubliceerd.

Tabel 8 GRADE-beoordeling Oncotype DX® subgroep: GL, HR+/HER2-, N1 en >50 jaar

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Oncotype DX®	Adjuvant!Online	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overall Survival ITT-analyse (follow up: mediaan 5.3 jaar; vastgesteld met: DRFS)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet ernstig ^d	niet gevonden	112/1671	112/1658	HR 1.05 (0.81 tot 1.37)	0.1% (-0.8% tot 1.7%)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^e	CRUCIAAL
Overall Survival PP-analyse (follow up: mediaan 5.3 jaar; vastgesteld met: DRFS)^f												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRUCIAAL
Overall Survival ITT-analyse (follow up: mediaan 5.3 jaar; vastgesteld met: IDFS)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^g	niet ernstig ^d	niet gevonden	169/1671	163/1658	HR 1.04 (0.80 tot 1.30) Klinisch hoog risico	0.6% (-1.3% tot 2.0%)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^e	CRUCIAAL
Overall Survival - PP-analyse (follow up: mediaan 5,3 jaar; vastgesteld met: IDFS)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^h	niet ernstig ^d	niet gevonden	161/1592	135/1358	HR 0.97 (0.77 tot 1.22)	-0.3% (-2.0% tot 2.3%)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^e	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Oncotype DX®	Adjuvant!Online	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Kwaliteit van leven – niet gemeten

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRUCIAAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **MD:** Mean difference

- a. Ten aanzien van de toegewezen behandeling: in de CET-groep heeft 18,1% afgezien van de adjuvante chemotherapie behandeling en in de ET-groep heeft 4,7% de aangewezen therapie niet gevolgd. Selectieve uitval kan niet worden uitgesloten, mede omdat de baselinekarakteristieken van de PP-populatie niet zijn gepubliceerd. Ook is er sprake van een interim analyse waardoor mogelijk enige vertekening is, maar het aantal IDFS-events is acceptabel ^[17]. Er is geen informatie over het aantal en de proportie van mensen loss-to-follow-up. Daarnaast was de studie niet gepowerd om non-inferioriteit aan te tonen ten opzichte van AO!.
- b. Er is 1 studie beschikbaar dus geen sprake van inconsistentie.
- c. De groep bevat patiënten met klinisch laag risico (18,2%). Daarnaast bevat de populatie een groep patiënten met een relatief ongunstige prognose vanwege graad 3 (10,4%) en grote (>5 cm) tumoren (4,4% T3 tumoren). Volgens de huidige richtlijn zou in de Nederlandse praktijk bij deze patiënten geen twijfel zijn over de meerwaarde van adjuvante chemotherapie. Indien deze vrouwen uit de analyse zouden worden weggelaten is het mogelijk dat hierdoor de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval opschuiven in het voordeel van Oncotype DX® (richting geen verschil tussen Oncotype DX® en AO!). Taxaangebruik in de studie is vergelijkbaar met de Nederlandse praktijk. Omdat de follow-up 5,3 jaar is in plaats van 10 jaar hebben we onze beoordeling moeten baseren op een surrogaat uitkomst. 5-jaar DRFS is een surrogaat uitkomst van 10-jaar OS. Kijkend naar de relatie tussen 5-jaars DRFS en 10-jaars OS, is het bekend dat als afstandsmetastasen zijn gevonden, twee van de drie vrouwen binnen 10 jaar komen te overlijden. Om die reden is 5-jaars DRFS een goede voorspeller voor 10-jaars OS en dus een acceptabele surrogaat voor 10-jaars OS ^[16]. Echter, de relatie tussen 5-jaars DRFS en 10-jaars OS is niet een op een.
- d. Het betrouwbaarheidsinterval kruist de non-inferioriteitsgrens niet. Dit geldt zowel voor het absolute verschil als voor de hazard ratio.
- e. Er is in totaal één keer gedowngraded voor risico op bias en indirect bewijs en daarmee is het bewijs van redelijke kwaliteit (zie bovengenoemde onzekerheden).
- f. De PP-analyse voor de DRFS is niet gerapporteerd.
- g. De groep bevat patiënten met klinisch laag risico (18,2%). De hazard ratio (1,04, 95%BI 0,83 tot 1,30) van alleen de groep klinisch hoog risico komt echter overeen met de hazard ratio (1,02, 95% BI 0,82 tot 1,26) van de totale groep. Ook laat de PP-analyse een vergelijkbaar beeld zien als de ITT-analyse. De populatie bevat een groep vrouwen met een relatief ongunstige prognose die volgens de vigerende richtlijn niet in aanmerking zouden komen voor een genexpressietest. Zo zijn er vrouwen met graad 3 tumoren geïnccludeerd (10,4%) en was er bij 4,4% van

de vrouwen sprake van een tumor groter dan 5 cm (T3). In de Nederlandse praktijk zou bij deze patiënten geen twijfel zijn over de meerwaarde van adjuvante chemotherapie. Indien deze vrouwen uit de analyse zouden worden weggelaten is het mogelijk dat hierdoor de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval opschuiven in het voordeel van Oncotype DX® (richting geen verschil tussen Oncotype DX® en AO!).

Taxaangebruik in de studie is vergelijkbaar met de Nederlandse praktijk. De follow-up is 5,3 jaar in plaats van 10 jaar. De relatie tussen 5-jaar IDFS en 10 jaar OS is minder direct dan DRFS en OS, doordat bij IDFS ook recidieven worden meegenomen die in opzet nog curatief zijn te behandelen.

h. De groep bevat patiënten met klinisch laag risico (18,2%). De populatie bevat een groep vrouwen met een relatief ongunstige prognose die volgens de vigerende richtlijn niet in aanmerking zouden komen voor een genexpressietest. Zo zijn er vrouwen met graad 3 tumoren geïncludeerd (10,4%) en was er bij 4,4% van de vrouwen sprake van een tumor groter dan 5 cm (T3). In de Nederlandse praktijk zou bij deze patiënten geen twijfel zijn over de meerwaarde van adjuvante chemotherapie. Indien deze vrouwen uit de analyse zouden worden weggelaten is het mogelijk dat hierdoor de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval opschuiven in het voordeel van Oncotype DX® (richting geen verschil tussen Oncotype DX® en AO!). Taxaangebruik in de studie is vergelijkbaar met de Nederlandse praktijk. Omdat de follow-up 5,3 jaar is in plaats van 10 jaar hebben we onze beoordeling moeten baseren op een surrogaat uitkomst. IDFS is een surrogaat uitkomst van OS. De relatie tussen 5-jaar IDFS en 10 jaar OS is minder direct dan DRFS en OS, doordat bij IDFS ook recidieven worden meegenomen die in opzet nog curatief zijn te behandelen.

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.1 Bespreking relevante aspecten

6.1.1 *Positionering en claim*

Een genexpressietest zal bij bewezen klinisch nut toegevoegd worden aan de huidige risicoprofilering (AO!) bij een subgroep van vrouwen met vroeg stadium borstkanker. Het gaat om vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium HR+/HER2- borstkanker al dan niet met uitzaaiingen in maximaal 3 aangedane oksellymfklieren en bij wie er ondanks een klinisch hoog risico op basis van AO! twijfel is over de toegevoegde waarde van adjuvante chemotherapie in termen van overleving.

Om voor vergoeding vanuit de basisverzekering in aanmerking te komen dient het klinisch nut van de genexpressietest aangetoond te zijn. Dit houdt in dat het inzetten van de test plus de behandeling die daaruit volgt tot gezondheidswinst leidt in vergelijking met de inzet van de standaardtest (en de behandeling die daaruit volgt). De claim van een genexpressietest is dat vrouwen met een hoog klinisch risico, maar een laag genetisch risico op uitzaaiingen en overlijden, adjuvante chemotherapie veilig achterwege kunnen laten. Dit heeft als voordeel dat er geen (late) bijwerkingen optreden door chemotherapie met als gevolg een gunstigere kwaliteit van leven.

6.1.2 *Passend onderzoek*

We bekeken het klinisch nut van beide genexpressietesten (als add-on-test) in vergelijking met AO!. De beoordeling voor de MammaPrint® is gebaseerd op de MINDACT-trial en aanvullende gegevens van de fabrikant voor de N0- en N1-groep samen. Voor de Oncotype DX® is de beoordeling gebaseerd op de RxPONDER-trial. Er zijn geen andere prospectieve (gerandomiseerde) vergelijkende studies als ondersteunend bewijs gevonden die in voldoende mate aansluiten op onze PICO. Er zijn daarnaast geen publicaties gevonden die in voldoende mate aansluiten op onze PICO, die de kwaliteit van leven hebben onderzocht.

6.1.3 *MammaPrint®*

6.1.3.1 Resultaten MammaPrint®

Overall Survival

De beoordeling van het klinisch nut van MammaPrint® voor vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium, kliernegatieve HR+/HER2-borstkanker is gebaseerd op de resultaten van de MINDACT-studie. De resultaten laten zien dat behandeling op basis van de MammaPrint® voor wat betreft de uitkomstmaat OS waarschijnlijk non-inferieur is aan behandeling conform de uitslag van AO! (situatie 1, zie paragraaf 4.1.3). De kwaliteit van het bewijs van de cruciale uitkomstmaat OS is redelijk. Dit geldt zowel voor de absolute verschillen in algehele overleving in zowel de ITT- als de PP-analyse, als voor de hazard ratio voor het risico op sterfte in de ITT-analyse. Voor de hazard ratio voor het risico op sterfte in de PP-analyse is de kwaliteit van bewijs laag. Kwaliteit van leven is in de MINDACT-studie niet onderzocht.

Kwaliteit van bewijs Overall Survival

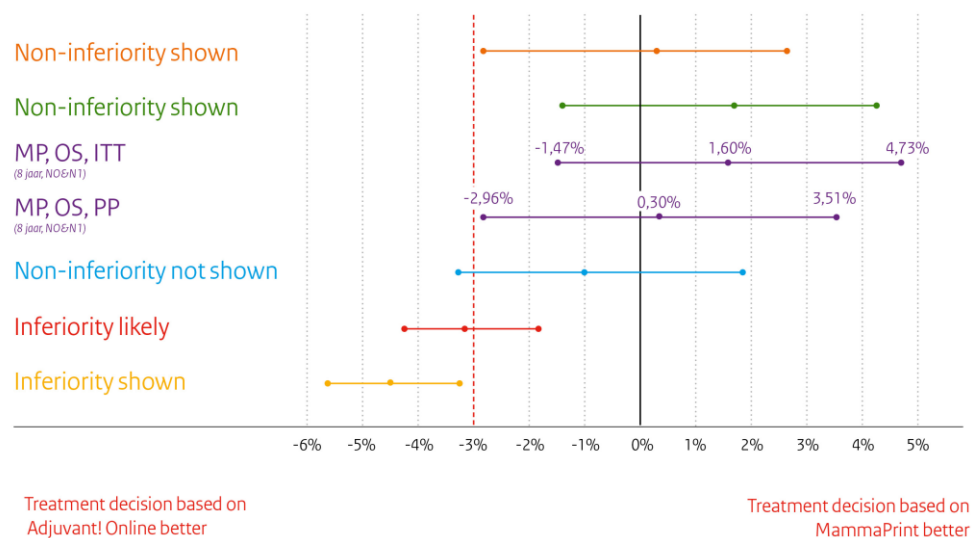
In hoofdstuk 5 staat beschreven dat er voor de ITT-analyses en voor de PP-analyse (absolute verschil) gedowngraded is voor risico op bias en indirect bewijs. Hierdoor

is de kwaliteit van bewijs redelijk. In geval van de PP-analyse voor de hazard ratio is gedowngraded voor risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid. Hierdoor is de kwaliteit van bewijs laag.

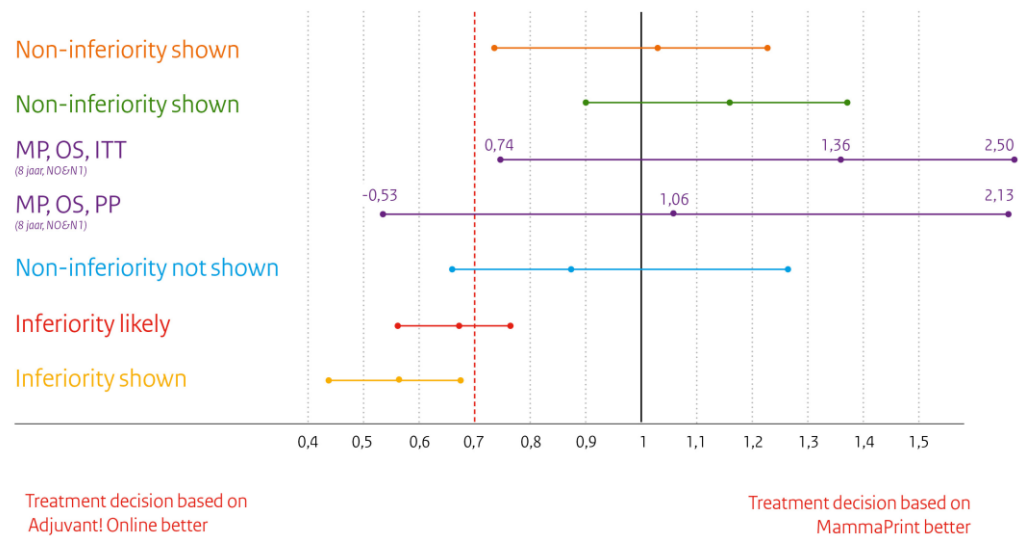
Klinisch nut

Zoals aangegeven baseren we de beoordeling op zowel de ITT-analyse als de PP-analyse. Op basis van de ITT-analyses en de PP-analyse (absolute verschil) luidt de conclusie dat behandeling op geleide van MammaPrint® toegevoegd aan AO! (weglaten van chemotherapie) waarschijnlijk non-inferieur is aan behandeling op basis van alleen AO!-alleen (behandeling met chemotherapie) (bewijs van redelijke kwaliteit). Echter, de PP-analyse van de hazard ratio doorkruist de non-inferioriteitsgrens en daardoor komt de kwaliteit van bewijs uit op laag. We concluderen dat non-inferioriteit (in termen van overleving) van MammaPrint® in vergelijking met behandelkeuze op basis van AO! alleen in voldoende mate is aangetoond (bewijs van redelijk kwaliteit) voor de genoemde populatie (o.a. vrouwen ouder dan 50). Het feit dat non-inferioriteit in drie van de vier analyses is aangetoond en de puntschatters in alle analyses aan de kant van betere (kans op) overleving liggen bij behandeling op basis van de MammaPrint® in vergelijking met AO! hebben hierbij de doorslag gegeven. Een substantieel nadeel van het weglaten van adjuvante chemotherapie (op basis van de uitslag van de MammaPrint® toegevoegd aan AO!) in vergelijking met behandeling met adjuvante chemotherapie (op basis van AO!alleen) kan worden uitgesloten. Directe gegevens over kwaliteit van leven zijn doordat non-inferioriteit in voldoende mate is aangetoond niet noodzakelijk. Het is algemeen bekend dat de kwaliteit van leven zonder chemotherapie beter is, waardoor de weging van de gunstige en ongunstige effecten positief uit valt (er is sprake van gezondheidswinst). In deze situatie vinden wij klinisch nut voldoende aangetoond en komt de test in aanmerking voor vergoeding vanuit de basisverzekering (zie situatie 1, paragraaf 4.1.3).

Onderstaand figuur geeft een samenvatting van de resultaten van MammaPrint®



Figuur 13: Overzicht resultaten MammaPrint®, absolute verschillen



Figuur 14: Overzicht resultaten MammaPrint®, hazard ratio voor risico op sterfte

6.1.4 Oncotype DX®

6.1.4.1 Resultaten Oncotype DX®

Overall survival

De beoordeling van het klinisch nut van Oncotype DX® voor vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium, klierpositieve HR+/HER2-borstkanker is gebaseerd op de resultaten van de RxPONDER-studie. De resultaten laten zien dat behandeling op basis van de Oncotype DX® voor wat betreft de uitkomst OS waarschijnlijk non-inferieur is aan behandeling conform de uitslag van AO! (situatie 1, zie paragraaf 4.1.3), op basis van de surrogaatuitkomstmaten (DRFS en IDFS) (kwaliteit van bewijs is redelijk). Er zijn nog geen gegevens over kwaliteit van leven gepubliceerd.

Kwaliteit van bewijs overall survival

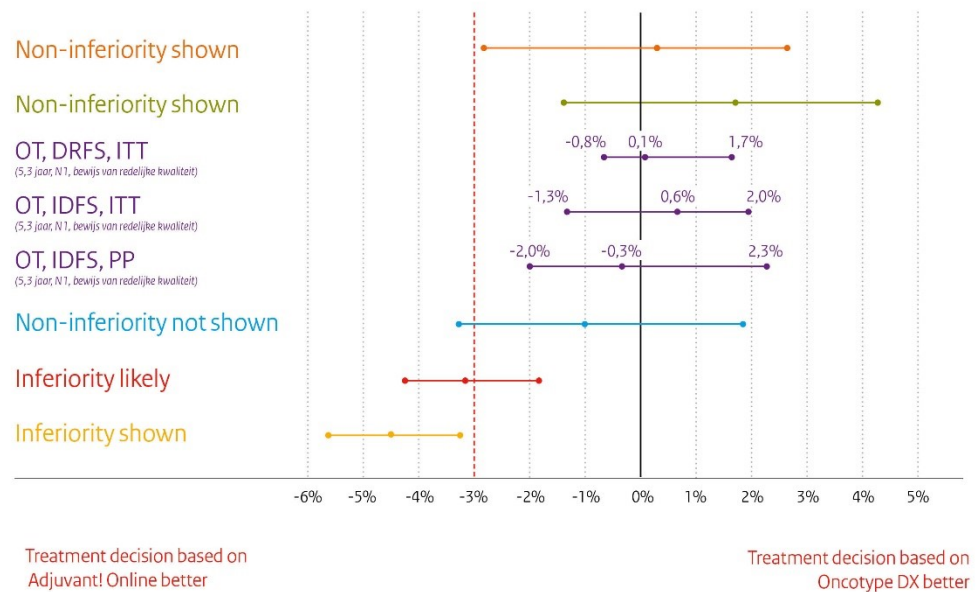
In hoofdstuk 5 staat beschreven dat er gedowngraded is op risico op bias en indirect bewijs. Voor de uitkomstmaat OS is daarmee de kwaliteit van bewijs redelijk.

Klinisch nut

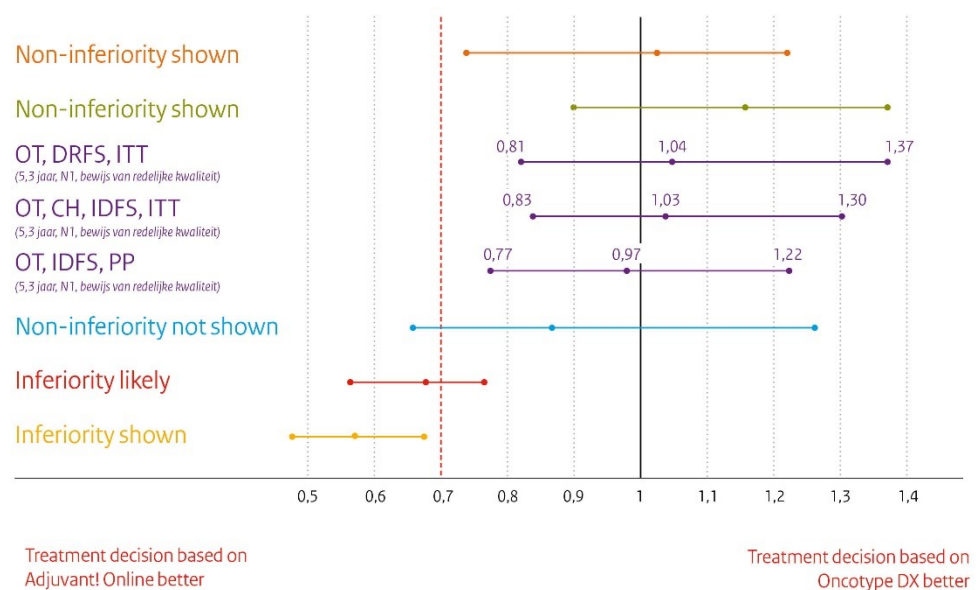
Zoals aangegeven baseren we de beoordeling op zowel de ITT-analyse als de PP-analyse, waarbij we primair hebben gekeken naar de surrogaatuitkomstmaat 5-jaars DRFS. Op basis van de ITT-analyse luidt de conclusie dat behandeling op geleide van Oncotype DX® toegevoegd aan AO! (weglaten van chemotherapie) waarschijnlijk niet-inferieur is aan behandeling op basis van AO!-alleen (behandeling met chemotherapie) (bewijs van redelijke kwaliteit). Echter, de PP-analyse van de 5-jaars DRFS ontbreekt. Alhoewel we IDFS een minder goede surrogaat vinden voor 10-jaar OS, zien we voor IDFS en geen noemenswaardig verschil tussen de resultaten van de ITT- en PP-analyse. Dit beeld geeft geen aanleiding om grote verschuivingen bij de DRFS te verwachten. Daarnaast bevinden alle puntschatters zich rondom geen verschil en liggen de betrouwbaarheidsintervallen binnen de NI-grens. Een substantieel nadeel van het weglaten van adjuvante chemotherapie (op basis van de uitslag van de Oncotype DX®) in vergelijking met behandeling met adjuvante chemotherapie (op basis van AO!-alleen) kan worden uitgesloten. Alles wegende achten wij non-inferioriteit in termen van overleving (dus geen klinisch relevante verhoging van het aantal sterfgevallen) voldoende aangetoond. Directe gegevens over kwaliteit van leven zijn niet noodzakelijk, want het is algemeen bekend dat de kwaliteit van leven zonder chemotherapie beter is. In dit geval valt

de weging van de gunstige en ongunstige effecten positief uit (er is sprake van gezondheidswinst). In deze situatie vinden wij klinisch nut voldoende aangetoond en komt de test in aanmerking voor vergoeding vanuit de basisverzekering (zie situatie 1, paragraaf 4.1.3).

Onderstaande figuren geven een samenvatting van de resultaten voor OS van Oncotype DX®.



Figuur 15 Overzicht resultaten Oncotype DX®, absolute overleving



Figuur 16 Overzicht resultaten Oncotype DX®, hazard ratio voor risico op sterfte

6.2

Afweging overige aspecten

Kwaliteit van leven, eigen regie en gedeelde besluitvorming van de patiënt

De beslissing om wel of niet te kiezen voor adjuvante chemotherapie ligt bij de patiënt in de spreekkamer. Gedeelde besluitvorming is echter pas goed mogelijk indien de patiënt beschikt over betrouwbare en volledige informatie over de risico's en de voordelen. Indien er op basis van AO! twijfel bestaat over de individuele meerwaarde van adjuvante chemotherapie, dan kan het van toegevoegde waarde zijn een genexpressietest uit te voeren om te beschikken over extra informatie of er meerwaarde is van adjuvante chemotherapie of dat adjuvante chemotherapie relatief veilig kan worden weggelaten. Het uitvoeren van de genexpressietest moet dan wel in voldoende mate zekerheid geven dat het veilig is om af te zien van adjuvante chemotherapie om uitsluitel te geven over de meerwaarde van adjuvante chemotherapie in termen van kwaliteit van leven.

In geval van de Oncotype DX® en MammaPrint® achten wij het voldoende aannemelijk dat het relatief veilig is om af te zien van adjuvante chemotherapie. De kwaliteit van het bewijs is redelijk. In dit geval vinden wij dat er voldoende indirect bewijs voorhanden is dat kwaliteit van leven van patiënten zonder adjuvante chemotherapie beter is dan van patiënten die adjuvante chemotherapie ondergaan omdat algemeen bekend is dat er een negatieve impact van adjuvante chemotherapie is op meerdere domeinen van kwaliteit van leven.

Bij Oncotype DX® (N1) betreft het een interim-analyse en hoewel de surrogaat-uitkomstmaat DRFS een goede voorspeller is, maar geen één op één relatie heeft met 10-jaars OS, zullen we te zijner tijd de 10-jaars resultaten van RxPONDER-studie bekijken om te zien of die aanleiding geven tot het doen van een herbeoordeling.

6.3 Passende zorg

In deze beoordeling gaat het om twee genexpressietesten met het dezelfde doel voor dezelfde subgroep van vrouwen met vroeg stadium borstkanker. In het kader van passende zorg zou vanuit de basisverzekering de test moeten worden vergoed die tot de meeste gezondheidswinst voor de patiënt leidt. Vanwege de gelijktijdige ontwikkeling van beide testen is een directe vergelijking op dit moment niet mogelijk. Doordat de testen verschillende genen onderzoeken, is er geen sprake van een 'me-too-product' en zijn de testen niet uitwisselbaar met elkaar. Uit onderzoek, onder andere de OPTIMA-studie, is gebleken dat vrouwen lang niet altijd op beide testen worden geclassificeerd als laag genetisch risico wat betekent dat op basis van de testuitslag verschillende (behandel)adviezen bij eenzelfde patiënt mogelijk zijn[18]. Mogelijk dat de OPTIMA-studie op termijn antwoord geeft op de vraag wat de consequenties zijn voor de overleving en daarmee de indicatiestelling voor genexpressietesten. Het Zorginstituut is dan ook van mening dat inzicht in het verschil in overleving tussen beide testen in deze populatie essentieel is. Ook is het van belang om over de tijd te volgen of sinds de inzet van de genexpressietesten de gemiddelde overleving van deze subgroep van vrouwen op de langere termijn niet verslechtert.

In het kader van passende zorg, is het daarnaast van belang dat richtlijnen up-to-date zijn en dat er goede patiënteninformatie komt. Tenslotte is het voor passende zorg van belang dat de testen gepast worden ingezet (bij de juiste indicatie, als add-on-test aan de standaard risicoschatting en één test per tumor).

Het Zorginstituut is van oordeel dat veldpartijen gezamenlijk verantwoordelijk zijn voor gepast gebruik van de beide testen te garanderen. In *hoofdstuk 7 'Consequenties voor de praktijk'* wordt nader ingegaan welke aandachtspunten hierbij relevant zijn.

6.4

Conclusie

MammaPrint®

We concluderen dat het klinisch nut van de MammaPrint® voldoende aannemelijk is als aanvulling op de standaard risicoschatting (AO! of Predict) en daarmee voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de volgende subgroep van vrouwen met een klinisch hoog risico op basis van de standaard risicoschatting (AO! of Predict) die aan de volgende indicaties voldoen:

- ouder dan 50 jaar; én
- HR+/HER2-/N0; én
- graad 1 tumor met een grootte tussen de 3.1 en 5 cm; óf
- graad 2 met een grootte tussen de 2.1 en 5 cm; óf
- graad 3 met een grootte tussen de 1.1 en 2 cm.

En:

- ouder dan 50 jaar; én
- HR+/HER2-/N1 (1-3 kliermetastasen); én
- graad 1 tumor met een tumorgrootte tussen de 2.0 en 5 cm: óf
- graad 2 tumor met een tumorgrootte tussen de 0 en 5 cm.

MammaPrint® kan bij deze indicaties ten laste worden gebracht van het basispakket.

Oncotype DX®

We concluderen dat het klinisch nut van de Oncotype DX® voldoende aannemelijk is als aanvulling op behandeling op basis van de standaard risicoschatting (AO! of Predict) en daarmee voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de volgende subgroep van vrouwen met een klinisch hoog risico op basis van de standaard risicoschatting (AO! of Predict) of, die aan de volgende indicatie voldoen:

- ouder dan 50 jaar; én
- ER+/HER2-/N1 (1-3 okselkliermetastasen); én
- graad 1 tumor met een tumorgrootte tussen de 2.0 en 5 cm; óf
- graad 2 tumor met een tumorgrootte tussen de 0 en 5 cm.

Oncotype DX® kan in aanvulling op ons eerdere standpunt uit 2021 (N0) nu ook bij deze indicatie ten laste worden gebracht van het basispakket.

7 Consequenties voor de praktijk

7.1 Ingangsdatum standpunt

De ingangsdatum van het standpunt ten aanzien van de Oncotype DX® en MammaPrint® liggen in het verleden, namelijk respectievelijk 15 september 2022 en 28 juni 2022.

Bij een positief standpunt, in dit geval voor de Oncotype DX® en MammaPrint®, is het van belang om aan te geven op welk moment voldaan is aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dat is het moment waarop de zorg tot de te verzekeren prestaties is gaan behoren (indien ook aan de overige voorwaarden is voldaan). Het gaat er dan om dat wordt vastgesteld op welk moment de gegevens die bepalend, doorslaggevend zijn voor de omslag (de conclusie dat de zorg is gaan voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk') door publicatie openbaar zijn geworden. Het kan bijvoorbeeld zijn dat de gegevens uit een bepaald wetenschappelijk onderzoek of de binnen de beroepsgroep bereikte consensus de doorslag geven. De publicatiedatum van de betreffende gegevens is dan de datum van omslag.

Het standpunt ten aanzien van de MammaPrint® is gewijzigd ten opzichte van de eerdere standpunten (2010 en 2018). De ingangsdatum is de datum van (online) publicatie en van de aanvullende gegevens behorende bij de doorslaggevende studie, namelijk 28 juni 2022.

Voor wat betreft de Oncotype DX® van doorslaggevende betekenis de (online) publicatiedatum van de aanvullende gegevens behorende bij de doorslaggevende studie, namelijk 15 september 2022.

7.2 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via de DBC-systematiek. De daarvoor benodigde zorgactiviteiten zijn reeds aanwezig. Voor MammaPrint®, is de volgende ZA-code beschikbaar:

ZA-code	Aanspraakcode	Omschrijving
050530	1602	Complexe moleculaire diagnostiek - genexpressietest op basis van 70 genen, MammaPrint®

Deze zorgactiviteitcode heeft een rode aanspraakcode - 1602. Deze situatie wordt aangepast naar oranje kleuring.

Voor het declareren van Oncotype DX® kan de volgende ZA-code met oranje aanspraakcode (2601)¹⁴ worden gebruikt:

ZA-code	Aanspraakcode	Omschrijving
050531	2601	Complexe moleculaire diagnostiek - genexpressietest op basis van 21 genen, Oncotype DX®

¹⁴ www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2017/07/13/overzicht-zorgactiviteiten-met-aanspraakcode-zvw, actuele versie.

Een oranje kleuring betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering onder voorwaarden mogelijk is. Voor indicatievoorwaarden verwijzen we naar dit standpunt en ons standpunt uit 2021.

7.3

Passende zorg

Het Zorginstituut is van oordeel dat veldpartijen, in lijn met ieders rol en verantwoordelijkheden binnen het zorgstelsel, gezamenlijk verantwoordelijk zijn om gepast gebruik van de beide testen te garanderen. Onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 dienen de volgende aandachtspunten hierbij te worden opgepakt. Deze aandachtspunten zijn op een bijeenkomst op 26 september 2023 besproken. Daar zijn de volgende afspraken gemaakt:

- Uitgebreide patiëntinformatie en richtlijnen voor professionals over bij welke subgroep van vrouwen deze genexpressietesten van toegevoegde waarde zou kunnen zijn en wat de implicaties zijn, zodat de vrouw in overleg met haar arts een weloverwogen besluit kan nemen of inzet van een genexpressietest in het individuele geval van toegevoegde waarde is (samen beslissen). De BVN heeft toegezegd in afstemming met Patiëntfederatie Nederland de bestaande patiënteninformatie te updaten vóór maart 2024.
- Revisie van de huidige richtlijn waarin de resultaten van de RxPonder-studie, TailorX-studie (Oncotype DX®) en 8-jaars resultaten van de MINDACT-studie (MammaPrint®) zijn opgenomen. De NABON heeft toegezegd dat de module wordt geprioriteerd voor de volgende jaarlijkse cyclus. Omdat het updaten van richtlijnen niet op korte termijn gerealiseerd is, zal de beroepsgroep een standpunt publiceren over MammaPrint en Oncotype DX op haar website.
- Inzet van genexpressietesten alleen als add-on-test aan de standaard risicoschatting, indien op basis van de standaard risicoschatting twijfel bestaat over de meerwaarde van adjuvante chemotherapie. Het is niet de bedoeling om de genexpressietest in plaats van de standaard risicoschatting in te zetten.
- Vanwege het ontbreken van de directe vergelijking weten we nu niet welke test de meeste gezondheidswinst voor de patiënt oplevert. De beroepsgroep spant zich in om hier inzicht in te krijgen door het bijhouden van de internationale literatuur en/of uitkomsten uit registraties. Het Zorginstituut zal jaarlijks navraag doen bij de beroepsgroep of er nieuwe publicaties verschenen zijn.
- Inzet van één van de testen per tumor (en niet beide testen). Dat de twee testen niet uitwisselbaar zijn zou er mogelijk toe kunnen leiden dat zorgprofessionals en patiënten geneigd zijn om beide testen bij één patiënt af te nemen, om alleen bij concordante uitslagen (dezelfde uitslagen) een patiënt te informeren over het advies over wel of geen adjuvante chemotherapie. Het is echter niet onderzocht of het klinisch nuttig en doelmatig is om beide testen bij één patiënt af te nemen. Het Zorginstituut is daarom van mening dat de inzet van genexpressie testen beperkt moet blijven tot één van de testen per tumor.
- Het Zorginstituut zal monitoren en evalueren of er sprake is van gepast gebruik van de testen. In nauwe afstemming met de beroepsgroep worden hiervoor eindpunten gedefinieerd.

7.4

Zorgverzekeraars

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen criteria.

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle zorgverzekeringen is de voorwaarde opgenomen dat zorg – wil deze onder dekking van de zorgverzekering vallen – in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg bij een bepaalde indicatie wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in alle individuele zorgverzekeringen. Aanpassing van de zorgverzekeringen is daar niet voor nodig.

Dat geldt ook voor het in deze duiding vervatte aanspraak ten aanzien van de MammaPrint® en Oncotype DX®. Beide testen kunnen worden verstrekt dan wel vergoed ten laste van de basisverzekering mits verzekerden daarop redelijkerwijs zijn aangewezen. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking dan wel vergoeding van deze behandeling. Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen. Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken.

In het kader van passende zorg adviseren wij zorgverzekeraars dan ook de volgende elementen als handvat te gebruiken bij de inkoop van deze zorg:

- Nu beide testen worden toegelaten is van belang dat zorgverzekeraars gelijke toegankelijkheid borgen voor alle patiënten. De maximale prijs van beide zorgactiviteiten ligt aanzienlijk hoger dan de prijzen van beide fabrikanten. Het Zorginstituut raadt de NZa aan om dit tarief aan te passen. Indien dit niet mogelijk is, verzoeken we de zorgverzekeraars hiermee rekening te houden bij de onderhandelingen.
- Dat bij één tumor maximaal 1 test wordt ingezet, als add-on-test bij de standaard risicoschatting op basis van Adjuvant! Online of Predict en niet in plaats van de standaard risicoschatting.
- Zoals in hoofdstuk 6 is beschreven, is van belang slechts één van de testen per tumor te vergoeden. We vragen de zorgverzekeraars erop toe te zien dat niet twee testen bij dezelfde tumor worden ingezet.
- Daarnaast is het van belang dat zorgverzekeraars toezien dat het niet breder, buiten de in dit standpunt genoemde indicatie wordt ingezet.

7.5 Zorgaanbieders

In het kader van passende zorg adviseren wij zorgaanbieders dan ook de genoemde elementen als handvat te gebruiken bij de inzet van de genexpressietesten:

- Nu beide testen worden toegelaten is van belang dat zorgaanbieders ervoor zorgen dat bij één tumor maximaal één test wordt ingezet, als add-on-test aan de standaard risicoschatting op basis van Adjuvant! Online of Predict en niet in plaats van de standaard risicoschatting.
- Daarnaast is het van belang dat zorgaanbieders toezien dat het niet breder, buiten de in dit standpunt genoemde indicatie wordt ingezet.
- Inzet van de genexpressietest alleen bij vrouwen waarbij op basis van de standaard risicoschatting twijfel bestaat over de meerwaarde van adjuvante chemotherapie en de patiënt niet al een duidelijke voorkeur heeft voor al dan niet behandelen met adjuvante chemotherapie.
- We vragen de beroepsgroep om de huidige richtlijn, waarin de resultaten van de RxPONDER-studie, TailorX-studie en 8-jaars resultaten van de MINDACT-studie nog niet zijn opgenomen, te reviseren.
- We vragen de beroepsgroep om het verschil in overleving tussen de testen inzichtelijk te maken, op het moment dat hierover publicaties beschikbaar komen (bijv. de OPTIMA-studie).

7.6 Patiëntenorganisaties

De genexpressietests Oncotype DX® en MammaPrint® kunnen ondersteunen bij het beslissen of chemotherapie van toegevoegd waarde is bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker of dat chemotherapie achterwege kan worden gelaten. Wij adviseren de betreffende patiëntenorganisaties hun leden te informeren over het voorliggende standpunt en te informeren dat de test moet worden ingezet als add-on-test aan de standaard risicoschatting op basis van Adjuvant! Online of Predict en niet in plaats van de standaard risicoschatting. Per tumor kan maximaal 1 van de twee testen worden ingezet. De genexpressietest mag alleen worden ingezet bij vrouwen waarbij op basis van de standaard risicoschatting twijfel bestaat over de meerwaarde van adjuvante chemotherapie en de patiënt niet al een duidelijke voorkeur heeft voor al dan niet behandelen met adjuvante chemotherapie. Tijdens de bijeenkomst op 26 september is afgesproken dat de patiëntenorganisaties de beschikbare schriftelijke patiënteninformatie op korte termijn gaan updaten.

7.7 Evaluatie en monitoren

Het Zorginstituut zal de voortgang van de herziening van de richtlijn en de patiëntinformatie het komende jaar monitoren en de stand van zaken publiceren op de website van het Zorginstituut. Het Zorginstituut zal verder monitoren en evalueren of er sprake is van gepast gebruik van de testen: met behulp van declaratiedata zal twee tot drie jaar na publicatie van het standpunt worden geëvalueerd in hoeverre beide testen worden ingezet in volgens indicatie (leeftijd patiënt > 50 jaar), en of per tumor slechts één test wordt toegepast. Daarnaast zal het Zorginstituut in nauwe afstemming met de beroepsgroep monitoren en evalueren of het inzetten van de twee testen daadwerkelijk leidt tot een afname in adjuvante chemotherapie in de doelgroep.

Omdat er in het geval van de Oncotype DX® sprake is van een interim-analyse, zal het Zorginstituut als de RxPONDER-studie volledig is afgerond, kijken of de 8-10-jaarsoverleving een vergelijkbaar beeld laten zien. Mocht een aanzienlijk ander beeld gevonden worden, zal het Zorginstituut een herbeoordeling overwegen.

7.8 Financiële paragraaf

In deze paragraaf presenteren wij een inschatting van de budgetimpact van de mogelijke vergoeding van MammaPrint® en Oncotype DX® voor postmenopauzale klierpositieve vrouwen vanuit het basispakket.

Raming budgetimpact MammaPrint® en Oncotype DX®

Voor de berekening van deze budgetimpact gaan wij ervan uit dat er jaarlijks bij circa 15.000 vrouwen in Nederland de diagnose invasief mammacarcinoom wordt vastgesteld. Van deze groep vrouwen heeft 46,6% stadium I, 38,6% stadium II en 9,1% stadium III^[3]. Wij nemen aan dat de helft van de vrouwen die zich in stadium III bevindt, stadium IIIa heeft. Dit betekent dat 89,8% van de vrouwen met invasief mammacarcinoom stadium I, II of IIIa heeft. Van deze 13.463 vrouwen heeft volgens de NABON Breast Cancer Audit (NBCA) 73,5% HR+ en HER2- invasief mammacarcinoom, oftewel 9.895 vrouwen. Hiervan is 80,2% (7.936 vrouwen) kliernegatief (N0) en 14,7% (1.455 vrouwen) klierpositief (N1)^[18]. Van deze laatste groep van 1.455 vrouwen is ongeveer 67,6% (983 vrouwen) tussen de 50 en 80 jaar oud.¹⁵

¹⁵ In de berekening van de budgetimpact laten wij de kliernegatieve vrouwen (N0) buitenbeschouwing omdat deze groep al sinds 2021 recht heeft op vergoeding vanuit de basisverzekering voor Oncotype DX®. Er is hier sprake van het zogenoemde substitutie effect, MammaPrint® kan in dit geval Oncotype DX® vervangen.

Van deze 983 vrouwen heeft 82,2% een klinisch hoog risico. Hieruit volgt dat jaarlijks 808 postmenopauzale, klierpositieve vrouwen in aanmerking komen voor MammaPrint® of Oncotype DX®^[19]. Binnen die groep hebben 488 vrouwen (60,4%; gemiddelde MammaPrint® en Oncotype DX®) een genetisch laag risico en zij kunnen dus (relatief) veilig afzien van adjuvante chemotherapie.¹⁶

Om de directe kosten te berekenen, berekenen we enerzijds de additionele kosten van de inzet van MammaPrint® en Oncotype DX®, en anderzijds de verminderde kosten door het afzien van adjuvante chemotherapie bij een deel van de geteste groep. Voor de testen gaan wij uit van de door de NZa vastgestelde maximumtarieven. Voor de hier relevante zorgactiviteiten 050530 (MammaPrint®) en 050531 (Oncotype DX®) heeft de NZa maximumtarieven vastgesteld van respectievelijk € 3.249 en € 4.832.¹⁷ Voor de kosten van adjuvante chemotherapie gaan wij uit van € 15.809 per patiënt^[19].

De additionele testkosten van het afnemen van de MammaPrint® of Oncotype DX® liggen naar schatting tussen de € 2,6 miljoen (808 x € 3.249) en € 3,9 miljoen (808 x € 4.832) per jaar. Wij nemen aan dat van de 488 vrouwen 89,2% (435 vrouwen) afzien van adjuvante chemotherapie^[20]. Dit leidt naar schatting tot een besparing van € 6,9 miljoen (435 x € 15.809) aan adjuvante chemotherapie per jaar. Indien enkel gekeken wordt naar de directe kosten van de testen en naar de besparingen op adjuvante chemotherapie bij opvolging van het testadvies door alle 435 vrouwen, liggen de potentiële besparingen naar schatting tussen de € 3,0 miljoen (€ 3,9 miljoen - € 6,9 miljoen) en € 4,3 miljoen (€ 2,6 miljoen - € 6,9 miljoen) per jaar.

Uitbreiding van het basispakket met MammaPrint® (N0 & N1) en Oncotype DX® (N1) bespaart naar schatting maximaal € 4,3 miljoen per jaar. Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze raming geen rekening gehouden is met eventuele complicaties en indirecte kosten omdat precieze gegevens hierover ontbreken. Ook houden we geen rekening met vervanging van de inzet van Oncotype DX® door MammaPrint® binnen de groep vrouwen die kliernegatief is en waarvoor tot voor kort alleen Oncotype DX® vergoed werd vanuit het basispakket.

7.9 Kosteneffectiviteit

Kosteneffectiviteit MammaPrint®

Naast het beoordelen van de effectiviteit, heeft het Zorginstituut een verkenning gedaan van de kosteneffectiviteit van de inzet van MammaPrint® bij vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium kliernegatieve (N0) of klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico (volgens Adjuvant! Online (AO!) of Predict) in vergelijking met behandeling volgens standaard risicoschatting (volgens AO! of Predict). Op basis van deze verkenning beschouwen we de kosteneffectiviteit hiervan in Nederland. Omdat de ingeschatte budgetimpact van deze uitbreiding van het basispakket onder de € 10 miljoen ligt, is gekozen de kosteneffectiviteit beperkt te verkennen, namelijk via een beschouwing van de op de MINDACT-trial gebaseerde kosteneffectiviteitsanalyse (Retèl et al. 2020)^[20] opgesteld voor de Nederlandse context. De kosteneffectiviteitsstudie is gebaseerd op de 5-jaars follow-up van de MINDACT-trial, omdat ten tijde van de analyse de 8-jaars follow-up data nog niet bekend waren.

¹⁶ 60,4% is het gemiddelde van de percentages klinisch hoog risico/genetisch laag risico uit de studies van MammaPrint® (46,2%) en Oncotype DX® (74,6%).

¹⁷ https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_721877_22/1/, tarieventabel 20230101, januari 2023.

Het Zorginstituut acht de analyse niet volledig bruikbaar om een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van MammaPrint® tegenover standaard risicoschatting voor de Nederlandse situatie bij vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium kliernegatieve (N0) of klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico (volgens Adjuvant! Online (AO!) of Predict).

De belangrijkste punten hierbij zijn:

- In de analyse zijn ook vrouwen meegenomen jonger dan 50 jaar alsook vrouwen met een klierstatus van N2 en hoger;
- De analyse is niet vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd.

Hieronder wordt de studie verder toegelicht.

Model Retèl et al.

De economische evaluatie van Retèl et al. onderzocht de kosteneffectiviteit van MammaPrint® ten opzichte van de standaardtest mede gebaseerd op gegevens op patiëntniveau uit de MINDACT-trial. Een van de coauteurs van deze economische evaluatie is werkzaam bij Agendia, de fabrikant van MammaPrint®. De MINDACT-trial is een internationale, multi-centrum, gerandomiseerde open-label studie. De studiepopulatie bevatte een groep van 2.297 vrouwen met vroeg stadium HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico volgens Adjuvant! Online. Deze groep was niet beperkt tot vrouwen van 50+, wel vormde deze leeftijdsgroep de meerderheid (tweederde van de totale groep). Ook bestond deze groep niet volledig uit vrouwen met klierstatus N0 of N1, maar wel voor 86%. Van de groep van 2.297 vrouwen had 1.402 een genetisch laag risico volgens MammaPrint®, deze groep werd gerandomiseerd tussen chemotherapie en geen chemotherapie.

De uitgevoerde kosteneffectiviteitsanalyse is een modelstudie waarin een beslisboom gecombineerd is met een Markov model. Deze analyse heeft een tijdshorizon van 10 jaar (geëxtrapolerd vanuit 5-jaars data via parametrische modellering) en gaat uit van cyclussen van steeds een half jaar. De studie gebruikt het gezondheidszorg perspectief en omvat zes afzonderlijke landen, waaronder Nederland. Per land wordt uitgegaan van land specifieke parameters zoals kostengegevens en disconteringspercentages. Voor Nederland zijn de kosten en effecten volgens de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties gediscoteerd met respectievelijk 1,5% en 4%. Een kwart van de studiepopulatie was Nederlands.

Volgens de onderzoekers volstaat 10 jaar als tijdshorizon gezien de beschikbare data (5-jaars follow-up MINDACT) en gezien dat de grootste risicoreductie door chemotherapie in de eerste vijf jaar plaatsvindt. Het is voor het Zorginstituut aannemelijk dat de relevante verschillen in kosten en effecten inderdaad plaatsvinden binnen de gebruikte tijdshorizon, zoals de richtlijn voor economische evaluaties voorschrijft. Het gevolgde gezondheidszorgperspectief voldoet niet aan deze richtlijn, die schrijft een maatschappelijk perspectief voor. Kosten in andere sectoren (productiviteitskosten), andere zorgkosten buiten het ziekenhuis (zoals mantelzorg) en kosten van patiënten en familie zijn hierdoor niet meegenomen in de analyse. Naast de basisscenario's per land voerden de onderzoekers verschillende gevoeligheidsanalyses uit.

Dataverzameling Retèl et al.

Aangezien behandeltrajecten, therapietrouw en kosten verschillen van land tot land, zijn afzonderlijke analyses uitgevoerd voor de Europese landen die deelnamen aan de MINDACT-studie, waaronder Nederland, en aanvullend voor de Verenigde Staten. Uitgangspunt voor de behandeltrajecten waren de ESMO-richtlijnen, waar relevant aangevuld met land specifieke behandelaanpakken. Voor Nederland zijn specifieke kostprijzen gebruikt, mede gebaseerd op de kostenhandleiding van het Zorginstituut

en op medicijnkosten.nl. Voor de kosten van MammaPrint® is uitgegaan van de door Agendia aangegeven prijs van € 2.675 inclusief transport, lokale monsterverwerking en btw.¹⁸ Dit bedrag is € 574 lager dan het huidige NZa maximumtarief. De gebruikte utiliteiten per gezondheidstoestand komen uit de MINDACT-studie (gemeten onder Nederlandse patiënten) en zijn gewaardeerd aan de hand van de Nederlandse waardering set. Ook de berekening van de transitiekansen zijn gebaseerd op data uit de MINDACT-studie.

Resultaten Retèl et al.

Voor elk van de landen, waaronder Nederland, rapporteren de onderzoekers een positief incrementeel effect van 0,02 QALY's voor MammaPrint®. Deze QALY-winst komt voort uit reductie van de bijwerkingen van chemotherapie. De incrementele kosten verschillen per land. Voor Nederland rapporteren de onderzoekers een incrementele kostenbesparing van € 2.548 (€ 44.130 - € 41.582) voor MammaPrint®. De belangrijkste factor achter deze kostenbesparing was de reductie van de kosten van chemotherapie. Vanuit hun bevinding dat MammaPrint® meer gezondheid oplevert tegen lagere kosten concludeerden de onderzoekers dat MammaPrint® in Nederland dominant (en daarmee gunstig) is ten opzichte van behandeling volgens de standaard risicoschatting. De uitgevoerde enkelvoudige gevoeligheidsanalyses gaven geen substantieel ander resultaat. In de gevoeligheidsanalyses bleken de gebruikte utiliteiten, de kosten van chemotherapie en de prijs van de test de grootste invloed te hebben op de kosteneffectiviteit.

Discussie en conclusie (ZIN)

De studie van Retèl et al. laat voor de Nederlandse context zien dat het (niet) inzetten van chemotherapie volgens MammaPrint®, ten opzichte van de standaardinschatting kosten bespaart en kwaliteit van leven oplevert. Wanneer we deze studie willen gebruiken voor inzicht in de kosteneffectiviteit in Nederland uitgaande van de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties, moeten we vaststellen dat het gevolgde perspectief niet aan de richtlijn voldoet. Dit heeft invloed op de bruikbaarheid van de resultaten, want wanneer ook mantelzorg en productiviteitsverliezen zouden zijn meegenomen, dan zou dit invloed hebben gehad op de gerapporteerde incrementele kosten. Verder wijkt de populatie in de kosteneffectiviteitsanalyse af van de populatie waarvoor vergoeding is aangevraagd. Zo zijn in deze analyse ook premenopauzale vrouwen meegenomen (één derde was jonger dan 50 jaar). Deze vrouwen komen in Nederland niet in aanmerking voor een genexpressietest, omdat chemotherapie voor deze subgroep vrouwen een duidelijke meerwaarde heeft. De verwachting is dat kosteneffectiviteit gunstiger zal zijn voor MammaPrint® als deze subgroep niet wordt meegenomen in een kosteneffectiviteitsanalyse. Daarnaast zijn er ook een beperkt aantal vrouwen met N2 en hoger meegenomen in deze analyse (14%). In de Nederlandse praktijk zullen deze vrouwen niet in aanmerking komen voor een genexpressietest. Het precieze effect hiervan op de kosteneffectiviteit is niet bekend. Ten slotte is de analyse voor een deel gebaseerd op de 5-jaars resultaten van de MINDACT-trial. In 2018 heeft het Zorginstituut op basis van deze resultaten een negatieve conclusie geformuleerd voor de MammaPrint®. De resultaten van de 8-jaar follow-up, waarop deze beoordeling is gebaseerd, zijn niet meegenomen in de kosteneffectiviteitsanalyse. Het Zorginstituut acht de analyse dan ook niet bruikbaar om een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van MammaPrint® tegenover standaard risicoschatting voor de Nederlandse situatie bij vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium kliernegatieve (N0) of klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico (volgens AO! of Predict). Wel maakt de studie zichtbaar dat de uiteindelijke kosteneffectiviteit van MammaPrint® mede afhankelijk zal zijn van prijs

¹⁸ Agendia heeft per e-mail laten weten dat de toen geldende verkoopprijs voor de MammaPrint® € 3236,75 was.

van de test, en de bereidheid om daadwerkelijk af te zien van chemotherapie. Ondanks de benoemde limitaties, geven de resultaten geen aanleiding om een ongunstige kosteneffectiviteit te verwachten.

Kosteneffectiviteit Oncotype DX®

Naast het beoordelen van de effectiviteit, heeft het Zorginstituut een verkenning gedaan van de kosteneffectiviteit van de inzet van Oncotype DX® bij vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico (volgens Adjuvant! Online (AO!) of Predict) in vergelijking met behandeling volgens standaard risicoschatting (volgens AO! of Predict). Op basis van deze verkenning beschouwen we de kosteneffectiviteit hiervan in Nederland. Omdat de ingeschatte budgetimpact van deze uitbreiding van het basispakket onder de € 10 miljoen ligt, is gekozen de kosteneffectiviteit beperkt te verkennen, namelijk via een beschouwing van de enige gepubliceerde op de RxPONDER-trial gebaseerde kosteneffectiviteitsanalyse (Berdunov et al. 2022^[21]).

Het Zorginstituut acht de analyse niet volledig bruikbaar om een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van Oncotype DX® tegenover standaard risicoschatting voor de Nederlandse situatie bij vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico (volgens Adjuvant! Online (AO!) of Predict). De belangrijkste punten hierbij zijn:

- In de analyse zijn ook vrouwen meegenomen jonger dan 50 jaar;
- De analyse is niet vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd.

Hieronder wordt de studie verder toegelicht.

Model Berdunov et al.

De economische evaluatie van Berdunov et al. onderzocht de kosteneffectiviteit van Oncotype DX® ten opzichte van de standaard test mede gebaseerd op de resultaten van de RxPONDER-trial. Twee van de co-auteurs van deze economische evaluatie zijn werkzaam bij Exact Sciences, de fabrikant van Oncotype DX®. De RxPONDER-trial is een internationale, multi-centrum, gerandomiseerde open-label studie waarin meer dan 5.000 vrouwen met vroeg stadium HR+/HER2-, klierpositieve (1-3 positieve klieren) borstkanker en een recurrence score (RS) 0-25 (laag genetisch risico) werden gerandomiseerd tussen endocriene therapie plus chemotherapie (chemo-endocriene therapie (CET) groep) en alleen endocriene therapie (ET groep). De populatie was niet beperkt tot vrouwen van 50+, wel vormden deze groep de meerderheid (twee-derde van de totale groep was postmenopauzaal). In de RxPONDER-studie zijn ook vrouwen meegenomen met een klinisch laag risico volgens de standaard risicobepaling o.b.v. AO! of Predict. Deze subgroep vormde wel een minderheid, 17,8% van de patiënten had een klinisch laag risico. Volgens de Nederlandse richtlijnen zouden deze patiënten niet in aanmerking komen voor een genexpressietest.

De uitgevoerde kosteneffectiviteitsanalyse is een modelstudie waarbij het model bestaat uit een beslisboom gevolgd door een Markov model. De analyse heeft een levenslange tijdshorizon, gaat uit van cyclussen van steeds een half jaar, en volgt het perspectief van de Britse gezondheidszorg. De levenslange tijdshorizon voldoet aan de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties, het gevolgde perspectief doet dat niet gezien dat de richtlijn een maatschappelijk perspectief voorschrijft. Kosten in andere sectoren (productiviteitskosten), andere zorgkosten buiten het ziekenhuis (zoals mantelzorg) en kosten van patiënten en familie zijn hierdoor niet meegenomen in de analyse. Zowel de kosten als de uitkomsten worden binnen het model gediscoteerd met 3,5%, in tegenstelling tot de Nederlandse richtlijn die discontering van de kosten met 4% en discontering van de effecten met 1,5%

voorschrijft. Naast een basisscenario voerden de onderzoekers verschillende scenarioanalyses uit.

Dataverzameling Berdunov et al.

De RxPONDER-studie was beperkt tot vrouwen met een genetisch laag risico (RS 0-25), en er was een gegevenssynthese met andere onderzoeken nodig om de analyse te complementeren. Zo werd de inzet van chemotherapie mede gebaseerd op data uit het Clalit register. De kosten van chemotherapie zijn geraamd op basis van de doseringsschema's voor chemotherapie regimes zoals beschreven in de Britse richtlijnen en op gepubliceerde Britse stukprijzen. De verdeling van patiënten en kansen op metastasering bij endocriene en chemo-endocriene behandeling zijn afgeleid uit verschillende studies (RxPONDER, TransATAC en SWOG-8814). De kosten van metastases ("distant recurrence") en de gebruikte utiliteiten per gezondheidstoestand en de gebruikte utiliteit-decrementen (-0,038 bij chemotherapie, -0,108 bij local recurrence) kwamen uit de literatuur. Voor de kosten van Oncotype DX® is uitgegaan van £ 2.580 (ongeveer € 3.000), waar het Nederlandse NZa maximumtarief hoger ligt (€ 4.832).

Resultaten Berdunov et al.

Vanuit de basisanalyse rapporteren de onderzoekers een positief incrementeel effect van 0,02 QALY's voor Oncotype DX®. Deze QALY-winst komt voort uit reductie van korte en lange termijn bijwerkingen van chemotherapie. De gerapporteerde incrementele kosten vanuit de basisanalyse waren - € 1.108 (- £ 989). De belangrijkste factor achter deze kostenbesparing was de reductie van chemotherapie: het deel van de patiënten dat chemotherapie ondergaat daalde in het model door de inzet van Oncotype DX® van 75% naar 20%. Vanuit hun bevinding dat Oncotype DX® meer gezondheid oplevert tegen lagere kosten, concludeerden de onderzoekers dat Oncotype DX® dominant (en daarmee gunstig) is ten opzichte van standaard risicoschatting. De uitgevoerde scenario's gaven geen substantieel andere resultaat.

Opgemerkt moet worden dat in de resultaten geen onderscheid is gemaakt tussen premenopauzale en postmenopauzale vrouwen. De onderzoeksgroep heeft een extra analyse^[22] uitgevoerd naar de postmenopauzale subgroep met een vergelijkbare conclusie, deze analyse is echter geen onderdeel van het gepubliceerde artikel. Ook is er geen onderscheid gemaakt tussen vrouwen met een klinisch hoog risico en een klinisch laag risico volgens de standaard risicoschatting.

Discussie en conclusie (ZIN)

De studie van Berdunov et al. laat voor de Britse context zien dat wanneer chemotherapie veilig kan worden weggelaten op basis van Oncotype DX®, dit kosten bespaart en kwaliteit van leven oplevert. Wanneer we deze studie willen gebruiken voor inzicht in de kosteneffectiviteit in Nederland moeten we vaststellen dat deze niet op alle punten aan de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties voldoet. Dit heeft invloed op de bruikbaarheid van de resultaten want wanneer ook mantelzorg en productiviteitsverliezen zouden zijn meegenomen en wanneer de Nederlandse disconteringswijze zou zijn gevolgd, dan zou dit invloed hebben gehad op de gerapporteerde incrementele effecten en kosten. Verder is de analyse gemaakt voor de Britse context die op punten mogelijk afwijkt van de Nederlandse. Het gevoerde chemotherapie regime, de geldende geneesmiddelprijzen en de testprijs wijken in Nederland mogelijk af van het Verenigd Koninkrijk. Ook de beslissing over de inzet van chemotherapie bij een bepaalde test uitslag is mogelijk afhankelijk van de landelijke context. Deze aspecten hebben invloed op de resultaten. Daarenboven wijkt de populatie in de

kosteneffectiviteitsanalyse af van de populatie waarvoor vergoeding is aangevraagd. Zo zijn in deze analyse premenopauzale vrouwen meegenomen, die in Nederland niet in aanmerking komen voor een genexpressietest, omdat chemotherapie voor deze subgroep vrouwen een duidelijke meerwaarde heeft. De verwachting is dat kosteneffectiviteit gunstiger zal zijn voor Oncotype DX® als deze subgroep niet wordt meegenomen in een kosteneffectiviteitsanalyse. Daarnaast zijn er vrouwen met een klinisch laag risico volgens de standaard risicobepaling meegenomen in deze analyse. In de richtlijnen zullen deze vrouwen niet in aanmerking komen voor een genexpressietest. Het precieze effect op de kosteneffectiviteit is niet bekend. Het Zorginstituut acht de analyse dan ook niet bruikbaar om een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van Oncotype DX® tegenover standaard risicoschatting voor de Nederlandse situatie bij vrouwen ouder dan 50 jaar met vroeg stadium klierpositieve (N1) HR+/HER2- borstkanker en een klinisch hoog risico (volgens Adjuvant! Online (AO!) of Predict). Wel maakt de studie zichtbaar dat de uiteindelijke kosteneffectiviteit van Oncotype DX® mede afhankelijk zal zijn van prijs van de test, en de bereidheid om daadwerkelijk af te zien van chemotherapie. Ondanks de benoemde limitaties, geven de bevindingen geen aanleiding om een ongunstige kosteneffectiviteit te verwachten.

8 Beoordelingsproces en standpunt

8.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

- Registratiehouder/producent: Agendia en Exact Sciences
- Beroepsgroepen: Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH), Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), Nederlands Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) Werkgroep Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON)
- Patiëntenverenigingen: Borstkanker Vereniging Nederland (BVN)/ Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Zorgverzekeraars Nederland

8.1.1 Consultatie conceptstandpunt

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

Hieronder bespreken we de belangrijkste discussiepunten zoals aangedragen door partijen.

Klinische relevantiegrens

Borstkanker Vereniging Nederland (BVN) / NFK en NVMO vinden dat het hanteren van een non-inferioriteitsgrens van 3% geen recht doet aan het principe van *shared decision making* en individuele afwegingen van een patiënt. Voor het individu in de spreekkamer kan een ruimere non-inferiority marge (van bijvoorbeeld 5%), met goede uitleg door de professional hierover, helpend zijn in het maken van zijn of haar individuele keuze ten aanzien van een eventuele behandeling met chemotherapie. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) vindt deze grens van 3% onnavolgbaar en vraagt zich af waarom zowel 3% als een hazard ratio van 0,7 worden aangehouden aangezien 3% volgens ZN per definitie strenger is dan 0,7 en ziet een graag een toelichting hierop. ZN geeft aan dat de NVMO bezig is met het aanpassen van de criteria voor adjuvante behandeling en adviseert het Zorginstituut om te wachten met het definitief hanteren van klinische relevantiegrenzen tot dit besloten is.

Reactie ZIN: Als pakketbeheerder doet het Zorginstituut Nederland uitspraken over groepen patiënten en niet over de individuele patiënt. We zijn ons er echter wel van bewust dat voor individuele patiënten elke hulp van belang kan zijn en dat wanneer een behandeling voor een patiënt van meerwaarde is per individu kan verschillen. Pakket uitspraken gaan echter over het van belang dat de gemiddelde patiënt. In voorliggende geval of het veilig is voor de gemiddelde patiënt om veilig adjuvante chemotherapie achterwege te laten op basis van de uitslag van een genexpressietest. Het is dan noodzakelijk om een grens hiervoor vast te stellen; deze klinische relevantiegrens is, bij de beoordeling van MammaPrint® in 2017 na overleg met de beroepsgroep, door het Zorginstituut bepaald op 3%. Eind 2018 heeft de NVMO de aangepaste PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling gepubliceerd. Hierin is opgenomen dat er sprake is van een klinisch relevante verbetering als er een absolute en significante winst is in overleving (d.w.z. het percentage patiënten nog in leven) van ten minste 5% versus de controlegroep na een mediane follow-up van minimaal drie jaar of een absolute en significante winst

in overleving groter óf gelijk aan 3% én een HR<0,70 versus de controlegroep na een mediane follow-up van minimaal drie jaar.

Bij de beoordeling van de Oncotype DX® in 2021 hebben we de aangepaste PASKWIL criteria overgenomen en zijn daarom uitgegaan van 3% (minder patiënten in leven na 10 jaar) én een HR>1,43 (overlevingsvoordeel) als non-inferioriteitsgrenzen. We hebben in eerdere beoordelingen beargumenteerd waarom we de 3% aanhouden, namelijk omdat het gaat om het weglaten van een effectieve behandeling en dat we om deze reden een conservatievere grens aanhouden. Zie paragraaf 4.1.4. De HR-grens van 0,7 (risico op sterfte) is ook een van de PASKWIL-criteria. We kijken zowel naar de relatieve als de absolute verschillen. Ondanks dat de nieuwe PASKWIL-criteria zijn gepubliceerd, houden we vanwege bovenstaande argumenten de non-inferioriteitsgrens van 3% en de HR-grens van 0,7 aan.

Samenvoegen N0 en N1-groepen bij beoordeling MammaPrint®

Er is het Zorginstituut verzocht om nog geen standpunt in te nemen voor de MammaPrint®. Alle partijen verzoeken om eerst een analyse te verrichten waarbij de groepen N0 en N1 samen zijn genomen in de analyse. Zorgverzekeraars Nederland geeft aan dat met het opsplitsen van de groepen, de betrouwbaarheidsintervallen groter worden en dat daarmee de kans groter is dat de non-inferioriteitsgrens wordt doorkruist. Ze verzoeken ons om conform de MINDACT-studie de groepen samen te beoordelen. Agendia heeft de volgende argumentatie:

1. Lymfeklierstatus is één van de klinische parameters die invloed heeft op de klinische risicobepaling en weegt ook mee in klinische risico algoritmes. Op basis van verschillende tumor karakteristieken wordt een patiënt in de verzamelgroep C-low of C-high geplaatst. Het bepalen van klinisch risico in MINDACT komt sterk overeen met het klinische risico algoritme dat is omschreven in de NABON-richtlijn. De invloed van lymfeklierstatus op een klinisch risico-algoritme mag daarom geen reden zijn om de resultaten van de LN0/LN1 combinatie groep niet als uitgangspunt in de primaire beoordeling te nemen. Lymfeklier status is eenmaal een parameter die mede het klinisch risico bepaalt.
2. De biologie en voorspellende waarde op ziektebeloop bij N0 en N1 zijn vergelijkbaar. Dit is volgens Agendia bevestigd door resultaten uit de FLEX-studie, die differential expressed genes (DEGs) hebben vergeleken tussen lymfeklierpositieve en negatieve tumoren. Deze analyse laat zien dat in de MammaPrint® genetisch laag risicogroep geen DEGs werden geobserveerd tussen N0 en N1 tumoren. Dit duidt volgens Agendia op vergelijkbare biologie. Agendia verwijst hiervoor naar een conference abstract.
3. De resultaten in de MINDACT-trial laten geen verschil in uitkomst zien tussen de kliernegatieve en klierpositieve groepen. De verzamelgroep kan dus zonder bias worden geïnterpreteerd. Zoals o.a. te zien is in de figuren OS-Kaplan Meier Curves.

Reactie ZIN: Bij beoordelingen van de stand van de wetenschap en praktijk zijn de PICO en de daarbij behorende effectschatters en betrouwbaarheidsintervallen leidend. Daarbij komt dat de Oncotype DX® sinds 2021 opgenomen is in de basisverzekering voor N0-patiënten en formeel gesproken de vergelijkende test voor de N0-patiënten anders is dan voor N1-patiënten. Voor N0-patiënten is de vergelijkende test formeel gesproken AO! plus Oncotype DX® als zij een klinisch hoog risico hebben op basis van AO!. Het Zorginstituut heeft in lijn hiermee de opsplitsing naar klierstatus ook toegepast in de herbeoordeling van de MammaPrint®. Vanwege de gelijktijdige ontwikkeling van beide testen achten wij een directe vergelijking echter niet opportuun. De studies over Oncotype DX® zijn opgesplitst naar klierstatus. Vanuit historisch perspectief gezien is de lymfklierstatus

namelijk een van de belangrijke prognostische factoren.

Een smaller betrouwbaarheidsinterval bij het samenvoegen van beide groepen is voor het Zorginstituut Nederland geen argument om de groepen te combineren. Medisch-inhoudelijke overwegingen om de twee groepen samen te nemen kunnen daarentegen wél argumenten zijn. Daarom hebben we aan de NVMO specifiek deze vraag voorgelegd. De NVMO verwijst naar de richtlijn die geen onderscheid zou maken tussen de N0- en N1-groep alleen, maar waarin naast de lymfklierstatus óók met meerdere prognostische factoren rekening wordt gehouden. Het Zorginstituut heeft ook rekening gehouden met de samenhang van de lymfklierstatus en de overige klinisch prognostische factoren. Dit is gedaan door het klinisch nut van MammaPrint® te bepalen ten opzichte van AO! of Predict die zich baseren op de overige klinisch prognostische factoren (zie PICO in conceptstandpunt).

In onze beoordeling van de MammaPrint® in 2018 was de patiëntpopulatie in de PICO omschreven als vrouwen met vroeg stadium HR+/HER2- borstkanker met pT1-2, operabele T3, N0-1, cM0 ziekte, wat in lijn is met nationale en internationale richtlijnen. Dit subtype borstkanker representeert de zogeheten luminal type A groep. Dit subtype kenmerkt zich door biologisch gedrag dat zich uit in een gunstiger (milder) ziektebeloop en prognose ten opzichte van de andere subtypen van borstkanker^[23]. We kunnen ons vinden in de medisch inhoudelijke overwegingen en daarom heeft het Zorginstituut besloten dat de groepen samengenomen kunnen worden genomen en heeft het rapport hierop aangepast.

ITT-, PP- en PPS-analyse MammaPrint®

Agendia is van mening dat in de primaire beoordeling ook de ITT-analyse mee zou moeten worden genomen en heeft hiervoor een aantal argumenten genoemd:

1. Agendia geeft een onderbouwing waarom de impact van de wijzigingen in het klinisch risico en genetisch risico klein zijn geweest. Agendia zien dat bij 44 van de 1497 patiënten (2,9%) in de clinical high genomic low (CHGL) groep het klinisch risico is gewijzigd en bij 3 patiënten het genetisch risico (0,2%). Ten tijde van de beoordeling in 2017 was de impact hiervan groter omdat toen slechts 50% van de patiënten een follow-up van 5 jaar had bereikt en het aantal events lager was. In deze beoordeling heeft 70% van de patiënten een follow-up van 8,7 jaar bereikt. Agendia licht toe dat een enkel event bij een lager percentage follow-up data meer invloed op de effectschatter heeft. Vandaar dat in 2016 de PPS-analyse meer aangewezen was dan nu het geval is.
2. Daarnaast laat Agendia in een aangeleverde reactie zien dat er geen noemenswaardige verschillen zijn van de relevante baseline patiëntkarakteristieken tussen de ITT- en PP-populatie.
3. Ten slotte licht Agendia toe dat het percentage vrouwen dat de randomisatie niet heeft gevolgd vergelijkbaar is met Oncotype DX®. Bij de Oncotype DX® zijn vrouwen met een laag klinisch risico niet geëxcludeerd in de PP-analyse, bij MammaPrint® is deze groep wel geëxcludeerd. Als deze in de MammaPrint® ook niet waren geëxcludeerd was het percentage redelijk vergelijkbaar (20% in geval van MammaPrint® en 18% in geval van Oncotype DX®). Bij de Oncotype DX® heeft het Zorginstituut wel de ITT-analyse bij de primaire beoordeling genomen.

Reactie ZIN: In totaal heeft 3,1% van de patiënten in de CH/GL-groep bij enrollment een verandering in risicoprofiel gehad. Deze patiënten zijn wel opgenomen in de ITT-analyse, maar niet in de PP-analyse. Dit zal wellicht de resultaten van de ITT-populatie enigszins hebben beïnvloed, maar doordat de groep beperkt is verwachten we niet dat het een grote impact heeft gehad.

We zijn het eens met Agendia dat de PPS-analyse weinig toevoegt ten opzichte van de PP-analyse. Wij hebben daarom besloten conform onze standaard werkwijze om de resultaten van de ITT-analyse eerst te beoordelen en indien deze analyse non-inferioriteit aantoont, de resultaten van de PP-analyse te beoordelen om te kijken of deze de resultaten van de ITT-analyse bevestigen. Het rapport is hierop aangepast.

2-3 Lymfkliermetastasen

We hadden het concept positieve standpunt voor de Oncotype DX® voor vrouwen met N1 beperkt tot 1 positieve okselklier (bijlage III). Omdat de prognose van deze vrouwen relatief ongunstig is, het interim-resultaten betreft en een potentieel curatieve behandeling wordt weggelaten waren we terughoudend om het ook in te zetten met 2 of 3 klierpositieve okselklieren conform richtlijn.

Exact Sciences verzoekt het Zorginstituut Nederland om de positieve conclusie niet te beperken tot 1 positieve okselkliermetastase, maar uit te breiden naar 2-3 okselkliermetastasen en heeft daarvoor de volgende argumentatie:

- De RxPONDER-studie bevat 1.150 postmenopauzale N1-patiënten met 2 of 3 okselkliermetastasen; dit is ruim 34% van de populatie.
- Subgroepanalyses van de RxPONDER-studie geven geen enkele aanwijzing dat de resultaten voor de subgroep met 2 of 3 okselkliermetastasen slechter zijn dan voor de totale postmenopauzale N1-populatie, op de uitkomst IDFS. De HR voor de subgroep van postmenopauzale vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen is gunstiger dan de HR voor de totale postmenopauzale N1-populatie en het 95% betrouwbaarheidsinterval ligt rond de verschilscore voor de subgroep met 2 of 3 okselkliermetastasen binnen de non-inferioriteitsgrens van 0,7.

Op basis van de resultaten van de RxPONDER-studie wordt Oncotype DX® in alle recente toonaangevende internationale richtlijnen aanbevolen voor postmenopauzale vrouwen (ouder dan 50 jaar) met vroeg stadium ER+, HER2-borstkanker met 1-3 okselkliermetastasen (N1). In de laatste versie van de Nederlandse richtlijn (hoofdstuk over genexpressietesten geaccordeerd in februari 2020) wordt zowel de TAILORx-studie met Oncotype DX® bij N0-patiënten als de RxPONDER-studie met Oncotype DX® bij N1-patiënten nog niet in ogenschouw genomen. Exact Sciences is dan ook van mening dat bij het toekennen van vergoeding van Oncotype DX® voor vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen niet van de Nederlandse richtlijn wordt afgeweken, maar is de beoordeling van de resultaten van Oncotype DX® simpelweg nog niet toegevoegd aan de richtlijn.

Reactie ZIN: Het Zorginstituut heeft de NVMO ook specifiek gevraagd of zij het eens waren met de reactie van Exact Sciences. De NVMO geeft aan dat onderscheid tussen 1 versus 2-3 klieren niet evidence-based is en niet de (internationale) richtlijnen volgt. De NVMO stelt daarom voor dit onderscheid niet naar voren te laten komen in vergoeding voor zowel Oncotype DX® als MammaPrint®. Wij zijn het eens met Exact Sciences dat de richtlijn op dit punt verouderd is. In de internationale richtlijnen wordt er geen onderscheid gemaakt binnen de N1-groep, tussen 1 en 2-3 positieve lymfklieren. Omdat er in de RxPONDER-studie een groot aantal patiënten geïnccludeerd is met 2-3 positieve lymfklieren (1150 patiënten) en er geen aanwijzingen zijn dat de resultaten voor de subgroep met 2 of 3 okselkliermetastasen slechter zijn dan met één positieve lymfeklier, zijn we het er mee eens dat het gebruik van Oncotype DX® bij vrouwen met 2 of 3 positieve okselklieren ook voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De resultaten betreffen een interim-analyse. Op het moment dat de lange termijn resultaten van de RxPONDER-studie gepubliceerd zijn, zullen we bekijken of de resultaten een ander beeld laat zien en of herbeoordeling is aangewezen.

Overige opmerkingen

BVN en NFK geven aan dat het voor hen niet aan patiënten uit te leggen is dat de studie met MammaPrint® statistisch gezien laat zien dat de overleving praktisch gelijk is, maar dat de test toch niet beschikbaar is in Nederland omdat er in een subgroep “mogelijk geen sprake is van non-inferioriteit”. Hierdoor is het niet mogelijk om op basis van de tumorgenen een onderbouwde keuze te maken voor wel/geen chemotherapie. Een test die helpt om te kiezen tussen een verlies van 0,1 of 0,6 % van de 9-jaars overleving, bij een behandeling met 100% zeker bijwerkingen en het “uit de running” zijn gedurende een periode van maanden tot een jaar met daarnaast een aanzienlijke kans op langdurige slecht te behandelen late gevolgen (zoals neuropathie, vermoeidheid, cognitief slecht functioneren).

Reactie ZIN: Het Zorginstituut kijkt niet alleen naar de puntschatters, maar ook naar de gerapporteerde betrouwbaarheidsintervallen. Zoals hierboven is aangegeven, hebben we het rapport aangepast waarbij de conclusie voor MammaPrint® positief is geworden.

BVN en NFK vragen op welke termijn ZIN de 10-jaars resultaten van de Oncotype DX® gaat beoordelen en of die aanleiding geven tot het doen van een herbeoordeling.

Reactie ZIN: Wij zullen de 10-jaars resultaten bekijken zodra die gepubliceerd zijn. Indien er een herbeoordeling aan de orde is, zullen wij belanghebbenden informeren. Wij kunnen hier geen termijn aan verbinden.

BVN en NFK adviseert ZIN om een lekensamenvatting op te stellen en andere mogelijkheden om patiëntenorganisaties waar nodig te ondersteunen.

Reactie ZIN: Wij zijn het met u eens dat een lekensamenvatting patiëntenorganisaties kan helpen in het formuleren van de reactie op het conceptstandpunt. We zullen daar in het vervolg rekening mee houden. Bij publicaties van het standpunt zal een publiekssamenvatting opgenomen zijn.

BVN en NFK vinden dat goedkeuring van MammaPrint® naast Oncotype DX® maakt dat de arts voor de test kan kiezen waar zij het meeste vertrouwen/ ervaring mee heeft.

Reactie ZIN: We zijn het hier deels mee eens. Leidend hierin is welke test het beste voorspelt of veilig kan worden afgezien van chemotherapie. Doordat de testen verschillende genen onderzoeken, is er geen sprake van een ‘me-too-product’ en zijn de testen niet uitwisselbaar met elkaar. Uit onderzoek, onder andere uit de OPTIMA studie, is gebleken dat vrouwen lang niet altijd op beide testen worden geclassificeerd als laag genetisch risico wat betekent dat op basis van de testuitslag verschillende (behandel)adviezen bij eenzelfde patiënt mogelijk zijn^[24]. De OPTIMA-studie vergelijkt verschillende genexpressie testen met elkaar. Mogelijk dat de OPTIMA-studie op termijn antwoord geeft op de vraag wat de verschillen in overleving zijn tussen de beide testen.

Voor Zorgverzekeraars Nederland is het onduidelijk waarom er gekomen is tot een hoog risico op attrition bias in de MINDACT-studie. Als argument geeft ZN aan dat de PP-analyse en de ITT-analyse eenzelfde resultaat geven. Cross-over en/of het niet krijgen van de toegewezen behandeling lijkt dus zeer weinig impact te hebben.

Reactie ZIN: We vinden wel dat attrition bias aanwezig is, door de relatief hoge uitval van ITT naar PP, en hebben dit meegenomen in de GRADE-beoordeling. Het kan met dergelijke hoge uitval tussen ITT en PP niet uitgesloten worden dat de uitval selectief is geweest. Zoals hierboven beschreven, baseren we ons in het

definitieve rapport niet meer op de PPS-analyse, maar op de ITT-analyse en zien we dat de resultaten bevestigd worden in de PP-analyse.

Agendia merkt op dat er inconsistentie zijn in het downgraden van de data van enerzijds MammaPrint® en anderzijds Oncotype DX®, en merkt de volgende punten op:

1. Het Zorginstituut heeft een *loss-to-follow-up* van 13.6% binnen MINDACT als groot beschouwd en laat dit meewegen in het downgraden van de MammaPrint® data. Echter Agendia is van mening dat een 13.6% *loss-to-follow-up* voor een studie van de omvang van MINDACT heel laag is, zeker gezien de follow-up duur (studie gestart in 2007), maar ook omdat voor MINDACT van 70.4% van de patiënten 8-jaar follow-up data beschikbaar is, dat is het hoogste follow-up percentage van alle data die het Zorginstituut heeft beoordeeld voor genomische testen voor borstkanker patiënten.
2. Het Zorginstituut constateert een risico op bias, omdat zij stelt dat selectieve uitval niet valt uit te sluiten, terwijl de baseline patiëntkarakteristieken van de ITT- en PP-populatie wel beschikbaar zijn. Als relevante baseline patiëntkarakteristieken (d.w.z. leeftijd, tumorgrootte en graad) van de ITT- en PP-populaties voor de MammaPrint® data worden vergeleken, is naar de mening van Agendia duidelijk dat er geen noemenswaardig verschil is en de relevante patiëntkarakteristieken vergelijkbaar verdeeld zijn.
3. Tot slot, heeft er in optiek van Agendia een verandering in de methodiek van de non-inferioriteitsbeoordeling tussen 2018 en 2023 plaatsgevonden. Ten opzichte van de MammaPrint® beoordeling in 2018, is zowel de titel (bedoeling) als de uitleg van de blauwe lijn binnen de non-inferioriteitstheorie veranderd.
4. Daarnaast is Agendia van mening dat het Zorginstituut inconsistent is bij de 'downgrading' in de bepaling van onnauwkeurigheid. Voor MammaPrint® wordt de non-inferioriteitsgrens door de LN0 en de LN1 PP-populaties in MINDACT overschreden met 1.5% en 1.1%, respectievelijk. In het rapport wordt dit als reden gegeven waarom de onnauwkeurigheid wordt aangeduid als ernstig. De ITT-populatie is niet opgenomen in de GRADE-tabel. Er wordt wel benoemd (Hoofdstuk 6) dat het Zorginstituut om dezelfde redenen zou downgraden in de ITT-populatie, net zoals dat is gedaan in de PP-populatie. Echter, dit doet af aan het feit dat in de ITT-populatie geen sprake is van een overschrijding voor de LN0 populatie, en dat de overschrijding voor LN1 heel beperkt is (0.1%).

Reactie ZIN:

1. *We hebben de loss-to-follow-up van 13.6% meegewogen in de beoordeling, omdat dit bovenop de uitval van ITT- naar PP-analyse komt. De 13,6% is geen los argument om te downgraden, er zijn meerdere factoren die gezamenlijk leiden tot downgraden.*
2. *Zoals hierboven beargumenteert, is selectieve uitval bij MammaPrint® niet uit te sluiten. Naast dat er kleine verschillen zijn in de bekende patiëntkarakteristieken bestaat er altijd een risico dat er verschillen tussen groepen zijn ontstaan op (nog) onbekende kenmerken, zeker als de uitval tussen ITT en PP zo groot is. Ook in de beoordeling van Oncotype DX® is selectieve uitval niet uit te sluiten en is dit meegewogen in de GRADE-beoordeling.*
3. *Het klopt dat we onze met bewoordingen rondom non-inferioriteitsstudies hebben aangepast. Dit heeft geen invloed gehad op de conclusie in de conceptbeoordeling.*
4. *Dit punt is niet meer aan de orde, want zoals hierboven beschreven, hebben we de beoordeling gebaseerd op andere analyses. Hier was overigens geen sprake van een inconsistentie: het komt vaker voor dat er redenen zijn die alleen te zwaar zijn om één keer te downgraden, maar verschillende punten tezamen*

(onder verschillende aspecten in GRADE) kunnen dat wel zijn. Het gaat uiteindelijk om de totaalweging.

Budget Impact Analyse

Exact Sciences geeft aan dat een iets hoger percentage vrouwen in aanmerking komt voor Oncotype DX®. Dit resulteert in een gunstigere besparing van €6,7 miljoen, ten opzichte van een besparing van €5,9 miljoen in het conceptstandpunt. Ze geven de volgende berekening:

Wanneer eruit wordt gegaan van dat de helft van de vrouwen met stadium III, stadium IIIa heeft, kan op basis van de percentages in het NBCA jaarverslag 2020 worden berekend dat 90,3% van de vrouwen met invasief mammacarcinoom stadium I, II of IIIa heeft ($51,7\% + 35,2\% + (0,5 \times 6,8\%)$). Op basis van de gecorrigeerde percentages uit de IKNL-cijfers over 2021 betreft dit 89,8% ($46,6\% + 38,6\% + (0,5 \times 9,1\%)$). Het lijkt ons derhalve reëel om uit te gaan van een percentage van 90%, wat zou betekenen dat er 13.500 vrouwen zijn met invasief mammacarcinoom stadium I, II of IIIa (90% van 15.000). Aangezien dit getal toch wel behoorlijk afwijkt van de 11.850 waarmee in het conceptstandpunt is verder gerekend, stellen wij voor om ook de vervolgberekening hierop aan te passen. Hierbij merkt Exact Sciences op dat er in deze berekening wordt uitgegaan van vergoeding van Oncotype DX® voor alle N1 patiënten, dus zowel voor patiënten met 1 okselkliermetastase als voor patiënten met 2 of 3 okselkliermetastasen. Ze geven aan dat er geen gegevens beschikbaar zijn in het publieke domein over het percentage N1 patiënten met 1, 2 of 3 okselkliermetastase(n).

Reactie ZIN: Wij begrijpen dat er een hoger percentage patiënten met stadium I, II en IIIa in aanmerking komt voor Oncotype DX®. We hebben de BIA aangepast en gaan hierbij uit van 13500 in plaats van 11850 met stadium I/II of III binnen de groep van alle 15000 vrouwen met de diagnose invasief mammacarcinoom. Omdat het standpunt ook positief is voor 2-3 okselkliermetastases, hebben we de BIA hier ook op aangepast.

Naar aanleiding van het positieve standpunt over MammaPrint® is er ook een BIA en kosteneffectiviteitsparagraaf opgenomen voor de MammaPrint®.

8.2

Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben een eerste conceptstandpunt op 6 februari 2023 ter advisering voorgelegd aan de WAR. In dit conceptstandpunt hadden we een positieve conclusie voor Oncotype DX® voor de N1-groep met 1 positieve okselklier en een negatieve conclusie voor de MammaPrint®, waarbij we de resultaten van de N0 en de N1 apart hadden beoordeeld. De WAR kon zich vinden in de analyses waarop de beoordeling is gebaseerd, de GRADE-beoordeling en de argumentatielijnen waarmee wij tot dit conceptstandpunt zijn gekomen. De WAR ondersteunde de conceptconclusies van het conceptstandpunt.

In de consultatieperiode zijn door partijen argumenten aangedragen om de beoordeling te baseren op andere analyses en de N0- en N1-groep samen te nemen. Daarnaast werden er argumenten aangedragen dat het klinisch nut ook voor vrouwen met 2-3 positieve okselklieren in voldoende mate is aangetoond. De WAR (vergadering van 19 juni 2023) kon zich vinden in de aangedragen argumentaties voor deze andere aanpak, die leidt tot een positieve conclusie voor beide genexpressietesten. De WAR kon zich vinden in de positieve conclusie voor de MammaPrint® en de uitbreiding naar 2-3 okselkliermetastasen voor Oncotype DX®. Daarnaast adviseert de WAR om een waarborgendocument op te stellen voor gepast

gebruik van deze testen in praktijk.

8.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

In 2021^[25] heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat Oncotype DX® als aanvulling op de standaard risicoschatting (AO!/Predict) voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' bij vrouwen ouder dan 50 jaar, met kliernegatieve vroeg stadium borstkanker, ouder dan 50 jaar, HR+/HER2-/N0 én graad 1 tumor met een grootte tussen de 3.1 en 5 cm óf graad 2 met een grootte tussen de 2.1 en 5 cm óf graad 3 met een grootte tussen de 1.1 en 2 cm. Onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 concluderen we MammaPrint® als aanvulling op de standaard risicoschatting (AO!/Predict) ook bij deze indicatie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Daarnaast concluderen we dat MammaPrint® en Oncotype DX® als aanvulling op de standaard risicoschatting (AO!/Predict) bij de volgende indicatie ook voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk': vrouwen ouder dan 50 jaar, HR+/HER2-/N1 én graad 1 tumor met een tumorgrootte tussen de 2.0 en 5 cm óf (1-3 kliermetastasen) graad 2 tumor met een tumorgrootte tussen de 0 en 5 cm óf (1-3 kliermetastasen).

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving

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

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

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

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

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

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

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

Bijlage 2 - Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

Er is gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials en klinische studies over MammaPrint® en/of Oncotype DX®.

De zoekstrategie naar systematische reviews werd verricht in Embase via Embase.org en Medline via Ovid op 26 oktober 2022. Hierbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

Embase

((mammaprint* OR 70-gene* OR MINDACT OR oncotype* OR 21-gene*):ab,ti,kw) **AND** ('breast tumor'/exp OR (((breast*) NEAR/3 (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcino* OR cancer*))) :ab,ti,kw) **AND** [2018-2023]/py **NOT** ([Conference Abstract]/lim OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'erratum'/it OR [preprint]/lim) **NOT** ((animal/exp OR animal*:de OR nonhuman/de) NOT ('human'/exp)) **AND** ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/exp OR 'intervention study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR (((clinical OR prospect* OR intervention* OR longitudinal* OR randomi*) NEAR/3 (stud* OR trial*))) :ab,ti)

Medline

((mammaprint* OR 70-gene* OR MINDACT OR oncotype* OR 21-gene*).ab,ti,kf.) **AND** (exp "Breast Neoplasms"/ OR (((breast*) ADJ3 (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcino* OR cancer*))) :ab,ti,kf.) **AND** ("Clinical Study".pt OR "Clinical Trial".pt OR "Controlled Clinical Trial".pt OR "Randomized Controlled Trial".pt OR "Longitudinal Studies"/ OR "Prospective Studies"/ OR (((clinical OR prospect* OR intervention* OR longitudinal* OR randomi*) ADJ3 (stud* OR trial*))) :ab,ti,kf.) **NOT** ("Editorial".pt OR "Comment".pt OR "Letter".pt OR "News".pt OR "Congress".pt OR "Meeting Abstract".pt OR "Abstracts".pt OR "Academic Dissertation".pt OR "Published Erratum".pt OR (book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt.) **NOT** (exp animals/ NOT humans/)

limit 1 to yr=2017-2023

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn op 1 november 2022 gescreend op standpunten van andere organisaties over MammaPrint® en Oncotype DX®: Amerikaanse zorgverzekeraars: AETNA, ANTHEM Blue Cross, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, Premera Blue Cross en Regence Group. Pakketautoriteiten: AIHTA, ASERNIP-S, EUNetHA, FDA, G-BA, HAS, ICER, INATHA, IQWIG, KCE, MDS, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care en RIZIV.

Gezocht in de Richtlijndatabase, Richtlijndatabase van GIN, Dynamed, NHG Standaarden, WHO, Guideline Central, AWMF, Domus Medica, GAIN, Nationale VersorgingsLeitlinien, NICE, SIGN, British Columbia guidelines, CMA, NCCN, ASCO, Ministry of Health New Zealand, NSW Health en PubMed op de termen Mammaprint en Oncotype op 30 november 2022 voor nieuwe richtlijnen (vanaf 2020).

Naar lopende klinische trials is gezocht op [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), de ICTRP van de WHO en Cochrane CENTRAL op 1 november 2022. Hierbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

Clinicaltrials.gov

(mammaprint OR onco^{type}) **AND** breast **AND** (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)

ICTRP Search portal

(mammaprint OR onco^{type}) **AND** breast **AND** (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)

Cochrane

(mammaprint OR onco^{type}):ab,ti **AND** (breast NEXT/2 (cancer OR carcino* OR tumor* OR tumour* OR neoplas*)):ab,ti

Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Aetna	Amerikaanse verzekeraar Februari 2022	<p>Aetna considers any of the following tumor markers for the stated indication medically necessary: Mammaprint to assess necessity of adjuvant chemotherapy in females or males with recently diagnosed breast tumors, where all of the following criteria are met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Breast cancer is nonmetastatic (node negative) or with 1-3 involved ipsilateral axillary lymph nodes; <i>and</i> 2. Breast tumor is estrogen receptor positive or progesterone receptor positive; <i>and</i> 3. Breast tumor is HER2 receptor negative (Rationale: adjuvant chemotherapy with trastuzumab (Herceptin) is considered to be medically necessary regardless of Mammaprint score for HER2 receptor positive lesions); <i>and</i> 4. Member is determined to be at "high clinical risk" of recurrence using Adjuvant! Online (see page 20 of MINDACT study supplement for definitions of high clinical risk); <i>and</i> 5. Adjuvant chemotherapy is not precluded due to any other factor (e.g., advanced age and/or significant co-morbidities); <i>and</i> 6. Member and physician (prior to testing) have discussed the potential results of the test and agree to use the results to guide therapy; <p>Oncotype DX® Breast (also known as 21 gene RT-PCR test) to assess necessity of adjuvant chemotherapy in females or males with recently diagnosed breast tumors, where <i>all</i> of the following criteria are met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Breast cancer is nonmetastatic (node negative) or with 1-3 involved ipsilateral axillary lymph nodes; <i>and</i> 2. Breast tumor is estrogen receptor positive; <i>and</i> 3. Breast tumor is HER2 receptor negative or breast tumor is HER2 receptor positive and less than 1 cm in diameter. (Rationale: adjuvant chemotherapy with trastuzumab (Herceptin) is considered to be medically necessary regardless of an Oncotype Dx Breast score for HER2 receptor positive lesions 1 cm or more in diameter); <i>and</i> 4. Adjuvant chemotherapy is not precluded due to any other factor (e.g., advanced age and/or significant co-morbidities); <i>and</i> 5. Member and physician (prior to testing) have discussed the potential results of the test and agree to use the results to guide therapy (i.e., member will forgo adjuvant chemotherapy if Oncotype Dx Breast score is low).
Anthem Blue Cross	Amerikaanse verzekeraar Mei 2022	Gene expression profiling for breast cancer is considered medically necessary in the following situations:

		<p>I. Gene expression profiling with the Oncotype DX® Breast Recurrence Score, EndoPredict®, Prosigna® Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay, the Breast Cancer IndexSM or MammaPrint® as a technique for managing the treatment of breast cancer when <i>all</i> of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Individual has had surgery and full pathological evaluation of the specimen has been completed; and B. Histology is ductal, lobular, mixed, or metaplastic; and C. Estrogen receptor positive (ER+), or progesterone receptor positive (PR+), or both; and D. HER2 (human epidermal growth factor receptor-2) receptor negative; and E. pN0 (node negative) or pN1mi with axillary lymph node micrometastasis less than or equal to 2 mm; and F. Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> 1. Tumor size 0.6-1.0 cm moderate/poorly differentiated; or 2. Tumor size 0.6-1.0 cm and well-differentiated with any of the following unfavorable features: angiolymphatic invasion, or high nuclear grade, or high histologic grade; or 3. Tumor greater than 1.0 cm and less than or equal to 5.0 cm; and G. Chemotherapy is a therapeutic option being considered by the individual and their provider; and H. No other breast cancer gene expression profiling assay has been conducted for the same tumor (for example a metastatic focus) or from more than one site when the primary tumor is multifocal. <p>OR</p> <p>II. Use of gene expression profiling with the Oncotype DX Breast Recurrence Score for postmenopausal individuals with 1-3 positive lymph nodes (pN1a, pN1b or pN1c) when criteria A, B, C, D, F, G and H above have been met.</p> <p>OR</p> <p>III. Use of gene expression profiling with EndoPredict, Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay, or the Breast Cancer Index as a genetic index used to assist in decisions of extending adjuvant hormonal therapy beyond 5 years of treatment when <i>all</i> of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. When criteria A through F above have been met; and B. When the Oncotype DX Breast Recurrence Score was the initial gene expression profiling test used, and C. The individual is a candidate for additional cancer therapy. <p>OR</p> <p>IV. Use of gene expression profiling with the Breast Cancer Index as a genetic index used to assist in decisions</p>
--	--	--

		<p>of extending adjuvant hormonal therapy beyond 5 years of treatment for individuals with 1-3 positive lymph nodes (pN1a, pN1b or pN1c) is considered medically necessary when <i>all</i> of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. When criteria A through D above have been met; and B. When the Oncotype DX Breast Recurrence Score was the initial gene expression profiling test used, and C. The individual is a candidate for additional hormonal or chemotherapy. <p>Not Medically Necessary:</p> <p>Gene expression profiling with the Oncotype DX Breast Recurrence Score, EndoPredict, Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay, the Breast Cancer Index or MammaPrint as a technique of managing the treatment of breast cancer is considered not medically necessary when the criteria above have not been met, including but not limited to in individuals with known metastatic cancer.</p> <p>Gene expression profiling as a technique of managing the treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS) (when DCIS is the sole breast cancer histology) is considered not medically necessary under all circumstances.</p> <p>Repeat gene expression profiling with the Oncotype DX Breast Recurrence Score, EndoPredict, Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay, the Breast Cancer Index, or MammaPrint for the same tumor (for example a metastatic focus) or from more than one site when the primary tumor is multifocal is considered not medically necessary.</p> <p>Gene expression profiling as a technique of managing the treatment of breast cancer is considered not medically necessary when a gene profiling test other than the Oncotype DX Breast Recurrence Score, EndoPredict, Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay, the Breast Cancer Index or MammaPrint is being used, including but not limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Blueprint™ (also referred to as "80-gene profile") B. BreastOncPX™ C. BreastPRS D. Insight TNBcType™ E. Mammostrat F. MammaTyper® G. NexCourse® Breast IHC4 H. NuvoSelect™ eRx 200-Gene Assay I. Oncotype DX® Breast DCIS Score J. PAM50 Breast Cancer Intrinsic Classifier™ K. SYMPHONY™ Genomic Breast Cancer Profile L. TargetPrint® M. TheraPrint™ N. The 41-gene signature assay O. The 76-gene "Rotterdam signature" assay
Cigna	Amerikaanse verzekeraar Augustus 2022	<p>Gene expression classifier testing (GEC) is considered medically necessary when ALL of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • individual is a candidate for chemotherapy (i.e.,

		<p>chemotherapy not excluded due to other factors)</p> <ul style="list-style-type: none"> • adjuvant chemotherapy is being considered in a woman and this testing is being ordered to assess recurrence risk • no other GEC has been performed on this tumor sample for the same indication and the associated criteria are met for ANY of the following indications. <p>MammaPrint® 70-Gene Breast Cancer Recurrence Assay</p> <table border="1" data-bbox="815 656 1452 1055"> <thead> <tr> <th>Tumor Grade</th> <th>Nodes</th> <th>Tumor Size</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Well differentiated</td> <td>None</td> <td>3.1-5 cm</td> </tr> <tr> <td>1-3</td> <td>2.1-5 cm</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Moderately differentiated</td> <td>None</td> <td>2.1-5 cm</td> </tr> <tr> <td>1-3</td> <td>Any size</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Poorly differentiated or undifferentiated</td> <td>None</td> <td>1.1-5 cm</td> </tr> <tr> <td>1-3</td> <td>Any size</td> </tr> </tbody> </table> <p>Oncotype DX® for Early-Stage, Invasive Breast Cancer Assay</p> <p>For recently diagnosed anatomic stage 1 or stage 2 infiltrating breast cancer when ALL of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologic type is ductal, lobular, mixed (ductal/lobular), or metaplastic • tumor size 0.6-1.0cm and intermediate or high grade (Grade 2 or 3) OR tumor size 1.1-5.0 cm any grade • estrogen receptor positive and/or progesterone receptor positive • HER2 receptor negative • No evidence of distant metastasis • EITHER of the following criteria: → axillary node status is negative (micrometastasis is no greater than 2.0 millimeters) whether the woman is pre- or post-menopausal → up to three positive axillary nodes in a post-menopausal woman. 	Tumor Grade	Nodes	Tumor Size	Well differentiated	None	3.1-5 cm	1-3	2.1-5 cm	Moderately differentiated	None	2.1-5 cm	1-3	Any size	Poorly differentiated or undifferentiated	None	1.1-5 cm	1-3	Any size
Tumor Grade	Nodes	Tumor Size																		
Well differentiated	None	3.1-5 cm																		
	1-3	2.1-5 cm																		
Moderately differentiated	None	2.1-5 cm																		
	1-3	Any size																		
Poorly differentiated or undifferentiated	None	1.1-5 cm																		
	1-3	Any size																		
Regence group	Amerikaanse verzekeraar Maart 2022	<p>An important part of treatment planning for women with early-stage breast cancer involves evaluating the potential benefit from adjuvant therapies. Tests of genetic expression in tumor tissue have been proposed as techniques to determine prognosis (risk of recurrence) thereby providing additional information to guide treatment decisions for patients with breast cancer.</p> <p>Note: This policy does not address the identification of germ-line DNA alterations in genes (BRCA1 and BRCA2) to provide information on future risk of hereditary breast or ovarian cancer. BRCA1 and BRCA2 testing is addressed in</p>																		

		<p>a separate medical policy (see Cross References).</p> <p>I. The use of Oncotype DX® Breast Recurrence Score, Breast Cancer Index™, MammaPrint®, or EndoPredict® to determine recurrence risk, for deciding whether or not to undergo adjuvant chemotherapy, may be considered medically necessary when all of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none">A. Individual has primary breast cancer, stage I, II, or III (see Policy Guidelines);B. Individual has had excision of breast mass and full pathologic evaluation of the GT42 2 specimen has been completed (i.e., the test should not be ordered on a preliminary core biopsy, however biopsy sample testing after full pathologic evaluation may be indicated in rare circumstances when tumor testing is not possible);C. Primary tumor size greater than 0.5 cm;D. Hormone receptor positive (that is ER-positive or PR-positive, see Policy Guidelines);E. HER2-negative (see Policy Guidelines);F. Individual has negative lymph nodes or 1 to 3 positive lymph nodes (nodes with micrometastases of 2 mm or smaller are considered node negative); andG. Patients have not already made the decision to undergo or forego chemotherapy. <p>II. The use of Breast Cancer Index™ to determine recurrence risk, for deciding whether or not to receive extended endocrine therapy (beyond 5 years), may be considered medically necessary when all of the following criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none">A. Individual has primary breast cancer, stage I, II, or III (see Policy Guidelines);B. Individual has had excision of breast mass and full pathologic evaluation of the specimen has been completed (i.e., the test should not be ordered on a preliminary core biopsy, however biopsy sample testing after full pathologic evaluation may be indicated in rare circumstances when tumor testing is not possible);C. Primary tumor size greater than 0.5 cm;D. Hormone receptor positive (that is ER-positive or PR-positive, see Policy Guidelines);E. HER2-negative (see Policy Guidelines);F. Individual has negative lymph nodes or 1 to 3 positive lymph nodes (nodes with micrometastases of 2 mm or smaller are considered node negative); andG. Patients who have already made the decision to undergo or forego extended endocrine therapy. <p>III. Use of Oncotype DX® Breast Recurrence Score, Breast Cancer Index™, MammaPrint®, or EndoPredict® on surgical tumor specimens to determine recurrence risk in patients with primary breast cancer is considered not medically necessary for patients who do not meet Criterion I. or II. above.</p>
--	--	--

		<p>IV. All other uses of gene expression assays for breast cancer are considered investigational, including but not limited to:</p> <p>A. Use of Oncotype DX® Breast Recurrence Score, Breast Cancer Index™, MammaPrint®, or EndoPredict® for predicting response to specific chemotherapy regimens or determining HER2 status.</p> <p>B. Use of other assays of genetic expression in breast tumor tissue, including but not limited to Blueprint®, Mammostrat®, TargetPrint®, Oncotype Dx Breast DCIS Score, and Prosigna™/PAM50.</p>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence December 2018	<p>EndoPredict (EPclin score), Oncotype DX Breast Recurrence Score and Prosigna are recommended as options for guiding adjuvant chemotherapy decisions for people with oestrogen receptor (ER)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and lymph node (LN)-negative (including micrometastatic disease; see section 5.4) early breast cancer, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> •they have an intermediate risk of distant recurrence using a validated tool such as PREDICT or the Nottingham Prognostic Index •information provided by the test would help them choose, with their clinician, whether or not to have adjuvant chemotherapy taking into account their preference •the companies provide the tests to the NHS with the discounts agreed in the access proposals and •clinicians and companies make timely, complete and linkable record-level test data available to the National Cancer Registration and Analysis Service as described in the data collection arrangements agreed with NICE (see section 5.29). <p>MammaPrint is not recommended for guiding adjuvant chemotherapy decisions for people with ER-positive, HER2-negative and LN-negative early breast cancer because it is not cost effective.</p>
EUnetHT A	European network for health technology assessment Januari 2018	<p>Taking everything into consideration, it has not yet been demonstrated that patient outcomes (ten-year OS and QoL) are improved by withholding adjuvant chemotherapy based on MammaPrint® testing in the CH/GL risk group. In other words, the clinical utility of the MammaPrint® is not proven. This conclusion is based on the absence of evidence on added value in terms QoL and on the fact that non-inferiority in terms of OS (surrogates five-year DMFS, five-year DFS and five-year OS) is not shown. In addition, there are concerns about the certainty of DMFS because of the imprecision (very wide 95% CI's). Therefore the results do not rule out the possibility of a clinically-relevant increase in distant metastasis and</p>

		<p>hence risk of death. Also, the significant and clinically-relevant difference in DFS is of importance as QoL data is not available. The quality of the evidence for the critical ten-year OS endpoint was rated as low to very low. Therefore, the confidence in the OS effect estimate after ten years is limited at best. Furthermore, a clinical benefit of receiving chemotherapy in the CL/GH risk group according to genomic risk assignment has not been demonstrated. The quality of the evidence for the critical ten-year OS endpoint was rated very low. Therefore, there is very little confidence in the effect estimate, and the true effect is likely to be substantially different from the effect estimate.</p> <p>Ten years of follow-up will be needed to conclude if an add-on risk assessment approach (AO! MammaPrint® for early breast cancer patients Version 1.4, February 2018 EUnetHTA JA3 WP4 13 combined with MammaPrint®) has superior clinical utility compared with treatment decisions based on AO! alone. At that time, the level of evidence of the data and therefore confidence in the data will be higher, because the use of surrogate endpoints will no longer be necessary. If a revision of AO! becomes available, as it is expected, this could have an impact on the baseline risks of recurrence and hence may potentially limit the clinical applicability of the MINDACT results. Ultimately, the decision to receive or forgo chemotherapy (or any other treatment) lies with each patient who is properly informed about the potential side effects and the potential benefits of such treatment. For the same risk-benefit scenario, different patients may make different decisions. However, well-informed decision making is only possible if both parameters (OS and QoL) has been quantified.</p>
INAHTA	NIHR = National Institute for Health and Care Research Juli 2019	<p>The review suggests that all the tests can provide prognostic information on the risk of relapse; results were more varied in LN+ patients than in LN0 patients. There is limited and varying evidence that oncotype DX and MammaPrint are predictive of chemotherapy benefit. Health economic analyses indicate that some tests may have a favourable cost-effectiveness profile for certain patient subgroups; all estimates are subject to uncertainty. More evidence is needed on the prediction of chemotherapy benefit, long-term impacts and changes in UK pre-/post-chemotherapy decisions.</p> <p>This study is registered as PROSPERO CRD42017059561.</p>
HAS	Haute autorité de Santé 2019	<p>The HAS strongly recommends that temporary and conditional funding (within the RIHN program) be maintained and truly conditioned to the collection of exhaustive and relevant data in the context of a prospective, comparative clinical study for the four GS assessed; and in accordance with methodological and population requirements described in the report. The awaited results of ongoing international trials—in patients with lymph node involvement (pN+: RxPONDER trial) and</p>

		<p>in those presenting with ACT indications (OPTIMA trial or WSG ADAPT HR+/HER2- trial) —will allow HAS to update its analysis and report. HAS also recommends validating a risk prediction model in the French clinical context to optimise prescribing decision-making of ACT in case of complex uncertainty related to major clinicopathological discordance. (2019).</p> <p>https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/inahta_brief_genomic_signatures_2019-03-22_14-57-13_608.pdf</p>
G-BA	<p>Gemeinsamen Bundesausschusses</p> <p>Oktober 2020</p>	<p>Tijdens zijn vergadering van 15 oktober 2020 heeft het Federaal Paritair Comité beslist:</p> <p>de richtlijn methodiek contract geneeskundige zorg in de versie van 17 januari 2006 (BANz nr. 48 p. 1523), die werd aangekondigd door de aankondiging van 18 juni 2020 (BANz AT 21.07.2020 B1) is als volgt gewijzigd:</p> <p>I. In Bijlage I, nummer 30 "Biomarker-based testing in the primary" Borstkanker" is als volgt gewijzigd:</p> <p>1. In afdeling A luidt § 2 als volgt:</p> <p>Specificatie van de methode en erkende indicaties:</p> <p>(1) De resolutie omvat het gebruik van op biomarker gebaseerde tests bij patiënten met een primaire hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve, kliernegeve en niet-gemetastaseerde borstkanker met behulp van de Procedure van de Oncotype DX Breast Recurrence Score®, EndoPredict®, MammaPrint® of Prosigna®.</p> <p>(2) De volgende referentiewaarden voor het risico op herhaling zijn van toepassing:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oncotype DX Borstrecidief Score®: laag: ≤10, gemiddeld: ≥11, ≤25, hoog: >25; - EndoPredict®: laag / hoog: ≥ 5; - MammaPrint®: laag: > 0, hoog: < 0; - Prosigna®: laag / gemiddeld / hoog: ≥ 41, > 60. <p>Rekening houdend met de toewijzing aan een van deze risicoklassen evenals: patiëntspecifieke factoren wordt het medisch advies gegeven met betrekking tot de mogelijk afzien van adjuvante chemotherapie.'</p>
IQWiG	<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</p>	<p>https://www.iqwig.de/download/d14-01_biomarker_bei_brustkrebs_hintergrund.pdf?rev=186557</p> <p>https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_kurzfassung_rapid-report_v1-1.pdf?rev=117386</p> <p>https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7003/2020-10-15_MVV-RL_Biomarker-Tests_ZD.pdf</p>
KCE	<p>Federaal Kenniscentrum voor de</p>	<p>Het doel van onze studie was om na te gaan of toevoeging aan de conventionele risicobeoordelingsmethoden adjuvante chemotherapie kan</p>

	gezondheidszorg 2018	vermijden bij bepaalde patiënten bij wie het risico op uitsaaiingen moeilijk in te schatten is, zonder daarbij hun overlevingskansen te verminderen. Helaas is het nog te vroeg om een uitspraak te kunnen doen. Er bestaat nog te veel onzekerheid over zijn klinische bruikbaarheid, en er zijn onvoldoende gedetailleerde gegevens over de manier waarop de Belgische oncologen beslissen om adjuvante chemotherapie al dan niet toe te dienen.
Richtlijnen		
ASCO	American Society of Clinical Oncology, 2022	<p>Newly Diagnosed ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Oncotype DX (21-gene recurrence score, 21-gene RS).</p> <p>Recommendation 1.1. If a patient has node-negative breast cancer, the clinician may use the Oncotype DX test to guide decisions for adjuvant endocrine and chemotherapy (Type: evidence-based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</p> <p>Recommendation 1.2. In the group of patients in Recommendation 1.1 with Oncotype DX recurrence score ≥ 26, the clinician should offer chemoendocrine therapy (Type: evidence-based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</p> <p>Recommendation 1.3. In the group of patients in Recommendation 1.1 who are 50 years of age or younger with Oncotype DX recurrence score 16 to 25, the clinician may offer chemoendocrine therapy (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).</p> <p>Recommendation 1.4. If a patient is postmenopausal and has node-positive breast cancer with 1-3 positive nodes, the clinician may use the Oncotype DX test to guide decisions for adjuvant endocrine and chemotherapy (Type: evidence-based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</p> <p>Recommendation 1.5. In the group of patients in Recommendation 1.4, the clinician should offer chemoendocrine therapy for those whose Oncotype DX recurrence score is ≥ 26 (Type: evidence-based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</p> <p>Recommendation 1.6. If a patient is premenopausal and has node-positive breast cancer with 1-3 positive nodes, the Oncotype DX test should not be offered to guide decisions for adjuvant systemic chemotherapy (Type: evidence-based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate).</p> <p>Recommendation 1.7. If a patient has node-positive breast cancer with 4 positive nodes, the evidence on the clinical utility of routine Oncotype DX test to guide decisions for adjuvant endocrine and chemotherapy is insufficient to recommend its use (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).</p> <p>Qualifying statement: The genomic assay is prognostic and may be used for shared patient-physician treatment decision making.</p>

		<p>MammaPrint (70-gene signature).</p> <p>Recommendation 1.8. If a patient is older than 50 and has high clinical risk breast cancer that is node-negative or node-positive with 1-3 positive nodes, the clinician may use the MammaPrint test to guide decisions for adjuvant endocrine and chemotherapy (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).</p> <p>Recommendation 1.9. If a patient is 50 years of age or younger and has high clinical risk, node-negative or node-positive with 1-3 positive nodes breast cancer, the clinician should not use the MammaPrint test to guide decisions for adjuvant endocrine and chemotherapy (Type: evidence-based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</p> <p>Recommendation 1.10. If a patient has low clinical risk, regardless of age, the evidence on clinical utility of routine MammaPrint test is insufficient to recommend its use (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).</p> <p>Recommendation 1.11. If a patient has node-positive breast cancer with 4 positive nodes, the evidence on the clinical utility of routine MammaPrint test to guide decisions for adjuvant endocrine and chemotherapy is insufficient to recommend its use (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: strong).</p> <p>Qualifying statement: The genomic assay is prognostic and may be used for shared patient-physician treatment decision making.</p>
ESMO	European Society for Medical Oncology, 2019	<p>Gene expression profiles, such as MammaPrint (Agendia, Amsterdam, The Netherlands), Oncotype DX Recurrence Score (Genomic Health, Redwood City, CA), Prosigna (PAM 50; NanoString Technologies, Seattle, WA), Endopredict (Myriad Genetics Salt Lake City, UT) and Breast Cancer Index (Biotheranostics, Inc., San Diego, CA), may be used to gain additional prognostic and/or predictive information to complement pathology assessment and to predict the benefit of adjuvant ChT. All tests except MammaPrint were designed for patients with ER-positive early breast cancer only. The clinical utility of MammaPrint and Oncotype DX has been or is still being prospectively evaluated in large randomised clinical trials such as MINDACT for MammaPrint, West German Study Group (WSG) PLAN B trial, TAILORx and RxPONDER (SWOG 1007) for Oncotype DX.</p> <p>A level of evidence (LoE) and grade of recommendation (GoR) of [I, A] have been achieved through the prospective MINDACT trial for the prognostic value and clinical utility (for ChT decision making) of MammaPrint (for clinical high risk, low genomic score) and for</p>

		<p>Oncotype DX through the TailorX and Plan B trials. A score of [I, B] according to biomarker LoE guidelines has been achieved from retrospective analyses of data from prospective trials regarding the prognostic value of Prosigna and Endopredict, in ER-positive breast cancers.</p> <p>In addition, the prognostic value of MammaPrint has been validated in the RASTER trial, a prospective but nonrandomised, clinical trial [42]. The OPTIMA Prelim Trial has recently shown that the use of molecular tests has an 86% probability of being cost-effective [43], along with several other published studies. Furthermore, both MammaPrint and Oncotype DX are able to identify patients with an ultra-low risk of death from breast cancer at 10 or 20 years [44, 45].</p>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network, 2023	<p>In deze richtlijn worden positieve aanbevelingen gedaan voor de Oncotype DX® en MammaPrint® voor 21-gene (Oncotype Dx) (for pN0); level I evidence 21-gene (Oncotype Dx) for pN1 (1–3 positive nodes) postmenopauzaal, level I evidence 70-gene (MammaPrint) for pN0 and pN1 (1–3 positive nodes), level I evidence 50-gene (Prosigna) for pN0 and pN1 (1–3 positive nodes) level 2A evidence 12-gene (EndoPredict) for pN0 and pN1 (1–3 positive nodes), level 2A evidence Breast Cancer Index (BCI), level 2A evidence.</p> <p>*level of evidence I betekent: gebaseerd op hoge kwaliteit van bewijs, 2A, gebaseerd op lager kwaliteit van bewijs De NCCN geeft in deze richtlijn aan dat er wel een voorkeur is voor de Oncotype DX®.</p>

Lopende studies:

De search leverde 30 studies op waarvan 11 lopend. Geen van de onderzoeken onderzoekt het klinisch nut van MammaPrint versus Oncotype DX bij de vrouwen met vroeg stadium borstkanker met CH/GL, HR+/HER2-, N0, >50 jaar. Daarnaast zijn er geen lopende studies waar Oncotype DX of MammaPrint voor de groep vrouwen met vroeg stadium borstkanker met CH/GL, HR+/HER2-, N0/N1, >50 jaar wordt vergeleken met Adjuvant! Online. Er lopen twee onderzoeken die kijken naar de impact van toepassing van genexpressietest op de behandelkeuze. Er zijn dus geen studies die voldoen aan het gewenste onderzoeksdesign die antwoord zullen geven op de pakketvraag in dit standpunt.

Bijlage 4 – Uitgesloten studies

Studie:	Reden voor exclusie
1. Abel, M. K., et al. (2022). "The 21-Gene Recurrence Score in Clinically High-Risk Lobular and Ductal Breast Cancer: A National Cancer Database Study." <i>Ann Surg Oncol</i> 29(12): 7739-7747.	Andere vraagstelling
2. Ahmed, S., et al. (2020). "The prognostic and predictive role of 21-gene recurrence scores in hormone receptor-positive early-stage breast cancer." <i>J Surg Oncol</i> 122(2): 144-154.	Review
3. Al-Naqqash, M. A. (2020). "The 21-gene oncotype DX offers more accurate treatment decisions in early breast cancer." <i>Gastric Breast Cancer</i> 15(1): 1-7.	Andere vraagstelling (decision impact)
4. Albain, K. S., et al. (2021). "Race, Ethnicity, and Clinical Outcomes in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Node-Negative Breast Cancer in the Randomized TAILORx Trial." <i>J Natl Cancer Inst</i> 113(4): 390-399.	Andere vraagstelling (andere populatie)
5. Alexandre M, Maran-Gonzalez A, Viala M, et al. Decision of Adjuvant Systemic Treatment in HR+ HER2- Early Invasive Breast Cancer: Which Biomarkers Could Help? <i>Cancer Manag Res</i> ; 2019, 11: 10353-10373.	Review
6. AlSaleh, K., et al. (2021). "Response to Induction Neoadjuvant Hormonal Therapy Using Upfront 21-Gene Breast Recurrence Score Assay-Results From the SAFIA Phase III Trial." <i>JCO Glob Oncol</i> 7: 811-819.	Andere vraagstelling
7. Amlicke, M. J., et al. (2022). "Prevalence of Pathologic N2/N3 Disease in Postmenopausal Women with Clinical N0 ER+/HER2- Breast Cancer." <i>Ann Surg Oncol</i> 29(12): 7662-7669.	Andere vraagstelling
8. Andre, F., et al. (2022). "Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update." <i>J Clin Oncol</i> 34.	Guideline update
9. Arboleda, B., et al. (2022). "Ovarian Function Suppression: A Deeper Consideration of the Role in Early Breast Cancer and its Potential Impact on Patient Outcomes: A Consensus Statement from an International Expert Panel." <i>Oncologist</i> 27(9): 722-731.	Consensus statement
10. Audeh, W., et al. (2019). "Prospective Validation of a Genomic Assay in Breast Cancer: The 70-gene MammaPrint Assay and the MINDACT Trial." <i>Acta Med Acad</i> 48(1): 18-34.	Review
11. Azais, H., et al. (2019). "For which patients could we consider de-escalation in the management of ductal carcinomas in situ?" <i>Gynecol Obstet Fertil Senologie</i> 47(12): 872-879.	Andere vraagstelling (andere populatie)
12. Barni, S., et al. (2022). "Is the oncotype DX test useful in elderly breast cancer patients: a subgroup analysis of real-life Italian PONDx study." <i>Breast Cancer Res Treat</i> 191(2): 477-480.	Andere vraagstelling (andere populatie)
13. Battisti, N. M. L., et al. (2022). "Chemotherapy and gene expression profiling in older early luminal breast cancer patients: An International Society of Geriatric Oncology systematic review." <i>Eur J Cancer</i> 172: 158-170.	Systematische review over een andere populatie
14. Beato Tortajada, I., et al. (2021). "Nomogram for the personalisation of radiotherapy treatments in breast cancer patients." <i>Breast</i> 60: 255-262.	Andere vraagstelling
15. Bello, D. M., et al. (2018). "Lymph Node Status in Breast Cancer Does Not Predict Tumor Biology." <i>Ann Surg Oncol</i> 25(10): 2884-2889.	Andere vraagstelling
16. Berdunov, V., et al. (2022). "Cost-Effectiveness Analysis of the Oncotype DX Breast Recurrence Score®	Andere vraagstelling (kosteneffectiviteitsstudie)

Test in Node-Negative Early Breast Cancer." Clin Outcomes Res 14: 619-633.	
17. Bhargava, R., et al. (2019). "Breast Cancers with Magee Equation Score of Less Than 18, or 18-25 and Mitosis Score of 1, Do Not Require Oncotype DX Testing." Am J Clin Pathol 151(3): 316-323.	Andere vraagstelling
18. Bhargava, R. and D. J. Dabbs (2022). "The Story of the Magee Equations: The Ultimate in Applied Immunohistochemistry." Appl Immunohistochem Mol Morphol.	Andere vraagstelling
19. Bhargava, R., et al. (2021). "Magee Equations™ and response to neoadjuvant chemotherapy in ER+/HER2-negative breast cancer: a multi-institutional study." Mod Pathol 34(1): 77-84.	Andere vraagstelling
20. Bi Z, Chen JJ, Liu PC, et al. Candidates of Genomic Tests in HR+/HER2- Breast Cancer Patients With 1-2 Positive Sentinel Lymph Node Without Axillary Lymph Node Dissection: Analysis From Multicentric Cohorts. Front Oncol; 2021, 11: 722325.	Retrospectief
21. Bilani, N., et al. (2022). "Does the 21-gene recurrence score have clinical utility in HR+/HER2+ breast cancer?" Breast 66: 49-53.	Andere populatie
22. Blok EJ, Bastiaannet E, van den Hout WB, et al. Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. Cancer Treat Rev; 2018, 62: 74-90.	Andere vraagstelling (kosteneffectiviteitsstudie)
23. Boland, M. R., et al. (2021). "Value of a 21-gene expression assay on core biopsy to predict neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer: systematic review and meta-analysis." Br J Surg 108(1): 24-31.	Systematische review over andere populatie
24. Braun, M., et al. (2022). "Validation of the 21-Gene Recurrence Score Assay in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer and 0 to 3 Positive Lymph Nodes: Risk Pattern and Outcomes on a Community Level." Breast Care 17(3): 288-295.	Andere vraagstelling (andere populatie)
25. Caruana, E., et al. (2019). "Patient-centered simulations to assess the usefulness of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy administration in early-stage breast cancer." Breast Cancer Res Treat 174(2): 537-542.	Andere vraagstelling
26. Chandler, Y., et al. (2020). "Simulation of Chemotherapy Effects in Older Breast Cancer Patients with High Recurrence Scores." J Natl Cancer Inst 112(6): 574-581.	Andere vraagstelling (andere populatie)
27. Chen, K., et al. (2022). "The Clinical Research and Latest Application of Genomic Assays in Early-Stage Breast Cancer." Technol Cancer Res Treat 21.	Review
28. Chevli, N., et al. (2022). "Role of 21-Gene Recurrence Score in Predicting Prognostic Benefit of Radiation Therapy After Breast-Conserving Surgery for T1N0 Breast Cancer." Pract Radiat Oncol.	Geen MammaPrint of Oncotype DX
29. Chien, A. J., et al. (2020). "MK-2206 and Standard Neoadjuvant Chemotherapy Improves Response in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and/or Hormone Receptor-Negative Breast Cancers in the I-SPY 2 Trial." J Clin Oncol 38(10): 1059-1069.	Andere populatie
30. Christgen, M., et al. (2020). "Differential impact of prognostic parameters in hormone receptor-positive lobular breast cancer." Cancer 126(22): 4847-4858.	Andere vraagstelling
31. Chung, C., et al. (2022). "Prognostic and predictive biomarkers with therapeutic targets in breast cancer: A 2022 update on current developments, evidence, and recommendations." J Oncol Pharm Pract.	Review
32. Cognetti F, Biganzoli L, De Placido S, et al. Multigene tests for breast cancer: the physician's perspective Oncotarget; 2021, 12(9): 936-947	Review

33. Cognetti, F., et al. (2021). "PONDx: real-life utilization and decision impact of the 21-gene assay on clinical practice in Italy." <i>NPJ Breast Cancer</i> 7(1).	Andere vraagstelling (decision impact)
34. Crozier, J. A., et al. (2022). "High concordance of 70-gene recurrence risk signature and 80-gene molecular subtyping signature between core needle biopsy and surgical resection specimens in early-stage breast cancer." <i>J Surg Oncol</i> 125(4): 596-602.	Andere vraagstelling (concordantie studie)
35. Curtit, E., et al. (2019). "Results of PONDx, a prospective multicenter study of the Oncotype DX® breast cancer assay: Real-life utilization and decision impact in French clinical practice." <i>Breast</i> 44: 39-45.	Andere vraagstelling (decision impact)
36. Dabbs, D. J., et al. (2018). "Pathologist's health-care value in the triage of Oncotype DX® testing: a value-based pathology study of tumour biology with outcomes." <i>Histopathology</i> 73(4): 692-700.	Andere vraagstelling
37. Davey, M. G., et al. (2022). "Value of the 21-gene expression assay in predicting locoregional recurrence rates in estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis." <i>Breast Cancer Res Treat</i> 193(3): 535-544.	Systematische review en netwerkanalyse bij andere populatie
38. Davey, M. G., et al. (2021). "Clinical utility of the 21-gene assay in predicting response to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis." <i>Breast</i> 58: 113-120.	Systematische review en netwerkanalyse bij andere populatie
39. De Caluwé, A., et al. (2021). "Neo-CheckRay: radiation therapy and adenosine pathway blockade to increase benefit of immuno-chemotherapy in early stage luminal B breast cancer, a randomized phase II trial." <i>BMC Cancer</i> 21(1).	Geen MammaPrint of Oncotype DX
40. de Lima, M. A. G., et al. (2020). "Cost analysis of using Magee scores as a surrogate of Oncotype DX for adjuvant treatment decisions in women with early breast cancer." <i>J Eval Clin Pract</i> 26(3): 889-892.	Andere vraagstelling (kostenstudie)
41. del Prado, P. M., et al. (2018). "Clinical and economic impact of the 21-gene recurrence score assay in adjuvant therapy decision making in patients with early-stage breast cancer: Pooled analysis in 4 basque country university hospitals." <i>Clin Outcomes Res</i> 10: 189-199.	Andere vraagstelling (economische studie)
42. Delaloge, S., et al. (2020). "Standard anthracycline based versus docetaxel-capecitabine in early high clinical and/or genomic risk breast cancer in the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT phase III trial." <i>J Clin Oncol</i> 38(11): 1186-1197.	Andere vraagstelling
43. Dieci, M. V., et al. (2018). "First Prospective Multicenter Italian Study on the Impact of the 21-Gene Recurrence Score in Adjuvant Clinical Decisions for Patients with ER Positive/HER2 Negative Breast Cancer." <i>Oncologist</i> 23(3): 297-305.	Andere vraagstelling (decision impact)
44. Dieci, M. V., et al. (2019). "Impact of 21-Gene Breast Cancer Assay on Treatment Decision for Patients with T1-T3, N0-N1, Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Breast Cancer: Final Results of the Prospective Multicenter ROXANE Study." <i>Oncologist</i> 24(11): 1424-1431.	Andere vraagstelling (decision impact)
45. Dixon, J. M., et al. (2019). "Accurate Estrogen Receptor Quantification in Patients with Negative and Low-Positive Estrogen-Receptor-Expressing Breast Tumors: Sub-Analyses of Data from Two Clinical Studies." <i>Adv Ther</i> 36(4): 828-841.	Andere vraagstelling
46. Donner-Banzhoff, N. (2019). "Between precision medicine and symbolic mastery: What doctors want." <i>Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh.wes.</i> 144-145: 73-77.	Narrative review
47. Du, L., et al. (2021). "Predicted sensitivity to endocrine therapy for stage II-III hormone receptor-positive and HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer	Andere vraagstelling (andere populatie)

before chemo-endocrine therapy." <i>Ann Oncol</i> 32(5): 642-651.	
48. Dubsy, P., et al. (2021). "A clinical validation study of MammaPrint in hormone receptor-positive breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 (ABCSG-8) biomarker cohort." <i>ESMO Open</i> 6(1).	Andere vraagstelling (validatiestudie)
49. Fallowfield, L. J., et al. (2022). "IMPARTER, Phase 1 of an intervention to improve patients' understanding of gene expression profiling tests in breast cancer." <i>Breast Cancer Res Treat</i> 192(2): 265-271.	Andere vraagstelling
50. Fan, M., et al. (2022). "Radiogenomic Signatures of Oncotype DX Recurrence Score Enable Prediction of Survival in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Multicohort Study." <i>Radiology</i> 302(3): 516-524.	Andere vraagstelling
51. Gage, M. M., et al. (2018). "Combined pathologic-genomic algorithm for early-stage breast cancer improves cost-effective use of the 21-gene recurrence score assay." <i>Ann Oncol</i> 29(5): 1280-1285.	Andere vraagstelling (kosteneffectiviteitsstudie)
52. Garufi, G., et al. (2022). "Tailoring neoadjuvant treatment of HR-positive/HER2-negative breast cancers: Which role for gene expression assays?" <i>Cancer Treat Rev</i> 110.	Review
53. Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. <i>Ont Health Technol Assess Ser</i> ; 2020, 20(10): 1-234.	Andere vraagstelling (kosteneffectiviteitsstudie)
54. Geyer, C. E., et al. (2018). "21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer." <i>NPJ Breast Cancer</i> 4(1).	Andere vraagstelling (andere populatie)
55. Giridhar KV, and Liu Marcel Canoy. Use of Multigene Prognostic Indices to Guide Clinical Decision-Making Regarding Adjuvant Systemic Therapy <i>Curr Breast Cancer Rep</i> ; 2018, 10(4): 251-261	Review
56. Göker, E., et al. (2022). "Treatment response and 5-year distant metastasis-free survival outcome in breast cancer patients after the use of MammaPrint and Blueprint to guide preoperative systemic treatment decisions." <i>Eur J Cancer</i> 167: 92-102.	Andere vraagstelling
57. Gomez, H. L., et al. (2021). "Practice-changing use of the 21-Gene test for the management of patients with early-stage breast cancer in Latin America." <i>JCO Glob Oncol</i> 7(7): 1364-1373.	Andere vraagstelling
58. Grizzi, G., et al. (2020). "Strategies for increasing the effectiveness of aromatase inhibitors in locally advanced breast cancer: An evidence-based review on current options." <i>Cancer Manage Res</i> 12: 675-686.	Narrative review
59. Grote, I., et al. (2022). "ERBB2 mutation is associated with sustained tumor cell proliferation after short-term preoperative endocrine therapy in early lobular breast cancer." <i>Mod Pathol</i> .	Andere vraagstelling
60. Hannouf, M. B., et al. (2020). "Cost-effectiveness analysis of multigene expression profiling assays to guide adjuvant therapy decisions in women with invasive early-stage breast cancer." <i>Pharmacogenomics J</i> 20(1): 27-46.	Andere vraagstelling (kosteneffectiviteitsstudie)
61. Harbeck N. Risk-adapted adjuvant therapy of luminal early breast cancer in 2020. <i>Curr Opin Obstet Gynecol</i> ; 2021, 33(1): 53-58.	Review
62. Harnan, S., et al. (2019). "Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: A systematic review and economic analysis." <i>Health Technol Assess</i> 23(30): 1-327.	Systematische review en economische analyse, andere populatie
63. Hassan, S., et al. (2022). "Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay on Treatment Decisions and Cost in Patients with Node-Positive Breast Cancer: A Multicenter Study in Quebec." <i>Oncologist</i> 27(10): 822-	Andere vraagstelling (decision impact)

831.	
64. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. <i>J Clin Oncol</i> ; 2019, 37(22): 1965-1977	Andere vraagstelling
65. Huang, Y. C., et al. (2022). "Real-world utilization of the 21-gene assay in taiwanese female patients with early-stage breast cancer: Experience from a single institute." <i>J Cancer Res Pract</i> 9(3): 87-96.	Andere vraagstelling
66. Iwamoto, T., et al. (2020). "Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer." <i>Chin Clin Oncol</i> 9(3): 27.	Narrative review
67. Iwata, H., et al. (2019). "Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study." <i>Breast Cancer Res Treat</i> 173(1): 123-133.	Andere vraagstelling
68. Jacob, L., et al. (2020). "Controlling technical variation amongst 6693 patient microarrays of the randomized MINDACT trial." <i>Commun Biol</i> 3(1): 397.	Andere vraagstelling
69. Jayasekera, J., et al. (2018). "Effects of radiotherapy in early-stage, low-recurrence risk, hormone-sensitive breast cancer." <i>J Natl Cancer Inst</i> 110(12).	Andere vraagstelling
70. Jayasekera, J., et al. (2019). "Simulation modeling to extend clinical trials of adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in early breast cancer." <i>JNCI Cancer Spectr</i> 3(4).	Andere vraagstelling (simulation modeling)
71. Jayasekera, J., et al. (2021). "Development and Validation of a Simulation Model-Based Clinical Decision Tool: Identifying Patients Where 21-Gene Recurrence Score Testing May Change Decisions." <i>J Clin Oncol</i> 39(26): 2893-2902.	Andere vraagstelling (simulation modeling)
72. Jayasekera, J., et al. (2020). "Question prompt list to support patient-provider communication in the use of the 21-gene recurrence test: feasibility, acceptability, and outcomes." <i>JCO Oncol Pract</i> 16(10): E1085-E1097.	Andere vraagstelling
73. Johansson, A., et al. (2022). "Twenty-Year Benefit From Adjuvant Goserelin and Tamoxifen in Premenopausal Patients With Breast Cancer in a Controlled Randomized Clinical Trial." <i>J Clin Oncol</i> : JCO2102844.	Andere vraagstelling
74. Johansson A, Yiu-Lin Yu N, Iftimi A, et al. Clinical and Molecular Characteristics of ER-Positive Ultralow Risk Breast Cancer Tumors Identified by the 70-Gene Signature <i>Int J Cancer</i> ; 2022.	Andere vraagstelling (associatiestudie)
75. Kalinsky, K., et al. (2021). "21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer." <i>New Engl J Med</i> 385(25): 2336-2347.	
76. Khan, M. A., et al. (2018). "The Warwick Experience of the Oncotype DX® Breast Recurrence Score® Assay as a Predictor of Chemotherapy Administration." <i>Breast Care</i> 13(5): 369-372.	Andere vraagstelling (decision impact)
77. Koca, E., et al. (2021). "ANETT: PhAse II trial of Neoadjuvant TAK-228 plus Tamoxifen in patients with hormone receptor-positive breast cancer." <i>Breast Cancer Res Treat</i> 188(2): 433-439.	Andere vraagstelling
78. Kolberg-Liedtke, C., et al. (2020). "Association of TILs with clinical parameters, Recurrence Score® results, and prognosis in patients with early HER2-negative breast cancer (BC) - A translational analysis of the prospective WSG PlanB trial." <i>Breast Cancer Res</i> 22(1).	Andere vraagstelling (associatiestudie)
79. Krug, D., et al. (2020). "Commercially Available Gene Expression Assays as Predictive Tools for Adjuvant	Narrative review

Radiotherapy? A Critical Review." Breast Care 15(2): 118-126.	
80. Kunst, N. R., et al. (2019). "A Value of Information Analysis of Research on the 21-Gene Assay for Breast Cancer Management." Value Health 22(10): 1102-1110.	Andere vraagstelling
81. Lagios, M. D. (2020). "Duct carcinoma in situ: A personal perspective." Breast J 26(6): 1132-1137.	Andere vraagstelling en persoonlijk perspectief
82. Larson, K. E., et al. (2018). "Oncotype testing in patients undergoing intraoperative radiation for breast cancer." Mol Clin Oncol 9(5): 535-538.	Andere vraagstelling (andere populatie)
83. Laws, A., et al. (2021). "Utility of the 21-gene recurrence score in node-positive breast cancer." ONCOLOGY 35(2): 77-84.	Narrative review
84. Layman, R. M., et al. (2022). "Clinical outcomes and Oncotype DX Breast Recurrence Score® in early-stage BRCA-associated hormone receptor-positive breast cancer." Cancer Med 11(6): 1474-1483.	Andere vraagstelling (andere populatie)
85. Lee, H. B., et al. (2020). "Development and Validation of a Next-Generation Sequencing-Based Multigene Assay to Predict the Prognosis of Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer." Clin Cancer Res 26(24): 6513-6522.	Andere vraagstelling (validatiestudie)
86. Lee, Y. J., et al. (2021). "A nomogram for predicting probability of low risk of MammaPrint results in women with clinically high-risk breast cancer." Sci Rep 11(1): 23509.	Andere vraagstelling
87. Leonard, C. E., et al. (2021). "Association of the 12-Gene Breast DCIS Score® Assay With Local Recurrence in Patients With Ductal Carcinoma In Situ Treated on Accelerated Partial Breast Radiotherapy Protocols." Front Oncol 11.	Andere vraagstelling
88. LeVasseur, N., et al. (2022). "Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay on the Treatment of Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative, Breast Cancer Patients With 1-3 Positive Nodes: A Prospective Clinical Utility Study." Clin Breast Cancer 22(1): e74-e79.	Andere vraagstelling (decision impact)
89. Li, C. I., et al. (2021). "Cancer cell intrinsic and immunologic phenotypes determine clinical outcomes in basal-like breast cancer." Clin Cancer Res 27(11): 3079-3094.	Andere vraagstelling
90. Li, Y., et al. (2018). "Simulation modeling of cancer clinical trials: Application to omitting radiotherapy in low-risk breast cancer." J Natl Cancer Inst 110(12).	Andere vraagstelling
91. Lopes Cardozo JMN, Byng D, Drukker CA, et al. Outcome without any adjuvant systemic treatment in stage I ER+/HER2- breast cancer patients included in the MINDACT trial. Ann Oncol; 2022, 33(3): 310-320.	retrospectief
92. Lopes Cardozo JMN, Drukker CA, Rutgers EJT, et al. Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial. J Clin Oncol; 2022: Jco2102019.	Andere vraagstelling
93. Lux MP, Minartz C, Müller-Huesmann H et al. Budget impact of the Oncotype DX® test compared to other gene expression tests in patients with early breast cancer in Germany. Cancer Treat Res Commun; 2022, 31: 100519.	Andere vraagstelling*
94. Lynch, S. M., et al. (2021). "Prognostic value of the 6-gene OncoMasTR test in hormone receptor-positive HER2-negative early-stage breast cancer: Comparative analysis with standard clinicopathological factors." Eur J Cancer 152: 78-89.	Andere vraagstelling
95. Mamounas, E. P., et al. (2018). "21-Gene Recurrence Score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: results from NSABP B-28/NRG Oncology." Breast Cancer Res Treat 168(1): 69-77.	Andere vraagstelling

96. Mao, N., et al. (2021). "Mammography-based radiomics for predicting the risk of breast cancer recurrence: A multicenter study." <i>Br J Radiol</i> 94(1127).	Andere vraagstelling
97. Marazzi, F., et al. (2020). "Oncotype DX Predictive Nomogram for Recurrence Score Output: The Novel System ADAPTED01 Based on Quantitative Immunohistochemistry Analysis." <i>Clin Breast Cancer</i> 20(5): e600-e611.	Andere vraagstelling
98. Markopoulos C, Hyams DM, Gomez HL, et al. Multigene assays in early breast cancer: Insights from recent phase 3 studies. <i>Eur J Surg Oncol</i> ; 2020, 46(4 Pt A): 656-666.	Review
99. Marumoto, A. D., et al. (2021). "Comparison of multiple oncotype DX® from the same patient." <i>Breast J</i> 27(11): 828-831.	Andere vraagstelling
100. Masucci, L., et al. (2019). "Cost-utility analysis of 21-gene assay for node-positive early breast cancer." <i>Curr. oncol.</i> 26(5): 307-318.	Andere vraagstelling (kosteneffectiviteitsstudie)*
101. Matikas A, Foukakis T, Swain S, et al. Avoiding over- and undertreatment in patients with resected node-positive breast cancer with the use of gene expression signatures: are we there yet? <i>Ann Oncol</i> ; 2019, 30(7): 1044-1050,	Review
102. Mattar, A., et al. (2021). "Substantial reduction in adjuvant chemotherapy with the use of the 21-gene test to manage early breast cancer in a public hospital in Brazil." <i>JCO Glob Oncol</i> 7: 1003-1011.	Andere vraagstelling (decision impact)
103. McCart Reed, A. E., et al. (2019). "Recent advances in breast cancer research impacting clinical diagnostic practice." <i>J Pathol</i> 247(5): 552-562.	Narrative review
104. McCartney, A., et al. (2019). "Estimating the magnitude of clinical benefit from (neo)adjuvant chemotherapy in patients with ER-positive/HER2-negative breast cancer." <i>Breast</i> 48: S81-S84.	Narrative review
105. Morales Murillo, S., et al. (2021). "Selection of neoadjuvant treatment based on the 21-GENE test results in luminal breast cancer." <i>Breast</i> 56: 35-41.	Andere vraagstelling
106. Murphy, C., et al. (2019). "Tailored NEOadjuvant epirubicin, cyclophosphamide and Nanoparticle Albumin-Bound paclitaxel for breast cancer: The phase II NEONAB trial—Clinical outcomes and molecular determinants of response." <i>PLoS ONE</i> 14(2).	Andere vraagstelling
107. Myburgh, E. J., et al. (2021). "The cost impact of unselective vs selective MammaPrint testing in early-stage breast cancer in Southern Africa." <i>Breast</i> 59: 87-93.	Andere vraagstelling (kostenstudie)
108. Najjar, S. and K. H. Allison (2022). "Updates on breast biomarkers." <i>Virchows Arch</i> 480(1): 163-176.	Narrative review
109. Nofech-Mozes, S., et al. (2019). "Molecular Evaluation of Breast Ductal Carcinoma in Situ with Oncotype DX DCIS." <i>Am J Pathol</i> 189(5): 975-980.	Narrative review
110. Oesterreich, S., et al. (2022). "Clinicopathological Features and Outcomes Comparing Patients With Invasive Ductal and Lobular Breast Cancer." <i>J Natl Cancer Inst.</i>	Andere vraagstelling (andere populatie)
111. O'Neill, S. C., et al. (2021). "Characterizing patient-oncologist communication in genomic tumor testing: The 21-gene recurrence score as an exemplar." <i>Patient Educ Couns</i> 104(2): 250-256.	Andere vraagstelling
112. Opdam, M., et al. (2022). "Limiting systemic endocrine overtreatment in postmenopausal breast cancer patients with an ultralow classification of the 70-gene signature." <i>Breast Cancer Res Treat</i> 194(2): 265-278.	Andere vraagstelling (validatiestudie)
113. Orucevic, A., et al. (2019). "Nomogram update based on TAILORx clinical trial results - Oncotype DX breast cancer recurrence score can be predicted using	Andere vraagstelling

clinicopathologic data." Breast 46: 116-125.	
114. Ovcaricek, T., et al. (2019). "Multigene expression signatures in early hormone receptor positive HER 2 negative breast cancer." Radiol Oncol 53(3): 285-292.	Narrative review
115. Özmen, V., et al. (2019). "Cost effectiveness of gene expression profiling in patients with early-stage breast cancer in a middleincome country, Turkey: Results of a prospective multicenter study." J Breast Health 15(3): 183-190.	Andere vraagstelling (kosteneffectiviteitsstudie)
116. Park, K. U., et al. (2018). "Utilization of the 21-Gene Recurrence Score in a Diverse Breast Cancer Patient Population: Development of a Clinicopathologic Model to Predict High-Risk Scores and Response to Neoadjuvant Chemotherapy." Ann Surg Oncol 25(7): 1921-1927.	Andere vraagstelling
117. Pece, S., et al. (2022). "Comparison of StemPrintER with Oncotype DX Recurrence Score for predicting risk of breast cancer distant recurrence after endocrine therapy." Eur J Cancer 164: 52-61.	Andere vraagstelling
118. Penault-Llorca, F., et al. (2018). "The 21-gene Recurrence Score® assay predicts distant recurrence in lymph node-positive, hormone receptor-positive, breast cancer patients treated with adjuvant sequential epirubicin- and docetaxel-based or epirubicin-based chemotherapy (PACS-01 trial)." BMC Cancer 18(1).	Andere vraagstelling
119. Pérez Ramírez S, Del Monte-Millán M, López-Tarruella S, et al. Prospective, multicenter study on the economic and clinical impact of gene-expression assays in early-stage breast cancer from a single region: the PREGECAM registry experience. Clin Transl Oncol; 2020, 22(5): 717-724.	Andere vraagstelling (kosteneffectiviteitsstudie)
120. Piccart, M., et al. (2021). "70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age." Lancet Oncol 22(4): 476-488.	
121. Poorvu, P. D., et al. (2020). "Prognostic impact of the 21-gene recurrence score assay among young women with node-negative and node-positive ER-Positive/HER2-negative breast cancer." J Clin Oncol 38(7): 725-733.	Andere vraagstelling (andere populatie)
122. Pruneri, G. and C. A. Tondini (2021). "The use of genomic tests in patients with breast cancer in Lombardy: a successful healthcare model." Tumori 107(2): 166-170.	Narrative review
123. Puppe J, Seifert T, Eichler C, et al. Genomic Signatures in Luminal Breast Cancer Breast Care (Basel); 2020, 15(4): 355-365.	Review
124. Pusztai, L., et al. (2021). "Durvalumab with olaparib and paclitaxel for high-risk HER2-negative stage II/III breast cancer: Results from the adaptively randomized I-SPY2 trial." Cancer Cell 39(7): 989-998.e985.	Andere vraagstelling (andere populatie)
125. Rakovitch, E., et al. (2021). "DUCHESS: an evaluation of the ductal carcinoma in situ score for decisions on radiotherapy in patients with low/intermediate-risk DCIS." Breast Cancer Res Treat 188(1): 133-139.	Andere vraagstelling
126. Rath, M. G., et al. (2018). "Oncotype DX® in breast cancer patients: clinical experience, outcome and follow-up—a case-control study." Arch Gynecol Obstet 297(2): 443-447.	Andere vraagstelling (decision-impact)
127. Retèl VP, Byng D, Linn SC, et al. Cost - effectiveness analysis of the 70-gene signature compared with clinical assessment in breast cancer based on a randomised controlled trial. Eur J Cancer; 2020, 137: 193-203.	Andere vraagstelling (kosteneffectiviteitsstudie)*

128. Robertson, S. J., et al. (2019). "Does integration of Magee equations into routine clinical practice affect whether oncologists order the Oncotype DX test? A prospective randomized trial." <i>J Eval Clin Pract</i> 25(2): 196-204.	Andere vraagstelling
129. Rohan, T. E., et al. (2021). "Molecular markers of risk of subsequent invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: Protocol for a population-based cohort study." <i>BMJ Open</i> 11(10).	Protocolstudie en andere vraagstelling
130. Rothschild, H. T., et al. (2022). "Obesity and menopausal status impact the features and molecular phenotype of invasive lobular breast cancer." <i>Breast Cancer Res Treat</i> 191(2): 451-458.	Andere vraagstelling
131. Rutgers EJT, van 't Veer L, Poncet C, et al. Updated results of the MINDACT trial: 70-gene signature to guide de-escalation of chemotherapy in early breast cancer <i>Eur J Cancer</i> ; 2020, 138: S14-S15.	Conference abstract*
132. Saad Abdalla Al-Zawi, A., et al. (2022). "The Oncotype DX Recurrence Score's Impact on the Management of Oestrogen-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Low-Burden Axillary Status Breast Cancer (REHAB Study): Results of a Single Centre." <i>Cureus</i> 14(7): e27341.	Andere vraagstelling (decision impact)
133. Schwartzberg, B. S., et al. (2018). "Application of 21-gene recurrence score results and ASTRO suitability criteria in breast cancer patients treated with intraoperative radiation therapy (IORT)." <i>Am J Surg</i> 216(4): 689-693.	Andere populatie
134. Sella, T., et al. (2021). "Response to neoadjuvant chemotherapy and the 21-gene Breast Recurrence Score test in young women with estrogen receptor-positive early breast cancer." <i>Breast Cancer Res Treat</i> 186(1): 157-165.	Andere populatie
135. Sengupta, A. K., et al. (2020). "Comparison of breast cancer prognostic tests CanAssist Breast and Oncotype DX." <i>Cancer Med</i> 9(21): 7810-7818.	Andere vraagstelling (concordantie studie)
136. Sestak, I., et al. (2018). "Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer a secondary analysis of a randomized clinical trial." <i>JAMA Oncol</i> 4(4): 545-553.	Andere vraagstelling
137. Shaaban, A. M. and E. C. Shaw (2022). "Bench to bedside: research influencing clinical practice in breast cancer." <i>Diagn Histopathology</i> .	Narrative review
138. Shah, A. N. and W. J. Gradishar (2018). "Adjuvant Anthracyclines in Breast Cancer: What Is Their Role?" <i>Oncologist</i> 23(10): 1153-1161.	Andere vraagstelling
139. Singh, P., et al. (2020). "Correlation of circulating or disseminated tumor cells with the Oncotype DX Recurrence Score." <i>Breast Cancer Res Treat</i> 184(3): 683-687.	Andere vraagstelling
140. Siow, Z. R., et al. (2018). "Spotlight on the utility of the oncotype DX® breast cancer assay." <i>Int J Womens Health</i> 10: 89-100.	Narrative review
141. Siviengphanom, S., et al. (2022). "Mammography-based Radiomics in Breast Cancer: A Scoping Review of Current Knowledge and Future Needs." <i>Acad Radiol</i> 29(8): 1228-1247.	Narrative review
142. Slembrouck L, Darrigues L, Laurent C, et al. Decentralization of Next-Generation RNA Sequencing-Based MammaPrint® and Blueprint® Kit at University Hospitals Leuven and Curie Institute Paris <i>Transl Oncol</i> ; 2019, 12(12): 1557-1565.	Andere vraagstelling Concordantie studie
143. Soliman, H., et al. (2020). "MammaPrint guides treatment decisions in breast Cancer: Results of the IMPACT trial." <i>BMC Cancer</i> 20(1).	Andere vraagstelling (decision impact)
144. Soliman, H., et al. (2020). "Evaluation of the 12- Gene Molecular Score and the 21- Gene Recurrence	Andere vraagstelling (andere populatie)

Score as Predictors of Response to Neo-adjuvant Chemotherapy in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer." <i>Ann Surg Oncol</i> 27(3): 765-771.	
145. Sparano, J. A., et al. (2020). "Clinical Outcomes in Early Breast Cancer with a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial." <i>JAMA Oncol</i> 6(3): 367-374.	Andere vraagstelling (andere populatie)
146. Sparano, J. A., et al. (2018). "Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer." <i>New Engl J Med</i> 379(2): 111-121.	Andere vraagstelling (andere populatie)
147. Sparano, J. A., et al. (2019). "Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer." <i>New Engl J Med</i> 380(25): 2395-2405.	Andere vraagstelling (andere populatie)
148. Stemmer, S. M., et al. (2019). "Ten-year clinical outcomes in NO ER+ breast cancer patients with Recurrence Score-guided therapy." <i>NPJ Breast Cancer</i> 5(1).	Andere vraagstelling (andere populatie)
149. Steyerberg, E. W., et al. (2021). "Personalized Decision Making on Genomic Testing in Early Breast Cancer: Expanding the MINDACT Trial with Decision-Analytic Modeling." <i>Med Decis Making</i> 41(3): 354-365.	Andere vraagstelling (decision impact)
150. Suter MB, and Pagani O. Should age impact breast cancer management in young women? Fine tuning of treatment guidelines <i>Ther Adv Med Oncol</i> ; 2018, 10: 1758835918776923.	Review
151. Syed, Y. Y. (2020). "Oncotype DX Breast Recurrence Score®: A Review of its Use in Early-Stage Breast Cancer." <i>Mol Diagn Ther</i> 24(5): 621-632.	Narrative review
152. Tamez-Peña, J. G., et al. (2018). "Radiogenomics analysis identifies correlations of digital mammography with clinical molecular signatures in breast cancer." <i>PLoS ONE</i> 13(3).	Andere vraagstelling
153. Tevis, S. E., et al. (2019). "OncotypeDX Recurrence Score Does Not Predict Nodal Burden in Clinically Node Negative Breast Cancer Patients." <i>Ann Surg Oncol</i> 26(3): 815-820.	Andere vraagstelling (andere populatie)
154. Thibodeau, S. and I. A. Voutsadakis (2019). "Prediction of Oncotype Dx recurrence score using clinical parameters: A comparison of available tools and a simple predictor based on grade and progesterone receptor." <i>Hematol Oncol Stem Cell Ther</i> 12(2): 89-96.	Andere vraagstelling (andere populatie)
155. Thill, M., et al. (2020). "The REMAR (Rhein-Main-Registry)-Study: Prospective evaluation of oncotype DX® Assay in Addition to Ki-67 for adjuvant treatment decisions in early breast cancer." <i>Eur J Cancer</i> 138: S92-S93.	Andere vraagstelling (andere populatie)
156. Torres, S., et al. (2018). "Prospective Evaluation of the Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay on Adjuvant Treatment Decisions for Women with Node-Positive Breast Cancer in Ontario, Canada." <i>Oncologist</i> 23(7): 768-775.	Andere vraagstelling (decision impact)
157. Tsai M, Lo S, Audeh W, Qamar R, et al. Association of 70-Gene Signature Assay Findings With Physicians' Treatment Guidance for Patients With Early Breast Cancer Classified as Intermediate Risk by the 21-Gene Assay. <i>JAMA Oncol</i> ; 2018, 4(1): e173470.	Andere vraagstelling
158. Ueno, T. (2020). "Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant endocrine therapy for ER-positive/HER2-negative breast cancer." <i>Chin Clin Oncol</i> 9(3).	Narrative review
159. Ueno, T., et al. (2019). "Changes in Recurrence Score by neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer and their prognostic implication." <i>ESMO Open</i> 4(1).	Andere vraagstelling

160. van Steenhoven JEC, den Dekker BM, Kuijer A, et al. Patients' perceptions of 70-gene signature testing: commonly changing the initial inclination to undergo or forego chemotherapy and reducing decisional conflict Breast Cancer Res Treat; 2020, 182(1): 107-115	Andere vraagstelling (kosteneffectiviteitsstudie)
161. van Steenhoven JEC, Kuijer A, van Diest PJ, et al. Conventional Pathology Versus Gene Signatures for Assessing Luminal A and B Type Breast Cancers: Results of a Prospective Cohort Study. Genes (Basel); 2018, 9(5).	Geen klinische uitkomsten
162. Varga, Z., et al. (2019). "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 145(4): 882-893.	Narrative review
163. Viale G, de Snoo FA, Slaets L, et al. Immunohistochemical versus molecular (BluePrint and MammaPrint) subtyping of breast carcinoma. Outcome results from the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT trial. Breast Cancer Res Treat; 2018, 167(1): 123-131.	Andere vraagstelling
164. Vlieg, S. B., et al. (2022). "Ten-year follow-up of the observational RASTER study, prospective evaluation of the 70-gene signature in ER-positive, HER2-negative, node-negative, early breast cancer." Eur J Cancer 175: 169-179.	Andere vraagstelling (andere populatie)
165. Wang, C., et al. (2022). "Comparison of CTS5 risk model and 21-gene recurrence score assay in large-scale breast cancer population and combination of CTS5 and recurrence score to develop a novel nomogram for prognosis prediction." Breast 63: 61-70.	Andere vraagstelling
166. Wang, S. Y., et al. (2018). "Cost-Effectiveness analyses of the 21-Gene assay in breast cancer: Systematic review and critical appraisal." J Clin Oncol 36(16): 1619-1627.	Systematic review van andere vraagstelling
167. Weiser, R., et al. (2021). "De-escalation of Endocrine Therapy in Early Hormone Receptor-positive Breast Cancer: When Is Local Treatment Enough?" Ann Surg 274(4): 654-663.	Andere vraagstelling (andere populatie)
168. Whitworth, P., et al. (2022). "Age-Independent Preoperative Chemosensitivity and 5-Year Outcome Determined by Combined 70- and 80-Gene Signature in a Prospective Trial in Early-Stage Breast Cancer." Ann Surg Oncol 29(7): 4141-4152.	Andere vraagstelling
169. Whitworth, P. W., et al. (2022). "Genomic Classification of HER2-Positive Patients With 80-Gene and 70-Gene Signatures Identifies Diversity in Clinical Outcomes With HER2-Targeted Neoadjuvant Therapy." JCO Precis Oncol 6: e2200197.	Andere vraagstelling
170. Woodard, G. A., et al. (2018). "Qualitative radiogenomics: Association between oncotype DX test recurrence score and BI-RADS mammographic and breast MR imaging features." Radiology 286(1): 60-70.	Andere vraagstelling (associatiestudie)
171. Woodward, W. A., et al. (2020). "Association between 21-Gene Assay Recurrence Score and Locoregional Recurrence Rates in Patients with Node-Positive Breast Cancer." JAMA Oncol 6(4): 505-511.	Andere vraagstelling (associatiestudie)
172. Wu, J., et al. (2020). "Comparison of the Distribution Pattern of 21-Gene Recurrence Score between Mucinous Breast Cancer and Infiltrating Ductal Carcinoma in Chinese Population: A Retrospective Single-Center Study." Cancer Res. Treat. 52(3): 671-679.	Andere vraagstelling
173. Wuerstlein, R., et al. (2019). "Strong impact of MammaPrint and BluePrint on treatment decisions in luminal early breast cancer: results of the WSG-PRIME study." Breast Cancer Res Treat 175(2): 389-399.	Andere vraagstelling (decision impact)

174. Yadav, S., et al. (2020). "Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century." <i>Cancer</i> 126(1): 26-36.	Andere vraagstelling (andere populatie)
175. Yang, D. D., et al. (2020). "Association between the 21-gene recurrence score and isolated locoregional recurrence in stage I-II, hormone receptor-positive breast cancer." <i>Radiat Oncol</i> 15(1).	Andere vraagstelling (associatiestudie)
176. Yee, D., et al. (2020). "Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival with Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial." <i>JAMA Oncol</i> 6(9): 1355-1362.	Andere vraagstelling (associatiestudie)
177. Yoo, S. H., et al. (2020). "Development of a Nomogram to Predict the Recurrence Score of 21-Gene Prediction Assay in Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer." <i>Clin Breast Cancer</i> 20(2): 98-107.e101.	Andere vraagstelling
178. Yordanova, M. and S. Hassan (2022). "The Role of the 21-Gene Recurrence Score® Assay in Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Breast Cancer: The Canadian Experience." <i>Curr Oncol</i> 29(3): 2008-2020.	Narrative review
179. Zambelli, A., et al. (2020). "Prospective observational study on the impact of the 21-gene assay on treatment decisions and resources optimization in breast cancer patients in Lombardy: The BONDx study." <i>Breast</i> 52: 1-7.	Andere vraagstelling (decision impact)
180. Zeng, C. and J. Zhang (2022). "A narrative review of five multigenetic assays in breast cancer." <i>Transl Cancer Res</i> 11(4): 897-907.	Narrative review
181. Zhang, S., et al. (2022). "Oncotype DX Recurrence Score in premenopausal women." <i>Ther Adv Med Oncol</i> 14.	Narrative review
182. Zhang H, Katerji H, Turner BM, et al. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. <i>Mod Pathol</i> ; 2022:	Andere vraagstelling
183. Zhang, Y., et al. (2020). "Ki-67 index, progesterone receptor expression, histologic grade and tumor size in predicting breast cancer recurrence risk: A consecutive cohort study." <i>Cancer Commun</i> 40(4): 181-193.	Andere vraagstelling
184. Zhao, Y., et al. (2020). "Gene signature-based prediction of triple-negative breast cancer patient response to Neoadjuvant chemotherapy." <i>Cancer Med</i> 9(17): 6281-6295.	Andere vraagstelling
185. (2021). "Long-Term MINDACT Results Affirm Excellent Prognosis for Clinically and Genetically Low-Risk Early Breast Cancer." <i>Oncologist</i> 26 Suppl 2(Suppl 2): S13-s14.	Conference abstract

* Full-tekst review

Bijlage 5 – Kenmerken geïncludeerde studies

Gerandomiseerde vergelijkende studies

Referentie, land, studie design, studie periode	Inclusie patiënten, interventie en controle	Eindpunten, metingen en Follow-up	Aantal patiënten, patiëntkenmerken,	Cruciale uitkomsten
<p>1.Piccart et al. (2021)^[12] Frankrijk, België, Nederland, Spanje, Duitsland, Italië, Verenigd Koninkrijk, Zwitserland, Slovenië.</p> <p>Multicenter gerandomiseerde vergelijkende studie. Periode inclusie: 2007-2011. Follow-up periode tot 2020.</p>	<p>Inclusie patiënten: Leeftijd 18-70 jaar, M0 invasieve borstkanker (klinisch stadium T1, T2 of T3) met 0 positieve lymfklieren. Gedurende de looptijd van de studie is de inclusie verruimd met patiënten met 1-3 positieve lymfklieren.</p> <p>Interventie: MammaPrint®.</p> <p>Controle: Adjuvant Online!</p> <p>Behandelpad: Op basis van Adjuvant Online! werd bij geïncludeerde patiënten het klinisch risico (hoog/laag) bepaald. Met de MammaPrint® werd het genetisch risico bepaald (hoog/laag). Patiënten met een discordante uitslag werden gerandomiseerd voor adjuvante chemotherapie.</p>	<p>Primaire eindpunten: Afstandsmetastasevrije overleving (DMFS), gedefinieerd als tijd tussen start van de studie en ontwikkeling eerste afstansmetastase of overlijden.</p> <p>Secundaire eindpunten: -overleving; -ziektevrije overleving (DFS); -afstansmetastasevrije interval (DMFI).</p> <p>Follow-up in jaar: mediaan 8,7 jaar.</p>	<p><i>Niet gepubliceerde resultaten, aangeleverd door fabrikant op verzoek van Zorginstituut Nederland.</i></p> <p><i>Klinisch Hoog, Genetisch laag, ER+/HER2-, N0, 50+ (PP)</i></p> <p>Aantal patiënten: 380, waarvan 163 patiënten in de chemotherapie arm en 217 patiënten in de niet-chemotherapie arm (PP-populatie).</p> <p>Leeftijd: 51-60 jaar: 45,5%; 61-70 jaar: 52,9% r, > 70 jaar: 1,6%</p> <p>Tumorgrootte: 25,8% 1-2cm; 57,1% 2-3cm; 10,5% 3-4cm; 3,7% 4-5cm; 2,9% groter dan 5cm.</p> <p>Tumor stadium: T1: 1,8%; T2: 58,2%; T3: 39,7%.</p>	<p><i>Niet gepubliceerde resultaten, aangeleverd door fabrikant. Hazard ratio's en betrouwbaarheidsintervallen van enkele cruciale uitkomsten ontbreken.</i></p> <p><i>Klinisch Hoog, Genetisch laag, ER+/HER2-, N0, 50+ (PP)</i></p> <p>Overleving na 8,7 jaar (chemotherapie vs. geen chemotherapie): 95,5% (95% BI 90,7 tot 97,8) vs. 95,4% (95% BI 91,3 tot 97,6). Het absolute overlevingsverschil is 0,1% (95% BI -4,36 tot 4,50%).</p> <p>DMFS na 8,7 jaar (chemotherapie vs. geen chemotherapie): 91,5% vs. 89,5%.</p> <p>DFS na 8,7 jaar (chemotherapie vs. geen chemotherapie): 87,6% vs. 83,4%.</p>

			<p><i>Klinisch Hoog, Genetisch laag, ER+/HER2-, N1, 50+ (PP)</i></p> <p>Aantal patiënten: 350, waarvan 167 patiënten chemotherapie ondergingen en 193 patiënten geen chemotherapie ondergingen (PP-populatie).</p> <p>Leeftijd: 51-60 jaar: 53,6%; 61-70 jaar: 45,0%; >70 jaar: 1,4%.</p> <p>Tumorgrootte: 6,0% > 1cm; 53,6% 1-2cm; 26,7% 2-3cm; 8,1% 3-4cm; 2,5% 4-5cm; 4,2% groter dan 5cm.</p> <p>Tumor stadium: T1: 10,3%; T2: 72,5%; T3: 16,1%.</p>	<p>DMFI na 8,7 jaar (chemotherapie vs. geen chemotherapie): 93,3% vs. 91,9%.</p> <p><i>Klinisch Hoog, Genetisch laag, HR+/HER2-, N1, 50+ (PP)</i></p> <p>Overleving na 8,7 jaar (chemotherapie vs. geen chemotherapie): 94,8% (95% BI 89,8 tot 97,4%) vs. 95,4% (95% BI 91,0 tot 97,7). Het absolute overlevingsverschil is 0,6% (95% BI -5,36 tot 4,10)</p> <p>DMFS na 8,7 jaar (chemotherapie vs. geen chemotherapie): 92,1% vs. 90,1%.</p> <p>DFS na 8,7 jaar (chemotherapie vs. geen chemotherapie): 86,9% vs. 81,9%.</p> <p>DMFI na 8,7 jaar (chemotherapie vs. geen chemotherapie): 93,4% vs. 91,3%.</p>
Referentie, land, studie design, studie periode	Inclusie patiënten, interventie en controle	Eindpunten, metingen en Follow-up	Aantal patiënten, patiëntkenmerken,	Cruciale uitkomsten
2. Kalinsky et al. (2021) ^[15] Verenigde Staten, Canada,	Inclusie patiënten: Leeftijd 18+ jaar, HR+/HER2-, N1 zonder	Primaire eindpunten: Invasive disease-free survival (IDFS)	<i>Resultaten zijn (deels) niet gepubliceerd en aangeleverd door fabrikant</i>	<i>Resultaten zijn (deels) niet gepubliceerd en aangeleverd door fabrikant</i>

<p>Spanje, Frankrijk, Zuid-Korea, Colombia, Ierland, Mexico, Saudi-Arabië</p> <p>Multicenter gerandomiseerde vergelijkende studie. Periode inclusie: 2011-2017.</p>	<p>afstandsmetasase, en waarbij chemotherapie tot de behandelopties behoort.</p> <p>Interventie: Geen chemotherapie op basis van lage RS-score Oncotype DX®.</p> <p>Controle: Wel chemotherapie ondanks lage RS-score Oncotype DX®</p> <p>Behandelpad: Met de Oncotype DX® werd het genetisch risico bepaald (hoog/laag). Patiënten met een laag genetisch risico werden gerandomiseerd voor adjuvante chemotherapie.</p>	<p>Secundaire eindpunten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Distant relapse-free survival (DRFS) - Overleving <p>Follow-up in jaar: mediaan 5,3 jaar.</p>	<p><i>Genetisch laag, ER+/HER2-, N1, postmenopauzaal (ITT)</i></p> <p>Aantal patiënten: 3353 patiënten, waarvan 1677 patiënten in de chemotherapie arm en 1676 patiënten in de niet-chemotherapie arm.</p> <p>Leeftijd: <40 jaar: 0,2%; 40-49: 1,9%; 50-59: 34,8%; 60-69: 45,8%; >70 17,3%.</p> <p>Tumor stadium: T1: 59,2%; T2: 36,4%; T3: 4,4.</p>	<p><i>Genetisch laag, ER+/HER2-, N1, postmenopauzaal (ITT)</i></p> <p>IDFS na 5,3 jaar (chemotherapie vs. geen chemotherapie): 91,3% vs. 91,9%. Absoluut verschil van 0,6% (95%BI -1,3% tot 2,0%)</p> <p>IDFS na 5,3 jaar uitgedrukt in HR (klinisch hoog): 1,04 (95%BI 0,83 tot 1,30)</p> <p>DRFS na 5,3 jaar (chemotherapie vs. geen chemotherapie): 94,4% vs. 94,4%. Absoluut verschil van 0,1% (95%BI - 0,8% tot (1,7%).</p> <p>DRFS na 5,3 jaar in HR 1,05 (95%BI 0,81 tot 1,37).</p>
---	--	--	---	--

Bijlage 6 – Reacties van partijen op het conceptstandpunt



Zorginstituut Nederland
t.a.v. Dr. I.B. de Groot, adviseur
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen

Baar, 16 maart 2023

Betreft: Reactie Exact Sciences op conceptstandpunt genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker.

Geachte mevrouw de Groot en collegae,

Hartelijk dank voor het toezenden van het conceptstandpunt 'genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker'. Exact Sciences maakt graag gebruik van de gelegenheid om hierop te reageren.

Naar onze mening is het conceptstandpunt helder geschreven en zeer volledig. Wij zijn verheugd over de conclusie dat Oncotype DX voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor vrouwen met een klinisch hoog risico op basis van de standaard risicoschatting (AOI/Predict), die aan de volgende voorwaarden voldoen:

- ouder dan 50 jaar én;
- ER+/HER2-/N1 én;
- graad 1 tumor met een tumorgrootte tussen de 2,0 en 5 cm (1 okselkliermetastase) óf;
- graad 2 tumor met een tumorgrootte tussen de 0 en 5 cm (1 okselkliermetastase).

Op grond van de resultaten van de RxPONDER studie hebben wij uitbreiding van de vergoeding van Oncotype DX aangevraagd voor postmenopauzale vrouwen (ouder dan 50 jaar) met vroeg stadium ER+, HER2- borstkanker met 1-3 okselkliermetastasen (N1) en een klinisch hoog risico. Volgens het conceptrapport komen vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen vooralsnog echter niet voor vergoeding van Oncotype DX in aanmerking. In het eerste onderdeel van deze reactie vragen wij graag uw aandacht voor een aantal belangrijke aspecten rond deze subgroep van vrouwen en verzoeken het Zorginstituut om de conceptconclusie dat vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen vooralsnog niet in aanmerking komen voor vergoeding van Oncotype DX op basis van deze informatie te heroverwegen.

Ten tweede gaan wij in het kader van de raming van de budgetimpact in op de verdeling van vrouwen met invasieve borstkanker in stadium I, II en III en berekenen op basis van de ons inziens correcte percentages een iets hoger aantal vrouwen dat in aanmerking komt voor Oncotype DX. Dit resulteert in iets hogere kosten voor Oncotype DX (€ 3,9 miljoen t.o.v. € 3,4 miljoen in het conceptstandpunt) in combinatie met grotere besparingen op adjuvante chemotherapie (€ 10,6 miljoen t.o.v. € 9,3 miljoen in het conceptstandpunt). Uiteindelijk leidt vergoeding van Oncotype DX voor de totale N1 populatie in deze berekening tot een potentiële besparing van € 6,7 miljoen (t.o.v. een besparing van € 5,9 miljoen in het conceptstandpunt).

Exact Sciences International GmbH, Lindenstrasse 2, 6340, Baar Schweiz.
Handelsregister: Eingesetzt im Handelsregister des Kantons Zug | CHE-114.732.311
Geschäftsführer: Dirk Zimmermann, Kevin Conroy, David Coward, Jeffrey Elliott, Kyle Stacey, Jonathan Truelove
ExactSciences.com | oncotypeIQ.com

Page 1 / 8

Verder hebben wij nog enkele minieme tekstuele opmerkingen die wij toelichten in de volgorde waarop ze zich voordoen in het conceptstandpunt.

Vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen

Op pagina 45 van het conceptstandpunt staat de volgende rationale voor de conclusie dat vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen op dit moment niet voor vergoeding van Oncotype DX in aanmerking komen:

“In de huidige richtlijn wordt bij vrouwen met bepaalde prognostische factoren terughoudend geadviseerd bij de beslissing om een genexpressietest te gebruiken. Er staat: “Men dient zich te realiseren dat het merendeel van de patiënten in de MINDACT studie 0 of 1 kliermetastase had (respectievelijk 79,0% en 14,1%), en dat slechts 4,5% en 2,3% 2 respectievelijk 3 kliermetastasen hadden”. De richtlijnwerkgroep is van mening dat de validiteit daarom nog onvoldoende is aangetoond om een genexpressietest aan te bevelen bij vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen. In de richtlijn zijn de resultaten van de TailorX (Oncotype DX® publicatie voor N0-groep) en de RxPonder-studie (Oncotype DX® publicatie voor N1) niet verwerkt. Bij de huidige beoordeling van de Oncotype DX® zien we weliswaar een groter percentage vrouwen met 2 of 3 kliermetastasen is geïncludeerd, respectievelijk circa 25% en 9%, maar zijn we van mening dat deze getalsmatige onderbouwing voor de subgroep van vrouwen met 2 of 3 kliermetastasen onvoldoende robuust is om af te wijken van de richtlijn. Naast dat het aantal vrouwen in de studie met 2 of 3 kliermetastasen beperkt is, kennen deze vrouwen een slechtere prognose. De resultaten van deze interim-analyse achten we daarom te weinig robuust om te kunnen concluderen dat het klinisch nut voldoende aannemelijk is voor deze vrouwen en volgen hiermee de richtlijn. Oncotype DX® komt om die reden niet voor vergoeding in aanmerking voor vrouwen met 2 of 3 kliermetastasen. Te zijner tijd zal bekeken moeten worden de 10-jaars data tot een andere conclusie leiden.”

Het Zorginstituut merkt terecht op dat de resultaten van de Oncotype DX studies (TAILORx studie bij N0 patiënten gepubliceerd door Sparano *et al.* 2018 en RxPONDER studie bij N1 patiënten gepubliceerd door Kalinsky *et al.* 2021) niet in de Nederlandse richtlijn zijn opgenomen en dat de conclusie in de richtlijn uitsluitend gebaseerd is op de resultaten van de MINDACT studie met MammaPrint. Ook geeft het Zorginstituut duidelijk aan dat in de RxPONDER studie met Oncotype DX een veel groter percentage vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen is geïncludeerd (respectievelijk 25,1% en 9,3% van de postmenopauzale vrouwen met vroeg stadium N1 borstkanker) dan in de MINDACT studie met MammaPrint (volgens de Nederlandse richtlijn 4,5% en 2,3%). Toch is het Zorginstituut van mening dat de getalsmatige onderbouwing voor de subgroep van vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen in de RxPONDER studie onvoldoende robuust is om voor Oncotype DX af te wijken van de Nederlandse richtlijn.

Ons inziens zijn er meerdere objectieve redenen om de onderbouwing voor de subgroep van postmenopauzale vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen in de RxPONDER studie wel als voldoende robuust te beoordelen en zou daarmee ook niet worden afgeweken van de Nederlandse richtlijn. Wij lichten dit hieronder toe.

1. De RxPONDER studie bevat 1.150 postmenopauzale N1 patiënten met 2 of 3 okselkliermetastasen; dit is ruim 34% van de populatie.

Ruim 34% van de postmenopauzale N1 populatie in de RxPONDER studie had 2 of 3 okselkliermetastasen (aantal okselkliermetastasen gerapporteerd voor 3.341 patiënten waarvan 25,1% met 2 okselkliermetastasen en 9,3% met 3 okselkliermetastasen). Het betreft bij baseline 1.150 patiënten (839 patiënten met 2 okselkliermetastasen en 311 met 3 okselkliermetastasen; tabel S6 Kalinsky *et al.* 2021). Dit is een zeer aanzienlijke groep patiënten. Ter vergelijking: de totale N1 populatie van vrouwen ouder dan 50 jaar met klinisch hoog risico en genetisch laag risico (CHGL) in de MINDACT studie bestond uit 430 patiënten (het is niet gerapporteerd hoeveel patiënten uit deze subgroep 1, 2 of 3 okselkliermetastasen hadden).

2. Subgroep analyses van de RxPONDER studie geven geen enkele aanwijzing dat de resultaten voor de subgroep met 2 of 3 okselkliermetastasen slechter zijn dan voor de totale postmenopauzale N1 populatie.

Naar onze mening leveren de subgroep analyses voor het primaire eindpunt IDFS bij postmenopauzale vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen in de RxPONDER studie (ITT-analyse) waardevolle inzichten op en wij verzoeken het Zorginstituut om deze subgroep analyses in ogenschouw te nemen.

In de publicatie van Kalinsky *et al.* 2021 (figuur 3A en figuur S6B) wordt voor deze subgroep na 5 jaar een IDFS van 88,8% in de CET-groep (behandeling gebaseerd op AO!/Predict) en 91,3% in de ET-groep (behandeling gebaseerd op Oncotype DX) gerapporteerd met een HR van 1,22 (95% BI: 0,87 tot 1,71), $p=0,26$ (tabel 1 en figuur 1 hieronder). Dit betekent dat het risico op sterfte kleiner is wanneer de behandelkeuze wordt gebaseerd op Oncotype DX (ET-groep).

Zoals blijkt uit het overzicht in tabel 1 is de HR voor de subgroep van postmenopauzale vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen gunstiger dan de HR voor de totale postmenopauzale N1 populatie en ligt het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de verschillscore voor de subgroep met 2 of 3 okselkliermetastasen binnen de non-inferioriteitsgrens van 0,7. Het absolute verschil tussen de CET-groep (behandeling gebaseerd op AO!/Predict) en de ET-groep (behandeling gebaseerd op Oncotype DX) bedraagt 2,5% (95% BI: -0,97 tot 6,0) in het voordeel van vrouwen waarbij de behandelkeuze is gebaseerd op Oncotype DX (berekend door de afdeling biostatistiek van Exact Sciences). De grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de verschillscore (0,97%) valt binnen de non-inferioriteitsgrens van 3% voor 'behandeling gebaseerd op AO!/Predict beter'.

Helaas beschikt Exact Sciences niet over PP-analyses of over analyses van het secundaire eindpunt DRFS voor deze subgroep van patiënten.

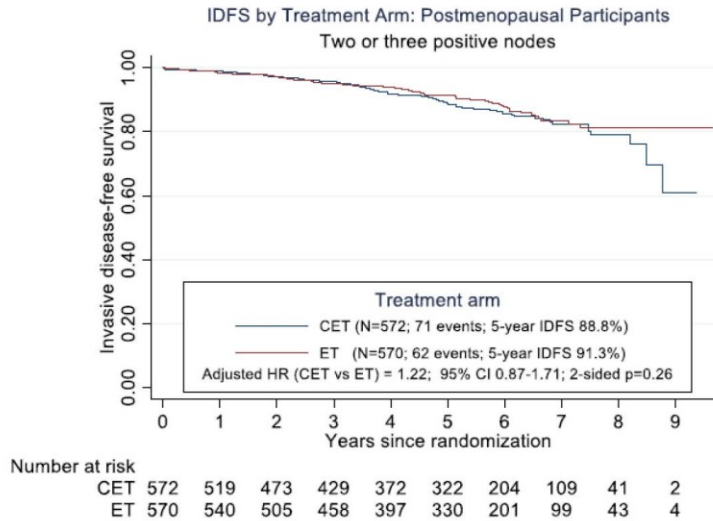


Tabel 1: Resultaten van de RxPONDER studie voor totale groep postmenopauzale vrouwen met RS 0-25 en voor de subgroep met 2 of 3 okselkliermetastasen: ITT-analyse primair eindpunt IDFS.

	HR voor IDFS, CET vs. ET* (non-inferioriteitsmarge = 0,7 - 1,43)	Geschat absoluut verschil in 5-jaars IDFS, CET vs. ET (non-inferioriteitsmarge = 3%)
Postmenopauzale vrouwen, ITT-analyse IDFS		
CET: n= 1.658 ET: n= 1.671	1,02 (95% BI: 0,82 tot 1,26) <i>Klinisch hoog risico:</i> 1,04 (95% BI: 0,83 tot 1,30)	91,3% vs. 91,9% Verschil 0,6% in het voordeel van de ET-groep (95% BI: -1,3 tot 2,0)
Postmenopauzale vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen, ITT-analyse IDFS		
CET: n= 572 ET: n= 570	1,22 (95% BI: 0,87 tot 1,71)	88,8% vs. 91,3% Verschil 2,5% in het voordeel van de ET-groep (95% BI: -0,97 tot 6,0)

CET-groep: behandeling gebaseerd op AOI/Predict; ET-groep: behandeling gebaseerd op Oncotype DX.
*HR < 1 geeft aan dat CET beter is en HR > 1 dat ET beter is. Berekend door de afdeling biostatistiek van Exact Sciences.

Figuur 1: IDFS voor postmenopauzale vrouwen met een RS van 0-25 en 2 of 3 okselkliermetastasen (ITT-analyse) in de RxPONDER studie.



3. Op basis van de resultaten van de RxPONDER studie wordt Oncotype DX in alle recente toonaangevende internationale richtlijnen aanbevolen voor postmenopauzale vrouwen (ouder dan 50 jaar) met vroeg stadium ER+, HER2- borstkanker met 1-3 okselkliermetastasen (N1).

Graag merken wij in dit kader tevens op dat Oncotype DX in alle recente toonaangevende internationale richtlijnen (ASCO 2022, NCCN 2022, St. Gallen 2021) op basis van de gepubliceerde resultaten van de RxPONDER studie zonder terughoudendheid wordt aanbevolen voor postmenopauzale vrouwen (ouder dan 50 jaar) met vroeg stadium ER+, HER2- borstkanker met 1-3 okselkliermetastasen (N1) (zie paragraaf 2.4 van het ingediende dossier).

In de laatste versie van de Nederlandse richtlijn (hoofdstuk over genexpressietesten geaccordeerd in februari 2020) wordt zowel de TAILORx studie met Oncotype DX bij N0 patiënten als de RxPONDER studie met Oncotype DX bij N1 patiënten nog niet in ogenschouw genomen. In onze ogen zou er bij het toekennen van vergoeding van Oncotype DX voor vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen dus niet van de Nederlandse richtlijn worden afgeweken, maar is de beoordeling van de resultaten van Oncotype DX simpelweg nog niet toegevoegd aan de richtlijn.

Conclusie en verzoek betreffende vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen

Het Zorginstituut geeft aan dat de getalsmatige onderbouwing voor de subgroep van vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen in de RxPONDER studie onvoldoende robuust is om af te wijken van de Nederlandse richtlijn en dat naast het beperkte aantal ook een rol speelt dat deze vrouwen een slechtere prognose hebben. De resultaten van deze interim-analyse acht het Zorginstituut daarom te weinig robuust om te kunnen concluderen dat het klinisch nut van Oncotype DX in deze subgroep voldoende aannemelijk is.

Uit bovenstaande komt naar voren dat ruim 34% van de postmenopauzale N1 patiëntengroep in de RxPONDER studie 2 of 3 okselkliermetastasen had. Dit is een aanzienlijke populatie van ruim 1.100 patiënten. Subgroep analyses voor het primaire eindpunt DFS in de ITT-populatie geven geen enkele aanwijzing dat de resultaten voor deze subgroep slechter zijn dan voor de totale postmenopauzale N1 populatie. Zowel voor de hazard ratio als voor het absolute verschil ligt het 95% betrouwbaarheidsinterval ook voor de subgroep met 2 of 3 okselkliermetastasen ruim binnen de non-inferioriteitsgrens voor 'behandeling gebaseerd op AO1/Predict beter'.

Op basis van de resultaten van de RxPONDER studie wordt Oncotype DX in alle recente toonaangevende internationale richtlijnen zonder terughoudendheid aanbevolen voor postmenopauzale vrouwen (ouder dan 50 jaar) met vroeg stadium ER+, HER2- borstkanker met 1-3 okselkliermetastasen (N1). In dit specifieke geval is het ons inziens te verantwoorden om besluitvorming te baseren op de data van de RxPONDER studie ondersteund door internationale richtlijnen die op basis van de RxPONDER studie tot stand zijn gekomen. De Nederlandse richtlijn heeft de RxPONDER studie nog niet in ogenschouw genomen. Bij het toekennen van vergoeding van Oncotype DX voor vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen zou in onze ogen dus niet van de Nederlandse richtlijn worden afgeweken.

Wij verzoeken het Zorginstituut om de conceptconclusie dat vrouwen met 2 of 3 okselkliermetastasen vooralsnog niet in aanmerking komen voor Oncotype DX op basis hiervan te heroverwegen.

Raming van de budget impact

Bij de raming van de budgetimpact van Oncotype DX heeft het Zorginstituut met betrekking tot het percentage vrouwen met stadium I, II of III bij diagnose niet de getallen uit het meest recente NBCA jaarverslag (2020) gebruikt maar de informatie over 2021 op <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie> (41% stadium I, 34% stadium II en 8% stadium III). Deze percentages hebben echter betrekking op zowel invasief mammapcarcinoom als niet-invasief mammapcarcinoom (ductaal carcinoma in situ [DCIS]) waarbij DCIS 12% van het totaal uitmaakt). Wanneer hiervoor wordt gecorrigeerd en de 12% DCIS dus niet wordt meegeteld zou circa 46,6% van de vrouwen met invasief mammapcarcinoom stadium I hebben, circa 38,6% stadium II en circa 9,1% stadium III. Dit ligt dicht in de buurt van de percentages in het NBCA jaarverslag 2020 (respectievelijk 51,7%, 35,2% en 6,8%). In het door ons ingediende dossier zijn overigens per abuis de percentages uit het NBCA jaarverslag 2020 voor graad I, II en III tumoren vermeld in plaats van stadium I, II en III. Onze excuses hiervoor.

Wanneer we ervan uitgaan dat de helft van de vrouwen met stadium III, stadium IIIa heeft, kan op basis van de percentages in het NBCA jaarverslag 2020 worden berekend dat 90,3% van de vrouwen met invasief mammapcarcinoom stadium I, II of IIIa heeft (51,7% + 35,2% + (0,5 x 6,8%)). Op basis van de gecorrigeerde percentages uit de IKNL cijfers over 2021 betreft dit 89,8% (46,6% + 38,6% + (0,5 x 9,1%)). Het lijkt ons derhalve reëel om uit te gaan van een percentage van 90%, wat zou betekenen dat er 13.500 vrouwen zijn met invasief mammapcarcinoom stadium I, II of IIIa (90% van 15.000). Aangezien dit getal toch wel behoorlijk afwijkt van de 11.850 waarmee in het conceptstandpunt is verder gerekend, stellen wij voor om ook de vervolgberekening hierop aan te passen.

Wanneer we verder alle percentages uit het conceptstandpunt aanhouden ziet deze vervolgberekening er als volgt uit:

- Van de 13.500 vrouwen met invasief mammapcarcinoom stadium I, II of IIIa heeft volgens de NBCA 73,5% HR+ en HER2- invasief mammapcarcinoom, oftewel 9.923 vrouwen.
- Hiervan is 14,7% (1.459 vrouwen) klierpositief (N1).*
- Van deze 1.459 vrouwen is ongeveer 67,6% (986 vrouwen) tussen de 50 en 80 jaar oud en komt in theorie in aanmerking voor Oncotype DX waarvan 82,2% oftewel 810 vrouwen met een klinisch hoog risico.
- Uitgaande van deze 810 vrouwen kan worden verwacht dat ongeveer 671 vrouwen (namelijk 82,9%; RxPONDER studie) een RS 0-25 hebben en op basis van Oncotype DX veilig kunnen afzien van adjuvante chemotherapie.
- De kosten voor het afnemen van Oncotype DX bij deze 810 vrouwen bedragen € 3,9 miljoen (810 x het maximumtarief van € 4.832 dat de NZa voor 2023 heeft vastgesteld).
- Wanneer we aannemen dat ongeveer 671 vrouwen met RS 0-25 veilig kunnen afzien van adjuvante chemotherapie leidt dit tot een besparing van € 10,6 miljoen (671 x de kosten van adjuvante chemotherapie die geschat worden op € 15.809 per patiënt).

- Wanneer enkel wordt gekeken naar de directe kosten van Oncotype DX en naar de besparingen op adjuvante chemotherapie bij opvolgen van het testadvies door alle vrouwen, leidt vergoeding van Oncotype DX tot een potentiële besparing van 6,7 miljoen (€ 3,9 miljoen minus € 10,6 miljoen) per jaar.

** Wij merken op dat er in deze berekening wordt uitgegaan van vergoeding van Oncotype DX voor alle N1 patiënten, dus zowel voor patiënten met 1 okselkliermetastase als voor patiënten met 2 of 3 okselkliermetastasen. Voor zover ons bekend zijn er geen gegevens over het percentage N1 patiënten met 1, 2 of 3 okselkliermetastase(n) in het publieke domein beschikbaar.*

Overige opmerkingen

Graag attenderen wij het Zorginstituut verder nog op de volgende tekstuele zaken:

- Op pagina 19 wordt in de tweede alinea onder kopje ‘Overall survival’ in het kader van de PASKWIL-criteria voor OS alleen gesproken over Oncotype DX® terwijl in de eerste zin onder het kopje ‘Kwaliteit van leven’ uitsluitend wordt gesproken over MammaPrint®. Aangezien het hier om de algemene methodologie van de beoordeling gaat zou dit in beide gevallen MammaPrint®/Oncotype DX® moeten zijn.
- Bij de beschrijving van de kenmerken van de RxPONDER studie op pagina 32 staat dat in de CET-groep 1.658 patiënten postmenopauzaal waren en in de ET-groep 1.671. Volgens tabel 1 in Kalinsky *et al.* 2021 moet dit respectievelijk 1.677 en 1.676 zijn.
- De voetnoten g en h onder de GRADE tabel voor Oncotype DX (pagina 39 en 40) bevatten een wat ongelukkige formulering die strikt genomen ook niet correct is: “De populatie bestaat uit een groep vrouwen met een relatief ongunstige prognose”. In lijn met voetnoot c zou een duidelijker en correcte formulering zijn: “De populatie bevat een groep vrouwen met een relatief ongunstige prognose”.
- Op pagina 82 wordt ‘Kenmerken geïnccludeerde studies’ benoemd als bijlage 4. Dit moet bijlage 5 zijn.
- De referentielijst op pagina 96 bevat slechts 12 referenties en lijkt niet volledig te zijn (zo wordt de RxPONDER publicatie van Kalinsky *et al.* 2021 bijvoorbeeld niet genoemd). In dit kader vinden wij het ook verwarrend dat er tevens wordt gewerkt met genummerde voetnoten waarvan de nummers niet overeenkomen met de genummerde referentielijst op pagina 96.

Tot slot

Wij gaan ervan uit dat de tweede bespreking van het standpunt omtrent de uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden van genexpressietesten/Oncotype DX geagendeerd wordt voor de WAR commissie Care & Cure vergadering van 3 april as. en daarna spoedig zal worden gepubliceerd.

**EXACT
SCIENCES**
Exact Sciences International GmbH
Lindenstrasse 2
6340 Baar

Om de toegang van patiënten niet onnodig lang op te houden verzoeken wij het Zorginstituut in alle redelijkheid om de beoordeling van Oncotype DX zo nodig onafhankelijk van de beoordeling van MammaPrint te publiceren, in het geval zich onverhoopt een vertraging bij laatstgenoemde beoordeling zou voordoen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben en kijken uit naar uw reactie. Indien er nog vragen of onduidelijkheden zijn, kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groeten,



Exact Sciences International GmbH

Pieter Drost
Head of Market Access & Reimbursement, International



Exact Sciences International GmbH, Lindenstrasse 2, 6340, Baar Schweiz.
Handelsregister: Eingetragen im Handelsregister des Kantons Zug | CHE-114.732.311
Geschäftsführer: Dirk Zimmermann, Kevin Conroy, David Coward, Jeffrey Elliott, Kyle Stacey, Jonathan Truelove
ExactSciences.com | oncotypeIQ.com

Page 8 / 8



Amsterdam, 27 maart 2023

Onderwerp: Reactie op conceptstandpunt herbeoordeling MammaPrint

Geachte mevrouw de Groot, meneer Redeker, en mevrouw Link,

Bij deze treft u de reactie van Agendia op het conceptstandpunt van het Zorginstituut betreffende de herbeoordeling MammaPrint aan. Agendia stelt het zeer op prijs dat het Zorginstituut over is gegaan tot herbeoordeling van de MammaPrint en de mogelijkheid zag voor eventuele vergoeding voor MammaPrint door te focussen op een subgroep vanuit MINDACT, de ER+/HER2-, >50, LN0&LN1 groep. Wij hebben het conceptstandpunt bestudeerd en waarderen dat u ons de mogelijkheid heeft gegeven dit conceptstandpunt tijdens de consultatie periode met u te bespreken op dinsdag 21 maart, 2023. In het beoordelingsproces heeft ZIN bepaalde keuzes gemaakt die hebben geleid tot het huidige conceptstandpunt. Zoals wij ook in het mondeling overleg hebben besproken, lichten wij graag enkele aspecten van de MINDACT studie toe, die mogelijk kunnen leiden tot andere keuzes binnen het beoordelingsproces.

Middels deze brief en bijlage lichten wij graag aan de hand van additionele data toe waarom Agendia van mening is dat:

1. De beoordeling primair gericht zou moeten zijn op de volledige ER+/HER2-, >50, LN0&LN1 gecombineerde groep borstkanker patiënten;
2. De beoordeling ook de ITT-analyse (intention-to-treat analyse) mee zou moeten nemen in de primaire beoordeling.

Daarnaast hebben we nog enkele overige punten ter overweging voor uw beoordelingsproces. Wij zijn gaarne bereid zaken verder toe te lichten mochten er vragen zijn over de door ons aangeleverde inzichten die in de bijlage van deze brief zijn beschreven.

Met vriendelijke groet,

Laura van 't Veer
Chief Research Officer

Jelle Klinkhamer
Senior Reimbursement Advisor



Bijlage

1. ER+/HER2-, >50, LN0&LN1 als groep voor de primaire beoordeling

Het conceptstandpunt van het Zorginstituut beschrijft de beoordeling van klier-negatieve (N0) en klier-positieve (N1) patiënten apart en deze keuze is, hoe wij het begrepen hebben, voornamelijk gebaseerd op de NABON behandelingsrichtlijn, die klierstatus als stratum gebruikt in haar aanbevelingen.

Hoewel er begrip is voor het apart beschouwen van de klier-negatieve en klier-positieve patiënten ter beoordeling van de consistentie van de resultaten, is de argumentatie van het Zorginstituut om de primaire beoordeling op deze gestratificeerde groepen te baseren onzes inziens niet passend in het licht van de beschikbare data, de studieopzet van MINDACT, de gelijkwaardigheid in biologie van klier-negatieve en klier-positieve patiënten en de visie van de beroepsgroep.

Lymfeklier status is inderdaad één van de klinische parameters die invloed heeft op de klinische risicobepaling en weegt ook mee in klinische risico algoritmes. Ook bij de MINDACT trial is dit meegenomen door gebruik te maken van het modified Adjuvant Online algoritme (mAOL) welke in Tabel 1 is weergegeven. Op basis van verschillende tumor karakteristieken wordt een patiënt in de verzamelgroep C-low of C-high geplaatst. Binnen de chemotherapie versus geen chemotherapie randomisatie is het een methodologische keuze geweest om binnen MINDACT primair naar de gehele C-High/G-Low groep te kijken. Zoals ook beschreven in de persoonlijke brief van Dr. Emiel Rutgers (*Principal Investigator* van de MINDACT studie) is de MINDACT studieopzet voor de studie start uitgebreid getoetst bij vele clinici en bij leden van Europa Donna (Europese Borstkanker Coalitie). En daarop is de statistiek vastgesteld. De randomisatie binnen MINDACT is gedaan om selectie bias in de primaire onderzoek groep C-high/G-low zonder chemotherapie weg te nemen en op een verantwoorde manier de klinische prognose inschatting in te bouwen voor de gecombineerde LN0 en LN1 patiëntengroep.¹

Tabel 1: Klinisch risico algoritme – modified Adjuvant Online

ER status	HER2 status	Grade	Nodal status	Tumour Size	Clinical risk in MINDACT
ER positive	HER2 negative	well differentiated	N-	≤ 3 cm	C-Low
				3.1-5 cm	C-High
			1-3 positive nodes	≤ 2 cm	C-Low
				2.1-5 cm	C-High
		moderately differentiated	N-	≤ 2 cm	C-Low
				2.1-5 cm	C-High
			1-3 positive nodes	Any size	C-High
				≤ 1 cm	C-Low
		poorly differentiated or undifferentiated	N-	≤ 1 cm	C-Low
				1.1-5 cm	C-High
			1-3 positive nodes	Any size	C-High
				Any size	C-High

Er is een sub analyse van de MINDACT trial voor lymfeklier status uitgevoerd om te bepalen of er uitkomst verschillen waren tussen de LN0 en de LN1 groep. Uit deze analyse bleek dat er geen verschil in uitkomst was tussen de klier-negatieve en klier-positieve groepen. Voor de >50 populatie is dit voor de herbeoordeling ook nog een keer specifiek uitgevoerd, met dezelfde conclusie; geen verschil in de 8-jaar OS resultaten als er voor lymfeklieren wordt gestratificeerd (zie Tabel 2). Aangezien er geen overlevingsverschil is tussen LN0 en LN1, kan de verzamelgroep dus zonder bias worden geïnterpreteerd. Dit is ook wat er in beide *peer reviewed* artikelen van MINDACT in de *New England Journal of Medicine* en in *The Lancet Oncology* is geconcludeerd. Bij de beoordeling door het Zorginstituut zou de "HR+/HER2-, >50, LN0/LN1" groep dan ook een prominente plek moeten hebben.



Tabel 2: Overzicht overeenkomstige 8-jaar OS data

Subgroepen binnen >50	Groep	Uitkomstmaat	Therapie	8-jaar
MammaPrint ER+/HER2- LN0/LN1	ITT	OS	chemo	93.90%
	ITT	OS	geen chemo	95.60%
	PP	OS	chemo	95.10%
	PP	OS	geen chemo	95.40%
MammaPrint ER+/HER2- LN0	ITT	OS	chemo	93.20%
	ITT	OS	geen chemo	95.30%
	PP	OS	chemo	95.50%
	PP	OS	geen chemo	95.40%
MammaPrint ER+/HER2- LN1	ITT	OS	chemo	94.80%
	ITT	OS	geen chemo	95.90%
	PP	OS	chemo	94.80%
	PP	OS	geen chemo	95.40%

In 2018 heeft NABON de MammaPrint voor LN0 en LN1 opgenomen in haar richtlijn op basis van de MINDACT studieopzet en resultaten. Hierbij werd rekening gehouden met de primaire analyse van de MINDACT studie, waarbij subgroep analyses als ondersteunend bewijs diende als bevestiging van overeenkomstige resultaten.

Het onderscheid wat de Nederlandse NABON richtlijn maakt op grond van lymfklier-status is gedaan met het oog op de indicatiestelling van chemotherapie en komt overeen met het gericht inzetten van MammaPrint door Nederlandse artsen voor patiënten met een chemotherapie indicatie op basis van klinische risico factoren, wat mede wordt bepaald door lymfeklier status. Zoals zojuist benoemd en beschreven in de persoonlijke brief van Dr. Emiel Rutgers, heeft MINDACT de selectie van de klinische prognose inschatting meegenomen. Het bepalen van klinisch risico in MINDACT komt sterk overeen met het klinische risico algoritme dat is omschreven in de NABON richtlijn. De invloed van lymfeklier status op een klinisch risico algoritme mag daarom geen reden zijn om de resultaten van de LN0/LN1 combinatie groep niet als uitgangspunt in de primaire beoordeling te nemen. Lymfeklier status is eenmaal een parameter die mede het klinisch risico bepaalt.

De MammaPrint resultaten onderschrijven ook als een van de karakteristieken dat de biologie en de voorspellende waarde op ziekte beloop bij LN0 en LN1 vergelijkbaar zijn. Dit is ook verder in detail bevestigd door resultaten uit de prospectieve observationele FLEX studie, die *Differential Expressed Genes* (DEGs) hebben vergeleken tussen lymfeklier-negatieve en lymfeklier-positieve tumoren. Deze analyse liet zien dat in de MammaPrint laag risico groep geen DEGs werden geobserveerd tussen LN0 en LN1 tumoren, wat duidt op vergelijkbare biologie.² De resultaten vanuit MINDACT en FLEX geven vertrouwen dat de C-high/G-low LN0/LN1 combinatiegroep zonder bias worden geïnterpreteerd.

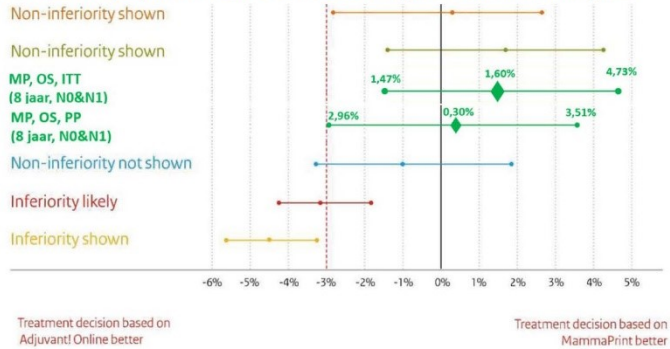
Bij een primaire beoordeling die zich op de ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 groep zou toespitsen, zou de volgende data beschikbaar zijn:

- Patiënten kenmerken ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 ITT & PP
- Alle uitkomstmaten op 5 en 8 jaar absolute verschillen + 95% CI voor ITT & PP
- Hazard Ratio's op 8-jaar voor OS + 95% CI voor ITT & PP
- Kaplan-Meier curves van OS voor ITT & PP

In Figuren 1 en 2 worden de resultaten weergegeven van de ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 groep die getoetst zouden worden aan de non-inferioriteitsgrens. Op basis van de resultaten zou MammaPrint binnen de theorie van non-inferioriteit drie keer als *non-inferiority shown* en één keer als *non-inferiority not shown* moeten worden aangemerkt. Het gaat hierbij om *non-inferiority shown* doordat bij de absolute verschillen voor zowel de ITT als PP de 3% non-inferioriteitsgrens niet wordt overschreden, en omdat de 95% CI van de HR in de ITT populatie ook boven de 0.7 grens blijft. Enkel de 95% CI van de HR in de PP populatie overschrijft de 0.7 grens, maar de HR zelf van 1.06 ligt wel in het voordeel van MammaPrint. De Kaplan-Meier curves van de ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 van de ITT en PP analyse geven verder vertrouwen in de data dat er geen verschil is tussen de chemotherapie en geen chemotherapie groepen. Zoals te zien in Figuur 3 lopen de KM curves gedurende de gehele follow-up vrijwel volledig over elkaar heen.

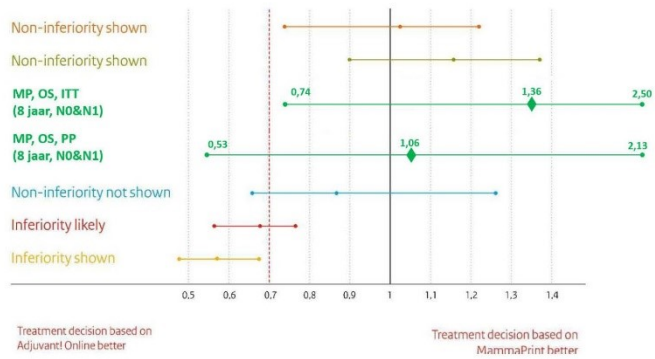


Figuur 1. OS absolute verschillen op 8-jaar ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 tegenover non-inferioriteitsgrens

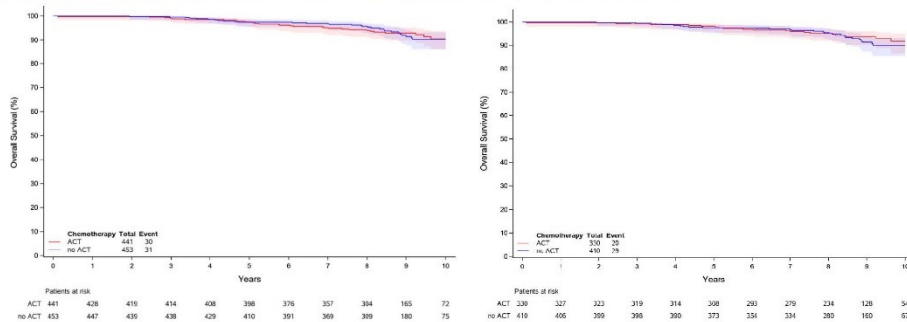


Figuur 2. OS Hazard Ratio's op 8-jaar ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 tegenover non-inferioriteitsgrens

Overzicht resultaten MammaPrint – Hazard Ratio



Figuur 3. OS – Kaplan Meier Curves – ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 – ITT links & PP rechts



Concluderend, Agendia heeft er begrip voor dat het Zorginstituut voor de analyse de resultaten van de lymfeklier stratificatie voor patiënten >50 jaar heeft beschouwd, maar is het oneens met het feit dat dit de primaire analyse is geworden van het rapport. Het is voor ons onaanvaardbaar als de “ER+/HER2-, >50, LN0/LN1” groep wordt verworpen in de primaire beoordeling en wij pleiten er op grond van de aangeleverde argumentatie voor dat het Zorginstituut de “ER+/HER2-, >50, LN0/LN1” populatie zou kiezen voor de primaire beoordeling.



2. Het belang om zowel de ITT als PP populatie in de primaire beoordeling op te nemen

In het huidige conceptstandpunt van het Zorginstituut wordt de beoordeling voor MammaPrint in Hoofdstuk 5 uitsluitend op de PP-populatie uitgevoerd. In Hoofdstuk 6 wordt enkel beknopt aandacht besteed aan de ITT-analyse. Agendia is het ermee eens dat de PP-analyse meegenomen moet worden in de beoordeling, maar niet uitsluitend. Bij het beoordelen van de MINDACT data op non-inferioriteit, zouden zowel de ITT- als PP-populatie tezamen primair beschouwd moeten worden. Net zoals wordt gedaan in de beoordeling van het Zorginstituut voor de Oncotype DX.

Vanuit het conceptstandpunt en de bespreking van 21 maart, 2023, komt naar voren dat het ontbreken van de PPS-populatie de reden zou zijn waarom de ITT-populatie niet in de primaire beoordeling opgenomen zou kunnen worden. Wij zijn van mening dat het Zorginstituut de impact van de zogenoemde *Risk Shift* periode, waarvoor de PPS-analyse in 2016 was uitgevoerd, heeft overschat.

In de Supplementaire appendix van de MINDACT 2016 resultaten wordt weergegeven dat er slechts voor 3 patiënten binnen de ITT populatie *at enrollment* het MammaPrint resultaat is gecorrigeerd (zie Tabel 3).³ Dit betreft maar 0.2% van de gerandomiseerde patiënten met CHGL *at enrollment*. De resterende groep patiënten met een gewijzigde MammaPrint uitkomst is geen onderdeel van de groep C-high/G-low die door het Zorginstituut wordt beoordeeld, en is daarom niet relevant voor de beoordeling van ZIN. Verder is voor deze beoordeling de groep toegespitst op “ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 patiënten en is niet bekend of de 3 patiënten zich binnen deze groep bevinden. Zelfs als we aannemen dat alle 3 patiënten zich in de klinisch hoog “ER+/HER2-, >50, LN0/LN1” groep bevinden, is het eventuele effect op het groepsresultaat verwaarloosbaar. De herhaaldelijke aandacht die wordt gegeven aan de PPS-populatie is daarom niet gerechtvaardigd en zou geen of slechts een hele kleine rol mogen spelen bij het bepalen van de *attrition bias*, en zou onzes inziens zeker niet de reden mogen zijn om een primaire beoordeling op de ITT populatie te verwerpen.

Tabel 3: Weergave van risico correctie na enrollment³

Table S 2: Risk corrections post enrollment

C-risk/G-risk at enrollment	Corrected C-risk/G-risk					Total (N=6693) N (%)
	C-low/G-? (N=1) N (%)	C-low/G-low (N=2744) N (%)	C-low/G-high (N=592) N (%)	C-high/G-low (N=1550) N (%)	C-high/G-high (N=1806) N (%)	
C-low/G-low	1 (100.0)	2600 (94.8)	3 (0.5)	30 (1.9)	0 (0.0)	2634 (39.3)
C-low/G-high	0 (0.0)	95 (3.5)	580 (98.0)	0 (0.0)	15 (0.8)	690 (10.3)
C-high/G-low	0 (0.0)	44 (1.6)	0 (0.0)	1450 (93.5)	3 (0.2)	1497 (22.4)
C-high/G-high	0 (0.0)	5 (0.2)	9 (1.5)	70 (4.5)	1788 (99.0)	1872 (28.0)

Tijdens de bespreking op 21 maart, 2023, werd de zorg uitgesproken door het Zorginstituut dat in MINDACT 2016 de grootste verschillen in de PPS-populatie werden gezien. Om enige zorgen hierover weg te nemen, dit is een factor die direct werd veroorzaakt door de analyse van een kleinere subgroep en het feit dat in 2016 met 5-jaar mediane follow-up slechts voor ~50% van de patiënten 5-jaar follow-up data beschikbaar is. Als gevolg hiervan heeft een enkel event meer invloed op de Kaplan Meier curve, terwijl de proporties DMFS en OS events in de PP en PPS voor zowel de chemotherapie (CT) als geen chemotherapie (no CT) bijna volledig overeenkomen (zie Tabel 4).

Tabel 4: Vergelijkbare proporties DMFS en OS events in MINDACT 2016 tussen PP en PPS populatie³

MINDACT 2016 data				
PP	Therapie	N	Events	Proportie
DMFS	CT	592	22	3.7%
	no CT	636	37	5.8%
OS	CT	592	10	1.7%
	no CT	636	18	2.8%
PPS	Therapie	N	Events	Proportie
DMFS	CT	503	18	3.6%
	no CT	542	33	6.1%
OS	CT	503	8	1.6%
	no CT	542	17	3.1%

Tot slot, zouden we graag willen uitsluiten dat het beperken van de primaire analyse tot alleen de PP-analyse veroorzaakt wordt door de mate van *non-adherence* binnen de chemo/geen chemo randomisatie. Het Zorginstituut heeft voor Oncotype DX de beoordeling van de RxPONDER data primair op zowel de ITT als de PP populatie gebaseerd, terwijl voor RxPONDER eenzelfde mate van *non-adherence* werd geconstateerd. Bovendien ontbraken de patiëntkarakteristieken van de PP-populatie in RxPONDER om selectie uitval te kunnen beoordelen.⁴ Voor MINDACT waren de patiëntkarakteristieken van de PP-populatie wel beschikbaar, waarbij uit een vergelijking met de ITT-populatie opgemaakt kon worden dat de verdeling van patiënten op basis van tumorkarakteristieken nagenoeg gelijk bleven. Toch heeft het Zorginstituut gekozen om voor MammaPrint de ITT-analyse niet primair op te nemen in de beoordeling. Gezien bovenstaande observaties, zou het te verantwoorden zijn om de beoordeling van Oncotype DX en MammaPrint op dit punt gelijk te trekken. Dit zou betekenen dat bij MammaPrint ook de ITT-analyse onderdeel zou moeten zijn van de primaire beoordeling.



3. Overige punten ter overweging

In het conceptstandpunt wordt het bewijs voor MammaPrint twee keer “gedowngraded”, voor risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid. Hierdoor komt de kwaliteit van het bewijs uit op “laag”. Als Agendia het huidige conceptstandpunt naast eerdere beoordelingen van het Zorginstituut van genexpressie testen legt, observeren wij inconsistenties in het downgraden van de data van enerzijds MammaPrint en anderzijds Oncotype DX.

Eén van de inconsistenties komt naar voren in de ‘downgrading’ in de bepaling van onnauwkeurigheid. Voor MammaPrint wordt de non-inferioriteitsgrens door de LN0 en de LN1 PP populaties in MINDACT overschreden met 1.5% en 1.1%, respectievelijk. In het rapport wordt dit als reden gegeven waarom de onnauwkeurigheid wordt aangeduid als ernstig.⁵ De ITT populatie is niet opgenomen in de GRADE tabel. Er wordt wel benoemd (Hoofdstuk 6) dat het Zorginstituut om dezelfde redenen zou downgraden in de ITT populatie, net zoals dat is gedaan in de PP populatie.⁶ Echter, dit doet af aan het feit dat in de ITT populatie geen sprake is van een overschrijding voor de LN0 populatie, en dat de overschrijding voor LN1 heel beperkt is (0.1%).

Een vergelijk met het Oncotype DX rapport uit 2021, laat zien dat het Zorginstituut zowel de ITT als de PP populatie in overweging heeft genomen bij het bepalen van de onnauwkeurigheid van de resultaten. Hierbij werd voor de absolute verschillen de onnauwkeurigheid als ‘niet ernstig’ bevonden. Er was sprake van een geringe overschrijding (0.5% en 1.1%), die al bij *indirectness* verdisconteerd zou zijn, en verder geen aanleiding gaf voor verdere downgrade.⁷ Op dit punt zien we een onverklaarbare inconsistentie in de beoordelingen van beide testen. Bij gelijke geringe overschrijding, worden de MammaPrint resultaten aangeduid als “onnauwkeurigheid ernstig”, maar de Oncotype DX resultaten als “onnauwkeurigheid niet ernstig” (zie Tabel 5).⁸

Tabel 5: Vergelijking onnauwkeurigheid bevinding tussen twee beoordelingen

Test	Groep	Uitkomstmaat	Absolute verschil tussen CT & no CT arm	Overschrijding NI-grens	Conclusie ZIN
MammaPrint ER+/HER2- LN0	ITT	OS	-2.0% (-5.53 tot 2.43)	geen overschrijding	Onnauwkeurigheid ernstig -> Downgrade
	PP	OS	0.1% (-4.36 tot 4.50)	1.50%	
MammaPrint ER+/HER2- LN1	ITT	OS	-1.1% (-5.36 tot 3.10)	0.10%	Onnauwkeurigheid ernstig -> Downgrade
	PP	OS	-0.6% (-5.36 tot 4.10)	1.10%	
Oncotype DX ER+/HER2- LN0	ITT	OS	0.2% (-3.1 tot 3.5)	0.50%	Onnauwkeurigheid niet ernstig -> Geringe overschrijding, die al bij indirectness is verdisconteerd
	PP	OS	0.7 (-2.7 tot 4.1)	1.10%	

Het ontbreken van de Hazard Ratio's voor de lymfeklier stratificatie populaties >50 jaar draagt volgens het Zorginstituut ook bij aan de reden om twee keer te downgraden. Zoals omschreven in punt 1 is alle data, inclusief de Hazard Ratio's, aangeleverd voor de voor vergoeding aangevraagde populatie (ER+/HER2-, >50, LN0/LN1). Als het Zorginstituut de data van deze voor vergoeding aangevraagde patiëntengroep in zijn totaliteit had bekeken, was er geen enkele aanleiding geweest om te downgraden voor het ontbreken van data en/of voor het beoordelen van de resultaten als onnauwkeurig. In drie van de vier uitkomsten is immers geen sprake van overschrijding van de non-inferioriteitsgrens (zie Tabel 6). Deze tabel zou onzes inziens leidend moeten zijn in de beoordeling van vergoeding.

Tabel 6: Overzicht verhouding resultaten ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 tegenover non-inferioriteitsgrens

Test	Groep	Uitkomstmaat	Type resultaat	Resultaat	Overschrijding NI-grens
MammaPrint ER+/HER2-, >50, LN0/LN1	ITT	OS	Absolute verschillen	-1.6% (-4.7 tot 1.5)	geen overschrijding
			Hazard Ratio	1.36 (0.74 tot 2.50)	geen overschrijding
MammaPrint ER+/HER2-, >50, LN0/LN1	PP	OS	Absolute verschillen	-0.3% (-3.5 tot 3.0)	geen overschrijding
			Hazard Ratio	1.06 (0.53 tot 2.13)	overschrijding van .17



Het conceptstandpunt weegt verschillende zaken mee voor het downgraden van de data van MammaPrint voor risico op bias. Namelijk, (1) het ontbreken van de PPS-analyse, (2) de uitval van patiënten tijdens de follow-up periode, en (3) het niet kunnen uitsluiten van selectieve uitval, waarvoor naar onze mening voor allen een kanttekening gemaakt kan worden.

(1) Voor de PPS-analyse, de overschatting van de impact van de Risk shift periode is al besproken in hoofdstuk 2 van de bijlage. De 3 gevallen van *risk shift* zouden geen of slechts een hele kleine rol spelen mogen spelen in het beoordelen van bias.

(2) Het Zorginstituut heeft een *lost to follow-up* van 13.6% binnen MINDACT als groot beschouwd en laat dit meewegen in het downgraden van de MammaPrint data. Echter een 13.6% *lost to follow-up* voor een studie van de omvang van MINDACT is heel laag, zeker gezien de follow-up duur (studie gestart in 2007), maar ook omdat voor MINDACT van 70.4% van de patiënten 8-jaar follow-up data beschikbaar is, dat is het hoogste follow-up percentage van alle data die het Zorginstituut heeft beoordeeld voor genomische testen voor borstkanker patiënten. Ter illustratie, vanuit de RxPONDER publicatie kun je opmaken dat binnen de post-menopausale groep op 5 jaar follow-up 2.023 patiënten van de 3.329 patiënten *at risk* waren (60.8% follow-up).⁹ Vanuit de TAILORx publicatie kun je opmaken dat op 9 jaar follow-up 1.060 patiënten van de 6.711 patiënten *at risk* waren (15.8% follow-up).¹⁰ Het Zorginstituut heeft in haar beoordeling voor Oncotype DX gebruik gemaakt van deze data, maar heeft de data binnen de GRADE methodiek niet gedowngraded vanwege het follow-up percentage. Het zou daarom inconsistent zijn om de data van MammaPrint, met een hoger follow-up percentage dan de Oncotype DX studies, op het follow-up percentage te downgraden.

(3) Het Zorginstituut constateert een risico op bias, omdat zij stelt dat selectie uitval niet valt uit te sluiten, terwijl de baseline patiëntkarakteristieken van de ITT- en PP-populatie wel beschikbaar zijn. Als relevante baseline patiëntkarakteristieken (d.w.z. leeftijd, tumorgrootte en graad) van de ITT- en PP-populaties voor de MammaPrint data worden vergeleken, zoals weergegeven in Tabel 7, is duidelijk dat er geen noemenswaardig verschil is en de relevante patiëntkarakteristieken vergelijkbaar verdeeld zijn. In het Oncotype DX rapport uit 2021, heeft het Zorginstituut een verschil tussen de ITT- en PP-populatie als geen belangrijke bron van bias voor de effectschatting van OS bevonden, omdat er een vergelijkbare verdeling van relevante patiëntkarakteristieken (d.w.z. leeftijd, tumorgrootte en graad) voor de twee populaties was.¹¹ Wij pleiten voor een overeenkomstige vergelijking voor MammaPrint binnen de beoordeling waaruit blijkt dat dit geen belangrijke bron van bias voor de effectschatting van OS is.

Tabel 7: Overzicht relevante baseline patiëntkarakteristieken ITT en PP in procenten

	ER+/HER-, >50, LN0					ER+/HER-, >50, LN+					ER+/HER2-, >50, LN0/LN+			
	CT		no CT			CT		no CT			CT		no CT	
	ITT	PP	ITT	PP		ITT	PP	ITT	PP		ITT	PP	ITT	PP
Leeftijd					Leeftijd					Leeftijd				
51 tot 60	48%	49%	45%	43%	51 tot 60	50%	53%	56%	54%	51 tot 60	49%	51%	50%	48%
61 tot 70	48%	49%	55%	56%	61 tot 70	49%	46%	42%	44%	61 tot 70	49%	47%	48%	51%
>70	4%	3%	1%	1%	>70	1%	1%	2%	2%	>70	2%	2%	1%	2%
Tumor					Tumor					Tumor				
0 tot 1	0%	0%	0%	0%	0 tot 1	3%	4%	6%	6%	0 tot 1	2%	2%	3%	3%
1 tot 2	29%	28%	25%	24%	1 tot 2	57%	56%	52%	51%	1 tot 2	42%	42%	38%	37%
2 tot 3	54%	56%	57%	58%	2 tot 3	23%	23%	30%	30%	2 tot 3	39%	39%	44%	45%
3 tot 4	13%	12%	9%	9%	3 tot 4	9%	10%	6%	7%	3 tot 4	11%	11%	7%	8%
4 tot 5	2%	2%	6%	5%	4 tot 5	3%	2%	2%	3%	4 tot 5	3%	2%	4%	4%
>5	1%	2%	4%	4%	>5	4%	5%	4%	4%	>5	3%	3%	4%	4%
Graad					Graad					Graad				
1	4%	3%	2%	1%	1	10%	8%	16%	12%	1	7%	6%	9%	6%
2	58%	53%	62%	62%	2	73%	73%	70%	73%	2	65%	63%	66%	67%
3	38%	44%	36%	36%	3	17%	19%	12%	14%	3	28%	32%	25%	26%
Lymfe										Lymfe				
negatief										negatief	52%	49%	52%	53%
positief										positief	48%	51%	48%	47%



Tot slot, willen we aangeven dat in onze optiek er een verandering in de methodiek van de non-inferioriteitsbeoordeling tussen 2018 en 2023 heeft plaatsgevonden. Ten opzichte van de MammaPrint beoordeling in 2018, is zowel de titel (bedoeling) als de uitleg van de blauwe lijn (weergegeven in Figuur 1) binnen de non-inferioriteitstheorie veranderd (zie Tabel 8).^{12,13}

Tabel 8: *Verskil in de toepassing van de non-inferioriteitstheorie*

MammaPrint beoordeling 2018	Conceptstandpunt 2023
Blauwe lijn = "non-inferiority questionable" <i>Op basis van de OS data kan inferioriteit niet worden uitgesloten</i>	Blauwe lijn = "non-inferiority not shown" <i>Op basis van de OS data kan inferioriteit niet worden uitgesloten</i>
Ongeacht de kwaliteit van het bewijs: "Alleen sprake van klinisch nut als een verlies in OS gecompenseerd kan worden door een afdoende meerwaarde in kwaliteit van leven."	Bewijs van hoge of redelijke kwaliteit: "Alleen sprake van klinisch nut als een verlies in OS gecompenseerd kan worden door een afdoende meerwaarde in kwaliteit van leven." Bewijs van (zeer) lage kwaliteit: "Geen klinisch nut"

Hoewel wordt erkend dat verlies in OS gecompenseerd kan worden door een afdoende meerwaarde in kwaliteit van leven, kan anno 2023 een test die door het Zorginstituut middels de GRADE-methodiek van (zeer) lage kwaliteit wordt bevonden niet meer leunen op algemeen bekende gezondheidswinsten door het voorkomen van chemotherapie bijwerkingen. Hierdoor wordt de meerwaarde in termen van kwaliteit van leven door het achterwege blijven van chemotherapie niet meer meegewogen in de beoordeling. Terwijl dit een afweging is die ten alle tijden relevant zou moeten zijn.



4. Conclusie & Verzoek

Zoals uiteengezet in de bijlage zijn wij van mening dat het Zorginstituut keuzes heeft gemaakt die inconsistent zijn met eerdere beoordelingen van zowel MammaPrint als Oncotype DX en deze keuzes leiden tot een beoordeling van MammaPrint die geen recht doet aan de beschikbare data, de studieopzet van MINDACT en de visie van de beroepsgroep.

Indien het Zorginstituut bij de beoordeling primair uit zou gaan van de populatie die ter beoordeling is ingediend (ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 in combinatie) en dezelfde maatstaven aanhoudt als bij Oncotype DX, dan zouden de resultaten anders moeten wegen in de GRADE beoordeling dan wat er in het huidige conceptstandpunt naar voren komt.

Wij hebben geconstateerd dat 2 vergelijkbare genomische testen voor borstkankerpatiënten verschillend behandeld en beoordeeld zijn. Gezien de data en resultaten voor respectievelijk de MammaPrint en Oncotype DX en de groepen waarvoor vergoeding is aangevraagd, is er geen aanleiding om te twifelen aan het klinisch nut van de MammaPrint in de aangegeven populatie (ER+/HER2-, >50, LN0/LN1). Zeker gezien het feit dat *niet* wordt getwijfeld aan het klinisch nut van Oncotype DX. Het verschil in waardering van de resultaten op aangetoonde non-inferioriteit, de focus op subgroepen en de manier van downgrading zijn illustratief voor de inconsistenties in de beoordeling.

Agendia verzoekt het Zorginstituut daarom haar beoordeling zoals beschreven in het conceptstandpunt te herzien en bij de definitieve beoordeling rekening te houden met de door ons aangegeven punten en meer in het bijzonder om:

- de beoordeling primair te richten op de volledige ER+/HER2-, >50, LN0&LN1 gecombineerde groep;
- de ITT-analyse ook mee te nemen in de primaire beoordeling;
- het downgraden van bewijs consistent toe te passen in lijn met eerdere beoordelingen.



Referenties

¹ Brief ZIN ER 18 juli 22. Pagina 3/4

² Budhathoki N et al. Defining transcriptomic profiles of breast cancer with early lymph node metastases: a FLEX database sub-study. SABCs 2021 P2-08-06

³ 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(8): 717-729. Table S2

⁴ Conceptstandpunt Zvw genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker. Pagina 34/96 footnote d.

⁵ Conceptstandpunt Zvw genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker. Pagina 28/96 footnote d, en 31/96 footnote d

⁶ Conceptstandpunt Zvw genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker. Pagina 43/96

⁷ Standpunt Oncotype DX bij vroeg stadium borstkanker. 2021 Pagina 32/149 footnote d.

⁸ Standpunt Oncotype DX bij vroeg stadium borstkanker. 2021 Pagina 30/149 Tabel 9

⁹ Kalinsky K et al. 21-Gene assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2021. Fig 2b.

¹⁰ Sparano JA et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2018. Fig 2a.

¹¹ Standpunt Oncotype DX bij vroeg stadium borstkanker. 2021 Pagina 32/149 footnote a.

¹² Standpunt MammaPrint bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker. 2018. Pagina 20/67

¹³ Conceptstandpunt Zvw genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker. Pagina 18/96



Amsterdam, 25 april 2023

Beste Ingrid,

Met betrekking tot je vraag over risico correcties, klopt het inderdaad dat binnen MINDACT ook voor het klinisch risico is gecorrigeerd. Deze correcties zijn gemaakt nadat de initiële diagnose karakteristieken zoals door de coördinatoren in de respectievelijke ziekenhuizen waren ingevoerd, gewijzigd zijn na verdere diagnostische procedures na *enrolment* als ook EORTC audits. Voorbeelden hiervan zijn verdere beeldvorming, sentinel node procedures, immunohistochemische revisies etc., dan wel binnen het tijdsbestek binnen initiële diagnose (*enrolment*) tot definitieve diagnose, dan wel bij EORTC audits van bron documenten op een later tijdstip.

Zie ook onderstaande paragraaf vanuit het MINDACT artikel in het Lancet Oncology (2021), pagina 4:

“All enrolled patients were further categorised according to their corrected risk after the adjustment of risk changes in genomic risk and incorrect reporting of clinical risk at enrolment. These assessments were done as part of the medical review process for eligibility after enrolment by the clinical research physician at EORTC, who would consult the study principal investigators in case of difficult issues. Another round of medical reviews was done at EORTC before the database lock at the time of analysis. Updates in either clinical or genomic risk were mostly made following updates in the diagnostic process at the local hospital, or an adjustment for genomic result, both reported to the trial sponsor. The investigator was informed about the clinical risk, the genomic risk, and the treatment decision outcome afterwards.”

Specifiek voor jullie vraag gaat het over de 44 van de 1497 (2.9%) patiënten binnen de C-high/G-low *at enrolment* die een klinisch risico wijziging hebben gehad, zoals weergegeven in Tabel S2 (hieronder, rood kader) en naar verwezen in jullie email van 21 april. Zie de Tabel S3 (hieronder) voor de redenen van de patiënten (N = 103) die een klinische risico wijziging hebben gehad, waarvan de 44 C-high/G-low *at enrolment* een onderdeel zijn.

3 Risk corrections post enrollment

Table S 2: Risk corrections post enrollment

C-risk/G-risk at enrollment	Corrected C-risk/G-risk					Total (N=6693) N (%)
	C-low/G-? (N=1) N (%)	C-low/G-low (N=2744) N (%)	C-low/G-high (N=592) N (%)	C-high/G-low (N=1550) N (%)	C-high/G-high (N=1806) N (%)	
C-low/G-low	1 (100.0)	2600 (94.8)	3 (0.5)	30 (1.9)	0 (0.0)	2634 (39.3)
C-low/G-high	0 (0.0)	95 (3.5)	580 (98.0)	0 (0.0)	15 (0.8)	690 (10.3)
C-high/G-low	0 (0.0)	44 (1.6)	0 (0.0)	1450 (93.5)	3 (0.2)	1497 (22.4)
C-high/G-high	0 (0.0)	5 (0.2)	9 (1.5)	70 (4.5)	1788 (99.0)	1872 (28.0)

Table S 3: Reason for clinical risk change

Reason for clinical risk assessment change	Total (N=103) N (%)
change in tumor size	21 (20.2)
change in tumor grade	19 (18.3)
change in ER status	4 (3.8)
change in HER2 status	12 (11.5)
change in Nodal status	24 (23.1)
clinical risk of LN2/3+ was miscalculated as LN 4/9+	6 (5.8)
clinical risk of 12% was miscalculated as low risk	6 (5.8)
other/combination	11 (10.6)



Bij studie inclusie zijn patiënten op basis van de op dat moment bekende gegevens gerandomiseerd. Dat betekent dat de 44 patiënten op grond van hun categorie *at enrolment*, C-high/G-low, gerandomiseerd zijn naar de “chemotherapie” of “geen chemotherapie” arm.

Aangezien de 44 patiënten na correctie van het klinisch risico eigenlijk niet in de C-high/G-low groep hadden moeten zitten, zijn deze patiënten bij de Per Protocol analyse geëxcludeerd. Dit is ook terug te vinden in Figuur 1 vanuit de Piccart et al. 2021 publicatie, hieronder weergegeven. Let wel, bij de *data lock* voor het 2021 artikel is er ten opzichte van de 2016 publicatie voor één additionele patiënt binnen de C-high/G-low groep het klinische risico gecorrigeerd, dus het gaat in totaal om 45 patiënten. Het aantal patiënten met een genomische risico correctie is met 3 gelijk gebleven aan hetgeen reeds in 2016 gepubliceerd was. Uit de figuur komt naar voren dat voor de C-high/G-low groep gerandomiseerd naar chemotherapie in totaal 158 patiënten zijn geëxcludeerd, voor één of meerdere redenen zoals in de figuur weergegeven.

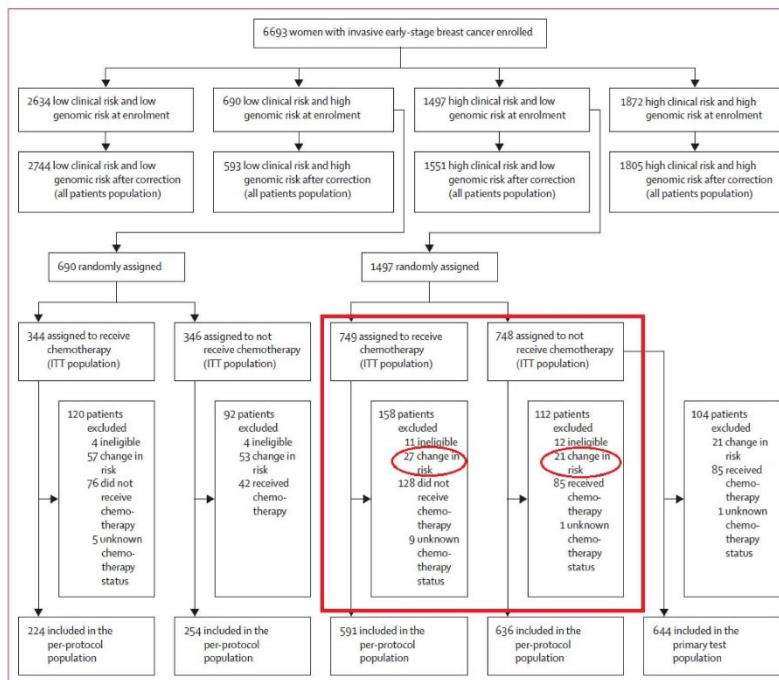


Figure 1: Enrolment and risk groups included in the analysis

Met betrekking tot je vervolg opmerking, of patiënten daadwerkelijk de chemotherapie randomisatie hebben opgevolgd, is het bovenstaande figuur 1 het meest inzichtelijk. Voor de patiënten met C-high/G-low *at enrolment*, hebben 128 van de 158 patiënten de randomisatie niet opgevolgd (17%). Andere patiënten zijn om andere redenen niet meegenomen in de per protocol analyse (4%).



Voor de boven de 50 jaar populatie, constateren jullie dat 25% van de patiënten wordt geëxcludeerd in de PP-populatie. Ervan uitgaande dat de verdeling van de redenen voor exclusie in de PP-populatie bij de boven de 50 jaar populatie hetzelfde is als bij alle leeftijden, is 81% ($128 / 158 = 81\%$) van de geëxcludeerde patiënten geëxcludeerd vanwege het niet opvolgen van de chemotherapie randomisatie. Dit betekent dat het in plaats van 25% om 20% gaat waar de PP exclusie een gevolg is van het niet behandelen conform randomisatie in de chemotherapie-arm. De overige 5% is toe te schrijven aan andere zaken, zoals bijvoorbeeld correctie voor patiënten die eigenlijk een klinisch laag risico hadden.

Het niet naleven van de chemotherapie randomisatie binnen MINDACT ligt in dezelfde orde van grote van de 18% van patiënten die niet conform randomisatie in de chemotherapie-arm van RxPONDER is behandeld. Als er binnen RxPONDER ook gecorrigeerd zou worden voor patiënten voor klinisch laag risico, een groep die binnen de Nederlandse richtlijn toch geen chemotherapie hadden gekregen, betreft dit nog eens 18% van de patiënten. In totaal gaat het dan om 36% van de patiënten die of niet conform randomisatie is behandeld, of conform de Nederlandse toepassingsvorm van GEP-testen überhaupt niet thuis hoorde in de randomisatie. Nochtans, heeft het Zorginstituut, door het ontbreken van data, de RxPONDER studie voornamelijk beoordeeld (ITT en PP) zonder te corrigeren voor klinisch laag risico patiënten.

We begrijpen dat jullie voornemens zijn het percentage van 25% voor MINDACT voor te leggen aan de WAR. De percentages vanuit RxPONDER (18% & 18%) halen wij hier aan om de 25% (20% & 5%) vanuit MINDACT in perspectief te zetten, wat suggereert dat er waarde zit om voor MINDACT zowel de ITT- als PP-populatie primair te beschouwen, net zoals wordt gedaan voor RxPONDER.

Met vriendelijke groet,

Laura van 't Veer
Chief Research Officer

Jelle Klinkhamer
Senior Reimbursement Advisor



Zorginstituut Nederland
t.a.v. Dr I.B. de Groot, adviseur



Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Janssoenborch 3^e etage
Godebaldkwartier 365
3511 DT Utrecht
T 088 002 97 77
secretariaat@nfk.nl
nfk.nl

KvK Utrecht 40537545
IBAN NL86INGB0007070548
BIC INGBNL2A

datum: 16 maart 2023
kenmerk: 230316 2023-07-CL
onderwerp: Herbeoordeling MammaPrint® en indicatie-uitbreiding Oncotype DX®

Geachte mevrouw de Groot,

Op 17 februari jl ontvingen Borstkanker Vereniging Nederland (BVN) en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) het conceptstandpunt 'Standpunt Zwv genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker' ter consultatie (hierna te noemen conceptstandpunt'). Dit betreft de herbeoordeling van de MammaPrint® en de indicatie-uitbreiding van de OncotypeDx®.

Eerder hebben wij bij onze reactie op het conceptadvies voor OncotypeDx (april 2021) erop gewezen dat het uitgebreide rapport niet eenvoudig te duiden was. Ook nu weer hebben we als patiëntenverenigingen moeite met het lezen van dit uitgebreide rapport. Wij zijn als patiëntenverenigingen zeker bekend met non-inferioriteit studies en het vooraf stellen van de marges, het belang van overall survivaldata boven recurrence data, het belang van intention-to-treat analyses. Maar ook dat het nodig is om eerst een overall analyse gedaan wordt vóórdat er naar subgroep analyses gekeken, en dat het betrouwbaarheids-interval automatisch groter wordt als er naar subanalyses gekeken wordt.

Het is duidelijk en ook belangrijk te realiseren, ook in deze casus, dat als je over overlevingsdata (in dit geval 8,7 jaar) wil beschikken, je dan per definitie moet accepteren dat de behandeling (SOC) in een snel ontwikkelend veld 10-15 jaar later weer is opgeschoven.

We zullen u in deze brief, na een korte inleiding (1. Algemeen), meenemen in onze zorgen en observaties t.a.v. de analyses zoals ZINL hier heeft uitgevoerd voor beide genexpressietesten en deze nader toelichten.

1. Algemeen:

Chemotherapie is een enorme aanslag op een lichaam. Als er testen zijn die kunnen helpen onderbouwen of de chemotherapie daadwerkelijk een bijdrage geeft aan het bestrijden van de kanker, zijn wij daar voorstander van. U geeft in uw rapport aan dat een test pas klinisch relevant is indien er in 10-jaarsoverleving niet meer dan 3% verschil zit, volgend op de criteria opgesteld door de NVMO. Dit gaat dan niet om de puntschatting van de overleving maar om het betrouwbaarheids-interval.



Wij begrijpen waar deze statistische overwegingen vandaan komen, maar voor de patiënt geldt dat elke hulp die de keuze wel of niet chemo helpt van belang is. En voor hen is het erg moeilijk te begrijpen dat het betrouwbaarheidsinterval van een subanalyse maakt dat ze nu geen test beschikbaar hebben om deze moeilijke keuze te maken.

Voor onze achterban geldt dat iedere test die op een of andere wijze kan aangeven of chemotherapie meerwaarde heeft, belangrijk is. Het kan het verschil soms maken tussen leven met kwaliteit van leven of zonder. In onze beleving zijn voorliggende testen aanvullend op de beschikbare AO! Of Predict tool. Bij geneesmiddelen waarbij kosten een belangrijk argument zijn, kan men wel begrijpen dat als er geen 95% zekerheid is dat de puntschatting correct is er vragen gesteld worden bij de waarde van het middel. Maar bij deze gentest is dat slecht te begrijpen: nu moet de patiënt een keuze voor wel/ geen chemotherapie maken zonder een test die (met meer dan 90% zekerheid) haar daarbij helpt.

Goedkeuring van MammaPrint naast Oncotype maakt dat de arts voor de test kan kiezen waar zij het meeste vertrouwen/ ervaring mee heeft.

2. MammaPrint

Zoals al bij de inleiding aangegeven is het lezen van dit conceptdocument niet eenvoudig. Daarnaast vinden wij de nu uitgevoerde analyse over MammaPrint ook verwarrend.

Er is door Agendia vergoeding van de MammaPrint® aangevraagd voor vrouwen met vroeg stadium borstkanker met de volgende kenmerken: hormoonreceptor positief (ER en/of PR-positief), HER2 negatief (HER2-), ouder dan 50 jaar en lymfkliernegetieve ziekte (NO) of maximaal 1-3 uitzaaiingen in de lymfklieren (N1) en een klinisch hoog risico volgens de standaard risicoschatting AO!/Predict.

Het onderzoek dat bij deze aanvraag is ingediend, onderbouwd deze aanvraag, maar in uw beoordeling bouwt u uw conclusie op, op basis van een analyse op sub-groepen, met name een splitsing in NO en N1.

Die keuze voor subgroep-analyse wordt niet specifiek toegelicht. Wij vragen ons af of deze is gekozen op basis van de aanvraag eerder in 2021 en nu aanvullend OncotypeDx? Door deze keuze gebeurt er volgens ons het volgende in de statische analyse:

- Terwijl MammaPrint is onderzocht in een grote (lange termijn) studie wordt hierdoor slechts naar een deel van de gegevens (subgroep) gekeken in deze 'non-inferioriteits' analyse. Hierdoor neemt automatisch het betrouwbaarheids-interval van de puntschatting (overleving) toe.
- De behandelingen (met chemo, zonder chemo voor CH/GL bij patiënten > 50 jaar) geven bijna geen verschil in overleving (Bij NO 0,1%; en bij N1 0,6%) en zeker niet klinisch relevant.
- Vervolgens raakt het (door de subgroep-analyse van ZINL vergrote) betrouwbaarheids-interval de door ZINL vastgestelde 3% 'non inferiority' grens.
- Hiermee is dan vervolgens volgens ZINL niet bewezen dat het niet geven van chemo op basis van de test een niet een slechtere behandeling is.

U schrijft in uw rapport de volgende conclusie:

'Er is mogelijk geen sprake van non-inferioriteit van behandeling conform de MammaPrint® ten opzichte van behandeling conform AO! wat betreft risico op sterfte (HR) dan wel overlevingswinst (uitgedrukt in percentage) voor de subgroep van vrouwen met HR+/HER2-, LN0 en ouder dan 50 jaar (bewijs van lage kwaliteit) en een zelfde conclusie voor de subgroep van vrouwen met HR+/HER2-, LN1 en ouder dan 50 jaar'.



U zult het ons hopelijk niet kwalijk nemen, dat wij niet begrijpen hoe deze cirkelredenering "aan de stand van wetenschap" voldoet.

Voor ons is het straks niet aan patiënten uit te leggen dat de studie met Mammaprint statisch gezien laat zien dat de overleving praktische gelijk is, maar dat de test toch niet beschikbaar is in Nederland omdat er in een subgroep "**mogelijk geen sprake is van non-inferioriteit**". Hierdoor is het niet mogelijk om op basis van de tumorgenen een onderbouwde keuze te maken voor wel/geen chemotherapie. Een test die helpt om te kiezen tussen een verlies van 0,1 of 0,6% van de 9 jaars overleving, bij een behandeling met 100% zeker bijwerkingen en het "uit de running" zijn gedurende een periode van maanden tot een jaar met daarnaast een aanzienlijke kans op langdurige slecht te behandelen late gevolgen (zoals neuropathie, vermoeidheid, cognitief slecht functioneren). Vooral niet te begrijpen daar de extra kosten aan de test versus kosten van chemo en het "uit de running zijn" geen zwaarwegend argument kunnen zijn.

In 2018 is door de patiëntenorganisaties en de beroepsgroepen duidelijke de waarde van Mammaprint voor patiënten onderschreven en hebben wij ook nadrukkelijk de teleurstelling geuit over het negatief besluit van ZINL over Mammaprint. Mammaprint is tot op heden, ook door coullance van de firma en zorgverzekeraars veelvuldig ingezet, waarmee een behandeling op maat voor de patiënt kon worden geboden. Het risico op terugkeer van de kanker is nooit nul, ook niet na een aanvullende chemokuur. Maar de borstkanker patiënt van nu wil graag zelf samen met de arts de keuzes en afwegingen maken.

Wij vinden het ook belangrijk dat er voor Mammaprint al positieve data zijn ten aanzien van overleving. Zoals u zelf immers ook in de OncotypeDx goedkeuring ook stelt is het niet zeker of data over terugkeer van tumor ook overleving voorspelt.

U zult begrijpen dat wij ook nu geen andere mening zijn toegedaan en u daarom nadrukkelijk willen vragen uw conclusie in het conceptstandpunt te herzien en Mammaprint positief te beoordelen.

3. OncotypeDx

Hierbij komt u tot een meer genuanceerde conclusie waarbij u Oncotype DX voor een bepaalde groep goedkeurt.

Conclusie ZINL: We concluderen dat het klinisch nut van de Oncotype DX® voldoende aannemelijk is en daarmee voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de volgende subgroep van vrouwen met een klinisch hoog risico op basis van de standaard risicoschatting (AOI/Predict), die aan de volgende voorwaarden voldoen: • ouder dan 50 jaar én; • ER+/HER2-/N1 én; • graad 1 tumor met een tumorgrootte tussen de 2.0 en 5 cm (1 okselkliermetastase) óf; • graad 2 tumor met een tumorgrootte tussen de 0 en 5 cm (1 okselkliermetastase). Oncotype DX® kan bij deze indicatie ten laste worden gebracht van het basispakket.

Wij kunnen ons hierbij aansluiten. In uw advies geeft u aan dat u wil wachten tot de 10-jaars resultaten en dan kijken of die aanleiding geven tot het doen van een herbeoordeling. Dit omdat ingediende resultaat nu een interim-analyse betreft. En hoewel de surrogaat uitkomstmaat DRFS een



goede voorspeller is, is er geen één op één relatie met 10-jaars OS. Wij horen graag op welke termijn dit zou plaatsvinden.

4. Conclusie

Wij vragen de WAR en ZINL om de bovenstaande overwegingen mee te nemen in hun definitieve beoordeling van deze genexpressietesten, en zo mogelijk duidelijk zijn, met name ten aanzien van de herbeoordeling van Mammaprint. Om dit op een constructieve wijze in te vullen zouden we willen voorstellen om onze wederzijdse argumenten in een mondeling overleg aan elkaar te spiegelen. Daarbij zouden we graag ook zorgverleners bij dit gesprek willen uitnodigen. Ervaringen vanuit de dagelijkse praktijk (en wellicht uit andere Europese landen, waar Mammaprint regulier kan worden ingezet) kunnen bijdragen aan een beter begrip over hoe de Mammaprint de afgelopen jaren is ingezet: de stand van de praktijk is naast de stand van wetenschap tenslotte ook van belang.

Als laatste willen wij u nogmaals in overweging meegeven dat deze consultaties voor een groot deel van de patiëntenorganisaties zeer lastig zijn. Indien zij niet de mogelijkheid hebben om medisch geschoolde vrijwilligers mee te laten lezen, is het doorgronden van het rapport erg moeilijk. Wij adviseren u dan ook om net als te doen gebruikelijk is bij onderzoeksresultaten een lekensamenvatting op te stellen en andere mogelijkheden om patiëntenorganisaties waar nodig te ondersteunen te overwegen.

Voor het maken van een afspraak voor mondeling overleg, of verdere inhoudelijke informatie kunt u contact opnemen met Marlene Hoyneck of Marolein Scholten, Borstkankervereniging Nederland (info@borstkanker.nl) of met Carin Louis, NFK [REDACTED]

Met vriendelijke groet,

Drs. C. Guerrero Paez
Directeur
Borstkankervereniging Nederland

Drs. A.J. Broenland
Directeur / Bestuurder
Ned. Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties

Nederlandse
Federatie van
Kankerpatiënten
organisaties

Datum 21 maart 2023
Onderwerp Gezamenlijke reactie NABON, NVCO, NVMO, NVRO,
NVVP, VKGN op ZINL conceptstandpunt MammaPrint en
OncotypeDX

NABON Nationaal
Borstkanker Overleg
Nederland

Postbus 19079 3501 DB Utrecht

Zorginstituut Nederland
T.a.v. mevrouw Dr. I.B. de Groot

Geachte mevrouw de Groot,

Wij hebben het conceptstandpunt 'Standpunt Zwv genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker' ter consultatie van u ontvangen en doorgenomen.

Namens de onderstaande wetenschappelijke verenigingen willen wij hierop in gezamenlijkheid reageren. Daarnaast zal de NVMO, die tevens ZIN gesprekspartner is vanuit o.a. het project passende zorg, nog met een aanvullende separate reactie komen.

Met betrekking tot de procedure willen wij onze verbazing uitspreken. Op pg 47 punt 7.1 staat vermeld dat er verschillende partijen waaronder ondergetekende partijen gedurende de totstandkoming van dit conceptstandpunt geraadpleegd zijn. Dat is niet het geval geweest.

Met betrekking tot de inhoud steunen wij uw advies tot indicatieuitbreiding van Oncotype DX® bij vrouwen met een klinisch hoog risico en tumorkenmerken ER+/HER2-, met klierpositieve invasieve borstkanker (N1:1-3 okselkliermetastasen) en ouder dan 50 jaar/postmenopauzaal.

De beargumentering rondom het afwijzen van de MammaPrint® bij vrouwen met een klinisch hoog risico en tumorkenmerken ER+/HER2-, kliernegatief (N0) of klierpositief (N1:1-3 okselkliermetastasen) en ouder dan 50 jaar kunnen wij echter niet onderschrijven, zoals bij de eerdere consultatie in 2018 ook aangegeven (zie bijlage brief 2018). Er is tijdens een gesprek destijds de toezegging gedaan dat er met meer follow-up data opnieuw gekeken zou kunnen worden. Opsplitsing naar N0 versus N+ , zoals in het huidige standpunt wordt benoemd is toen niet aan de orde geweest.

Kijkende naar de stand van de wetenschap en praktijk zijn wij als medische professionals van mening dat genexpressieprofielen van toegevoegde waarde zijn voor het gesprek met onze patiënt, met de hierboven genoemde tumorkenmerken, om een zorgvuldige afweging te kunnen maken over het wel of niet adviseren van een chemotherapeutische behandeling, naast een antihormonale behandeling.

Wij willen hierbij allereerst erop wijzen dat de medisch professional in de spreekkamer gebruik maakt van verschillende prognostische factoren in het gesprek met patiënten over adjuvante chemotherapie. Klierstatus is een van deze factoren, naast tumorgrootte, gradering, mate van hormoongevoeligheid, etc. Het is de interpretatie van de combinatie van deze paramaters waarop een advies wordt geformuleerd richting de patiënt. Bovenstaande lezen wij onvoldoende terug in het conceptrapport, waarin klierstatus een prominentere rol krijgt dan de overige factoren. Deze prominentere rol komt niet overeen met de richtlijn en de klinische praktijk, maar lijkt wel van invloed te zijn op de beoordeling van de indicatieuitbreiding.

De studies met Oncotype DX® als MammaPrint® zijn zoals bekend verschillend van design geweest. Met Oncotype DX® zijn de studies separaat voor N0 en N+ populaties gedaan, terwijl binnen de MINDACT studie zowel de N0 als de N+ patiënten zijn geïncludeerd. Het onderkennen hiervan is belangrijk bij de interpretatie van de resultaten. Dit maakt dat wij u willen verzoeken om bij de interpretatie van de MammaPrint® data een uitgebreidere analyse te

doen, en de ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 groep als geheel te bekijken. Door de N1 separaat te analyseren, zijn de betrouwbaarheidsintervallen per definitie groot en dit blijkt van doorslaggevende betekenis in het rapport.

Wij willen u met klem verzoeken om nog geen definitief standpunt te bepalen, maar voor de MammaPrint® de eerder toegezegde analyse te verrichten op de ER+/HER2-, >50, LN0/LN1 groep als geheel, nu met langere follow-up data. Deze data verwerkt in een 2e versie van het conceptrapport, zien wij dan graag weer ter consultatie voorgelegd aan ons als medische professionals. Zo nodig lichten wij graag bovenstaand verzoek mondeling aan u toe.

In afwachting van uw reactie,

Met vriendelijke groet,

Prof. Marie-Jeanne Vrancken Peeters, voorzitter NABON, namens de NVCO

Dr. Ester Siemerink, vice-voorzitter NABON, namens de NVMO

Dr. Pieter Westenend, lid bestuur NABON, namens de NVVP

Dr. Desiree van den Bongard, lid bestuur NABON, namens de NVRO

Bijlage Brief 29 september 2018, reactie MammaPrint NVMO-NVCO-NVRO-NVVP-BVN-NFK

Geachte mevrouw De Groot,

De NVMO heeft kennisgenomen van uw standpunt Zvs genexpressietesten bij vrouwen ouder dan 50 jaar en vroeg stadium borstkanker d.d. 17-2-2023.

Wij onderschrijven de brief die NABON, mede namens onze beroepsvereniging aan u gestuurd heeft op 18 maart 2023. Zoals daarin aangegeven wil de NVMO ook nog separaat reageren, omdat wij eraan hechten het begrip passende zorg mee te laten wegen in dit dossier. De NVMO is een belangrijke stakeholder in het door u geïnitieerde traject 'Passende zorg voor mensen met kanker'.

In uw schrijven van 30 maart 2023 heeft u ons verzocht om medisch-inhoudelijke argumenten om de groepen kliernegatief (NO) en klierpositief (N1) samen te nemen in de beoordeling van MammaPrint. Tevens gaf u aan graag onze visie te vernemen op de wetenschappelijke onderbouwing van het klinisch nut van gebruik van een genexpressieprofiel voor de groep vrouwen met 2-3 okselkliermetastasen.

Kijkende naar de 4 basisprincipes van passende zorg zijn wij van mening dat de inzet van een genexpressieprofiel van grote meerwaarde kan zijn in het gesprek tussen patiënt en zorgverlener. Hier wordt namelijk de afweging gemaakt tussen mogelijke voordelen van behandeling met chemotherapie naast een anti hormonale behandeling op het verhogen van de genezingskans (=ziekte) en de nadelen op korte en lange termijn van een chemokuurbehandeling (= gezondheid en zelfredzaamheid). Het hanteren van een strikte non-inferiority marge van 3% bij de beoordeling van MammaPrint doet geen recht aan het principe van *shared decision making* en de individuele afwegingen van een patiënt. Voor het individu in de spreekkamer kan een ruimere non-inferiority marge (van bijvoorbeeld 5%), met goede uitleg door de professional hierover, helpend zijn in het maken van zijn of haar individuele keuze ten aanzien van een eventuele behandeling met chemotherapie.

Conform het NABON-advies willen wij u verzoeken om op MammaPrint® data een uitgebreidere analyse te doen, en de ER+/HER2-, >50, LNO/LN1 groep als geheel te bekijken. NO versus N+ is slechts 1 van de prognostische factoren waarmee de Nederlandse richtlijn rekening houdt. Dit geldt evenzo voor gradering, afmeting en leeftijd. Opsplitsen naar alleen NO versus N1 is daarmee niet in lijn met de huidige richtlijn. Anderzijds is opsplitsen naar zowel klierstatus als gradering, tumorafmeting en leeftijd onzinnig gezien de kleine subgroepen die dan ontstaan. Daarnaast zijn wij van mening dat onderscheid tussen 1 versus 2-3 klieren niet evidence based is en niet de (internationale) richtlijnen volgt. In zowel de Rxponder als in Mindact studie is ook niet apart gekeken naar 1 versus 2-3 klieren. Wij stellen daarom voor dit onderscheid niet naar voren te laten komen in vergoeding voor zowel Oncotype als MammaPrint.

Met vriendelijke groet,

Machteld Wymenga | voorzitter



030-8990665 | secretariaat@nvmo.org |

Geachte mevrouw de Groot,

Bedankt voor de mogelijkheid om te reageren op dit standpunt. Excuus dat wij hiervoor te laat zijn, wij hebben nog enkele opmerkingen die wij graag willen delen. Wij hopen dat deze nog meegenomen kunnen worden in de besluitvorming.

- De MINDACT studie is voor de Mammaprint niet als geheel beoordeeld, maar als No en N1 groep apart. Dat is vreemd, want beide groepen zaten samen in de MINDACT study.
- De betrouwbaarheidsintervallen worden groter door het opsplitsen van de No en N1 groep. Apart doorkruisen deze BI's de non-inferiority grens.
- De betrouwbaarheidsintervallen van de mammaprint voor de gehele MINDACT study zijn niet gerapporteerd. Graag zouden we ZIN willen vragen om ook de BI's voor de gehele MINDACT populatie te rapporteren, inclusief de relatie met de non-inferioriteitsgrens.
- De redenatie om te komen tot de 3% non-inferioriteitsgrens is voor ons onnavolgbaar. Kan aanvullend onderbouwd worden waarom er is afgeweken in dit geval?
- Het is onduidelijk waarom er gekomen is tot een hoog risico op attrition bias in de mindact study. De PP analyse en ITT analyse geven eenzelfde resultaat. Cross-over en/of het niet krijgen van de toegewezen behandeling lijkt dus zeer weinig impact te hebben. Verzoek is om dit aan te passen.
- Het is voor de CieBAG onduidelijk waarom zowel 3% als een HR van 0,7 worden aangehouden aangezien 3% per definitie strenger is van 0,7. Verder is de NVMO bezig met het aanpassen van de criteria voor adjuvante behandeling, wij adviseren ZIN om te wachten met het definitief hanteren van klinische relevantiegrenzen tot dit besloten is.
- ZN vraagt zich af waarom de groepen binnen mamaprint apart zijn genomen, hierdoor wordt de 95%-BHI groter waardoor je boven de MCID van 3%, wanneer beide groepen samen worden genomen is dit mogelijk verschillend. Dit moet in de ogen van ZN beter worden uitgelegd.

Met vriendelijke groet,

Atse Huisman, apotheker
Beleidsadviseur Dure Geneesmiddelen



Zorgverzekeraars Nederland
Sparrenheuvel 16 | 3708 JE ZEIST



Referenties

1. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen: Zorginstituut Nederland, 2023; pagina's. Geraadpleegd op April 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
2. Zorginstituut Nederland. Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk). Diemen: Zorginstituut Nederland, 2011; pagina's. Geraadpleegd op November 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2011/01/20/medische-tests-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>.
3. IKNL (2023). Incidentie borstkanker. Retrieved Januari, 2023, from <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie>.
4. Marrone M, Stewart A and Dotson WD. Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genetics in Medicine* 2015; 17: 519-32.
5. Federatie Medisch Specialisten (2020). Borstkanker. Retrieved 18 november, 2022, from <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/algemeen.html>.
6. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.
7. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, et al. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007; 16: 1073-81.
8. Jansen SJ, Kievit J, Nooij MA, et al. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: is treatment worthwhile? *Br J Cancer* 2001; 84: 1577-85.
9. Warren M. Uncertainty, lack of control and emotional functioning in women with metastatic breast cancer: a review and secondary analysis of the literature using the critical appraisal technique. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19: 564-74.
10. de Boer M, Voogd A and Tjan-Heijnen V. Pleidooi voor selectief gebruik van de MammaPrint. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 2017; 161.
11. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2011; 343: d5928.
12. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021; 22: 476-88.
13. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
14. Zorginstituut Nederland. Standpunt MammaPrint. Diemen: Zorginstituut Nederland, 2018; pagina's. Geraadpleegd op Januari 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2018/09/27/standpunt-mammaprint-bij-vrouwen-met-vroeg-stadium-borstkanker-herbeoordeling>.
15. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 2336-47.
16. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2127-32.
17. Freidlin B and Korn EL. Stopping clinical trials early for benefit: impact on estimation. *Clin Trials* 2009; 6: 119-25.
18. NABON. NABON Breast Cancer Audit Jaarverslag Uitkomsten 2020. NABON, 2021; pagina's. Geraadpleegd op via <https://dica.nl/media/2790/NBCA%20jaarverslag%202020.pdf>.
19. Exact Sciences. Dossier Oncotype DX bij postmenopauzale vrouwen met vroeg stadium ER+, HER2-, N1 borstkanker en klinisch hoog risico. 2022.
20. Retèl VP, Byng D, Linn SC, et al. Cost-effectiveness analysis of the 70-gene signature compared with clinical assessment in breast cancer based on a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2020; 137: 193-203.

21. Berdunov V, Millen S, Paramore A, et al. Cost-effectiveness analysis of the Oncotype DX Breast Recurrence Score test in node-positive early breast cancer. *J Med Econ* 2022; 25: 591-604.
22. Berdunov V, Millen S, Paramore A, et al. Cost-effectiveness of the Oncotype DX Breast Recurrence Score test in postmenopausal women with node-positive early breast cancer based on the RxPONDER trial. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39: 534-.
23. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2353-60.
24. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
25. Zorginstituut Nederland. Standpunt Oncotype bij vroeg stadium borstkanker. Diemen: Zorginstituut Nederland, 2021: pagina's. Geraadpleegd op April 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2021/08/11/standpunt-oncotype-bij-vroeg-stadium-borstkanker>.